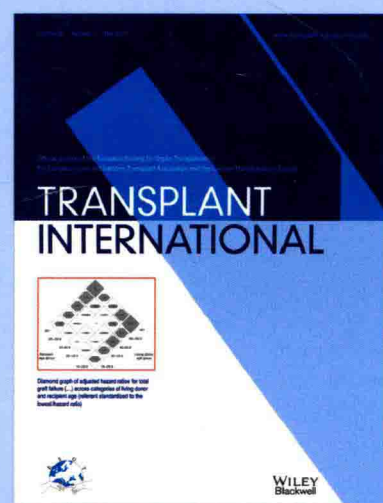
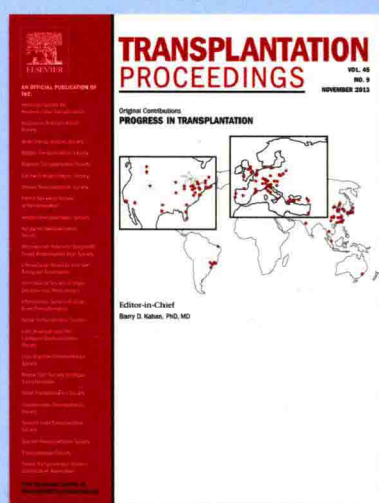
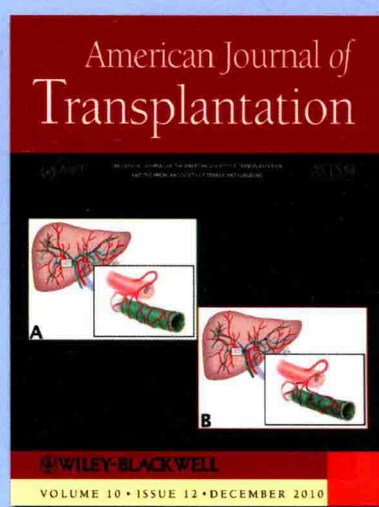
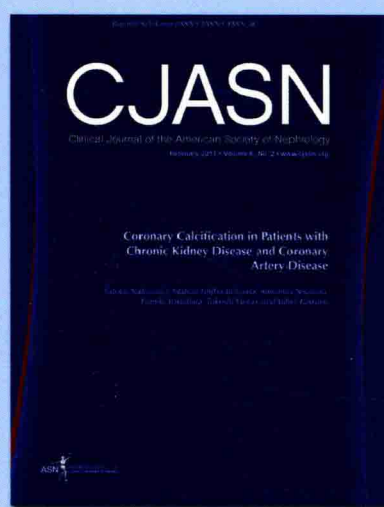


肾移植文献精粹

主编 唐孝达



世界图书出版公司

肾移植文献精粹

主 编 唐孝达

编 者 (按姓氏笔画为序)

王长希 王祥慧 朱同玉 林 涛

曹 东 谭建明 薛武军

世界图书出版公司

上海 · 西安 · 北京 · 广州

图书在版编目(CIP)数据

肾移植文献精粹 / 唐孝达主编. —上海: 上海
世界图书出版公司, 2014. 9

ISBN 978-7-5100-8057-9

I. ①肾… II. ①唐… III. ①霉酚酸-衍生物-应用-
肾-移植术(医学) IV. ①R699.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 129833 号

责任编辑: 宁 玲

肾移植文献精粹

主编 唐孝达

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市广中路 88 号

邮政编码 200083

上海市印刷七厂有限公司印刷

如发现印刷质量问题, 请与印刷厂联系

质检科电话: 021-59110729

开本: 889×1194 1/16 印张: 5 字数: 126 000

2014 年 9 月第 1 版 2014 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5100-8057-9/R·319

定价: 100.00 元

<http://www.wpcsh.com.cn>

<http://www.wpcsh.com>

编 者 的 话

自 1954 年世界首例同卵双生兄弟间肾移植成功至今,经过移植工作者近 50 年的努力,已有近 50 万例尿毒症患者接受了肾移植的治疗,最长存活已达 38 年,全世界每年进行约 3 万例肾移植。目前国内肾移植无论在数量还是质量均居世界前列,移植数量仅次于美国。肾移植已成为各种器官移植中开展最多、成功率最高的大器官移植。

吗替麦考酚酯作为一种高效、选择性、非竞争性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂,用于预防肾移植后的排斥反应,由于其不良反应相对较少,且没有肾毒性,因此,在肾移植领域内广泛应用,目前已经成为肾移植后免疫抑制方案的标准组成部分。

本书旨在研究吗替麦考酚酯治疗对于移植肾长期功能和存活率、恶性肿瘤长期发病风险以及患者死亡率的影响,以及其与其他药物联用后的预后,并讨论吗替麦考酚酯治疗后减量的原因及其预后。此次我们选择了 8 篇有代表性的文章,由上海市第六人民医院曹东医生翻译,并特别邀请了复旦大学附属中山医院朱同玉教授、四川大学华西医院林涛教授、上海交通大学医学院附属瑞金医院王祥慧教授、西安交通大学第一附属医院薛武军教授、中山大学附属第一医院王长希教授、南京军区福州总医院谭建明教授结合自己的临床经验,对吗替麦考酚酯应用于肾移植的疗效及安全性进行了评论。我们相信这将有助于提高临床和科研工作水平。



目 录

肾移植手术后是否撤除激素需谨慎判断	1
环孢素联用吗替麦考酚酯可以降低移植后排斥反应发生率,中国人群的长期结果仍需高质量 研究的支持	12
吗替麦考酚酯联合小剂量 CNI 或撤除 CNI 可改善儿童肾移植患者的肾功能	18
吗替麦考酚酯方案能降低急性排斥反应、改善移植肾功能	27
关注新生肿瘤,提高远期疗效	39
他克莫司联合吗替麦考酚酯的优化免疫方案,可提高肾移植患者的长期存活率	49
以吗替麦考酚酯为基础的四联免疫抑制治疗方案疗效最佳	52
血液系统并发症是吗替麦考酚酯减量最常见原因,但是否减量需谨慎考虑	62

肾移植手术后是否撤除激素需谨慎判断

复旦大学附属中山医院 朱同玉 教授

激素撤除方案一直是肾移植领域讨论的热点话题,目前国际上已有不少的临床研究,结论并不完全一致。激素撤除对受者的糖、脂代谢等的改善是显而易见的,这也是多项研究中共同的结论,因而推广激素撤除方案具有一定的优势和合理性。大部分临床研究都表明,激素撤除后,肾移植患者的排斥反应发生率都有不同程度的升高,这也是大家对激素撤除的顾虑。因此,需要临床医生更加关注哪些患者更加适合激素撤除,而哪些患者需要长期的激素维持治疗。

