

中国肾脏移植受者远期系统并发症临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为进一步规范肾脏移植受者远期系统并发症的诊断与治疗，中华医学会器官移植学分会发起制订《中国肾脏移植受者远期系统并发症临床诊疗指南》，组织器官移植学专家，依据现有临床指南、系统评价、病例研究、专家共识等资料，总结近年国内外肾脏移植受者远期系统并发症诊治新进展，将血液系统、中枢神经系统、心血管系统、眼、皮肤及骨质疏松并发症的诊治工作进行整合，经过多次专家研讨达成一致意见后撰写成文。全文围绕27个临床问题，形成40条推荐意见，主要涉及各个并发症的危险因素、分类分级、诊断治疗和预防等。本指南使用2009版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准，对每个临床问题的推荐意见强度与证据级别进行分级，希望为肾脏移植受者远期系统并发症的诊疗提供参考，全面提升临床医师的管理能力，造福肾脏移植受者。

【关键词】 肾脏移植；远期并发症；血液系统；中枢神经系统；心血管系统；白内障；皮肤；骨质疏松

【中图分类号】 R617, R619 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-00

Clinical diagnosis and treatment guidelines for long-term systemic complications in kidney transplant recipients in China
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. *The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding authors: Huang Chibing, Email: 13808303508@163.com

Zhao Hongwen, Email: zhaohongwen@tmmu.edu.cn

【 Abstract 】 In order to further standardize the diagnosis and treatment of long-term systemic complications in kidney transplant recipients, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association initiated the formulation of 'Clinical Diagnosis and Treatment Guidelines for Long-term Systemic Complications in Kidney Transplant recipients in China'. Experts on organ transplantation were organized to summarize and integrate the latest progress in this field based on existing clinical guidelines, systematic evaluations, case studies, expert consensus. The guideline was formed after multiple rounds of discussion and reaching a consensus which included complications of hematological system, central nervous system, cardiovascular system, ocular, cutaneous and osteoporosis disorders. The full text focuses on 27 clinical problems and forms 40 recommendations, mainly involving the risk factors, classification, diagnosis, treatment and prevention of various complications. This guideline graded the quality of evidence and the strength of recommendation for each clinical issue using 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Grading and Strength of Recommendation criteria, so as to provide reference for the diagnosis and treatment of late complications, comprehensively improve the management capacity of clinicians to benefit kidney transplant recipients.

【 Key words 】 Kidney transplantation; Long-term complication; Hematological system; Central nervous system; Cardiovascular system; Cataracts; Skin; Osteoporosis

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024127

基金项目：全军临床重点专科建设（41561Z23785）；重庆市自然科学基金（cstc2021jcyj-msxmX0611）；重庆市博士“直通车”科研项目（CSTBBSXM2022-JCX0007）

执笔作者单位：400038 重庆，陆军军医大学第一附属医院（李有赞、杨猛、秦文瀚、王卫黎）；陆军军医大学第二附属医院（宋亚军）

通信作者：黄赤兵, Email: 13808303508@163.com; 赵洪雯, Email: zhaohongwen@tmmu.edu.cn

目前，肾脏移植是治疗终末期肾病的最佳选择，近 20 年来移植受者短期生存率已有大幅度提升，但长期生存率没有明显改善，远期系统并发症严重影响受者长期存活和生命质量，始终是移植界所关心的重要问题之一。经多年探索，我国对肾脏移植受者远期系统并发症的管理有了初步认识，基本掌握了诊断思路 and 治疗方法，意义重大。但移植界对远期并发症的把握仍存在短板，如部分疾病的概念描述不清、诊断标准不一、鉴别诊断不全，治疗方案过时等，值得进一步探讨。

鉴于此，中华医学会器官移植学分会组织多学科专家和工作团队，根据《世界卫生组织指南制定手册》的原则和方法，基于最新研究证据和我国国情，征询专家意见，构建临床问题，确定推荐意见，完成初稿，进行 2 轮推荐意见审查，所有临床问题的推荐意见均达成共识。最终，制定《中国肾脏移植受者远期系统并发症临床诊疗指南》，以期为肾脏移植受者远期系统并发症诊疗提供更有价值的参考，全面提升临床医师的管理水平，造福移植受者。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE）上以中英双语注册（注册号：PREPARE-2023CN851）。

指南发起机构与专家组成员：本指南由中华医学会器官移植学分会发起，联合多学科专家共同制定，启动时间 2023 年 7 月 7 日，定稿时间为 2024 年 3 月 31 日。

指南工作组：指南成立了指南制定工作组，组建编写团队和讨论专家成员，涵盖器官移植学、内科学、基础医学、健康管理等多学科专家。所有工作组成员均填写利益声明表，声明与本指南无利益冲突。

指南使用者与应用的目标人群：指南适用于各级医疗机构及相关学科医师及工作人员，推荐意见的应用目标人群为肾脏移植受者。

临床问题的遴选和确定：工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对，针对既往指南中没有涉及和有研究新进展的内容及临床医师重点关注的问题，形成 27 个临床问题。经过专家组会议讨论，最终形成 40 个推荐意见。

证据的检索：证据评价组按照人群、干预、对

照、结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）原则对纳入的临床问题进行解构和多源中文和英文数据库检索，检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库等。检索语言限定为英文或中文。完成证据检索后，每个临床问题均由指南专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选，确定纳入符合具体临床问题的文献，完成筛选后再次进行核对，如存在分歧，则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据的评价与分级：采用 2009 牛津循证医学中心（Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM）证据分级与推荐意见强度分级标准，证据级别分为 10 个等级，推荐强度分为 A、B、C、D 四个等级（表 1）。

表 1 2009 版 OCEBM 证据分级与推荐意见强度分级标准
Table 1 Level of evidence and recommended grades of OCEBM in 2009

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	多项随机对照试验的系统评价
	1b	结果可信区间小的随机对照试验
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究（包括低质量的随机对照试验，如失访率>20%者）
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见（即无临床研究支持仅依据基础研究或临床经验的推测）

推荐意见的形成：综合考虑证据及我国移植受者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国国情的临床诊疗实践的 40 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

指南的传播、实施与更新：指南发布后，工作组

将主要通过相关学术会议中对指南进行解读；有计划地在相关单位组织指南学习专场会议，在移植医师中进行培训推广；在学术期刊和书籍出版社公开发表；通过网站、社交媒体等对指南等进行推广，必要时对指南的推荐意见进行更新。

2 肾脏移植受者血液系统并发症

临床问题 1: 肾脏移植受者贫血的危险因素有哪些？

推荐意见 1: 推荐关注肾脏移植受者贫血，治疗前首先明确其危险因素，包括移植肾功能减退、部分免疫抑制药使用、细小（微小）病毒感染、铁缺乏等（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者远期贫血常见于术后半年以上，发生率为 20%~51%，危险因素及原因包括移植肾功能减退（慢性肾病进展）、移植肾功能延迟恢复、移植后药物治疗、排斥反应、营养物质缺乏以及感染等（微小病毒感染详见《肾脏移植受者微小病毒 B19 感染临床诊疗指南》）^[1-2]。

免疫抑制药引起贫血主要原因为骨髓抑制，包括霉酚酸类（mycophenolic acid, MPA）、硫唑嘌呤、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi）等。血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI）/血管紧张素 II 受体拮抗剂（angiotensin II receptor blocker, ARB）能降低红细胞压积并可导致血浆促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）浓度下降，可能是其引起贫血的原因。

此外，供者年龄较大、ABO 血型不相容相关溶血、女性妇科失血、营养素缺乏（铁缺乏等），使用抗病毒和细菌药物等也是造成肾脏移植受者贫血的因素^[3-4]。

临床问题 2: 肾脏移植受者贫血的治疗原则是什么？

推荐意见 2: 推荐肾脏移植受者首先查明贫血原因，针对病因治疗（推荐强度 A，证据等级 1b）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者贫血的诊断标准与非移植人群一致，但应注意微小病毒 B19、Epstein-Barr（EB）病毒和巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）等所致的贫血，同时监测免疫抑制药浓度，以明确贫血病因。

临床上，明确肾脏移植受者贫血的病因是及时有效治疗的根本原则^[5]。治疗方法包括使用铁剂、EPO 刺激剂、低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂，调整免疫抑制方案，去除感染因素，合理应用降压药及营养支持治疗等。重度贫血受者可输注红细胞，治疗目标是恢复血红蛋白水平至 120~130 g/L^[1,5]。

临床问题 3: 肾脏移植受者发生移植后红细胞增多症（post-transplant erythrocytosis, PTE）的危险因素有哪些？

推荐意见 3: 相对非移植人群，肾脏移植受者更易发生 PTE，其危险因素主要有男性、保留原肾（移植前红细胞生成充足）、肾动脉狭窄（原肾或移植肾）、年龄小、移植前透析、免疫抑制药等药物应用等，建议综合评定 PTE 的各项危险因素，有助于明确诊断（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

PTE 是指各种原因导致的单位容积血液中红细胞数、血红蛋白量或血细胞比容高于参考值（红细胞比容持续 >0.51，或血红蛋白 >170 g/L，男女诊断标准一致，通常持续 6 个月以上）的一组综合征，大致可分为绝对性与相对性两大类，绝对性 PTE 又可根据病因分为原发性与继发性。

肾脏移植术后 PTE 多属于继发性，好发于肾脏移植术后 1~2 年，发病机制不明，可能与肾脏移植受者的性别、年龄、EPO 绝对或相对升高（如移植前红细胞生成充足等）、他克莫司（tacrolimus, Tac）等药物应用有关^[6-8]；另外，有报道称受者原有多囊肾者更容易发生 PTE^[9]，但仍需大样本量研究进一步证实。

