

儿童肾移植受者免疫抑制治疗的现状与挑战

孔繁森^{1*}, 杨舒媛¹, 严早航¹, 武梅芳¹, 温 晟^{1,2}, 华 焱^{1,2#}

¹重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 结构性出生缺陷与器官修复重建重庆市重点实验室, 儿童泌尿生殖发育与组织工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月14日

摘 要

相比透析, 肾移植是终末期患儿最佳的治疗方式, 而免疫抑制治疗则是改善移植受者和移植肾存活率必不可少的手段。但由于儿童在生理、心理、免疫状态、器官功能、原发病等方面与成人存在差异, 甚至是不同年龄段的儿童身体状态都存在差异, 这就需要在移植术后要有针对性的选择免疫抑制剂及免疫方案。本文从儿童肾移植免疫抑制的现状、当前面临的挑战等方面进行探讨, 提高有关个性化用药的思考, 以期优化儿童肾移植的免疫抑制管理, 以提高儿童移植肾长期存活率、降低慢性排斥反应发生率和避免免疫抑制的并发症。

关键词

儿童肾移植, 免疫抑制, 免疫诱导, 免疫维持, 免疫监测, 个性化用药

Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients: Current Status and Challenges

Fansen Kong^{1*}, Shuyuan Yang¹, Zaohang Yan¹, Meifang Wu¹, Sheng Wen^{1,2}, Yi Hua^{1,2#}

¹Department of Urology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Structural Birth Defect and Reconstruction, Children Urogenital Development and Tissue Engineering of Chongqing Education Commission of China, Chongqing

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 14th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孔繁森, 杨舒媛, 严早航, 武梅芳, 温晟, 华焱. 儿童肾移植受者免疫抑制治疗的现状与挑战[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1441-1446. DOI: 10.12677/acm.2025.1541077

Abstract

Compared to dialysis, kidney transplantation remains the optimal therapeutic approach for children with end-stage renal disease, while immunosuppressive therapy is indispensable for improving graft and patient survival rates. However, significant differences between children and adults in physiological maturity, psychological development, immune status, organ function, and underlying diseases—as well as distinct physiological characteristics across different pediatric age groups—necessitate personalized selection of immunosuppressive agents and protocols in the post-transplant period. This review examines the current landscape of immunosuppression in pediatric kidney transplantation, highlights persistent challenges in clinical practice, and proposes strategies to refine individualized therapeutic approaches. By optimizing immunosuppressive management, we aim to enhance long-term graft survival, reduce the incidence of chronic rejection, and minimize complications associated with over- or under-immunosuppression in this vulnerable population.

Keywords

Pediatric Kidney Transplantation, Immunosuppressive Therapy, Immune Induction, Immune Maintenance, Immune Monitoring, Personalized Pharmacotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是指各种原因引起的肾脏结构和功能障碍的慢性进展性疾病。随着其发病率的不断上升,已然成为全世界关注的公共健康问题之一。全球范围来看,儿童 CKD 患病率为 14.9~118.8/1,000,000 [1]。由于其病情隐匿,早期症状不明显,并且我国医疗资源分布不均,部分偏远地区诊疗意识不足,大部分 CKD 患儿在确诊时已发展为(End-Stage Renal Disease, ESRD)。传统的肾脏替代疗法,不仅给家庭带来沉重的经济负担,更严重影响患儿的身心健康和生长发育,不利于患儿今后的发展,给家庭带来诸多困扰。目前,儿童肾移植是终末期肾病患儿的最佳治疗方法,给患儿提供生长发育条件的同时,极大的提高患儿的生存质量。

1963 年, Joseph Murray 和 David Hume 团队完成了世界上第一例儿童肾移植手术,开创了儿童肾移植的先河。在早期的实践中,对儿童这类特殊人群的认识不足,缺乏相关移植经验,儿童受者较成人有较高的移植肾丢失率,一度被认为是移植的禁忌症[2]。随着医疗水平的提升及对儿童肾移植认知的深入,摒弃了“成人肾移植缩小版”的传统观念,更重要的是新型免疫抑制剂的广泛应用,显著提高了儿童肾移植的成功率与长期生存率。