肾脏原发性疾病是影响激素撤除的重要因素。激素作为一种免疫抑制剂,在肾移植中不但发挥其抗排斥作用,同时,对于肾脏原发病也有很好的治疗作用。在 10 年以上的长期存活的肾移植患者中,有大约一半的患者会出现肾炎复发,导致移植肾功能减退、蛋白尿出现等,激素的使用在一定程度上可以减少原发性肾炎的复发等。对于原发病为慢性肾炎的移植肾患者,由于术前长期的激素治疗,可能导致肾上腺功能的减退,机体内源性糖皮质激素缺乏,因此肾移植后激素的完全撤出会导致肾上腺皮质功能减退症状的出现,对于这类患者仍然需要小剂量激素的维持治疗。对于原发病为糖尿病和多囊肾等非免疫因素的患者,激素撤除安全性可能会更高。

影响激素撤除的另一重要因素是围术期的免疫诱导方案以及维持期的免疫方案组合。如果采用多克隆或者单克隆抗体的诱导治疗,患者术后激素撤除的安全性就更高。近年来大量的临床研究表明,采用他克莫司联合骁悉的维持治疗方案,激素撤除的安全性较高。因此,在考虑激素撤除时,我们应该充分考虑所采用的诱导治疗和维持治疗的药物搭配。总之,激素撤除需要慎之又慎,兼顾患者的原发病、免疫诱导治疗和维持期的免疫方案组合等多种情况。

优化的免疫方案中他克莫司和骁悉组合取得了最佳的成绩,其排斥反应发生率最低,而低剂量的西罗莫司为基础的免疫方案好像无法提供足够的免疫抑制,因此排斥反应发生率最高。如何更加合理有效地应用西罗莫司尚需大量的临床研究。

使用不含泼尼松方案治疗的肾移植患者的移植肾长期功能和存活率:他克莫司/吗替麦考酚酯 vs. 他克莫司/西罗莫司

Long-Term Kidney Allograft Function and Survival in Prednisone-Free Regimens: Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil versus Tacrolimus/Sirolimus

Darshika Chhabra,* Anton I. Skaro,† Joseph R. Leventhal,† Pranav Dalal,‡ Gaurav Shah,§ Edward Wang,† and Lorenzo Gallon†

* Kidney Transplant, Advocate Christ Medical Center, Oak Lawn, Illinois; † Comprehensive Transplant Center, Northwestern University, Chicago, Illinois; ‡ Nephrology, University of Missouri Hospitals, Columbia, Missouri; and § Medicine, Mt. Sinai Hospital, Chicago, Illinois

Correspondence

Dr. Lorenzo Gallon, 676 N. St Clair,
Arkes Pavilion 1900, Chicago, IL 60611.
Email: L-gallon@northwestern.edu

doi:10.2215/CJN.06940711.

摘要

目前,能改善移植肾长期功能和存活率的最佳免疫抑制维持方案仍有待明确。此项观察性研究在平均 8.5 年的随访期内,在使用不含泼尼松治疗方案的肾移植患者中,对他克莫司/西罗莫司与他克莫司/吗替麦考酚酯的疗效进行前瞻性比较。患者同时接受甲基强的松龙和抗 IL-2 受体拮抗剂(巴利昔单抗)诱导治疗。患者随机分入他克莫司/吗替麦考酚酯治疗组($n=45$)和他克莫司/西罗莫司组($n=37$)。检测指标包括患者存活率和移植肾存活率、急性排斥反应发生率和估算 GFR。与他克莫司/西罗莫司组相比,他克莫司/吗替麦考酚酯组的总体移植肾存活率较高(70% vs. 91%, $P=0.02$);他克莫司/西罗莫司组和他克莫司/吗替麦考酚酯组分别有 13 例(35.1%)和 8 例患者(17.8%)发生了活检证实的急性细胞性排斥反应($P=0.07$)。在移植后 3 个月,与他克莫司/吗替麦考酚酯组相比,他克莫司/西罗莫司组的估算 GFR 显著下降[59.6 vs. 47.7 mL/(min · 1.73m²), $P=0.0002$],且在整个随访期内都保持了这种趋势。同样,他克莫司/西罗莫司组估算 GFR 下降速度也显著快于他克莫司/吗替麦考酚酯组。本研究显示,在不含泼尼松的免疫抑制方案中,采用他克莫司/西罗莫司治疗患者的移植肾长期存活率和功能均明显差于他克莫司/吗替麦考酚酯治疗患者。与他克莫司/吗替麦考酚酯治疗相比,他克莫司/西罗莫司的协同肾毒性作用和较高的急性排斥反应发生率明显影响移植肾存活率。

Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7:504–512

0 前言

在美国不同的移植中心,为了改善肾移植患者的移植肾存活率并降低毒性而使用的免疫抑制治疗方案存在着显著差异。新型免疫抑制药物能降低早期急性排斥反应发生率;然而,能够改善移植肾长期功能和移植肾存活率的最佳免疫抑制维持方案还有待明确^[1]。

钙调磷酸酶抑制剂(CNI)是导致肾移植后移植肾功能下降和移植肾失功的重要原因^[2–8]。因此,目前正在对减少 CNI 剂量或撤药的治疗方案进行积极的研究。新型药物,如哺乳动物雷帕霉素靶向抑制剂西罗莫司(SRL)和嘌呤生物合成抑制

剂吗替麦考酚酯(MMF),可以与 CNI 联合使用,用来降低 CNI 的给药剂量及其相关毒性。他克莫司(Tac)的毒性似乎低于环孢素^[9–11]。移植受者科学登记数据显示,Tac/MMF 联合治疗是美国肾移植患者最常用的免疫抑制维持方案^[12]。

很少有研究试图评价哪种抗增殖药物更好(如 MMF 和 SRL,两者分别与 Tac 联合治疗)。这些研究通常都具有一定局限性,比如回顾性研究性质,登记数据不足,缺少长期随访等^[13–15]。一项多中心随机研究仅对肾移植患者进行了 12 个月的术后随访,患者使用的是基于泼尼松的免疫抑制维持方案,因此在研究治疗方案对移植肾长期功能的影响方面意义有限。据我们所知,我们的团队在采用不含泼

