

肾移植受者免疫抑制方案的优化

董震 王洪阳

【摘要】 随着手术技术的成熟与发展，以及围手术期管理水平的提高，肾移植手术成功率显著提高。但由于供受者在遗传性与抗原性上存在的明显差异，会导致肾移植术后发生排斥反应，影响移植物的存活。免疫抑制是治疗排斥反应的重要手段，对减少排斥反应发生，提高移植物存活率具有重要意义。但免疫抑制药在减少排斥反应的同时会引起感染、心血管疾病、肿瘤等并发症，严重影响患者的生活质量，甚至可能导致患者死亡。合理地选择免疫抑制药，不断优化受者免疫抑制方案，对改善受者和移植肾的存活具有重要意义。因此，本文就器官移植发展史、免疫诱导治疗、免疫维持治疗进行评述，探讨肾移植受者免疫抑制方案优化取得的进展，以期为改善肾移植预后提供参考。

【关键词】 肾移植；免疫抑制药；免疫诱导；免疫维持；感染；糖皮质激素；钙调磷酸酶抑制剂；抗增殖类药物

【中图分类号】 R617,R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0006-05

Optimization of immunosuppressive regimen for kidney transplant recipients Dong Zhen, Wang Hongyang. Department of Kidney Transplantation, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China
Corresponding author: Dong Zhen, Email: dong266000@163.com

【Abstract】 With the maturity and development of surgical techniques, as well as the improvement of perioperative management level, the success rate of kidney transplantation has been significantly improved. However, due to evident differences in heredity and antigenicity between donors and recipients, rejection will occur after kidney transplantation, which will affect the survival of renal grafts. Immunosuppression is an important treatment for rejection, which is of significance to reduce the risk of rejection and enhance graft survival rate. Nevertheless, immunosuppressants may cause multiple complications while lowering the incidence of rejection, such as infection, cardiovascular diseases and tumors, etc., which seriously affect the quality of life of patients and may even lead to their death. Reasonable selection of immunosuppressants and continuous optimization of immunosuppressive regimen for recipients play a critical role in improving the survival of recipients and renal grafts. In this article, the development history of organ transplantation, immune induction therapy and immune maintenance therapy was reviewed, and the progress in the optimization of immunosuppressive regimens for kidney transplant recipients was discussed, aiming to provide reference for improving clinical prognosis of kidney transplant recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Immunosuppressant; Immune induction; Immune maintenance; Infection; Glucocorticoid; Calcineurin inhibitor; Antiproliferative drug



作者简介:董震, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。现任青岛大学附属医院肾脏移植科主任。兼任国家肾脏移植技术医疗质量控制中心专家委员会委员、中华医学会器官移植学分会委员、中华医学会泌尿外科分会肾移植学组委员、中华医学会器官移植学分会肾移植学组委员、中华医学会器官移植学分会器官获取与评估学组委员、中国医疗保健与国际交流促进会肾移植分会委员、中国生物医学工程学会透析与移植分会委员、中国研究型医院学会移植医学专业委员会委员、山东省医学会器官移植分会副主任委员、山东省医师协会器官移植医师分会副主任委员。兼任《器官移植》杂志编委。

肾移植是最成熟且稳定的器官移植技术, 是终末期肾病最有效的治疗手段^[1-2]。而供受者在遗传性与抗原性上存在的明显差异, 可引起器官发生排斥反应, 影响移植物的存活^[3-4]。免疫抑制药能抑制与免疫反应相关细胞的增殖和功能, 降低免疫应答, 减少排斥反应^[5-6]。目前, 我国每年完成肾移植超万例, 除了外科技术的进步, 血浆置换、Luminex 抗体检测、移植肾病理等技术也在各移植中心迅速普及, 大幅度提高了肾移植术前评估和术后管理水平, 我国肾移植逐步走向量质并重、精细化管理的时代。免疫抑制药是对抗排斥反应强有力的武器, 对减少排斥反应发生, 提高移植物存活率具有重要意义。但免疫抑制药是一把双刃剑, 在减少排斥反应的同时带来了感染、心血管疾病、肿瘤等并发症, 可能直接危及受者生命。因此, 重视合理的选择和使用免疫抑制药, 不断优化肾移植受者免疫抑制方案, 对最大限度地延长受者和移植肾的存活时间都非常重要。

