· 临床研究 ·

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

刘龙山 李军 傅茜 姜佳佳 张桓熙 邓荣海 邓素雄 陈国栋 邱江 王长希
中山大学附属第一医院器官移植中心，广州 510080
通信作者：王长希，Email：wcx6363@163.com

【摘要】 目的 评估咪唑立宾(MZR)在亲属活体肾移植术后初始免疫抑制治疗中的有效性和安全性。**方法** 选取本中心 2015 年 10 月至 2017 年 10 月首次亲属活体肾移植受者 22 例，给予抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)或巴利昔单抗诱导，咪唑立宾(3～4 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)联合他克莫司和糖皮质激素三联免疫抑制方案，观察受者术后 1 年受者/移植肾存活率、急性排斥反应(AR)及不良反应(包括 BK 病毒/CMV 病毒感染、高尿酸血症等)。**结果** 术后 1 年受者/移植肾存活率均为 100%，移植肾功能良好，血肌酐水平稳定。急性排斥 5 例(22.7%)，BK 尿症 8 例(36.4%)，CMV 血症 1 例(4.5%)，其他感染 4 例(18.2%)，胃肠道不良反应 3 例(13.6%)，最主要副作用为高尿酸血症，药物可控。**结论** 咪唑立宾在亲属活体肾移植术后初始用药疗效较好，但急性排斥发生率较高。咪唑立宾在肾移植 BK 病毒感染预防中的作用尚需进一步研究。

【关键词】 肾移植；咪唑立宾；急性排斥反应

基金项目：广东省科技计划项目(2014B020212006、2015B020226002、2017A020215012)，广东省自然科学基金(2018A030313016、2015A030313135)，广东省器官捐献与移植免疫重点实验室基金(2013A061401007)

DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.04.008

Efficacy and safety of initial-dose mizoribine plus tacrolimus and corticosteroids in living-related renal transplant recipients

Liu Longshan, Li Jun, Fu Qian, Jiang Jiajia, Zhang Huanxi, Deng Rongha, Wu Chenglin, Fei Jiguang, Deng Suxiong, Chen Guodong, Huang Gang, Qiu Jiang, Chen Lizhong, Wang Changxi
Organ Transplant Center, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, *China*
Corresponding author: Wang Changxi, Email: wcx6363@163.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of mizoribine (MZR) in initial immunosuppression in living-related renal transplant recipients. **Methods** From October 2015 to October 2017, twenty-two patients undergoing initial living-related renal transplantation received MZR (3-4 mg/kg/d) plus tacrolimus and corticosteroid. During a follow-up period of 12 months, patient/graft survival, incidence of acute rejection and adverse events were observed. **Results** There was no onset of graft loss and death and acute rejection rate was 22.7%. Renal allograft function remained stable. The incidence rate of cytomegaloviral infection was 4.5% and no CMV disease occurred. The incidence of BKV viruria was 36.4% and the infection rate was 18.2%. Digestive symptoms occurred ($n = 3$, 13.6%). The major side effect of hyperuricemia could be controlled without reduction or withdrawal of MZR. **Conclusions** Excellent graft survival can be achieved when using MZR as initial immunosuppression in living-donor renal transplant recipients, yet the incidence of acute rejection remains high. Further study is required for determining the effect of MZR in the prevention of BK viral infection during renal transplantation.

【Key words】 Kidney transplantation; Mizoribine; Acute rejection

Fund program: Science & Technology Planning Project of Guangdong Province (2014B020212006, 2015B020226002 & 2017A020215012); Guangdong Natural Science Foundation (2018A030313016 & 2015A030313135); Guangdong Provincial Key Laboratory on Organ Donation & Transplant Immunology (2013A 061401007)

DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.04.008

咪唑立宾(mizoribine，MZR)是一种从霉菌 Eupenicilliumbrefeldianum M-2166 株培养液分离的咪唑核苷物[1]。作为嘌呤合成抑制剂，MZR 选择性抑制 T、B 淋巴细胞增殖，同时抑制机体的细胞免