临床问题 4: 肾脏移植受者 PTE 的治疗目标及方法有哪些？

推荐意见 4: 建议肾脏移植受者 PTE 的治疗目标为维持红细胞比容持续 <0.45，小剂量阿司匹林抗凝以降低血栓栓塞等严重并发症风险（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 5: 建议肾脏移植受者 PTE 首先针对病因治疗，初始治疗一般选择 ACEI/ARB 药物，若无效，则选用氨茶碱、5-羟色胺 II 型受体拮抗剂（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 6: 若肾脏移植受者 PTE 需短时间内迅速降低红细胞比容，建议间断性静脉放血疗法（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者 PTE 的发生率为 8%~20%，其中 30%~40% 的受者能在 18~24 个月内自然缓解，无需治疗，机制不明^[6,10]。治疗时应查明原因，对因、对症治疗，治疗目的是维持红细胞比容持续 <0.45 ，防范血栓等严重并发症形成^[11-12]。一项双盲、安慰剂对照的随机试验证明了低剂量阿司匹林对预防 PTE 发生血管意外的价值，与安慰剂相比，每日接受 100 mg 阿司匹林的受者 3 年内发生的血管事件显著减少^[12]。

在治疗上，首选 ACEI/ARB 类药物，此类药物可干扰 EPO 产生的途径进而减少红细胞生成^[11]，一般在 1 个月内开始生效。二线治疗可选氨茶碱等药物或静脉放血疗法^[13]，静脉放血疗法可在较短时间内使血容量降至正常，一般情况下，释放 1 个单位（500 mL）静脉血可将红细胞比容降低 0.03，从而症状减轻，减少出血及血栓形成机会，伴有慢性心功能不全的受者可少量多次放血^[10,14]。对于移植受者发生 PTE，可考虑将免疫抑制药由 MPA 切换为 mTORi^[15]。

临床问题 5：肾脏移植受者白细胞减少症的常见危险因素有哪些？

推荐意见 7：建议关注肾脏移植受者白细胞减少症，其危险因素包括免疫抑制药引起的骨髓抑制（硫唑嘌呤、MPA、环磷酰胺等）、抗胸腺球蛋白、病毒感染、抗生素药物使用（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

正常人外周血的白细胞数目是 $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/L$ ，当白细胞计数持续低于 $4.0\times 10^9/L$ 时即为白细胞减少症，骨髓穿刺可提示粒细胞再生低下或成熟障碍。临床表现无特异性，多为乏力、低热，可伴有口腔炎、中耳炎、肺炎等继发感染表现。

使用硫唑嘌呤、MPA、环磷酰胺等药物导致骨髓抑制，药物变态反应所致的白细胞破坏、病毒感染，抗生素和营养缺乏症（如叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏）等都是肾脏移植受者白细胞减少症的常见原因和危险因素，病因诊断时应着重考虑^[16]。

移植后使用免疫诱导药物抗胸腺细胞球蛋白、CMV 感染及使用抗病毒药物（如更昔洛韦），也是引起移植人群发生白细胞减少症的常见原因^[17]。

临床问题 6：肾脏移植受者白细胞减少症如何治疗？

推荐意见 8：建议肾脏移植受者白细胞减少症治

疗时，首先明确并去除病因，同时补充不足、刺激生长、防范感染性疾病等并发症的发生（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者白细胞减少症的治疗主要有以下 3 个方面：（1）减少或暂停对骨髓有明显抑制作用的药物；（2）使用升白细胞药物；（3）刺激骨髓增生，如重组人粒细胞集落刺激因子^[18-19]。对病程长，白细胞减少轻微，且骨髓检查无明显粒细胞生成受抑的肾脏移植受者，只需定期随诊，不必过分依赖药物^[18]。

临床问题 7：肾脏移植受者血小板减少症的危险因素有哪些？

推荐意见 9：建议关注肾脏移植受者血小板减少症，其主要危险因素包括免疫抑制药、抗生素或抗病毒药物、病毒感染等（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

血小板减少症是肾脏移植受者常见并发症，可以发生于肾脏移植术后不同时期。免疫抑制药（MPA、西罗莫司等）造成的骨髓抑制是肾脏移植受者血小板减少症最常见的原因。预防性使用抗生素或抗病毒药物，如磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、更昔洛韦等也是引起血小板减少症的原因。另外，CMV、细小病毒等感染会抑制骨髓造血^[20-22]，或引起血小板破坏增加，这种血小板减少一般是可逆的，随着病毒感染的治愈，血小板数量多能够恢复正常。

临床问题 8：肾脏移植受者血小板减少症有哪些临床危害？

推荐意见 10：建议肾脏移植受者严密关注血小板减少症时的出血危害，尤其危及生命的重要脏器出血（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明：

血液中血小板 $<100\times 10^9/L$ 则可诊断为血小板减少症，可见于肾脏移植受者不同时期，常发生于移植术后 1 年左右，发生率约为 30%^[6]。血小板减少症的临床危害主要表现为全身的出血表现，在维持血小板水平的同时，还应积极处理其他合并症，尤其是消化道出血（详见《中国肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗指南》）、颅内出血等严重合并症^[23]。

临床问题 9：肾移植受者血小板减少症的治疗原则有哪些？

推荐意见 11：建议针对血小板减少症的病因进

行治疗,包括调整免疫抑制方案、控制感染、补充维生素 B₁₂、叶酸、重组血小板生成素及输注血小板(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见 12: 建议肾脏移植受者因脾功能亢进引起的血小板减少症,其他治疗无效时,选择脾脏切除手术(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者血小板减少症的原因很多,并可能为多因素所致,临床上免疫抑制药造成的骨髓抑制是移植人群中常见原因,诊断和治疗应充分考虑肾脏移植受者术后状态及用药情况^[21],如在骨髓抑制情况下,减少或更换免疫抑制药可使血小板计数恢复正常,同时应监测受者免疫状态,防止排斥反应。

由感染导致血小板减少症应及时明确病原微生物并抗感染治疗,同时监测血小板计数,防止抗感染药物导致血小板进一步降低,维生素 B₁₂、叶酸等缺乏导致血小板减少,应及时补充^[24-25]。有严重出血倾向的患者,必要时可输注血小板治疗^[26]。脾功能亢进引起血小板减少症且其他治疗不能缓解时,可行脾切除术^[27]。

临床问题 10: 如何识别肾脏移植受者噬血细胞综合征?

推荐意见 13: 建议肾脏移植受者出现发热、脾大等临床表现和全血细胞减少、高甘油三酯血症等实验室检查结果时,考虑存在噬血细胞综合征可能,应尽早识别和诊断(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

噬血细胞综合征也称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,是一类原发或继发免疫异常导致的过度炎症反应综合征,可发生在肾脏移植术后数月或数年,多为继发性,疾病原因与感染(寄生虫、EB病毒等)、肿瘤(淋巴瘤或其他恶性肿瘤)、自身免疫性疾病、器官移植后免疫抑制药使用等有关^[28-29]。

噬血细胞综合征早期可不表现出所有特征,导致早期诊断困难。按照国际组织细胞协会于 2004 年修订的标准进行诊断,满足以下 5 点即可诊断:(1)发热;(2)脾大;(3)血细胞减少;(4)高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症;(5)骨髓、脾或淋巴结中发现噬血现象而无恶变证据;(6)自然杀伤细胞活性减低或缺乏;(7)铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/mL}$;(8)可溶性 CD25 $\geq 2400 \text{ U/mL}$ ^[28-29]。

临床问题 11: 肾脏移植受者噬血细胞综合征的

治疗原则有哪些?

推荐意见 14: 建议肾脏移植受者噬血细胞综合征早诊断,早治疗,针对原发疾病治疗,移植医师进行免疫抑制方案调整,与血液病专科共同管理控制病情发展(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 15: 建议肾脏移植受者噬血细胞综合征血浆置换治疗,必要时行移植肾切除(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

噬血细胞综合征是危及肾脏移植受者生命的并发症,病死率高达 50%,因此,查明病因,及时启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。如为感染相关噬血细胞综合征需抗感染治疗,同时予以糖皮质激素(激素)、依托泊苷及环孢素(ciclosporin, CsA)为基础的治疗方案,分为前 8 周的诱导治疗期(地塞米松)及后期维持治疗期;若伴神经系统症状,需鞘内注射甲氨蝶呤,同时,应治疗潜在的感染或恶性肿瘤,急性期可大剂量静脉注射免疫球蛋白或激素^[28];对于移植受者,可考虑停用或减少免疫抑制药,行血浆置换等方法^[30];当其他治疗方案无效时,可行移植肾切除手术^[31]。

3 肾脏移植受者中枢神经系统并发症

临床问题 12: 肾脏移植受者急性脑卒中的发生率以及重要的危险因素有哪些?

