

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 2024-04-28 15:01 北京

《中国肾脏移植临床诊疗指南》之21

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



【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。

【关键词】 肾脏移植；免疫抑制剂；诱导期；维持期；排斥反应

基金项目： 国家自然科学基金（82270791）

Abstract: Immunosuppressive therapy is the main means to prevent rejection of kidney transplant recipients. In order to realize the standardized application of immunosuppressants in kidney transplant recipients, the Organ Transplantation Branch of the Chinese Medical Association initiated the formulation of Guidelines for Immunosuppressive Treatment of Kidney Transplant Recipients in China, which adopted the evaluation, formulation and evaluation of recommendation grading (Oxford Scale of Evidence) grading system. In view of the selection, dosage, usage and dosage of immunosuppressants during induction, maintenance and rejection of kidney transplant recipients, more detailed evidence-based recommendations were given, aiming to promote the scientific, rational and individualized application of immunosuppressants for kidney transplant recipients in China and improve the healthy long-term survival of transplanted kidneys/people through evidence-based guidance in clinical practice.

Key words: Kidney transplants, Immunosuppressant, Induction period, Maintenance period, Rejection reaction

Funding program: National Natural Science Foundation of China, 82270791.

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%，但是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。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”），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。

一、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：PREPARE2023CN873）。

临床问题的遴选及确定：以《2009版改善全球肾病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO）肾脏移植受者临床实践指南》《2018版欧洲泌尿外科协会肾脏移植指南》《肾移植受者免疫抑制治疗指南（2016版）》《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）》《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南（2022版）》为主要参考，通过国内外文献检索、专家访谈问题调查、临床应用问题征询建议，结合我国肾脏移植受者免疫抑制方案、剂量的临床实践经验，并通过指南专家会议对临床关注的问题进行讨论，最终形成本指南覆盖的20个临床问题。

证据检索与筛选：证据评价组按照人群、干预、对照、结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）的原则对纳入的临床问题进行检索，检索MEDLINE（PubMed）、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库，纳入指南、共识、规范、系统评价和Meta分析，随机对照试验（Randomized controlled trial, RCT）、非RCT队列研究和病例对照研究等；检索词包括：肾脏移植、免疫抑制药物、诱导治疗、维持治疗、排斥反应等。所有类型文献检索时间为1967年1月~2023年10月。完成证据检索后，每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献，确定纳入符合具体临床问题的文献，完成筛选后两人进行核对，如存在分歧，则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级：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证据质量和推荐强度进行分级（表1）。

表 1 证据质量与推荐强度分级

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCTs 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）

推荐意见的形成：综合考虑证据以及我国患者的偏好与价值观、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临床诊疗实践的31条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，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。

二、诱导期免疫抑制治疗

临床问题1：肾脏移植受者是否需要免疫抑制诱导治疗？其免疫抑制诱导治疗的时机？

推荐意见1：除供、受者是同卵孪生之外，其他肾脏移植受者推荐在围手术期应用免疫抑制诱导治疗（推荐强度A，证据等级1a）。

推荐意见说明：

免疫抑制诱导治疗是指肾脏移植受者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，其目的是因肾脏移植术后早期发生急性排斥反应（acute rejection, AR）发生的风险较高，提供高强度的免疫抑制，可降低移植肾排斥反应的发生率；同时有利于减少免疫维持治疗方案中的钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）类药物或糖皮质激素的使用剂量，以降低其长期大量服用所带来的不良反应^[1-4]。

国外一项关于白细胞介素-2受体拮抗剂（interleukin-2 receptor antagonist, IL-2RA）用于肾脏移植受者诱导治疗的RCT系统性评价研究显示，与未接受诱导治疗的肾脏移植受者相比，围手术期接受IL-2RA诱导治疗的肾脏移植受者术后AR发生风险显著降低^[5]。此外一项纳入99项关于抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin, ATG）在肾脏移植受者诱导治疗中的RCT系统性评价研究显示，肾脏移植围手术期接受ATG诱导治疗可以显著减少术后AR的发生^[6]。因此为了降低肾脏移植术后AR的发生，推荐肾脏移植受者在围手术期应用免疫抑制药物进行诱导治疗。

临床问题2：肾脏移植受者如何选择免疫抑制诱导治疗药物？

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（推荐强度A，证据等级1a）。

推荐意见说明：

目前，临床上常用的免疫抑制诱导药物主要有IL-2RA和淋巴细胞清除性抗体，其中淋巴细胞清除性抗体包括ATG和抗人T细胞免疫球蛋白（anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG），前者有兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（rATG），后者有兔抗人T细胞免疫球蛋白（ATG-F），国内产品有抗人T细胞猪免疫球蛋白。

《新英格兰杂志》2006年发表了一篇关于ATG和巴利昔单抗用于肾脏移植免疫抑制诱导治疗的前瞻性、随机、多中心的临床研究，共纳入278例受者，结果显示术后1年内，ATG组的AR发生率（15.6%）低于巴利昔单抗组（25.5%），而两组在移植肾丢失、移植物功能延迟恢复

（delayed graft function, DGF）和受者死亡方面的发生率相似，但ATG组感染发生率较高^[7]。

国外一项针对肾脏移植免疫抑制诱导治疗和维持治疗的系统性评价结果显示，关于诱导治疗，巴利昔单抗与ATG在降低AR、移植肾丢失率或受者死亡率方面具有相似的效果^[8]。国内一项回顾性研究分析了104例肾脏移植受者，巴利昔单抗与ATG诱导治疗均能良好地预防AR，在感染、DGF发生率及受者存活率方面未见明显差异^[9]。在一项关于IL-2RA用于肾脏移植受者免疫抑制治疗的Cochrane系统评价中提示，当IL-2RA与ATG（16项研究，2211名受试者）进行比较时，在任何时间点的移植肾丢失或临床诊断的AR方面没有统计学差异，而ATG比IL-2RA在治疗病理活检证实的AR方面更有效，但同时会增加巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）疾病及恶性肿瘤的发生率^[5]。肾脏移植受者在选择免疫抑制诱导治疗药物时，既要关注降低AR发生率，还要注意避免感染疾病等发生的增加。IL-2RA在肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗中表现出良好的预防AR，同时还能降低感染性疾病的发生率，推荐其可作为免疫抑制诱导治疗的一线用药。

依据肾脏移植受者移植前不同的免疫风险分级，有利于指导受者个体化应用免疫抑制诱导药物^[10-11]。肾脏移植受者免疫风险评估的主要依据是受者人类白细胞抗原（human leucocyte

antigen, HLA) 分型和受者HLA抗体检测的结果; 一般认为群体反应性抗体 (panel reaction antibody, PRA) 阴性, 且HLA错配负荷低的受者为低免疫风险人群; PRA阳性[供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 阴性], 或HLA错配负荷高的受者为中免疫风险人群; ABO血型不相容, 或DSA阳性的受者为高免疫风险人群^[12]。

一项关于中度致敏 (DSA阳性, 淋巴细胞交叉配型试验阴性) 肾脏移植受者的回顾性研究表明, 接受ATG诱导治疗的受者术后新生DSA和抗体介导排斥反应 (antibody-mediated rejection, ABMR) 发生率均较接受巴利昔单抗诱导治疗的受者低^[13]。一项荟萃分析显示, 与IL-2RA相比, 使用ATG的高免疫风险肾脏移植受者人群的排斥发生率更低^[14]。国内多项研究也表明在高免疫风险受者中, 与巴利昔单抗诱导相比, 采用ATG诱导, 可以安全有效地减少 AR、DGF和慢性排斥反应的发生率^{[15][16]}。上述研究证据提示, 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, 更有利于AR的预防。

此外, 高免疫风险受者也可选择使用抗CD20单克隆抗体为诱导治疗药物预防AR发生。朱兰等对21例接受再次移植预致敏受者的临床资料进行回顾性分析, 结果提示抗CD20单克隆抗体 (利妥昔单抗) 联合ATG作为高致敏肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗方案可使高致敏受者短期及中期取得满意疗效^[17]。

临床问题3: 肾脏移植受者免疫抑制诱导治疗药物如何应用?