尼松治疗的肾移植患者中首次对 Tac/SRL 和 Tac/MMF 治疗方案的疗效进行比较^[17]。在为期 3 年的随访中,我们发现 Tac/SRL 联合治疗组的移植肾存活率和移植肾功能显著差于 Tac/MMF 组。

在本文中,我们对前期研究的延长研究结果进行汇报,平均随访 8.5 年。

1 材料与方法

详细的研究方法已经在之前的研究^[17]中描述。

1.1 研究设计和目的

本研究为单中心、随机临床试验,旨在评价两种基于 Tac、不含泼尼松的免疫抑制维持方案(Tac/SRL 与 Tac/MMF)对肾移植患者长期移植肾功能和存活率的影响。

1.2 患者招募

2000 年 10 月至 2001 年 9 月之间的患者入选本项研究。所有患者均签署知情同意书。本研究方案通过了西北大学机构伦理委员会的审查。

图 1 列出了临床试验的流程图^[18]。在最终分析中,Tac/MMF 组共有 45 例患者,Tac/SRL 组有 37 例患者。除了在之前研究中出现的早期停药外(MMF 组 1 例和 SRL 组 7 例)^[17],延长研究中未出现其他患者停药。

1.3 入选标准

2000 年 10 月至 2001 年 9 月间,于西北大学接受治疗、年龄在 30~70 岁之间的连续肾移植患者入选本项研究。

1.4 排除标准

研究排除儿童患者、多器官移植患者、ABO 血型不相容者、交叉配对阳性患者、心脏死亡供体捐肾和扩展标准供体。此外,移植前空腹血清胆固醇>350 mg/dL、体重指数>35 kg/m²、妊娠或哺乳期患者、HIV 阳性患者以及已知对 Tac、SRL 或 MMF 过敏的患者也被排除研究。

1.5 免疫抑制方案

所有患者均使用甲泼尼龙和 IL-2 受体拮抗剂巴利昔单抗(未使用其他激素[快速激素清除])进行诱导治疗。从移植后第 1 天即开始使用 Tac(普乐可复)和 MMF(骁悉)或 SRL(雷帕鸣)。

1.6 药物监测

Tac 的 12 小时目标谷浓度在最初 3 个月为 8~10 ng/mL、4~6 个月为 7~9 ng/mL,随后为 6~8 ng/mL。SRL 的目标 24h 谷浓度在整个研究周期内均为 7~10 ng/mL。

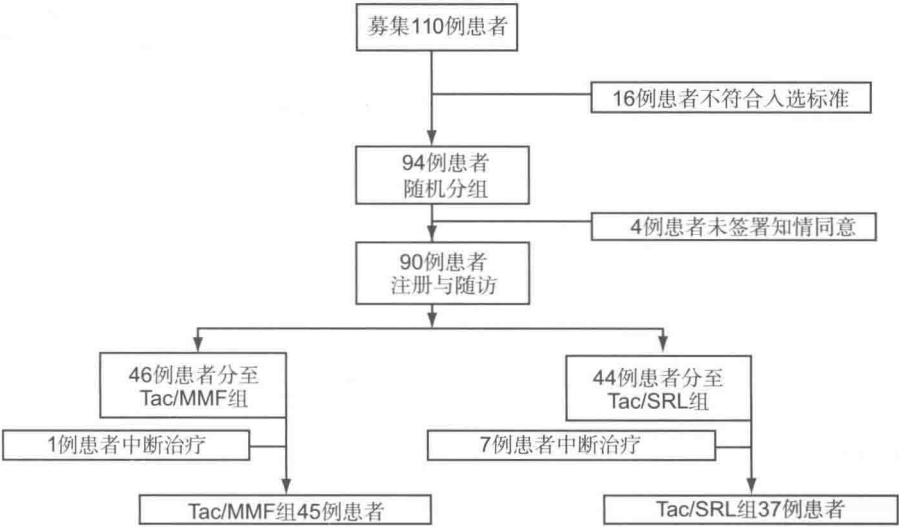


图 1 临床试验的标准流程图

1.7 转归

本研究的主要终点为患者和移植肾的存活率。次要终点包括(1)急性移植肾排斥反应的发生率和严重程度(组织学分级);(2)基于简化肾脏病饮食公式计算的移植肾功能;(3)高脂血症、感染、血液系统异常和恶性肿瘤的发生率。

1.8 数据收集

肾移植受体的人口统计学数据包括(但不仅限于)年龄、种族、性别、共患病和移植前是否需要透析治疗。供体特征包括供体类型(活体肾或尸体肾)、年龄和种族。移植后数据包括移植肾功能延迟(DGF)、急性排斥反应发作、移植肾失功、患者存活率、系列GFR检测、新发高血压、糖尿病、心血管事件、贫血、感染、恶性肿瘤和高脂血症的发生率。

1.9 排斥反应的监测和治疗

所有排斥反应发作都需经活检证实,并采用Banff 97分类标准进行分级。急性细胞性排斥反应根据严重程度可采用甲泼尼龙治疗,随后采用剂量递减的泼尼松治疗7天或抗胸腺细胞抗体(胸腺

球蛋白)治疗最长14天。对于活检诊断的慢性移植肾肾病,无须改变免疫抑制治疗方案。出现需要治疗的急性细胞性排斥反应时,患者可采用泼尼松5 mg 每日一次进行维持治疗。

1.10 移植肾功能检测

采用简化肾脏疾病饮食公式,在不同时间点(术后第1、3、6个月,之后每隔6个月一次,持续至8.5年)计算GFR^[19]。

1.11 统计学分析

使用描述性统计指标(连续变量用均数和标准差表示;分类变量用频率和数量表示)对数据进行汇总。对Tac/MMF组和Tac/SRL组基线状态下的患者特征和术后转归进行了比较。采用卡方检验或Fisher精确检验比较分类变量,连续变量采用两样本 t 检验或非参数Mann-Whitney U检验。患者存活率、移植肾存活率、急性排斥反应发生率采用Kaplan-Meier生存分析进行估计,并采用时序检验对Tac/MMF组与Tac/SRL组的累积生存曲线进行了比较。

