

# 西罗莫司在肾移植中的应用：理论与技术

王沫, 郭颖(南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282)

## 文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 西罗莫司是一种无肾毒性的免疫抑制剂, 且同其他免疫抑制剂相比具有抗肿瘤和降低巨细胞病毒感染率的优势。
- 2 文章增加的信息: 目前临床上主要存在两种在肾移植患者中使用西罗莫司的方案, 即肾移植后初期使用西罗莫司和肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂向西罗莫司转换。然而, 并非所有的患者通过以上治疗都可以取得满意的临床效果; 西罗莫司具有伤口延迟愈合、引起或加重蛋白尿、引起高脂血症等不良反应。
- 3 临床应用的意义: 西罗莫司的出现为肾移植后避免使用具有肾毒性的钙调磷酸酶抑制剂提供了可能。但在选择使用西罗莫司前, 需对患者进行严格的筛选, 制定合适的使用方案。通过相关药物干预, 可以在一定程度上缓解西罗莫司所引起的不良反应。

## 关键词:

实验动物; 组织构建; 肾移植; 西罗莫司; 钙调磷酸酶抑制剂; 免疫抑制剂; 肾小球率过滤; 血药浓度; 巨细胞病毒

## 主题词:

器官移植; 肾移植; 免疫抑制剂

## 摘要

**背景:** 钙调磷酸酶抑制剂可以有效的减少急性排斥反应发生率和改善肾移植近期疗效, 但因其肾毒性而无法改善移植肾的远期存活率。无肾毒性的免疫抑制剂西罗莫司的出现, 为避免使用钙调磷酸酶抑制剂提供了可能。

**目的:** 对目肾移植后初期使用西罗莫司(不使用钙调磷酸酶抑制剂类药物)和肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换两种使用西罗莫司的治疗方案进行综述。

**方法:** 以“肾移植, 西罗莫司”为中文关键词, 以“kidney transplantation, sirolimus”为英文关键词, 采用计算机检索 2000 年 1 月至 2013 年 9 月 CNKI 数据库和 1996 年 1 月至 2013 年 9 月 PubMed 数据库相关文章, 选择肾移植后初期使用西罗莫司和肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换的相关文章进行分析。

**结果与结论:** 西罗莫司同钙调磷酸酶抑制剂类药物相比, 具有无肾毒性、抗肿瘤、降低巨细胞病毒感染率等优势; 但并非所有的患者均适合使用西罗莫司, 严格的患者筛选是取得满意临床效果的重要前提。制定合适的治疗方案, 密切监测药物浓度, 注意预防和治疗相关并发症都是成功使用西罗莫司过程中不容忽视的重要因素。

王沫, 郭颖. 西罗莫司在肾移植中的应用: 理论与技术[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(5):779-784.

## Sirolimus in kidney transplantation: theory and technology

Wang Mo, Guo Ying (Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Calcineurin inhibitors reduce acute rejection rates and improve short-term graft survival in renal transplantation, but its nephrotoxicity associated with long-term use of calcineurin inhibitors remains an important issue. To both avoid exposure to calcineurin inhibitors and maintain effective immunosuppression, immunosuppressive agents such as sirolimus have emerged.

**OBJECTIVE:** To summarize the research progress of the two main protocols of sirolimus in kidney transplantation (de novo sirolimus-based therapy without calcineurin inhibitors and protocol conversion from a calcineurin inhibitor based therapy to sirolimus).

**METHODS:** With the key words of “kidney transplantation, sirolimus” in Chinese and in English, respectively, a computer-based search of articles was performed in CNKI (January 2000 to September 2013) and PubMed (January 1996 to September 2013) databases. Articles with the de novo sirolimus-based therapy without calcineurin inhibitors and protocol conversion from a calcineurin inhibitor based therapy to sirolimus were included.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Sirolimus may obtain the advantages of no renal toxicity, anti-tumor and lower incidence of cytomegalovirus infections when compared with calcineurin inhibitors. But not all patients are suitable for sirolimus, and to screen patients strictly is the key of satisfactory clinical results. An appropriate treatment plan, drug monitoring of sirolimus, prevention and treatment of complications are essential features of the use of sirolimus.

