

• 指南与共识 •

中国肾脏移植受者生育管理指南(2023 版)

中华医学会器官移植学分会 中国医药生物技术协会移植技术分会

通信作者:张更,空军军医大学唐都医院泌尿外科,西安 710038,Email: zuibingling@163.com

【摘要】 随着肾脏移植的广泛开展及受者和移植肾存活率的逐步提高,适龄女性和男性肾脏移植受者的怀孕和生育意愿也逐渐受到关注。肾脏移植受者的妊娠为高危妊娠,在母婴安全、急性排斥反应的预防和诊治以及移植肾功能维护等方面存在挑战。因此,有效提高育龄肾脏移植受者妊娠的成功率和安全性,尽量降低妊娠对移植肾功能的影响并最大限度保障子代的健康,是肾脏移植受者生育领域备受关注的课题。为实现肾脏移植受者临床生育管理的科学性和标准化,优化女性肾脏移植受者孕前准备和妊娠期管理、改善妊娠结局,规范男性肾脏移植受者的生育前准备,由中华医学会器官移植分会发起制订《中国肾脏移植受者生育管理指南(2023 版)》。本指南采用 2009 版牛津循证医学中心证据分级与推荐意见强度分级标准,针对肾脏移植受者生育及胎儿优生优育领域有关诊断、评估和治疗的 24 个临床问题,给出了较为详细的循证推荐,旨在通过循证医学证据指导临床实践,提升我国肾脏移植受者的生育管理水平。

【关键词】 肾脏移植; 生育; 妊娠; 指南**基金项目:** 陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-076)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn421203-20240416-00089

Guidelines for fertility management of Chinese kidney transplant recipients(2023 edition)

Branch of Organ Transplantation, Chinese Medical Association; Society of Transplant Technology, China Medical Biotechnology Association

Corresponding author: Geng Zhang, Department of Urology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710038, Email: zuibingling@163.com

【Abstract】 With the widespread development of kidney transplantation and the gradual improvement of recipient and graft survival rates, the pregnancy and fertility intentions of eligible female and male kidney transplant recipients are receiving increasing attention. Pregnancy in kidney transplant recipients is considered high-risk presenting challenges in maternal and infant safety, prevention and treatment of acute rejection, and maintenance of graft function. Therefore, improving the success rate and safety of pregnancy in kidney transplant recipients of childbearing age, minimizing the impact of pregnancy on graft function, and ensuring the health of offspring are key concerns in the reproductive management of these patients. To achieve scientific and standardized clinical fertility management, optimize pregnancy preparation and management for female kidney transplant recipients, improve pregnancy outcomes, and standardize fertility preparation for male kidney transplant recipients, the Organ Transplantation Branch of the Chinese Medical Association has initiated the development of the *Guidelines for fertility management of Chinese kidney transplant recipients (2023 edition)*. These guidelines adopt the *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)* and provide detailed evidence-based recommendations for 24 clinical issues related to the diagnosis, evaluation, and treatment of fertility and fetal health in kidney transplant recipients. The aim is to guide clinical practice through evidence-based medicine and improve the fertility management of kidney transplant recipients in China.

【Key words】 Kidney transplantation; Procreate; Pregnancy; Guideline**Fund program:** Key Research and Development Project in Shaanxi Province (No. 2023-YBSF-076)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn421203-20240416-00089

随着肾脏移植受者存活率和生存质量的不断提高,女性受者的妊娠、男性受者的生育以及移植受者生育胎儿的健康问题日益得到关注。女性肾脏移植

受者肾功能恢复后下丘脑-垂体-卵巢轴功能改善,排卵周期趋于正常,受孕机会增加;同时随着辅助生殖技术的进步,肾脏移植术后女性妊娠的成功率亦



逐渐升高。

肾脏移植受者的妊娠属于高危妊娠,其健康活产率和流产率与普通人群相似,但早产、胎儿生长受限和低出生体重等胎儿并发症的发生率高于一般产科人群,此类问题可能与妊娠期高血压、妊娠期糖尿病及移植肾功能下降等母体妊娠期并发症相关^[1-2]。1958 年美国医生 Murray 等^[3]首次报告了女性肾脏移植受者成功妊娠并足月分娩,黄剑刚等^[4]于 1983 年报道了国内的首例肾脏移植术后妊娠并足月分娩的病例。至今,全球已有超过 1.5 万例女性肾脏移植受者妊娠并成功生育^[5],虽然肾脏移植受者妊娠的可行性及安全性已经得到移植及产科医生的认可,但需要强调的是,移植受者的妊娠仍然属于高危妊娠,长期服用免疫抑制剂及肾功能变化可能对妊娠过程及胎儿发育造成不良影响,妊娠过程也可能影响孕妇健康和移植肾功能^[6-8]。因此,对肾脏移植受者妊娠过程的规范管理至关重要。

男性肾脏移植受者的生育问题较少受到关注,普遍观点认为免疫抑制剂及相关辅助药物对男性生育影响不大,但研究表明,男性肾脏移植受者生育相关问题仍多于普通人群,需规范管理与密切随访^[9]。

为了指导泌尿外科和肾脏移植专业医生对有妊娠计划的女性肾脏移植受者和有生育计划的男性肾脏移植受者的规范化管理,实现对肾脏移植受者的生育及妊娠管理的标准化,保障受者、胎儿及移植肾脏的安全,减少肾脏移植受者子代发育异常和移植肾失功的发生,在中华医学会器官移植学分会的组织下,综合泌尿外科、器官移植科、妇产科、新生儿科领域专家的意见制定了本指南。

一、指南形成方法

本指南根据世界卫生组织推荐的流程撰写,文献证据检索数据库包括:PubMed、The Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库。纳入指南、共识、系统评价、Meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究和病例对照研究等多种类型的证据。对每个具体的临床问题按照 PICO 原则[人群(Population)、干预(Intervention)、对照(Comparison)、结局(Outcome)]进行独立的证据检索。完成证据检索后,文献证据指南制订工作组成员按照题目、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后由 2 名专家进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第 3 名专家协商确定。

推荐意见的形成:本指南采用《牛津大学循证医学中心分级 2009 版》^[10]作为证据质量与推荐意见强度的分级标准(表 1)。针对肾脏移植女性、男性受者术后生育及胎儿优生优育领域有关诊断、评估和治疗的 24 个临床问题,参照母婴健康学会(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)^[11]、欧洲最佳实践指南(European Best Practice Guidelines, EBPg)肾脏移植专家组^[12]、美国移植学会(American Society of Transplantation, AST)^[13]所发布的指南及专家建议,综合考虑证据以及我国患者的特征与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后^[14-16],指南制订工作组专家提出了符合我国肾脏移植临床诊疗实践的 39 条推荐意见,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进行两轮会议集体讨论及德尔菲推荐意见调查,参考反馈建议对推荐意见做进一步修改,最终对所有临床问题的推荐意见达成共识。

表 1 证据质量与推荐强度分级标准

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	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 RCT,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
	3b	单个病例对照研究
C	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(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

注:RCT 为随机对照试验

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.cn>)上以中英双语注册,国际实践指南注册号为 PREPARE-2023CN877。

二、肾脏移植后女性受者的生育健康

临床问题 1:对于育龄期女性肾脏移植受者,哪种避孕方式更为安全有效?

推荐意见 1:建议育龄期女性肾脏移植受者首选屏障避孕法(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 2:口服激素类避孕药与肾脏移植受者常用的钙调神经磷酸酶抑制剂存在相互作用,尽量避免使用(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 3:在屏障避孕法失败的情况下,建议



在专业医师的指导下使用口服紧急避孕药(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

育龄期女性肾脏移植受者术后避孕的主要目的是避免意外怀孕对受者和移植肾功能的不利影响。普通人群应用的常规避孕方法大多适用于肾脏移植受者^[17]。输卵管结扎术虽然避孕成功率高,但由于是不可逆的侵入性手术,不适用于有生育计划的女性。口服激素类避孕药效果好,但其存在血栓性静脉炎及肝功能受损等风险^[18],同时此类避孕药主要通过细胞色素 P₄₅₀ 代谢,应注意其与钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)的相互作用^[19]。紧急避孕是女性在性生活时,因未采取任何避孕措施或者避孕失败(如避孕套破裂、滑落等)的情况下,为避免非计划妊娠而采取的补救性措施。常用的口服紧急避孕药有米非司酮、左炔诺孕酮、复方左炔诺孕酮,应在性行为后 72 h 内服用,24 h 内服用可提高避孕成功率^[20]。这些药物对肾脏移植受者的安全性未见评估报道,但国内外研究均显示左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗肾脏移植受者月经过多是安全的^[19, 21]。因此,在紧急情况下可在专业医师指导下使用。使用功能节育器、阴道环等侵入性避孕方法时,应考虑到其可能增加感染的风险。屏障避孕法主要包括避孕套、杀精剂、隔膜、宫颈帽等,正确使用避孕成功率可达 97%。其优点为方便且易于使用,避孕效果明确,还可避免潜在的药物间相互作用,可作为肾脏移植术后避孕的首选方式。孕前咨询、计划生育和避孕咨询对于所有育龄妇女(无论是移植前还是移植后)都是必要的。

临床问题 2: 对于有生育需求的女性肾脏移植受者,在备孕期间,除常规产检外,还应进行哪些咨询和评估?

推荐意见 4: 备孕期间的女性肾脏移植受者,除了常规产检外,建议接受产前咨询、风险评估、心理评估、遗传学咨询及临床药师指导(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

根据 AST 针对生殖和移植问题的建议,对于有生育需求的移植受者,需要在移植前进行妊娠相关风险的咨询及评估,并应在移植后对其本人及配偶继续提供咨询及评估^[13]。咨询评估的主要内容应包括:妊娠期母亲及胎儿的健康风险、产科并发症的发生风险、妊娠对受者移植肾功能的影响及妊娠结局,并进行遗传学评估等。同时应讨论受者妊娠的最佳

时机,并建议其进行避孕咨询和管理,以帮助移植受者选择合适的妊娠时机^[22]。对于备孕的移植受者,应建立多学科会诊机制,整合泌尿外科、移植科、肾脏内科、妇科、产科、新生儿科等医学专科医生的意见,并充分考虑受者的个体需求与风险评估结果。根据受者病史确定前一年的移植相关临床事件,对拟妊娠者应进行包括产科检查在内的体格检查,评估急性排斥反应的发生风险、潜在感染风险(如巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒螺旋体、弓形虫等感染)、免疫抑制方案是否合理、药物的致畸风险、血压、妊娠前移植肾的基线功能、心磷脂抗体水平,进行狼疮抗凝物筛查,评估社会心理状况,并在需要时由心理医生提供心理和社会支持^[11, 23]。同时,临床药师参与的多学科评估也可为女性肾脏移植受者妊娠提供更加科学的个体化用药方案^[24]。

对于有生育计划的肾脏移植受者,应接受遗传学咨询。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)及终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)具有遗传倾向性,其机制可能涉及基因突变、染色体异常等多种因素^[25-26],基因诊断和遗传学分析有益于优化肾脏移植前后的管理^[27]。因此,在生育前,无论是男性还是女性受者,应该充分了解其导致 ESRD 的原发疾病在家族中的遗传情况,评估其可能对子代的影响。

临床问题 3: 对于育龄期肾脏移植受者,妊娠前应完成哪些疫苗接种?