2. 免疫抑制的现状

2.1. 免疫抑制诱导治疗

急性排斥反应(Acute Rejection, AR)是肾移植术后重要检测指标。在过去的 20 年里,诱导治疗已成为免疫抑制方案的标准组成部分,极大的降低肾移植后 AR 的风险[3]。目前临床上常用的免疫诱导药物有

白细胞介素-2 受体拮抗剂(Interleukin-2 Receptor Antagonist, IL-2RA)和淋巴细胞清除性抗体, 关于两者的疗效和安全性的比较性研究层出不穷。国外有研究显示, 后者在降低排斥反应、移植物丢失和患者死亡的复合终点上表现更优, 但巨细胞病毒(hCMV)感染、肿瘤复发等相关并发症较高[4]。在美国, 耗竭 T 细胞的抗体作为儿童受者首选的免疫诱导治疗药物。而 IL-2RA 在欧洲和澳大利亚更受青睐[4]。2023 年, 国内五大儿童移植中心数据显示, IL-2RA 诱导组(362 例)移植后 1 年的 AR 发生率为 12.7% (46/362), 显著低于淋巴细胞清除性抗体诱导治疗组(463 例)的 20.1% (93/463), 组间比较, 差异有统计学意义($P=0.005$) [5]。由于儿童免疫系统尚未发育完全, 对感染的抵抗力较弱, 在选择免疫抑制剂时需要考虑其对感染风险的影响。因此对儿童受体来说, IL-2RA 不失为更好的选择。

2.2. 维持期免疫抑制治疗

在过去几十年里, 免疫抑制维持治疗取得了巨大进展, 联合用药方案已达成普遍共识, 通常为 CNI、抗细胞增殖类药物、糖皮质激素三大类中的一种药物进行组合[3]。这些联合方案既可以达到协同免疫抑制疗效, 降低 AR 的发生率, 也可以降低单个用药的副作用。

2.2.1. CNI 类药物

钙调神经蛋白抑制剂(Calcineurin Inhibitor, CNI)类药物的出现是现代药物的重大突破, 主要用于器官移植后的免疫抑制治疗, 也可用于某些难治性自身免疫系统疾病。其代表药物主要有环孢素(Cyclosporine, CsA)和他克莫司(Tacrolimus, FK506)等。尽管两种药物间死亡率、感染、高血压方面并无显著差异, 但 FK506 还可对 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-9 与 IL-10 等细胞因子, 及 IL-2R 表达进行抑制, 且可对特异性 T 辅助细胞与 T 辅助细胞依赖的 B 细胞增生进行抑制, 疗效可达到 CsA 的 10~100 倍, 具备更为强大的免疫抑制功效。因此, 儿童肾移植患儿首选 FK506 作为一线 CNI 类药物用于移植术后免疫抑制[6][7]。但其在临床上存在较大的个体内、个体间变异, 这种变异特征在儿童中更为明显。在儿童的生长发育中, 机体状态、免疫功能等方面在不断地变化, 而且较高表达的药物代谢酶使 FK506 清除率较高, 进而影响其治疗效果和安全性。

近年来, 为实现更精准的个体化治疗, 国内外学者积极探索, 提出了多种个体化用药模型, 包括群体药动学(Population Pharmacokinetics, PPK)模型、生理药动学(Physiologically-based Pharmacokinetics, PBPK)模型、机器学习(Machine Learning, ML)模型、多元线性回归(Multiple Linear Regression, MLR)模型等[8]。这些模型在预测他克莫司血药浓度以及优化给药方案方面, 各自展现出独特的优势与价值。鉴于儿童独特的生理药理学特点, 单一的建模方法往往难以全面满足儿童他克莫司个体化治疗的需求。因此, 未来的研究趋势极有可能是将多种建模方法有机结合, 充分发挥各自的优势, 综合考量儿童的年龄、体重、身体发育状况、遗传因素等多方面因素, 为儿童他克莫司的个体化精准治疗提供更为坚实有力的支持, 从而提高儿童肾移植受者的治疗效果和生活质量。