王沫, 男, 1989 年生, 河南省人, 汉族, 南方医科大学在读硕士, 主要从事泌尿外科肾移植常规诊疗工作。

通讯作者: 郭颖, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.05.021

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)05-00779-06

稿件接受: 2013-12-07

Wang Mo, Studying for master's degree, Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Corresponding author: Guo Ying, M.D., Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Accepted: 2013-12-07

**Subject headings:** organ transplantation; kidney transplantation; immunosuppressive agents

Wang M, Guo Y. Sirolimus in kidney transplantation: theory and technology. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(5):779-784.

## 0 引言 Introduction

钙调磷酸酶抑制剂因其可以有效的减少急性排斥反应发生率和改善肾移植近期疗效, 在20世纪80年代, 成为了肾移植后免疫抑制治疗的基础用药; 但是, 由于钙调磷酸酶抑制剂类药物的肾毒性, 移植肾的远期存活率并没有得到明显改善。长期使用钙调磷酸酶抑制剂类药物可以导致肾组织出现肾小管萎缩, 肾间质纤维化, 肾小球硬化等相关病理改变; 相关报道指出, 在持续使用钙调磷酸酶抑制剂类药物超过10年的患者中, 有大于10%的患者需接受肾脏替代治疗<sup>[1]</sup>。

为了延长移植肾的长期存活, 临床上开始探索避免使用钙调磷酸酶抑制剂类药物的免疫抑制方案; 不具有肾毒性的免疫抑制剂西罗莫司的出现, 为避免使用钙调磷酸酶抑制剂类药物提供了可能。西罗莫司, 是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin, mTORi), 是从放线菌培养液中分离出来的大环内酯类抗生素, 最初作为一种抗真菌药物被开发, 但它在动物模型中表现出免疫抑制效应, 后来被批准为维持免疫抑制剂。西罗莫司因其具有无肾毒性, 抗肿瘤, 可降低巨细胞病毒感染发生率等优势, 受到临床的关注并得到广泛使用。目前临床上主要存在以下两大类使用西罗莫司的方案, 即肾移植后初期使用西罗莫司(不使用钙调磷酸酶抑制剂)和肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换, 本文对以上两种使用方式及其相关进展进行综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 以“肾移植, 西罗莫司”为中文关键词, 以“kidney transplantation, sirolimus”为英文关键词, 采用计算机检索2000年1月至2013年9月CNKI数据库和1996年1月至2013年9月PubMed数据库相关文章。

### 1.2 纳入和排除标准

**纳入标准:** ①关于肾移植后初期使用西罗莫司的相关文章。②关于肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换的相关文章。③具有原创性、临床试验中信息详实的文章。④同一领域文章中较新的文章。

**排除标准:** ①重复性研究的文章。②观点陈旧的文章。

**1.3 资料提取和文献质量评估** 共检索到430余篇, 阅读摘要进行初步筛选, 进一步排除与本文相关性不强的文章, 最终保留41篇。文献[1-19]是关于肾移植后初期使用西罗莫司的相关文章, 文献[20-41]是关于肾移植后由

钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换的相关文章。

## 2 结果 Results

**2.1 肾移植后初期使用西罗莫司** 近些年来, 来自美国、欧洲和中东的临床研究报告指出, 肾移植后初期使用西罗莫司在术后1年急性排斥反应发生率(10%-15%)方面同钙调磷酸酶抑制剂类药物免疫抑制方案类似, 且使用西罗莫司的患者肾功能(估算肾小球滤过率: 65-80 mL/min)要优于使用钙调磷酸酶抑制剂类药物的患者<sup>[2-9]</sup>。肾移植后初期使用西罗莫司的临床效果同多种因素相关。