推荐意见3: 推荐IL-2RA的使用剂量为, 成人受者总剂量40 mg, 分两次给予, 每次 20 mg, 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 (推荐强度A, 证据等级 1a) 。

推荐意见4: 淋巴细胞清除性抗体的使用剂量各中心差别较大, 建议rATG用于预防AR的剂量为0.4 ~ 1.50 mg/ (kg·d), 疗程3 ~ 7d; 建议ATG-F用于预防AR的剂量为3 ~ 5mg/ (kg·d), 疗程3 ~ 7d。 (推荐强度B, 证据等级2c)

推荐意见5: 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 (推荐强度D, 证据等级5) 。

推荐意见说明:

国内移植中心因死亡后捐献者 (deceased donor, DD) 来源的肾脏移植往往是急诊手术, 受者无法提前接受有计划的免疫诱导, 大多数中心采用IL-2RA或淋巴细胞清除性抗体在围手术期对受者进行免疫抑制诱导治疗。

国外一项关于IL-2RA在肾脏移植免疫抑制诱导中的系统评价共纳入了6项RCTs, 其中, 所有研究中巴利昔单抗的使用方法均为在移植当天和移植后第4天, 每次 20mg使用^[18]。此外, 国内外多项研究肾脏移植受者应用巴利昔单抗进行免疫抑制诱导治疗时, 均采用成人受者总剂量为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日给予的给药方式^[9,16]。

目前对于 rATG和 ATG-F诱导治疗的最佳使用剂量及方法尚缺乏全球共识, 不同国家及移植中心对rATG和 ATG-F的使用方法也存在较大的差异^[2]。一项关于rATG和ATG-F在肾脏移植免疫诱导治疗的网络荟萃分析中, rATG的用量主要为1 ~ 1.5mg/ (kg·d), 疗程 4 ~ 7d; ATG-F的用量主要包括单次大剂量给药9mg/kg, 或者多次低剂量给药为3 ~ 5mg/ (kg·d), 疗程3 ~ 7d^[19]。张小东等对该中心146例肾脏移植受者的免疫抑制方案进行分析, 其中rATG组的使用方案为rATG术前剂量为50mg, 移植后第1天开始静脉注射50mg/d, 持续3天^[20]。国内一项回顾性研究共纳入691例DD肾脏移植受者, 比较了rATG和ATG-F用于免疫诱导治疗的效果分析, 分别采用rATG (50 ~ 75mg/d, 自手术当日开始连用3d) 和ATG-F (200 ~ 300mg/d, 自手术当日开始连用3d) 进

行免疫诱导，结果显示2种诱导治疗方案均能有效降低肾脏移植术后DGF及AR发生率，获得良好的临床效果^[21]。一项国内单中心、回顾性研究对235例肾脏移植受者的免疫抑制诱导方案进行分析，其中rATG的用药方案为1mg/ (kg·d) ，疗程3~5d；结果显示应用rATG诱导治疗可有效预防肾脏移植术后AR的发生^[22]。

国内一项多中心、前瞻性的RCT研究在280例肾脏移植受者中评估了ATG-F单次大剂量与多次低剂量给药的有效性和安全性，其中单次大剂量组为在术中移植肾恢复血流灌注前，单次静脉输注ATG-F 7~9mg/ (kg·d) ；多次低剂量组在术中移植肾恢复血流灌注前、术后1~4d，静脉输注2mg/ (kg·d) ；结果显示两种给药方式的有效性相当^[23]。目前国内大部分中心主要采用ATG-F多次低剂量的给药方式。

国内一项纳入120例肾脏移植受者的单中心RCT研究比较了小剂量rATG和抗人T细胞猪免疫球蛋白在肾脏移植诱导治疗中的效果，其中抗人T细胞猪免疫球蛋白的使用方式为手术当天至术后6d静脉滴注抗人T细胞猪免疫球蛋白500mg/d，术后7~8d改为250mg/d，结果显示抗人T细胞猪免疫球蛋白在肾脏移植免疫诱导治疗中使用是安全有效的，但小剂量rATG效果更佳^[24]。国内一项研究回顾性分析了12例接受抗人T细胞猪免疫球蛋白免疫诱导治疗的肾脏移植受者临床资料，并以其其他接受rATG、巴利昔单抗或无免疫诱导治疗的肾脏移植受者作为对照组，其抗人T细胞猪免疫球蛋白使用方式为手术当天至术后第四天，每天给予500mg，共5天，随访3个月后，12例受者及移植肾均存活，移植肾功能恢复良好，无排斥反应发生，提示抗人T细胞猪免疫球蛋白是肾脏移植受者诱导治疗的一种选择^[25]。此外国内的另一项研究比较了41例活体亲属ABO血型不相容肾脏移植受者应用不同种类免疫诱导方案的早期（术后6个月内）临床结局，其中13例受者采用抗人T细胞猪免疫球蛋白进行免疫诱导治疗，使用方式为在术中静脉滴注抗人T细胞猪免疫球蛋白500~750mg，术后1~4天静脉滴注抗人T细胞猪免疫球蛋白500mg/d，共5次，结果显示与rATG组和巴利昔单抗组相比，抗人T细胞猪免疫球蛋白组受者术后DGF、AR及感染的发生率并无显著差异^[25-26]。

三、维持期免疫抑制治疗

临床问题4：免疫抑制治疗方案中选择联合药物治疗的目的是什么？

推荐意见6：推荐联合药物的免疫抑制治疗方案，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（推荐强度A，证据等级1a）。

推荐意见说明：

1954年哈佛大学约瑟夫·默里（Joseph E Murray）教授成功开展首例同卵孪生兄弟间的肾脏移植后，使得临床医师对肾脏移植供、受者免疫机制有了新的认知，说明了供、受者免疫学差异是产生术后排斥反应的基础。随着硫唑嘌呤（azathioprine, Aza）和糖皮质激素免疫抑制作用的发现，并且在动物实验中发现了Aza与糖皮质激素合用抗排斥反应的效果更佳。在60年代早期Thomas E. Starzl最先报道了在临床肾脏移植中应用Aza和泼尼松（prednisone, Pred）可成功地抑制排斥反应，随后包括环孢素A（cyclosporin A, CsA）、他克莫司（tacrolimus, Tac）、霉酚酸（mycophenolic acid, MPA）类药物、咪唑立宾（mizoribine, MZR）和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi）等新型免疫抑制剂不断被发现，临床上免疫抑制方案也有了更多的选择。由于不同免疫抑制剂在作用机制、免疫抑制强度以及不良反应等方面存在差异，免疫抑制治疗方案的选择应该遵循科学合理和个体化的用药原则。免疫抑制药物联合使用可达到充分免疫抑制的协同性，且药物协同作用可以使副反应最小化^[1-2,4]。

Henrik Ekberg等研究了不同免疫抑制剂方案疗效及其毒副作用，表明了选择联合免疫抑制剂方案，可以有助于降低排斥反应发生率并减少免疫抑制剂毒副作用^[27]。一项系统评价共纳入75项

关于肾脏移植受者术后免疫抑制维持治疗方案的研究，结果显示所有的研究免疫抑制维持方案均采用联合用药方案^[8]，推荐肾脏移植受者术后采用联合药物的免疫抑制治疗方案。

临床问题5：免疫抑制治疗方案目前临床常用有哪几类？

推荐意见7：免疫抑制治疗方案中可以联合使用CNI（Tac/ CsA）、抗细胞增殖类药物和糖皮质激素，推荐CNI（Tac/ CsA）+MPA+糖皮质激素为肾脏移植术后基础免疫抑制方案（推荐强度A，证据等级1a）。

推荐意见8：其他免疫抑制治疗方案也包括CNI（Tac/ CsA）+MZR+糖皮质激素、CNI（Tac/ CsA）+mTORi+糖皮质激素等（推荐强度A，证据等级1b）。

推荐意见说明：

目前，临床上常用的口服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”。目前“CNI+MPA+糖皮质激素”为临床肾脏移植公认的基础免疫抑制维持方案，其中CNI类药物主要包括Tac和CsA；MPA类药物目前国内常用的包括吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil, MMF）和麦考酚钠（mycophenolate sodium, MPS）；其中，MPS的剂型为麦考酚钠肠溶片（enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS）^[1-4]。

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。一项关于肾脏移植术后应用MZR和吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil, MMF）的有效性和安全性的荟萃分析显示应用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，但更易导致高尿酸血症的发生^[28]。

mTORi作为初始治疗药物时，可以采用CNI+mTORi+糖皮质激素方案，具有较好的临床疗效，且相对安全^[29-30]；但是其不利于受者伤口愈合。因此，《中国肾脏移植受者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂临床应用专家共识》建议mTORi在移植肾功能完全恢复、手术伤口愈合之后开始使用^[31]。

近年来选择性T细胞共刺激信号阻断剂贝拉西普，在肾脏移植术后排斥反应预防中表现出了良好的临床效果。一项关于肾脏移植受者的多中心随机对照研究对贝拉西普在肾脏移植受者术后维持方案中的疗效和安全性进行了评估，结果显示贝拉西普疗效与环孢素类似，但是远期肾功能的肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）要优于环孢素，这可能与贝拉西普具有更小的肾毒性有关^[32]；但是贝拉西普在中国尚未应用，其安全性和有效性还需进一步探索。

临床问题6：CNI（Tac/ CsA）+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中，CNI类药物的起始剂量是什么？

推荐意见9：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（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见10：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（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中，CNI类药物可以选择Tac和CsA。与CsA相比，Tac具有有效剂量小和对正在发生的排斥反应有效的优势，成为器官移植的一线药物之一^[33]。《肾脏移植受者免疫抑制治疗指南（2016版）》中指出Tac口服起始剂量应为0.05~0.25mg/（kg·d），CsA的初始使用剂量为6~8mg/（kg·d），分2次服用，每12h口服1次，维持治疗根据血药浓度调

