

·临床研究·

妊娠合并肾移植术后的妊娠结局分析

祝彩霞, 王马列, 杨娟, 袁林静, 牛刚
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨妊娠合并肾移植术后的患者的妊娠结局。【方法】回顾性分析2015年1月至2021年5月在中山大学附属第一医院住院分娩的12例妊娠合并肾移植术后的患者的临床资料,并随访妊娠结局。【结果】12例肾移植术后患者中,3例足月分娩,9例未足月分娩。患者平均分娩年龄(32.3±4.5)岁,距离肾移植平均时间为(63.3±34.7)月,平均分娩孕周为(34.8±2.3)周。所有患者孕期的免疫抑制方案为他克莫司+泼尼松+硫唑嘌呤,孕期监测他克莫司血药浓度均在有效范围,其中6例患者孕早期吗替麦考酚酯更换为硫唑嘌呤。12例患者中7例妊娠晚期并发子痫前期,妊娠期糖尿病3例,中度贫血4例,轻度贫血2例,中央性前置胎盘1例。剖宫产11例,阴道分娩1例,均无产后出血和产褥感染,其中2例患者在产后42 d复查肾功能,出现移植肾功能不全,需透析治疗。12例新生儿均为单胎活产,平均出生体质量为(2 348±698.8) g,低出生体质量儿7例,转NICU 8例,出生时均无出生缺陷,平均住院天数14 d,均为人工喂养,随访中生长发育指标均达标,未发生免疫系统缺陷。【结论】肾移植术后妊娠是高危妊娠,需在多学科协作诊疗团队密切监护下,制定个体化的精准治疗方案,选择适当的妊娠时机、严密母胎监护,适时终止妊娠,方可改善妊娠合并肾移植术后的患者的妊娠结局。

关键词:肾移植;妊娠;围产结局;妊娠并发症

中图分类号:R699.2;R714 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2021)06-0900-06

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0611

Obstetric Outcomes in Kidney Transplant Recipients

ZHU Cai-xia, WANG Ma-lie, YANG Juan, YUAN Lin-jing, NIU Gang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: NIU Gang; E-mail: niugang@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To explore the obstetric outcomes of pregnancies in women with kidney transplant.【Methods】A retrospective study was done on 12 kidney transplant recipients who gave birth in the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University between January 2015 and May 2021. The clinical data and obstetric outcomes were analyzed.【Results】Among 12 kidney transplant recipients, 3 had full-term births and 9 preterm births. The mean maternal age was (32.3±4.5) years, with a mean period of (63.3±34.7) months after kidney transplantation. The mean gestation at birth was (34.8±2.3) weeks. All the recipients received tacrolimus, prednisone and azathioprine for immunosuppression during pregnancy, with effective range of tacrolimus blood concentration. Of 12 recipients, 6 switched from use of mycophenolate mofetil before pregnancy to Azathioprine in the first trimester. There were 7 cases of preeclampsia in the third trimester, 3 gestational diabetes mellitus, 4 moderate anemia, 2 mild anemia and 1 central placenta previa. Eleven cases had cesarean sections and one had vaginal spontaneous delivery. No case suffered postpartum hemorrhage and puerperal infection. Two cases developed renal graft dysfunction requiring hemodialysis 42 days after delivery. All the 12 live births were singleton and

收稿日期:2021-07-04

基金项目:国家自然科学基金(81702550)

作者简介:祝彩霞,博士,主治医师,研究方向:妇产科学,E-mail: zhucx3@mail.sysu.edu.cn;牛刚,通信作者,E-mail: niugang@mail.sysu.edu.cn

the mean birth weight was (2 348±698.8) g, with 7 with low birth weight and 8 transferred to neonatal intensive care unit (NICU). All the newborns showed no birth defect and their average length of hospital stay was 14 days. They were artificially fed and no abnormality was found in their physical development, intelligence and immune system during follow-up. 【Conclusion】 Due to the high risk of pregnancy after kidney transplantation, multidisciplinary collaborative and individualized precise diagnosis and treatment are encouraged. The optimal pregnancy timing, close maternal/fetal monitoring and timely pregnancy termination could improve the obstetric outcomes in kidney transplant recipients.