**2.1.1 选择合适的患者** 西罗莫司同其他免疫抑制剂相比, 在肿瘤预防方面具有一定优势。在一项随访5年的随机对照试验中<sup>[4]</sup>, 肾移植后初期使用西罗莫司的31例患者中只有1例浅表皮肤癌复发和1例新发浅表皮肤癌, 而钙调磷酸酶抑制剂组的30例患者中有3例新发浅表皮肤癌和3例新发实体器官癌症(直肠癌、乳腺癌、喉癌)。

近期发表的一项器官移植指南指出<sup>[10]</sup>, 使用西罗莫司可以降低巨细胞病毒感染发生率, 其机制同西罗莫司可以降低巨细胞病毒细胞内p70S6K酶的活性从而抑制巨细胞病毒复制有关<sup>[11]</sup>。但并非所有的患者均适宜在肾移植后初期使用西罗莫司, 选择此类免疫抑制方案前, 需对患者进行严格的筛选。

Flechner<sup>[12]</sup>总结各大移植中心的相关临床经验, 指出以下几类患者应尽量避免使用此类免疫抑制方案: ①免疫风险较大的患者, 主要包括交叉配型供者特异性抗体阳性的患者; 群体反应性抗体高于20%-40%的患者; 具有因免疫因素导致移植物丢失病史的二次移植患者。②术后易发生切口愈合并发症的患者, 主要包括体质量指数> 30-32 kg/m<sup>2</sup>的肥胖患者; 2型糖尿病患者; 术前盆腔曾接受过大范围手术或放疗的患者; 多年使用激素的患者(具有自身免疫性疾病病史或器官移植病史)。③肾脏原发病同大量蛋白尿相关的患者(如局灶性节段性肾小球硬化症、膜增生性肾小球肾炎等), 因此类患者在术后初期使用西罗莫司更易引起蛋白尿的复发。此外, 供肾质量在影响肾移植术后初期使用西罗莫司的临床疗效方面也具有重要地位。在一项扩大供肾标准的临床随机对照试验中, Durrbach等<sup>[13]</sup>使用至少符合下列条件中两项的供肾进行移植: ①供者年龄≥60岁。②冷缺血时间≥30 h。③供者血肌酐≥150 μmol/L。④需要升压药维持血压。⑤死因为心肌梗死、脑血管意外或脑卒中。⑥供者具有高血压、冠心病或脑血管意外的病史。结果

西罗莫司组的33例患者中有16例因肾功能延迟恢复或外科并发症而退出试验, 钙调磷酸酶抑制剂组的36例患者中仅有6例因上述原因退出试验。

综上所述, 在供肾质量满意的前提下, 免疫风险较小, 肾脏原发病同大量蛋白尿关系不大, 且术后不易并发切口延迟愈合的患者可以考虑在肾移植后初期使用西罗莫司; 在此基础上, 若患者具有肿瘤病史、肿瘤风险或巨细胞病毒感染风险较大, 选择使用西罗莫司可能会取得更好的临床效果。

**2.1.2 抗体诱导方案** 目前临床上主张在肾移植后初期使用西罗莫司时联合使用抗体诱导类药物, 如白细胞介素2受体拮抗剂、多克隆兔抗人胸腺细胞球蛋白和达利珠单抗等; 而不建议不使用抗体诱导的免疫抑制方案。Flechner等<sup>[9]</sup>的一项随机对照试验结果显示, 肾移植术后初期使用西罗莫司的免疫抑制方案(西罗莫司+霉酚酸酯+泼尼松)联合白细胞介素2受体拮抗剂——巴利西单抗可以有效的预防急性排斥反应, 使肾移植后1年的急性排斥反应发生率降低至10%以下, 且西罗莫司组患者的肾功能优于环孢素组(血肌酐: 13.2比17.8 mg/L,  $P=0.005$ )。然而, 在其他两项不使用抗体诱导治疗方案的随机对照试验中<sup>[14-15]</sup>, 虽然西罗莫司组同环孢素组相比, 取得了较好的肾功能(血肌酐: 1 200 比1 450 mmol/L,  $P=0.01$ ), 但急性排斥反应发生率却高达30%-40%。