整剂量^[1]；结合国人的实际情况，近些年各中心CNI的初始使用剂量有所减少^[34-42]。《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）》经问卷调查全国29个肾脏移植中心的免疫抑制剂临床应用剂量后推荐CsA口服用药起始量通常为3~6mg/(kg·d)，分2次服用，每12h口服1次，根据受者免疫状态及血药浓度变化调整剂量。Tac起始用量为0.05~0.15mg/(kg·d)；儿童的起始剂量应是成人推荐量的1.5~2.0倍，以达预期的血药浓度；老年人使用Tac可以适当减少剂量^[2,27]。陈文倩等在《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》中推荐给予他克莫司缓释胶囊时，考虑到其达到稳定目标血药浓度较慢，可以在术前3~7d开始给药，起始日剂量为0.10~0.15mg/kg^[33]。

鉴于Tac和CsA的免疫抑制效果以及肾脏移植受者的耐受情况不同，目前国内外均提倡优先选择Tac，但身体质量指数（Body Mass Index, BMI）高、糖尿病或胰岛功能异常、乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus, HBV）和丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus, HCV）携带的受者可选择CsA。

临床问题7：在CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中，肾脏移植受者MPA类药物的种类选择以及相应的起始剂量是什么？

推荐意见11：推荐于肾脏移植术前12h或肾脏移植术后24h内开始口服MPA类药物，MMF和EC-MPS的成人起始剂量分别为每次0.5~1.0g和360~720mg，每12h 1次（推荐强度A，证据等级1b）。

推荐意见12：建议可根据肾脏移植受者个体差异如体重或免疫风险分级调整起始剂量，有条件时可检测MPA-AUC，根据MPA-AUC调整其剂量以确保MPA的早期足量暴露（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

由于MPA衍生物与其他免疫抑制剂联用时效果良好，且无肾毒性，在与CNI和糖皮质激素联合使用时，MPA比Aza能更为有效地预防排斥反应的发生。

MPA类药物的早期足量暴露对于预防肾脏移植受者AR至关重要^[27,43]。临床推荐早期肾脏移植受者的MPA类药物应足量。肾脏移植受者使用MMF和EC-MPS的推荐口服剂量在说明书中分别为1.0g和720mg，每12小时1次^[44]。但亚洲人体重、体表面积及基因多态性等与欧美人群不同，使得其对于药物的耐受性存在差异，尤其是用药后感染和骨髓抑制的发生率较高。结合中国指南如《肾脏移植受者免疫抑制治疗指南（2016版）》^[1]和《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）》^[2]建议，肾脏移植受者应于术前12h或移植术后24h内开始口服MPA类药物，建议MMF和EC-MPS的起始剂量分别为0.5~1.0g和540~720mg，每12小时1次。可根据受者个体差异如体重或免疫风险确定起始剂量，结合临床表现或MPA-AUC调整剂量以确保MPA的早期足量暴露^[45]。

临床问题8：在CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中，糖皮质激素药物的维持剂量是什么？

推荐意见13：结合肾脏移植受者原发疾病的病理类型、诊断以及有无在围手术期出现排斥反应，建议肾脏移植受者术后糖皮质激素（Pred）的维持剂量为5~20mg/d（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

国内各大移植中心糖皮质激素使用经验不一样。常规诱导方案采用移植术中经静脉使用甲泼尼龙500~1000mg（10~15mg/kg），术后前3日每日静脉滴注250~500mg，在使用多克隆抗体进行免疫诱导时，一般应减少甲泼尼龙的剂量。术后第4日起改为Pred顿服，起始为10~

30mg/d, 术后第30日逐渐递减为10~15mg/d维持, 进入维持治疗阶段后多数移植中心采用小剂量维持, 通常为2~3个月时为10mg/d, 6个月时为5~10mg/d, 半年后为5.0~7.5mg/d。可根据受者临床耐受性调整剂量^[2,46]。

临床问题9: 在CNI+MZR+糖皮质激素三联免疫抑制剂方案中, MZR的起始剂量是什么?

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)。

推荐意见说明:

MZR的免疫抑制作用主要包括: ①抑制淋巴系统的细胞增殖; ②抑制各种致有丝分裂因子引起的母细胞化反应; ③抑制初次应答及二次应答的抗体产生。

韩国一项多中心临床随机试验评估了肾脏移植受者应用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, 但MZR组患者尿酸水平显著升高^[47]。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中, 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, 但MZR组受者尿酸升高以及白细胞减少的发生率较高, 因此在肾脏移植术后初始应用MZR时应密切监测白细胞变化^[48-49]。

我国的相关研究显示, 接受MZR作为初始治疗药物的受者MZR的用量较日本少, 主要为2~4mg/(kg·d), 与接受MMF治疗的肾脏移植受者相比, 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^{[50][51]}, 但高尿酸血症的发生率较高^[52]。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。

临床问题10: 在CNI+mTORi+糖皮质激素三联免疫抑制剂方案中, mTORi的起始剂量和维持剂量?

推荐意见15: 结合国人的特点, 在CNI+mTORi+糖皮质激素三联免疫抑制方案中, 建议SRL的首次负荷剂量为2mg/d, 维持剂量为1mg/d, 并根据SRL目标谷浓度范围调整其临床剂量(推荐强度B, 证据等级2c)。

推荐意见说明:

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi)作为免疫抑制剂在临床应用已经有10多年的历史, 目前国内用于移植后免疫抑制治疗的mTORi主要为西罗莫司(sirolimus, SRL)。mTORi可以作为肾脏移植受者的初始免疫抑制方案, 也可以作为其他治疗方案的转换药物^[31]。

国外有研究证实mTORi的起始剂量为5mg/d, 维持剂量为2mg/d可以取得较好的有效性和安全性^[53-54]。结合国人的实际特点, 在足量CNI+mTORi+糖皮质激素三联免疫抑制方案中, mTORi的起始剂量为2mg/d, 维持剂量为1mg/d, 并根据mTORi的谷浓度调整剂量^[55-56]。但此方案作为初始方案时, 有部分受者耐受性差, 在临床研究中退组率高, 因此对于其临床疗效, 还需要更多的临床研究进一步确认。

临床问题11: 在CNI+MPA+糖皮质激素三联免疫抑制方案中, CNI类药物的目标浓度参考范围?

推荐意见16: 建议监测CsA服药后12小时谷浓度(C0)、服药后2小时血药浓度(C2)或浓度~时间AUC; CsA的目标浓度参考值见表2(推荐强度B, 证据等级2c)。

表2 中国肾脏移植受者应用CsA联合MPA和糖皮质激素

三联方案的目标浓度 (ng/ml)

推荐意见17：建议监测Tac服药后12小时谷浓度；Tac的12小时谷浓度目标浓度参考值见表3（推荐强度B，证据等级2c）。

表3 中国肾脏移植受者应用Tac合MPA和糖皮质激素三联方案的目标浓度 (ng/ml)

推荐意见18：对于有新生供者特异性抗体阳性且肾功能稳定的肾脏移植受者，建议维持Tac血药谷浓度 > 6ng/ml（推荐强度B，证据等级2a）。

推荐意见说明：

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）是在药代动力学原理的指导下，应用现代先进的分析技术，通过测定血液中的药物浓度，用于调整给药方案，实现最佳的治疗效果。CNI类药物由于其治疗窗窄，并且移植受者个体存在年龄、体重、胃肠道等功能差异，同时受遗传因素、环境因素和药物间相互作用等诸多因素影响，所以需定期进行TDM，以实现个体化用药[57]。

相关研究表明，移植受者CsA的浓度-时间AUC是移植植物存活和AR发生的敏感预测因素，而个体内CsA的AUC变异性则是慢性排斥反应的危险因素之一。研究发现，CsA服药后2h的血药峰浓度与AUC相关性最大，此时CsA达到最高浓度，因此，临床上主要依靠患者CsA服药后12h谷浓度和2h的血药浓度来指导临床用药。

Tac是属于狭窄治疗指数药物，即药物的疗效、毒性与血药浓度密切相关。国内大多数移植中心连续检测Tac谷浓度并及时调整剂量，要求在术后1周内达到目标浓度。国外建议将肾脏移植成人受者免疫抑制维持期的Tac术后1年后的血药谷浓度控制在4~12ng/ml（建议>7ng/ml），并根据临床需要动态调整[58]。由于国人与欧美人存在体质差异，且在国内移植手术资质多集中于大型三甲医院，天气、交通、医疗服务能力等因素均不可避免地导致患者血药浓度实际采样时间发生偏移。不同的移植中心设置的Tac目标浓度略有差异。一般建议术后1年Tac的血药谷浓度控制在4~8ng/ml[2,33]。

对于有新生供者特异性抗体（de novo donor specific antibody, dnDSA）阳性且肾功能稳定的肾脏移植受者，建议维持Tac血药谷浓度 > 6ng/ml[59-60]。

临床上多种药物会影响CNI类药物的浓度，因此在临床工作中需要注意药物之间的相互作用。已知可以提高CNI类药物血药浓度的药物有：抗真菌类药物（如酮康唑、氟康唑、伏立康唑和伊曲

康唑等)、某些大环内酯类抗生素(如红霉素、阿奇霉素、交沙霉素和克拉霉素等)、某些钙通道阻滞药(如地尔硫革、尼卡地平 and 维拉帕米等)、多西环素、口服避孕药、五酯胶囊等。已知可以降低CNI类药物血药浓度的药物有:抗结核药(如利福平、异烟肼等)、巴比妥酸盐、卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、安乃近、奥曲肽、萘夫西林钠、磺胺二甲嘧啶静脉注射剂(非口服剂)和甲氧苄啶等药物。

此外CNI血药浓度受多种因素影响:①受者因素,术后时间、状态以及药物代谢基因型(CYP3、ABCB1等);②检测设备的性能和检测方法;③各移植中心检验质控体系。故在分析受者的免疫抑制剂血药浓度时应综合考虑。

临床问题12: 肾脏移植受者应用CNI类药物时的监测频率?