表1 Tac/SRL组与 Tac/MMF组患者和供体的特征

特征	Tac/SRL组($n=37$)		Tac/MMF组($n=45$)		P值 ^a
	n	百分比	n	百分比	
年龄(岁;均数 $\pm$ SD)	45.7 $\pm$ 13.4		42.3 $\pm$ 11.9		0.24
种族					0.87
白人	25	67.6	30	66.7	
非裔美国人	10	27.0	11	24.4	
西班牙人	1	2.7	1	2.2	
亚洲人	1	2.7	3	6.7	
性别					0.80
男性	22	59.5	28	62.2	
女性	15	40.5	17	37.8	
糖尿病					0.21
是	7	18.9	4	8.9	
否	30	81.1	41	91.1	
不匹配程度:(Ags数;均数 $\pm$ SD)	3.1 $\pm$ 2.0		3.6 $\pm$ 1.8		0.25
PRA(百分比) $>25\%$	3	8	0	0	0.99
供体类型					0.77
尸体	10	27.0	15	33.3	
活体	20	54.1	21	46.7	
活体(非亲属)	7	18.9	9	20.0	
供体年龄(岁;均数 $\pm$ SD)	39.7 $\pm$ 13.3		33.3 $\pm$ 11.5		0.03
DGF	4	10.8	0	0	0.02

Tac:他克莫司;SRL:西罗莫司;MMF:吗替麦考酚酯;Ags:抗原;PRA:群体反应性抗体;DGF:移植肾功能延迟

^a连续变量采用 t 检验,分类变量采用Fisher精确检验或卡方检验

基线状态下两个治疗组之间存在显著差异的变量被纳入风险校正模型,采用Cox比例风险回归进行分析。最后,采用混合效应模型比较Tac/MMF组和Tac/SRL组的估算GFR斜率。效力分析显示,在Log危险率的Cox回归分析中,期望的患者死亡率和移植肾衰竭率分别为5%和20%,这需要有82例患者入选研究,在双尾0.05显著性水平能产生81%的效力,能检测任何给定协变量的最小危险比为4.33。因此,本研究能检测Tac/MMF组和Tac/SRL组间危险比大于4.33或小于0.23(1/4.33)的差异。采用SAS 9.2(SAS Inc., Cary, NC)软件进行所有统计学分析。所有P值为双侧, $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

82例肾移植患者(Tac/SRL组: $n=37$; Tac/MMF组: $n=45$)入选本研究。供体和受体在基线状态下的人口统计学特征见表1。两组患者在年龄、种族、性别、HLA不匹配程度、糖尿病和供体类型(活体肾或尸体肾)方面无显著差异。然而, Tac/SRL组的供体平均年龄显著大于 Tac/MMF组[39.7 ± 3.3 vs. (33.3 ± 1.5)岁, $P=0.03$]。与

此类似, Tac/SRL组的DGF比例也高于 Tac/MMF组(10.8% vs. 0%, $P=0.02$)。

2.2 患者和移植肾存活率

Tac/SRL组和 Tac/MMF组的平均随访时间分别为8.5年(四分位距:8.1~9.1)和8.6年(四分位距:4.3~9.1)(表2)。

在移植后8.5年时, Tac/SRL组患者的存活率低于 Tac/MMF治疗组,但无统计学意义($P=0.05$)(图2A)。与此类似,与 Tac/SRL组相比, Tac/MMF组的死亡患者更少(分别为3/37和0/45, $P=0.09$)(表2)。患者死亡的原因包括白血病($n=1$)、肺部腺癌($n=1$;患者存活时间小于1年)和心肌梗死($n=1$;患者在移植前即患有冠心病)。

Tac/SRL组的移植肾存活率低于 Tac/MMF组($P=0.01$)(图2B)。与此类似,与 Tac/MMF组相比, Tac/SRL组移植肾丢失的患者人数更多(分别为4/45和11/37, $P=0.02$)(表2)。 Tac/SRL组移植肾丢失的原因包括慢性移植肾肾病($n=8$)和移植肾存活时患者死亡($n=3$)。 Tac/MMF组移植肾丢失的原因包括治疗依从性差导致的急性排斥反应($n=1$)和慢性移植肾肾病($n=3$)。排除移植肾存活时患者死亡, Tac/SRL

表2 Tac/SRL与 Tac/MMF组患者转归比较

患者转归	Tac/SRL组($n=37$)		Tac/MMF组($n=45$)		P值 ^a
	<i>n</i>	百分比	<i>n</i>	百分比	
随访时间(年)					
均数±SD	8.5±0.3		8.5±0.7		0.99
中位数(范围)	8.5(8.1-9.1)		8.6(4.3-9.1)		0.99
死亡	3	8.1	0	0.0	0.09
移植肾丢失	11	29.7	4	8.9	0.02
排斥	13	35.1	8	17.8	0.07
感染	9	24.3	11	24.4	0.99
Tx后CAD	1	2.7	2	4.4	0.99
CAN	8	21.6	3	6.7	0.05
恶性肿瘤	2	5.4	0	0.0	0.19
高血压	36	97.3	39	86.7	0.12
高脂血症	19	51.4	24	53.3	0.86
贫血(Hgb<11)	18	48.6	15	33.3	0.16
NODAT	9	24.3	6	13.3	0.25

Tac:他克莫司;SRL:西罗莫司;MMF:吗替麦考酚酯;CAD:冠心病;CAN:慢性移植肾肾病;Hgb:血红蛋白;NODAT:移植后新发糖尿病
^a连续变量采用*t*检验或Mann-Whitney U检验;分类变量采用卡方检验或Fisher精确检验