**2.1.3 血药浓度** 制定合适的目标血药浓度和密切监测血药浓度对于肾移植后初期使用西罗莫司的临床效果具有非常重要的意义, 大部分临床试验认为, 在肾移植后最初的6个月内, 西罗莫司的谷值浓度应维持在10-15  $\mu\text{g/L}$ <sup>[12]</sup>。在欧洲的一项多中心研究中, 西罗莫司组采用低剂量的治疗方案, 目标浓度设定为4-8  $\mu\text{g/L}$ 的亚治疗浓度<sup>[16]</sup>; 结果1年急性排斥反应发生率高达37%, 且肾功能同钙调磷酸酶抑制剂组相比未见优势。近期的一项多中心, 随机对照前瞻性研究——ORION试验也再次强调了密切监测药物浓度的重要性<sup>[17]</sup>, 此试验因西罗莫司组中56%的患者在肾移植术后最初的6个月内未能达到目标浓度(10-15  $\mu\text{g/L}$ )而导致1年急性排斥反应发生率高达27%, 最终被迫停止试验。

**2.1.4 主要不良反应** 肾移植后初期使用西罗莫司的主要不良反应包括血脂异常、骨髓抑制和切口延迟愈合, 其中切口延迟愈合是制约肾移植术后初期使用西罗莫司的一个非常重要的原因。最近研究显示, 切口延迟愈合同西罗莫司抑制皮肤中在切口愈合方面起关键作用的 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞有关<sup>[18]</sup>。

然而, 近期研究报告指出可以通过以下方式有效预防切口延迟愈合<sup>[19]</sup>: ①避免在体质量指数 > 30-32  $\text{kg/m}^2$ 的肾移植患者中术后初期使用西罗莫司。②避免使用可吸收线缝合切口。③常规使用切口闭式负压引流两四周。④避免西罗莫司使用剂量超过5 mg/d。

**2.2 肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换** 目前, 临床上主要在以下几种情况发生时, 考虑由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换: ①程序性转换。②患者发生慢性移植肾肾病时。③患者肾移植后并发肿瘤时。

**2.2.1 程序性转换** 临床上在肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司程序性转换时, 一般选择在肾移植后的早期进行, 即肾移植后6个月内; 6个月后的转换一般效果不理想。

在一项多中心随机对照试验中, Schena等<sup>[20]</sup>将830例肾移植后6个月到10年(平均3年), 且病情稳定的患者按照2:1的比率随机分为由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换组和继续钙调磷酸酶抑制剂类药物组, 分别在开始试验后的12个月和24个月进行意向性分析, 结果显示两组患者在肾小球滤过率、移植物丢失和患者死亡率方面无明显差异。

在2012年报道的一项欧洲多中心随机对照试验中, Guba等<sup>[21]</sup>将140例肾移植后两三周的患者随机分组: 继续钙调磷酸酶抑制剂类药物组患者71例, 西罗莫司组69例; 随访3年, 结果显示西罗莫司组患者的肾小球滤过率明显高于钙调磷酸酶抑制剂组[60.88  $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 比53.72  $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,  $P=0.031$ ], 在排斥反应发生率、移植物存活率和患者死亡率方面无明显差异, 且西罗莫司组患者的蛋白尿未见明显加重, 但高脂血症发生率在西罗莫司组较高, 钙调磷酸酶抑制剂组的恶性肿瘤发病率较高。同时, Guba等<sup>[21]</sup>通过多因素分析发现, 以下几个因素是转换治疗后移植肾功能恢复不良[肾小球滤过率 < 60  $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]的预测因素, 包括: ①供者年龄 > 60岁。②转换时血肌酐 > 20 mg/L。③转换前使用的钙调磷酸酶抑制剂类药物为环孢素等。肾移植术后早期由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换可以在3年内持续改善移植肾功能, 严格的患者筛选是肾移植术后早期由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换获得满意临床效果的关键。

