·指南与共识·

# 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南（2016 版）

中华医学会器官移植学分会　中国医师协会器官移植医师分会

【摘要】　为提高临床医师对肾移植受者免疫抑制治疗的认识，规范国内肾移植受者管理，帮助医师在肾移植临床实践中做出合理决策，我们组织专家制订了《肾移植受者免疫抑制治疗指南（2016 版）》。该指南以《2009 版改善全球肾病预后组织（KDIGO）肾移植受者管理指南》为主要参考，结合我国的临床实践经验，希望能为相关临床科室提供工作指引。

【关键词】　器官移植；免疫抑制治疗；免疫抑制剂；指南
【中图分类号】R617　【文献标志码】A　【文章编号】1674-7445（2016）05-000

2012 年《柳叶刀》发表了首个中国慢性肾疾病横断面调查研究结果，数据显示我国慢性肾疾病总患病率为 10.8%，预计有 1.195 亿患者；随着年龄增长，慢性肾病患病率逐渐升高[1]。肾移植作为终末期慢性肾衰竭患者最理想的肾脏替代疗法，在全球范围内迅速推广。中国肾移植科学登记系统数据中心（Chinese Scientific Registry of Kidney Transplantation Data Center，CSRKT）统计数据表明，2015 年我国共完成肾移植手术 7 131 例，仅次于美国居世界第 2 位。随着手术技术的成熟和新型免疫抑制剂的应用，肾移植的近期存活率得到显著提高，国内大中心 1 年移植肾存活率已普遍超过 95%[2]，但是肾移植的远期存活情况仍然不容乐观，移植后期受者的排斥反应和免疫抑制治疗仍是临床面临的重要问题。

为解决临床实际问题，提高临床医师对肾移植受者免疫抑制治疗的认识，规范国内肾移植受者管理，帮助医师在肾移植临床实践中做出合理决策，我们组织专家制订了《肾移植受者免疫抑制治疗指南（2016 版）》（以下简称“指南”）。本指南以《2009 版改善全球肾病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）肾移植受者管理指南》为主要参考，结合我国的临床实践经验，希望能为相关临床科室提供工作指引。

本指南中所涉及的诊断和治疗策略绝大部分有循证医学证据支持。根据循证医学证据的质量等级标准分为：1 级为多个随机对照试验的系统综述，2 级为单个随机对照试验，3 级为单个队列试验或病例对照试验；4 级为多个非试验性研究、专家意见、描述性研究。本指南中的推荐意见的推荐等级分为：A 级为高质量循证医学证据支持；B 级为中等质量循证医学证据支持；C 级为低质量循证医学证据支持，或该治疗的不良反应大于其疗效。D 级为中等质量循证医学证据反对；E 级为高质量循证医学证据反对。

## 1　免疫抑制诱导治疗

近年来，免疫抑制剂的应用在肾移植临床实践中的问题日益突出。临床应用表明，抗体诱导治疗可减少急性排斥反应，可使术后早期急性排斥反应发生率降低 30% ~40%[3]，但在什么情况下需要诱导治疗仍是目前尚未统一的问题。对存在高危或高致敏因素的患者［例如高群体反应性抗体水平高、再次移植、移植肾功能延迟恢复（delayed graft function，DGF）等］使用诱导治疗的必要性已达成共识[4]。

### 1.1　诱导治疗方案

KDIGO 指南建议，除受者和供者是同卵双生姐妹或兄弟之外，所有的肾移植受者都需要接受诱

DOI：10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001
基金项目：国家自然科学基金（81370578、81570680）
通讯作者：石炳毅，解放军第 309 医院，Email：shibingyi@medmail.com.cn

guide.medlive.cn

导治疗以预防排斥反应。目前的诱导治疗方案是在移植术前、术中或术后立即给予生物制剂——白介素2受体拮抗剂（interleukin-2 receptor antagonist，IL-2RA）或淋巴细胞清除性抗体。