疫和体液免疫,从而发挥免疫抑制作用[2]。1984 年在日本被批准上市用于预防肾移植排斥反应。我国应用也较多,多数是肾移植稳定期受者的转换用药[3-4],也有报道其作为初始用药的疗效[5-6]。日本有较多咪唑立宾初始用药的肾移植临床研究,但多数联合环孢素 A,且部分研究未使用免疫诱导,急性排斥发生率较高[7-8]。本研究初步探讨在免疫诱导前提下,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疗效和安全性。

资料与方法

一、受者资料

前瞻性、开放、单臂临床研究。入选标准:(1)首次接受亲属活体肾移植;(2)受者年龄 18～65 岁,性别不限;(3)自愿参加试验并签署知情同意书。排除标准:(1)曾接受过同种异体肾移植;(2)孕妇、哺乳期妇女或不愿在研究期间采用适当避孕方法的妇女;(3)同时接受联合器官移植;(4)活动性感染;(5)急性肝炎患者或肝功能异常值大于正常值 2 倍以上;(6)过去 5 年中有恶性肿瘤病史者;(7)血红蛋白低于 50g/L;(8)患有任何类型的精神病疾患;(9)严重的心脏疾患伴心功能异常者;(10)患有严重胃肠道疾患者,有活动性消化性溃疡病者;(11)高度过敏体质或者有严重过敏史者;(12)同时参加其他研究试验或接受禁忌的免疫抑制治疗。本研究方案通过中山大学附属第一医院医学伦理委员会审批,所有受者签署知情同意书。

2015 年 10 月至 2017 年 10 月期间共入组符合标准的肾移植受者 22 例。男性 19 例,女性 3 例;年龄(31.9 ± 8.3)岁(19～56 岁);体重(57.2 ± 8.3)kg(41.0～79.0 kg);原发病均为慢性肾小球肾炎。移植前合并糖尿病 1 例(4.5%)、乙型肝炎 7 例(31.8%)、丙型肝炎 2 例(9.1%)。术前血肌酐(Scr)(1 108.6 ± 351.7)μmol/L (484～1 915 μmol/L),术前尿酸(UA)(405.0 ± 125.9)μmol/L(124～555)μmol/L,术前透析 16 例(72.7%)。供肾来自父母 19 例(86.4%)、兄弟/姐妹(非双胞胎)2 例(9.1%)、堂/表兄弟姐妹 1 例(4.5%)。

二、免疫抑制方案

免疫诱导采用抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)或巴利昔单抗。ATG 用法用量:静脉滴注,50 mg/d,术中及术后第 1、2 天,连续 3 d。巴利昔单抗用法用量:静脉滴注,20 mg/d,术中及术后第 4 天。

维持性免疫抑制方案采用咪唑立宾(MZR)联合他克莫司和糖皮质激素。MZR 用法用量:按照 3～4 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 口服给药,一日 2 次;体重≤50 kg 时,每次用量 75 mg;体重>50 kg 时,每次用量 100 mg;发生不良反应时,可酌情减量或停药。他克莫司起始用量 0.1～0.15 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,谷浓度在术后 3 个月内维持 6～8 ng/ml,术后 3 个月以后维持 5～7 ng/ml。糖皮质激素用法用量:术中及术后第 1、2 天,静脉滴注甲泼尼龙 500 mg/d;随后改为口服泼尼松 30 mg/d,每日 1 次,每周递减 5 mg,维持在 5～10 mg/d。

三、监测项目及评估指标

所有受者均随访 12 个月,随访点为肾移植术当天,第 1、2 周及第 1、2、3、6、9、12 个月。除常规生命体征和实验室检查,在术后第 1、3、6、9、12 个月等时间点检测血液和尿液的巨细胞病毒(CMV)-DNA 和 BK 病毒(BKV)-DNA 拷贝水平,病情需要时行移植肾穿刺活检。主要有效性终点为术后 12 个月内的急性排斥发生率,次要疗效指标包括术后 6 个月、12 个月的受者和移植肾存活率。安全性评估包括腹泻、白细胞减少症、高尿酸血症以及 CMV、BKV 感染等发生率。

