

肾移植术后妊娠受者全程健康管理单中心经验

艾亮 张盛 刘炼 王强 赵于军 万晶晶 成柯

【关键词】 肾移植; 妊娠; 健康管理

Study on the whole-course management of pregnant patients after renal transplantation

Ai Liang, Zhang Sheng, Liu Lian, Wang Qiang, Zhao Yujun, Wan Jingjing, Cheng Ke. Department of Transplantation, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 41000, China

Corresponding author: Cheng Ke, Email: Chke1972@163.com

【Key words】 Kidney transplantation; Pregnancy; Health management

随着肾移植的广泛开展,适龄肾移植女性受者生育意愿也日渐强烈^[1]。目前全球肾移植受者中生育期妇女和未成年女性占1/6,但仅有2%的肾移植术后育龄女性受者成功分娩^[2]。肾移植受者妊娠为高危妊娠,在母婴安全、移植肾功能以及排斥反应等方面仍面临巨大挑战。因此,如何提高肾移植术后育龄女性受者妊娠的安全性和成功率,同时尽量减小妊娠对移植肾功能的影响,成为我们迫切需要解决的问题。本研究通过回顾性分析中南大学湘雅三医院32例肾移植术后安全妊娠受者临床资料,总结其全程健康管理的单中心经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年1月至2019年12月,共32例肾移植术后妊娠受者从备孕至分娩后1个月在本院移植外科规律复查,肾移植手术时年龄(26±6)岁。其中术前透析28例,透析时间(4.6±1.3)年,未透析4例。均为首次单侧肾移植,供肾来源:亲属活体肾移植6例、心脏死亡器官捐献肾移植24例,脑死亡器官捐献肾移植2例。原发病:膜性肾病4例、多囊肾3例、IgA肾病2例、狼疮肾炎2例、糖尿病肾病1例、未知20例。术后免疫抑制剂方案:他克莫司+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)+泼尼松28例,环孢素+MMF+泼尼松4例。术后并发症:轻度

蛋白尿3例,移植肾功能延迟恢复9例,尿路感染1例,上述并发症经治疗后均控制良好。

1.2 妊娠前准备

目前本中心建议妊娠的女性标准包括4个一级指标及29个二级指标^[3]。32例受者中2例有流产史,其中药物流产1例、生化流产1例。均无家族遗传史。备孕期间环孢素血药浓度谷值维持在100~150 mg/L,他克莫司血药浓度谷值维持在5~8 mg/L。备孕前2~4个月将MMF改为咪唑立宾(50 mg/次,每12小时1次),泼尼松5 mg/d,同时使用地尔硫卓缓释胶囊(90 mg/次,每12小时1次)以提升CNI类药物血药浓度。妊娠前1例轻度蛋白尿伴高血压I级的受者降压方案为缬沙坦(80 mg/d),其余2例轻度蛋白尿者未予药物处理。

1.3 妊娠期和分娩后管理

妊娠28周前每2~4周(28周后改为每1~2周)复查血常规、肝肾功能、尿常规、24 h尿蛋白定量、免疫抑制剂血药浓度及移植肾超声,监测移植肾是否受压^[3]。同时重点关注CMV DNA定量及弓形虫病检测结果。妊娠28周后每天早中晚各测血压1次,自测并记录三餐前及餐后2 h血糖。及时根据血药浓度调整免疫抑制剂剂量。同时进行移植肾超声监测,评估移植肾因受压致积水风险。受者分娩后每2周随访1次,监测血药浓度、血清肌酐、尿素氮和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。观察受者先兆子痫、高血压、妊娠期糖尿病、感染和自然流产等妊娠并发症,以及早产、胎儿死亡和宫内发育迟缓等胎儿并发症发生情况。根据分娩方式、出生体质量、Apgar评分和生

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.02.008

基金项目: 湖南省自然科学基金(2018JJ2619)

作者单位: 410000 长沙,中南大学湘雅三医院移植外科

通信作者: 成柯, Email: Chke1972@163.com

长发育评估新生儿情况。如情况允许,待妊娠第34周后再进行分娩,以等待胎儿肺部发育完善。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 12.0 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量资料单因素方差分析比较妊娠前、妊娠期和分娩后移植肾功能指标,组间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

