

# 医学信息速递

## Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

# 肾脏移植受者免疫抑制治疗指南

产品战略&医学与信息部  
2024-5



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

### 03 指南提示





# 文献基本信息

## 肾脏移植受者免疫抑制治疗指南

中华医学会器官移植学分会

### 发表杂志

《器官移植》

### 执笔作者

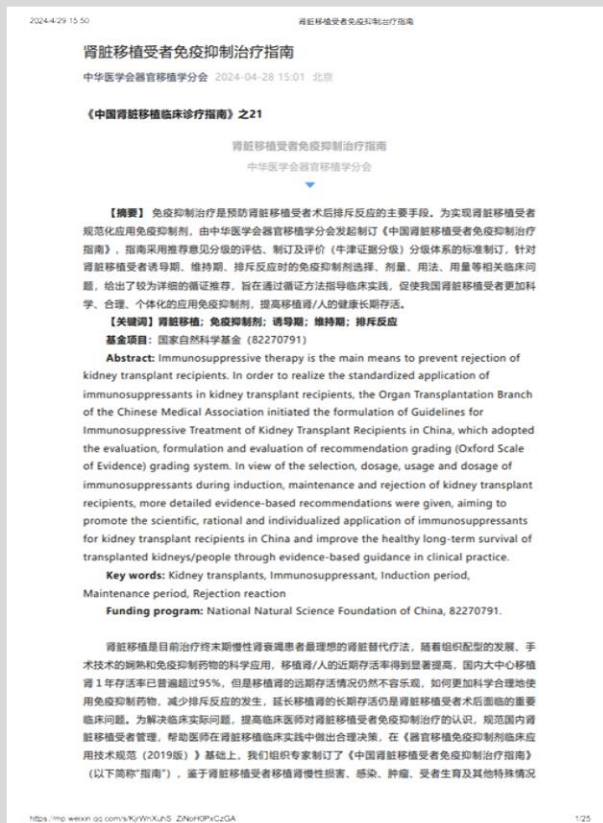
田普训、林涛、黄洪锋、黄刚、郑秉暄

### 发表时间

2024年4月

### 通信作者

薛武军、田普训



传递最有价值的医学信息

## 摘要

免疫抑制治疗是预防肾脏移植受者术后排斥反应的主要手段。为实现肾脏移植受者规范化应用免疫抑制剂，由中华医学会器官移植学分会发起制订《中国肾脏移植受者免疫抑制治疗指南》，指南采用推荐意见分级的评估、制订及评价（牛津证据分级）分级体系的标准制订，针对肾脏移植受者诱导期、维持期、排斥反应时的免疫抑制剂选择、剂量、用法、用量等相关临床问题，给出了较为详细的**循证推荐**，旨在通过循证方法指导临床实践，促使我国肾脏移植受者更加**科学、合理、个体化的应用免疫抑制剂，提高移植肾/人的健康长期存活。**



# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

### 03 指南提示



# 研究背景

肾脏移植是目前治疗终末期慢性肾衰竭患者最理想的肾脏替代疗法，随着组织配型的发展、手术技术的娴熟和免疫抑制药物的科学应用，移植肾/人的近期存活率得到显著提高，**国内大中心移植肾1年存活率已普遍超过95%**。

为解决临床实际问题，提高临床医师对肾脏移植受者免疫抑制治疗的认识，规范国内肾脏移植受者管理，帮助医师在肾脏移植临床实践中做出合理决策，在《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）》基础上，我们组织专家制订了《中国肾脏移植受者免疫抑制治疗指南》（以下简称“指南”）。

然而，**移植肾的远期存活情况仍然不容乐观**，如何更加科学合理地使用免疫抑制药物，减少排斥反应的发生，延长移植肾的长期存活仍是肾脏移植受者术后面临的重要临床问题。

鉴于肾脏移植受者移植肾慢性损害、感染、肿瘤、受者生育及其他特殊情况时的免疫抑制治疗的相关内容在其对应的指南中有详细的叙述，故本指南仅**对肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗、免疫抑制维持治疗、排斥反应时免疫抑制治疗**三部分20个问题予以叙述。



## 2009年牛津循证医学中心证据分级与推荐意见强度分级标准

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	多项随机对照试验 (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)





