

• 标准与指南 •

中国肾移植受者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂
临床应用专家共识

中华医学会器官移植学分会

一、前言

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi)作为免疫抑制剂在临床应用已经有 10 多年的历史,目前用于移植后免疫抑制治疗的 mTORi 主要包括西罗莫司(sirrolimus, SRL)和依维莫司(everolimus, EVL),其他 mTORi,如坦西莫司等仅用于抗肿瘤治疗。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是参与细胞内多个信号通路的重要物质,影响细胞生长、增殖、代谢、自噬、血管生成等诸多重要过程。mTORi 进入细胞后,在胞浆内与 FK 结合蛋白 12(FK binding protein-12, FKBP-12)结合形成复合物,进而与 mTOR 结合,抑制 mTOR 活性,使 p70S6 激酶脱磷酸化而失活,从而抑制蛋白质的合成及细胞周期循环。因此, mTORi 可抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖、分化及抗体的形成,同时也可抑制非免疫细胞(成纤维细胞、内皮细胞、肝细胞和平滑肌细胞)的增殖^[1]。

mTORi 可以作为肾移植受者的初始治疗药物,也可以作为其他治疗方案的转换药物。按照转换时间可将转换治疗分为早期转换(术后 2~6 个月)和晚期转换(术后 6 个月以后);按照转换原因分为主动转换(pre-emptive/proactive)和被动转换(reactive),主动转换用于避免可预期的钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)的不良反应或用于肿瘤、病毒感染等高危人群,被动转换是指在 CNI 的不良反应出现后进行转换。

二、mTORi 作为初始治疗药物

初始给药时,可以采用 CNI(慢撤除或低剂量长期合用)+SRL+糖皮质激素(glucocorticoid, GC)方案,其中慢撤除指 CNI 在 4~6 周内逐渐停药。研究证明,当 SRL 浓度达到 8~12 $\mu\text{g/L}$,撤除或联合应用低剂量 CNI 将减轻 CNI 肾毒性,并改善移植受者的肾功能,同时不增加排斥反应风险,有助于提高移植肾长期存活率。

建议 1:免疫低、中危受者和高危受者采用 mTORi 作为初始治疗药物时,应联合 CNI 类药物。

建议 2:慎用于切口不易愈合的受者,包括体重指数(body mass index, BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ 、2 型糖尿病、既往有广

泛盆腔手术史或放疗史、既往由于前次移植或自身免疫性疾病服用 GC 的肾移植受者。

建议 3:避免用于因局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)、膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN)等易于复发的肾脏疾病而行肾移植治疗的受者^[2]。

建议 4:初始治疗采用 CNI(慢撤除或低剂量长期合用)+SRL+GC 方案具有较好的临床疗效,且相对安全。

早期研究证明,相对于环孢素 A(CsA)+霉酚酸类(mycophenolic acid, MPA)+GC 方案, SRL+MPA[或硫唑嘌呤(azathioprine, Aza)]+GC(CNI-free)方案能显著提高肾移植受者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate GFR),同时不增加活检证实的急性排斥反应(biopsy-proven acute rejection, BPAR)发生率,也不降低移植肾存活率^[3-8]。然而,之后的研究发现,以 SRL 为主的 CNI-free 方案不适合作为初始治疗方案:2007 年的研究认为,相对于 CNI 方案,低剂量 SRL 方案在维护肾功能、移植肾存活率和预防急性排斥反应上效果较差,且不良反应发生率增加。随后,2009 年 SYMPHONY 研究、2011 年 ORION 研究等^[9-12]均证实了上述结果。

建议 5:由于免疫抑制强度弱或不良反应发生风险高,不推荐 CNI-free 方案作为肾移植受者的初始治疗方案。

建议 6:目前较少将 EVL 用于初始治疗方案^[13-14],应谨慎使用 EVL。

三、mTORi 作为转换药物

mTORi 作为转换药物既可用于移植后早期(术后 2~6 个月),也可用于移植后晚期(术后 6 个月以后)。早期一般为主动转换,晚期一般为被动转换,但也存在主动转换的情况。无论主动转换还是被动转换都是为了减轻免疫因素(如肿瘤、病毒感染)或非免疫因素(如移植肾功能减退、心血管不良事件)等引起的并发症。

