

· 论著 ·

# 免疫低危肾移植受者将CNIs类药物切换为西罗莫司的远期疗效及预后观察

秦 威 王红宇 秦兴松 赵 贺 蒋 欣\*

河南中医药大学第五临床医学院(郑州人民医院)器官移植中心(河南 郑州 450053)

**【摘要】目的** 探讨免疫低危肾移植受者将钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)类药物切换为西罗莫司的远期疗效及预后。**方法** 回顾我院2021年1月至2022年1月期间收治的80例免疫低危肾移植受者的具体资料。患者在经CNIs类药物治疗后,切换为西罗莫司治疗;观察其原远期效果,对比转换前后的肾功能变化、并发症发生情况。**结果** 所有患者以切换西罗莫司后作为随访起点,未出现移植肾失功、新发群体反应性抗体、新发急性排斥反应等并发症,其中切换后有15例新发尿蛋白(18.75%),经对症处理后蛋白尿水平降低且恢复正常;5例肺部感染(6.25%),1例尿路感染(1.25%),经抗感染处理后均好转。患者切换用药6个月总胆固醇(TC)高于切换用药前,切换用药12个月患者三酰甘油(TG)、TC均高于切换用药前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),切换用药6、12个月后的血清肌酐(Scr)较切换用药前降低,肾小球滤过率(eGFR)较切换用药前增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 免疫低危肾移植受者将CNIs类药物切换为西罗莫司,未出现急性排斥反应,生存率良好,患者血清肌酐缓慢下降,肾小球滤过率增加。

【关键词】肾移植;免疫低危;西罗莫司;CNIs类药物

【中图分类号】R692

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.025

## Long-term Efficacy and Prognosis of Switching CNIs to Sirolimus in Immunolow-risk Kidney Transplant Recipients

QIN Wei, WANG Hong-yu, QIN Xing-song, ZHAO He, JIANG Xin\*

Organ Transplantation Center, Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine (Zhengzhou People's Hospital), Zhengzhou 450053, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the long-term efficacy and prognosis of switching calcineurin inhibitors (CNIs) to sirolimus in immunolow-risk kidney transplant recipients. **Methods** The specific data of 80 immunocompromised kidney transplant recipients admitted to our hospital from January 2021 to January 2022 were reviewed. After the patient was treated with CNIs, he switched to sirolimus treatment; The original long-term effect was observed, and the changes in renal function and the occurrence of complications before and after conversion were compared. **Results** All patients took sirolimus switching as the starting point for follow-up, and there were no complications such as transplantation kidney failure, new population reactive antibodies, and new acute rejection, among which 15 cases of new-onset urine protein (18.75%) after switching, and the level of proteinuria decreased and returned to normal after symptomatic treatment. Five cases of lung infection (6.25%) and one case of urinary tract infection (1.25%) improved after anti-infection treatment. The total cholesterol (TC) of patients 6 months after switching was higher than that before switching to medication, and the triacylglycerol (TG) and TC of patients 12 months after switching were higher than before switching between drugs, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), serum creatinine (Scr) after 6 and 12 months of switching was lower than that before switching medication, and the glomerular filtration rate (eGFR) was increased compared with before switching medication, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Immune low-risk renal transplant recipients switched CNIs to sirolimus without acute rejection, the survival rate was good, the serum creatinine decreased slowly, and the glomerular filtration rate increased.

**Keywords: Kidney Transplantation; Low Risk of Immunity; Sirolimus; CNIs Class Drugs**

肾移植是治疗终末期肾脏病的最为有效方法,但因器官来源紧缺,多数移植受者因排斥反应及感染,会导致移植肾失功,危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。因此对器官移植受者的治疗关键是抑制宿主的免疫系统,预防排斥反应,使机体免疫系统接受或耐受移植器官<sup>[2]</sup>。CNIs类药物结合霉酚酸(MPA)、糖皮质激素类药物是移植术后最常见的用药方案,可CNIs类药物有一定肾毒性,故有学者将CNIs类药物转为西罗莫司<sup>[3]</sup>。西罗莫司是一种大环内酯类抗生素,在动物模型内体现出免疫抑制反应,并逐渐作为维持免疫抑制剂用于临床<sup>[4]</sup>。但其是否会增加急性排斥反应发生风险,需要临床探讨。现本研究以免疫低危肾移植受者作为研究对象,将CNIs类药物转为西罗莫司,旨在临床治疗提供参考,报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾我院2021年1月至2022年1月期间收治的80例免疫低危肾移植受者的具体资料。其中男性51例,女性29例;年龄24~52(36.85±2.15)岁;原发性肾脏病:慢性肾小球肾炎42例,高血压肾病15例,糖尿病肾病8例,其他5例;换药前方案:他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松45例,环孢素+吗替麦考酚酯+泼尼松20例,他克莫司+西罗莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松5例。