**2.2.2 在慢性移植肾肾病患者的转换治疗** 肾移植后使用钙调磷酸酶抑制剂类药物的患者出现慢性移植肾肾病时, 使用西罗莫司替代钙调磷酸酶抑制剂类药物, 可以在一定程度上改善肾功能。

在一项多中心临床研究中, Uslu等<sup>[22]</sup>在31例经移植肾活检诊断为慢性移植肾肾病(提示钙调磷酸酶抑制剂类药物慢性肾毒性, 伴或不伴随非特异性的肾间质纤维化或肾小管萎缩)的患者中使用由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换的治疗方案, 平均随访21.6个月。结果显示转换治疗1年后, 患者的肾功能得到明显改善[cGFR: (40.8 $\pm$ 2.36)  $\text{mL}/\text{min}$ 比(55.7 $\pm$ 3.6)  $\text{mL}/\text{min}$ ;  $P < 0.000$ ], 随访期间并未观察到移植肾丢失和患者死亡。转换治疗1年后, 行程序性活检发现, 在肾间质纤维化/

肾小管萎缩、肾小球硬化、慢性血管病变评分方面, 8例(30%)患者得到改善, 11例(42%)表现稳定, 7例(28%)有所恶化。并且, Uslu等<sup>[22]</sup>通过单因素分析发现转换时患者的肾小球滤过率 $\geq 40.6$  mL/min, 血肌酐 $\leq 23.4$  mg/L, 病理组织损伤评分 $\leq 3$ 分是转换治疗取得成功的预测因素。除了以上因素外, 转换治疗时患者的蛋白尿程度也是一个非常重要的影响因素。Diekmann等<sup>[23-24]</sup>的研究指出, 尿蛋白定量是转换治疗能否成功的独立预测因子, 当患者尿蛋白 $< 0.8$ g/24 h时, 约有90%的患者转换治疗有效。

**2.2.3 在并发恶性肿瘤患者中的转换治疗** 由于西罗莫司在免疫抑制的同时具有抗肿瘤的优势, 因此, 临床上在肾移植后患者并发恶性肿瘤特别是kaposi肉瘤时, 考虑使用由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换的治疗方案。

Stallone等<sup>[25]</sup>在15例肾移植后经病理活检诊断为kaposi肉瘤的患者中, 使用由环孢素向西罗莫司转换的治疗方案; 转换治疗3个月后, 所有患者的kaposi肉瘤组织均消失, 并且在转换治疗6个月后得到病理活检证实, 所有患者的病理组织样本中均未发现kaposi肉瘤。随访期间患者肾功能稳定, 且均未发生排斥反应。

中国也有相关类似的报告, 韩澍等<sup>[26]</sup>报道了1例使用西罗莫司治疗肾移植后kaposi肉瘤的病例。患者73岁男性, 肾移植后3个月发生皮肤kaposi肉瘤, 经皮肤病理活检确诊, 停用环孢素, 免疫抑制方案改用西罗莫司+泼尼松。随访8个月, 患者未见新生皮肤肿瘤, 肾功能稳定, 一般情况良好。相关研究发现, 西罗莫司的抗肿瘤机制可能同以下几方面有关: ①西罗莫司通过抑制哺乳动物RAPA靶蛋白(mTOR), 从而阻断细胞由G1向S期转化, 使肿瘤细胞停留在G1期而发生凋亡<sup>[27-31]</sup>。②通过调节凋亡信号调节酶和C-JunN端粒酶等作用诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[28, 32]</sup>。③通过减少或者抑制血管内皮生长因子等方式抑制肿瘤血管生成, 从而导致肿瘤消亡<sup>[32-33]</sup>。④通过抑制肿瘤细胞利用葡萄糖产生能量, 阻止肿瘤细胞利用氨基酸形成新的蛋白质等作用抑制肿瘤生长<sup>[34]</sup>。