建议 7:由于 mTORi 与 CNI 类药物和 MPA 类药物存在相互作用,在转换初期,应加强血药浓度监测。当 mTORi 与 MPA 合用时,感染、白细胞减少、贫血等不良反应更为常见。

建议 8:对于 BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ 、糖尿病、近期内进行较大手术、移植肾功能恢复延迟(delayed graft function, DGF)者,在保证切口愈合、GFR $>40 \text{ ml/min}$ 等条件下,应至少在移

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.07.009

通信作者:张小东,100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院, Email: zxd581@263.net

植 4~6 个月以后再进行转换。

建议 9: 以下情况不宜在转换方案中应用 mTORi: (1) 尿蛋白 > 500 mg/d; (2) 移植术后 3 个月内发生急性排斥反应; (3) 急性排斥反应的病理诊断为 Banff 2A; (4) 难以纠正的血脂异常^[15]。

(一) 早期转换(early conversion)

早期转换通常为主动转换, 少有被动转换, 所以此节主要探讨早期主动转换策略。主动转换主要有以下优势:

1. 降低移植受者肾功能损害: 免疫抑制剂可以引起移植肾功能损害, 其中 CNI 为主要因素^[16], 大量研究证明, 由 CNI 转换为 mTORi 可以改善移植肾功能。

2. 降低肿瘤发生率: 肿瘤是引起移植受者长期存活率下降甚至死亡的重要原因。Kauffman 等^[17] 比较了移植术后肿瘤的发生率(皮肤肿瘤 + 实体瘤), 在 33 249 例肾移植受者中, mTORi + CNI 组的非皮肤实体瘤发生率为 0.6%, 而单纯应用 CNI 组(CsA 或他克莫司)的肿瘤发生率约为前者的 2 倍(1.81%, $P < 0.01$)。

3. 降低高血压等心血管风险: 心血管疾病是肾移植受者带移植肾功能死亡的主要原因, 降低心血管的风险有助于受者的长期存活。在一项 36 个月的研究中, 用 SRL 替换 CsA(保留 GC), 受者的动脉压明显降低, GFR、移植物的存活率也明显优于 CNI 组。

建议 10: 主动转换适用于预防 CNI 引起的肾损害、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)/BK 病毒感染高危受者、合并严重心血管疾病受者、肿瘤高危受者, 对于免疫高危受者, 建议联合使用 CNI 类药物。转换适合时机为切口愈合后、GFR > 40 ml/min。

建议 11: 目前临床采用两联方案较少^[18-19], mTORi 早期转换方案应谨慎采用。

mTORi 早期转换方案可以采用 SRL + MPA + GC 三联方案, 其中 CNI 可以采用慢撤除或直接撤除^[20-26]。国外研究认为, 当 SRL 浓度谷值控制在较高水平(8~15 $\mu\text{g/L}$)时, 相较于 CNI 组, SRL 组的 GFR 有明显提升, 且两组不良反应的发生率并没有差异^[27-28]。但是 2 个巴西的研究显示, SRL 转换组(3 个月内: 10~15 $\mu\text{g/L}$, 维持浓度谷值: 5~15 $\mu\text{g/L}$)与 CNI 组的 GFR 并无差异, 而不良反应发生率明显升高^[29-30]。国内研究认为, 低浓度的 SRL 可以改善肾功能, 且不良反应发生率无明显增加。祁洪刚等^[22]的研究认为, SRL 早期转换组(4~10 $\mu\text{g/L}$)在转换 1 年后的血肌酐和 GFR 都有显著性改善($P < 0.05$), 该浓度范围与 2010 年的 Smart 研究的浓度维持范围相似(5~10 $\mu\text{g/L}$), 且临床获益相同。黄洪峰等^[31]的研究表明, 在我国人群中, 相对于 CNI 组, SRL 组(移植后 1 年内 SRL 浓度谷值维持在 6~9 $\mu\text{g/L}$, 1 年后调整为 4~7 $\mu\text{g/L}$)血肌酐水平在转换后 1、6、12、24 个月都明显低于转换前($P < 0.05$), 且急性排斥反应发生率无增加, 血脂水平上升但较易控制, 其他不良反应发生率未见明显增加。