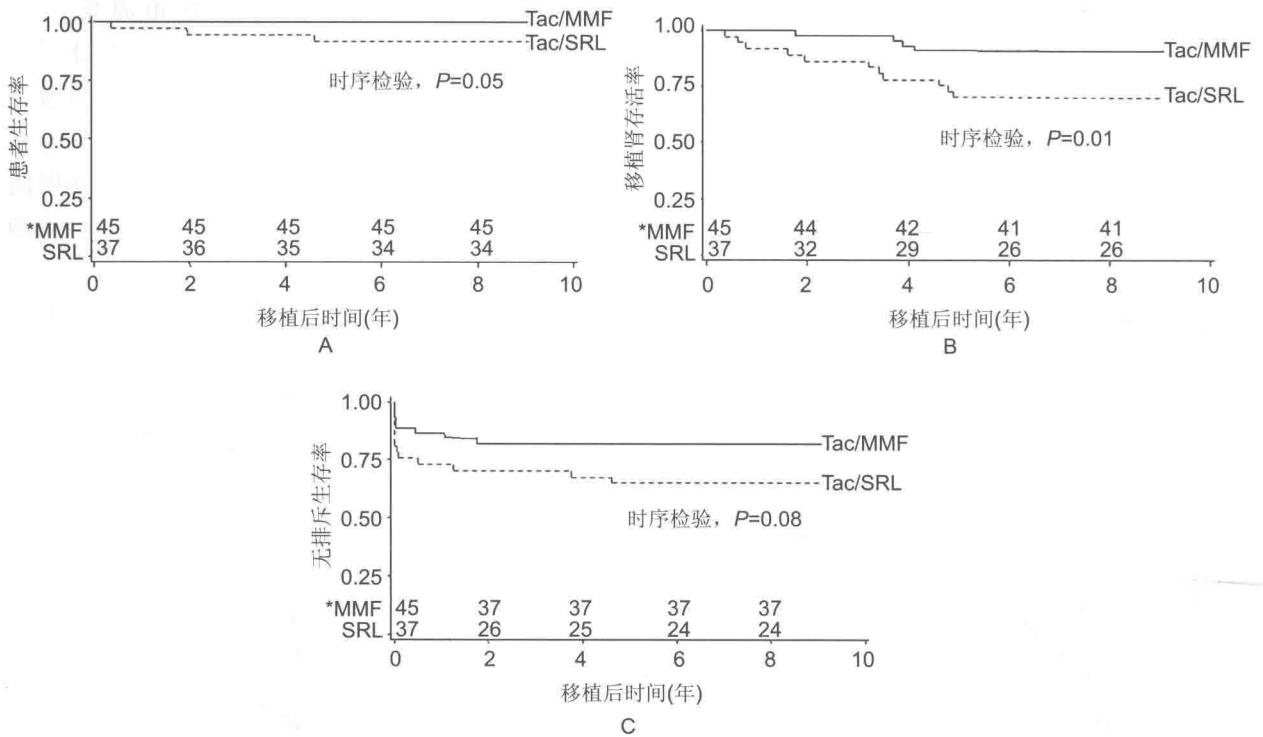


图2 Tac/MMF组和 Tac/SRL 组的累计患者生存率、移植肾生存率和无排斥生存率。Kaplan-Meier 患者生存曲线。
* 各组高危患者人数

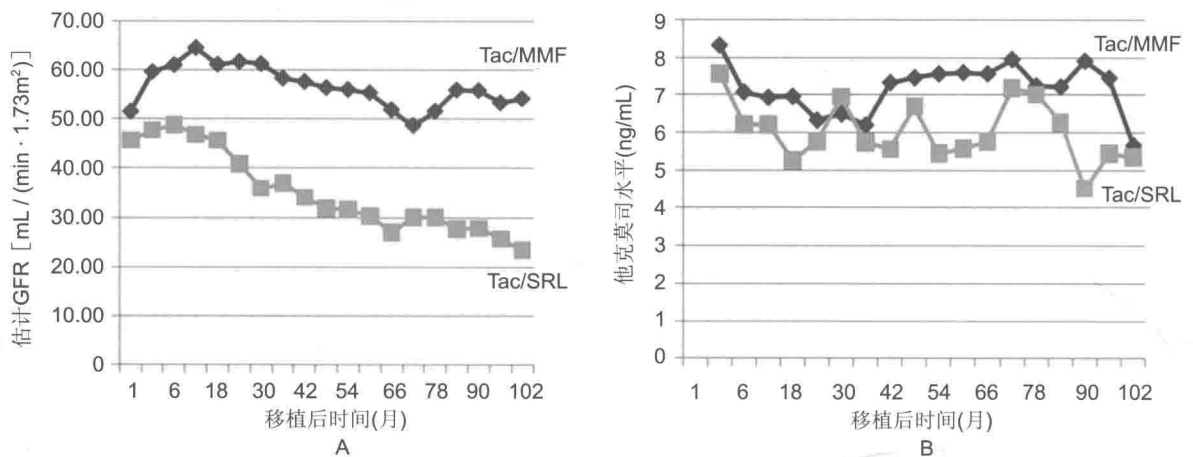


图3 Tac/MMF 与 Tac/SRL 两组的估算 GFR 和 Tac 谷浓度。(A) Tac/SRL 组的 GFR 斜率更为陡峭($P=0.02$)。(B)随时间延长,Tac 谷浓度在 Tac/MMF 与 Tac/SRL 两组无显著差异($P>0.05$)。

组与 Tac/MMF 的移植肾存活率分别为 24% 和 9%,无统计学意义($P=0.11$)。

2.3 急性排斥反应发生率

Tac/SRL 组和 Tac/MMF 组分别有 13 例 (35.1%) 和 8 例患者 (17.8%) 出现急性细胞性排

斥反应(表 2)($P=0.07$),这与 Tac/MMF 组的无排斥反应存活率有类似的趋势(图 2C)($P=0.08$)。

2.4 移植肾功能

在整个长期随访过程中,与 Tac/MMF 组相比,Tac/SRL 组的 eGFR 均较低(图 3A;表 3)。移

表3 Tac/MMF 与 Tac/SRL 组在整个随访期内不同时间点的估算 GFR[mL/(min · 1.73 m²)]

分组	不同时间点(月)估算 GFR								
	1	3	6	12	18	24	30	36	42
MMF 组	51.4	59.6	61.0	64.5	61.1	61.7	61.2	58.3	57.6
SRL 组	45.7	47.7	48.7	46.8	45.6	40.9	35.9	36.9	34.1
P 值(<i>t</i> 检验)	0.14	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

分组	不同时间点(月)估算 GFR								
	48	60	66	72	78	84	90	96	102
MMF 组	56.3	55.3	51.8	48.6	51.5	55.9	55.8	53.3	54.1
SRL 组	31.8	30.3	27.0	30.1	30.0	27.7	27.9	25.7	23.5
P 值(<i>t</i> 检验)	<0.001	<0.001	<0.001	0.01	0.007	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