推荐意见 16: 肾脏移植受者急性脑卒中发生率比非移植人群明显增高,建议存在高龄、糖尿病、心房颤动、高脂血症、左心室功能降低、颈动脉狭窄、透析龄长等高危因素的受者警惕发生急性脑卒中(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

急性脑卒中包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,在非移植人群中,中国缺血性卒中发病率由 2005 年 112/10 万升高至 2017 年 156/10 万,出血性卒中发病率呈现缓慢下降的趋势,由 2005 年 96/10 万下降至 2017 年 62/10 万^[32]。但关于肾脏移植受者脑卒中的相关报道相对较少,意大利全国性队列研究发现肾脏移植受者 1 年、3 年缺血性脑卒中发生率分别是 1.5% 和 3.4%,出血性脑卒中发生率分别是 0.5% 和 1.1%^[33];西班牙回顾性研究收集了 403 例接受 1 次或多次肾脏移植受者,术后 10 年时脑卒中发生率为 7.97%^[34]。

一项单中心回顾性研究发现受者高龄、合并心房

颤动、高脂血症病史、左心室功能降低、颈动脉狭窄、移植前透析时间长和间质性肾炎是肾脏移植受者脑卒中的危险因素，多变量分析中，心房颤动（ $P=0.001$ ）和糖尿病（ $P=0.037$ ）是肾脏移植受者脑卒中的重要预测因素^[35]。另有大型回顾性队列研究也提示高龄和糖尿病是肾脏移植受者发生脑卒中的独立危险因素^[36-37]。

临床问题 13: 肾脏移植受者急性脑卒中的治疗原则有哪些？

推荐意见 17: 肾脏移植受者急性脑卒中的治疗原则同非移植人群，推荐尽早完善头颅 CT 等检查，并根据专科医师建议及时进行相关治疗（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 18: 推荐肾脏移植受者急性脑卒中平稳降压并控制到目标值，避免过度降低血压（推荐强度 A，证据等级 1b）。

推荐意见 19: 肾脏移植受者应用甘露醇治疗颅内高压时，建议个体化制定用量及疗程，动态监测肾小球滤过率，警惕移植肾急性肾损伤（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 20: 肾脏移植受者急性脑卒中需禁饮禁食期间，建议通过鼻饲管给予免疫抑制药，降低移植肾急性排斥反应风险（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明:

肾脏移植受者脑卒中与非移植人群治疗差异性较小，故急诊治疗原则以及具体治疗方案建议参考《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识（2018 版）》以及《中国脑出血诊治指南（2019）》^[38-39]。《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识（2018 版）》论证了静脉溶栓、血管内介入治疗或联合治疗等方案。国际卒中试验进行随机对照研究表明 6 h 内对发病的急性缺血卒中中进行静脉溶栓是有获益性的^[40]，急性缺血性卒中血管内治疗多中心随机对照临床试验结果证实了血管内介入联合标准治疗的安全和有效性^[41]。《中国脑出血诊治指南（2019）》建议，急性脑出血一般治疗包括持续生命体征监测、神经系统评估、持续心肺监护，脑出血受者的吸氧、呼吸支持及心脏病的处理原则同《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》。药物治疗方面，止血药物重组 VIIa 因子、氨甲环酸的疗效有限^[42-44]；神经保护剂未改善临床预后^[45]；中药制剂目前尚需进行高质量、大样本的随机对照试验。外科手术以其快速清除血肿、

缓解颅高压、解除机械压迫的优势成为高血压脑出血治疗的重要方法之一^[46-47]。

关于缺血性脑卒中早期是否应该立即降压及降压目标值等问题目前仍然是存在争议的，但一般认为最优血压区间应依据于脑卒中亚型及其他合并症情况设定，严密监测血压变化，避免血压急剧下降^[48]。《中国脑出血诊治指南（2019）》中认为出血性脑卒中患者血压升高（ >180 mmHg， 1 mmHg=0.133 kPa）与血肿扩大和预后不良相关^[49]，并建议对于收缩压 150~220 mmHg 的住院患者，在没有急性降压禁忌证的情况下，可将血压在数小时内降至 130~140 mmHg，并且是安全、理想的^[50-51]。但在急性脑出血强化降压方案对肾小球滤过率降低人群是不利的，ATACH-II 研究论证了相关的肾损伤风险^[52]。

颅内压增高可予以适当的渗透性利尿药（甘露醇或甘油果糖快速静脉滴注）、过度通气、高渗盐水等办法治疗，同时限制液体、纠正低氧血症和高碳酸血症、避免使用导致脑血管扩张的药物。2015 年的一项研究显示，急性脑出血（ <20 mL）应用甘露醇无严重不良反应^[53]；呋塞米、甘油果糖和白蛋白也常用于降低颅内压^[54]。但是，大量以及过快输注甘露醇可能会导致急性肾损伤^[55]。

禁饮禁食期间，可以将口服免疫抑制药通过鼻饲管推注的方法进行免疫抑制维持，规律监测血清药物浓度，减少移植肾发生急性排斥反应的风险，并在恢复饮食后，可恢复正常服用。

临床问题 14: 肾脏移植受者缺血性脑卒中该如何预防？

推荐意见 21: 肾脏移植受者缺血性脑卒中的预防原则参考非移植人群，但建议药物预防时优先选择直接作用的口服抗凝药物（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

心房颤动在肾脏移植受者中很常见，并且与非移植人群相比，肾脏移植受者中的静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）事件发生率也较高（约 7 倍）^[56]。但肾脏移植受者中的抗凝治疗因该人群固有的额外风险和挑战而变得复杂，直接作用的口服抗凝药（direct acting oral anticoagulants, DOAC）如利伐沙班、阿派沙班、达比加群等，因为其疗效和安全性与华法林相似，且更易于使用，故更被推荐用于非移植人群的心房颤动和 VTE 抗凝治

疗^[57]，但在肾脏移植受者中的研究相对不足。一项回顾性研究纳入了包括 208 例 DOAC 和 320 例使用华法林的肾脏移植受者，与 DOAC 组相比，华法林组抗凝治疗开始后的总体严重出血较高，但差异无统计学意义；与 DOAC 相比，接受华法林治疗的受者移植肾衰竭的发生率更高 ($P < 0.0001$)^[58]。

在非移植人群中，阿司匹林用于心血管事件一级预防能显著降低非致死性缺血事件^[59]，但关于肾脏移植受者长期口服阿司匹林抗血小板治疗的研究有限。Verhave 等^[60]研究未发现阿司匹林与肾脏移植受者 VTE 事件之间存在关联。另一项为期 8 年包括 1208 例肾脏移植受者的单中心队列研究也无法明确阿司匹林预防的疗效和最佳持续使用时间^[61]。尽管目前的大规模临床试验已评估他汀类药物对非移植人群在动脉粥样硬化和脑卒中中的一级、二级预防中的有效性^[62]，但在肾脏移植受者中，高质量的大型研究较少，其中一项大规模随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性研究显示，他汀类药物可能会增加肾脏移植受者总体脑卒中和致命性脑卒中的发生率，但不显著^[63]。

临床问题 15：肾脏移植受者出血性脑卒中该如何预防？

推荐意见 22：肾脏移植受者出血性脑卒中的预防原则参考非移植人群，建议选择以钙通道阻滞剂为基础的用药方案规范控制血压（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

高血压是非移植出血性脑卒中发病的重要危险因素之一，并且出血性脑卒中患者的复发风险很高，PROGRESS 研究发现，降低血压可降低出血性脑卒中复发的风险^[64-65]。高血压在肾脏移植受者中很常见，肾脏移植前存在的与移植后形成的因素均会导致受者的血压升高，并可能很难控制。欧洲高血压学会的高血压与肾脏工作组认为，目前研究发现钙通道阻滞剂可能是肾移植受者首选的第一步降压药物，因为它们可以改善移植功能并减少移植丢失，但没有发现肾素-血管紧张素系统抑制剂的使用优于常规治疗^[66]。

在肾脏移植受者中，仍然需要随机对照试验证明降低血压对移植肾和主要心血管事件的临床益处，进一步确定肾脏移植受者的最佳血压目标，但是，当前肾脏移植受者的目标血压应与更广泛的慢性肾病患者相似。

临床问题 16：肾脏移植受者癫痫的发生率及危险因素有哪些？

推荐意见 23：肾脏移植受者癫痫发生率高于非移植人群，常见危险因素为免疫抑制药、感染、抗感染药物、水电解质平衡紊乱等，建议对癫痫的常见危险因素进行积极排查和治疗（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一，流行病学调查显示其在非移植人群中发生率为 0.4%~1.0%，可于任何年龄发病^[67]。

Tac 是目前器官移植术后免疫抑制治疗的一线用药，据文献报道，Tac 导致肝移植受者癫痫的发生率为 5.6%~11.6%，略高于 CsA (2%~6%)^[68]，但在肾脏移植受者中目前暂无相关大型临床研究。一项回顾性研究评估了 132 例接受 CsA 或 Tac 的肾脏移植受者，其中 2.3% 出现癫痫发作，但这些受者移植前均无癫痫发作史^[69]。钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 主要作用机制是其本身的神经毒性以及对颅内微血管的损害，干扰 T 细胞的活化、增殖和分化，其神经毒性在于其亲脂性较高，可抑制 P-糖蛋白功能而改变血脑屏障通透性，从而对神经胶质细胞和少突胶质细胞产生选择性毒性作用^[70]，也可能直接改变线粒体功能，增加胶质细胞的氧化应激而产生毒性作用^[71]。MPA 的不良神经系统反应并不常见，但 MPA、激素和 CsA 合用可能会导致癫痫发作。此外，也有在使用 MPA 期间应用阿昔洛韦出现癫痫发作的病例报告^[72]。

免疫抑制会导致机会性感染增加，通常需要大剂量甚至联合多种抗感染药物治疗，无论是感染，还是抗感染的药物，均有可能导致癫痫发作^[73-74]。

移植肾功能不全往往会导致内环境水电解质平衡紊乱^[75]，严重时可诱发急性症状性癫痫发作，如果诱发因素被消除或得到充分治疗，则不会再次发生，只需要短时间的快速作用抗癫痫药 (antiepileptic drug, AED) 治疗，而不需要长期应用。

移植前存在癫痫、脑卒中以及中枢神经肿瘤等器质性脑病均可能引起癫痫发作^[76-78]。

临床问题 17：肾脏移植受者癫痫发作的治疗原则有哪些？

推荐意见 24：肾脏移植受者癫痫发作的治疗原则参考非移植人群，建议积极予以 AED 治疗，并对

癫痫诱因进行有效处理（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见 25：针对免疫抑制药诱发的癫痫，建议调低免疫抑制药剂量，或转换免疫抑制方案（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见 26：建议 AED 治疗方案基于癫痫发作的类型、药物不良反应、药物的相互作用、药代动力学等因素，个体化选择 AED 类型及剂量（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者癫痫发作的治疗原则参考非移植人群，但建议对于反复发作或单次发作伴有脑成像或心电图潜在致病性异常的受者，AED 可以在 1~3 个月后停用，而具有潜在致病性脑损伤、无法控制的代谢失衡或无法耐受反复发作的受者，可能需要持续的 AED 治疗^[79]。