纳入标准:入组受者均接受首次肾移植;术后免疫抑制方案以CNIs类药物为主;移植肾活检时无急性或慢性排斥反应;具有完整的临床资料及随访资料。排除标准:术前有高致敏感受者;非初次肾移植受者;已发生急性排斥反应;伴有肾血管狭窄、输尿管梗阻及药物过敏史者;因其他原因导致移植肾功能障碍者。

**1.2 方法** 转换当天,将原先CNIs类药物停止使用,依据患者的移植时间、体质量、排斥风险等,采用:西罗莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松,西罗莫司:首次剂量为6mg/d,第二日减少剂量为2mg/d,于每天上午11:30用药,目标谷浓度维持在5~8ng/mL;吗替麦考酚酯+泼尼松药物为原剂量的1/3~1/2,或维持原剂量。

**1.3 观察指标** 所有患者均随访12个月,(1)并发症:观察患者切换药物后是否发生新的并发症,包括新发排斥反应、新发蛋白尿、肺部感染、新发群体反应性抗体、移植肾失功等情况;(2)实验室指标:比较患者切换前1个月、切换6个月、切换12个月时的血小板计数、血红蛋白、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、丙谷转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白水平;(3)肾功能:较患者切换前1个月、切换6个月、切换12个月时的血清肌酐(Scr),计算肾小球滤过率(eGFR)。

**1.4 统计学方法** SPSS 26.0统计学软件。计量资料符合正态分

【第一作者】秦 威,男,医师,主要研究方向:外科学。E-mail: 18697301237@163.com

【通讯作者】蒋 欣,男,主任医师,主要研究方向:外科学。E-mail: jiangxin6699@hactcm.edu.cn

布经( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采取配对t检验; 多组数据的比较重复 $\chi^2$ F检验;  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 并发症** 所有患者以切换西罗莫司后作为随访起点, 未出现移植肾失功、新发群体反应性抗体、新发急性排斥反应等并发症, 其中切换后有15例新发尿蛋白(18.75%), 经对症处理后蛋白尿水平平均降低且恢复正常; 5例肺部感染(6.25%), 1例尿路感染(1.25%), 经抗感染处理后好转。患者转换3个月, 血他克莫司浓度谷值平均为(5.58±1.28)ng/mL, 西罗莫司浓度谷值平均为

(5.91±1.86)ng/mL。

**2.2 患者转换前后不同时间点的实验室指标比较** 患者在切换用药6个月后的血小板计数、血红蛋白、TG、ALT、AST、总蛋白水平与切换前比较( $P > 0.05$ ), TC高于切换用药前, 切换用药12个月患者TG、TC均高于切换用药前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 切换用药前后的血小板计数、血红蛋白、ALT、AST、总蛋白含量比较( $P > 0.05$ ), 见表1。

**2.3 患者转换前后不同时间点的肾功能指标比较** 切换用药6、12个月后的血清Scr较切换用药前降低, eGFR较切换用药前增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

表1 患者转换前后不同时间点的实验室指标比较

组别	血小板计数( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白(g/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	总蛋白(g/L)
切换用药前	188.82±58.53	128.86±12.23	1.40±0.18	4.51±0.58	16.82±3.63	21.86±2.68	71.25±6.36
切换用药6个月	192.71±61.36	130.10±13.58	1.41±0.19	5.54±0.64 <sup>a</sup>	17.12±3.75	22.11±2.70	72.07±6.48
切换用药12个月	195.82±58.74	131.64±13.64	1.68±0.20 <sup>ab</sup>	5.67±0.68 <sup>a</sup>	17.20±3.81	22.81±2.73	71.05±6.51
F	0.277	0.895	55.816	80.218	0.231	2.654	0.562
P	0.758	0.410	<0.001	<0.001	0.794	0.072	0.571

注: 与切换用药前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与切换用药6个月比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 患者转换前后不同时间点的肾功能指标比较

组别	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	eGFR( $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ )
切换用药前	128.51±36.85	52.63±12.84
切换用药6个月	108.81±21.38a	65.82±15.08a
切换用药12个月	95.84±18.74ab	72.48±16.18ab
F	29.981	27.449
P	<0.001	<0.001

注: 与切换用药前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与切换用药6个月比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

移植排斥反应是肾移植患者术后常见并发症, 多认为是肾移植受者的免疫状态影响, 而为了降低排斥反应, 多要抑制宿主的免疫系统, 使机体免疫系统能够接受或者耐受移植器官。免疫抑制剂是临床用于降低机体对抗原物质反应性的药物, 常用于器官移植, 可预防、治疗机体排斥反应<sup>[5]</sup>。目前免疫抑制剂种类繁多, 包括糖皮质激素、生物制剂、CNIs、抗代谢药物、西罗莫司靶蛋白抑制剂、生物制剂等。其中CNIs是主要的免疫抑制药物, 但会导致移植肾毒性、小管萎缩等并发症, 进而明显影响患者预后。对于最佳切换人员, 如移植后糖尿病、移植肾毒性、慢性移植肾肾病者等人可将CNIs切换为西罗莫司<sup>[6]</sup>。可对免疫低危受者, 将其切换为西罗莫司, 是否能取得效果, 值得临床探讨。