四、急性排斥反应诊断标准

包括临床诊断和病理诊断。若在 72 h 内血肌酐升高超过 20%则怀疑为急性排斥反应,予移植肾超声检查,必要时行移植肾穿刺活检。活检证实的急性排斥(BPAR)需要由病理医生根据分类标准(1997 版及随后更新)诊断[9-12]。若无活检证实,急性排斥需在排除其他导致肌酐升高原因的基础上诊断。

五、统计学处理

使用统计软件 IBM SPSS 25.0 版(美国纽约 IBM 公司)。正态分布计量资料以 Mean ± SD 表示,计数资料以例数和百分比表示,治疗前后的比较采用重复测量资料方差分析,组间比较采用卡方检验。若无特殊说明,统计使用双侧检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

一、受者一般情况

肾冷缺血时间(2.6 ± 0.6)h,热缺血时间(2.4 ± 1.9)min。术后 12 个月内,咪唑立宾平均使用剂量为(3.3 ± 0.74)$mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。免疫诱导采用 ATG 10 例,巴利昔单抗 12 例。

二、有效性评价

术后 12 个月随访期间,受者和移植肾存活率

100%。所有移植肾功能良好，血肌酐水平稳定（表 1）。发生急性排斥反应 5 例，其中 4 例活检病理诊断，1 例临床诊断。5 例 AR 中，1 例术后第 9 天因腹痛将咪唑立宾改为麦考酚酸钠，术后 5 个月发生临界 T 细胞排斥。按全分析集统计，急性排斥反应发生率 22.7%；按符合方案分析集统计，急性排斥反应发生率 18.2%。进一步亚组分析，ATG 免疫诱导组 1 例发生排斥反应（1/10，10%），巴利昔单抗免疫诱导组 4 例发生排斥反应（4/12，33.3%）；两组急性排斥反应发生率有差异，但差异无统计学意义（$P=0.323$）。

表 1 22 例肾移植受者的血肌酐、尿酸和白细胞计数（Mean ± SD）

术后时间（d）	血清肌酐（μmol/L）	血尿酸（μmol/L）	白细胞计数（$\times 10^9$/L）
0	1108.6 ± 351.7	405.0 ± 125.9	5.3 ± 0.29
90	149.7 ± 32.6[a]	360.7 ± 79.1	7.7 ± 0.66
180	139.9 ± 28.8[a]	366.4 ± 80.7	7.7 ± 0.51[a]
365	146.1 ± 37.9[a]	382.6 ± 93.7	7.7 ± 0.49[a]

注：[a]与 0 d 比较 $P<0.05$

5 例 AR 中，2 例分别在术后 3 个月和 5 个月发生临界 T 细胞排斥；1 例在术后 2 周临床诊断排斥，予以甲泼尼龙和/或 ATG 冲击治疗后逆转；2 例抗体介导的排斥反应（AMR）。2 例 AMR 受者中，1 例术前群体反应抗体（PRA）阴性，术后 1 周新生强阳性 HLA-II 类供体特异性抗体（DSA）、病理诊断 AMR，予血浆置换、丙种球蛋白、硼替佐米等治疗，DSA 逐渐降低，术后 10 个月转阴；1 例术前 HLA-I 类抗体弱阳性，排除 DSA，淋巴细胞毒（CDC）实验阴性，术后 3 周发生 AMR（无 DSA），予甲泼尼龙、丙种球蛋白、利妥昔单抗等治疗后，抗 HLA 抗体术后 8 个月转阴。

三、安全性评价

8 例（36.4%）尿 BK-DNA 阳性，其中 1 例合并血 BK-DNA 阳性；3 例（13.6%）尿 BK-DNA＞107 拷贝数，1 例（4.5%）血 BK-DNA＞10^4 拷贝数；CMV 血症（CMV-DNA＞5×10^2 拷贝数）1 例（4.5%）；以上受者未予特殊处理，自行恢复正常。其他感染 4 例（18.2%），其中肺部感染 3 例（13.6%）、尿路感染 1 例（4.5%）。3 例出现消化道症状：突发腹痛 1 例（4.5%），咪唑立宾改为麦考酚酸钠症状消失；腹泻 2 例（9.1%），予蒙脱石散和双歧杆菌等治疗后缓解。术后血尿酸平均值先下降后上升（表 1），17 例术后使用单一降尿酸药物（非布司他、别嘌醇或苯溴马隆）干预后，血尿酸水平可降至正常水平或正常上限。白细胞减少症 1 例（4.5%），减少咪唑立宾剂量后恢复正常，未发生急性排斥反应。