推荐意见 5: 建议移植前未接种疫苗的肾脏移植受者在妊娠前完成流行性感冒、肺炎球菌、乙型肝炎、破伤风疫苗的接种(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

由于免疫抑制剂的作用,肾脏移植受者接种疫苗的效果会减弱。理想情况下,对于有生育计划的女性移植受者应在移植前接种疫苗^[28]。SMFM 推荐所有实体器官移植受者都应接种甲型肝炎、乙型肝炎、肺炎球菌、破伤风-白喉-百日咳(tetanus diphtheria pertussis, TDaP)、脊髓灰质炎、季节性灭活流感 and b 型流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae type b, Hib)、人乳头瘤病毒、麻疹-腮腺炎-风疹、脑膜炎球菌、水痘-带状疱疹病毒和新型冠状病毒疫苗^[29-31]。在移植前可以接种减毒活疫苗(流行性感冒疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹疫苗、口服脊髓灰质炎疫苗和水痘-带状疱疹疫苗),但移植后及怀孕期间不宜接种减毒活疫苗。AST 推荐在妊娠前完成流行



性感冒、肺炎球菌、乙型肝炎、破伤风疫苗的接种^[13]。可以在妊娠期间接种甲型肝炎、乙型肝炎、季节性流感、肺炎球菌、脑膜炎球菌和新型冠状病毒疫苗。建议在妊娠 27 至 36 周之间接种 TDaP 疫苗,以保护新生儿^[11]。

临床问题 4:对于育龄期女性肾脏移植受者,满足哪些条件可以开始备孕?

推荐意见 6:推荐育龄期女性肾脏移植受者术后 2 年以上开始备孕(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见 7:建议计划妊娠前 1 年内未发生不可逆的急性排斥反应、移植肾功能良好、无急性感染且免疫抑制剂用量稳定的女性肾脏移植受者可以备孕(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 8:推荐肾脏移植受者在 35 周岁前妊娠(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

一项观察性研究收集了美国肾脏病数据系统(United States Renal Data System,USRDS)1990 年至 2010 年期间 21 814 例年龄在 15~45 岁、接受了首次肾脏移植的女性,评估了移植后 3 年内妊娠的女性移植肾失功的风险,结果显示:妊娠后 1、3、5 年的因任何原因(包括死亡)导致移植肾失功的概率分别为 9.6%、25.9%、36.6%,移植后 1 年内妊娠与死亡($HR=1.25$, 95%CI: 1.04~1.50)及移植肾失功($HR=1.18$, 95%CI: 1.00~1.40)风险增加相关,移植后第 2 年妊娠与死亡($HR=1.26$, 95%CI: 1.06~1.50)的发生风险增加相关;而移植后第 3 年妊娠与死亡及移植肾失功风险增加无关^[32]。表明移植术后 2 年内妊娠会增加死亡及移植肾失功的风险。EBPG 肾脏移植专家组推荐:对于肾功能良好、无蛋白尿、无高血压、无持续排斥反应证据并且移植肾超声检查结果正常的女性,在移植后约 2 年妊娠是相对安全的^[12]。AST 建议在妊娠前 1 年内,受者应达到未发生急性排斥反应、移植肾功能良好且稳定、无蛋白尿、血清肌酐水平无异常、无急性感染,且免疫抑制剂剂量稳定^[33-34]。关于育龄期女性肾脏移植受者的最佳生育年龄,目前尚无相关数据报道,但年龄超过 30 周岁妊娠的受者流产率高于年龄低于 30 周岁的受者^[35]。一项纳入 4 174 例肾脏移植受者(6 712 次妊娠)的 Meta 分析结果显示,新生儿的死亡率与肾脏移植受者术后的妊娠时间相关,流产率则与肾脏移植受者的妊娠年龄大于 35 岁相关^[36]。因此,肾脏移植受者在 35 周岁以下妊娠更为安全。

临床问题 5:对于备孕期间的肾脏移植受者,如

何调整免疫抑制剂以实现获益且最大限度减少对胎儿的潜在影响?

推荐意见 9:CNI 及糖皮质激素可以维持应用(推荐强度 B,证据等级 3a)。

推荐意见 10:备孕前停用霉酚酸类药物至少 6 周并转换为硫唑嘌呤(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见 11:有条件的医疗机构在使用硫唑嘌呤前可进行硫嘌呤甲基转移酶和 NUDT15 基因型检查,以预防严重骨髓抑制的发生(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见 12:备孕期间应停用西罗莫司(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 13:妊娠期间密切监测免疫抑制剂的血药浓度,以指导免疫抑制剂的使用剂量(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

免疫抑制剂对肾脏移植受者和移植肾功能的维护至关重要,必须在整个妊娠期间持续应用,以防止急性排斥反应的发生。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)将妊娠期用药分为 A、B、C、D、X 5 个等级。其中,糖皮质激素类为 B 级,CNI 为 C 级,西罗莫司、霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)类及硫唑嘌呤(azathioprine,Aza)为 D 级^[6]。肾脏移植受者目前最常用的免疫抑制方案是 CNI 和 MPA,联合或不联合糖皮质激素。虽然目前所有的免疫抑制剂对母体和胎儿都存在一定的风险,但风险程度有所不同。国内的研究表明应用他克莫司(tacrolimus,Tac)和环孢素 A 的受者妊娠期高血压发病率分别为 18.8%和 34.4%,先兆子痫的发病率分别为 9.4%和 25.0%,表明在妊娠期高血压的相关风险因素中,Tac 比环孢素 A 更安全^[37]。MPA 是一种已知的致畸剂,暴露于 MPA 会增加胚胎病变和早期妊娠流产的风险,并降低活产率^[38-41]。MPA 半衰期较长,应在准备怀孕前 6 周停用^[39]。与 MPA 相比,Aza、CNI 和口服糖皮质激素不会显著增加出生缺陷或流产的风险,这些药物在肾脏移植受者妊娠期间使用是相对安全的^[42]。虽然有个案报道使用西罗莫司成功分娩正常婴儿的受者^[43],但在动物实验中发现西罗莫司具有潜在的胚胎和胎儿致畸风险^[44],因此有妊娠计划的肾脏移植受者应停用西罗莫司。此外,有单中心研究报道,在备孕期使用咪唑立宾替代 MPA 并在妊娠期维持可使移植肾功能稳定,且不影响妊娠成功率^[23]。

亚洲人群硫嘌呤甲基转移酶(thiopurine S-



methyltransferase, TPMT) 和 NUDT15 (nudix hydrolase 15) 基因多态性与 Aza 所致白细胞减少明显相关, 亚洲人群中有 15%~30% 的人存在变异^[45], 国内已有多个指南建议 TPMT 和 NUDT15 基因型检查可用于预测骨髓抑制的发生^[46-48], 推荐有条件的单位使用 Aza 前可进行该检测。

在妊娠期间, 由于生理变化[如血容量和药物分布容积增加、蛋白质结合力改变、细胞色素 P₄₅₀ 活性增加、胃排空延迟、肠蠕动减慢、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) 增加等], 免疫抑制剂血药浓度相对不足, 所以在妊娠期间, 免疫抑制剂所需的治疗剂量将增加 20%~25%^[49]。国内观察性研究发现妊娠晚期血药浓度变化超过 50% 的肾脏移植受者更容易发生早产及移植肾功能不全^[50], 药物相对治疗剂量不足会增加急性排斥反应的风险。因此, 建议在妊娠期间密切监测所应用的免疫抑制剂的血药浓度, 以指导免疫抑制剂的使用剂量; 同时监测血常规、肝肾功能、电解质及尿常规等以评估受者的健康状况。

一般情况下, 妊娠期间应至少每 4 周检测 1 次 Tac 或环孢素 A 的血药浓度, 在妊娠 32 周至准备分娩时每 1~2 周检测 1 次, 产后 1 周内开始检测血药浓度, 并根据具体情况及时调整药物和检测频率。

临床问题 6: 相比于普通人群, 肾脏移植受者妊娠期间应进行哪些特殊检查?

推荐意见 14: 除常规产检外, 建议肾脏移植受者在妊娠早期及妊娠晚期每 1~2 周评估移植肾功能, 妊娠中期每 3~4 周评估移植肾功能(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

移植肾功能与妊娠结局直接相关。研究表明妊娠早期血清肌酐 >125 μmol/L、妊娠中期晚期舒张压 >90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的肾脏移植受者发生胎儿不良结局(胎儿死亡、流产、新生儿死亡、妊娠 32 周前生产和先天异常) 的风险约是普通人群的 6 倍^[51]。肾脏移植受者不良妊娠结局的相关因素包括未控制的高血压、妊娠前血清肌酐 ≥125 μmol/L、蛋白尿(>500 mg/24 h) 和多次移植^[52]。肾脏移植受者妊娠期发生急性排斥反应可增加先兆子痫、早产和移植肾失功的风险^[53]。

关于肾脏移植受者妊娠期间评估肾功能的频率目前尚无相关的高质量研究, SMFM 推荐肾脏移植术后妊娠的受者除进行常规产检外, 每 4~8 周评估移植肾功能, 包括血清肌酐、估算的肾小球滤过率

(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿蛋白/肌酐比值或 24 h 尿蛋白定量检测。监测环孢素 A 或 Tac 血药浓度, 确保免疫抑制强度合理。出现任何临床怀疑急性排斥反应的表现应尽快进行实验室评估和辅助检查(必要时行穿刺活检), 以便评估妊娠状态与移植肾功能^[11]。在妊娠早期, 激素、妊娠反应、饮食、情绪等因素对孕妇的生理状态会产生较大的影响, 在这一阶段应提高对移植肾功能评估的频率。在妊娠晚期, 随着胎儿的生长发育, 移植肾有被压迫的风险, 且胎儿可能随时分娩, 也建议提高对移植肾功能评估的频率。因此, 我们建议在妊娠早期(1~12 周) 及妊娠晚期(≥28 周) 每 1~2 周评估移植肾功能, 在妊娠中期(13~27 周), 每 3~4 周评估移植肾功能。

临床问题 7: 肾脏移植受者妊娠期间的血压控制的目标范围是多少?

推荐意见 15: 推荐肾脏移植受者妊娠期间的血压控制目标为诊室血压 110~130/80~85 mmHg (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

肾脏移植术后 80%~90% 的受者患有高血压^[54-55]。高血压不利于移植肾的长期存活, 会增加受者心血管疾病发生和死亡的风险, 尤其对血压控制不理想的受者影响更明显^[56]。因此, 肾脏移植术后合理的血压控制对受者及移植肾的存活至关重要。改善全球肾脏病预后组织(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 临床实践指南建议肾脏移植受者的血压控制目标为 130/80 mmHg^[57]。关于肾脏移植受者妊娠期间血压目标值目前尚无研究数据, 基于有限的证据, 英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 推荐 ESRD 的孕妇的血压控制目标为 140/90 mmHg^[58]。SMFM 建议在器官移植受者的孕前评估与妊娠管理中, 推荐肾脏移植受者妊娠期间的血压控制参考肾脏移植受者的血压控制目标^[11]。中华医学会妇产科学分会《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[59] 提出的妊娠期血压控制目标为: 孕妇未并发器官功能损伤时, 收缩压控制在 130~155 mmHg, 舒张压控制在 80~105 mmHg; 孕妇并发器官功能损伤时, 收缩压应控制在 130~139 mmHg, 舒张压应控制在 80~89 mmHg; 血压不能低于 130/80 mmHg, 以保证子宫和胎盘的血流灌注。中华医学会妇产科学分会《妊娠期血压管理中国专家共识(2021)》^[60] 建议当慢性高血压患者妊娠期



的诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg 时,应启动降压治疗,降压目标值为诊室血压不低于 110~130/80~85 mmHg。结合临床经验及专家共识,我们推荐肾脏移植受者妊娠期间的血压控制目标为诊室血压 110~130/80~85 mmHg。

临床问题 8:对于备孕和妊娠期间的肾脏移植受者,使用哪些降压药物是安全的? 哪些降压药物是禁止使用的?