32例肾移植术后育龄女性受者均成功自然受孕,均为单胎妊娠。妊娠前体质指数(19.8 ± 1.5) kg/m^2 ,妊娠时平均年龄为(33 ± 5)岁。移植至妊娠间隔时间平均为(3.6 ± 1.3)年,其中1例 < 2 年,18例2~5年,13例 > 5 年。妊娠前高血压6例,蛋白尿3例,高血糖2例。孕期情况:高血压13例,蛋白尿7例,糖尿病5例,尿路感染13例,贫血11例。分娩前CNI剂量较妊娠前基础剂量增加(1.8 ± 0.8) mg/L 。均成功剖宫产,无死胎及流产,平均妊娠时间(35 ± 3)周,其中26例早产。32例受者妊娠前、妊娠期和分娩后血清肌酐和血尿素氮差异均无统计学意义($F = 1.59, 0.20$, P 均 > 0.05)。妊娠期受者eGFR水平为(89 ± 21) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,高于妊娠前和分娩后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分娩后受者eGFR水平与妊娠前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。3例受者分别于分娩后7、10和11个月出现移植肾功能不全,均予加强免疫抑制治疗,将咪唑立宾调整为MMF。其余受者妊娠期及分娩后随访过程中均未发生急性排斥反应及移植肾失功。

表1 32例肾移植育龄女性受者孕期前后肾功能情况($\bar{x} \pm s$)

时间	血清肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	血尿素氮 (mmol/L)	估算肾小球滤过率 [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]
妊娠前	92 ± 16	6.0 ± 1.7	85 ± 17^a
妊娠期	99 ± 16	6.2 ± 2.1	89 ± 21
分娩后	91 ± 8	6.4 ± 1.5	86 ± 16^a

注:与妊娠期相比,^a $P < 0.05$

32例新生儿平均出生体质量为(2520 ± 544) g ($1600 \sim 3200$ g),其中14例为低出生体质量儿(< 2500 g),Apgar评分均 ≥ 8 分,无畸形病例,遗传病项目筛查均无异常。均未母乳喂养,随访至2020年9月,平均年龄(41 ± 18)个月(8个月~7岁),均身体健康,学龄儿童暂未发现学习困难情况。

3 讨论

肾移植术后妊娠属于高危妊娠,孕妇、移植肾及胎儿均存在风险^[3-5]。既往多建议育龄女性受者采取安全有效的避孕措施,避免意外妊娠^[6]。但由于肾移植技术及产科技术的不断发展,以及女性受者自身迫切的生育愿望,如何解决这个问题变得尤为有意义。本中心32例肾移植术后妊娠均取得较好结果,总结经验如下。

(1)完善的妊娠前风险评估有助于降低妊娠风险^[7]。严格筛查出妊娠风险较高的受者,如:肾移植术后与妊娠间隔时间未超过1年,移植肾功能不稳定,家族有严重遗传病史,心肺功能不全,不能及时复查等。符合上述任意一项者,本中心均不建议妊娠。

(2)细致的孕前准备增加妊娠成功率。对于筛选出的适合妊娠受者,可进行有计划的妊娠^[8]。先将他克莫司或环孢素血药浓度调节稳定,妊娠前2~4个月改霉酚酸酯类为咪唑立宾(前者有明显致畸作用)。使用咪唑立宾后,CMV感染和BK病毒感染发生率低于使用霉酚酸酯类^[9],妊娠成功率增加,但应定期监测受者血药浓度及免疫功能,以防免疫抑制强度不足,同时注意尿酸和血常规变化情况,以便及早做出处置。

(3)妊娠全程的精细管理增加妊娠安全性。妊娠早、中期,受者自行监测生命体征及血糖,并详细记录^[10]。建议每2~4周复查血常规、肝肾功能、尿常规、24h尿蛋白定量、免疫抑制剂血药浓度及移植肾超声。对于妊娠早、中期蛋白尿受者,应及时关注血清肌酐及免疫抑制剂血药浓度变化,同时考虑既往终末期肾病原因。免疫功能监测是指通过检测外周血中主要免疫细胞的比例、数量和活性,评估机体当前的免疫状况,以指导调节免疫抑制剂剂量。本中心目前开展的免疫功能监测(流式法)主要检测7种细胞,包括总T细胞、 CD4^+ T细胞、 CD8^+ T细胞、NK细胞、B细胞、HLA-DR阳性单核细胞百分比及 CD64^+ 中性粒细胞,对精确使用免疫抑制剂有较好的临床指导作用。妊娠后期,建议每1~2周复查1次,此时随着液体负荷的上升,免疫抑制剂血药浓度可能会出现较大波动,应及时调整剂量。此外,注意预防产科并发症(如高血压、尿路感染和贫血等),复查频率应根据受者自身情况进行调整^[11]。