1 器官移植发展史

器官移植史就是跟排斥反应的斗争史, 也是免疫抑制药的使用史。1954年12月23日, 美国哈佛大学医学院器官移植专家 Joseph Murray 及其团队在波士顿布莱根妇女医院完成了世界上首例肾移植手术。20世纪60年代, 仅糖皮质激素(激素)被应用于肾移植术后的急性排斥反应, 即器官移植史的“激素年代”, 此时排斥反应发生率高达80%, 受者的1年生存率仅为40%。1964年, Starzl 在论著中称激素与硫唑嘌呤在抗排斥反应中具有协同作用, 随后来自弗吉尼亚州、伦敦和克利夫兰的研究团队在肾移植术后联合应用激素和硫唑嘌呤, 并加大激素剂量, 此后一段时间硫唑嘌呤联合激素成为肾移植术后的主流抗排斥反应方案。然而, 这个方案与术后感染和代谢并发症密切相关。20世纪70年代, 研究人员发现低剂量激素在预防排斥反应方面的效果等同于高剂量, 且可以明显降低相关并发症的发生率。此时, 排斥反应发生率虽然较前有所下降, 但仍高达60%, 受者1年生存率也只有60%左右。1976年, Borel 在一种真菌代谢

产物中发现环孢素, 并发表了关于环孢素具有较强免疫抑制作用的第一篇报道。1978年, 英国剑桥大学首次将环孢素用于肾移植, 引起轰动, 开启“环孢素时代”。环孢素的问世, 使急性排斥反应的发生率大大降低, 受者和移植物存活率得到大幅提高。20世纪90年代以来, 他克莫司、他克莫司缓释胶囊、西罗莫司(雷帕霉素)、吗替麦考酚酯、麦考酚钠肠溶片、巴利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、利妥昔单抗、依库珠单抗等新型免疫抑制药的出现和使用, 将急性排斥反应的发生率控制在10%以下, 术后1年受者和移植肾存活率也上升到95%以上^[7]。

2 免疫诱导治疗

免疫诱导治疗可使早期急性排斥反应的发生率降低30%~40%^[6]。因此, 除同卵双胞胎之间, 建议所有其他的肾移植受者均接受免疫诱导治疗^[8]。目前, 常用的免疫诱导剂是巴利昔单抗和ATG。

巴利昔单抗作用机制是与活化T细胞表面的CD25抗原进行特异性结合, 从而阻止白细胞介素(interleukin, IL)-2与CD25抗原结合, 细胞内信号通路受到抑制, 抑制T细胞的活化和增殖, 进而发挥免疫抑制作用^[9]。因其在保证抗排斥反应的同时, 具有较低的感染、肿瘤等并发症发生率, 被中华医学会器官移植学分会(2016年)、欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)(2017年)、改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)(2009年)推荐为非高危肾移植受者预防急性排斥反应的首选诱导治疗方案^[8,10-11]。巴利昔单抗的用法基本没有争议, 即术中和术后第4日各给药20mg。

ATG的作用机制包括清除血液与外周淋巴组织中的T细胞, 抑制T细胞活化、干扰树突状细胞的功能、诱导B细胞凋亡等, 因其强烈而持久地耗竭T细胞的作用, 在高危肾移植受者中作为诱导治疗的首选。同时, ATG可逆转某些激素治疗效果不佳的急性排斥反应, 也有中心在肾移植受者发生急性排斥