## 指南重点内容

1

肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗

2

肾脏移植受者免疫抑制维持治疗

3

肾脏移植受者排斥反应时免疫抑制治疗



# 肾脏移植受者诱导期免疫抑制治疗



## 目标人群

除供、受者是同卵孪生之外，所有  
肾脏移植受者



## 治疗时机

围手术期内短期应用单克隆或多克  
隆抗体类免疫抑制药物进行治疗



## 治疗目的

降低肾脏移植术后早期发生急性排  
斥反应（AR）的风险；减少免疫  
维持治疗方案中CNI类药物和糖皮  
质激素的使用剂量



# 免疫抑制诱导治疗的药物选择

## 肾脏移植受者免疫风险评估

分类	受者HLA分型和受者HLA抗体检测的结果
低免疫风险人群	群体反应性抗体（PRA）阴性，且HLA错配负荷低的受者
中免疫风险人群	PRA阳性【供者特异性抗体（DSA）阴性】，或HLA错配负荷高的受者
高免疫风险人群	ABO血型不相容，或DSA阳性的受者

## 常用免疫抑制诱导药物

- 1 IL-2RA
- 2 淋巴细胞清除性抗体
  - ATG：兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（rATG）
  - 抗人T细胞免疫球蛋白：兔抗人T细胞免疫球蛋白（ATG-F）

## 推荐意见2

- 根据肾脏移植受者免疫风险分级，推荐**IL-2RA**或**淋巴细胞清除性抗体**用于预防AR发生。
  - IL-2RA可以良好预防AR，同时还能降低感染性疾病的发生率，其可作为免疫抑制诱导治疗的一线用药。
  - 在高免疫风险受者中，选择使用淋巴细胞清除性抗体为诱导治疗药物。



# 免疫抑制诱导治疗的药物应用

推荐意见3	<ul style="list-style-type: none"><li>• 推荐IL-2RA的使用剂量为，成人受者总剂量40mg，分两次给予，每次20mg，首次应于开放血循环前2h内给予，第2次于术后第4日给予。</li></ul>
推荐意见4	<ul style="list-style-type: none"><li>• 建议rATG用于预防AR的剂量为0.4 ~ 1.50 mg/ (kg·d) ，疗程3 ~ 7d;</li><li>• 建议ATG-F用于预防AR的剂量为3 ~ 5mg/ (kg·d) ，疗程3 ~ 7d。</li></ul>
推荐意见5	<ul style="list-style-type: none"><li>• 国内部分中心使用抗人T细胞猪免疫球蛋白作为肾脏移植受者的免疫抑制诱导治疗药物，建议其用于预防AR的剂量为500 ~ 750mg/d，疗程5 ~ 8d。</li></ul>