Key words: kidney transplantation; pregnancy; obstetric outcome; pregnancy complication

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(6): 900-905]

肾移植是终末期肾病患者的重要治疗手段,术后肾功能的逐渐改善,下丘脑-垂体-卵巢轴功能恢复,育龄女性排卵情况趋于正常,受孕机会增加。近年来,随着肾移植技术的成熟、术后近、远期的监护和辅助生殖技术的进步,肾移植术后的育龄女性妊娠率逐渐增多^[1]。美国自1991年起建立国家移植妊娠登记处(National Transplantation Pregnancy Registry, NTPR),收集登记肾移植术后女性的妊娠和生育情况。目前,国内缺乏对肾移植术后妊娠的系统登记和大样本回顾性研究。肾移植术后妊娠是高危妊娠,不良妊娠结局和移植肾功能受损风险增加^[2],需要多学科团队协作诊疗,妊娠期和产褥期管理方面具挑战性,因此,肾移植术后妊娠的回顾性研究有助于总结诊治经验,优化妊娠期和产褥期管理,有利于改善妊娠结局。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2015年1月1日至2021年5月30日期间在中山大学附属第一医院住院分娩的妊娠合并肾移植术后的孕妇共12例。12例患者术后月经周期规律,孕前均定期在移植科随诊,监测肾功能正常、血压控制良好。患者妊娠时间距离肾移植时间间隔均3年及以上,其中11例为自然受孕,1例行辅助生殖受孕。研究已征得患者知情同意,并经过伦理委员会的批准(伦理批号[2017]222号)。

1.2 方法

根据肾移植术后妊娠的诊治规范对12例患者进行孕期管理,孕妇进行产前检查的同时移植科随诊,持续监测血压、尿常规、24 h尿蛋白定量、肝、肾功能、免疫抑制剂血药浓度、胎儿生长评估和泌尿系超声检查评估肾脏情况,妊娠期和围分娩期进行

产科、肾内科、移植科、麻醉科和新生儿科共同协作诊疗(MDT),根据病情需要及时调整治疗方案。回顾性分析12例妊娠合并肾移植术后患者妊娠期情况,包括妊娠期合并症或并发症、肾功能如尿素氮、肌酐和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rates, eGFR),其中eGFR的估算算式:eGFR (mL/min·1.73 m²)=186×血肌酐^{-1.154}×年龄^{-1.154}×[体质量×0.742]^{1.233}。记录分娩孕周、分娩方式、新生儿出生体质量、新生儿Apgar评分、产后出血量。产后出血量指胎儿娩出后24 h内阴道出血量,其中经阴道分娩的产后24 h内阴道出血量大于500 mL,剖宫产的产后24 h内阴道出血量大于1 000 mL,称为产后出血。

1.3 统计学方法

数据均采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,其中符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)和中位数(下四分位数~上四分位数) $M (P_{25} \sim P_{75})$ 表示,计数资料以频数表示。

2 结果

2.1 一般情况

12例孕妇肾移植平均年龄(26.7±5.4)岁,中位数26(21~30)岁,妊娠距离肾移植平均时间为(63.3±34.7)月,中位数48(45~62)月;平均分娩年龄为(32.3±4.5)岁,中位数31(30~35)岁,均为单胎活产;平均分娩孕周为(34.8±2.3)周,中位数34(33~37)周。12例孕妇中有5例是经产妇,其余7例均为初产妇。

2.2 诊治情况

12例单胎活产的肾移植术后患者孕早期超声胎儿颈项透明层(NT测量值正常),其中11例患者孕早期血清学筛查提示低风险,1例行产前诊断提

示胎儿染色体异常[$\text{arr}2\text{q}13(110,504,318-111,365,996)\text{X}3$],孕期超声提示胎儿发育与孕周相符。12例单胎活产的患者孕期免疫抑制方案为他克莫司+强的松+硫唑嘌呤,其中11例孕期监测他克莫司血药浓度均在有效范围,第11例患者孕晚期他克莫司血药浓度持续降低;12例单胎活产的患者中6例孕前免疫抑制方案为他克莫司+强的松+吗替麦考酚酯,孕早期吗替麦考酚酯更换为硫唑嘌呤。12例单胎活产的患者中5例患者(例4、例5、例7、例8和例9)移植后合并肾性高血压,予降压治疗,孕前血压控制稳定,其中例4、例5和例9孕晚期出现慢性高血压并发子痫前期,余有4例患者

孕前血压正常,孕晚期出现子痫前期。4例患者孕前有尿蛋白(+),孕期尿蛋白发展为(2+)-(3+);12例单胎活产患者中有7例孕期尿蛋白(-)。妊娠期糖尿病(GDM)3例,均以饮食和运动治疗控制血糖,中度贫血4例、轻度贫血2例、边缘性前置胎盘伴胎盘植入1例(表1)。12例单胎活产的患者孕前平均eGFR为90.65,中位数90.2(56.6~111.1),分娩前平均eGFR为64.38,中位数64.2(47.0~77.0),产后6周平均eGFR为71.28,中位数70.3(60.5~88.0)。12例患者中2例(例2和例12)产后出现移植肾功能不全,需透析治疗。