推荐意见19: CNI浓度的监测频率根据临床需要而定。原则上先密后疏。建议对于稳定的受者,临床上可逐渐减少监测的频率。在更改药物、受者状况出现变化可能影响血药浓度以及出现肾功能下降提示有肾毒性或排斥反应等情况时,应随时测定。(推荐强度B, 证据等级2c)

推荐意见说明:

个体化用药原则要求根据受者的病情变化来调整治疗方案,医师通过分析血药浓度等检查结果决定方案中联合用药的组合和具体剂量。CNI类药物在治疗剂量下,其生物利用度和药代动力学的个体差异及机体对CNI类药物的敏感性和差异性很大,治疗过程中进行血药浓度监测可以降低排斥反应和药物不良反应的发生率,提高移植肾的存活率。因此,定期进行免疫抑制剂血药浓度监测,优化给药剂量,确保有效预防排斥反应,对于移植受者具有十分重要的意义^[1,3-4]。

不同的移植中心根据肾脏移植受者稳定性的不同监测频率有所差异,原则上依据手术时间长短监测频率先密后疏。建议移植术后2周内,每周监测2次,直至达到目标浓度;一般情况下术后3~4周,每周1~2次;术后1~3月每周1次;术后4~12个月每3~4周1次;术后1年以上每1~2月1次,术后5年以上至少每个季度监测1次。因在肾脏移植术后早期3~6个月内免疫抑制的负担较大,并发症发生风险较高,在此期间监测应较为频繁,之后随着时间的推移而减少,对于不稳定的肾脏移植受者需酌情增加监测频率^[1,3-4,61-62]。

临床问题13: 在CNI+MPA+Pred三联方案中,MPA类药物的目标浓度?

推荐意见20: 建议有条件进行MPA药物浓度监测,使其MPA-AUC维持在30~60mg·h/L(HPLC法)的参考范围内,采用酶增强免疫分析法(enzyme EMIT)检测MPA血药浓度时,其目标浓度较HPLC法适当提高(推荐强度B, 证据等级2b)。

推荐意见说明:

MPA类药物个体间的药物代谢动力学差异较大。有学者认为应根据MPA类药物的血药浓度来判断是否足量,研究发现,服用固定剂量MMF时,不同受者的MPA暴露量可相差10倍^[63]。个体间药物代谢动力学的差异和药物代谢酶、转运体、药效酶基因多态性有关^[64]。MPA的血药浓度和是否发生排斥反应相关^[65-67]。国外两项临床试验均证实,术后第3天或第5天的MPA-AUC $\geq 30\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 与AR发生率的降低密切相关^[66,68]。四川大学华西医院的一项纳入183例接受活体供肾的肾脏移植受者的研究显示,相比固定剂量组,根据MPA血药浓度调整剂量的个体化治疗组受者的感染发生率显著降低(31.7% vs. 16.8%, $P = 0.018$),术后早期(1个月内)MPA-AUC $> 40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 的受者均未发生AR,而MPA-AUC低于 $40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 的受者发生了8例AR^[69]。一项随机、双盲、多中心临床试验结果显示,当MPA-AUC在30~60mg·h/L时,能够在降低AR发生率的同时降低不良反应发生率^[70]。当MPA-AUC $< 30\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 时,术后3个月内有79%的肾脏移植受者发生了AR^[43]。对于长期稳定的移植受者,目前暂无明确的MPA-AUC推荐范围,《中国肝、肾脏移植

受者霉酚酸类药物应用专家共识（2023版）》建议监测移植受者MPA血药浓度，以指导个体化用药，并建议将MPA-AUC维持在30~60mg·h/L^[45]。

值得注意的是，MPA-AUC 30~60mg·h/L为高效液相色谱（high performance liquid chromatography, HPLC）法检测血浆MPA浓度得出的结果^[71]；而目前国内常用酶增强免疫分析法（enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT）检测MPA血药浓度。EMIT法采用商业化仪器及试剂检测，用于批量操作时更加方便、快速，临床使用广泛，但与HPLC相比，EMIT所测出的MPA浓度会比HPLC高出24%~35%，特异性较差^[72]。王长希等^[73]的研究发现，EMIT和HPLC特定时间点的浓度换算公式为 $MPA_{EMIT} = 0.3926 + 1.1121 \times MPA_{HPLC}$ ，AUC换算公式为 $AUC_{EMIT} = 4.7911 + 1.0929 \times AUC_{HPLC}$ ；EMIT法测出的单个时间点浓度和AUC分别比HPLC法高29.0%和19.4%。也有文献提出，使用EMIT法时，AUC应提高至37~70 mg·h/L^[74]。

临床问题14：肾脏移植术后免疫抑制治疗转换方案临床常用有哪些？

推荐意见21：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：CsA转换为Tac时，转换的剂量按30~50mg：1mg，建议采用50mg：1mg；反之，Tac转换为CsA也相同，并于转换后3~7 d复查转换药物的血药浓度，以期尽快达到CNI目标浓度（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见22：CNI（Tac/CsA）+MZR+糖皮质激素（推荐强度A，证据等级1c）；低剂量CNI联合 mTORi +MPA+糖皮质激素四联免疫抑制剂方案（推荐强度B，证据等级2c）；低剂量CNI联合 mTORi+糖皮质激素、低剂量CNI联合MPA +糖皮质激素（推荐强度B，证据等级2c）；无CNI方案：mTORi +MPA +糖皮质激素（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

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，可转换其免疫抑制治疗方案。目前临床上可供选择的免疫抑制治疗转换方案包括CNI药物之间的转换；CNI（Tac/CsA）+MZR+糖皮质激素；低剂量CNI联合 mTORi+MPA+糖皮质激素四联免疫抑制剂方案；低剂量CNI联合 mTORi+糖皮质激素；低剂量CNI联合MPA +糖皮质激素；无CNI方案：mTORi+MPA +糖皮质激素。

CNI类药物之间的转换一般出现在对已用药物不耐受或者出现明显不良反应时。原因包括：①CsA转换Tac的原因：因免疫不足而导致血清肌酐升高、高胆红素血症；CsA所致多毛、齿龈增生、高血压和高血脂等不良反应；发生慢性移植肾肾病；②Tac转换为CsA的原因：因使用Tac后出现药物性肾损伤、Tac血药浓度过低或服药量过大、药物性糖尿病等不良反应时。

一项回顾性研究评估了97例将CsA转换为Tac的肾脏移植受者的临床资料，转换原因包括慢性移植肾肾病、难治性排斥反应、肝功能异常、齿龈增生及多毛等，转换后Tac的起始剂量为0.08~0.10mg/（kg·d），维持剂量根据受者体重、病情、移植时间及血药谷浓度值等情况进行确定。结果显示转换为Tac后，慢性移植肾肾病、难治性排斥反应、肝功能异常、齿龈增生及多毛等不良反应均得到了明显改善，并未出现严重的感染和肿瘤^[75]。李杨等对148例因不同原因进行CsA与Tac相互转换的肾脏移植受者的临床治疗效果进行分析，发现转换后所有受者的移植肾功能都得到了不同程度的改善，有利于减轻不良反应，转换治疗的安全性较高^[76]。一项临床前瞻性研究显示，将CsA治疗的受者，按照CsA剂量比Tac剂量为30~50mg：1mg进行转换，将CsA切换为新普乐可复，结果显示是安全有效的^[77]。因此建议CsA转换为Tac时，转换的剂量按30~50mg：1mg；反之，Tac转换为CsA也相同，并于转换后3~7 d复查转换药物的血药浓度，以期尽快达到CNI目标浓度。

由于CNI类药物的肾毒性具有剂量依赖性，显著降低CNI类药物用量而不完全撤除可能成为一种较好的选择，既减轻了慢性肾毒性，又不至于让免疫抑制强度下降过多。目前减量CNI免疫