**推荐1：推荐在肾移植术前或术中即开始联合应用免疫抑制剂（1A）。**

**推荐2：推荐将使用抗体诱导治疗纳入肾移植受者的初始免疫抑制方案中（1A）。**

**（1）推荐将IL-2RA作为诱导治疗的一线用药（1B）。**

**（2）对排斥反应风险较高的肾移植受者，建议使用淋巴细胞清除性抗体［如家兔抗胸腺细胞球蛋白（rabbit antithymocyte globulin，rATG）、抗胸腺细胞球蛋白-Fresenius（antithymocyte globulin-Fresenius，ATG-F）］进行诱导治疗（2B）。**

### 1.2　急性排斥反应的危险因素

根据上述推荐内容，给予诱导治疗方案应考虑肾移植受者排斥反应的风险。

**推荐3：基于临床研究证据，肾移植受者的急性排斥反应危险因素如下：**

**（1）人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）错配位点较多（A级）；（2）受者较年轻（B级）；（3）供者年龄较大（B级）；（4）群体反应性抗体（panel reactive antibody，PRA）＞0（B级）；（5）术前存在或术后出现供者特异性抗体（B级）；（6）血型不匹配（B级）；（7）移植肾功能延迟恢复（B级）；（8）冷缺血时间＞24 h（C级）。**

## 2　免疫抑制治疗的初始方案

免疫抑制维持治疗是一个长期的治疗方案，在移植术前或术中即开始启动。初始治疗用药可与诱导治疗用药合并或不合并使用。起始方案普遍使用联合药物治疗以达到充分的免疫抑制疗效，同时降低单个药物的毒性。由于急性排斥反应风险在移植术后3个月内最高，所以在这一时间段内应给予充足的剂量，待移植肾功能稳定后再逐渐减量以降低药物毒性。

国内外普遍采用钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）联合一种抗增殖类药物加糖皮质激素的三联免疫抑制方案作为维持治疗的初始方案[5]。确定CNI的最佳使用剂量十分重要，但目前并无明确的研究数据。诱导治疗方案联合应用霉酚酸（mycophenolic acid，MPA）类药物可降低CNI用量，继而减少后者可能的肾损伤作用，并且不增加早期排斥反应发生率[6]。

**推荐4：推荐在维持方案中联合使用免疫抑制剂（包括CNI和抗增殖类药物），包括或不包括糖皮质激素（1B）。**

**推荐5：建议在肾移植术前或术后使用他克莫司或环孢素（CsA）（2B）。**

**（1）选择他克莫司作为CNI用药方案（2B）。口服初始剂量应为0.05～0.25 mg/（kg·d），分2次口服，维持治疗根据血药浓度调整剂量。**

**（2）选择CsA作为CNI用药方案（2C）。CsA的使用剂量为6～8mg/（kg·d），维持治疗根据血药浓度调整剂量。**

**推荐6：建议将MPA类药物作为抗增殖类的一线用药（2B）。**

**（1）吗替麦考酚酯（mycophenolate，MMF）剂量为肾移植术前12 h或移植术后24 h内开始口服，剂量一般为每次0.5～1.0 g，每日2次，维持治疗根据临床表现或血药浓度调整剂量。**

**（2）麦考酚钠肠溶片推荐的起始剂量为360～720 mg，每日2次。**

**（3）排斥反应不会引起MPA药代动力学改变，无需减少剂量或中断治疗。DGF的受者无须调整剂量。**

**推荐7：抗增殖类二线用药。肾移植术前巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）感染高危受者，建议选择咪唑立宾作为抗增殖二线用药，推荐剂量为150～200 mg/d（2B）。**

**推荐8：如使用西罗莫司，推荐在移植肾功能完全恢复、手术伤口愈合之后开始使用（1B）。**

## 3　免疫抑制剂的长期维持治疗

目前国内外最常用的免疫抑制维持治疗方案是以CNI为基础的三联免疫抑制方案，即环孢素或他克莫司联合一种抗增殖类药物（如MPA类药物或咪唑立宾等）加糖皮质激素。主张肾移植免疫抑制方案中撤除CNI或糖皮质激素的观点尚存在很大争议[7]。