2.2.2. 抗细胞增殖类药物

霉酚酸(Mycophenolic Acid, MPA)类药物是一种相对特异性的人类淋巴细胞抑制剂。它通过非竞争性地结合次黄嘌呤核苷酸脱氢酶阻断了 T/B 淋巴细胞的嘌呤从头合成途径, 而其他细胞可以利用补救途径进行嘌呤合成, 从而发挥“选择性”抑制免疫细胞增殖的作用。早期足量的暴露对预防肾移植患儿发生 AR 至关重要[3]。根据 OPTN/SRTR 2023 年度数据报告显示: 约有 91.2% 的儿童肾移植受者接受 MPA 的免疫抑制治疗, 是目前临床上最常用的抗细胞增殖药物[9]。MPA 最常见的副作用为腹泻、呕吐、骨髓移植、感染等。特别 6 岁以下儿童肾移植受者似乎比其余年龄段儿童肾移植受者和成人胃肠道不良反应的发生率更高, 这可能由于 6 岁以下儿童肾移植受者具有更快的清除率, 要想达到治疗暴露量往往需要更高的

剂量[10]。

除 MPA 类药物外,咪唑立宾(Mizoribine, MZR)也被用于初始免疫抑制治疗方案。国内目前使用 MZR 作为初始方案的研究较少,在日本应用较为广泛。一份有关 MZR 和 MPA 药物疗效和安全性的荟萃分析显示,两者在肾移植抗排斥疗效、骨髓移植和肝损伤发生率上无显著差异,尽管 MZR 组胃肠道紊乱和巨细胞病毒感染发生率较低,但高尿酸血症发生率较高[11] [12]。鉴于 MZR 在胃肠道耐受性方面的优势,它可作为肾移植受者腹泻的替代治疗选择,有助于提高患儿的治疗依从性。

2.2.3. 糖皮质激素

糖皮质激素作为传统的免疫抑制剂,在器官抑制免疫治疗上曾有不可替代的地位,但长期服用激素所导致的生长发育迟缓、高血压、血脂代谢异常、骨质疏松等不良反应不容忽视。因此,肾移植术后激素的撤减是近些年的热点话题。目前有三种儿童肾移植激素减撤方案:晚期激素减撤,无激素\早期激素减撤和中期减撤。研究表明,激素撤除方案虽然会使 AR 的发生率有所上升,但对患者生存率及移植肾存活率并无负面影响[13]。值得一提的是,该方案可显著改善儿童受者生长发育,因此目前在儿童肾移植中越来越倾向于早期撤除激素[10]。对于活体肾源、接受淋巴细胞清除性抗体诱导免疫、原发病为非免疫性因素的患儿在 CNI 及 MPA 浓度达到目标治疗范围内,更适宜激素撤减的免疫方案。对于原发病为免疫性疾病,尤其是像 IgA 肾病这类具有较高复发风险的患儿,在进行激素撤减时需格外慎重[14]。对于非初次肾移植患儿几乎不可能做到激素的撤减,现已证实重复移植是急性排斥最显著的相关因素[15]。临床上需要综合评估患儿的基础疾病、免疫状态、移植背景以及前期治疗反应等多方面因素,制定出个体化的激素撤减方案,同时密切监测患儿的各项指标变化,及时发现并处理可能出现的复发迹象,以保障患儿的治疗效果和肾脏功能。

3. 免疫抑制的现状

3.1. 儿童群体的特殊性

儿童的免疫系统尚未发育成熟,主要表现为幼稚 T 细胞数量较多,成熟 B 细胞数量较少,辅助性 T 细胞亚群存在偏态性免疫反应,以及成熟的树突状细胞数量不足等。理论上儿童受者排斥反应发生率低于成人,可事实并非如此[16]。根据 OPTN/SRTR 2023 年度数据报告显示:儿童肾移植受者 1 年内 AR 发生率为 9.6%~14.1%,而成人受者 AR 发生率为 5.1%~8.0% [9]。可能是因为儿童受者比成人受者更容易出现免疫不足。这一矛盾现象可能与儿童特有的免疫抑制管理挑战密切相关,包括药物代谢速率快、激素撤减策略的个体化需求,以及免疫抑制剂暴露不足等问题。