推荐意见 16:对于备孕和妊娠期间的肾脏移植受者,治疗高血压的降压药物推荐首选拉贝洛尔和(或)硝苯地平(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 17:妊娠期间禁止使用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

目前缺乏肾脏移植受者在备孕和妊娠期间降压药物选择的高质量数据。参考国内外妊娠期间的高血压用药选择,推荐备孕和妊娠期间的肾脏移植受者降压药物首选拉贝洛尔(B级)和(或)硝苯地平(C级)^[59-61]。拉贝洛尔能够降低围产期死亡率,减少蛋白尿的发生率,常用口服剂量为 50~200 mg, 2~3 次/d^[62];硝苯地平常选择控释片,从最低有效剂量起始给药,根据血压情况逐渐调整为 30~60 mg, 1 次/d^[60]。上述 2 种药物单用效果不佳时可选择联合使用;联合使用效果不佳时,可考虑选择 α_1 肾上腺素能受体激动剂甲基多巴片(C级), 250~500 mg, 2~3 次/d。如果口服用药血压控制仍然不理想,可以选择静脉用药,包括拉贝洛尔(B级)、尼卡地平(C级)、尼莫地平(C级)、酚妥拉明(C级)、硝酸甘油(C级)、硝普钠(C级)等^[59-60]。利尿剂可能会引发血液浓缩,降低有效循环血量,并增加高凝风险。所以,只有当孕妇出现全身水肿、肺水肿、脑水肿、肾功能不全、急性心功能衰竭等情况时,才可以斟酌使用呋塞米(C级)等速效利尿剂。螺内酯(D级)能够穿过胎盘,对胎儿产生抗雄性激素的影响,怀孕期间应避免使用。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)(D级)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)(D级)会增加胎儿先天缺陷、羊水减少、肺部发育不良以及新生儿死亡的风险,妊娠期间禁止使用 ACEI 和 ARB 类药物^[12,63]。

临床问题 9:与普通人群相比,肾脏移植受者妊娠期间泌尿系感染风险是否升高? 出现无症状菌尿是否需要积极治疗?

推荐意见 18:肾脏移植受者妊娠期间泌尿系感染发生率升高,推荐出现无症状菌尿时积极治疗(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者妊娠期间尿路感染的风险会增加。有单中心研究报道,肾脏移植受者妊娠期间尿路感染的发生率高达 34%(18/53)及 42%(22/52)^[64-65]。因为妊娠生理的变化,孕妇是尿路感染的高危人群,胎儿的压迫、免疫抑制状态和移植尿路解剖结构的改变增加了肾脏移植孕妇泌尿系感染的风险。在普通人群中,2%~7%的孕妇会受到无症状菌尿(asymptomatic bacteriuria, ASB)的影响,而在肾脏移植后妊娠的受者中未见相关数据报道。目前,尚无高质量的证据证明未经治疗的 ASB 与急性肾盂肾炎之间的关联,有低至中等质量的证据表明,治疗 ASB 者可改善新生儿低体重和早产的发生率^[66]。SMFM 建议每月进行尿液培养,以筛查 ASB,如果筛查结果为阳性则进行治疗,以保护肾脏移植的孕妇^[11]。美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG)推荐对妊娠合并 ASB 进行积极治疗,并针对培养结果使用抗菌药物 5~7 d^[67]。在药物选择上,首选 FDA 分级中的 B 级药物(无 A 级药物),如短疗程的 β -内酰胺类药物(B级)、磷霉素(B级)等。关于妊娠期膀胱炎的研究有限,ACOG 建议使用敏感抗生素 5~7 d,在经验用药中,应避免使用阿莫西林或氨苄西林,因为大多数尿路感染的病原体对上述抗生素耐药^[67]。急性肾盂肾炎已被证明与孕妇并发症增加相关,在一些研究中还与早产和胎儿低体重相关^[66-67]。治疗肾盂肾炎的首选抗生素是第 3 代头孢菌素类(B级)或碳青霉烯类(B级)^[66],ACOG 建议肾盂肾炎的疗程为 14 d^[67]。

临床问题 10:肾脏移植受者妊娠期间发生的急性排斥反应,该如何治疗?

推荐意见 19:T 细胞介导的排斥反应推荐首选静脉注射类固醇治疗(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 20:抗体介导的排斥反应推荐首选血浆置换,必要时联用静脉注射免疫球蛋白治疗(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

移植肾可以适应妊娠期间的生理变化,肌酐清除率在妊娠早期增加近 30%,在妊娠中期略有下降,在妊娠晚期恢复至孕前水平^[22],由于恢复到孕前的免疫状态,产后发生急性排斥反应的风险更



高^[12]。风险因素包括妊娠前的亚临床排斥反应和免疫抑制方案的调整等^[68]。妊娠期的急性排斥反应会增加肾脏移植受者先兆子痫、早产和移植肾失功的风险^[53]。

肾脏移植受者妊娠期间排斥反应的诊断很困难,必要时可以实施超声引导下的移植肾活检进行诊断和鉴别诊断^[69]。

对于T细胞介导的排斥反应,KDIGO指南建议初始治疗采用甲泼尼龙冲击疗法,260~500 mg/d,持续3~5 d,该方案对大多数Banff I级病变有效^[70]。同时,使用高剂量类固醇治疗妊娠期间的同种异体移植肾排斥反应是成功的,其仍然是一线治疗方法。T细胞介导的Banff II级、III级病变通常采用类固醇脉冲治疗合并兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG)治疗,4~7次累计使用ATG 6~10.5 mm/kg^[71]。国外的一项双盲、随机、多中心、III期临床试验报道,rATG治疗T细胞介导的排斥反应的逆转率高达88%^[72]。目前关于使用抗胸腺细胞球蛋白、利妥昔单抗、巴利昔单抗等药物治疗妊娠期急性排斥反应的数据有限,也没有具体的建议^[73-75]。有研究报道使用抗CD8和抗CD4治疗导致小鼠妊娠期胎盘增殖减少^[76]。

对于抗体介导的排斥反应,血浆置换和静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),联合或者不联合利妥昔单抗,是目前的标准方案(典型的治疗方案包括每天或每隔1 d进行血浆置换,每次治疗去除1.5倍血浆体积,然后静滴100~200 mg/kg的IVIG,联合或不联合单剂量3.75 mg/m²的利妥昔单抗)^[77]。也有多项研究表明,IVIG在无实体器官移植的孕妇中是可以使用的,未发现对孕妇或胎儿的副作用^[78]。

对于妊娠期间肾脏移植受者发生的排斥反应,治疗过程中需要综合考虑孕妇和胎儿的安全,必要时应考虑终止妊娠。医生需评估风险和益处,并与患者共同决定最合适的治疗方案。

临床问题 11: 肾脏移植受者能否一次生育多胎? 能否多次妊娠?

推荐意见 21: 肾脏移植受者可以一次生育多胎,但在孕期需严密监测(推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 22: 肾脏移植受者可以多次妊娠,每次妊娠前均需严格评估,并在严密监测下进行(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

一项来自巴西的单中心观察性研究评估了 52

例孕妇(共分娩 54 例胎儿)中 2 例为多胎妊娠,随访 5 年未发现异常^[65]。另一项来自伊朗的单中心观察性研究报道 53 例孕妇中 6 例为多胎妊娠^[64]。目前,没有高质量的数据评估多胎妊娠相较于单胎妊娠对肾脏移植受者的风险系数,我们建议多胎妊娠受者应进行更加严密的随访监测。

关于多次妊娠,一项来自以色列的单中心观察性研究报道了 30 例单次妊娠和 22 例多次妊娠的肾脏移植受者,中位随访 5.6 年,与单次妊娠相比,多次妊娠并没有增加移植肾丢失率,第 1 次妊娠和第 2 次妊娠在胎龄、出生体重、移植肾功能和蛋白尿发生率方面没有显著差异^[79]。国内也有少量的观察性研究报道了多次妊娠并成功生育的肾脏移植受者,随访多年未见子代异常^[80-81]。一项来自荷兰的多中心队列研究观察了 109 例妊娠 1 次、78 例妊娠 2 次及 10 例妊娠 3 次受者的 eGFR 变化,发现第 1、2、3 次妊娠后的 eGFR 与妊娠前相比没有明显降低^[82]。因此,肾脏移植受者可以多次妊娠,但每次妊娠前均需严格评估,并在严密监测下进行。

临床问题 12: 肾脏移植受者怀孕后,如何对胎儿进行监测?

推荐意见 23: 推荐在妊娠后每 4~6 周对胎儿进行形态学评估,并且在妊娠满 28 周后开始进行产前监测(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

考虑到肾脏移植受者妊娠产科并发症(如妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限和死产)的风险增加^[83],需要对孕妇和胎儿进行更为密切的监测,建议整个妊娠期间每 4~6 周对胎儿的生长情况进行评估。目前尚缺乏指导肾脏移植受者产前监测的循证医学证据。针对这一高危产科人群,我们建议纳入以下考虑因素:鉴于肾脏移植受者早期妊娠流产、早产和胎儿生长障碍的发生率高,及时和准确的妊娠日期推算至关重要;超声检查是检测妊娠期间胎儿形态学异常的主要手段,推荐使用超声检查评估胎龄^[84];建议对妊娠的肾脏移植受者进行围生期遗传风险咨询和非整倍体筛查,由于器官捐献者和移植受者的性别可能不一致,理论上可能影响对胎儿性染色体的分析,因此在这类人群中进行胎儿游离 DNA(cell-free fetal DNA)筛查存在争议,不考虑进行性染色体评估的常染色体三体(21、13 和 18 三体)筛查方法^[85];对妊娠期肾脏移植受者进行羊膜腔穿刺术和绒毛膜绒毛取样没有禁忌证,可以在出现临床指征等适当的情况下进行;考虑到肾脏移植受者



使用的药物存在致畸风险和发生围产期感染(如巨细胞病毒)的可能性,建议对所有妊娠期的肾脏移植受者进行胎儿超声心动图检查及详细的胎儿形态学评估^[86]。肾脏移植术后的妊娠属于高危妊娠,ACOG 推荐高危妊娠孕妇从妊娠 32 周开始产前胎儿监测,对于出现围产期并发症(如高血压、胎儿生长受限等)的孕妇,建议将产前胎儿监测的时间提前^[87]。结合肾脏移植术后妊娠早产高发的实际情况,我们推荐肾脏移植受者术后妊娠满 28 周后开始进行产检监测,并根据胎儿和孕妇的相关情况,为肾脏移植术后妊娠女性制定个体化的胎儿监测方案。

临床问题 13: 对于妊娠期肾脏移植受者,使用阿司匹林能否降低妊娠期先兆子痫发生的风险?