表1 妊娠合并肾移植术后患者的临床特点

Table 1 Clinical characteristics and obstetric outcomes of kidney transplant recipients

No.	Age / years	Period / months ¹⁾	Immunosuppressive therapy regimen	Complications
1	34	156	Tac+Pre+Aza	Preeclampsia; moderate anemia
2	31	48	Tac+Pre+Aza	Preeclampsia; moderate anemia; GDM; renal allograft insufficiency
3	42	60	Tac+Pre+Aza	Preeclampsia; mild anemia
4	39	48	Tac+Pre+Aza	Renal hypertension complicated with preeclampsia; GDM; placenta previa
5	32	55	Tac+Pre+Aza	Renal hypertension complicated with preeclampsia
6	30	44	Tac+Pre+Aza	Preeclampsia
7	35	43	Tac+Pre+Aza	Renal hypertension
8	30	60	Tac+Pre+Aza	Renal hypertension
9	26	70	Tac+Pre+Aza	Renal hypertension complicated with preeclampsia
10	31	36	Tac+Pre+Aza	Fetal distress;
11	30	45	Tac+Pre+Aza	Renal allograft rejection
12	28	108	Tac+Pre+Aza	Moderate anemia

Period of between pregnancy after renal transplantation. Tac: tacrolimus; Pre: prednisone; Aza: azathioprine; GDM: gestational diabetes mellitus.

2.3 妊娠结局

12例单胎活产的患者包括3例足月分娩和9例未足月分娩;其中阴道分娩1例,剖宫产11例,剖宫产指征包括:子痫前期(例1、例2、例3、例5、例6)、前置胎盘伴胎盘植入(例4,合并子痫前期)、胎儿窘迫(例10)、肾性高血压(例7、例8)、移植肾排斥反应(例11)、移植肾功能不全(例12),见表2。平均24h阴道出血量为(393.8±94.85)mL,中位数380(350~410)mL,均无产后出血和产褥感染。12例分娩的新生儿均为单胎,早产儿9

例,足月儿3例,平均出生体质量为(2 347±698.8)g,中位数2 130(1 930~3 040)g,低出生体质量儿7例。新生儿1、5和10 min Apgar评分1例(例6)4分-9分-9分、1例(例10)8分-9分-10分和3例(例3、例5和例11)9分-10分-10分,其余均为10分-10分-10分。新生儿轻度窒息1例,转NICU 8例,出生时均无出生缺陷,平均住院天数14 d,均为人工喂养,随访中生长发育指标均达标,未发生免疫系统缺陷。

表2 妊娠合并肾移植术后患者的妊娠结局

Table 2 Obstetric outcomes of kidney transplant recipients

No.	Gestational age at birth / weeks	Delivery mode	Indications for cesarean section	Birth weight/g	Apgar scores at 1 – 5 – 10 min	NICU admission
1	37	CS	Preeclampsia	3 040	10-10-10	No
2	35 ⁺¹	CS	Preeclampsia; renal allograft insufficiency	1 990	10-10-10	Yes
3	34	CS	Preeclampsia	2 130	9-10-10	Yes
4	37	CS	Preeclampsia	2 880	10-10-10	No
5	34 ⁺¹	CS	Preeclampsia	1 840	9-10-10	Yes
6	29 ⁺²	CS	Preeclampsia	830	4-9-9	Yes
7	37 ⁺⁶	CS	Renal hypertension	3 070	10-10-10	No
8	36 ⁺⁵	CS	Renal hypertension	2 980	10-10-10	No
9	36 ⁺⁴	Vaginal delivery	-	3 180	10-10-10	Yes
10	33 ⁺³	CS	Fetal distress	1 930	8-9-10	Yes
11	33 ⁺⁴	CS	Renal allograft rejection	2 200	9-10-10	Yes
12	34 ⁺⁴	CS	renal allograft insufficiency	2 100	10-10-10	Yes

NICU: neonatal intensive care unit; CS: cesarean section.