**2.2.4 常见并发症** 大量尿蛋白是肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换治疗的常见并发症。Letavernier等<sup>[35]</sup>指出, 西罗莫司可以通过诱导肾小球足细胞的血管内皮生长因子合成减少, 引起足细胞损伤, 导致肾小球滤过膜的完整性受损, 从而引起或加重蛋白尿。Ko等<sup>[36]</sup>在近期的动物模型中, 进一步证实了足细胞的血管内皮生长因子表达下降同西罗莫司所致蛋白尿之间的关系。

Ruiz等<sup>[37]</sup>在一项回顾性分析中, 将94例使用肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换治疗方案的患者按照转换治疗前蛋白尿的严重程度分为3组, 即A组:  $< 300$  mg/d, B组300-2 000 mg/d, C组:

$> 2 000$  mg/d, 试验结果显示, 只有C组患者的尿蛋白加重明显, 而其他两组患者的尿蛋白变化不明显。因此, Ruiz等<sup>[37]</sup>认为在转换治疗前, 患者尿蛋白较严重时, 则西罗莫司加重蛋白尿的风险较大; 而在只有轻微蛋白尿或没有蛋白尿的患者中, 此种并发症的风险较小。

田晓辉等<sup>[38]</sup>在其由钙调磷酸酶抑制剂类药物向西罗莫司转换治疗的临床试验中发现, 95例患者中有32例(34%)新发或蛋白尿加重(表1), 但是在加用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、雷公藤总苷或人工冬虫夏草菌粉后, 24例缓解; 提示对于换用西罗莫司所引起蛋白尿, 可以加用相应的抗蛋白尿药物, 以更好达到保护肾脏的目的。

表1 肾移植后慢性移植肾病患者转换西罗莫司治疗前后总胆固醇、三酰甘油及24 h尿蛋白变化<sup>[38]</sup> (x $\pm$ s)

时间	n	总胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	24 h尿蛋白(g/24 h)
转换前	95	5.6 $\pm$ 1.4	1.2 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1
转换后	95	8.6 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	3.9 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	2.9 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>

表注: 与转换前比较, <sup>a</sup>P < 0.05。

高脂血症是此类免疫抑制方案的又一常见并发症。Morrisett等<sup>[39]</sup>指出西罗莫司可以通过转变胰岛素信号传导通路增加肝脏合成三酰甘油, 增加脂蛋白酶抑制物及脂蛋白C的活性, 延缓循环中脂蛋白及其残余物的清除等方式引起高脂血症。黄洪锋等<sup>[40]</sup>在其西罗莫司转换的临床试验中发现, 转换治疗3个月后, 无论是总胆固醇还是三酰甘油均明显升高(表2), 但后期随访中血脂水平与转换治疗前无明显差异, 与西罗莫司组采用贝特类和他汀类降脂药物的使用有关。因此, 黄洪锋等认为西罗莫司转换治疗导致的高脂血症并非不可逆转, 通过降脂药物可以及时纠正。徐志强等<sup>[41]</sup>在其临床试验中也有类似的发现。

表2 慢性移植肾病患者西罗莫司切换治疗前后总胆固醇和三酰甘油变化<sup>[40]</sup> (mmol/L)

组别	n	总胆固醇	三酰甘油
西罗莫司切换前	36	5.0 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 0.8
西罗莫司切换后3个月	36	5.9 $\pm$ 1.8	2.9 $\pm$ 1.4