总之，肾移植术后免疫稳态的建立是一个动态过程，鉴于个体差异性和免疫系统复杂性，不可能采用统一免疫抑制模式，应遵循选择性、协调性和

医脉通 medlive.cn　guide.medlive.cn

特异性的用药原则。

**推荐 9**：如未发生急性排斥反应，建议移植术后 2 ~ 4 个月采用低剂量的免疫抑制维持方案（2C）。

**推荐 10**：建议持续应用以 CNI 为基础的免疫抑制方案，如无特殊情况，不建议停用 CNI（2B）。

**推荐 11**：出现 MPA 类药物相关的腹泻、腹胀等消化道症状、骨髓抑制或丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）复制活跃、CMV、BK 病毒（BK virus，BKV）感染等情况时，推荐减量或停用 MPA 类药物或转换应用二线抗增殖类药物，如咪唑立宾（2B）。

## 4　免疫抑制剂血药浓度的监测

个体化用药原则要求根据受者的病情变化来调整治疗方案，医师通过分析血药浓度等检查结果决定方案中联合用药的组合和具体剂量。

过去 30 年，免疫抑制剂的应用已有效降低了移植肾的排斥反应发生率，并很好地改善了受体的存活率，近 60% 的成人肾移植受者存活超过 10 年[8]。由于移植受者个体存在年龄、体重、胃肠道等功能差异，并受遗传因素、环境因素和药物间相互作用等诸多因素影响，所以药物在受者体内的代谢过程差异较大[9]。因此，定期进行免疫抑制剂血药浓度监测，优化给药剂量，确保有效预防排斥反应，对于移植受者具有十分重要的意义。

**推荐 12**：免疫抑制剂血药浓度的监测

（1）推荐检测 CNI 的血药浓度（1B 级）。检测频率至少应该达到：移植术后短期内隔日检测，直至达到目标浓度（2C 级）；在更改药物或受者状况出现变化可能影响血药浓度时，随时测定（2C）；出现肾功能下降提示有肾毒性或排斥反应时，随时测定（2C）。

（2）建议用于监测 CsA 血药浓度的指标（2D）：服药后 12 h 谷浓度；服药后 2 h 血药浓度或浓度时间曲线下面积（area under the curve，AUC）。

（3）在 CsA + MPA 类药物 + 激素的三联方案中的 CsA 的血药谷浓度与峰浓度（C2），CsA 的目标谷浓度参考值：术后 1 个月内 200 ~ 350 ng/ml，1 ~ 3 个月 150 ~ 300 ng/ml，3 ~ 12 个月 100 ~ 250 ng/ml，1 年以上大于 50 ng/ml。CsA 的目标血药峰浓度参考值：术后 1 个月内 1 000 ~ 1 500 ng/ml，1 ~ 3 个月 800 ~ 1 200 ng/ml，3 ~ 12 个月 600 ~ 1 000 ng/ml，1 年以上大于 400 ng/ml。

（4）建议用于监测他克莫司血药浓度的指标（2C）：服药后 12 h 谷浓度。在他克莫司 + MPA 类药物 + 激素的三联方案中，他克莫司的目标谷浓度参考值：术后 1 个月内 10 ~ 15 ng/ml，1 ~ 3 个月 8 ~ 15 ng/ml，3 ~ 12 个月 5 ~ 12 ng/ml，1 年以上 5 ~ 10 ng/ml。

（5）对于新生抗供体特异性抗体（de novo donor special antibody，dnDSA）阳性且肾功能稳定的肾移植受者，建议维持他克莫司谷浓度大于 6 ng/ml[10-11]。