若考虑为免疫抑制药诱发的肾脏移植受者癫痫发作，更换药物或降低药物剂量有助于终止癫痫发作^[68,80]。此外，还可以添加脂质以防止亲脂性 CNI 穿过血脑屏障^[81]，以及可以考虑血液透析治疗等^[82]，但目前尚未有可靠的临床研究证实。

肾脏移植受者使用 AED 是具有挑战性的，不仅免疫抑制药、肾小球滤过率下降、低蛋白血症等因素会导致 AED 的药代动力学发生改变，而且 AED 还会被血液透析清除，目前没有涉及肾脏移植受者的具体证据来指导 AED 治疗的选择、给药或持续时间，新型 AED 相关报道更少，因此，熟悉临床 AED 的药理学以及应用合理的判断是极为重要的。AED 的最优方案应基于癫痫和癫痫综合征类型，综合考虑药物不良反应、药代动力学、与其他药物的相互作用等，进行个体化药物选择。肾脏移植受者使用的免疫抑制药需要在肝脏中代谢，AED 中的卡马西平和苯妥英钠会诱发肝酶系统细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP450），导致免疫抑制药在肝脏中的代谢加速，不利于免疫抑制作用^[83]。丙戊酸钠对几乎所有类型的癫痫发作都有效，可以静脉注射治疗急性症状性癫痫发作，几乎完全被肝脏代谢消除，移植肾功能不全时无需调整剂量，但它是肝酶抑制剂，可增强免疫抑制作用^[84]。左乙拉西坦是非酶诱导剂，与免疫抑制药无相互作用，可作为肾脏移植受者原发性全身性癫痫发作的 AED，但左乙拉西坦大约 2/3 需要通过肾脏清除，移植肾功能不全的受者需要调整用药剂量^[85]。

4 肾脏移植受者心血管并发症

临床问题 18：肾脏移植受者心血管并发症主要有哪些？

推荐意见 27：肾脏移植受者心血管并发症主要包括高血压、高血脂、冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）、心力衰竭、肺动脉高压、心律失常和心脏瓣膜病等，建议定期进行心血管疾病筛查（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

关于肾脏移植受者心血管并发症的发生率，目前国内尚缺乏大规模、多中心的流行病学研究。根据美国年度肾脏统计数据报道，肾脏移植受者因心血管并发症导致的病死率最高可达 30%，居肾脏移植受者死亡原因的第一位^[86]。所以建议肾脏移植受者定期进行心血管疾病筛查，以便尽早识别、治疗。

肾脏移植受者心血管并发症主要包括高血压、高血脂、冠心病、心力衰竭、肺动脉高压、心律失常和瓣膜疾病等，其中高血压、高血脂部分已在《中国肾脏移植临床诊疗指南》内科并发症中专项论述，其余肾脏移植受者心血管并发症中，以冠心病最为常见^[87]。

临床问题 19：肾脏移植受者心血管并发症的危险因素及预防措施有哪些？

推荐意见 28：建议将免疫抑制药、排斥反应、慢性移植肾功能不全等作为肾脏移植受者心血管并发症的特有危险因素（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 29：建议具有心血管并发症危险因素的肾脏移植受者，充分评估免疫抑制药对血压、血脂、血糖等传统危险因素的影响，有针对性调整免疫抑制方案，以预防心血管并发症的发生（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

尽管与维持透析相比，肾脏移植降低了终末期肾病患者心血管疾病的风险，但与非移植人群相比，肾脏移植受者发生心血管疾病的风险更高，死亡的风险也更高^[88-89]。

肾脏移植受者心血管并发症的传统危险因素有高血压、高脂血症、糖耐量异常、吸烟、肥胖和超重、左心室肥大、矿物质与骨代谢疾病、心理社会因素等^[87]。

4.1 肾脏移植受者心血管并发症的特有危险因素

4.1.1 免疫抑制药 尽管免疫抑制药对肾脏移植受者的预后积极作用，但大部分免疫抑制药被认为显著

增加了肾脏移植受者心血管并发症的发生风险,主要是由于这一类药物进一步放大了传统危险因素的作用,如高血压(CNI和激素)、高血脂(激素和mTORi)、移植后糖耐量异常(CNI、激素和mTORi)、钙磷代谢紊乱(激素)和贫血(MPA和硫唑嘌呤)等^[90]。近年来,一些新型免疫抑制药(如贝拉西普等)用于替换CNI免疫抑制治疗,旨在不断增加排斥反应风险的同时,改善移植受者血压、血脂、血糖状况等;然而,尚未有充足证据证明这些新型免疫抑制药可改善长期心血管并发症风险^[91]。

4.1.2 排斥反应 有研究报道,排斥反应是肾脏移植受者心血管并发症的危险因素之一,可能与排斥反应导致的血管内皮损伤和免疫抑制治疗中大剂量的激素使用有关^[92-93]。

4.1.3 慢性移植肾功能不全 Ducloux等^[94]调查的肾脏移植受者中,移植肾功能受损与心血管疾病风险较高显著相关。Meier-Kriesche等^[95]研究表明,在肾脏移植受者中,当血清肌酐升高到2.6~4.0 mg/dL(230~354 μmol/L)时,因心血管疾病导致的病死率增加1倍以上。

4.2 肾脏移植受者心血管并发症的预防措施

(1) 针对肾脏移植受者心血管并发症的传统危险因素,积极控制血压、血脂、血糖,健康饮食、适当运动、控制体质量、戒烟、调节情绪、纠正钙磷代谢紊乱等措施可有效预防和减少肾脏移植受者心血管并发症的发生^[87,92]。

(2) 由于大部分免疫抑制药会通过放大传统危险因素的作用而进一步增加肾脏移植受者心血管并发症的风险,因此需根据肾脏移植受者的血压、血糖、血脂、钙磷代谢等综合情况调整免疫抑制药,但调整免疫抑制药有可能增加排斥反应的风险,并可能导致移植后供者特异性抗体的产生,因此,任何免疫抑制药的调整都应在监测潜在的新生供者特异性抗体的情况下进行^[96-97]。

(3) 关于肾脏移植受者高血压、高血脂、糖耐量异常的诊疗及免疫抑制剂的调整,可参考《中国肾脏移植临床诊疗指南》内科并发症中相应章节论述。

临床问题 20: 伴冠心病的肾脏移植受者行冠状动脉造影、冠状动脉CT血管成像等检查使用对比剂时,如何保护移植肾功能?

推荐意见 30: 肾脏移植受者在选择对比剂时,建议首选等渗对比剂,有高危因素或碘剂过敏者选择

不含碘、非离子性、低渗性对比剂,以降低肾脏毒性(推荐强度D,证据等级5)。建议尽量调低对比剂使用量,以降低肾损伤的风险(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见 31: 建议肾脏移植受者使用对比剂时充分水化、他汀类药物预处理,以有效的保护肾功能(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

冠状动脉造影、冠状动脉CT血管成像是肾脏移植受者冠心病的重要筛查手段和诊断方法,但是对比剂对移植肾功能的影响是限制该检查应用的主要不利因素。目前,对肾脏移植受者使用造影剂的安全性尚缺乏大规模、多中心、随机化的流行病学研究,临床上往往参照非移植人群使用造影剂的防治策略。

肾脏移植受者在选择对比剂时,推荐首选等渗对比剂,有高危因素或碘剂过敏者应选不含碘、非离子性、低渗性的对比剂,可降低其肾脏毒性。有回顾性研究表明,对比剂的剂量控制在诊断性造影<30 mL或介入治疗<100 mL,能够降低对比剂肾损伤的发生风险^[98]。

充分水化被广泛用于需使用对比剂的肾脏移植受者。有研究表明,血流动力学引导下的水化可安全有效的预防对比剂肾损伤^[99]。Cai等^[100]研究显示,在高危受者,尤其是慢性肾病或心功能不全受者中使用血流动力学引导的水化技术可有效预防对比剂肾损伤。

他汀类药物预处理对预防对比剂肾损伤是有效的,尤其对慢性肾功能不全的受者。Cho等^[101]通过多中心的临床研究数据研究显示,他汀类药物预处理可显著降低对比剂肾损伤的风险。

目前,应用适量NaHCO₃溶液碱化尿液预防对比剂肾损伤并没有得到足够有效的证据证实。N-乙酰半胱氨酸、前列地尔和维生素C等曾被用于预防对比剂肾损伤,但最近大多数随机对照试验或荟萃分析并没有显示其对冠状动脉或外周血管造影后的对比剂肾损伤有保护作用^[102-103]。

5 肾脏移植受者眼并发症

临床问题 21: 肾脏移植受者发生白内障的危险因素有哪些?

推荐意见 32: 肾脏移植受者白内障发生率较高,其危险因素为激素累积剂量、CNI使用、高龄、肥胖,建议定期眼科门诊随访、筛查与治疗(推荐强

度 C, 证据级别 4)。

推荐意见说明:

白内障是肾脏移植受者视力障碍的主要原因, 也比较常见, 系统性激素治疗诱发的白内障通常被检测为后囊下白内障 (posterior subcapsular cataract, PSC) [104-105]。然而, 激素治疗导致白内障形成的确切机制尚不清楚。一项回顾性分析纳入了 94 例肾脏移植受者, 在 5、10、15 年时的 PSC 发生率分别为 3.5%、40.5%、50.1% [106]。在多变量分析中, 高龄、肥胖和激素累积剂量与 PSC 相关, 并且 PSC 的程度与激素治疗之间存在显著相关性 [107]。韩国一项回顾性研究分析了 238 例慢性肾小球肾炎儿童的资料, 白内障发生率为 31%, 与大剂量激素冲击治疗的频率存在相关性 [108-109]。Pavlin [110] 等报道 62 例肾脏移植受者中, 白内障的发生与激素剂量超过 100 mg 的天数呈正相关。另外, 也有少数病例报告发现肾脏移植受者白内障与免疫抑制药相关, 使用 CsA 增加了白内障发生率 [111-112]。也有研究发现 Tac 与白内障之间的剂量依赖性关系。但是, 目前我们相关临床研究表明 MPA 和白内障之间存在类似的剂量依赖性关系。另外, 在肾脏移植术后早期迅速停用激素可能会使激素相关的不良反应最小化, 同时降低白内障发生率 [113]。因此, 建议对受者进行强制性定期眼科筛查, 以便及早发现和及时干预, 提高生活质量 [114]。

临床问题 22: 肾脏移植受者白内障的治疗原则有哪些?