表注: 与转换前比较, <sup>a</sup>P < 0.05。

### 3 小结 Conclusion

无肾毒性的免疫抑制剂西罗莫司的出现, 为肾移植后避免使用钙调磷酸酶抑制剂类药物提供了可能; 西罗莫司在免疫抑制的同时, 因其无肾毒性、抗肿瘤和可以降低巨细胞病毒感染的优势受到临床重视。在供肾质量满意的前提下, 免疫风险较小, 肾脏原发病同大量蛋白尿关系不大, 且术后不易并发切口延迟愈合的患者可以考虑在肾移植后初期使用西罗莫司; 在肾移植后初期使用西罗莫司时应联合适宜的抗体诱导方案, 密切监测药物浓度。在肾移植后由钙调磷酸酶抑制剂类药物

慢性移植肾肾病临床治疗结果文献报道:

作者	对象	治疗方案	血清肌酐	血脂
田晓辉 <sup>[38]</sup>	慢性移植肾肾病 95 例。根据转换前血清肌酐水平分为高水平组 22 例, 低水平组 73 例。	肾移植后均接受钙调磷酸酶抑制剂为主的免疫抑制剂方案。确诊慢性移植肾肾病后将钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司。	随访 6 个月以上, 血清肌酐低水平组转换治疗效果明显高于血清肌酐高水平组( $P < 0.05$ )。	随访 6 个月以上, 新发或高脂血症加重 25 例(26%)。
黄洪锋 <sup>[40]</sup>	慢性移植肾病患者 74 例	36 例采用西罗莫司切换治疗(钙调磷酸酶抑制剂药物停用 12 h 后开始使用西罗莫司), 另外 38 例继续使用钙调磷酸酶抑制剂药物维持治疗(环孢素治疗 30 例; 他克莫司治疗 8 例)。		随访 3 个月时西罗莫司切换组血总胆固醇和三酰甘油均显著高于切换前。
徐志强 <sup>[41]</sup>	慢性移植肾肾病 44 例, 因钙调磷酸酶抑制剂肝毒性进行药物转换 10 例, 因移植后糖尿病进行药物转换 6 例。	以西罗莫司为主要免疫抑制剂的转换治疗。	44 例慢性移植肾病患者受者转换治疗后 1, 3, 6 个月检测其血肌酐, 患者均出现血肌酐下降。	60 例受者转换应用西罗莫司后出现血脂升高 25 例, 其中三酰甘油升高 8 例, 胆固醇升高 17 例。

向西罗莫司转换时, 供者年龄、转换时距肾移植手术的时间长短、转换时患者的肾功能、病理组织损伤评分及尿蛋白程度等都是影响转换效果的重要因素。肾移植后初期使用西罗莫司所至的伤口延迟愈合可以通过相应措施得到有效预防, 西罗莫司所引起的蛋白尿及高脂血症等并发症可以通过使用相关药物得到缓解。

综上所述, 并非所有的患者均适合使用西罗莫司; 严格的患者筛选, 制定合适的治疗方案, 密切监测药物浓度, 注意预防和治疗相关并发症是决定能否成功使用西罗莫司的重要因素。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者一并构思并设计本综述, 共同分析并解析数据, 共同起草, 并经通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 无涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 西罗莫司是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂, 是从放线菌培养液中分离出来的大环内酯类抗生素, 最初作为一种抗真菌药物被开发, 但在动物模型中表现出免疫抑制效应, 后来被批准为维持免疫抑制剂。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.*2003;349(10): 931-940.
- [2] Glotz D, Charpentier B, Abramovicz D, et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.*2010;89(12):1511-1517.
- [3] Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.*2008; 19(6): 1225-1232.
- [4] Flechner S M, 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. *Transplantation.*2007;83(7):883-892.
- [5] Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant.* 2006; 6(3):514-522.
- [6] Schaefer HM, Kizilisik AT, Feurer I, et al. Short-term results under three different immunosuppressive regimens at one center. *Transplant Proc.*2006;38(10):3466-3467.
- [7] Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation.* 2006;82(11):1533-1536.
- [8] 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. *Am J Transplant.* 2004; 4(11):1776-1785.
- [9] Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation.*2002;74(8):1070-1076.
- [10] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.*2010;89(7):779-795.
- [11] Johnson RA, Wang X, Ma XL, et al. Human cytomegalovirus up-regulates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway: inhibition of PI3-K activity inhibits viral replication and virus-induced signaling. *J Virol.*2001;75(13):6022-6032.
- [12] Flechner SM. Sirolimus in kidney transplantation indications and practical guidelines: de novo sirolimus-based therapy without calcineurin inhibitors. *Transplantation.*2009;87(8 Suppl): S1-S6.
- [13] Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation.*2008;85(3):486-490.
- [14] Kreis H, Cisterne J M, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation.* 2000;69(7):1252-1260.