反应时, 直接予 ATG 冲击治疗以取得更好的治疗效果。2015 年 1 月 1 日以后, 我国移植进入公民逝世后器官捐献时代, 边缘供肾增多, 供肾质量下降, 移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 风险增加, 而钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 的肾毒性有可能使变差的供肾质量雪上加霜, 进一步增加 DGF 风险。ATG 可干扰白细胞-内皮细胞相互作用, 以 ATG 作为诱导治疗, 延迟使用 CNI, 尽可能减少 CNI 肾毒性带来的 DGF 风险, 又不增加急性排斥反应的发生, 还能减少缺血-再灌注损伤, 因此, 此方案也被越来越多的中心研究^[12-15]。现在国内最常用的 ATG 是兔抗人 ATG (rATG), 其用量在不同的中心有所差异, 国际上多选择 1.5 mg/(kg·d), 连用 4~7 d 的方案, 而国内近些年多数中心选择 1 mg/(kg·d), 连用 3~5 d 的方案, 总量一般控制在 150~250 mg。

移植术中静脉使用甲泼尼龙也是常规的免疫诱导方案。虽然各大移植中心使用经验不一样, 多数中心移植术中给予 500~1000 mg (10~15 mg/kg) 甲泼尼龙, 然后术后前 2 d 或 3 d 每日静脉滴注 250~500 mg。也有中心术后每日静脉滴注 80~120 mg 至术后 1 周, 总量多控制于 2 g 以内, 不超过 3 g。在使用多克隆抗体进行免疫诱导时, 一般需减少甲泼尼龙的剂量。

3 免疫维持治疗

目前, 国内外普遍采用 CNI+抗增殖类药物+激素的三联免疫抑制方案作为维持治疗的初始方案^[7]。此方案可以协同增强免疫抑制效果, 减少各种免疫抑制药的剂量, 降低不良反应发生率。

CNI 类药物在器官移植的免疫抑制中扮演着重要角色, 是免疫维持方案的基石, 他克莫司和环孢素是目前使用的两种 CNI 类药物。他克莫司因其数倍于环孢素的免疫强度、更好的抗排斥反应效果, 被国内外超过 90% 的肾移植受者使用。一般于术前或者术后 12 h 内开始使用, 口服起始剂量为 0.05~0.15 mg/(kg·d), 此后监测谷浓度进行调整。在 CNI+抗增殖类药物+激素的三联免疫抑制方案中, 建议维持术后 1 个月内他克莫司谷浓度 8~12 ng/mL, 1~6 个月 7~9 ng/mL, 7~12 个月 6~8 ng/mL, 此后 5~7 ng/mL。因各中心整体免疫抑制方案、检测方法、患者情况不同, 他克莫司谷浓度范围也需随之变动。他克莫司和环孢素都会导致高血压、血脂异常、高血糖或者糖尿病等并发症^[16-17]。他克莫司能直接损伤胰岛 β 细胞, 长时间服用也可导致胰岛素抵抗发生, 是肾移植术后糖尿病的危险因素^[18]。与服用他克莫司的肾移植受者相比, 服用环孢素的肾移植受者术后

糖尿病发生率低, 且将他克莫司更换为环孢素后糖代谢异常可得到改善^[19]。因此, 确诊为肾移植术后新发糖尿病或具有糖尿病高风险及与免疫抑制治疗有关糖代谢异常的受者, 建议基础 CNI 首先考虑环孢素^[7]。

肾移植术后 BK 病毒相关肾病是造成移植肾失功的常见原因之一^[20-22]。到目前为止, 没有任何随机对照试验提供证据表明辅助使用抗病毒药物比及时减少免疫抑制强度更有效。在出现 BK 病毒血症和发生 BK 病毒相关肾病的肾移植受者中, 将他克莫司更换为环孢素是治疗方法之一^[23]。而在发生急性排斥反应或者产生抗供者特异性抗体的受者中, 建议将环孢素转换为他克莫司, 以更好地控制排斥反应, 使移植物获得长期存活^[24]。另外, 肾移植术后他克莫司浓度需长期稳定在治疗范围内, 降低个体内变异度, 改善移植物长期存活。2011 年他克莫司缓释胶囊进入我国市场。笔者团队研究了转换他克莫司为他克莫司缓释胶囊对肾移植治疗有效性和安全性, 发现他克莫司缓释胶囊安全性与普通剂型无差异, 但在改善肾功能和维持血药浓度稳定性方面有优势^[25]。