推荐意见 24: 推荐每天使用低剂量阿司匹林,同时监测凝血功能,降低先兆子痫和移植肾功能下降的风险(推荐强度 A,证据等级 1a)。

推荐意见说明:

器官移植受者的妊娠过程中,高血压及先兆子痫的发病率明显提升^[88-89]。在接受肾脏移植的受者中,50%~80% 存在高血压^[90]。Meta 分析结果显示,肾脏移植受者妊娠总体先兆子痫发生率为 21%~29%^[1,36],约是普通人群的 6 倍^[91]。巴西的一项回顾性单中心病例对照研究中,78 例接受肾脏移植的孕妇妊娠至少 20 周时,先兆子痫的发生率高达 42%^[92]。国内研究显示,56 例妊娠期的肾脏移植受者中有 21 例(37.5%)发生高血压,16 例(28.57%)发生先兆子痫^[93]。妊娠期高血压可能会增加胎儿生长受限和早产的发生率,也可导致孕妇围产期疾病发病率、胎儿和新生儿死亡率的增加^[94]。

低剂量的阿司匹林能使受者获益。一项纳入 830 例肾脏移植受者的回顾性研究结果表明,接受低剂量阿司匹林(100 mg/d)治疗后,受者的移植肾功能和移植肾存活得到改善,阿司匹林对肾功能未产生负面影响^[95]。有 Meta 分析结果显示,肾脏移植受者服用阿司匹林与移植肾失功、移植肾血栓形成、主要心血管不良事件及死亡率的风险降低相关^[96]。低剂量阿司匹林被推荐用于有先兆子痫前期危险因素的女性,妊娠 16 周前使用可降低高危妊娠孕妇先兆子痫的发生率^[97-98]。一项纳入 23 项 RCT 研究的 Meta 分析提示妊娠期每天使用低剂量阿司匹林与个体发生先兆子痫及严重围产期结局的风险降低相关,且无明显危害^[99]。基于以上数据,SMFM 推荐使用每天低剂量阿司匹林预防方案,以降低接受肾脏移植的孕妇发生先兆子痫的风险,并降低肾脏移

植受者发生移植肾功能不全和排斥反应的风险^[11,100]。我们参考 SMFM 的推荐意见,推荐在使用低剂量阿司匹林时密切监测肾脏移植的受者的凝血情况。

临床问题 14: 针对肾脏移植受者,如何选择分娩的时机?

推荐意见 25: 肾脏移植受者的分娩时机应结合个体情况综合分析,在没有其他特殊临床指征的情况下,建议在妊娠 37 周^{+0/7}~39 周^{+6/7}之间分娩(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见说明:

目前对于肾脏移植受者的分娩时间选择尚缺乏循证医学证据,但肾脏移植受者妊娠后,早产发生的比例是增高的。对于接受肾脏移植,没有其他胎儿或母体提前分娩指征且状态稳定的孕妇,可以在妊娠 37 周^{+0/7}~39 周^{+6/7}之间分娩。由于潜在的并发症和合并症风险增加^[1,36,52,91],接受肾脏移植的妊娠女性选择早期分娩,可能会降低胎儿和孕妇不良结局的风险。在我国,接受肾脏移植的妊娠女性早产率为 75.00%~79.31%,活产率不低于 82.76%^[93,101-102]。肾脏移植受者妊娠虽属于高危妊娠,但总体风险仍可控,建议在妊娠满 28 周后对孕妇及胎儿密切监测,实时监测整个妊娠过程受者的相关指标,尽早干预,适时终止妊娠,改善母婴结局。

临床问题 15: 肾脏移植受者妊娠期间,因肾脏移植因素而终止妊娠的临床指征有哪些?

推荐意见 26: 对于有持续尿蛋白或尿蛋白明显增加、妊娠初中期血清肌酐明显上升等肾功能明显异常的肾脏移植受者,建议在综合评估后决定是否终止妊娠(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 27: 出现急性排斥反应经积极处理无法逆转,血清肌酐持续升高的肾脏移植受者,建议经综合评估后决定是否终止妊娠(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见说明:

何时终止妊娠是处理妊娠并发症和合并症时面临的常见问题。过早终止妊娠可能导致不必要的早产,而过晚终止妊娠又可能增加母婴风险,甚至发生孕妇或胎儿死亡。规范终止妊娠时机有助于改善妊娠结局、提高产科质量、减少医疗纠纷。

2020 年我国发布的《妊娠并发症和合并症终止妊娠时机的专家共识》^[103]重点关注需要终止妊娠的常见疾病,包括母亲、胎儿、胎盘、脐带、羊水和子宫各个方面,共形成了 42 条专家共识,A 级推荐包括:



(1)对于妊娠期高血压和无严重表现的子痫前期孕妇,在37周或之后应及时终止妊娠。(2)胎膜早破发生在37周及以上者,建议尽快终止妊娠。(3)对于晚期足月妊娠,建议在41周~41周⁺⁶终止妊娠。

对于肾功能不全的产妇,发生以下情况时,应及时终止妊娠:妊娠32周前孕妇或胎儿情况出现严重恶化,或妊娠32周后孕妇或胎儿情况出现不太严重的恶化均应终止妊娠。此外,出现典型的肺栓塞或溶血肝功能异常血小板减少综合征(HELLP综合征),孕妇情况逐渐恶化,包括严重且不能控制的高血压,肾病综合征伴迅速增加的蛋白尿和(或)血肌酐迅速增加;胎儿情况逐渐恶化,包括任何孕周的胎心率异常, ≥ 32 周超声多普勒检查结果显示脐动脉舒张期血流缺失,孕晚期超过两周胎儿没有生长^[104]。

肾脏移植受者终止妊娠要全面考虑受者的全身情况和产科情况,无异常者可等待足月妊娠,若出现以下指征可考虑终止妊娠:移植肾eGFR降至50 ml/min以下;持续有尿蛋白或尿蛋白增加;妊娠初期或中期血清肌酐明显上升;有泌尿生殖系统严重疾病;发生无法逆转的排斥反应;重度妊娠高血压综合征、胎儿宫内窘迫、胎膜早破、胎儿畸形及胎儿死亡等^[105]。

产科情况极其复杂,孕妇何时终止妊娠应根据临床情况和孕妇意愿决定。当孕妇和胎儿面临生命危险时,应及时果断终止妊娠。

临床问题 16:对于肾脏移植受者,和剖宫产相比,经阴道分娩是否会增加产妇及胎儿的不良结局?

推荐意见 28:经阴道分娩不会增加产妇及胎儿的不良结局,推荐肾脏移植受者在决定剖宫产之前尝试经阴道分娩(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

一项来自英国的研究报道,超过3/4的肾脏移植受者的分娩方式是剖宫产,但仅有3%是因肾脏移植的因素而选择剖宫产的^[51]。大多数受者位于髂窝的移植肾不会阻塞产道,肾脏移植受者的阴道分娩不会受到影响,也不会挤压到移植肾^[52]。肾脏移植受者如此高的剖宫产率可能和对胎儿和产妇并发症的担忧有关^[36]。接受肾脏移植的女性发生孕产妇和胎儿并发症的风险较高:约1/4女性受者出现先兆子痫,发生率接近普通人群的6倍(21.5%比3.8%)^[106];此外,在了一项包含了52例肾脏移植受者的国际多中心回顾性队列中,受者先兆子痫发生率

高达38%,慢性高血压发生率高达27%^[107]。对于出现并发症(先兆子痫、高血压等)的肾脏移植受者,剖宫产是更合理的选择。虽然肾脏移植后受者剖宫产是安全的,但是依然存在移植肾损伤的风险,且一旦发生,后果较为严重。在一项大样本量(1 435例)的回顾性队列研究中,尝试阴道分娩与孕产妇或新生儿不良结局的风险增加无关,并且尝试阴道分娩与直接计划的剖宫产相比,新生儿并发症发生率降低^[108]。鉴于经阴道分娩成功率高、新生儿并发症发生率低,且不会增加孕产妇并发症的发生率及降低移植肾存活率,我们建议肾脏移植受者在决定剖宫产之前尝试经阴道分娩。

临床问题 17:肾脏移植受者生育后可以母乳喂养吗?针对哺乳有哪些推荐意见?

推荐意见 29:推荐以CNI、Aza及糖皮质激素为免疫抑制方案且用药剂量稳定的肾脏移植受者生育后可以母乳喂养(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者妊娠后早产及低体重儿的发生率高,母乳喂养可降低早产儿感染和坏死性小肠炎和结肠炎的风险,并可促进早产儿精神、运动和行为发育^[109-110]。美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)推荐新生儿在接受6个月的母乳喂养后逐渐过渡到辅食^[111]。因为肾脏移植受者在哺乳期间不能停用免疫抑制剂,且免疫抑制剂对婴儿有潜在的不利影响,过去的观念一般认为肾脏移植术后产妇应避免母乳喂养^[112-113]。但研究表明,并非所有的药物暴露都会对婴儿造成风险,相对于母乳暴露,子宫内的暴露对胎儿危害更大。脐血中的Tac浓度可达到母体全血浓度的71%,但母乳中的Tac浓度仅为母体全血浓度的8%~10%,母乳喂养婴儿体内的剂量低于产妇口服剂量的1%^[114]。同样,通过母乳暴露的泼尼松(prednisone, Pred)仅为母体浓度的0.1%,小于婴儿内源性皮质类固醇产量的10%^[115],在使用这些药物时新生儿从母乳中的暴露量可忽略不计^[75],并且在母亲服用CNI、Aza及皮质类固醇期间进行母乳喂养的婴儿中,未发现母乳喂养的残留效应及不良结局^[115]。因此,推荐以CNI、Aza及皮质类固醇为免疫抑制剂方案且用药剂量稳定的肾脏移植受者生育后母乳喂养。

MPA类是已知的致畸类药物,如果肾脏移植受者产后需要使用MPA类药物,通常不鼓励母乳喂养。尽管有低等级证据的报道表明母乳喂养的婴儿接触MPA后并不会产生不良影响^[116],但由于MPA



在母乳中含量不低,西罗莫司亦是如此,因此对于服用MPA和西罗莫司的肾脏移植受者,EBPG不推荐母乳喂养^[12]。关于T淋巴细胞和B淋巴细胞抑制剂的哺乳期数据有限,因此在母乳喂养期间需谨慎使用此类药物。

临床问题 18:对于肾脏移植受者,从备孕到产后,是否有必要提供心理支持?

推荐意见 30:推荐肾脏移植受者在备孕、妊娠和产后接受心理健康专家的帮助并进行心理健康评估(推荐强度B,证据等级3a)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者通常对自己的整体健康状况和移植肾功能过分敏感,从而导致焦虑和抑郁的发生率增加^[117]。抑郁症与移植后死亡风险增加相关^[118]。怀孕会增加个体对健康的过分担心从而导致焦虑,并可能导致移植肾功能丧失。应从怀孕早期开始,在整个怀孕期间,为孕妇提供必要的心理社会支持。此外,考虑到焦虑和抑郁的基线患病率,肾脏移植受者发生产后抑郁的风险可能增加,建议尽早进行心理健康状态评估^[119]。

临床问题 19:肾脏移植受者产褥期除常规的产后护理以外还有哪些特殊的注意事项?