建议 12: 早期转换为 SRL + MPA + GC(CNI 慢撤除或直接撤除)方案是可行的, 建议 SRL 浓度谷值控制在 4~10 $\mu\text{g/L}$ 。

早期也可转换为 EVL + MPA + GC 三联方案, CNI 可以采用慢撤除或直接撤除。2012 年的 ZEUS 研究^[32](300 例受者, 随访 3 年)发现, 早期(移植后 4.5 个月)由 CNI 转换为 EVL(6~10 $\mu\text{g/L}$, 4 周内撤除 CNI)并维持 3 年, 肾功能可明显改善, 虽然相对于对照组(CNI + MPA + GC)其 BPAR 的发生率较高(分别为 13% 和 4.8%, $P = 0.015$), 但随访 3 年后并没有观察到有害影响。随后, CENTRAL 等试验^[26, 33-34]也得到了相同的结论。2013 年一项中国研究证明, 采用直接撤除 CNI 的方法, EVL 组(5~10 $\mu\text{g/L}$)在 1 年、3 年随访过程中, 其肾功能水平均显著高于 CNI 组(血肌酐: $P = 0.013$, GFR: $P < 0.01$), 且功能丧失率低于 CNI 组(分别为 4.0% 和 6.9%)^[35]。此研究还提及在移植 1 年以后, EVL 浓度谷值应维持在 3~5 $\mu\text{g/L}$ 。

建议 13: 慢撤除或直接撤除 CNI 而转换为 EVL + MPA + GC 的三联方案是可行的, 建议 EVL 浓度谷值控制在 5~10 $\mu\text{g/L}$ 。

建议 14: 临床应谨慎采用四联免疫抑制方案, 且在应用时需对 CNI 和 MPA 类药物进行相应减量, 避免免疫抑制过度的情况发生。

(二) 晚期转换(late conversion)

晚期转换多为被动转换, 即在并发症已经出现后再进行转换治疗。CONVERT 研究发现, 当 GFR > 40 ml/min 时, 受者的肾功能恢复更好。对于肿瘤、BK 病毒感染等高危人群或者为了避免可预期的 CNI 不良反应, 也可以采用主动转换。

建议 15: 被动转换指征为肌酐爬升、活检证实的慢性移植肾肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)、CNI 肾毒性损害、器官移植后淋巴增殖紊乱性疾病(Posttransplantation Lymphoproliferative disorders, PTLTD)、肿瘤、CMV/BK 感染。慎用于免疫高危、尿蛋白 > 500 mg/d、3 个月内发生 BPAR 的受者。

建议 16: 目前晚期转换为 mTORi 为主的两联方案的应用较少^[36-38], 临床应慎重使用。

胡小鹏等^[39]发现, 对于肾移植术后发生肿瘤的受者, 低浓度 SRL(4~6 $\mu\text{g/L}$)联合低剂量 CNI + GC, 在保护肾脏的同时降低肿瘤的复发率, 且在少数复发人群中, 其肿瘤的病理分级有所降低。王长希等^[40]回顾了 31 例移植后发生 CAN 的受者, 认为 SRL(4~8 $\mu\text{g/L}$)转换方案对于血肌酐水平 < 265.2 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L)的受者效果尤其明显, 但需要注意血脂、白细胞水平、感染及脑血管事件。也有研究指出, 该免疫抑制方案能有效降低急性排斥反应发生率, 提高移植肾的长期存活率, 但对于已经出现明显蛋白尿的受者或慢性肾功能不全的受者需谨慎采用^[19, 38]。