## 指南重点内容

1

肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗

2

肾脏移植受者免疫抑制维持治疗

3

肾脏移植受者排斥反应时免疫抑制治疗



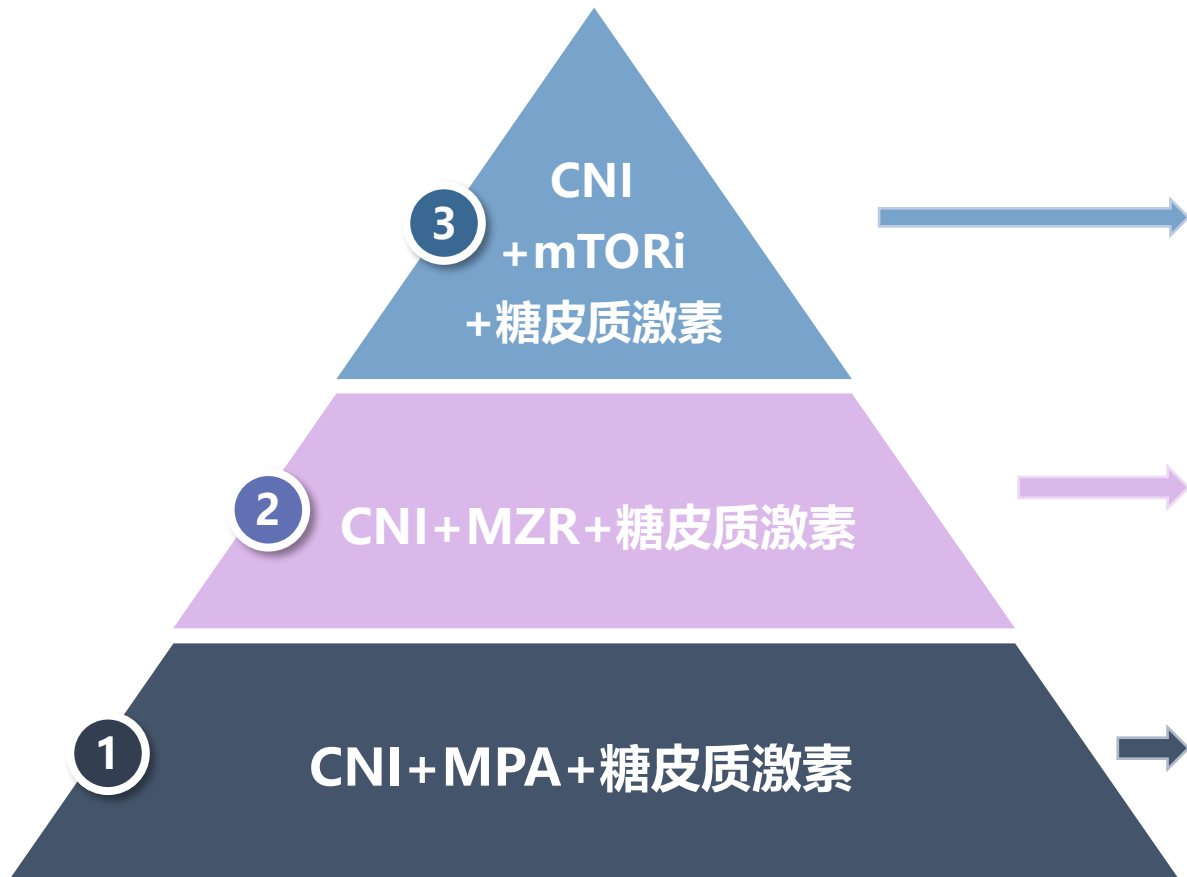
# 免疫抑制治疗方案中联合药物的应用

目前，临床上常用的口服免疫抑制治疗免疫抑制剂主要分为3大类：CNI、抗细胞增殖类药物及糖皮质激素。一般情况下，分别选择上述3大类中的一种药物进行组合，形成预防排斥反应的维持治疗“三联免疫抑制方案”。

**推荐联合药物的方案，既可达到协同的免疫抑制疗效，同时又可降低单个药物的临床副反应。**



# 免疫抑制治疗方案临床分类



- 移植肾功能完全恢复、手术伤口愈合后开始使用
- 一项荟萃分析显示<sup>[1]</sup>，应用MZR预防排斥反应的疗效与MMF无显著差异，且较少引起胃肠道反应和肺部感染
- 在日本、韩国及中国等亚洲国家，MZR被用于初始免疫抑制治疗方案
- 临床肾脏移植公认的基础免疫抑制维持方案
- CNI: Tac/CsA    MPA: MMF/MPS

## 参考文献

[1]CHEN J, LIU H, YIN W, et al. The Efficacy and Safety of Mizoribine versus Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Comput Intell Neurosci. 2022. 2022: 5717068.



# CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中CNI类药物的起始剂量

推荐意见9	<ul style="list-style-type: none"><li>选择Tac作为CNI用药方案：口服起始剂量建议为0.05 ~ 0.15mg/ (kg·d) ， Tac缓释剂型起始剂量建议为0.1 ~ 0.3 mg / (kg·d) ， 根据Tac血药谷浓度是否达到目标浓度范围决定调整药物剂量</li></ul>
推荐意见10	<ul style="list-style-type: none"><li>选择CsA作为CNI用药方案：口服起始剂量建议为4.0 ~ 6.0mg/ (kg·d) ， 分2次服用，每 12 h 口服 1 次，根据CsA血药谷浓度是否达到目标浓度范围决定调整药物剂量</li></ul>





# CNI+MZR+糖皮质激素三联免疫抑制方案中MZR的起始剂量

## MZR的免疫抑制作用



a) 抑制淋巴系统的细胞增殖



b) 抑制各种致有丝分裂因子引起的母细胞化反应



c) 抑制初次应答及二次应答的抗体产生



# CNI+MZR+糖皮质激素三联免疫抑制方案中MZR的起始剂量

韩国一项多中心临床随机试验评估肾脏移植受者应用CNI+MZR+糖皮质激素三联方案作为初始免疫抑制方案的临床疗效，**当MZR的起始剂量为200mg/d时，结果显示MZR组AR发生率显著下降，并与MMF组相似<sup>[1]</sup>。**