3.2. 服药依从性: 隐匿的临床风险

在复杂的免疫抑制背景下,服药依从性差的问题进一步加剧了儿童受者的治疗困境[17]。儿童受者由于心智发育尚未成熟,自制力相对较弱,容易出现服药遗忘的情况。此外,部分患儿在与同龄人相处时,因自身差异而产生心理负担,进一步加重了抵触情绪,尤其是在青春期的患儿中,这种心理变化尤为显著,从而对服药依从性产生严重影响。Dobbels 等人通过对多项研究的系统综述发现,约 14.4%的移植物丢失和 23.2%的晚期急性排斥反应与非依从性相关。尤其值得关注的是,针对青少年的研究显示,非依从性导致的移植物丢失率更高,达到 31.8%,明显高于混合人群的 14.1%。这一结果提示在青少年肾移植患者的管理中,提高依从性可能是改善移植结局的关键因素[18]。

为应对这一挑战,临床实践中需采取多维度干预措施。一方面,通过加强患儿的心理建设,帮助他们缓解因自身差异带来的心理负担,尤其是针对青春期患儿的心理特点,提供更为精准的心理支持。另一方面,也在不断完善网络随访系统平台,定期线上开展健康教育,通过互联网技术实现患儿家属与医

生的实时沟通、数据上传和健康资讯推送,有效提升了随访效率和患者管理质量。这些措施不仅有助于提高患儿的服药依从性,还为移植后的长期管理提供了有力支持。

3.3. 免疫监测技术的革新方向

目前临床上使用的免疫抑制剂种类众多,尽管对其作用机理及治疗靶点已有较为深入的探索,但此类药物具有多向性效应,不仅对免疫系统产生多层面干扰,还可能损害多种细胞的功能与生理活性,最终引发非特异性靶向作用(脱靶效应),导致骨髓移植、肝肾毒性等不良反应[10][19]。因此在免疫抑制过度及免疫抑制不足实现个体化平衡至关重要。目前,临床上的免疫检测手段主要包括免疫抑制药物血药浓度及移植肾功能的状态评估。这些方法虽然能在一定程度上反应儿童受者的免疫状态,但仅能作为间接指标,探寻具有更高敏感度和特异度,能更早检测到移植肾的临床免疫反应及移植肾功能变化的监测指标迫在眉睫。

近年研究聚焦多种新型生物标志物开发:供体来源细胞游离DNA(donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA)、T细胞亚群分型、细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)、微小核糖核酸(micro RNA, miRNA, miR)、尿酶等均表现出潜在的应用价值[20]。然而,这些检测方法大多成本较高,临床验证周期长等现实困境,且不同标志物的生物学意义与检测技术标准化仍存在争议。未来研究需整合多组学数据与人工智能技术,构建动态监测体系,有望实现排斥反应与免疫抑制失衡的精准预测,从而实现真正的个体化管理。

4. 总结和展望

当下儿童群体的特殊性、免疫抑制药物及方案的选择、个体化用药、免疫监测等难题困扰着临床医师。我国儿童肾移植虽发展迅速,但起步较晚,缺乏儿童受者远期移植肾功能及生存状况等资料,儿童肾移植专科化道路任重道远。其次儿童肾移植的进展离不开免疫研究的进展。相信不久的将来,更精准、副作用更小的免疫抑制药物将会面向临床,同时通过对免疫系统更深入的研究,有望实现个性化的免疫抑制治疗,综合考量患儿的免疫状态和基因特征,制定最适合的用药方案,延长移植肾的生存时间。加快构建“移植医学-临床药学-心理学”跨学科协作体系,进一步优化药物剂量及方案,增强其服药依从性,减少其不良反应,帮助患儿更好地适应移植后的生活。同时各移植中心应加强联系,通过搭建国家级儿童肾移植病例数据库及智能随访平台,打破信息孤岛效应,实现术后全周期管理的标准化与动态追踪,为儿童肾移植诊疗质量提升及并发症防控提供循证医学支持。