植后 1 个月内,两组患者的 eGFR 相当 [SRL 组: 45.7 mL/(min · 1.73 m²); Tac/MMF 组: 51.4 mL/(min · 1.73 m²); *P* = 0.14]。自第 3 个月开始, Tac/SRL 组的肾功能开始降低(表 3)。在随访的第 3、5 和 8.5 年时, Tac/SRL 组和 Tac/MMF 组的 eGFR 分别为 36.9 vs 58.3、30.3 vs 55.3 和 23.5 vs 54.1 mL/(min · 1.73 m²)(表 3)。此外, SRL 组 eGFR 下降速度也比 MMF 组快(具有明显的组别 × 时间效应, *P* = 0.02; 数据未显示)。

2.5 不良事件

两组患者在贫血(血红蛋白<11 g/dL)、感染、恶性肿瘤、移植后新发糖尿病、高血压、心脏病和高脂血症的发生率方面无显著差异(表 2)。Tac/SRL 组有 9 例患者(24.3%)出现>1 g/d 的蛋白尿,但是仅 3 例患者出现>3.5 g/d 的蛋白尿(1 例患者出现活动性新月体和复发性 IgA 肾病,另 1 例患者出现慢性移植肾肾病)。Tac/MMF 组有 5 例患者(11.1%)出现>1 g/d 的蛋白尿,3 例患者出现>3.5 g/d 的蛋白尿(1 例患者出现局灶性节段性肾小球硬化症;1 例患者出现复发性局灶性节段性肾小球硬化症;1 例患者出现复发性膜增殖性肾小球肾炎)。

2.6 药物监测

在整个随访期内,两组患者的 Tac 给药剂量和血药谷浓度相似(图 3B)。SRL 水平在整个随访期内为 6~10 ng/mL。

2.7 Cox 比例风险模型

对风险进行校正后,与 Tac/SRL 组相比, Tac/MMF 对移植肾衰竭具有保护作用(危险比= 0.20, 95% CI = 0.05~0.77, *P* = 0.02)(表 4)。Tac/MMF 组无死亡病例,而 Tac/SRL 组有 3 例患者死亡(分别为 0/45 和 3/37; *P* = 0.09)。在对供体年龄和 DGF(在基线状态下两组患者的这两个指标存在显著差异)进行校正后, Tac/MMF 组的急性排斥反应发生风险相对较低(HR = 0.37, 95% CI = 0.13~1.01, *P* = 0.05)。

3 讨论

MMF 和 SRL 与 Tac 联合使用,对于肾移植患者移植肾功能的长期影响尚不清楚。Tac/MMF 和 Tac/SRL 是最常用的免疫抑制维持治疗方案。本研究中,我们对肾移植患者进行了长期的随访,结果显示,采用不含激素的免疫抑制维持治疗方案治疗时,与 Tac/MMF 相比, Tac/SRL 治疗患者的移植肾存活率较低,移植肾的功能也较差。这可能与 Tac/SRL 组急性排斥反应发生率高于 Tac/MMF 组有关。本研究得出的无统计学意义结论,可能与统计效力较低和样本量较小有关。这些结果与我们之前进行短期随访研究结果相似^[17]。延长随访时间非常重要,因为根据早期数据显示的趋势,很难判断治疗的长期影响^[1]。此外,短期转归的改善并不一定能带来长期存活率改善。

与此类似,一项针对 2000~2004 年移植患者科学登记数据库中的成人肾移植患者进行的回顾性分析显示^[13],与 Tac/MMF 治疗相比, Tac/SRL

表 4 对供体年龄和移植肾功能延迟进行校正后,Cox 比例风险模型分析中的患者死亡、移植肾衰竭和急性排斥反应发生率

	患者死亡			移植肾衰竭			急性排斥反应		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
治疗组(MMF vs SRL)	0.00	—	0.08	0.20	0.05-0.77	0.02	0.37	0.13-1.01	0.05
供体年龄	1.71	0.62-4.69	0.29	0.95	0.90-1.01	0.08	0.99	0.95-1.03	0.54
DGF(无 vs 有)	0.12	0.001-10.10	0.35	0.88	0.11-7.29	0.99	1.28	0.16-10.20	0.81

R:危险比;CI:可信区间;MMF:吗替麦考酚酯;SRL:西罗莫司;DGF:移植肾功能延迟

治疗的患者移植肾存活率较低。然而,登记数据常常缺乏间隔度,可能不能充分捕捉到免疫抑制药物带来的变化,使得对这些数据的阐述变得复杂。另一项对 Tac 或环孢素联合 SRL 治疗患者进行的回顾性研究显示,SRL 撤药和 MMF 替代治疗能改善移植肾功能,表明 SRL 和 CNIs 药物之间可能存在协同毒性作用^[20]。然而,该研究的样本量较小,仅 17 例患者参加,而且还是没有对照的观察性研究。Gralla 和 Wiseman 的研究^[15]入选了 2000~2006 年间 518 例接受肾移植的患者。所有患者都使用泼尼松维持治疗;211 例患者使用 Tac/MMF 治疗,307 例患者使用 Tac/SRL 治疗。除了免疫抑制治疗外,还比较了不同时间段内的患者转归(2000~2002 年和 2003~2006 年)。与 2003~2006 年 Tac/SRL 组和 Tac/MMF 组(任何时间段)相比,2000~2002 年 Tac/SRL 组的 3 年患者存活率和移植肾存活率均较低。尽管具有相似的急性排斥反应发生率,在 2003~2006 年,与 Tac/MMF 组相比,Tac/SRL 组 1 年时的 GFR 较低[分别为 63.1 和 57.6 mL/(min · 1.73 m²), $P < 0.01$],这也支持 Tac/SRL 联合治疗具有协同肾毒性的假设。

Mendez 等^[16]进行了一项多中心随机研究,比较 Tac/SRL($n = 185$)和 Tac/MMF($n = 176$)联合泼尼松治疗肾移植患者的疗效。尽管随访时间较短,在移植后 12 个月时,与 MMF 组相比,SRL 组的肾功能显著降低。这些结果以及我们的研究结果支持同时使用 SRL 能增加 Tac 的肾毒性。Tac 与 SRL 联合使用时,移植肾功能下降更快、更持久。据我们的经验,GFR 下降在移植后 3 个月即已很明显,而且在整个随访期内持续下降。最早观察到的差异是 Tac/SRL 组患者缺少正常生理性代

偿性高滤过(Tac/SRL 组 eGFR 曲线过早变平;图 3A)。该表现伴有 eGFR 随后快速下降。短期移植肾功能与移植肾的长期存活率有关^[21-23]。CKD 与心血管疾病、卒中和随后的患者死亡风险升高有关^[24-26]。然而,在本研究中,我们并未观察到 Tac/SRL 组患者心血管事件和心脏相关死亡率增加。这可能与本研究样本量较小有关。