本研究发现, 所有患者以切换西罗莫司后作为随访起点, 未出现移植肾失功、新发群体反应性抗体、新发急性排斥反应等并发症, 其中切换后新发尿蛋白(18.75%), 肺部感染(6.25%), 尿路感染(1.25%), 仅部分患者血脂有所升高, 所有患者经对症处理后均好转。说明将CNIs类药物切换为西罗莫司, 并不会增加免疫低危患者的治疗毒性, 安全性高。而经研究发现, 切换用药6、12个月后的血清Scr较切换用药前降低, eGFR增加( $P < 0.05$ )。证实切换西罗莫司后能改善患者远期预后, 患者移植后长期生存率高。分析原因: 西罗莫司几乎没有肾毒性, 具有独特的诱导耐受免疫学优势, 能够改善移植肾功能<sup>[7]</sup>; 同时对西罗莫司靶蛋白调节免疫应答的抑制, 可影响白介素(IL)-2与受体结合的免疫应答过程, 以此实现免疫抑制作用, 改善患者移植肾功能<sup>[8]</sup>。西罗莫司的药理结构与他克莫司相似, 但他克莫司相比, 西罗莫司可抑制T细胞活性, 阻断细胞因子合成过程及T细胞增殖<sup>[9]</sup>; 同时西罗莫司可抑制钙离子依赖性的T细胞、B细胞活性, 阻断因金黄色葡萄

球菌导致的B细胞免疫球蛋白合成过程, 避免因淋巴细胞激活的杀伤细胞、自然杀伤细胞等毒性作用, 以此能治疗或预防急性排斥反应的发生<sup>[10]</sup>。

由于西罗莫司的不良反应主要是与药物剂量、浓度有关, 故应用小剂量西罗莫司, 其安全性更高。蛋白尿是西罗莫司的主要不良反应, 可能是在撤出CNI后, 机体肾小球囊内压增加, 进而导致高灌注性蛋白尿, 或西罗莫司会降低肾小管重吸收白蛋白及微量蛋白的功能, 进而引起蛋白尿。因此在临床治疗时, 建议观察患者尿蛋白排泄情况, 若发现异常情况, 需要立即处理。

综上所述, 免疫低危肾移植受者将CNIs类药物切换为西罗莫司, 未出现急性排斥反应, 患者用药后生存率良好, 血清肌酐缓慢下降, 肾小球滤过率增加, 移植肾功能改善, 证实西罗莫司的应用安全性及有效性。但本研究尚有不足, 研究属回顾性研究, 样本量少, 研究仅随访1年时间, 使远期效果局限性高, 故需要临床扩大样本量, 设计前瞻性随机对照试验, 延长随访时间, 以此确定西罗莫司的应用效果。

## 参考文献

- 田国, 刘映红. 雷公藤多苷片治疗肾脏移植术后服用西罗莫司出现蛋白尿的临床研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(8): 1060-1063.
- 王凯, 李明, 乔良伟, 等. 3例肾移植术后BK病毒感染合并移植肾急性T细胞排斥反应的治疗方案[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(11): 1119-1121.
- 钱卿, 范敏, 薛冬, 等. 西罗莫司三联免疫抑制治疗方案在肾移植术后初期的疗效及不良反应研究[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1923-1927.
- Naik M G, Jürgensen J S, Arns W, et al. Determinants of Successful Use of Sirolimus in Renal Transplant Patients[J]. Transplant Proc, 2020, 52(10): 3103-3111.
- 于迪, 王钢, 滕昊林. 不同免疫抑制方案对长期存活肾移植患者肾功能及糖脂代谢的影响[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 839-841.
- 王泳, 张如霖, 邱建新. 含小剂量西罗莫司的四联免疫抑制方案治疗移植肾功能不全[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(9): 1015-1020.
- 任相霖, 陈璐, 张远, 等. 药物基因多态性对肾移植受者西罗莫司血药浓度影响系统评价[J]. 医药导报, 2022, 41(4): 449-457.
- Buchholz B M, Ferguson J W, Schnitzbauer A A, et al. Randomized Sirolimus-based Early Calcineurin Inhibitor Reduction in Liver Transplantation: Impact on Renal Function[J]. Transplantation, 2020, 104(5): 1003-1018.
- Candela-Boix M R, Ramón-López A, Nalda-Molina R, et al. Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review[J]. Farm Hosp, 2021, 45(7): 77-83.
- 伍倩倩, 陈劲松, 程东瑞, 等. 免疫低危肾移植受者切换为西罗莫司治疗的远期疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(5): 420-424.

(收稿日期: 2023-02-04)

(校对编辑: 谢诗婷)