抑制方案包括两类：①低剂量CNI联合MPA+糖皮质激素；②低剂量CNI联合mTORi+糖皮质激素。

低剂量CNI联合MPA+糖皮质激素三联免疫抑制剂方案中，推荐使用足量的MPA，同时CNI的剂量也不宜减过多（一般减30%以内）^[27]。潘国政等探讨了肾脏移植术后予以减量Tac联合加量MMF方案的疗效及安全性评价，低剂量组将Tac的血药谷浓度调整为2.0~4.5ng/ml，MMF的口服剂量调整为1.5g/d；对照组Tac的血药谷浓度为5.5~10ng/ml，MMF的口服剂量调整为1.0g/d；结果提示低剂量组受者的肌酐下降幅度更明显，同时并未发生排斥反应等并发症^[78]。由于考虑排斥的风险，建议这种方案用于长期稳定的免疫低危患者。

mTORi由于肾毒性较小，且具有独特地诱导耐受的免疫学优势，其联合低剂量CNI应用可能有利于移植肾的长期存活^[79]。朱兰等在国内实施的一项前瞻性、开放性非随机临床研究，通过平均5年的随访，观察了46例肾脏移植受者术后由经典CsA三联免疫抑制治疗转换为低剂量CsA（剂量减50%以上）联合SRL治疗的临床有效性及安全性；结果提示低剂量CsA联合SRL的免疫抑制方案能在一定程度改善移植肾功能，不增加排斥反应发生率且患者耐受性较好，是一种较安全的免疫抑制维持治疗方案^[80]。一项多中心前瞻性随机对照临床试验中比较了CNI+MPA+糖皮质激素和低剂量CNI联合SRL+糖皮质激素方案的安全性和有效性；其中Tac比当前剂量减少1/3，CsA比当前剂量减少1/2；SRL：起始剂量为2~3mg/d，随后调整剂量使得SRL血药浓度维持在5~8ng/mL，结果显示低剂量CNI联合SRL+糖皮质激素方案可以获得与标准CNI+MPA+糖皮质激素相似的临床效果^[81]。另一项来自中国的前瞻性、开放性、非RCT研究表明，SRL联合低剂量CNI对于扩大标准供者肾脏移植受者是一种安全有效的治疗方案^[82]。此外一项回顾性研究分析了56例由Tac+MPA+糖皮质激素标准免疫抑制方案转换为低剂量缓释Tac联合SRL+糖皮质激素的方案，其有效性和安全性不亚于标准免疫抑制方案，并可改善移植肾功能和受者药物依从性^[83]；

一项前瞻性、开放性、非RCT研究纳入了112例肾脏移植术后早期（3~6个月）肾功能稳定的受者，将免疫抑制维持方案由CNI+MMF+Pred转换为无CNI方案SRL+MMF+Pred；结果显示在肾脏移植术后早期对肾功能稳定的受者进行SRL替代CNI能进一步显著改善肾功能，并不会导致急性排斥反应的增加，切换后血脂虽升高明显但容易控制，余未见其他明显毒副作用^[84]。

临床问题 15：CNI（Tac/CsA）+MPA+糖皮质激素免疫抑制治疗方案转换为CNI（Tac/CsA）+MZR+糖皮质激素方案有什么适应证和注意事项？

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。

推荐意见说明：

MPA类药物常见的不良反应包括：①机会性感染，尿路感染、巨细胞病毒及疱疹病毒感染等，会增加巨细胞病毒性肺炎的发生率；②骨髓抑制，如外周血白细胞减少，服药期间中应当密切复查血常规，尤其是刚开始服药阶段；③消化道症状，恶心、呕吐、腹泻、便秘、胃肠道出血等，胃肠道不良反应多为剂量依赖性，降低剂量多能缓解；④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。当出现以上严重不良反应时，需要更换药物。

国内多项研究表明MZR在BK病毒（BK virus, BKV）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^[85-86]。一项荟萃分析纳入亚洲范围内肾脏移植术后维持期MMF和MZR的疗效随机对照和病例对照研究，结果显示：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^[87]。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（腹泻、感染、白细胞降低、淋巴细胞降低和贫血）及BKV感染原因转换为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^[88]。

临床问题16：低剂量CNI联合mTORi+MPA+糖皮质激素四联免疫抑制剂方案中mTORi的起始剂量及目标血药浓度、MPA的剂量？

推荐意见24：低剂量CNI+mTORi+MPA+糖皮质激素四联免疫抑制剂方案中，建议SRL的起始剂量为1mg/d，之后根据其血药谷浓度调节SRL剂量，使血药谷浓度维持在3~5ng/ml；将MPA剂量维持在MMF:0.5~1.0g/d、EC-MPS:360mg~720mg/d（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

免疫抑制剂的毒副反应是影响肾脏移植术后受者长期存活的重要因素之一。目前临床上常用CNI+MPA+Pred三联免疫抑制剂方案，而减少次免疫抑制剂方案中的三类药物的用量虽可减轻相关毒副反应，但存在诱发急性AR的风险，尤其是肾脏移植术后早期。而mTORi的潜在肾毒性、心血管事件、CNI方案相关的感染风险更低，且在降低肿瘤发生率和病毒感染方面也更具优势。

费爽等回顾性分析了61例肾脏移植受者术后早期（3个月内）由Tac+MPA+Pred三联免疫抑制剂方案转换成含SRL的四联低剂量免疫抑制剂维持方案的有效性和安全性，转换方案为在原有的三联免疫抑制剂方案不变的基础上加用SRL，起始剂量为1mg/d，谷浓度维持在3~5ug/L；待其血药谷浓度稳定后，逐渐降低Tac剂量，使其血药谷浓度维持在3~5ng/ml，将MPA减少至1.0g/d；结果提示含SRL的四联低剂量免疫抑制方案可有效改善移植肾功能，且未增加不良反应的发生风险^[89]。一项来自中国的单中心回顾性研究表明在肾脏移植术后6个月内使用含SRL四联免疫抑制剂方案的患者Scr、β2-MG、CysC水平均低于三联免疫抑制治疗^[90]。钱卿等评估了用SRL四联免疫抑制治疗在术后初期的疗效和不良反应。其中SRL起始剂量为1~2mg/d；MPA起始量为0.75~1.0g/d；结果显示SRL联合小剂量Tac、MPA和糖皮质激素的四联免疫抑制方案较传统经典方案，在移植术后短期内具有相似的疗效和不良反应发生率^[91]。

临床问题17：肾脏移植受者术后发生DGF时，如何调整免疫抑制药物剂量？

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（推荐强度B，证据等级2a）。

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（推荐强度B，证据等级2b）。

推荐意见说明：

调整免疫抑制剂是DGF治疗的关键，在早期移植肾恢复期间，维持使用CNI类药物不会导致DGF或影响DGF的恢复，无需推迟CNI类药物的使用或代之以SRL^[92]。如DGF恢复缓慢，而CNI类药物具有一定肾毒性，可能会延长DGF的恢复时间。在受者发生DGF时，建议继续使用CNI类药物，可以采取延迟给药方案或减量使用^[93]；但是CNI延迟或减量同时会增加AR的发生风险，应综合考虑^[94]。建议即使减量CNI类药物，也应使得CNI类药物血药谷浓度维持在正常范围低值。

Van Gelder等^[95]的研究中，MMF的起始剂量为2.0g/d，并根据MPA-AUC进行剂量调整；结果发现发生DGF受者第3天、第10天、1个月内MPA校正剂量后的暴露量较未发生DGF受者低，12个月内经活检证实的急性排斥反应（biopsy-proven acute rejection, BPAR）的发生率更高（21.4% vs. 13.8%）；鉴于DGF受者MPA暴露量降低且BPAR发生风险增加，使用高剂量MMF可

能可以改善受者预后，但需要警惕不良反应的发生。而DGF影响MPA暴露量的可能机制在于eGFR下降时肾脏对MPAG的清除率也会下降，血MPAG浓度升高，与MPA竞争性结合白蛋白，导致结合白蛋白的MPA减少，游离MPA升高。但由于总MPA-AUC是下降的，而总AUC和AR相关性更强，最终导致了BRAR发生率上升。国内一项前瞻性临床研究结果显示，低暴露CsA+标准剂量EC-MPS（1440mg/d）和ATG对伴有DGF的肾脏移植受者安全有效。因此，MPA的稳定、足量暴露（MPA-AUC在目标浓度范围）有助于降低CNI的使用剂量及其减少导致的肾损伤，有利于肾功能恢复^[96]。

临床问题18：肾脏移植受者维持期免疫抑制方案中糖皮质激素撤除是否安全？

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（推荐强度D，证据等级5）。

推荐意见说明：

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，糖皮质激素仍然是常用免疫抑制维持治疗方案的重要组成部分。由于长期服用糖皮质激素会带来诸多副作用，如高血压、新发血糖升高、骨质疏松或股骨头坏死、骨折以及高血脂等^[97]，因此有研究建议撤除，但有关糖皮质激素撤除的观点尚存在很大争议^[27]。