推荐意见 33: 建议肾脏移植受者白内障的治疗原则同非移植人群, 目前暂无针对肾脏移植受者白内障的具体免疫抑制药调整方案, 建议避免反复大剂量激素方案, 个体化评估调整 (推荐强度 D, 证据级别 5)。

推荐意见说明:

白内障的治疗方法是相似的, 手术治疗是唯一有效的方法, 主要包括白内障囊内摘除术和白内障囊外摘除术等 [115]。众所周知, 核硬化的发生和发展在糖尿病患者中很常见, 糖尿病患者核性白内障的发生率明显更高, 并且激素与核硬化之间存在显著的剂量依赖性关系 [116]。有动物研究表明, Tac 诱导的白内障是由于山梨醇在晶状体中的积累, 继发于 Tac 的致糖尿病作用 [117]。在治疗方面, 建议积极控制体质量, 并规律检测和控制血糖, 目前暂无关于肾脏移植受者发生白内障后免疫抑制药调整的相关报道, 但是, 可以

根据移植肾功能情况, 适当调整免疫抑制药使用方案。

6 肾脏移植受者皮肤并发症

临床问题 23: 肾脏移植受者常见皮肤良性疾病有哪些, 主要治疗原则有哪些?

推荐意见 34: 推荐关注肾脏移植受者皮肤良性疾病, 主要包括痤疮、多毛症、感染 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 35: 肾脏移植受者发生皮肤良性疾病与长期使用激素和 (或) 免疫抑制药有关, 建议皮肤专科治疗, 按需要调整激素及免疫抑制方案 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者皮肤良性并发症多与长期口服激素和 (或) 免疫抑制药有关, 确诊后一般可按照皮肤病常规处理, 必要时可减少或停用相关药物 [118], 具体诊疗方案如下:

(1) 皮肤痤疮: 好发于脸颊、前额、颈部和胸部等, 治疗方法以外用维 A 酸乳膏和盐酸环丙沙星凝胶为主, 严重时口服多西环素 (强力霉素)、异维 A 酸等, 必要时激素减量 [119]。

(2) 多毛症: 指汗毛密度增加、变长变多, 超过正常生理范围, 临床表现为面部、阴部、腋下、背部等体毛明显变浓密。治疗方法包括减少 CsA 及激素的用量或换用其他免疫抑制药 [120], 口服非那雄胺、激光光子脱毛疗法、抗角化治疗等。

(3) 感染: 细菌感染早期阶段几乎全部表现为毛囊炎, 后期可表现为疖、疔、脓疱、局部脓肿、丹毒、蜂窝织炎等; 真菌感染相较于非移植人群更为常见和严重, 多由体表假丝酵母菌、马色菌等引起 [121]; 病毒感染性皮肤病常由单纯疱疹、带状疱疹、疣等引起 [122]。皮肤感染治疗可按照皮肤病专科处理。

临床问题 24: 肾脏移植受者光化性角化病的治疗方式有哪些?

推荐意见 36: 建议肾脏移植受者光化性角化病给予冷冻、电灼、激光、光动力疗法等物理治疗, 联合药物疗法如皮损内注射 $\alpha 2$ 干扰素, 或口服阿维 A 酯, 局部外用 5% 氟尿嘧啶、双氯芬酸等 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 37: 建议肾脏移植受者光化性角化病怀疑有恶变倾向或已有癌变时尽早手术切除病变 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

光化性角化病是因日光照射或电离辐射刺激导致表皮角化过度为特征的疾病, 主要临床表现为皮肤变红、粗糙、有针刺或烧灼感, 多出现在暴露皮肤。

肾脏移植受者光化性角化病的发生率高于普通人群, 一般认为是癌前病变, 其病理表现为角化过度 and 角化不全交替、棘层肥厚、基底层有不典型多形性角质形成细胞并聚集等, 小血管周围可看到淋巴细胞和组织细胞浸润^[123]。

肾脏移植受者光化性角化病应尽早诊断、尽早干预, 通常采用物理治疗联合药物治疗, 液氮冷冻法、二氧化碳激光法、电灼法等疗法见效快, 不良反应少^[124], 皮损内注射 $\alpha 2$ -干扰素、口服阿维 A 酯、5% 氟尿嘧啶软膏外用联合^[125-126], 对顽固性皮损有效, 对怀疑有癌变或已有癌变的皮损可予手术切除^[127-128]。治疗后应定期随访, 观察有无复发。

7 肾脏移植受者骨质疏松并发症

临床问题 25: 肾脏移植受者骨质疏松的危险因素有那些?

推荐意见 38: 肾脏移植受者骨质疏松的危险因素包括非移植人群一致的继发性甲状旁腺功能亢进 (甲旁亢)、糖尿病、遗传易感性及不良生活方式, 也包括 CNI 和激素使用, 建议肾脏移植受者根据自身实际情况, 定期筛查和评估 (推荐强度 B, 证据级别 2b)。

推荐意见说明:

骨质疏松是肾脏移植受者最常见的骨病之一, 并且肾脏移植受者有长期慢性肾病病史, 常常合并有持续性甲旁亢及慢性肾病的矿物质和骨异常等疾病, 使得骨质疏松的评估和治疗更加复杂, 导致的骨折风险也是非移植人群的 4 倍^[129]。一项研究显示, 应用激素治疗方案的肾脏移植受者术后 6 个月内脊柱骨量丢失 2.9%^[130]; 也有研究发现肾脏移植受者在术后平均 8.1 年中, 每年的平均骨量丢失速率为 1.7%^[131], 主要原因是使用激素和 CNI^[132-137], 但也可能是源自其他的危险因素, 包括甲旁亢、糖尿病、男性睾酮水平低、遗传易感性、生活方式因素 (如吸烟和缺乏锻炼), 以及膳食钙摄入量低或过量饮酒等导致的营养缺乏等^[129, 138-139]。

临床问题 26: 肾脏移植受者骨质疏松的预防措施有那些?

推荐意见 39: 推荐肾脏移植受者早期进行骨质疏松的筛查, 预防措施与非移植人群类似, 合理制定抗骨质疏松的预防方案, 定期复查监测 (推荐强度 A, 证据级别 1b)。

推荐意见说明:

(1) 骨质疏松筛查方法: ①在移植 2~4 周后或移植肾功能稳定后, 定期检测血清钙、磷、甲状旁腺激素和 25-羟维生素 D 以及骨转换标志物浓度^[140]; ②双能 X 线吸收法测定髌部、脊柱和前臂的骨密度, 无创且性价比高, 研究发现其可以证明骨质减少或骨质疏松与移植后骨折风险增加有关^[141]; ③四环素双标记骨活检是诊断肾移植后骨病的金标准, 但骨活检并不常用, 且适应证尚不十分明确, 但应尽量为重度骨质疏松、频繁骨折或持续骨痛的肾移植受者行骨活检, 以便在开始抗骨吸收治疗前排除低转换型骨病。

(2) 骨质疏松的预防方法: 肾脏移植受者预防骨丢失和骨折的最佳策略尚不明确。目前采用的许多措施与非移植人群类似, 包括改变生活方式、维持最低有效剂量的激素、血清钙正常情况下补充钙和维生素 D₃、积极治疗持续性甲旁亢等。另外, 若受者存在骨质减少且生化检查示骨转换水平低, 可以在肾脏移植后第 1 年里采用活性维生素 D 类似物 (如骨化三醇)^[142-143]。若患者存在骨质减少但生化检查显示骨转换水平正常或偏高, 可在移植后第 1 年里口服双膦酸盐或地舒单抗。2017 年的一篇系统评价分析纳入了 6 项随机对照试验, 显示双膦酸盐减少了肾脏移植受者在 1~2 年时的腰椎骨密度下降幅度, 但股骨颈骨密度的下降幅度不一定减少^[144]。另外一篇系统评价同样显示双膦酸盐预防肾脏移植受者骨质疏松的优势^[145]。但是, 也有研究认为双膦酸盐预防肾脏移植受者骨质疏松的作用并不明确^[146]。若肾脏移植受者骨质减少、骨折风险高, 或骨密度在治疗移植后甲旁亢、减少激素用量并补充钙和维生素 D 后仍不断降低, 也有研究将地舒单抗作为一线治疗, 或建议双膦酸盐初始治疗无效的受者使用地舒单抗^[147-148]。但停用地舒单抗可导致骨质吸收反弹性增加, 停用地舒单抗应给予其他治疗以防快速骨丢失和椎骨骨折风险增加。

临床问题 27: 肾脏移植受者骨质疏松的治疗措施有哪些?