6 例咪唑立宾改为麦考酚酸钠，换药原因：急性排斥反应 3 例，腹痛 1 例，血肌酐下降缓慢 1 例，受者要求更换 1 例；其中 3 例术后 1 个月内换药，1 例术后 3 个月换药，1 例术后 1 年换药。

讨 论

本研究发现，亲属活体肾移植受者在 ATG 或巴利昔单抗免疫诱导的情况下，咪唑立宾联合他克莫司和糖皮质激素三联用药，受者和移植肾 1 年存活率 100%，移植肾功能稳定；但急性排斥反应发生率较高，按全分析集和符合方案分析集统计，发生率分别为 22.7%和 18.2%，高于国内既往报道的传统肾移植受者采用咪唑立宾做初始用药的急性排斥反应发生率（5.8%～11.0%）[3-4]。本中心同期采用吗替麦考酚酯或麦考酚钠肠溶片做初始免疫抑制剂的 138 例亲属活体肾移植受者，受者和移植肾存活率 99.3%，急性排斥反应发生率 8.7%（12/138）。进一步按免疫诱导做组间分析，两组间虽无统计学差异，但巴利昔单抗组急性排斥反应发生率明显高于 ATG 组（33.3%和 10%，$P=0.323$），并且巴利昔单抗组 1 例受者在术后 1 周新生强阳性 DSA 并介导急性 AMR。结合以上结果，肾移植术后应谨慎采用咪唑立宾做初始用药，必要时联合 ATG 免疫诱导则更有效。5 例发生急性排斥反应的受者中，1 例在咪唑立宾转换麦考酚酸钠之后发生；另外 4 例在使用咪唑立宾时发生，其中术后 1 个月内 3 例、术后 3 个月 1 例。一定程度上提示，术后 1 个月之后再转换咪唑立宾可能更安全。

有研究显示，MZR 可有效降低肾移植受者 CMV 和 BKV 相关事件发生率[7-8, 13]。MZR 结构与抗病毒药物利巴韦林相似，体外实验发现其具有抑制病毒增殖的作用，体内可能在 CMV 感染初始阶段发挥抑制作用，继而降低 CMV 体内感染的频率和严重程度，并呈剂量-效应关系[8, 14]。在使用高剂量 MZR（6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$）的临床研究中，MZR 降低亲属活体肾移植术后 CMV 相关事件发生[8, 13]。国内尽管很少使用高剂量 MZR，但也有报道在肾移植术后 6 个月内未发生 CMV 感染[6]。本研究咪唑立宾平均剂量 3.3 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，在严密、规律监测 CMV-DNA 情况下，发现术后 1 年内 CMV 血症发生率 4.5%，本组受者术后常规采用更昔洛韦或缬

更昔洛韦的 CMV 预防方案。

BK 病毒感染是导致移植肾功能不全甚至功能丧失的重要原因之一。国外研究表明，肾移植术后 1 年 BK 尿症、BK 血症和 BK 移植肾病（BKVAN）发生率分别为 30%、13%和 8%[15]；本中心研究显示，以上发生率分别为 43.2%～45.6%、16.6%～22.2%和 3.1%～5.6%[16-17]。BK 病毒感染一旦发生，除了调整免疫抑制治疗方案，尚无有效的抗 BK 病毒药物。近几年来，咪唑立宾在肾移植术后 BK 病毒感染防治中的作用颇受关注。国内新近研究表明，转换使用咪唑立宾有助于肾移植 BK 病毒感染的治疗，而不增加排斥风险[18-20]。本研究严密随访监测 BK-DNA 拷贝数，BK 尿症发生率 36.4%，多数受者（5/8，62.5%）BK-DNA 拷贝数较低（$<2\times10^5$），BK 血症发生率 4.5%，未见 BK 移植肾病。与以上既往研究比较，本组受者 BK 尿症降低不明显，BK 血症则明显减少；本研究样本小，咪唑立宾在肾移植术后 BK 病毒感染预防中的作用尚需进一步研究。