目前，关于肾脏移植术后糖皮质激素撤除是否安全尚无定论。国外总体研究的结果提示，尽管在许多前瞻性随机试验中，大多数患者成功地停用了类固醇激素^[8,98-99]。这些试验表明，糖皮质激素撤除的风险取决于联合应用的免疫抑制药物、免疫风险、种族和移植后的时间。但糖皮质激素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。虽然在中国由于总体AR发生率低于西方国家，加之免疫诱导治疗的广泛应用，糖皮质激素撤除对多数患者也许是安全的，但中国肾脏移植受者的主要原发病与国外的不同，在下列情况下不宜撤除糖皮质激素或需谨慎撤除：①肾脏移植术后1~3月的急性排斥高发期，撤除糖皮质激素可能增加免疫学风险；②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；③受者肾脏原发病容易在移植肾复发者；④不能长期耐受抗增殖类药物者，如果撤除激素，则仅剩CNI单药治疗，免疫学风险可能增加。基于部分原发疾病（如糖尿病、多囊肾、高血压等）受者或出现严重的糖皮质激素相关不良反应时（如股骨头坏死、严重骨质疏松等），结合受者具体情况可考虑撤除观察：①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；②出现股骨头坏死或严重骨质疏松者；③移植后出现进行性加重的新发血糖升高者。总之，对于糖皮质激素撤除，应该遵循的原则是“权衡利弊，选择性撤除”^[1,99]。

四、急性排斥反应时的免疫抑制剂治疗方案相关问题

临床问题19：肾脏移植受者术后发生急性TCMR时的免疫抑制治疗方案是什么？

推荐意见28：轻度急性TCMR（Banff分级≤IB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（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见29：中、重度TCMR（Banff分级≥IIA级）或激素难治性TCMR，应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（推荐强度B，证据等级2c）。

推荐意见说明：

免疫抑制治疗是预防AR的主要措施^[100]。选择不良反应小、特异性高、作用强的免疫抑制方案以减少AR是提高移植成功率的重要环节^[101]。T细胞介导排斥反应（T-cell mediated rejection, TCMR）是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。急性TCMR发病机制是由细胞毒T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte, 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。

Banff 移植病理学诊断标准（Banff 标准），其将移植肾AR依据其病理学特征予以程度分级，分为I-Ⅲ级，其中I级仅表现为移植肾皮质内炎症细胞浸润和肾小管炎，Ⅱ级为在I级的基础上出现动脉内膜炎，Ⅲ级为在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IA、IB和ⅡA、ⅡB两个亚型^[102-103]。

Aziz等人回顾性比较了163例急性TCMR的肾脏移植受者的临床资料；其中146例受者采用糖皮质激素冲击治疗，3个月后进行了随访活检，结果显示完全组织学缓解率为：IA为82.5%，IB为67%，Ⅱ级为50%；17例受者采用糖皮质激素和ATG联合治疗，组织学缓解率为100%（IA级）、75%（IB级）、100%（ⅡA级）和57%（ⅡB级）^[104]。KDIGO临床实践指南也推荐糖皮质激素用于急性TCMR的一线治疗；对于皮质类固醇激素耐药或复发性急性TCMR，推荐使用淋巴细胞清除性抗体^[4]。

由于缺乏良好的RCT研究，目前的TCMR的治疗多为经验性^[2,105]；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Tac。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^[105-107]，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^[107]。

临床问题20：肾脏移植受者术后发生aAMR时的免疫抑制治疗方案？

推荐意见30：根据受者的临床表现和移植肾病理诊断，建议将糖皮质激素、血浆置换和静脉注射免疫球蛋白作为基础治疗方案，具有去除/减少循环DSA和减轻DSA对移植肾损伤的作用（推荐强度B，证据等级2a）。

推荐意见31：建议还可应用抗CD20单克隆抗体（如利妥昔单抗）、蛋白酶体抑制剂（如硼替佐米）、抗CD38单克隆抗体（如达妥木单抗）、抗C5单克隆抗体（如依库珠单抗）及抗IL-6/抗IL-6R单克隆抗体（如托珠单抗）等治疗（推荐强度D，证据等级5）。

推荐意见说明：

活动性抗体介导性排斥反应（active antibody-mediated rejection, 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。

2023年美国器官移植杂志发布全球器官移植去致敏及致敏患者风险评估专家共识，将器官移植受者HLA-DSA分为3类：①预存DSA持续存在（移植前存在，移植后的第3个月内DSA不消退，持续并长期存在）；②预存DSA自行消退（移植前存在，移植后第3个月内DSA自行消退）；③移植后dnDSA^[108]。

国际移植协会（TTS）2019年发表了AMR治疗推荐专家共识，其中提出将AMR分为2种临床表型：①早期活动性AMR（移植后<30d），主要与“预存抗体”相关；②晚期活动性AMR（移植后>30d，包括慢性活动性ABMR），发展较为缓慢，移植肾失功多在移植后数月至数年出现，与“预存抗体”和dnDSA有关^[109]。

治疗aAMR的主要目的是去除现有抗体并抑制其再度生成。与单纯的TCMR治疗相比，单纯激素冲击疗法或单纯ATG治疗aAMR疗效不佳^[110]。针对aAMR的病因、DSA引起的原发性的内皮细胞损伤机制、内皮细胞受损后的继发性的血栓形成和急慢性血管性炎症反应性损伤的病理表现，需对应治疗：清除和中和DSA、清除或抑制抗体产生细胞。

目前，绝大多数ABMR防治有效性结果的报道，大多来自单中心、小病例数的临床试验，缺乏足够数量、设计完善、高质量临床试验数据的支持^[111-112]。目前血浆置换（PP）、静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）和糖皮质激素联合应用被移植临床公认为是治疗aAMR的“标准治疗”或“基础治疗”方案，具有去除/减少和中和循环DSA的作用，适用于在AMR的活动期，外周血中存在大量DSA的情况下使用，它们可以迅速缓解因DSA而引起的急性病理损伤作用^[109,113]。

由于移植物的长期存在，产生DSA的浆细胞及上游的B细胞如果不加以控制或清除，DSA水平很快就会得到恢复，因此，清除或中和DSA所能发挥的疗效往往是极其短暂的。为了取得更为长期、稳固的ABMR的防治效果，通常需要抑制或清除浆细胞、B细胞的治疗药物或方法联合使用以及探索性应用新型生物制剂^[12]。在急性移植肾失功风险较高的情况下，可增加辅助治疗，选择包括：抗CD20单克隆抗体（如利妥昔单抗）、抗浆细胞活性制剂（蛋白酶体抑制剂：硼替佐米；抗CD38单克隆抗体：达妥木单抗^[114]）、终末补体抑制剂（抗C5单克隆抗体：依库珠单抗）及抗IL-6/抗IL-6R单克隆抗体（如托珠单抗）等治疗^[115-117]。

aAMR受者临床逆转之后，建议采用Tac+MPA+糖皮质激素方案维持治疗，并提高依从性；因Tac与CsA机理相似，但作用效果比CsA强；王仁定等通过对发生首次AR的患者由CsA治疗切换到Tac治疗的研究发现，发生首次AR后切换到Tac为基础的抗排斥治疗可以降低1年内再次病理证实的排斥的发生率，改善移植肾的长期功能^[118]。

五、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，组织国内肾脏移植领域具有丰富临床经验的专家和教授进行了多次讨论和修改，制定了该指南。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。当然，本指南部分临床问题目前还缺乏国内有力的循证医学证据，在今后的临床诊疗过程中仍需结合我国国情完善适合中国的诊疗指南，建议临床医师们要积极地行动起来，积极开展多中心、前瞻性、随机对照的高质量临床研究，为今后修订肾脏移植受者免疫抑制治疗指南提供更多基于中国肾脏移植受者的有力循证医学证据。

执笔作者：田普训（西安交通大学第一附属医院），林涛（四川大学华西医院）黄洪锋（浙江大学医学院附属第一医院），黄刚（中山大学附属第一医院），郑秉暄（西安交通大学第一附属医院）

通信作者：

薛武军（西安交通大学第一附属医院）

Email: xuwujun126@xjt.edu.cn

田普训（西安交通大学第一附属医院）

Email: yuantian@mail.xjtu.edu.cn

参编作者（按姓氏笔画排序）：林俊（首都医科大学附属北京友谊医院），王祥慧（上海市交通大学医学院附属瑞金医院），李宁（山西省第二人民医院），李杨（西安交通大学第一附属医院），

张雷（海军军医大学附属长海医院），张静（西安交通大学第一附属医院），苗芸（南方医科大学南方医院），朱兰（华中科技大学同济医学院附属同济医院），项和立（西安交通大学第一附属医院），谢续标（中南大学湘雅二医院）