- [15] Groth CG, Backman 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. Transplantation.* 1999;67(7):1036-1042.
- [16] Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(8):1876-1885.
- [17] 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. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1633-1644.
- [18] Mills RE, Taylor KR, Podshivalova K, et al. Defects in skin gamma delta T cell function contribute to delayed wound repair in rapamycin-treated mice. *J Immunol.* 2008;181(6): 3974-3983.
- [19] Tiong HY, Flechner SM, Zhou L, et al. A systematic approach to minimizing wound problems for de novo sirolimus-treated kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 87(2): 296-302.
- [20] Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2009 ; 87(2): 233-242.
- [21] Guba M, Pratschke J, Hugo C, et al. Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25(4):416-423.
- [22] Uslu A, Toz H, Sen S, et al. Late conversion from calcineurin inhibitor-based to sirolimus-based immunosuppression due to chronic toxicity: a prospective study with protocol biopsy amendment. *Transplant Proc.* 2009;41(2):756-763.
- [23] Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, et al. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004; 4(11): 1869-1875.
- [24] Diekmann F, Budde K, Slowinski T, et al. Conversion to sirolimus for chronic allograft dysfunction: long-term results confirm predictive value of proteinuria. *Transpl Int.* 2008;21(2): 152-155.
- [25] Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005; 352 (13):1317-1323.
- [26] 韩澍, 王亚伟, 朱有华, 等. 肾移植术后并发卡波西肉瘤一例报告[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(7):708.
- [27] Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene.* 2004; 23(18): 3151-3171.
- [28] Fingar DC, Richardson CJ, Tee AR, et al. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation initiation factor 4E. *Mol Cell Biol.* 2004;24(1):200-216.
- [29] Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell.* 2000;103(2):253-262.
- [30] Hashemolhosseini S, Nagamine Y, Morley SJ, et al. Rapamycin inhibition of the G1 to S transition is mediated by effects on cyclin D1 mRNA and protein stability. *J Biol Chem.* 1998;273(23):14424-14429.
- [31] Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:483-510.
- [32] Huang S, Shu L, Dilling MB, et al. Sustained activation of the JNK cascade and rapamycin-induced apoptosis are suppressed by p53/p21(Cip1). *Mol Cell.* 2003;11(6): 1491-1501.
- [33] Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002;8(2):128-135.
- [34] Ai W, Bertram PG, Tsang CK, et al. Regulation of subtelomeric silencing during stress response. *Mol Cell.* 2002; 10(6):1295-1305.
- [35] Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):630-638.
- [36] Ko HT, Yin JL, Wyburn K, et al. Sirolimus reduces vasculopathy but exacerbates proteinuria in association with inhibition of VEGF and VEGFR in a rat kidney model of chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(2):327-336.
- [37] Ruiz JC, Diekmann F, Campistol JM, et al. Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: a multicenter study. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3833-3835.
- [38] 田晓辉, 薛武军, 田普训, 等. 钙调磷酸酶抑制剂转换为西罗莫司治疗慢性移植肾病的疗效研究[J]. 器官移植, 2012, 3(6):320-323.
- [39] Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Kahan BD. Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003, 35(3 Suppl): 143S-150S.
- [40] 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.
- [41] 徐志强, 万有贵, 陈博, 等. 西罗莫司在肾移植受者中的转换治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(5):810-812.