建议 17: 对于肾移植术后出现肿瘤、CAN 的受者, 可以

采用 SRL + CNI + GC 方案,建议 SRL 浓度谷值控制在 4~8 $\mu\text{g/L}$ 。

晚期转换为 SRL + MPA + GC (CNI 慢撤除或直接撤除)三联方案也是可行的。国外研究^[15,41-43]倾向于将 SRL 浓度谷值控制在 5~15 $\mu\text{g/L}$,王长希等^[40]也得出相似结论。但是有研究^[44-45]认为,高浓度的 SRL 方案,并未发现有益于移植肾功能的改善,但不良反应发生风险增加。对于我国人群,SRL 浓度谷值更适合控制在 4~10 $\mu\text{g/L}$ ^[46-56]。

建议 18: SRL + MPA + GC (CNI 慢撤除或直接撤除)方案可以有效控制移植术后血肌酐升高等情况,建议将浓度谷值控制在 4~10 $\mu\text{g/L}$ 。

建议 19: 晚期转换为 EVL 三联方案可以采用 EVL + MPA + GC 或 CNI + EVL + GC,但应用较少,临床应谨慎使用。

建议 20: 因临床应用证据较少,谨慎采用四联免疫抑制方案,且应用时需对 CNI 和 MPA 类药物进行相应减量,避免免疫抑制过度的情况发生。

四、mTORi 的剂量推荐

目前尚无公认的肾移植受者 mTORi 方案的 mTORi 推荐用量,应用时需考虑受者的个体情况,如联合使用免疫抑制剂情况、免疫危险因素、转换时间、转换中的个体因素等。EVL 的常规给药方法为 1.5 mg,分 2 次使用,随后根据血药浓度进行剂量调整。SRL 说明书中建议给药方法为负荷剂量 6 mg,维持剂量 2 mg/d,给予负荷剂量有利于快速 (3~4 d) 达到稳定血药浓度,否则需要 7~14 d。临床应用时需注意给予负荷剂量可能造成血药浓度过高,引起浓度相关不良反应,临床可根据受者的免疫情况、是否联合应用 CNI 类药物等,考虑是否给予负荷剂量及具体应用剂量。

五、mTORi 的不良反应

与 CNI 类药物相比,mTORi 最大的优势是没有肾毒性和神经毒性。mTORi 引起不良反应的原因或是由于免疫抑制作用(如机会性感染),或是与药物的本身作用有关(如高血脂),其中有些不良反应与药物剂量或浓度相关,如血脂异常、口腔溃疡、贫血、肺炎等。需要特别关注的不良反应如下:

(一) 血脂异常

高脂血症是使用 mTORi 中最常见的不良反应,导致血脂异常的机理尚不清楚,现已证明 SRL 浓度谷值与血总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平显著相关。服药后 1~3 个月 TC 和 TG 会显著升高,大量胆固醇沉积于动脉内膜,血液黏稠度增高,进一步促进动脉硬化化的发生以及血栓形成。高脂血症还可以促进移植肾慢性排斥反应的发生,所以当血脂升高时,应积极进行降脂治疗。

建议 21: mTORi 所致血脂异常的治疗与非肾移植者的血脂异常治疗相同。但应注意,mTORi 主要经过 CYP3A4 代谢,降脂药物如阿托伐他汀和辛伐他汀也经过此酶代谢,

如合用以上 2 种药物,使用初期应密切关注 mTORi 的血药浓度,或者不选用以上 2 种降脂药物,选择其他药物(如瑞舒伐他汀、氟伐他汀等)治疗。

(二) 蛋白尿

mTORi 可能会引起蛋白尿,谨慎筛选转换人群有助于降低转换后蛋白尿的发生率。合并糖尿病的受者较易在转换后出现蛋白尿。一些研究显示,通过转换前的尿蛋白水平和移植肾的损害程度能够预测转换后的效果及是否会出现蛋白尿加重。

建议 22: 当出现轻微蛋白尿时,通常无需停用 mTORi,可给予血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB)类药物来缓解蛋白尿症状。