在另一项多中心试验中,318 例患者随机分配接受 Tac/SRL 治疗,而 316 例患者随机接受 Tac/MMF 治疗。随访 6 个月时的肾功能相当;然而,研究结果因随访时间较短而受限^[27]。胰岛细胞移植后的 Edmonton 方案中包含有 Tac/SRL 维持治疗,研究发现其与肾毒性有关^[28]。Tac/SRL 联合治疗可导致肾毒性增加,但是作用机制尚不清楚,可能与复杂的级联反应导致的肾小球血流动力学紊乱有关。

在动物实验和人体研究中,SRL 通过影响缺血再灌注损伤的恢复而延长 DGF^[30,31]。虽然本研究中并未出现大量的尸体肾移植,但我们的确观察到 Tac/SRL 组的 DGF 发生率高于 Tac/MMF 组(分别为 10.8%和 0%, $P = 0.02$)。

免疫抑制剂联合治疗取决于每种药物的药代动力学和相互作用^[32]。SRL 能增加环孢素的生物利用度,从而可能增加其肾毒性作用^[33]。在肾移植患者中,SRL 对 Tac 的影响不太一致^[32,34-37]。相反,未观察到 MMF 能够影响 Tac 水平^[38]。在本研究中,Tac 谷浓度在 SRL 组和 MMF 组中相似。在动物研究中,SRL 可导致肾小管塌陷、近曲小管空泡化和肾钙质沉着^[39]。给予 SRL 治疗后,大鼠肾脏细胞因子 TGF- β 的生成增加^[40],这可导致纤维化增加^[41]。Han 等的研究^[42]显示,小鼠 SRL 治疗能通过下调肾脏抗氧化物 Klotho 表达

而加速 CNI 诱导的氧化损伤。

Andoh 等的研究^[43]显示,在大鼠模型中,SRL 联合环孢素治疗 4 周,CNI 的肾毒性增加^[43]。然而,与环孢素治疗患者相比,SRL 单药治疗者间质纤维化和肾小管萎缩的发生率较低^[44]。在一项前瞻性随机研究中,采用不含激素的方案进行维持治疗,移植后 5 年时,CNI 联合 SRL 治疗组的慢性 CNI 毒性作用更为常见^[45]。

低剂量 CNI 联合哺乳动物雷帕霉素靶向抑制剂治疗的疗效较好。一项随机研究比较了 56 例采用依维莫司(C_0 谷浓度为 8~12 ng/mL)和低剂量环孢素(C_2 浓度为 250~300 ng/mL)治疗的患者和 50 例采用霉酚酸钠和标准环孢素(C_2 浓度为 500~700 ng/mL)治疗的患者。两组也同时使用了激素维持治疗。依维莫司组患者的 DGF 较低,1 年时的移植肾存活率较高、GFR 也较高[分别为 81.6 和 62.6 mL/(min · 1.73m²), $P < 0.001$]^[46]。

在近期的另一项随机研究中,833 例患者采用依维莫司 1.5 或 3 mg/d(目标 C_0 浓度分别为 3~8 和 6~12 ng/mL)治疗,同时采用环孢素减量治疗,

或者采用霉酚酸与标准剂量环孢素联合治疗^[47]。所有患者同时使用巴利昔单抗 ± 皮质激素治疗。在移植后 12 个月时,霉酚酸组和依维莫司组患者的 eGFR 相似。有必要进行长期的随访研究,确定最佳的免疫抑制方案和最佳剂量。

随机研究和长期随访是本研究的优势,然而,本研究为单中心研究,样本量较少,这是不足之处。虽然我们认为,Tac/SRL 组 GFR 的下降可能与额外的肾毒性有关,但尚未获得组织学或机制方面的证据。

总之,我们研究显示,肾移植患者采用不含泼尼松的免疫抑制方案并使用 IL-2 受体拮抗剂诱导治疗时,与 Tac/SRL 联合治疗相比,Tac/MMF 联合治疗似乎能改善移植肾功能和移植肾的长期存活率。在不含激素的免疫抑制治疗方案中,SRL 可能会增加与 Tac 有关的肾毒性。本研究显示,两种免疫抑制维持方案治疗的患者,其移植肾功能和存活率存在显著差异,因此,对于不能耐受 MMF 的患者,可使用足剂量的 Tac 和 SRL 联合治疗。

参 考 文 献

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B: Long-term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant*, 2004, 4: 1289-1295
2. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, Ruggerenti P, Gamba A, Parenzan L, Mecca G, Perico N, Imberti O, Remuzzi A, Remuzzi G: Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int*, 1991, 40: 243-250
3. Davies DR, Bittmann I, Pardo J: Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation*, 2000, 69 [Suppl]: S511-S513
4. Bennett WM: Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1996, 34: 515-519
5. Pascual M, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N: Chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity in renal allografts. *Immunol Today*, 1998, 19: 514-519
6. Remuzzi G, Perico N: Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int Suppl*, 1995, 52: S70-S74
7. Solez K, Vincenti F, Filo RS: Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U. S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 1998, 66: 1736-1740
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2326-2333
9. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU: Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: A paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2980-2984
10. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 2003, 349: 931-940
11. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E: Post-liver transplant acute renal failure: Factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant*, 2004, 18: 94-99
12. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*, 2006, 6: 1111-1131
13. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B: Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant*, 2005, 5: 2273-2280

14. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU: Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2007, 7:586–594
15. Gralla J, Wiseman AC: Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in kidney transplantation: Improved 3-year graft and patient survival in recent era. *Transplantation*, 2009, 87:1712–1719
16. Mendez R, Gonwa T, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S; Prograf Study Group: A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: Results at 1 year. *Transplantation*, 2005, 80:303–309
17. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, Gaspari F, Kaufman D: Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant*, 2006, 6:1617–1623
18. Schulz KF, Altman DG, Moher D; for the CONSORT Group: CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*, 2011, 9:672–677
19. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, Gherardi G, Gotti E, Segoloni G, Salvadori M, Righetti P, Valente U, Donati D, Sandrini S, Sparacino V, Remuzzi G, Perico N; MY. S. S. Study Investigators: Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2004, 4:1826–1835
20. Kaplan B, Schold J, Srinivas T, Womer K, Foley DP, Patton P, Howard R, Meier-Kriesche HU: Effect of sirolimus withdrawal in patients with deteriorating renal function. *Am J Transplant*, 2004, 4:1709–1712
21. Giral M, Taddei C, Nguyen JM, Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Blanco G, Ancelet D, Soulillou JP: Single-center analysis of 468 first cadaveric kidney allografts with a uniform ATG-CsA sequential therapy. *Clin Transpl*, 1996, 1996:257–264
22. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*, 2002, 62:311–318
23. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl*, 1998, 1998:1–16
24. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT, Investigators KEEP; Kidney Early Evaluation Program Investigators: CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations; The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51[Suppl 2]:S38–S45
25. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, Whaley-Connell A; KEEP Investigators: Cardiovascular disease in chronic kidney disease; Data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep*, 2011, 11:47–55
26. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP: Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int*, 2009, 76:652–658
27. Van Gurp E, Bustamante J, Franco A, Rostaing L, Becker T, Rondeau E, Czajkowski Z, Rydzewski A, Alarcon A, Bachleda P, Samlik J, Burmeister D, Pallardo L, Moal MC, Rutkowski B, Włodarczyk Z: Comparable renal function at 6 months with tacrolimus combined with fixed-dose sirolimus or MMF: Results of a randomized multicenter trial in renal transplantation. *J Transplant*, 2010, 2010:731426
28. Lehmann R, Spinas GA, Moritz W, Weber M: Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am J Transplant*, 2008, 8:1096–1100
29. Saurina A, Campistol JM, Piera C, Diekmann F, Campos B, Campos N, de las Cuevas X, Oppenheimer F: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: Changes in glomerular haemodynamics and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21:488–493
30. Fuller TF, Freise CE, Serkova N, Niemann CU, Olson JL, Feng S: Sirolimus delays recovery of rat kidney transplants after ischemia reperfusion injury. *Transplantation*, 2003, 76:1594–1599
31. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, Feng S: Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant*, 2003, 3:416–423
32. Cattaneo D, Merlini S, Pellegrino M, Carrara F, Zenoni S, Murgia S, Baldelli S, Gaspari F, Remuzzi G, Perico N: Therapeutic drug monitoring of sirolimus: Effect of concomitant immunosuppressive therapy and optimization of drug dosing. *Am J Transplant*, 2004, 4:1345–1351
33. Napoli KL, Taylor PJ: From beach to bedside: History of the development of sirolimus. *Ther Drug Monit*, 2001, 23:559–586
34. Undre NA: Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18 [Suppl 1]:i12–i15
35. McAlister VC, Mahalati K, Peltekian KM, Fraser A, MacDonald AS: A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Ther Drug Monit*, 2002, 24:346–350
36. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y: Long-term pharmacokinetic study of the novel combination of tacrolimus and sirolimus in de novo renal allograft recipients. *Ther Drug Monit*, 2003, 25:447–451
37. Kuypers DR: Influence of interactions between immunosuppressive drugs on therapeutic drug monitoring. *Ann Transplant*, 2008, 13:11–18
38. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, Kohnle M, Zanker B, Land W, Morales JM, Andre's A, Schäfer A, Stevenson P: Pharmacokinetics of FK 506 and mycophenolic acid after the administration of a FK 506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 1998, 30:1299–1302
39. Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N, Houghton DC, Bennett WM: Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney Int*, 1996, 50:1110–1117
40. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF: Sirolimus increases transforming growth factor-beta1 expression and potentiates chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*,

2004, 65:1262–1271

41. BorderWA, Noble NA; Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*, 1994, 331:1286–1292
42. Han DH, Piao SG, Song JH, Ghee JY, Hwang HS, Choi BS, Kim J, Yang CW; Effect of sirolimus on calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity using renal expression of KLOTHO, an antiaging gene. *Transplantation*, 2010, 90:135–141
43. Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM; Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation*, 1996, 62:311–316
44. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, Hammond JA, Whisenant T, Lanigan CM, Head SR, SalomonDR; De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant*, 2004, 4:1776–1785
45. Anil Kumar MS, Irfan Saeed M, Ranganna K, Malat G, Susanto-ReodicaN, Kumar AM, Meyers WC; Comparison of four

different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: Five-year outcomes. *Transpl Immunol*, 2008, 20:32–42

46. Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M; Good outcomes with cyclosporine very low exposure with Everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol*, 2011, 24:613–618
47. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G, Kim YS; Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*, 2010, 10:1401–1413

Received: July 11, 2011 **Accepted:** December 19, 2011

Published online ahead of print. Publication date available at www.cjasn.org.

环孢素联用吗替麦考酚酯可以降低移植后排斥反应发生率,中国人群的长期结果仍需高质量研究的支持

四川大学华西医院 林 涛 教授

在环孢素时代,联用吗替麦考酚酯(MMF)的急性排斥反应发生率明显小于联用硫唑嘌呤,因此在全球多家中心 MMF 迅速取代硫唑嘌呤而成为主流用药。但至今并不清楚的是:MMF 的长期效果是否一定优于硫唑嘌呤;目前他克莫司的使用比例已显著高于环孢素,他克莫司联用 MMF 的排斥反应发生率和长期存活是否与联用硫唑嘌呤有所差别。

本研究的目的在于比较环孢素联用 MMF 或硫唑嘌呤对肾移植长期存活的影响。其突出亮点是首篇针对亚洲人群肾移植受者为期 10 年的长期研究(澳大利亚曾于 2012 年报道了该国 15 年前随机对照试验的后续研究)。结果发现 MMF 可以降低移植后排斥反应发生率,但长期移植肾和患者的存活率相似。然而,由于本研究的严重不足,结果解释需小心谨慎。①回顾性研究;②样本量太小,共 86 例患者分为 2 组;③基线差别严重,MMF 组中 8 例为尸体肾移植,而硫唑嘌呤组只有 1 例。而尸体肾移植长期存活明显差于活体移植,这可能影响对结果的最终评价。

使用硫唑嘌呤的肾移植患者出现“爬行肌酐”而转换为 MMF 后,多数患者肾功能改善,表明 MMF 免疫抑制强度可能大于硫唑嘌呤。同时,硫唑嘌呤对肝功能的损害明显大于 MMF,这对中国这样的肝炎大国在免疫抑制剂的选择方面也有着重要的现实意义。当然,关于环孢素分别联用两者对中国人群的长期存活有无差异,目前还缺乏高质量的研究。