(4)多学科共同合作是成功妊娠的关键因素。

全程需与妇产科、内分泌科、新生儿科和输血科等进行紧密、有效的多学科合作,发现异常应及时进行治疗。如出现孕妇重度子痫、移植肾功能急性受损、胎儿宫内窘迫和发育畸形可能等高危因素^[12],应多学科会诊决定是否终止妊娠。同时由于移植肾的特殊位置,本中心建议选择剖宫产以降低分娩风险。在产前协助产科团队完善手术计划,并考虑术前影像学检查再次确认移植肾位置,以预防剖宫产术中可能带来的移植肾损伤。分娩完成后由于血容量变化较大,应密切监测移植肾功能及免疫抑制剂血药浓度。

本研究32例受者妊娠前至分娩后移植肾功能稳定。新生儿Apgar评分均 ≥ 8 分,无畸形病例,遗传病项目筛查均无异常,低出生体质量儿较多,与早产关系密切。鉴于免疫抑制剂的使用,我们不建议新生儿母乳喂养。本研究随访至婴幼儿期和学龄期生长发育均正常,均无学习障碍。

总之,有生育意愿的肾移植受者通过严格的孕前风险评估,有计划的备孕以及妊娠后规律复查,全程精细化管理,多学科紧密合作,可有效增加肾移植术后妊娠的安全性。但妊娠对移植肾、受者及新生儿远期状况是否有不利影响,还有待继续追踪观察。

参 考 文 献

1 Hortu I, Arı SA, Akdemir A, et al. Perinatal outcomes of renal transplant pregnancies: a 22-year experience at a single tertiary referral center [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(17): 3028-3034.

2 Blume C, Pischke S, Von Versen-Hoyneck F, et al. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(8): 1123-1136.

3 Bachmann F, Budde K, Gerland M, et al. Pregnancy following kidney transplantation - impact on mother and graft function and focus on children's longitudinal development [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 376.

4 Vijayan M, Pavlakis M. Pregnancy and the kidney transplant recipient [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(6): 494-500.

5 Tebet JLS, Kirsztajn GM, Facca TA, et al. Pregnancy in renal transplant patients: Renal function markers and maternal-fetal outcomes [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 15: 108-113.

6 汪逊, 钱智敏, 许明. 女性肾移植患者术后妊娠的相关问题思考 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(10): 1077-1080.

7 Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation [J]. *Clin Transpl*, 2010: 65-85.

8 Amine BHH, Haythem S, Kais H, et al. Pregnancy after renal transplantation: a retrospective study at the military hospital of Tunis from 1992 to 2011 [J]. *Pan Afr Med J*, 2017, 28: 137.

9 Lee D, Kim HY, Lee JH, et al. Long-term survival analysis of kidney transplant recipients receiving mizoribine as a maintenance immunosuppressant: A single-center study [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(8): 2637-2642.

10 Mahmoud T, Mujaiel K, Attia H, et al. Triplet pregnancy in a diabetic mother with kidney transplant: case report and review of the literature [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 1): 139-146.

11 Beatrice P, Heidi M. Caring for the pregnant kidney transplant recipient [J]. *Clinical Transplantation*, 2011, 25(6): 821-829.

12 Itabashi Y, Ohashi Y, Muramatsu U, et al. Association between the fertile period and live birth post kidney transplantation: A retrospective single-center cohort study [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(5): 1068-1072.

(收稿日期: 2020-10-26)

(本文编辑: 杨扬)

艾亮, 张盛, 刘炼, 等. 肾移植术后妊娠受者全程健康管理单中心经验 [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2020, 15(2): 105-107.