推荐意见 40: 推荐骨质疏松的肾脏移植受者改变生活方式, 合理补充钙剂和维生素 D, 应用最低剂量的激素方案, 合理制定抗骨质疏松方案, 定期复查

监测（推荐强度 A，证据级别 1b）。

推荐意见说明：

骨质疏松的治疗方法：在肾脏移植前或移植时诊断出的骨质疏松者，其治疗与非移植人群类似。在移植后新发骨质疏松，最佳治疗方法尚不明确，但仍鼓励所有骨质疏松的肾脏移植受者改变生活方式，针对不存在高钙血症者，建议持续补充钙剂和维生素 D，并建议使用最低剂量的激素来预防移植肾排斥反应。但在考虑使用其他抗骨质疏松药物之前，应先治疗持续性甲旁亢和重度低磷血症，根据有无低转换型骨病的风险决定使用抗骨吸收药物^[149-151]。

8 小 结

肾脏移植受者远期系统并发症与受者长期健康存活和移植肾功能稳定密切相关。本指南全面总结肾脏移植受者常见的远期并发症，挖掘移植相关发病危险因素并提出相应的预防以及治疗措施；根据最新的临床和基础研究、最新诊疗指南及共识，结合肾脏移植受者特殊性，提出与非移植人群治疗的差异性，给出相应的治疗方案调整，制定相关推荐意见和推荐意见说明，以期为临床实践提供指导，从而促进肾脏移植受者长期健康存活及移植肾功能稳定。

本指南是基于现有研究证据和临床经验总结而来，存在一定的局限性，部分临床问题目前还缺乏有力的循证医学证据，同时临床实践中也存在一些有待回答的问题，随着临床经验的不断积累、临床研究的不断深入，未来对指南也将进行不断补充、完善和更新，一些证据级别不高的临床问题将成为未来研究的重点方向。

执笔作者：

李有赞 陆军军医大学第一附属医院
杨 猛 陆军军医大学第一附属医院
宋亚军 陆军军医大学第二附属医院
秦文瀚 陆军军医大学第一附属医院
王卫黎 陆军军医大学第一附属医院

通信作者：

黄赤兵 陆军军医大学第二附属医院
赵洪雯 陆军军医大学第一附属医院

主审专家：

薛武军 西安交通大学第一附属医院
田 野 首都医科大学北京友谊医院
傅耀文 吉林大学第一医院

审稿专家（按姓氏笔画排序）：

丁小明 西安交通大学第一附属医院
王长希 中山大学附属第一医院
文吉秋 东部战区总医院
田普训 西安交通大学第一附属医院
全识非 重庆医科大学附属第三医院
李 宁 山西省第二人民医院
杨洪吉 四川省人民医院
邹基凤 陆军军医大学第二附属医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈 正 广州医科大学第二附属医院
陈刚华 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈劲松 东部战区总医院
陈洁平 陆军军医大学第一附属医院
苗 芸 南方医科大学南方医院
林 涛 四川大学华西医院
周江桥 武汉大学人民医院
周 强 陆军军医大学第一附属医院
尚文俊 郑州大学第一附属医院
赵京晶 陆军军医大学第一附属医院
胡明冬 陆军军医大学第二附属医院
宫念樵 华中科技大学同济医学院附属同济医院
徐小松 陆军军医大学第一附属医院
黄 英 陆军军医大学第一附属医院
彭龙开 中南大学湘雅二医院
谢 攀 陆军军医大学第一附属医院
潘乾广 陆军军医大学第一附属医院
蔡 明 浙江大学医学院附属第二医院

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

参考文献：

- [1] GAFTER-GVILI A, GAFTER U. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients[J]. Acta Haematol, 2019, 142(1): 37-43. DOI: 10.1159/000496140.
- [2] ALOTAIBI NE, MOHSIN B, ALHARBI S, et al. Postrenal transplant anemia and its effects on patients and graft outcomes: seven years follow-up[J]. Saudi Pharm J, 2023, 31(8): 101696. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101696.
- [3] TANG Y, GUO J, ZHOU J, et al. Risk factors and current state of therapy for anemia after kidney transplantation[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1170100. DOI: 10.3389/fmed.2023.1170100.
- [4] BAMGBOLA OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications[J]. Clin Transplant, 2016, 30(10): 1185-1194. DOI: 10.1111/ctr.12813.

- [5] BONOMINI M, DI LIBERATO L, SIROLI V. Treatment options for Anemia in kidney transplant patients: a review[J]. *Kidney Med*, 2023, 5(8): 100681. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100681.
- [6] MALYSZKO J, BASAK G, BATKO K, et al. Haematological disorders following kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3): 409-420. DOI: 10.1093/ndt/gfaa219.
- [7] ALZOUBI B, KHAREL A, OSMAN F, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(2): e14166. DOI: 10.1111/ctr.14166.
- [8] ALASFAR S, HALL IE, MANSOUR SG, et al. Contemporary incidence and risk factors of post transplant erythrocytosis in deceased donor kidney transplantation[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 26. DOI: 10.1186/s12882-021-02231-2.
- [9] HOFSTETTER L, ROZEN-ZVI B, SCHECHTER A, et al. Post-transplantation erythrocytosis in kidney transplant recipients—a retrospective cohort study[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107(6): 595-601. DOI: 10.1111/ejh.13696.
- [10] ALZOUBI B, KHAREL A, MACHHI R, et al. Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: a review[J]. *World J Transplant*, 2021, 11(6): 220-230. DOI: 10.5500/wjt.v11.i6.220.
- [11] TEFFERI A, BARBUI T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(9): 1465-1487. DOI: 10.1002/ajh.27002.
- [12] MCMULLIN M F, HARRISON C N, ALI S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. a British Society for Haematology guideline[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2): 176-191. DOI: 10.1111/bjh.15648.
- [13] TRIVEDI H, LAL SM. A prospective, randomized, open labeled crossover trial of fosinopril and theophylline in post renal transplant erythrocytosis[J]. *Ren Fail*, 2003, 25(1): 77-86. DOI: 10.1081/jdi-120017470.
- [14] KHANDUJA S, TAKKAR B, KHANDUJA N, et al. Post-transplant erythrocytosis-related maculopathy: successful management of hyperviscosity with phlebotomy[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(5): 2163-2166. DOI: 10.1007/s10792-017-0660-x.
- [15] AUGUSTINE JJ, KNAUSS TC, SCHULAK JA, et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(12): 2001-2006. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00612.x.
- [16] RAVAL AD, KISTLER KD, TANG Y, et al. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: a systematic literature review of observational studies[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(1): e14000. DOI: 10.1111/tid.14000.
- [17] VINSON A, TEIXEIRA A, KIBERD B, et al. Predictors and complications of post kidney transplant leukopenia[J]. *Prog Transpl*, 2021, 31(3): 249-256. DOI: 10.1177/15269248211024614.
- [18] HAMEL S, KUO V, SAWINSKI D, et al. Single-center, real-world experience with granulocyte colony-stimulating factor for management of leukopenia following kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(6): e13541. DOI: 10.1111/ctr.13541.
- [19] HARTMANN E L, GATESMAN M, ROSKOPF-SOMERVILLE J, et al. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22(6): 822-828. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2008.00893.x.
- [20] XIE L, HE S, FU L, et al. The prevalence and risk factors of thrombocytopenia after living-related renal transplantation in Chinese adult recipients[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(1): 197-199. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.113.
- [21] TAKEHARA T, NISHIDA H, ICHIKAWA K, et al. Immune thrombocytopenia secondary to primary cytomegalovirus infection after renal transplantation treated with a thrombopoietin receptor agonist: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 336. DOI: 10.1186/s12882-023-03385-x.
- [22] SOOD MM, GARG AX, BOTA SE, et al. Risk of major hemorrhage after kidney transplantation[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(1): 73-80. DOI: 10.1159/000371902.
- [23] KHALIL M AM, KHALIL M AU, KHAN T FT, et al. Drug-induced hematological cytopenia in kidney transplantation and the challenges it poses for kidney transplant physicians[J]. *J Transplant*, 2018, 2018: 9429265. DOI: 10.1155/2018/9429265.
- [24] YANG Y, YU B, CHEN Y. Blood disorders typically associated with renal transplantation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 18. DOI: 10.3389/fcell.2015.00018.
- [25] BARADARAN H, HASHEM ZADEH A, DASHTI-KHAVIDAKI S, et al. Management of drug-induced neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia after solid organ transplantation: a comprehensive review[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(12): 1895-1912. DOI: 10.1111/jcpt.13775.
- [26] SLICHTER SJ, DAVIS K, ENRIGHT H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4106-4114. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2724.
- [27] BRAUER DL, RAPOPORT AP, YANOVICH S, et al. Splenectomy as a measure to treat prolonged post-transplant cytopenia associated with hypersplenism[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(5): 717-719. DOI: 10.1038/bmt.2013.238.
- [28] RAMACHANDRAN S, ZAIDI F, AGGARWAL A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 64: 53-57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
- [29] HENTER JI, TONDINI C, PRITCHARD J. Histiocyte disorders[J]. *Crit Rev Oncol*, 2004, 50(2): 157-174. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.01.002.
- [30] NUSSHAG C, MORATH C, ZEIER M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult kidney transplant recipient successfully treated by plasmapheresis: a case report and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50):