我国的相关研究显示，接受MZR作为初始治疗药物的受者用量主要为2~4mg/(kg·d)，与接受MMF治疗的受者相比，术后AR发生率、受者存活率、移植肾存活率无明显差异，**提示肾脏移植术后长期应用MZR是安全有效的<sup>[4-5]</sup>。**

**推荐意见14：  
推荐肾脏移植受者MZR  
起始剂量为2~6mg/  
(kg·d)，同时根据临床  
具体情况进行调整（推荐  
强度A，证据等级1b）**

日本的两项关于在活体肾脏移植受者中将MZR用于初始免疫抑制方案的研究，其中**MZR起始剂量为12mg/(kg·d)**，MMF起始剂量为2.0g/d，结果显示**两组受者的存活率和排斥反应发生率相似<sup>[2-3]</sup>。**

国内目前关于MZR作为初始方案的研究较少，建议通常采用移植当日或次日起口服药物治疗。**初始剂量为2~6mg/(kg·d)，每日分2次服用**，后根据受者临床具体情况进行调整。

## 参考文献

- [1] JUMK, HUH KH, PARK KT, et al. Mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination therapy with tacrolimus for de novo kidney transplantation: evaluation of efficacy and safety. *Transplant Proc*, 2013,45(4):1481-1486.
- [2] TAKAHARA S, TAKAHASHI K, AKIYAMA T, et al. Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation. *Clin Exp Nephrol*, 2013,17(6):899-904.
- [3] ISHIDA H, TAKAHARA S, AMADA N, et al. A Prospective Randomized, Comparative Trial of High-Dose Mizoribine Versus Mycophenolate Mofetil in Combination With Tacrolimus and Basiliximab for Living Donor Renal Transplant: A Multicenter Trial. *Exp Clin Transplant*, 2016,14(5):518-525.
- [4] 李纳, 汤姝, 朱振峰, 等. 肾移植术后应用咪唑立宾和吗替麦考酚酯的有效性和安全性Meta分析. *中国医院药学杂志*. 2018. 38(10): 1102-1109.
- [5] 李宁, 武小桐, 王明君, 等. 肾移植术后长期应用咪唑立宾的疗效和安全性. *中华器官移植杂志*, 2014,35(10):580-583.



# 肾脏移植术后免疫抑制治疗转换方案

当使用CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案的肾脏移植受者出现特殊情况时，可转换其他免疫抑制治疗方案。

- 1 • CNI类药物相互转换方案：转换药物剂量按照CNI类药物同时期的CsA或Tac使用剂量转换
- 2 • **CNI (Tac/CsA) + MZR+糖皮质激素 (推荐强度A, 证据等级1c)**
- 3 • 四联免疫抑制剂方案：低剂量CNI联合 mTORi +MPA+糖皮质激素
- 4 • 减量CNI免疫抑制维持方案
  - ① 低剂量CNI联合 mTORi+糖皮质激素
  - ② 低剂量CNI联合MPA +糖皮质激素
- 5 • 无CNI方案：mTORi +MPA +糖皮质激素



# CNI+MZR+糖皮质激素方案的适应证和注意事项

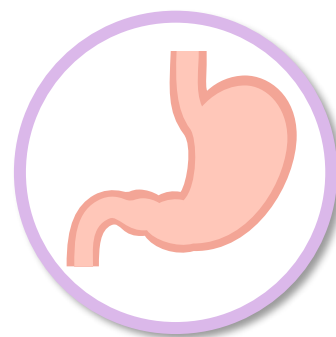
当MPA类出现严重不良反应时，需要转换为MZR：



机会性**感染**，尿路感染、巨细胞病毒及疱疹病毒感染等



**骨髓抑制**，如外周血白细胞减少



**消化道症状**，恶心、呕吐、腹泻、便秘、胃肠道出血等



与其他免疫抑制剂联合应用时，可能会增加淋巴瘤和其他**恶性肿瘤**（特别是皮肤癌）发生的风险

## 推荐意见23

- 建议在发生MPA类药物引起的白细胞减少、严重消化道不良反应或发生BK病毒感染等时，可考虑将MPA转换为MZR（推荐强度A，证据等级1c）。MZR不要求进行血药物浓度监测，主要根据受者的临床耐受性和肾功能变化等综合考虑调整剂量。