**推荐 13**：如果使用 IL2-RA 或淋巴细胞清除性抗体作为诱导治疗用药，CNI 类药物目标药物浓度可适当减低。

**推荐 14**：建议监测 MPA 类药物的血药浓度（2D）。

**推荐 15**：建议监测西罗莫司血药浓度（2C）。

## 5　急性排斥反应的治疗

急性排斥反应是肾移植后 1 年内最常见的并发症，是导致慢性排斥反应和移植肾失功的最重要的危险因素，是影响肾移植受者生存的主要因素之一[12]。受者出现血清肌酐水平上升，在排除导致移植肾失功的其他因素后，就要考虑急性排斥反应。一旦出现急性排斥反应就需及早给予抗排斥反应治疗，否则将发展为不可逆的移植肾损害。

免疫抑制治疗是预防急性排斥反应的主要措施[13]。选择不良反应小、特异性高、作用较强的免疫抑制方案以减少急性排斥反应是提高移植成功率的重要环节[14]。

**推荐 16**：推荐在治疗急性排斥反应前进行活检，除非活检会明显延迟治疗（1C）。

**推荐 17**：建议对亚临床和临界急性排斥反应进行干预（2D）。

**推荐 18**：推荐使用糖皮质激素作为急性细胞性排斥反应的初始用药（1D）。

（1）建议对发生急性排斥反应时未使用皮质激素的受者加用或恢复维持剂量的泼尼松（2D）。

（2）对于激素冲击治疗效果不佳或复发的急性细胞性排斥反应，建议使用淋巴细胞清除性抗体或者抗 T 细胞抗体 OKT3（2C）。

医脉通 medlive.cn　　guide.medlive.cn

**推荐19：建议使用如血浆置换、静脉应用免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）、抗CD20单克隆抗体、淋巴细胞清除性抗体等单一或联合方案治疗急性抗体介导的排斥反应（antibody mediated rejection，AMR），可联用或不联用糖皮质激素（2C）；**

**推荐20：发生急性排斥反应的受者，如未使用MPA类药物，则建议加用MPA类药物。正在使用硫唑嘌呤者建议换用MPA类药物（2D）。**

## 6　慢性移植肾损伤的治疗

慢性移植肾损伤（chronic allograft injury，CAI）既往曾被称为“慢性排斥反应”或“慢性移植肾肾病”，是影响移植肾长期存活的主要因素，在临床上表现为移植肾功能渐进性下降的移植肾病变，主要是肾间质纤维化和肾小管萎缩，其他可能出现的临床症状包括亚临床排斥反应、移植肾肾小球病或移植肾血管病变。CAI的发病因素包括高血压、CNI药物毒性、慢性抗体介导性排斥反应以及其他因素。

**推荐21：推荐对于所有不明原因肾功能下降的受者进行移植肾活检，以发现潜在的可能原因（1C）。**

**推荐22：有CAI以及CNI毒性反应的组织学证据的受者，建议减量、撤除或替代CNI（2C级）。对有CAI，估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）＞40 mL/（min·1.73 m2），尿蛋白/尿肌酐比值＜500 mg/g（或其他等效蛋白尿评估方法）的受者，建议使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（mammalian target of rapamycin inhibitor，mTORi）替代CNI（2D）。**

## 7　药物之间的相互影响

移植术后给予免疫抑制剂治疗是维持移植肾功能和肾移植远期良好疗效的关键。然而，免疫抑制剂治疗范围窄，药代动力学个体差异大是其临床合理用药的主要难题；其血药浓度与疗效和毒性密切相关，安全合理用药极为重要。影响血药浓度的重要因素是药物的相互作用。研究表明，钙通道阻滞药（calcium channel blocker，CCB）可能促进CsA的吸收、增加生物利用度、减少容积分布、抑制肝脏微粒体氧化酶，从而抑制了CsA的代谢、减慢了CsA在肝脏的分解，增加CsA血药浓度。临床上当CsA与CCB合用时可明显减少CsA的用量。CsA与MMF之间存在相互作用，CsA可使MMF的血药浓度平稳增加，而MMF却不影响CsA的血药浓度。我国学者发现，护肝中成药五酯胶囊亦可使他克莫司的血药浓度显著提高。此外，肾移植受者除免疫抑制剂外常联用抗感染药（如抗真菌药、抗结核药）、非甾体镇痛药、利尿药、降压药、降糖药、H2-受体阻滞剂等，使治疗药物趋于复杂。由于药物的相互作用、用药品种增加，不良反应的发生率亦会随之增高。因此，发挥好临床药师的作用，对肾移植受者加强用药审查、进行药学监护很有必要。