- e9283. DOI: 10.1097/MD.0000000000009283.
- [31] GURKAN A, YAKUPOGLU U, YAVUZ A, et al. Hemophagocytic syndrome in kidney transplant recipients: report of four cases from a single center[J]. *Acta Haematol*, 2006, 116(2): 108-113. DOI: 10.1159/000093640.
- [32] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5): 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
Report on stroke prevention and treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2019[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2020, 17(5): 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- [33] LENTINE KL, REY L AR, KOLLI S, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(4): 1090-1101. DOI: 10.2215/cjn.03080707.
- [34] OLIVERAS A, ROQUER J, PUIG JM, et al. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome[J]. *Clin Transplant*, 2003, 17(1): 1-8. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2003.02042.x.
- [35] AULL-WATSCHINGER S, KONSTANTIN H, DEMETRIOU D, et al. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1429-1435. DOI: 10.1093/ndt/gfm766.
- [36] LENIHAN CR, MONTEZ-RATH ME, SCANDLING JD, et al. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(6): 1566-1575. DOI: 10.1111/ajt.12197.
- [37] HUANG ST, YU TM, CHUANG YW, et al. The risk of stroke in kidney transplant recipients with end-stage kidney disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(3): 326. DOI: 10.3390/ijerph16030326.
- [38] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中医学组, 中国卒中医学急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(9): 956-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.09.013.
Branch of Emergency Medicine of Chinese Geriatrics Society, Stroke School Group of Branch of Emergency Medicine of Chinese Medical Association, Branch of Emergency Medicine of Chinese Stroke Society. Chinese expert consensus on emergency treatment for acute ischemic stroke in 2018[J]. *Chin J Stroke*, 2018, 13(9): 956-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.09.013.
- [39] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage in China (2014)[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- [40] IST-3 collaborative group, SANDERCOCK P, WARDLAW JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
- [41] BERKHEMER OA, FRANSEN PS, BEUMER D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [42] MAYER SA, BRUN NC, BEGTRUP K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 777-785. DOI: 10.1056/NEJMoa042991.
- [43] MAYER SA, BRUN NC, BEGTRUP K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2127-2137. DOI: 10.1056/NEJMoa0707534.
- [44] SPRIGG N, FLAHERTY K, APPLETON JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2107-2115. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X.
- [45] WANG J, TSIRKA SE. Tuftsin fragment 1-3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 613-618. DOI: 10.1161/01.str.0000155729.12931.8f.
- [46] MENDELOW AD, GREGSON BA, FERNANDES HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9457): 387-397. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.
- [47] MOULD WA, CARHUAPOMA JR, MUSCHELLI J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 627-634. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000411.
- [48] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association. China guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [49] RODRIGUEZ-LUNA D, PIÑEIRO S, RUBIERA M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(9): 1277-1283. DOI: 10.1111/ene.12180.
- [50] ARIMA H, HEELEY E, DELCOURT C, et al. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2[J]. *Neurology*, 2015, 84(5):

- 464-471. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001205.
- [51] QURESHI AI, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH)[J]. *Neurocritical Care*, 2007, 6(1): 56-66. DOI: 10.1385/ncc.6.1:56.
- [52] QURESHI AI, PALESCH YY, BARSAN WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1033-1043. DOI: 10.1056/nejmoa1603460.
- [53] WANG X, ARIMA H, YANG J, et al. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2762-2767. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009357.
- [54] KOCH S, CONCHA M, WAZZAN T, et al. High dose human serum albumin for the treatment of acute ischemic stroke: a safety study[J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1(3): 335-341. DOI: 10.1385/ncc.1:3:335.
- [55] KIM MY, PARK JH, KANG NR, et al. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(6): 1340-1348. DOI: 10.3171/2013.12.jns13888.
- [56] LAM N N, GARG AX, KNOLL GA, et al. Venous thromboembolism and the risk of death and graft loss in kidney transplant recipients[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(4): 343-354. DOI: 10.1159/000480304.
- [57] STEVENS SM, WOLLER SC, KREUZIGER LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2021, 160(6): e545-e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
- [58] FIRTH C, SHAMOUN F, APOLINARIO M, et al. Safety and mortality outcomes for direct oral anticoagulants in renal transplant recipients[J]. *PLoS One*, 2023, 18(5): e0285412. DOI: 10.1371/journal.pone.0285412.
- [59] ABDELAZIZ HK, SAAD M, POTHINENI NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2915-2929. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.501.
- [60] VERHAVE JC, TAGALAKIS V, SUISSA S, et al. The risk of thromboembolic events in kidney transplant patients[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1454-1460. DOI: 10.1038/ki.2013.536.
- [61] PEGLER AH, HEGERTY K, GATELY RP, et al. Incidence of thromboembolic complications following kidney transplantation with short and extended aspirin prophylaxis: a retrospective single-center study[J]. *Ann Transplant*, 2023, 28: e939143. DOI: 10.12659/AOT.939143.
- [62] KARMALI KN, LLOYD-JONES DM, BERENDSEN MA, et al. Drugs for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an overview of systematic reviews[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3): 341-349. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0218.
- [63] ABEDINI S, HOLME I, FELLSTRÖM B, et al. Cerebrovascular events in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2009, 87(1): 112-117. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bfce8.
- [64] ARIMA H, TZOURIO C, BUTCHER K, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1497-1502. DOI: 10.1161/01.str.0000221212.36860.c9.
- [65] ARIMA H, CHALMERS J, WOODWARD M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(6): 1201-1208. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.
- [66] HALIMI J M, ORTIZ A, SARAFIDIS P A, et al. Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'Hypertension and the Kidney' working group of the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8): 1513-1521. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002879.
- [67] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289. Branch of Neurology of Chinese Medical Association, EEG and Epilepsy Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for standardized diagnosis and treatment of focal epilepsies in adults[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289.
- [68] SEVMIS S, KARAKAYALI H, EMIROGLU R, et al. Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(4): 1211-1213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.049.
- [69] YARDIMCI N, COLAK T, SEVMIS S, et al. Neurologic complications after renal transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2008, 6(3): 224-228.
- [70] DAWSON TM. Immunosuppressants, immunophilins, and the nervous system[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40(4): 559-560. DOI: 10.1002/ana.410400403.
- [71] JIN KB, CHOI HJ, KIM HT, et al. The production of reactive oxygen species in tacrolimus-treated glial cells[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(8): 2680-2681. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.033.
- [72] PELLERIN D, SINGH K, MANIATIS T, et al. Mycophenolate mofetil-induced status epilepticus[J]. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(5): 585-587. DOI: 10.1017/cjn.2018.326.
- [73] ALAMRI M, ALGHAMDI H, ALTHAWADI S, et al. Invasive fungal infection of the brain caused by neoscytalidium dimidiatum in a post-renal transplant patient: a case report[J]. *Med Mycol Case Rep*, 2021, 34: 27-31. DOI: 10.1016/j.mmcr.2021.09.001.
- [74] SUTTER R, RÜEGG S, TSCHUDIN-SUTTER S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review[J]. *Neurology*, 2015, 85(15): 1332-1341. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002023.
- [75] DRAKE K, NEHUS E, GOEBEL J. Hyponatremia, hypo-osmolality, and seizures in children early post-kidney transplant[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(7): 698-703. DOI: 10.1111/ptr.12575.
- [76] DE DEYN PP, SAXENA VK, ABTS H, et al. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure[J]. *Acta Neurol Belg*,

- 1992, 92(4): 191-206.
- [77] ZHANG XH, XU LP, LIU DH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(1): 80-89. DOI: 10.1111/ctr.12000.
- [78] CAVALIERE R, PETRONI G, LOPES MB, et al. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group report[J]. *Cancer*, 2010, 116(4): 863-870. DOI: 10.1002/cncr.24834.
- [79] CHABOLLA DR, WSZOLEK ZK. Pharmacologic management of seizures in organ transplant[J]. *Neurology*, 2006, 67(12 Suppl 4): S34-S38. DOI: 10.1212/wnl.67.12_suppl_4.s34.
- [80] XIE M, RAO W, SUN LY, et al. Tacrolimus-related seizure after pediatric liver transplantation—a single-center experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(1): 58-63. DOI: 10.1111/petr.12198.
- [81] IDE K, OHDAN H, TAHARA H, et al. Possible therapeutic effect of lipid supplementation on neurological complications in liver transplant recipients[J]. *Transplant Int*, 2007, 20(7): 632-635. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2007.00487.x.
- [82] HEROUX A, PAMBOUKIAN SV. Neurologic aspects of heart transplantation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1229-1236. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00082-1.
- [83] CZAJKA PA, ANDERSON WH, CHRISTOPH RA, et al. A pharmacokinetic evaluation of peritoneal dialysis for phenytoin intoxication[J]. *J Clin Pharmacol*, 1980, 20(10): 565-569. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1980.tb01671.x.
- [84] BRUNI J, WANG LH, MARBURY TC, et al. Protein binding of valproic acid in uremic patients[J]. *Neurology*, 1980, 30(5): 557-559. DOI: 10.1212/wnl.30.5.557-a.
- [85] FRANZONI E, SARAJLIJA J, GARONE C, et al. No kinetic interaction between levetiracetam and cyclosporine: a case report[J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(4): 440-442. DOI: 10.1177/0883073807301920.
- [86] COLLINS AJ, FOLEY RN, CHAVERS B, et al. 'United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(Suppl 1): A7,e1-A7,420. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015.
- [87] BIRDWELL KA, PARK M. Post-transplant cardiovascular disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(12): 1878-1889. DOI: 10.2215/CJN.00520121.
- [88] WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23): 1725-1730. DOI: 10.1056/NEJM199912023412303.
- [89] AAKHUS S, DAHL K, WIDERØE TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up[J]. *Clin Transplant*, 2004, 18(5): 596-604. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00235.x.
- [90] NIEMCZYK M. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with cyclosporine A[J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 5(5): 1005. DOI: 10.5812/numonthly.14167.
- [91] SCHULTE K, VOLLMER C, KLASSEN V, et al. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(4): 607-615. DOI: 10.1007/s40620-017-0411-0.
- [92] KASISKE BL, GUIJARRO C, MASSY ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(1): 158-165. DOI: 10.1681/ASN.V71158.
- [93] ABBOTT KC, BUCCI JR, CRUESS D, et al. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(10): 2560-2569. DOI: 10.1097/01.asn.0000028800.84746.cb.
- [94] DUCLOUX D, KAZORY A, CHALOPIN JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1):441-447. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00751.x.
- [95] MEIER-KRIESCHE HU, BALIGA R, KAPLAN B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1291-1295. DOI: 10.1097/01.TP.0000061602.03327.E2.
- [96] TAIT B D, SÜSAL C, GEBEL HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(1): 19-47. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc.
- [97] MACRAE JM, PANDEYA S, HUMEN DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5): e21.1-e21.6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.01.016.
- [98] MEUCCI E, RADICE A, FASSIO F, et al. Diagnostic approach to hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a single-center experience on 98 patients[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2020, 52(5): 220-229. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.129.
- [99] MAIOLI M, TOSO A, LEONCINI M, et al. Bioimpedance-guided hydration for the prevention of contrast-induced kidney injury the HYDRA study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(25): 2880-2889. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.022.
- [100] CAI Q, JING R, ZHANG W, et al. Hydration strategies for preventing contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and Bayesian Network meta-analysis[J]. *J Interv Cardiol*, 2020: 7292675. DOI: 10.1155/2020/7292675.
- [101] CHO A, LEE YK, SOHN SY. Beneficial effect of statin on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10): e19473. DOI: 10.1097/MD.00000000000019473.