推荐意见 31:建议肾脏移植受者产褥期密切监测免疫抑制剂血药浓度,评估移植肾功能及移植肾形态(推荐强度D,证据等级5)。

推荐意见 32:建议有母乳喂养计划的产妇维持CNI+Aza及糖皮质激素方案,无母乳喂养计划的产妇可将Aza调整为MPA(推荐强度D,证据等级5)。

推荐意见说明:

激素水平的变化和生理状态的改变可能会诱发产褥期女性发生急性排斥反应。产褥期急性排斥反应的发生率未见文献报道(仅有个案报道^[120]),一旦发生将对肾脏移植受者及移植肾功能产生严重不良影响。因此,产褥期关注移植肾功能及免疫抑制剂血药浓度非常重要。EBPG建议产褥期密切监测受者肾功能、尿蛋白、血压、免疫抑制剂血药浓度及电解质^[12]。我们建议在分娩后24~48 h进行1次全面的移植肾功能评估,包括移植肾形态、血清肌酐、eGFR、尿蛋白/肌酐比值或24 h尿蛋白,同时评估免疫抑制剂血药浓度,产褥期内每1~2周进行1次评估。此外,EBPG指出产褥期急性排斥反应虽然不常见,但预后较差。因此,建议分娩后应立即重新调整免疫抑制方案^[12]。建议计划母乳喂养的产妇维

持CNI、Aza及口服糖皮质激素方案,无母乳喂养计划的产妇可将Aza调整为MPA。

三、肾脏移植后男性生育健康

临床问题 20:肾脏移植能否改善男性ESRD患者的生育能力?对于有生育需求的男性ESRD患者,接受肾脏移植的时机如何选择?

推荐意见 33:肾脏移植能够改善男性ESRD患者的生育能力(推荐强度B,证据等级2a)。

推荐意见 34:男性ESRD患者在青春期前接受肾脏移植,可以减轻因ESRD导致的睾丸在分泌精子、性欲发生以及维持男性的第二性征等功能方面的不足(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见 35:建议青春期后确诊的男性ESRD患者尽早接受肾脏移植,有利于生育能力的恢复(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见说明:

研究表明,男性ESRD患者血清睾酮水平、精液量、总精子数、精子浓度、总精子活力、运动精子活力及精子形态均显著低于同年龄健康人群,ESRD显著影响男性的生殖能力^[121]。肾脏移植后受者精子形态和密度虽然没有明显改善,但精子活力及激素水平在移植后可几乎恢复到正常水平^[122]。一项纳入来自中国、印度、芬兰、伊朗的5项前瞻性研究(共包含151例男性肾脏移植受者)的Meta分析表明,男性肾脏移植受者的精液质量虽然仍低于普通人群,但相较移植前,精子密度和精子活力均显著提高^[123]。国内的一项观察性研究纳入10例男性肾脏移植受者和12例普通人作为对照,观察移植术前、术后受者和对照组的精液,结果发现:肾脏移植术后男性受者的精子活力和存活率明显优于术前,并且与正常对照组相比差异无统计学意义,而肾脏移植前后受者的精子正常形态率差异无统计学意义^[124]。另一项纳入15例男性肾脏移植受者和12例健康对照的研究发现,接受肾脏移植后男性受者的精子运动能力明显改善,但精子形态和密度的改善并不明显^[125]。以上多项研究结果提示,成功的肾脏移植能够提高男性受者的精液质量。此外,多项研究表明男性ESRD患者肾脏移植后的勃起功能也能得到明显改善^[9,122,126]。

一项纳入7例青春期前和青春期间ESRD男性患者(初次发病年龄12~18岁)的观察性研究中,接受肾脏移植的年龄为18~25岁,中位随访时间为51(23~134)个月,仅1例患者的精子质量恢复到正常水平^[127],表明与成年患者相比,青春期前或青春



间尿毒症患者的精液质量将受到更严重的影响。因此,在青春期前接受肾脏移植以恢复睾丸正常生殖能力非常重要。一项研究对无生育史的成年男性肾脏移植受者随访观察 3 年,49 例(61.25%)受者成功生育子女^[128]。对于青春期后发生 ESRD 的男性,其睾丸生精功能发育正常,有条件的情况下,应尽快减轻 ESRD 对激素水平、总精子数、精子浓度、总精子活力、运动精子活力及精子形态以及性功能的影响,尽早接受肾脏移植是最有效的方案。

临床问题 21: 对于适龄男性肾脏移植受者,移植后多久准备生育最为合适?

推荐意见 36: 肾功能稳定的适龄男性肾脏移植受者任何时候都可以选择生育,在移植满 2 年后选择生育,其配偶妊娠成功率高(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

精子从诞生到成熟需要 3 个月时间。精子在睾丸里产生需要 64~74 d,在附睾内发育、成熟的时间约 16 d。肾脏移植术后 6 个月左右的成熟精子是在移植后 3 个月左右开始生成的。一项来自我国 8 个中心的观察性研究对 212 例男性肾脏移植受者的生育特点进行分析,发现男性肾脏移植受者配偶妊娠发生的时间为移植术后 15~204 个月。其中,肾脏移植术后 15~24 个月,配偶共生育婴儿 20 例,平均体重为(3 115±517)g,其中早产 3 例(15.0%);在肾脏移植后 25~204 个月配偶怀孕并生下 196 个婴儿,平均体重为(3 384±438)g,早产 6 例(3.1%)^[129]。另一项来自国内的观察性研究纳入 88 例男性肾脏移植受者,配偶妊娠距肾脏移植的时间最短为 16 个月,最长为 204 个月,其中 6 例(6.8%)移植受者的配偶于术后 2 年妊娠,其余 93.2%(82/88)的成功妊娠均在肾脏移植 2 年后^[130]。还有研究发现,与肾脏移植 2 年后相比,移植后 6 个月内男性受者的精子活动力低、精子头部缺陷增加^[131]。因此,从妊娠成功率及胎儿健康分娩的角度出发,男性肾脏移植受者应在术后 2 年再考虑生育。移植 2 年后,绝大多数受者的精液质量也能够恢复到通过辅助生殖或自然实现生育的水平^[9,132]。

临床问题 22: 男性肾脏移植受者在准备生育期间需要做哪些检验和检查?

推荐意见 37: 建议男性肾脏移植受者在准备生育期间对全身健康状况、精液质量、移植肾功能进行评估,并进行遗传性疾病咨询(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见说明:

AST 关于生殖问题和移植的共识会议建议:对于有生育需求的移植受者,与妊娠风险相关的咨询及评估需要在移植前进行,并应在移植后对受者及其配偶继续进行咨询及评估^[13]。男性肾脏移植受者作为生育的共同完成者,需参与生育全过程的健康管理。精液质量与男性受者配偶妊娠的成功率相关,而移植肾功能正常是男性精液质量恢复的前提^[123]。因此,推荐男性受者在备孕期间对精液质量(总精子数、精子浓度、总精子活力、运动精子活力及精子形态)、移植肾功能(血清肌酐、eGFR、尿蛋白/肌酐比值或 24 h 尿蛋白)进行评估,同时进行其他男性生育相关检查(性激素检查、性传播疾病筛查、生殖系统超声检查)、男性外生殖器发育情况检查(有无畸形、包皮过长、包茎、睾丸大小质地是否正常等)以及全身健康状况检查(血常规、尿常规、肝肾功能、腹部 B 型超声、泌尿系 B 型超声、心电图、心脏超声及男性肿瘤标志物等检查)。若受者本人或家人有家族遗传史,孕前还需要做遗传咨询。

临床问题 23: 男性肾脏移植受者备孕前是否需要调整免疫抑制方案?

推荐意见 38: 推荐男性肾脏移植受者在生育准备过程中维持原免疫抑制方案(推荐强度 B,证据等级 3b)。

推荐意见说明:

男性的生殖能力与精子质量有关。环孢素 A 和 Tac 是肾脏移植后免疫抑制的基础方案,但它们可导致男性肾脏移植受者的精子质量下降^[133]。一项观察性研究对接受环孢素 A(3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗的男性肾脏移植受者的生育能力进行了评价,9 例受者中,8 例受者精液分析结果显示大部分指标正常,且睾酮水平正常。其中 4 例备孕的男性中,3 例成功,提示环孢素 A 对肾脏移植男性受者的生育能力影响不大^[134]。但国内的一项观察性研究认为,环孢素 A 对男性肾脏移植受者的精子形态有一定的影响^[135]。一项多中心观察研究报道了 212 例男性肾脏移植受者的免疫抑制方案,具体方案为:环孢素 A(1.2~3.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、Tac(0.03~0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、Aza(50~75 mg/d)、Pred(5~10 mg/d)和霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)(1.0~1.5 g/d),其中 164 例为环孢素 A+Aza+Pred,29 例为环孢素 A+MMF+Pred,14 例为 Tac+MMF+Pred,2 例为 Tac+MMF,1 例为 Aza+Pred^[129],该研究未明确生育期间最佳的免疫抑制剂方案,但在安全剂量范



围内,使用这些方案的男性肾脏移植受者都能够成功生育。另一项国内的观察性研究将男性肾脏移植受者分为 2 组, Tac 组(20 例)的免疫抑制方案为 Tac+MMF+Pred, 环孢素 A 组(17 例)免疫抑制方案为环孢素 A+Aza+Pred, 另选取 15 例正常男性作为对照组; 研究结果显示: 3 组精子在成活率、曲线速度、平均路径速度等指标上差异无统计学意义, 而 Tac 组受者精子的前向运动百分率和直线速度均显著高于环孢素 A 组, 畸形率则低于环孢素 A 组^[136]。虽然免疫抑制剂对男性的精液质量有一定的影响, 但稳定的免疫抑制剂方案对男性生育能力影响较小。因此, 推荐男性肾脏移植受者备孕过程中可以维持原免疫抑制方案。

有个案报道西罗莫司(8 mg/d)能够导致男性肾脏移植受者患无精症, 在调整为 Tac(10 mg/d)后受者的精液质量有所提高^[137]。一项为期 40 年的队列研究报道了 923 例生育的男性肾脏移植受者, 其中 MPA 暴露组有 1 例胎儿形态异常, 非暴露组中有 7 例发生异常, 结果提示 MPA 暴露和胎儿畸形、活产率、胎龄、出生体重之间无关^[138]。通过精液转移至妊娠伴侣中的 MPA 类药物浓度是动物实验中证实的非致畸浓度的 1/30, 是最低致畸浓度的 1/200; 在暴露量为人体治疗剂量 2.5 倍的动物实验中, MPA 类药物具有遗传毒性效应, 因此, 并不能完全排除 MPA 类药物潜在的精子毒性及遗传毒性^[139]。男性肾脏移植受者在备孕过程中可在专科医生的指导下将 MPA 类药物调整为 Aza。

临床问题 24: 对于准备生育的男性肾脏移植受者, 如何通过药物干预来提高精子质量?