3 讨论

3.1 肾移植术后的妊娠时机

肾移植后的患者的最佳妊娠时机取决于患者个体情况,过去普遍认为移植-妊娠间隔时间宜大于2年,但美国移植协会的共识^[3]认为,最佳的妊娠时机是具备以下条件:①血清肌酐<1.5 mg/dL;②24 h尿蛋白定量<500 mg;③无感染;④无使用致畸药物;⑤免疫抑制剂量稳定在维持水平;⑥无排斥反应。免疫抑制剂的胎儿毒性是肾移植患者治疗的难点,普遍认为妊娠前6周应避免使用霉考酚酯和拉帕霉素^[4]。免疫抑制剂的切换需要关注患者是否同时应用激素治疗和是否同时使用两类免疫抑制剂,但目前关于妊娠前免疫抑制剂的使用数据尚欠缺^[5]。本研究中12例肾移植患者妊娠距离肾移植时间约为(63.3±34.7)月,其中1例出现移植肾功能受损,终止妊娠后需透析治疗。因吗替麦考酚酯具有致畸形副作用,本单位中6例患者孕早期停用吗替麦考酚酯,更换为硫唑嘌呤,移植肾功能良好,新生儿无畸形。因此,对于计划妊娠的肾移植后育龄妇女,可考虑妊娠前停用吗替麦考酚酯,更换为硫唑嘌呤,定期检测肾功能,必要时调整治

疗方案。本研究中所有患者的妊娠与移植间隔时间均为3年及以上,未出现胚胎停育,与国外研究报告基本一致。欧洲肾脏移植实践指南提出肾移植术后患者宜在移植后2年后妊娠。妊娠期间肾血流增加,肾小球滤过率增加为孕前50%,然而妊娠对移植肾的存活期的影响仍存在争议。Rose^[3]在一项含有729例妊娠合并肾移植术后的孕妇的回顾性研究,研究发现移植后1年内妊娠的患者移植肾丢失的风险为1.18。一项meta分析^[6]显示,1年内妊娠的患者移植肾丢失率大约为5.8%,而2年内妊娠的患者移植肾丢失率大约为6.9%。回顾性分析,研究单位中有2例肾移植术后1年内妊娠患者,均出现胚胎停育。目前肾移植后1年内妊娠的妊娠丢失率的报道缺乏,暂无证据证实肾移植术后1年内妊娠是早期妊娠丢失的高危因素。因此,肾移植术后患者的妊娠时机需要个体化精准分析,综合考虑患者的身体状况、生育要求、移植肾功能和免疫抑制剂的情况。

3.2 肾移植术后的妊娠期并发症

子痫前期^[7]、贫血^[8]、妊娠期糖尿病^[9]和早产^[10]是肾移植术后的患者妊娠期常见并发症和合并症,其中子痫前期严重威胁母儿安全。Levidiotis^[11]等报道81例妊娠合并肾移植术后患者,其中21例并

发子痫前期(27%)。本研究中5例孕前确诊肾性高血压,其中3例并发子痫前期,均为随孕周增加逐渐出现蛋白尿,尿蛋白定量进行性增加;其余6例孕前无肾性高血压的患者中,4例并发子痫前期,主要临床表现为血压升高和出现蛋白尿;患者均收治入院,进行降压、解痉治疗。由于蛋白尿和慢性高血压都是子痫前期的风险因素,而肾移植术后的育龄女性往往合并肾性高血压或蛋白尿,因此肾移植术后的孕妇并发子痫前期风险增加。另1例肾性高血压患者妊娠期血压控制良好,无出现蛋白尿,于妊娠37⁺6周行剖宫产终止妊娠。本研究中6例患者出现贫血,予纠正贫血治疗;3例患者并发妊娠期糖尿病,予运动和饮食治疗,血糖控制稳定,无需胰岛素治疗。肾移植术后是高危妊娠,早产发生率高,本研究中早产率为75.0%(9/12),高于近年来的文献报道^[6]。本研究中有3例并发胎儿窘迫,可能与胎盘灌注不良有关。本研究无胎儿生长受限,12例新生儿无出生缺陷,随访至今生长发育良好,但远期发育情况有待进一步随访研究。

3.3 妊娠合并肾移植术后的妊娠期管理

肾移植术后是高危妊娠,妊娠期在加强母儿监护的前提下,适当增加产检次数,注意孕妇血压变化,对于孕前合并肾性高血压的患者,妊娠期要根据血压变化调整降压药物方案。定期监测尿蛋白、血尿素、肌酐、免疫抑制剂血药浓度,警惕移植肾功能受损^[3];值得注意的是肾移植术后的孕妇并发子痫前期风险增加,妊娠期需要严密监测血压、尿蛋白的变化,定期监测血尿酸,时刻警惕子痫前期的出现。当出现移植肾功能受损或产科严重并发症,需要及时干预和治疗。本研究中有1例患者妊娠33⁺3周出现血药浓度持续偏低,免疫抑制剂用量过大,综合考虑移植肾排斥反应的情况,于33⁺4周行剖宫产终止妊娠。另有2例患者妊娠晚期出现移植肾功能损害,分别于34⁺4周和35⁺1周行剖宫产终止妊娠。肾移植术后患者,妊娠期需产科、移植科、