- [102] CHONG E, POH KK, LU Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of contrast-induced nephropathy during cardiac catheterisation and percutaneous coronary intervention (CONTRAST): a multi-centre, randomised, controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 237-242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.108.
- [103] NAVARESE EP, GURBEL PA, ANDREOTTI F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0168726. DOI: 10.1371/journal.pone.0168726.
- [104] ALI LANEWALA F, KHAN AJ. Ocular complications in live-related renal transplant recipients: a single-centre study[J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73(4): 892-895. DOI: 10.47391/JPMA.6420.
- [105] DAS T, GUPTA A, SAKHUJA V, et al. Ocular complications in renal allograft recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6(9): 649-655. DOI: 10.1093/ndt/6.9.649.
- [106] MATSUNAMI C, HILTON AF, DYER JA, et al. Ocular complications in renal transplant patients[J]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1994, 22(1): 53-57. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1994.tb01696.x.
- [107] ALBERT K, SENNESAEEL J, HAENTJENS P. Incidence and risk factors for posttransplant subcapsular cataract: a long-term retrospective cohort study[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(9): 3465-3469. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.10.007.
- [108] LEE SW, JIN KH, LEE SC, et al. Cataract and glaucoma in Korean children with chronic glomerulonephritis receiving systemic corticosteroid treatment[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(8): e344-e345. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01816.x.
- [109] NAKAMURA T, SASAKI H, NAGAI K, et al. Influence of cyclosporin on steroid-induced cataracts after renal transplantation[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2003, 47(3): 254-259. DOI: 10.1016/S0021-5155(03)00020-0.
- [110] PAVLIN CR, DEVEBER GA, COOK GT, et al. Ocular complications in renal transplant recipients[J]. *Can Med Assoc J*, 1977, 117(4): 360-362.
- [111] PORTER R, CROMBIE AL, GARDNER PS, et al. Incidence of ocular complications in patients undergoing renal transplantation[J]. *BMJ*, 1972, 3(5819): 133-136. DOI: 10.1136/bmj.3.5819.133.
- [112] MONTAGNINO G, TARANTINO A, SEGOLONI GP, et al. Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(10): 2163-2169. DOI: 10.1681/ASN.V12102163.
- [113] RIZZARI MD, SUSZYNSKI TM, GILLINGHAM KJ, et al. Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 494-503. DOI: 10.2215/cjn.08630811.
- [114] GINU PM, SATI A, MURARI T, et al. Ocular manifestations in renal allograft recipients: an Indian perspective[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(4): 900-905. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1120_20.
- [115] 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组. 中国成人白内障摘除手术指南(2023年)[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(12): 977-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20230829-00066. Cataract and Refractive Surgery Group of Branch of Ophthalmology of Chinese Medical Association. Chinese guideline for cataract surgery in adults (2023)[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2023, 59(12): 977-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20230829-00066.
- [116] SRINIVASAN S, RAMAN R, SWAMINATHAN G, et al. Incidence, progression, and risk factors for cataract in type 2 diabetes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(13): 5921-5929. DOI: 10.1167/iovs.17-22264.
- [117] ISHIDA H, MITAMURA T, TAKAHASHI Y, et al. Cataract development induced by repeated oral dosing with FK506 (tacrolimus) in adult rats[J]. *Toxicology*, 1997, 123(3): 167-175. DOI: 10.1016/S0300-483X(97)00102-9.
- [118] CASTELLO M, GREGORINI M, RAMPINO T, et al. A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients[J]. *Indian J Med Res*, 2013, 137(6): 1188-1192.
- [119] FOX L, CSONGRADI C, AUCAMP M, et al. Treatment modalities for acne[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): E1063. DOI: 10.3390/molecules21081063.
- [120] AALAMIAN Z. Reducing adverse effects of immunosuppressive agents in kidney transplant recipients[J]. *Prog Transplant*, 2001, 11(4): 271-284. DOI: 10.1177/152692480101100409.
- [121] VIRGILI A, ZAMPINO MR, MANTOVANI L. Fungal skin infections in organ transplant recipients[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(1): 19-35. DOI: 10.2165/00128071-200203010-00003.
- [122] SUŁOWICZ J, WOJAS-PELCA A, KUŹNIEWSKI M, et al. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123(12): 686-692. DOI: 10.20452/pamw.2013.
- [123] FIGUERAS NART I, CERIO R, DIRSCHKA T, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(4): 544-563. DOI: 10.1111/jdv.14652.
- [124] ZANE C, FACCHINETTI E, ROSSI MT, et al. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(5): 1114-1121. DOI: 10.1111/bjd.12847.
- [125] EDWARDS L, LEVINE N, SMILES KA. The effect of topical interferon alpha2b on actinic keratoses[J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1990, 16(5): 446-449. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1990.tb00062.x.
- [126] ARCURI D, RAMCHATESINGH B, LAGACÉ F, et al. Pharmacological agents used in the prevention and treatment of actinic keratosis: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4989. DOI: 10.3390/ijms24054989.
- [127] DIANZANI C, CONFORTI C, GIUFFRIDA R, et al. Current therapies for actinic keratosis[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(6): 677-684. DOI: 10.1111/ijd.14767.
- [128] FERNANDEZ FIGUERAS MT. From actinic keratosis

- to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(Suppl 2): 5-7. DOI: 10.1111/jdv.14151.
- [129] TORREGROSA JV, FERREIRA AC, CUCCHIARI D, et al. Bone mineral disease after kidney transplantation[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(4): 551-560. DOI: 10.1007/s00223-021-00837-0.
- [130] RAJAPAKSE CS, LEONARD MB, BHAGAT YA, et al. Micro-MR imaging-based computational biomechanics demonstrates reduction in cortical and trabecular bone strength after renal transplantation[J]. *Radiology*, 2012, 262(3): 912-920. DOI: 10.1148/radiol.11111044.
- [131] PICHETTE V, BONNARDEAUX A, PRUDHOMME L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 28(1): 105-114. DOI: 10.1016/S0272-6386(96)90138-9.
- [132] NIKKEL L E, MOHAN S, ZHANG A, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(3): 649-659. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03872.x.
- [133] MIKULS TR, JULIAN BA, BARTOLUCCI A, et al. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75(1): 49-54. DOI: 10.1097/00007890-200301150-00009.
- [134] MARCÉN R, CABALLERO C, PASCUAL J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study[J]. *Transplantation*, 2006, 81(6): 826-831. DOI: 10.1097/01.tp.0000203557.36884.e3.
- [135] CUETO-MANZANO AM, KONEL S, CROWLEY V, et al. Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine a monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients[J]. *Transplantation*, 2003, 75(12): 2053-2058. DOI: 10.1097/01.TP.0000068869.21770.F6.
- [136] MOVSOWITZ C, EPSTEIN S, FALLON M, et al. Cyclosporin-a in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration[J]. *Endocrinology*, 1988, 123(5): 2571-2577. DOI: 10.1210/endo-123-5-2571.
- [137] LUO L, SHI Y, BAI Y, et al. Impact of tacrolimus on bone metabolism after kidney transplantation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(1): 69-72. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.03.019.
- [138] PERRIN P, CAILLARD S, JAVIER RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(10): 2653-2663. DOI: 10.1111/ajt.12425.
- [139] European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV. 10. pregnancy in renal transplant recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(Suppl 4): 50-55.
- [140] MAINRA R, ELDER GJ. Individualized therapy to prevent bone mineral density loss after kidney and kidney-pancreas transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1): 117-124. DOI: 10.2215/CJN.03770609.
- [141] EVENEPOEL P, CLAES K, MEIJERS B, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1461-1470. DOI: 10.1016/j.kint.2018.12.024.
- [142] SMERUD KT, DOLGOS S, OLSEN IC, et al. A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(12): 3316-3325. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04233.x.
- [143] TORRES A, GARCÍA S, GÓMEZ A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):705-712. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00432.x.
- [144] WILSON LM, REBHOLZ CM, JIRRU E, et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9): 649-658. DOI: 10.7326/M16-2752.
- [145] PALMER S, MCGREGOR DO, STRIPPOLI GFM. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): CD005015. DOI: 10.1002/14651858.CD005015.pub2.
- [146] COCO M, PULLMAN J, COHEN HW, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8): 1426-1437. DOI: 10.1681/ASN.2011060623.
- [147] BONANI M, FREY D, BROCKMANN J, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(6): 1882-1891. DOI: 10.1111/ajt.13692.
- [148] THONGPRAYOON C, ACHARYA P, AEDDULA NR, et al. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 14(1): 35. DOI: 10.1007/s11657-019-0587-0.
- [149] BABAYEV R, NICKOLAS TL. Bone disorders in chronic kidney disease: an update in diagnosis and management[J]. *Semin Dial*, 2015, 28(6): 645-653. DOI: 10.1111/sdi.12423.
- [150] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2017, 7(1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- [151] AKHTER S, QURESHI AR, ALI EL-KHECHEN H, et al. The efficacy of teriparatide on lumbar spine bone mineral density, vertebral fracture incidence and pain in post-menopausal osteoporotic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bone Rep*, 2020, 13: 100728. DOI: 10.1016/j.bonr.2020.100728.

(收稿日期: 2024-04-18)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)