推荐意见 39: 推荐准备生育的男性肾脏移植受者, 在医生指导下补充维生素 E 及左卡尼汀改善精子质量(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

中华医学会男科分会《男性不育诊疗指南》^[140]推荐维生素 E 及左卡尼汀等药物用于改善男性精子质量。参考该指南意见, 推荐准备生育的男性肾脏移植受者, 在医生指导下补充维生素 E 及左卡尼汀改善精子质量。目前, 尚无数据证实维生素 E 能使男性肾脏移植受者受益, 但有研究表明以维生素 E 为代表的抗氧化剂能够延缓透析的慢性肾病患者发展为 ESRD^[141]。左卡尼汀又名左旋肉碱, 研究发现补充左卡尼汀 3 个月能够降低移植肾失功的发生率^[142], 另一项研究报道了肾脏移植受者血清游离左旋肉碱水平与外周动脉硬化程度呈负相关^[143]。

维生素 D 在钙磷稳态和骨矿化方面有重要作用, 有研究提示, 维生素 D 与男性血清雄激素水平相关^[144], 一项随机双盲临床试验评估了 2021 年至 2022 年的 70 例 ESRD 男性(21~48 岁)患者, 研究组补充维生素 D(5 万单位/周, 持续 3 个月), 对照组未进行干预, 在肾脏移植术前 3 个月及术后 6 个月对受者的维生素 D 水平、黄体生成素、促卵泡激素、血清肌酐、GFR、钙、总睾酮和游离睾酮、甲状腺腺激素、性功能和精液质量进行评估。结果显示, 与对照组相比较, 研究组血清维生素 D 水平显著上升, 但其他结果未见明显改善, 两组间精子数量、形态、体积、活动力等精液参数差异无统计学意义($P>0.05$)^[145]。

四、小结

随着医学技术的不断发展, 肾脏移植受者的生育问题受到了越来越多的关注。为了更好地科学指导这一人群的生育决策, 中华医学会器官移植分会制定了《中国肾脏移植受者生育管理指南(2023 版)》。该指南是我国在肾脏移植领域的一项重要探索, 是我国第一部针对肾脏移植受者生育管理的指南, 具有里程碑意义。

然而, 与任何新生事物一样, 这部指南在实践中仍面临诸多问题和挑战, 亟待深入研究和完善。首先, 肾脏移植受者在生育方面的特殊需求和挑战是该指南的核心关注点。肾脏移植术后, 受者的生育能力受到多种因素的影响, 包括药物使用、身体状况以及心理和社会压力等。因此, 为这些受者提供科学、合理的生育建议是指南的主要任务。这份指南的制定基于现有的研究数据, 但肾脏移植受者的生育问题涉及医学、伦理、法律等多个学科和领域, 目前的研究仍存在部分证据级别偏低的结论, 这在一定程度上影响了指南的全面性和准确性, 也一定程度地制约了其在临床实践中的推广和应用。

面对这些问题和挑战, 我们需要持续开展深入研究, 不断完善和更新这部指南。包括开展更大规模的临床研究, 以深入了解肾脏移植受者的生育能力、生育风险和最佳指导策略。同时, 也需要关注受者的长期随访和心理支持, 确保受者在生育过程中的安全和健康。通过加强与国内外同行的交流与合作, 借鉴先进的理念和技术, 以提高这部指南的科学性和实用性。此外, 应关注受者的实际需求, 使指南更加贴近临床实际, 更好地服务于受者。

该指南的制定也凝聚了医学专家、伦理学家、法律专家等相关领域专家和社会工作者的智慧, 确保了指南的科学性、实用性和可持续性。展望未来, 随



着医学研究的不断进步和临床实践的深入开展,我们有理由相信,《中国肾脏移植受者生育管理指南(2023 版)》将会更加完善,为受者提供更加全面、科学的生育管理建议。在此过程中,我们期待每一位医学工作者都能积极参与,共同推动我国肾脏移植领域的发展,为更多的患者带来福音。

《中国肾脏移植受者生育管理指南(2023 版)》编审委员会

成员名单

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
田野 首都医科大学附属北京友谊医院
傅耀文 吉林大学白求恩第一医院

审稿专家(按姓氏笔画排序):

王长希 中山大学附属第一医院
王晓红 空军军医大学唐都医院
王振兴 山西白求恩医院
付迎欣 深圳市第三人民医院
田普训 西安交通大学第一附属医院
朱 兰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈长生 空军军医大学卫生统计学教研室
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 宁 山西省第二人民医院
寿张飞 树兰(杭州)医院
吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张 明 上海交通大学医学院附属仁济医院
张 雷 海军军医大学第一附属医院
林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
林 涛 四川大学华西医院
苗 芸 南方医科大学南方医院
尚文俊 郑州大学第一附属医院
郑 瑾 西安交通大学第一附属医院
宫念樵 华中科技大学同济医学院附属同济医院
赵洪雯 陆军军医大学西南医院
敖建华 中国人民解放军总医院
黄洪锋 浙江大学医学院附属第一医院
魏 莉 空军军医大学西京医院

执笔作者:

张 更 空军军医大学唐都医院
阮东丽 陕西省人民医院
李智斌 陕西省人民医院
郑 昱 空军军医大学西京医院
侯广东 空军军医大学唐都医院

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review

and meta-analysis[J]. Am J Transplant, 2011, 11(11):2388-2404. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.

[2] 蒋丽琼,袁珂,许照洁,等.肾移植术后妊娠受者34周前分娩危险因素分析[J].中华移植杂志(电子版),2022,16(1):38-42. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.006.

Jiang LQ, Yuan K, Xu ZJ, et al. Risk factors analysis of pregnancy less than 34 weeks in renal transplant recipients[J]. Chin J Transplant Electron Ed, 2022, 16(1): 38-42. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.006.

[3] Murray JE, Reid DE, Harrison JH, et al. Successful pregnancies after human renal transplantation[J]. N Engl J Med, 1963, 269: 341-343. DOI: 10.1056/NEJM196308152690704.

[4] 黄剑刚,陈椿,高春章,等.同种异体肾移植术后妊娠的若干问题(附1例足月分娩报告)[J].中华器官移植杂志,1983,4(1):26-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.1983.01.010.

Huang JG, Chen C, Gao CZ, et al. Certain problems in pregnancy after renal allografting: report of 1 case[J]. Chin J Organ Transplant, 1983, 4(1): 26-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.1983.01.010.

[5] 阮东丽,张更,薛武军.国际移植妊娠登记的发展现状及对我国的启示[J].中华器官移植杂志,2023,44(4):237-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20221201-00313.

Ruan DL, Zhang G, Xue WJ. Development status of international transplantation pregnancy registration and its enlightenment for China[J]. Chin J Organ Transplant, 2023, 44(4):237-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20221201-00313.

[6] 陈小燕,诸葛依依,林开清.肾移植后妊娠相关研究进展[J].现代妇产科进展,2016,25(5):381-383,386. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.05.034.

Chen XY, Zhuge YY, Lin KQ. Research progress on pregnancy after renal transplantation[J]. Prog Obstet Gynecol, 2016, 25(5): 381-383, 386. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.05.034.

[7] 解玥,宋智慧,张昭.肾移植术后妇女妊娠期的药物治疗[J].临床药物治疗杂志,2019,17(12):15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.12.004.

Xie Y, Song ZH, Zhang C. Medication therapy for pregnant patients after kidney transplantation[J]. Clin Med J, 2019, 17(12): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.12.004.

[8] Chittka D, Hutchinson JA. Pregnancy after renal transplantation[J]. Transplantation, 2017, 101(4): 675-678. DOI: 10.1097/TP.0000000000001649.

[9] Lundy SD, Vij SC. Male infertility in renal failure and transplantation[J]. Transl Androl Urol, 2019, 8(2):173-181. DOI: 10.21037/tau.2018.07.16.

[10] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. [2023-12-24]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

[11] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Irani RA, Coscia LA, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series # 66: Prepregnancy evaluation and pregnancy management of patients with solid organ transplants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 229(2):B10-B32. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.04.022.

[12] EBP Expert Group on Renal Transplantation. 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.
- [13] McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(7):1592-1599. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00969.x.
- [14] 汪逊, 钱智敏, 许明. 女性肾移植患者术后妊娠的相关问题思考[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(10):1077-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.10.026.
- Wang X, Qian ZM, Xu M. A discussion about the pregnancy after renal transplantation of women uremia patients[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2019, 18(10):1077-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.10.026.
- [15] 许龙根. 女性肾移植受者的妊娠与生育问题[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2015, 9(1):6-12. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2015.01.002.
- Xu LG. Pregnancy and fertility in female kidney transplant recipients[J]. *Chin J Transplant Electron Ed*, 2015, 9(1):6-12. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2015.01.002.
- [16] 刘瑞红, 张霞, 万晶晶, 等. 肾移植术后妊娠风险评估研究进展[J]. *护理学报*, 2018, 25(2):33-36. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2018.02.033.
- Liu RH, Zhang X, Wan JJ, et al. Research progress of pregnancy risk assessment after renal transplantation[J]. *J Nurs China*, 2018, 25(2):33-36. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2018.02.033.
- [17] Watnick S, Rueda J. Reproduction and contraception after kidney transplantation[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(3):308-312. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282f8b009.
- [18] Pietrzak B, Bobrowska K, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. Oral and transdermal hormonal contraception in women after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(9):2759-2762. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.014.
- [19] Yousif MEA, Bridson JM, Halawa A. Contraception after kidney transplantation, from myth to reality: a comprehensive review of the current evidence[J]. *Exp Clin Transplant*, 2016, 14(3):252-258. DOI: 10.6002/ect.2015.0278.
- [20] 朱允娟. 4 种不同方法用于紧急避孕的临床效果分析[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(11):24-25. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.11.017.
- Zhu YJ. Analysis on the clinical effect of four different approaches for emergency contraception[J]. *Guide China Med*, 2017, 15(11):24-25. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.11.017.
- [21] 林丽莎, 宋岩峰, 何晓宇, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗肾移植术后月经过多 3 例分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(11):877-879. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2011.11.031.
- Lin LS, Song YF, He XY, et al. Analysis of 3 Cases of Menstrual Hypermenorrhea After Kidney Transplantation Treatment with Levonorgestrel Intrauterine Sustained Release System [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2011, 27(11):877-879. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2011.11.031.
- [22] Kim HW, Seok HJ, Kim TH, et al. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable[J]. *Transplantation*, 2008, 85(10):1412-1419. DOI: 10.1097/TP.0b013e318170f8ed.
- [23] 艾亮, 张盛, 刘炼, 等. 肾移植术后妊娠受者全程健康管理单中心经验[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2021, 15(2):105-107. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.02.008.
- Ai L, Zhang S, Liu L, et al. Study on the whole-course management of pregnant patients after renal transplantation[J]. *Chin J Transplant Electron Ed*, 2021, 15(2):105-107. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.02.008.
- [24] 李聪, 周玉涛, 刘慧敏, 等. 临床药师参与肾移植术后妊娠患者的药物治疗实践探讨[J]. *中国药业*, 2021, 30(16):125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.033.
- Li C, Zhou YT, Liu HM, et al. Clinical pharmacists' participation in the drug treatment of pregnant patients after renal transplantation[J]. *China Pharm*, 2021, 30(16):125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.033.
- [25] Dahl NK, Bloom MS, Chebib FT, et al. The clinical utility of genetic testing in the diagnosis and management of adults with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(12):2039-2050. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000249.
- [26] Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(2):142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891.
- [27] Ottlewski I, Münch J, Wagner T, et al. Value of renal gene panel diagnostics in adults waiting for kidney transplantation due to undetermined end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1):222-230. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.038.
- [28] Blanchard-Rohner G, Enriquez N, Lemaître B, et al. Usefulness of a systematic approach at listing for vaccine prevention in solid organ transplant candidates[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(2):512-521. DOI: 10.1111/ajt.15097.
- [29] Duchini A, Goss JA, Karpen S, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16(3):357-364. DOI: 10.1128/CMR.16.3.357-364.2003.
- [30] Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, et al. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2S Suppl 2):S72-S80. DOI: 10.1097/TP.0000000000002012.
- [31] Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three doses of an mRNA covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(7):661-662. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
- [32] Rose C, Gill J, Zalunardo N, et al. Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(8):2360-2367. DOI: 10.1111/ajt.13773.
- [33] Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, et al. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2013, 6(3-4):116-125.
- [34] Webster P, Lightstone L, McKay DB, et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5):1047-1056. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
- [35] 周朝霞, 谭其玲, 赵上萍, 等. 肾移植女性受者妊娠管理的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(14):19-22. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.14.019.
- Zhou ZX, Tan QL, Zhao SP, et al. Research progress of pregnancy management in female renal transplantation recipients [J]. *J Nurs Sci*, 2022, 37(14):19-22. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.14.019.
- [36] Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, et al. Pregnancy outcomes in