主审专家：薛武军（西安交通大学第一附属医院），田野（首都医科大学附属北京友谊医院），寿张飞（树兰（杭州）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），王祥慧（上海市交通大学医学院附属瑞金医院），文吉秋（东部战区总医院），朱同玉（复旦大学附属中山医院），李宁（山西省第二人民医院），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（海军军医大学附属长海医院），陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院），苗芸（南方医科大学南方医院），林涛（四川大学华西医院），封卫毅（西安交通大学第一附属医院），赵明（南方医科大学珠江医院），赵洪雯（陆军军医大学第一附属医院），敖建华（中国人民解放军总医院），傅耀文（吉林大学白求恩第一医院），曾令霞（西安交通大学医学部公共卫生学院）

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南（2016版）. 器官移植. 2016. 7(5): 327-331.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版). 器官移植. 2019. 10(3): 213-226.
- [3] RODRÍGUEZ FABÁ O, BOISSIER R, BUDDE K, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. Eur Urol Focus. 2018. 4(2): 208-215.
- [4] KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009. 9 Suppl 3: S1-155.
- [5] WEBSTER A C, RUSTER L P, MCGEE R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2010,2010(1):CD003897.
- [6] HILL P, CROSS N B, BARNETT A N, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2017,1(1):CD004759.
- [7] BRENNAN D C, DALLER J A, LAKE K D, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med, 2006,355(19):1967-1977.
- [8] JONES-HUGHES T, SNOWSILL T, HAASOVA M, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2016. 20(62): 1-594.
- [9] 关兆杰, 刘杰, 钱雷, 等. 肾移植免疫诱导方案的比较研究. 中华器官移植杂志. 2019. 40(7): 419-422.
- [10] 石玉婷, 豆猛, 田普训, 等. 肾移植受者免疫风险分层评估标准的临床研究. 中华器官移植杂志, 2022,43(12):743-748.
- [11] PRATSCHKE J, DRAGUN D, HAUSER I A, et al. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. Transplant Rev (Orlando), 2016,30(2):77-84.
- [12] 中国医药生物技术协会移植技术分会, 上海市肾脏移植质控中心专家委员会. 肾移植后期抗体介导排斥反应防治专家共识. 中华医学杂志. 2022. 102(26): 1973-1981.

- [13] BROKHOF MM, SOLLINGER HW, HAGER DR, et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014. 97(6): 612-7.
- [14] ALI H, SOLIMAN KM, SHAHEEN I, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020. 52(4): 791-802.
- [15] CHEN G, GU J, QIU J, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transplant*, 2013,11(4):310-314.
- [16] 林凯临, 朱兰, 付程, 等. 抗胸腺细胞球蛋白与巴利昔单抗在DCD肾移植中有效性和安全性的配对研究. *中华医学杂志*. 2017. 97(2): 99-103.
- [17] 朱兰, 王志强, 冯豪, 等. 预致敏受者行死亡捐献供肾肾移植的处理策略及临床效果. *中华医学杂志*, 2019,99(12):895-900.
- [18] LIU Y, ZHOU P, HAN M, et al. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*, 2010,42(5):1667-1670.
- [19] SONG T, YIN S, LI X, et al. Thymoglobulin vs. ATG-Fresenius as Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol*, 2020,11:457.
- [20] WANG W, YIN H, LI X B, et al. A retrospective comparison of the efficacy and safety in kidney transplant recipients with basiliximab and anti-thymocyte globulin. *Chin Med J (Engl)*, 2012,125(6):1135-1140.
- [21] 李杨, 胡筱筠, 丁晨光等. T细胞多克隆抗体在公民逝世后器官捐献供肾肾移植中的效果分析. *器官移植*. 2020. 11(5): 566-571.
- [22] 赵艳霞, 赵风, 刘婷婷, 等. 不同免疫诱导方案对肾移植患者的临床疗效观察. *中国药物与临床*, 2022,22(7):626-630.
- [23] 陈莉萍, 莫春柏, 田军, 等. ATG-F单次大剂量与多次低剂量给药应用于肾移植诱导治疗的有效性和安全性. *中华器官移植杂志*, 2017,38(11):665-670.
- [24] 冯小芳, 闵敏, 左富姐, 等. 小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人T细胞猪免疫球蛋白在肾移植诱导治疗中的比较. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012,21(6):530-535.
- [25] ZHANG L, ZOU H, LU X, et al. Porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin depletes the lymphocyte population to promote successful kidney transplantation. *Front Immunol*, 2023,14:1124790.
- [26] 侯轶博, 昌盛, 陈松, 等. 不同免疫诱导治疗方案对活体亲属ABO血型不相容肾移植受者术后早期临床结局的影响. *中华器官移植杂志*, 44(10):620-627.
- [27] EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007. 357(25): 2562-75.
- [28] 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.
- [29] PASCUAL J, BERGER S P, WITZKE O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2018,29(7):1979-1991.

- [30] MONTERO N, QUERO M, MELILLI E, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*, 2019,103(10):2031-2056.
- [31] 中华医学会器官移植学分会. 中国肾移植受者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂临床应用专家共识. *中华器官移植杂志*,2017,38(7):430-435.
- [32] VINCENTI F, ROSTAING L, GRINYO J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 2016,374(4):333-343.
- [33] 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识. *中国医院用药评价与分析*,2021,21(12):1409-1424.
- [34] 潘晓鸣, 薛武军, 田普训, 等. 供者和供肾质量的评估及肾移植1084例的临床经验总结. *中华器官移植杂志*. 2018. 39(11): 645-650.
- [35] 王仁定, 何强, 吴建永, 等. 2520例次肾移植的临床分析. *中华器官移植杂志*. 2009. 30(12): 725-728.
- [36] 巢志复, 何小舟, 车文骏, 等. 尸体肾移植1210例总结分析. *中华泌尿外科杂志*. 2005. 26(10): 659-662.
- [37] 于立新, 徐健, 叶桂荣, 等. 肾移植2123例临床总结. *中华外科杂志*. 2002. 40(04): 248-250.
- [38] 田普训, 薛武军, 丁小明, 等. 影响肾移植受者长期存活的多因素分析——单中心989例经验总结. *中华器官移植杂志*. 2012. 33(12): 706-709.
- [39] 郑克立, 吴培根, 朱兰英, 等. 尸肾移植术1501例总结. *中华器官移植杂志*. 2000. 21(01): 14-16.
- [40] 李香铁, 李慎勤, 刘少鸽, 等. 肾移植术1 053例次总结. *中华器官移植杂志*. 2003. 24(03): 136-138.
- [41] 薛武军, 田普训, 潘晓鸣, 等. 肾移植1 140例次总结. *中华器官移植杂志*. 2001. 22(04): 198-200.
- [42] 陈立中, 陈国栋, 王长希, 等. 尸肾移植1806例效果分析. *中华泌尿外科杂志*. 2006. 27(03): 166-170.
- [43] KIBERD BA, LAWEN J, FRASER AD, et al. Early Adequate Mycophenolic Acid Exposure is Associated with Less Rejection in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation Official Journal of the American Society of Transplantation & the American Society of Transplant Surgeons*. 2015. 4(7): 1079-1083.
- [44] WENHAN, PENG, GUANGJUN, et al. Short-Term Intensified Dosage Regimen of Mycophenolic Acid is Associated with Less Acute Rejection in Kidney Transplantation from Donation after Circulatory Death. *UROLOGIA INTERNATIONALIS*. 2018 .
- [45] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会, 上海医药行业协会等. 中国肝、肾移植受者霉酚酸类药物应用专家共识(2023版). *上海医药*. 2023. 44(19): 3-19,47.
- [46] 广东省药学会. 肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识. *今日药学*. 2022. 32(11): 801-816.
- [47] JU M K, HUH K H, PARK K T, 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.
- [48] 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.
- [49] 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.

- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 刘龙山, 李军, 傅茜, 等. 咪唑立宾联合他克莫司和糖皮质激素在亲属活体肾移植术后初始用药的研究. 中华器官移植杂志, 2019, 40(4): 226-230.
- [53] MACDONALD A S. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*, 2001, 71(2): 271-280.
- [54] KAHAN B D. Two-year results of multicenter phase III trials on the effect of the addition of sirolimus to cyclosporine-based immunosuppressive regimens in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2003, 35(3 Suppl): 37S-51S.
- [55] 张伟杰, 王海灏, 明长生, 等. 西罗莫司在肾移植后初始免疫抑制治疗中的应用. 中华器官移植杂志, 2007, 28(3): 171-173.
- [56] 田普训, 薛武军, 丁小明, 等. 肾移植后不同免疫抑制方案的效果及不良反应的临床分析. 中华器官移植杂志, 2011, 32(4): 201-204.
- [57] UTECHT KN, HILES JJ, KOLESAR J. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2006. 63(23): 2340-8.
- [58] BRUNET M, VAN GELDER T, ÅSBERG A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus- Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019. 41(3): 261-307.
- [59] SOPHIA L, KONSTANTINOS P, ALIKI I, et al. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation. *Clinical & developmental immunology*. 2013. 2013: 849835.
- [60] WIEBE C, GIBSON IW, BLYDT-HANSEN TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012. 12(5): 1157-1167.
- [61] RICHARD J B, PATRICK B M, RAJAN K P, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrology*. 2017. 18(1): 174.
- [62] FINE RN, BECKER Y, DE-GEEST S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009. 9(1): 35-41.
- [63] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(1): 13-58.
- [64] BERGAN S, BRUNET M, HESSELINK D A, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 150-200.
- [65] GASTON R S, KAPLAN B, SHAH T, et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticcept trial. *Am J Transplant*, 2009, 9(7): 1607-1619.