与麦考酚酸类药物比较，咪唑立宾导致胃肠道异常、白细胞减少、肝功能异常和病毒感染等副作用的发生率较低；并且霉酚酸转换咪唑立宾能明显改善肾移植受者的胃肠道不良反应[3-4, 21-22]。本组观察胃肠道不良反应少，但有 1 例受者术后连续几天腹痛发作，排除其他原因后将咪唑立宾改为麦考酚酸钠，腹痛消失，考虑腹痛与咪唑立宾有关。1 例轻度白细胞减少症，减少咪唑立宾剂量后恢复正常，不影响继续用药。MZR 最主要的副作用是引起血尿酸水平升高，这是因为 MZR 抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶（IMPDH）活性，鸟嘌呤和黄嘌呤核苷增加，从而使黄嘌呤增加，导致尿酸增加。本研究严密随访监测受者的血尿酸水平，发现血尿酸在术后先降低后又升高，使用单一降尿酸药物（别嘌呤、苯溴马隆或非布司他）治疗后，血尿酸维持在正常水平或正常上限左右，血尿酸长期变化有待进一步随访观察。

咪唑立宾用药剂量和时机值得进一步讨论。在日本一项多中心临床研究中，使用 MZR 3 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 或 3～5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 时，术后 3 个月急性排斥反应发生率分别为 35.9%和 34.1%；使用 MZR 5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 时，急性排斥反应发生率为 15%[23]。国内 MZR 常用剂量为 100～200 mg/d，文献报道的急性排斥反应发生率并没有日本研究的那么高，这可能与受者免疫风险、免疫诱导方案以及联合使用的其他免疫抑制剂（环孢素 A 或他克莫司）等密切相关。国内有学者认为增加 MZR 剂量，急性排斥反应发生率不会显著降低，反而增加了副作用[24]。实际上，治疗药物浓度监测（TDM）对于决定咪唑立宾剂量将起到重要作用。咪唑立宾治疗窗窄，疗效和安全性与其血药浓度密切相关[25]。综合国外现有研究，移植肾功能稳定受者的咪唑立宾血清谷浓度可维持在 1～3 mg/L；但结合我们的药动学研究及临床疗效观察，我国当前给药剂量下 MZR 治疗窗血清谷浓度的下限在 0.5 mg/L 左右[26-27]。MZR 直接经肾排泄，术后移植肾功能恢复缓慢者，应注意调整咪唑立宾剂量，或待移植肾功能稳定以后再使用咪唑立宾，更利于 MZR 药动学稳定和 TDM 指导用药。

综上所述，本研究发现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，受者和移植肾生存率 100%，急性排斥反应发生率较高，BK 尿症无明显降低而 BK 血症减少，CMV 感染发生率低，使用单一降尿酸药物可有效控制血尿酸水平。本研究单中心、样本小，需要更大样本研究和更长时间随访。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil[J]. Curr Med Chem, 1999, 6(7): 575-597.

[2] Kamada H, Inoue N, Takaoka Y, et al. Effect of mizoribine on effector T cell-mediated immune responses in mice [J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(9): 1136-1140. DOI: 10.1248/bpb.19.1136.

[3] 韩澍，郑鳕洋，王立明，等. 肾移植后因免疫抑制剂的不良反应转换应用咪唑立宾的效果[J]. 中华器官移植杂志，2011，32(4)：209-212. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.04.004.

[4] 石炳毅，邱建新，眭维国，等. 肾移植受者使用霉酚酸出现胃肠道症状时转换咪唑立宾治疗的多中心疗效观察研究[J]. 中华器官移植杂志，2017，38(12)：708-713. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.12.002.

[5] 晏强，陈怀周，蒋玉红，等. 咪唑立宾在临床肾移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志，2008，29(1)：14-15. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2008.01.004.