- women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):24. DOI: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- [37] 吴玉仙, 周洋, 张夕, 等. 不同免疫抑制剂对肾移植术后孕妇发生妊娠期高血压的临床分析[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2016, 36(12):992-998. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.12.0992. Wu YX, Zhou Y, Zhang X, et al. Clinical analysis of the incidence of pregnancy induced hypertension in pregnant women after renal transplantation with different immune inhibitors[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2016, 36(12):992-998. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.12.0992.
- [38] Thai TN, Sarayani A, Wang X, et al. Risk of pregnancy loss in patients exposed to mycophenolate compared to azathioprine: a retrospective cohort study[J]. *Pharmacoevidenc Drug Saf*, 2020, 29(6):716-724. DOI: 10.1002/pds.5017.
- [39] Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, et al. Mycophenolate mofetil embryopathy: a newly recognized teratogenic syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(1): 16-21. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.09.014.
- [40] Coscia LA, Armenti DP, King RW, et al. Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil[J]. *J Pediatr Genet*, 2015, 4(2):42-55. DOI: 10.1055/s-0035-1556743.
- [41] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12):1698-1702. doi: 10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
- [42] Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(8):1174-1187. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.020.
- [43] Chai PYC, Lin C, Kao CC, et al. Use of everolimus following kidney transplantation during pregnancy: a case report and systematic review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2023, 62(5):774-778. DOI: 10.1016/j.tjog.2023.07.026.
- [44] Cabiddu G, Spotti D, Germone G, et al. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(5): 665-681. DOI: 10.1007/s40620-018-0499-x.
- [45] Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9):1017-1020. DOI: 10.1038/ng.3060.
- [46] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1):42-49. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.008. Chinese Society of Hepatology. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1):42-49. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.008.
- [47] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1):1-12. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001. Neuroimmunology Branch of Chinese Society for Immunology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis(2020 version) [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001.
- [48] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(2):116-121. DOI: 10.35541/cjd.20200469. Committee on Autoimmune Diseases, China Dermatologist Association. Azathioprine in the treatment of immune-related skin diseases: an expert proposal[J]. *Chin J Dermatol*, 2021, 54(2): 116-121. DOI: 10.35541/cjd.20200469.
- [49] Kim H, Jeong JC, Yang J, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(2):142-148. DOI: 10.1111/ctr.12494.
- [50] 倪晓洁, 蔡勇, 王瑾珺, 等. 肾移植受者妊娠期CNI血药浓度变异性对移植肾功能及妊娠和胎儿的影响[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2020, 14(3): 159-163. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.03.006. Ni XJ, Cai Y, Wang JJ, et al. The effect of blood level variability of calcineurin inhibitors during pregnancy on the function of transplant kidney, pregnancy and fetus in kidney transplant recipients[J]. *Chin J Transplant Electron Ed*, 2020, 14(3): 159-163. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.03.006.
- [51] Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao HY, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 290-298. DOI: 10.2215/CJN.06170612.
- [52] Shah S, Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients[J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 4539342. DOI: 10.1155/2016/4539342.
- [53] Yin O, Kallapur A, Coscia L, et al. Differentiating acute rejection from preeclampsia after kidney transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6):1023-1031. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004389.
- [54] Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(2): 331-341. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.048.
- [55] Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, et al. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Transplantation*, 2009, 87(12): 1864-1869. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a76775.
- [56] Mange KC, Cizman B, Joffe M, et al. Arterial hypertension and renal allograft survival[J]. *JAMA*, 2000, 283(5): 633-638. DOI: 10.1001/jama.283.5.633.
- [57] Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(11): 650-657. DOI: 10.1038/nrneph.2009.153.
- [58] Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines[J]. *Heart*, 2011, 97(23):1967-1969. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300949.
- [59] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4):227-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039. Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: a clinical practice guideline in China (2020)[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020, 55(4):227-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- [60] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血



- 压管理中国专家共识(2021)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(11): 737-745. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210506-00251.
- Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on blood pressure management during pregnancy[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(11): 737-745. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210506-00251.
- [61] Scott G, Gillon TE, Pels A, et al. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1222-S1236. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.018.
- [62] Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, et al. Oral antihypertensives for nonsevere pregnancy hypertension: systematic review, network meta- and trial sequential analyses[J]. Hypertension, 2022, 79(3): 614-628. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18415.
- [63] 柳宛璐, 李宇琪, 乔福元, 等. 4 例肾移植术后妊娠的临床病例分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(4): 293-295. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.04.013.
- Liu WL, Li YQ, Qiao FY, et al. Clinical analysis of 4 cases of pregnancy after renal transplantation[J]. Prog Obstet Gynecol, 2019, 28(4): 293-295. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.04.013.
- [64] Ghafari A, Sanadgol H. Pregnancy after renal transplantation: ten-year single-center experience[J]. Transplant Proc, 2008, 40(1): 251-252. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.11.052.
- [65] Oliveira LG, Sass N, Sato JL, et al. Pregnancy after renal transplantation—a five-yr single-center experience[J]. Clin Transplant, 2007, 21(3): 301-304. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00627.x.
- [66] Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy[J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(10): 1249-1253. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.08.015.
- [67] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Consensus - Obstetrics. Urinary tract infections in pregnant individuals[J]. Obstet Gynecol, 2023, 142(2): 435-445. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005269.
- [68] Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, et al. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 1998, 30(5): 1732-1734. DOI: 10.1016/s0041-1345(98)00408-4.
- [69] Alfaro R, Legaz I, Jimenez-Coll V, et al. MicroRNA expression changes in kidney transplant: diagnostic efficacy of miR-150-5p as potential rejection biomarker, pilot study[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2748. DOI: 10.3390/jcm10132748.
- [70] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl 3): S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [71] Aziz F, Parajuli S, Garg N, et al. How should acute T-cell mediated rejection of kidney transplants be treated: importance of follow-up biopsy[J]. Transplant Direct, 2022, 8(4): e1305. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001305.
- [72] Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation[J]. Transplantation, 1998, 66(1): 29-37. DOI: 10.1097/00007890-199807150-00005.
- [73] Balaha M, Al-Otaibi T, Gheith OA, et al. Thymoglobulin-resistant T-cell-mediated acute rejection in a pregnant renal transplant recipient: case report and review of the literature[J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(Suppl 1): 159-163. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.P38.
- [74] Kutzler HL, Ye XY, Rochon C, et al. Administration of antithymocyte globulin (rabbit) to treat a severe, mixed rejection episode in a pregnant renal transplant recipient[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(4): e18-e22. DOI: 10.1002/phar.1725.
- [75] Chandra A, Midtvedt K, Åsberg A, et al. Immunosuppression and reproductive health after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(11): e325-e333. DOI: 10.1097/TP.0000000000002903.
- [76] Athanassakis I, Chaouat G, Wegmann TG. The effects of anti-CD4 and anti-CD8 antibody treatment on placental growth and function in allogeneic and syngeneic murine pregnancy[J]. Cell Immunol, 1990, 129(1): 13-21. DOI: 10.1016/0008-8749(90)90182-q.
- [77] Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(3): 430-438. DOI: 10.2215/CJN.11991019.
- [78] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(Suppl 2): S117-S125. DOI: 10.2215/CJN.02980707.
- [79] Lichtenberg S, Freilich Rom D, Aspitiz HZ, et al. Second pregnancy following kidney transplantation is not associated with an increased risk of graft loss in a single center retrospective cohort study[J]. Clin Transplant, 2022, 36(8): e14741. DOI: 10.1111/ctr.14741.
- [80] 张丹波, 倪晓洁, 杨亦荣, 等. 肾移植术后妊娠九例十次临床分析[J]. 中华移植杂志(电子版), 2017, 11(4): 206-210. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.04.003.
- Zhang DB, Ni XJ, Yang YR, et al. Clinical analysis of 10 pregnancies in 9 recipients after kidney transplantation[J]. Chin J Transplant Electron Ed, 2017, 11(4): 206-210. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.04.003.
- [81] 李晓琳, 余剑琴, 万晓洁, 等. 肾移植术后 6 例 7 次妊娠病例分析[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(6): 690-692. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.06.028.
- Li XL, Yu JQ, Wan XJ, et al. Analysis of 7 pregnancies in 6 cases after renal transplantation[J]. Clin Educ Gen Pract, 2016, 14(6): 690-692. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.06.028.
- [82] van Buren MC, Gosselink M, Groen H, et al. Effect of pregnancy on eGFR after kidney transplantation: a national cohort study[J]. Transplantation, 2022, 106(6): 1262-1270. DOI: 10.1097/TP.0000000000003932.
- [83] Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, et al. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 121(2): 178-181. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.035.
- [84] Tonni G, Castigligio AP, Grisolia G, et al. Three-dimensional ultrasonography by means of HDlive rendering in the first trimester of pregnancy: a pictorial review[J]. J Turk Ger Gynecol