建议 23: 当出现明显蛋白尿时,建议进行移植肾活检,明确蛋白尿产生的原因。除此之外,还可以通过限制钠的摄入、服用利尿剂等措施来减轻蛋白尿的程度。当前述干预无效时,应考虑停用 mTORi,改用其他免疫抑制剂。

(三) 肺炎

mTORi 可能会引发间质性肺炎,发生率高达 9.8% (发病程度不同)。临床表现为活动后呼吸困难、干咳,继而出现乏力、发热,偶有咳血,影像学可见明显改变。诊断 mTORi 相关肺炎需排除卡氏肺囊虫肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)以及 CMV、细菌、真菌、结核杆菌等引起的肺部感染。发生 mTORi 相关肺炎的危险因素有: (1) mTORi 浓度谷值 > 12 $\mu\text{g/L}$; (2) 较明显的移植肾功能不全; (3) 转换时间较晚; (4) 老年受者; (5) 转换初期采用负荷剂量。有研究认为,发生 SRL 相关肺炎者在转换成 EVL 后,肺炎能够消失。

建议 24: mTORi 减量可以有效缓解肺炎,当症状持续存在,需考虑停药。

(四) 骨髓抑制

服用本品后可出现血小板和白细胞减少、血红蛋白水平降低等骨髓抑制的表现,此种不良反应具有剂量、浓度依赖性,通常是可逆的,减量或停药后常可恢复正常,其机制尚不明确,可能与抑制某些生长因子受体的信号传递有关。

(五) 切口愈合不良

此类药物可能引起切口愈合不良,如筋膜开裂、切口疝和吻合部位破裂(包括切口、血管、气道、输尿管、胆道等),发生率为 1%~10%,应避免在切口愈合前应用此类药物。

六、mTORi 治疗的药物监测

和其他免疫抑制剂一样,mTORi 也具有治疗窗窄,不良反应多,个体内、个体间差异较大的特点,所以对使用此类药物者进行药物监测,维持稳定的血药浓度很有必要。SRL 的半衰期较长,如首剂给予负荷剂量继以维持剂量,需在至少 3~4 d 监测血药浓度谷值;如不给予负荷剂量,仅给予维持剂量,应在第 5~7 天进行监测。一旦调整本药的维持剂

量,应以新的维持剂量连用 7~14 d 后再在血药浓度监测下进一步调整剂量,因为根据不稳定的血药浓度频繁调整剂量可能导致用药过量或用药不足。获得稳定的血药浓度后,可每个月复查 1 次,移植时间较长、血药浓度稳定的受者可每 3 个月监测 1 次。

在应用 mTORi 时,应关注其他因素对于血药浓度的影响,如食物、腹泻、贫血状态、药物相互作用等。mTORi 主要经过 CYP3A4 代谢,此酶的诱导剂(如苯妥英钠、利福平、卡马西平等)、抑制剂(如酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑等)和共同代谢底物(如阿托伐他汀、奥美拉唑等),均可以影响其血药浓度。肾移植受者常同时使用多种药物(如抗感染用药、抗高血压用药等),用药方案相对复杂。因此,发挥临床药师的作用,对肾移植受者加强用药审查、进行药学监护很有必要。

七、总结

本共识立足于循证医学证据,并结合目前临床应用现状,以期为临床应用提供借鉴。由于 mTORi 在国内外应用较少,我们应在临床诊疗过程中,不断总结经验,结合我国国情探索适合我国肾移植受者的应用规范。