参考文献

- [1] 余心逸,熊华莹,王墨,等. 中国儿童慢性肾脏病早期筛查临床实践指南(2021 版)计划书[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(1): 1-5.
- [2] Verghese, P.S. (2016) Pediatric Kidney Transplantation: A Historical Review. *Pediatric Research*, **81**, 259-264. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.207>
- [3] 中华医学会器官移植学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会. 中国肾脏移植受者免疫抑制治疗指南(2023 版) [J]. 中华器官移植杂志, 2024, 45(10): 645-663.
- [4] Bakr, M.A., Nagib, A.M. and Donia, A.F. (2014) Induction Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation*, **12**, 60-69. <https://doi.org/10.6002/ect.251iver.158>
- [5] 陈刚. 儿童肾移植术后急性排斥反应的特点及思考[J]. 中华器官移植杂志, 2023, 44(2): 65-67.
- [6] Dharnidharka, V.R., Fiorina, P. and Harmon, W.E. (2014) Kidney Transplantation in Children. *New England Journal of Medicine*, **371**, 549-558. <https://doi.org/10.1056/nejmra1314376>
- [7] Rusai, K. and Szabo, A.J. (2014) Recent Developments in Kidney Transplantation in Children. *Current Opinion in Organ Transplantation*, **19**, 381-386. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000102>
- [8] 沈黎, 李智平. 儿童他克莫司个体化给药模型的研究进展[J]. 中国药房, 2025, 36(1): 124-128.

-
- [9] Schladt, D.P. and Israni, A.K. (2025) OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Introduction. *American Journal of Transplantation*, **25**, S11-S21. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2025.01.019>
- [10] Balani, S.S., Jensen, C.J., Kouri, A.M. and Kizilbash, S.J. (2021) Induction and Maintenance Immunosuppression in Pediatric Kidney Transplantation—Advances and Controversies. *Pediatric Transplantation*, **25**, e14077. <https://doi.org/10.1111/ptr.14077>
- [11] Chen, J., Liu, H., Yin, W., Xu, Z., Chen, Z. and Yiu, W. (2022) The Efficacy and Safety of Mizoribine versus Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, **2022**, Article ID: 5717068. <https://doi.org/10.1155/2022/5717068>
- [12] Akiyama, T., Okazaki, H., Takahashi, K., Hasegawa, A., Tanabe, K., Uchida, K., *et al.* (2004) Mizoribine in Combination Therapy with Tacrolimus for Living Donor Renal Transplantation—Analysis of a Nationwide Study in Japan. *Transplantation*, **78**, 256-257. <https://doi.org/10.1097/00007890-200407271-00678>
- [13] Krämer, B.K., Klinger, M., Vítko, Š., Glyda, M., Midtvedt, K., Stefoni, S., *et al.* (2012) Tacrolimus-Based, Steroid-Free Regimens in Renal Transplantation: 3-Year Follow-Up of the ATLAS Trial. *Transplantation*, **94**, 492-498. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31825c1d6c>
- [14] Kukla, A., Chen, E., Spong, R., Weber, M., El-Shahawi, Y., Gillingham, K., *et al.* (2011) Recurrent Glomerulonephritis under Rapid Discontinuation of Steroids. *Transplantation*, **91**, 1386-1391. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31821bf157>
- [15] Nehus, E., Liu, C., Hooper, D.K., Macaluso, M. and Kim, M. (2015) Clinical Practice of Steroid Avoidance in Pediatric Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **15**, 2203-2210. <https://doi.org/10.1111/ajt.13270>
- [16] Sharma, A., Taverniti, A., Graf, N., Teixeira-Pinto, A., Lewis, J.R., Lim, W.H., *et al.* (2020) The Association between Human Leukocyte Antigen Eplet Mismatches, De Novo Donor-Specific Antibodies, and the Risk of Acute Rejection in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1061-1068. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04474-x>
- [17] Ettenger, R., Albrecht, R., Alloway, R., Belen, O., Cavaillé-Coll, M.W., Chisholm-Burns, M.A., *et al.* (2018) Meeting Report: FDA Public Meeting on Patient-Focused Drug Development and Medication Adherence in Solid Organ Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*, **18**, 564-573. <https://doi.org/10.1111/ajt.14635>
- [18] Dobbels, F., Ruppert, T., De Geest, S., Decorte, A., Van Damme-Lombaerts, R. and Fine, R.N. (2009) Adherence to the Immunosuppressive Regimen in Pediatric Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Pediatric Transplantation*, **14**, 603-613. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x>
- [19] Ettenger, R. and Sarwal, M.M. (2005) Mycophenolate Mofetil in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation*, **80**, S201-S210. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000186957.32801.c0>
- [20] 高悦欣, 郭磊钢, 李琳, 等. 实体器官移植免疫风险评估及监测方法进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2025, 13(1): 60-66.