# CNI+MZR+糖皮质激素方案的适应证和注意事项

01

- 国内多项研究表明，**MZR在BK病毒感染**的预防和治疗方面显著优于**MMF**，能有效地降低肾脏移植受者**BKV感染的发生率**，并且在BK多瘤病毒感染的早期，从霉酚酸酯到咪唑立宾的转化可以改善同种异体肾脏移植的预后<sup>[1-2]</sup>。

02

- 一项荟萃分析显示：与MMF相比，**高剂量 (3~6mg/ (kg·d) ) MZR**作为维持免疫抑制方案，辅以其他一种或两种类型的免疫抑制剂，可以达到令人满意的免疫抑制效果，且**不良事件发生率更低**<sup>[3]</sup>。

03

- 一项回顾性研究探讨肾脏移植术后受者因无法耐受MPA类药物不良反应及BKV感染原因转为MZR的临床疗效，结果显示：**转换为MZR后，并未显著增加AR发生，主要不良反应是血尿酸和血肌酐升高**<sup>[4]</sup>。

## 参考文献

- [1] YUAN X, CHEN C, ZHENG Y, et al. Conversion From Mycophenolates to Mizoribine Is Associated With Lower BK Virus Load in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Study. Transplant Proc. 2018. 50(10): 3356-3360.
- [2] LI P, CHENG D, WEN J, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in the early stages of BK polyomavirus infection could improve kidney allograft prognosis: a single-center study from China. BMC Nephrol. 2021. 22(1): 328.
- [3] XING S, YANG J, ZHANG X, et al. Comparative efficacy and safety of mizoribine with mycophenolate mofetil for Asian renal transplantation--a meta-analysis. Clin Biochem, 2014,47(7-8):663-669.
- [4] 陈晨, 岳慧杰, 黄晓晖, 等. 肾移植术后咪唑立宾疗效和不良反应与其浓度、剂量和用药时长的相关性研究. 实用药物与临床, 2021, 24(5): 405-408.



# 肾脏移植受者术后发生DGF时免疫抑制药物剂量调整

## 推荐意见25

- 肾脏移植受者术后发生DGF时，建议正常使用CNI类药物，但由于CNI类药物具有一定的肾毒性，也可将CNI类药物延迟应用并调整剂量使得其血药谷浓度在正常范围低值。

## 推荐意见26

- 由于MPA类药物无肾毒性，建议DGF受者术后早期足量应用，同时加强MPA浓度监测，注意预防受者术后继发感染。



# 肾移植受者维持期免疫抑制方案中糖皮质激素撤除的安全性

分类	受者情况
不宜撤出或需谨慎撤除	肾脏移植术后1~3月的急性排斥高发期
	免疫高风险受者的肾脏移植，如高PRA受者或二次及多次移植的受者
考虑撤除观察	受者肾脏原发病容易在移植肾复发者
	不能长期耐受抗增殖类药物者
	口服激素维持治疗期间出现短时间内体重的快速或急剧增加
	出现股骨头坏死或严重骨质疏松者

在器官移植的历史中，糖皮质激素几乎是最早应用的免疫抑制剂。时至今日，仍然是常用免疫抑制维持治疗方案的重要组成部分。

长期服用糖皮质激素会带来诸多副作用，但**撤除会在一定程度上增加AR发生率，因此可能增加免疫因素介导的移植物失功的风险。**

## 推荐意见27

- 由于国内尚无撤除糖皮质激素的相关系统性研究，原则上一般不建议撤除肾脏移植受者维持期免疫抑制方案中糖皮质激素。



## 指南重点内容

1

肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗

2

肾脏移植受者免疫抑制维持治疗

3

肾脏移植受者排斥反应时免疫抑制治疗





# 肾脏移植受者术后发生急性TCMR时的免疫抑制治疗方案

## 发病情况

急性排斥反应最常见的临床类型，约占90%，多发生在移植术后的前3个月内，移植1年后偶尔发生。

### T细胞 介导排斥反应 (TCMR)

## 发病机制

由细胞毒T淋巴细胞（CTL）攻击供肾MHC抗原复合物、活化的巨噬细胞以及NK细胞介导的细胞毒性免疫损伤，本质是在异抗原刺激下T细胞的活化、IL-2的产生和致敏T细胞大量的克隆增殖。

分类	治疗方案
轻度急性 TCMR (Banff 分级 ≤ I B 级)	建议糖皮质激素冲击疗法作为一线治疗方案，静脉滴注 3 ~ 5d，同时维持免疫抑制剂血药浓度在目标浓度范围内
中、重度 TCMR (Banff 分级 ≥ II A 级) 或激素难治性TCMR	尽早应用淋巴细胞清除性抗体治疗，同时维持免疫抑制剂血药浓度在目标浓度范围内