八、利益声明

本共识的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突。

指南编写专家委员会

执笔:张小东,首都医科大学附属北京朝阳医院;杨辉,首都医科大学附属北京朝阳医院;王伟,首都医科大学附属北京朝阳医院

参与审定人员(按姓氏汉语拼音字母排序):敖建华,中国人民解放军总医院;蔡明,解放军第三〇九医院;陈规划,中山大学附属第三医院;陈立中,中山大学附属第一医院;陈知水,华中科技大学同济医学院附属同济医院;陈忠华,华中科技大学同济医学院附属同济医院;董家鸿,北京清华长庚医院;窦科峰,第四军医大学西京医院;范明齐,第三军医大学新桥医院;何晓顺,中山大学附属第一医院;胡小鹏,首都医科大学附属北京朝阳医院;黄赤兵,第三军医大学新桥医院;李波,四川大学华西医院;李宁,山西省第二人民医院;林俊,首都医科大学附属北京友谊医院;刘丽宏,首都医科大学附属北京朝阳医院;刘永锋,中国医科大学第一附属医院;门同义,山东省千佛山医院;彭志海,上海交通大学附属第一人民医院;钱叶勇,解放军第三〇九医院;戎瑞明,复旦大学附属中山医院;沈中阳,天津市第一中心医院;石炳毅,解放军第三〇九医院;孙启全,中山大学附属第三医院;谭建明,南京军区福州总医院;田野,首都医科大学附属北京友谊医院;王祥慧,上海交通大学附属瑞金医院;温浩,新疆医科大学第一附属医院;吴建永,浙江大学医学院附属第一医院;武小桐,山西省第二人民医院;徐晓,浙江大学医学院附属第一医院;薛武军,西安交通大学第一附属医院;杨婧,首都医科大学附属北京朝阳医院;叶启发,武汉大学中南医院;于立新,

南方医科大学南方医院;张峰,南京医科大学第一附属医院;张良甫,第三军医大学新桥医院;张水军,郑州大学第一附属医院;张伟杰,华中科技大学同济医学院附属同济医院;赵明,南方医科大学珠江医院;赵勇,中国科学院动物研究所;郑树森,浙江大学医学院附属第一医院;朱继业,北京大学人民医院;朱有华,第二军医大学附属长征医院

参考文献

- [1] Groth CG, Bäckman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group[J]. Transplantation, 1999, 67(7):1036-1042.
- [2] Flechner SM. Sirolimus in kidney transplantation indications and practical guidelines: de novo sirolimus-based therapy without calcineurin inhibitors[J]. Transplantation, 2009, 87 Suppl 8:S1-6. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a059a1.
- [3] Charpentier B, Groth CG, Bäckman L, et al. Bicêtre hospital experience with sirolimus-based therapy in human renal transplantation: the Sirolimus European Renal Transplant Study[J]. Transplant Proc, 2003, 35 Suppl 3:S58-61.
- [4] Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients [J]. Transplantation, 2000, 69(7):1252-1260.
- [5] Morales JM, Wramner L, Kreis H, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2002, 2(5):436-442.
- [6] Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine [J]. Transplantation, 2002, 74(8):1070-1076. DOI: 10.1097/01.TP.0000037984.17605.B9.
- [7] Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years [J]. Am J Transplant, 2004, 4(11):1776-1785. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00627.x.
- [8] Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs[J]. Transplantation, 2007, 83(7):883-892. DOI: 10.1097/01.tp.0000258586.52777.4c.
- [9] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa067411.
- [10] Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation[J]. Am J Transplant, 2009, 9(8):1876-1885. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02726.x.
- [11] Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft

- recipients[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(8):1633-1644. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03573.x.
- [12] Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients[J]. *Transplantation*, 2013, 95(10):1233-1241. DOI: 10.1097/TP.0b013e318291a269.
- [13] Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study[J]. *Transplantation*, 2004, 78(9):1332-1340.
- [14] Chan L, Greenstein S, Hardy MA, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness [J]. *Transplantation*, 2008, 85(6):821-826. DOI: 10.1097/TP.0b013e318166927b.
- [15] Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, et al. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction[J]. *Am J Transplant*. 2004, 4(11):1869-1875. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00590.x.
- [16] Takahashi K, Uchida K, Yoshimura N, et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results[J]. *Transplant Res*, 2013, 2(1):14. DOI: 10.1186/2047-1440-2-14.
- [17] Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies [J]. *Transplantation*, 2005, 80(7):883-889.
- [18] Smith MP, Newstead CG, Ahmad N, et al. Poor tolerance of sirolimus in a steroid avoidance regimen for renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2008, 85(4):636-639. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181613e65.
- [19] Chadban SJ, Eris JM, Kanellis J, et al. A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients [J]. *Transpl Int*, 2014, 27(3):302-311. DOI: 10.1111/tri.12252.
- [20] Barsoum RS, Morsey AA, Iskander IR, et al. The Cairo kidney center protocol for rapamycin-based sequential immunosuppression in kidney transplant recipients: 2-year outcomes[J]. *Exp Clin Transplant*, 2007, 5(2):649-657.
- [21] Guba M, Pratschke J, Hugo C, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial[J]. *Transplantation*, 2010, 90(2):175-183. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e11798.
- [22] 祁洪刚, 翁锡君, 任雨, 等. 肾移植后早期转换西罗莫司治疗对肾小球滤过率影响的临床观察[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(8):891-893. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2012.08.026.
- [23] Cardinal H, Froidure A, Dandavino R, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in kidney transplant recipients: a retrospective cohort study[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8):3308-3310. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.08.049.
- [24] Pankewycz O, Leca N, Kohli R, et al. Conversion to low-dose tacrolimus or rapamycin 3 months after kidney transplantation: a prospective, protocol biopsy-guided study [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(2):519-523. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.033.
- [25] El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, et al. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study[J]. *Indian J Nephrol*, 2017, 27(1):28-36. DOI: 10.4103/0971-4065.176146.
- [26] Mjörnstedt L, Sørensen SS, von Zur Mühlen B, et al. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(10):2744-2753. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04162.x.
- [27] Fleming JN, Taber DJ, Pilch NA, et al. A randomized, prospective comparison of transition to sirolimus-based CNIminimization or withdrawal in African American kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(5):528-533. DOI: 10.1111/ctr.12718.
- [28] Bansal D, Yadav AK, Kumar V, et al. Deferred pre-emptive switch from calcineurin inhibitor to sirolimus leads to improvement in GFR and expansion of T regulatory cell population: a randomized, controlled trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):75591. DOI: 10.1371/journal.pone.0075591.
- [29] Silva HT Jr, Felipe CR, Garcia VD, et al. Planned randomized conversion from tacrolimus to sirolimus-based immunosuppressive regimen in de novo kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(12):3155-3163. DOI: 10.1111/ajt.12481.
- [30] Felix MJ, Felipe CR, Tedesco-Silva H et al. Time-Dependent and Immunosuppressive Drug-Associated Adverse Event Profiles in De Novo Kidney Transplant Recipients Converted from Tacrolimus to Sirolimus Regimens [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(2):152-165. DOI: 10.1002/phar.1692.
- [31] 黄洪峰, 谢文卿, 吴建永, 等. 西罗莫司在肾移植术后早期计划性切换的前瞻性对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(42):3293-3297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.42.004.
- [32] Budde K, Lehner F, Sommerer C, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(6):1528-1540. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.03994.x.
- [33] Lehner F, Budde K, Zeier M, et al. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: an analysis from the ZEUS study [J]. *Transpl Int*, 2014, 27(11):1192-1204. DOI: 10.1111/tri.12411.
- [34] Witzke O, Budde K, Lehner F, et al. Superior renal function in an everolimus-based calcineurin inhibitor free regimen compared to standard cyclosporine/mycophenolate and low cyclosporine/everolimus: the HERAKLES Study: 1675 [J]. *Transplantation*, 2012, 94(10):993. DOI: 10.1097/00007890-201211271-01962.
- [35] Chen GD, Liu XC, Shi L, et al. Calcineurin inhibitor conversion to rapamycin can improve graft function in living donor kidney transplantation with older donors[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4):1648-1650. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.099.