[6] 陈莉萍，刘磊，钱叶勇，等. 肾移植后早期应用咪唑立宾的有效性及安全性[J]. 中华器官移植杂志，2012，33(1)：18-21. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.01.005.

[7] Nishimura K, Uchida K, Yuzawa K, et al. Excellentresults with high-dose mizoribine combined with cyclosporine, corticosteroid, and basiliximab in renal transplant recipients: multicenter study in Japan[J]. Transplant Proc, 2012, 44(1): 147-149. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.015.

[8] Yoshimura N, Ushigome H, Akioka K, et al. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(1): 127-

133. DOI: 10.1007/s10157-012-0669-4.

[9] Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology[J]. Kidney Int, 1999, 55(2): 713-723. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x.

[10] Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 Meeting Report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions[J]. Am J Transplant, 2014, 14(2): 272-283. DOI: 10.1111/ajt.12590.

[11] Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials[J]. Am J Transplant, 2018, 18(2): 293-307. DOI: 10.1111/ajt.14625.

[12] Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology[J]. Am J Transplant, 2017, 17(1): 28-41. DOI: 10.1111/ajt.14107.

[13] Harada S, Nakamura T, Ushigome H, et al. Beneficialeffects of high-dose mizoribine on abo-incompatible living-related kidney transplantation: two-year results by a japanese multicenter study[J]. Transplant Proc, 2017, 49(5): 967-970. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.033.

[14] Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, et al. Novelanticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 333(3): 816-821. DOI: 10.1124/jpet.109.160630.

[15] Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7): 488-496. DOI: 10.1056/NEJMoa020439.

[16] Huang G, Zhang L, Liang X, et al. Riskfactors for BK virus infection and BK virus-associated nephropathy under the impact of intensive monitoring and pre-emptive immunosuppression reduction [J]. Transplant Proc, 2014, 46(10): 3448-3454. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.08.036.

[17] Huang G, Chen L, Qiu J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course [J]. Clin Transplant, 2010, 24(5): 599-609. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01141.x.

[18] 陈传宝，王小平，韩明，等. 肾移植术后咪唑立宾转换治疗对BK病毒感染的影响[J]. 中华器官移植杂志，2017，38(7)：403-407. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.07.004.

[19] 李宁，王明君，郭文萍，等. 咪唑立宾在肾移植后BK病毒感染防治中的疗效观察[J]. 中国药物与临床，2018，18(3)：419-421. DOI：10.11655/zgywylc2018.03.040.

[20] Yuan X, Chen C, Zheng Y, et al. Conversionfrom mycophenolates to mizoribine is associated with lower bk virus load in kidney transplant recipients: a prospective study[J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3356-3360. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.059.

[21] Yoshimura N, Ushigome H, Matsuyama M, et al. The Efficacyand safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy treatment[J]. Transplant Proc, 2012, 44(1): 140-143. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.009.

[22] Shi Y, Liu H, Chen XG, et al. Comparison of mizoribine and mycophenolate mofetil with a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in living-donor kidney transplantation recipients: a retrospective study in China[J]. Transplant Proc, 2017, 49(1): 26-31. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.10.018.

[23] Akiyama T, Okazaki H, Takahashi K, et al. Mizoribine in combination therapy with tacrolimus for living donor renal transplantation: analysis of a nationwide study in Japan[J]. Transplant Proc, 2005, 37(2): 843-845. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.288.

[24] 陈怀周，眭维国，谢申平，等. 不同剂量咪唑立宾在临床肾移植中的应用研究[J]. 中华器官移植杂志，2011，32(7)：403-406. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.07.007.

[25] Amemiya H, Suzuki S, Niiya S, et al. Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on survival of dog renal allografts [J]. Transplantation, 1988, 46(5): 768-771.

[26] 陈攀，傅茜，黄秋玲，等. 咪唑立宾治疗药物监测在肾移植术后患者中的应用进展[J]. 中国药理学通报，2017，33(7)：896-899. DOI：10.3969/j.issn.1001-1978.2017.07.003.

[27] Liu L, Ren B, Zhang H, et al. Populationpharmacokinetic analysis of mizoribine in chinese renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2018, 50(8): 2392-2397. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.030.

（收稿日期：2018-11-02）