- [66] VAN GELDER T, SILVA H T, DE FIJTER J W, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*, 2008,86(8):1043-1051.
- [67] KUYPERS D R, EKBERG H, GRINYÓ J, et al. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*, 2009,48(5):329-341.
- [68] GOURISHANKAR S, HOUDE I, KEOWN P A, et al. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010,5(7):1282-1289.
- [69] FU L, HUANG Z, SONG T, et al. Short-term therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid reduces infection: a prospective, single-center cohort study in Chinese living-related kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2014,16(5):760-766.
- [70] LUTZT W, MARIA S, VICTORW A, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2002. 13(3): 759-768.
- [71] KIKUCHI M, TANAKA M, TAKASAKI S, et al. Comparison of PETINIA and LC-MS/MS for determining plasma mycophenolic acid concentrations in Japanese lung transplant recipients. *J Pharm Health Care Sci*, 2018,4:7.
- [72] SCHÜTZ E, SHIPKOVA M, ARMSTRONG V W, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new MPA metabolites. *Transplant Proc*, 1998,30(4):1185-1187.
- [73] 李佳, 孙萍萍, 傅茜, 等. 高效液相色谱法与酶放大免疫测定法检测肾移植后血麦考酚酸浓度的比较. *中华器官移植杂志*, 2014,35(9):528-532.
- [74] WEBER L T, SHIPKOVA M, ARMSTRONG V W, et al. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem*, 2002,48(3):517-525.
- [75] 祝藩原, 曾力, 温燕, 等. 肾移植受者将环孢素A转换为他克莫司治疗的三年疗效分析. *中华器官移植杂志*. 2011. 32(9): 527-530.
- [76] 李杨, 薛武军, 田普训, 等. 肾移植后三联免疫抑制方案内环孢素A与他克莫司相互转换的回顾性分析. *中华器官移植杂志*. 2012. 33(6): 327-330.
- [77] 石炳毅, 韩文科, 张小东, 等. 肾移植术后将环孢素A切换为他克莫司缓释胶囊的临床研究. *中华器官移植杂志*. 2014. 35(2): 77-81.
- [78] 潘国政, 戴帅, 邱成, 等. 肾移植术后减量他克莫司联合加量吗替麦考酚酯的疗效和安全性. *器官移植*, 2016,7(2):124-127.
- [79] PLISZCZYNSKI J, KAHAN B D. Better actual 10-year renal transplant outcomes of 80% reduced cyclosporine exposure with sirolimus base therapy compared with full cyclosporine exposure without or with concomittant sirolimus treatment. *Transplant Proc*, 2011,43(10):3657-3668.
- [80] 朱兰, 丁韬, 王筱啸, 等. 肾移植受者西罗莫司联合小剂量环孢素转换治疗的五年临床观察. *中华医学杂志*. 2016. 96(20): 1556-1561.

- [81] ZHENG X, ZHANG W, ZHOU H, et al. A multi-center randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of early conversion to a low-dose calcineurin inhibitor combined with sirolimus in renal transplant patients. *Chin Med J (Engl)*, 2023,136(5):607-609.
- [82] 张健, 林俊, 田野, 等. 西罗莫司联合低剂量钙调磷酸酶抑制剂在扩大标准供者供肾移植中的临床研究. *中华器官移植杂志*, 2019,40(10):606-609.
- [83] ZOU Z Y, DAI L R, HOU Y B, et al. Sirolimus in combination with low-dose extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients. *Front Med (Lausanne)*, 2023,10:1281939.
- [84] 黄洪锋, 谢文卿, 吴建永, 等. 西罗莫司在肾移植术后早期计划性切换的前瞻性对照研究. *中华医学杂志*. 2014. 94(42): 3293-3297.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 费爽, 王子杰, 陈浩, 等. 四联低剂量免疫抑制方案在肾移植术后早期应用研究. *中华器官移植杂志*, 2020,41(03):174-179.
- [90] 索敬钧, 杨青彦, 李涛, 等. 含西罗莫司的四联免疫抑制剂方案对肾移植术后患者肾功能、T淋巴细胞亚群及预后的影响. *国际医药卫生导报*, 2022,28(06):752-755.
- [91] 钱卿, 范敏, 薛冬, 等. 西罗莫司四联免疫抑制治疗方案在肾移植术后初期的疗效及不良反应研究. *中南药学*, 2022(008):020.
- [92] 中华医学会器官移植学分会. 肾移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范(2019版). *器官移植*. 2019. 10(5): 521-525.
- [93] GONWA T A, MAI M L, SMITH L B, et al. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody. *Clin Transplant*, 2002,16(2):144-149.
- [94] LIU Y, LIU H, SHEN Y, et al. Delayed Initiation of Tacrolimus Is Safe and Effective in Renal Transplant Recipients With Delayed and Slow Graft Function. *Transplant Proc*, 2018,50(8):2368-2370.
- [95] VAN GELDER T, SILVA HT, DE FIJTER H, et al. How delayed graft function impacts exposure to mycophenolic acid in patients after renal transplantation. *THERAPEUTIC DRUG MONITORING*. 2011. 33(2): 155-164.
- [96] C D, W X, P T, et al. Outcomes of standard dose EC-MPS with low exposure to CsA in DCD renal transplantation recipients with DGF. *International journal of clinical practice Supplement*. 2015. (183): 8-15.

- [97] BAMOULID J, STAECK O, HALLECK F, KHADZHYNOV D, et al. Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. *European urology supplements : official journal of the European Association of Urology*. 2016. 15(9): 415-429.
- [98] BAMOULID J, STAECK O, HALLECK F, et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*. 2015. 28(8): 891-900.
- [99] HALLER MC, ROYUELA A, NAGLER EV, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 2016(8): CD005632.
- [100] SYKES M. Immune Tolerance in Recipients of Combined Haploidentical Bone Marrow and Kidney Transplantation. *other*. 2015. 50(Suppl 2).
- [101] LAFTAVI MR, SHARMA R, FENG L, et al. Induction therapy in renal transplant recipients: a review. *Immunol Invest*. 2014. 43(8): 790-806.
- [102] 吴珊, 于金宇, 傅耀文. Banff-2017移植肾病理分类方案修订解读. *实用器官移植电子杂志*,2019,7(5):352-355.
- [103] 郭晖. 移植肾T细胞介导的排斥反应的病理学. *器官移植*,2021,12(2):134-142.
- [104] 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. *Transplant Direct*, 2022,8(4):e1305.
- [105] 石炳毅, 李宁. 肾移植排斥反应临床诊疗技术规范(2019版). *器官移植*. 2019. (5): 505-512.
- [106] ZHANG R. Clinical Management of Kidney Allograft Dysfunction. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*. 2014. 4(2): 7-14.
- [107] JAMALBAMOULID, OLIVERSTAECK, THOMASCRÉPIN, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017. (10): 32.
- [108] LEFAUCHEUR C, LOUIS K, MORRIS A B, et al. Clinical recommendations for posttransplant assessment of anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) donor-specific antibodies: A Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk consensus document. *Am J Transplant*, 2023,23(1):115-132.
- [109] SCHINSTOCK C A, MANNON R B, BUDDE K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 2020,104(5):911-922.
- [110] LUCAS J G, CO J P, NWAOGWUGWU U T, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opin Pharmacother*, 2011,12(4):579-592.
- [111] VAN DH, M. WF, KAMBUROVA EG, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION*. 2015. 15(2): 407-416.
- [112] PETER W N. What have we learned about how to prevent and treat antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION*. 2020. 20 Suppl 4: 12-22.
- [113] ROBERTS DM, JIANG SH, CHADBAN SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012. 94(8):

775-83.

[114] SÜSAL C C, KRAFT L, ENDER A, et al. Blood group-specific apheresis in combination with daratumumab as a rescue therapy of acute antibody-mediated rejection in a case of ABO- and human leukocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *SAGE Open Med Case Rep*, 2023,11:2050313X231211050.

[115] RODRIGUEZ-RAMIREZ S, AL JURDI A, KONVALINKA A, et al. Antibody-mediated rejection: prevention, monitoring and treatment dilemmas. *Curr Opin Organ Transplant*. 2022. 27(5): 405-414.

[116] SETHI S, JORDAN S C. Novel therapies for treatment of antibody-mediated rejection of the kidney. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023,28(1):29-35.

[117] HART A, SINGH D, BROWN S J, et al. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant*, 2021,35(7):e14320.

[118] 王仁定, 吴建永, 王逸民, 等. 肾移植急性排斥后环孢素换成他克莫司对移植肾的影响. *中华肾脏病杂志*. 2009. (7): 5.