## 8　总　结

本指南立足于循证医学证据，兼顾了全球的肾移植临床现状。在今后的临床诊疗过程中需结合我国国情探寻适合中国的诊疗规范，临床医师们要积极地行动起来，多学科联合进行多中心、前瞻性的随机对照临床研究，以提供更多中国人的循证医学证据。

利益声明：本指南的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突。

**审稿会：**2015年9月4日上海

**审稿专家**（按汉语拼音字母排序）：

敖建华　解放军总医院
蔡　明　解放军第309医院
陈江华　浙江大学附属第一医院
陈　正　广州医科大学附属第二医院
傅耀文　吉林大学附属第一医院
韩文科　北京大学第一医院
黄赤兵　第三军医大学附属新桥医院
林　涛　四川大学华西医院
彭龙开　湘雅大学附属第二医院
石炳毅　解放军第309医院
孙煦勇　解放军第303医院
王长希　中山大学附属第一医院
薛武军　西安交通大学附属第一医院
袁　铭　解放军第309医院
张伟杰　华中科技大学附属同济医院
张小东　首都医科大学附属朝阳医院
赵　明　南方医科大学附属珠江医院

医脉通 medlive.cn　guide.medlive.cn

周江桥　武汉大学人民医院
朱同玉　上海复旦大学附属中山医院
朱有华　上海长征医院
**执笔作者：**石炳毅　解放军第 309 医院
袁　铭　解放军第 309 医院

**参考文献：**

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379 (9818): 815-822.
[2] 王汀，江金财，俞志勇，等．2013 中国器官移植大会会议纪要[J/CD]．中华移植杂志（电子版），2014，8（1）：42-46.
Wang T, Jiang JC, Yu ZY, et al. Organ transplantation conference in 2013[J/CD]. Chin J Transplant (Electr Edit), 2014, 8 (1): 42-46.
[3] Hammond EB, Taber DJ, Weimert NA, et al. Efficacy of induction therapy on acute rejection and graft outcomes in African American kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2010, 24 (1): 40-47.
[4] Ji SM, Li LS, Cheng Z, et al. A single-dose daclizumab induction protocol in renal allograft recipients: a Chinese single center experience[J]. Transplant Proc, 2007, 39 (5): 1396-1401.
[5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155.
[6] Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, et al. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation[J]. Transplantation, 2011, 92 (1): 82-87.
[7] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation[J]. N Engl J Med, 2007, 357 (25): 2562-2575.
[8] Ekbal NJ, Holt DW, Macphee IA. Pharmacogenetics of immunosuppressive drugs: prospect of individual therapy for transplant patients[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9 (5): 585-596.
[9] Utecht KN, Hiles JJ, Kolesar J. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors[J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63 (23): 2340-2348.
[10] Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, et al. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation[J]. Clin Dev Immunol, 2013: 849835.
[11] Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant[J]. Am J Transplant, 2012, 12 (5): 1157-1167.
[12] Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX, et al. Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts[J]. Transplantation, 1998, 66 (5): 562-566.
[13] Girlanda R, Kirk AD. Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18 (8): 2242-2251.
[14] Laftavi MR, Sharma R, Feng L, et al. Induction therapy in renal transplant recipients: a review[J]. Immunol Invest, 2014, 43 (8): 790-806.

（收稿日期：2016－05－25）
（本文编辑：邬加佳　朱佩玲）

guide.medlive.cn