- [36] Citterlo F, Scatà MC, Violi P, et al. Rapid conversion to sirolimus for chronic progressive deterioration of the renal function in kidney allograft recipients[J]. Transplant Proc, 2003, 35(4):1292-1294.
- [37] Yu JH, Kim KW, Kim BM, et al. Safety and immunologic benefits of conversion to sirolimus in kidney transplant recipients with long-term exposure to calcineurin inhibitors[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(3):552-559. DOI: 10.3904/kjim.2014.366.
- [38] 陈瑜, 张雷, 王立明, 等. 西罗莫司在肾移植术后远期各类并发症患者中的转换应用[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(4):223-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.04.008.
- [39] 胡小鹏, 马麟麟, 王勇, 等. 肾移植后发生尿路上皮肿瘤的患者转换西罗莫司治疗的临床观察[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(10): 620-622. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2008.10.012.
- [40] 王长希, 陈思阳, 陈立中, 等. 雷帕霉素治疗肾移植术后慢性移植肾病理疗效的初步观察[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(12): 1924-1926. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2007.12.038.
- [41] Dominguez J, Mahalati K, Kiberd B, et al. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience[J]. Transplantation, 2000, 70(8):1244-1247.
- [42] Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, et al. Conversion to rapamycin in renal allograft recipients with biopsy-proven calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity[J]. Transplant Proc, 2001, 33(7-8):3234-3235.
- [43] Kamar N, Frimat L, Blanche G, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a slow conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based therapies in maintenance renal-transplant patients presenting with moderate renal insufficiency[J]. Transpl Int, 2007, 20(2):128-134. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00409.x.
- [44] Peddi VR, Cohen DJ, First MR. Study 1: an open-label pilot study evaluating the safety and efficacy of converting from calcineurin inhibitors to sirolimus in renal allograft recipients on a regimen of maintenance therapy with moderate renal insufficiency[J]. Transplant Rev, 2003, 17(4):60.
- [45] van Gelder T, ter Meulen CG, Hené R, et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil[J]. Transplantation, 2003, 75(6): 788-791. DOI: 10.1097/01.TP.0000056639.74982.F9.
- [46] 敖建华, 董隽, 卢锦山, 等. 哪些患者可以从转换西罗莫司中受益? [J]. 中华泌尿外科杂志, 2008(11):748-751. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6702.2008.11.01.
- [47] 季曙明, 文吉秋, 沙国柱, 等. 西罗莫司对肾移植受者的转换治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(31): 6018-6022. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2009.31.003.
- [48] 顾坚未, 王祥慧, 徐达, 等. 新型免疫抑制剂 SRL 在器官移植受者中的转换治疗评价[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(6): 675-679. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2006.06.031.
- [49] 尧凯, 施国海, 王祥慧, 等. 移植肾功能减退受者使用西罗莫司替代钙调磷酸酶抑制剂的转换治疗[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(10): 621-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.10.012.
- [50] 敖建华, 董隽, 卢锦山, 等. 转换西罗莫司治疗肾移植后高胆红素血症的临床观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(12): 918-919. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1420.2008.12.012.
- [51] 黄洪锋, 吴建永, 韩飞, 等. 慢性移植肾病患者西罗莫司替代钙调磷酸酶抑制剂对肾功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(48): 3397-3400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.48.004.
- [52] Han F, Wu J, Huang H, et al. Conversion from cyclosporine to sirolimus in chronic renal allograft dysfunction: a 4-year prospective study[J]. Exp Clin Transplant, 2011, 9(1):42-49.
- [53] Liu M, Zhang W, Gu M, et al. Protective effects of sirolimus by attenuating connective tissue growth factor expression in human chronic allograft nephropathy[J]. Transplant Proc, 2007, 39(5):1410-1415. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.03.072.
- [54] 陈志雄, 罗来邦. 肾移植术后糖尿病采用西罗莫司转换钙调磷酸酶抑制剂治疗的临床效果分析[J]. 当代医学, 2015, 21(23): 105-106. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2015.23.072.
- [55] 丰贵文, 李金锋, 王跃, 等. 西罗莫司替代钙调磷酸酶抑制剂治疗老年亲属供肾移植受者移植肾功能减退的疗效[J]. 器官移植, 2011, 2(4): 194-196. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2011.04.004.
- [56] 林俊, 田野, 唐雅望, 等. 肾移植后泌尿系统肿瘤患者应用西罗莫司替代钙调磷酸酶抑制剂九例[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(4): 205-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.04.005.

(收稿日期:2017-06-15)