# 肾脏移植受者术后发生急性TCMR时的免疫抑制治疗方案

## TCMR治疗多为经验性:

- 首选甲泼尼龙冲击治疗，具体剂量尚无统一标准，最大剂量不超过1g/d。
- 同时保证基础免疫抑制剂强度，必要时可将CsA转换为TacX。
- 重度TCMR或激素难治性TCMR，即皮质类固醇激素冲击治疗无效的急性细胞排斥反应，应结合受者移植肾功能、临床免疫状态、DSA和移植肾病理改变积极考虑T细胞清除方案。
- 如ATG或ATG-F，ATG治疗同时密切结合临床给予抗病原微生物定期检查和有针对性的预防性治疗至少四周，以预防耶氏肺孢子菌（PJP）、巨细胞病毒（CMV）、EB病毒（EBV）等感染，并同时进行免疫状态监测，确保CNI类药物达到目标浓度，此外还应关注受者的依从性。

## Banff 移植病理学诊断标准（Banff 标准）

分级	移植肾AR其病理学特征
I 级	移植肾皮质内炎症细胞浸润和肾小管炎
II 级	在 I 级的基础上出现动脉内膜炎
III 级	在 II 级的基础上出现动脉全层的炎症甚至动脉管壁平滑肌的纤维素样坏死

进而在 I 级和 II 级分型中分别再依据上述炎症细胞浸润的范围以及肾小管炎、动脉内膜炎的程度进一步分为 I A、I B 和 II A、II B 两个亚型



# 肾脏移植受者术后发生aAMR时的免疫抑制治疗方案



活动性抗体介导性排斥反应（aAMR）是由供者特异性抗体（HLA-DSA或非HLA-DSA）引起的急性移植物的组织损伤，最终可导致移植物的功能丧失。治疗目的：去除现有抗体并抑制其再度生成。



## 基础治疗方案

- 糖皮质激素
- 血浆置换（PP）
- 静脉注射免疫球蛋白（IVIG）



## 辅助治疗方案

- 蛋白酶体抑制剂（如硼替佐咪）
- 抗C5单克隆抗体（依库珠单抗）
- 抗CD20单克隆抗体（如利妥昔单抗）
- 抗CD38单克隆抗体（如达妥木单抗）
- 抗IL-6/抗IL-6R单克隆抗体（如托珠单抗）



## 小结

免疫抑制治疗是影响肾脏移植成功的关键因素之一。本指南立足于循证医学证据，参考了国外关于肾脏移植免疫抑制剂使用的多个指南，同时兼顾中国肾脏移植临床现状。本指南基于我国目前肾脏移植发展的主要目标，提升移植肾术后长期存活，针对临床免疫抑制剂的选择和使用的常见问题进行推荐和说明。主要包括诱导性免疫抑制治疗、维持性免疫抑制治疗、急性排斥反应发生时的免疫抑制治疗等内容。

**临床常用的CNI+MZR+糖皮质激素三联免疫抑制剂方案中，推荐MZR的起始剂量为2~6mg/ (kg·d) ，同时根据临床具体情况进行调整。**

**CNI+MZR+糖皮质激素是肾脏移植术后免疫抑制治疗转换方案之一。建议在发生MPA类药物引起的白细胞减少、严重消化道不良反应或发生BK病毒感染等时，可考虑将MPA转换为MZR。**



# 目录

## CONTENTS

### 01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

### 02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

### 03 指南提示





## 《肾脏移植受者免疫抑制治疗指南》

**CNI+MZR+糖皮质激素是目前临床常用免疫抑制治疗方案之一**，在日本、韩国及中国等亚洲国家，MZR也被用于**初始免疫抑制治疗方案**。

CNI+MZR+糖皮质激素三联免疫抑制剂方案中，**推荐MZR的起始剂量为2~6mg/ (kg·d)**，同时根据临床具体情况进行调整。

建议在**发生MPA类药物引起的白细胞减少、严重消化道不良反应或发生BK病毒感染等时，可考虑将MPA转换为MZR**。MZR不要求进行血药物浓度监测，主要根据受者的临床耐受性和肾功能变化等综合考虑调整剂量。



# 谢谢关注!

thanks for your attention.