- Assoc, 2016, 17(2):110-119. DOI: 10.5152/jtgga.2016.15201.
- [85] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, number 226[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4):e48-e69. DOI: 10.1097/AOG.00000000000004084.
- [86] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Indications for outpatient antenatal fetal surveillance: ACOG committee opinion, number 828[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6):e177-e197. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004407.
- [87] 中华医学会围产医学分会. 电子胎心监护应用专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2015(7):486-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.07.002.
- Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus on the application of electronic fetal monitoring[J]. *Chin J Perinat Med*, 2015(7):486-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.07.002.
- [88] Butwick AJ, Druzin ML, Shaw GM, et al. Evaluation of US state-level variation in hypertensive disorders of pregnancy[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10):e2018741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18741.
- [89] Kallapur A, Jang C, Yin O, et al. Pregnancy care in solid organ transplant recipients[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 157(3):502-513. DOI: 10.1002/ijgo.13819.
- [90] Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6):1248-1260. DOI: 10.1681/ASN.2014080834.
- [91] Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, et al. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(12):3173-3182. DOI: 10.1111/ajt.12452.
- [92] Radaelli E, Meinerz G, Jacobina LP, et al. Pregnancy after kidney transplantation: 40 years single-center experience[J]. *J Bras Nefrol*, 2024, 46(2):e20230061. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0061en.
- [93] 张莉莉, 张焱, 金爱云. 肾移植受者术后妊娠 56 例母婴结局的现况调查[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2022, 15(5):389-393. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2022.05.007.
- Zhang LL, Zhang Y, Jin AY. Maternal and infant outcomes of 56 pregnant recipients after renal transplantation[J]. *Chin J Crit Care Med Electron Ed*, 2022, 15(5):389-393. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2022.05.007.
- [94] Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10203):1011-1021. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6.
- [95] Grotz W, Siebig S, Olschewski M, et al. Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2004, 77(12):1848-1853. DOI: 10.1097/01.tp.0000129407.31494.45.
- [96] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mittem DG, et al. The effect of aspirin on kidney allograft outcomes: a short review to current studies[J]. *J Nephrol*, 2017, 6(3):110-117. DOI: 10.15171/jnp.2017.19.
- [97] Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7):e022056. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022056.
- [98] Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, et al. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1):CD009273. DOI: 10.1002/14651858.CD009273.pub2.
- [99] Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2021, 326(12):1192-1206. DOI: 10.1001/jama.2021.8551.
- [100] Yang Q, Shi MH, Shen YJ, et al. COX-1-derived thromboxane A2 plays an essential role in early B-cell development via regulation of JAK/STAT5 signaling in mouse[J]. *Blood*, 2014, 124(10):1610-1621. DOI: 10.1182/blood-2014-03-559658.
- [101] 祝彩霞, 王马列, 杨娟, 等. 妊娠合并肾移植术后的妊娠结局分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(6):900-905. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.med.sci.2021.0611.
- Zhu CX, Wang ML, Yang J, et al. Obstetric outcomes in kidney transplant recipients[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2021, 42(6):900-905. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.med.sci.2021.0611.
- [102] 王琪琳, 周容. 肾移植受者术后妊娠结局分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(9):690-694.
- Wang QL, Zhou R. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2020, 36(9):690-694.
- [103] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠并发症和合并症终止妊娠时机的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(10):649-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200609-00489.
- Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association, Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Timing of delivery for pregnancies with comorbidities and complications: expert consensus [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020, 55(10):649-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200609-00489.
- [104] Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5):844-855. DOI: 10.2215/CJN.07911109.
- [105] Stratta P, Canavese C, Giacchino F, et al. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities[J]. *J Nephrol*, 2003, 16(6):792-806.
- [106] Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis[J]. *BMJ*, 2013, 347:f6564. DOI: 10.1136/bmj.f6564.
- [107] Vannevel V, Claes K, Baud D, et al. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1):57-62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002404.
- [108] Yin O, Kallapur A, Coscia L, et al. Mode of obstetric delivery in



- kidney and liver transplant recipients and associated maternal, neonatal, and graft morbidity during 5 decades of clinical practice [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2127378. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27378.
- [109] Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(4):562-567.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040.
- [110] Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(4): e953 - e959. DOI: 10.1542/peds.2006-3227.
- [111] Agarwal KA, Pavlakis M. Sexuality, contraception, and pregnancy in kidney transplantation[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(5): 837-847. DOI: 10.1016/j.xkme.2021.05.009.
- [112] Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2007, 1(1): 12 - 15. DOI: 10.1111/J. 1745 - 7262.2008.00348.X.
- [113] 王慧英, 衡宗华. 肾移植术后成功妊娠二例[J]. *中华围产医学杂志*, 2007, 10(4): 282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2007.04.021.
- Wang HY, Heng ZH. Successful pregnancy after renal transplantation: two cases report[J]. *Chin J Perinat Med*, 2007, 10(4): 282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2007.04.021.
- [114] 唐霄, 张翠欣, 王伟霞. 他克莫司的药代动力学特点及其影响因素新进展[J]. *天津药学*, 2019, 31(3): 63-68. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2019.03.021.
- Tang X, Zhang CX, Wang WX. Pharmacokinetic characteristics of tacrolimus and its influencing factors[J]. *Tianjin Pharm*, 2019, 31(3): 63-68. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2019.03.021.
- [115] Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(8): 1163-1173. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.09.001.
- [116] Thiagarajan KMF, Arakali SR, Mealey KJ, et al. Safety considerations: breastfeeding after transplant[J]. *Prog Transplant*, 2013, 23(2): 137-146. DOI: 10.7182/pit2013803.
- [117] Kuntz K, Weinland SR, Butt Z. Psychosocial challenges in solid organ transplantation[J]. *J Clin Psychol Med Settings*, 2015, 22(2-3): 122-135. DOI: 10.1007/s10880-015-9435-6.
- [118] Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2015, 100(5): 988 - 1003. DOI: 10.1097/TP.0000000000000901.
- [119] ACOG committee opinion No. 736: optimizing postpartum care [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(5): e140 - e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002633.
- [120] Casciani CU, Pasetto N, Piccione E, et al. Pregnancy in renal transplantation. Clinical aspects[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1984, 11(4): 136-140.
- [121] Zachoval R, Jarabak J, Slatinska J, et al. Dynamics of fertility in patients on waiting list for kidney transplantation[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(12): 711-715. DOI: 10.4149/bl_2013_150.
- [122] Akbari F, Alavi M, Esteghamati A, et al. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels[J]. *BJU Int*, 2003, 92(3): 281-283. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04323.x.
- [123] Zhang YY, Zhang F, Zhang W, et al. Kidney transplantation improve semen quality in patients with dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2021, 53(9): e14158. DOI: 10.1111/and.14158.
- [124] 许龙根, 徐惠明, 宋启哲, 等. 肾移植前后男性精液质量变化的对比分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004(6): 392-394. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6702.2004.06.010.
- Xu LG, Xu HM, Song QZ, et al. Study on semen variation of the patients after kidney transplantation[J]. *Chin J Urol*, 2004(6): 392-394. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6702.2004.06.010.
- [125] 徐惠明, 许龙根, 张军荣, 等. 肾移植对精子形态及运动参数的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2006, 11(3): 134-137. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2006.03.004.
- Xu HM, Xu LG, Zhang JR, et al. Effects of renal transplantation to sperm morphology and moving parameters[J]. *J Mod Urol*, 2006, 11(3): 134 - 137. DOI: 10.3969/j.issn.1009 - 8291.2006.03.004.
- [126] Lessan - Pezeshki M, Ghazizadeh S. Sexual and reproductive function in end - stage renal disease and effect of kidney transplantation[J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(3): 441 - 446. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00348.x.
- [127] Inci K, Duzova A, Aki FT, et al. Semen variables and hormone profiles after kidney transplantation during adolescence[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(2): 541 - 542. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.12.102.
- [128] Wang GC, Zheng JH, Xu LG, et al. Measurements of serum pituitary - gonadal hormones and investigation of sexual and reproductive functions in kidney transplant recipients[J]. *Int J Nephrol*, 2010, 2010: 612126. DOI: 10.4061/2010/612126.
- [129] Xu LG, Yang YR, Wang HW, et al. Characteristics of male fertility after renal transplantation[J]. *Andrologia*, 2011, 43(3): 203 - 207. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01052.x.
- [130] 许龙根, 杨亦荣, 王洪伟, 等. 肾移植受者术后生育的临床特点[J]. *中华男科学杂志*, 2009, 15(1): 73-74. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2009.01.008.
- Xu LG, Yang YR, Wang HW, et al. Clinical characteristics of fertility after renal transplantation[J]. *Natl J Androl*, 2009, 15(1): 73-74. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2009.01.008.
- [131] 许龙根, 朱晓峰, 金丽明, 等. 从术后时间及环孢霉素 A 剂量探讨男性肾移植患者的受孕时机[J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(5): 448-450. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2008.05.015.
- Xu LG, Zhu XF, Jin LM, et al. Impregnate occasion for male renal transplant recipients[J]. *Natl J Androl*, 2008, 14(5): 448 - 450. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2008.05.015.
- [132] 孙祥阳, 李健, 仕治达. 肾移植与男性生育力的研究进展[J]. *中国性科学*, 2023, 32(6): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.005.
- Sun XY, Li J, Shi ZD. Research progress on kidney transplantation and male fertility[J]. *Chin J Hum Sex*, 2023, 32(6): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.005.
- [133] Georgiou GK, Dounousi E, Harissis HV. Calcineurin inhibitors and male fertility after renal transplantation - a review[J].



- Andrologia, 2016, 48(5):483-490. DOI: 10.1111/and.12477.
- [134] Haberman J, Karwa G, Greenstein SM, et al. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients[J]. J Urol, 1991, 145(2):294-296. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38318-0.
- [135] 许龙根, 徐惠明, 张军荣, 等. 不同剂量环孢素 A 对肾移植病人精液质量的影响[J]. 中华男科学, 2003, 9(9): 679-680, 683. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2003.09.012.
- Xu LG, Xu HM, Zhang JR, et al. Effects of different dosages of cyclosporine A on the semen parameters of renal transplant patients[J]. Natl J Androl, 2003, 9(9): 679-680, 683. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2003.09.012.
- [136] 曹正国, 刘继红, 诸禹平, 等. 不同免疫抑制剂对肾移植患者精子参数的影响[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(5): 405-407. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2006.05.006.
- Cao ZG, Liu JH, Zhu YP, et al. Effects of different immunodepressants on the sperm parameters of kidney transplant recipients[J]. Natl J Androl, 2006, 12(5): 405-407. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2006.05.006.
- [137] Skrzypek J, Krause W. Azoospermia in a renal transplant recipient during sirolimus (rapamycin) treatment[J]. Andrologia, 2007, 39(5):198-199. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00787.x.
- [138] Jesudason S, Fitzpatrick A, Gulyani A, et al. Fatherhood and kidney replacement therapy: analysis of the Australian and new zealand dialysis and transplant (ANZDATA) registry[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(3): 444-446. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.020.
- [139] Jensen NB, Justesen SD, Larsen A, et al. A systematic overview of the spermatotoxic and genotoxic effects of methotrexate, ganciclovir and mycophenolate mofetil[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(9):1557-1580. DOI: 10.1111/aogs.14151.
- [140] 中华医学会男科学分会. 男性不育诊疗指南编写组. 男性不育诊疗指南. 中华男科学杂志, 2022, 28(1): 66-76.
- [141] Jun M, Venkataraman V, Razavian M, et al. Antioxidants for chronic kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 10(10):CD008176. DOI: 10.1002/14651858.CD008176.pub2.
- [142] Jafari A, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, et al. Protective effects of L-carnitine against delayed graft function in kidney transplant recipients: a pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. J Ren Nutr, 2017, 27(2): 113-126. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.11.002.
- [143] Lai YH, Lee MC, Ho GJ, et al. Association of low serum L-carnitine levels with peripheral arterial stiffness in patients who undergo kidney transplantation[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2000. DOI: 10.3390/nu11092000.
- [144] Blomberg JM. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function[J]. Reproduction, 2012, 144(2): 135-152. DOI: 10.1530/REP-12-0064.
- [145] Dialameh H, Nikoobakht M, Menbari Oskouie I, et al. Assessment of the relationship between vitamin D with semen analysis parameters and reproductive hormones levels before and after kidney transplantation: an Iranian randomized and double-blinded study[J]. Urologia, 2023, 90(2): 272-277. DOI: 10.1177/03915603231162394.

(收稿日期: 2024-04-16)