肾内科、新生儿科医生协作诊疗,适当增加产检次数、每次产检都需要复查尿蛋白、肾功能、免疫抑制剂血药浓度,根据血压、尿蛋白和肾功能的变化,尽量延长孕周,有利于改善母儿结局。

3.4 妊娠合并肾移植术后的终止妊娠时机及方式

妊娠合并肾移植术后的患者终止妊娠的时机取决于产科情况和移植肾的情况^[12]。若患者移植肾功能良好、无排斥反应和无产科终止妊娠指征时,可严密监测下延长孕周至足月^[13]。本研究中有3例患者在严密监测下期待至孕37周后终止妊娠。当患者出现重度子痫前期、胎儿窘迫等母儿并发症或移植肾功能受损、排异反应等移植肾功能不良的情况,应适时终止妊娠。本研究早产的患者中有5例患者因重度子痫前期终止妊娠、1例因胎儿窘迫终止妊娠、1例患者出现重度子痫前期、移植肾功能不全终止妊娠、1例因移植肾排斥反应终止妊娠、1例因移植肾功能不全终止妊娠。意大利发布的指南^[14]指出,肾移植术后不是剖宫产指征。研究认为阴道分娩不增加移植肾功能损害的风险,本研究中仅1例患者经阴道分娩。移植肾一般采取双侧髂窝内,在阴道试产过程中,移植肾不阻挡产道,而阴道试产不影响移植肾功能,因此,肾移植不是阴道分娩的禁忌症。剖宫产手术中的牵拉可能对移植肾血管不利,因此应对肾移植患者详细分析阴道试产和剖宫产的优势、并发症和相关应对措施,加强围产期宣教,合理选择分娩方式。

综上所述,妊娠对肾移植术后患者、胎儿和移植肾均为高风险,妊娠期和产褥期并发症和合并症风险增加,容易出现流产、死胎、感染、子痫前期、贫血、早产、急性排斥反应和移植肾功能受损,因此肾移植术后妊娠需要在产科、移植科、肾内科和新生儿科协作诊疗下,严密母儿监护,选择合适的妊娠时机、妊娠期和产褥期严密监护,制定精准治疗方案,适时终止妊娠,以提高肾移植术后患者的活产率,改善妊娠结局。

参考文献

- [1] Fichez A, Labrousse C, Fromajoux C, et al. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a pancreas-kidney recipient [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(3): 849.e1-3.
- [2] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(S2): S117-S125.
- [3] Rose C, Gill J, Zalunardo N, et al. Timing of pregnan-

- cy after kidney transplantation and risk of allograft failure[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(8): 2360–2367.
- [4] Fischer T, Neumayer H, Fischer R, et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(11): 2732–2739.
- [5] Ono E, Dos Santos A, Viana P, et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(6): 1654–1665.
- [6] Shah S, Venkatesan R, Gupta A, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review[J]. *BMC nephrology*, 2019, 20(1): 24.
- [7] Vannevel V, Claes K, Baud D, et al. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): 57–62.
- [8] Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, et al. Anemia treatment with erythropoietin in pregnant renal recipients [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(8): 2970–2972.
- [9] Mariano S, Guida J, Sousa M, et al. Pregnancy among women with kidney transplantation: A 20-years single-center registry[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2019, 41(7): 419–424.
- [10] Egerup P, Carlson N, Bruun Oestergaard L, et al. Increased risk of neonatal complications and infections in children of kidney-transplanted women: A nationwide controlled cohort study [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 1171–1178.
- [11] Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(11): 2433–2440.
- [12] Fuchs K, Wu D, Ebcioğlu Z. Pregnancy in renal transplant recipients [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 31(6): 339–347.
- [13] Gonzalez Suarez M, Parker A, Cheungpasitporn W. Pregnancy in kidney transplant recipients [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(6): 486–498.
- [14] Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. the kidney and pregnancy study group of the italian society of nephrology [J]. *J Nephrol*, 2018, 31(5): 665–681.

(编辑 余菁)