麦考酚钠肠溶片和吗替麦考酚酯同属霉酚酸类药物, 是目前常用的两种抗增殖类药物, 可逆性抑制鸟嘌呤核苷酸经典合成途径中的一种限速酶, 即次黄嘌呤核苷酸脱氢酶, 导致鸟嘌呤核苷酸的减少, 进而阻断 DNA 和 RNA 的合成^[26]。T、B 细胞主要依赖经典途径合成嘌呤核苷酸, 故对淋巴细胞更具有特异性, 即可选择性作用于增殖期的 T 和 B 细胞, 抑制细胞排斥反应和体液排斥反应。一般在肾移植术前 12 h 或术后 24 h 内开始口服, 剂量为每次 2~4 粒, 每日 2 次。足量的霉酚酸暴露量在抗排斥反应和抑制肾移植术后新生供者特异性抗体中非常重要, 因此, 2017 EAU 指南指出霉酚酸类药物作为初始免疫抑制方案, 且在维持期不减量。与使用吗替麦考酚酯相比, 使用麦考酚钠肠溶片的肾移植受者术后胃肠道并发症发生率更低, 因此, 在出现药物相关胃肠道并发症时, 吗替麦考酚酯转换为麦考酚钠肠溶片是一种治疗选择^[27-28]。而在边缘供肾越来越多的今天, 减量 CNI+足量霉酚酸是平衡急性排斥反应和 DGF 的方案, 麦考酚钠肠溶片以其更少的胃肠道不良反应成为此方案的更好选择。

关于口服激素的使用, 各大移植中心也有所区别。激素在肾病的治疗中十分重要, 但长期使用会引起多种代谢并发症, 增加心血管疾病发生和受者死亡的风险^[29-31]。近年来, 在允许范围内, 减少激素的用量也逐渐成为共识。通常肾移植术后 2~3 个月时口服激素减为每日 2 粒, 6 个月时为每日 1 粒或者 2 粒,

长期维持。有中心在原发病为非肾炎或者非免疫相关疾病导致肾衰竭的肾移植受者中停用激素,但目前去激素方案仍存在争议。

胃肠道症状是霉酚酸类药物常见的不良反应。对于慢性或顽固性腹泻,将吗替麦考酚酯转换为麦考酚钠肠溶片,并不能改善患者的胃肠道症状,此时将抗增殖类药物更换为咪唑立宾是可行的方案^[32-33]。在出现BK病毒血症和发生BK病毒相关肾病的肾移植受者中,将霉酚酸更换为咪唑立宾或来氟米特也是治疗方法之一^[34-35]。雷帕霉素虽然不是移植免疫的一线方案,不建议移植术后早期使用,但是在明确的CNI肾毒性导致肾功能减退的患者中,加用雷帕霉素,即CNI+雷帕霉素+霉酚酸+激素的四联免疫方案,可减少CNI的用量,也是可选的治疗方案^[36]。另外,雷帕霉素在肾移植术后新发恶性肿瘤的治疗中也有一席之地^[37-38]。

4 小 结

急、慢性排斥反应是导致移植肾失功的最主要原因,免疫抑制药是肾移植成功的要素之一。肾移植术后排斥反应要做到合理的个体化免疫抑制方案预防、及时诊断与合适治疗。诱导+CNI为基础的三联免疫抑制方案是目前最常用且有效的免疫方案。而免疫抑制药会带来感染、肿瘤、心血管疾病、代谢并发症等可能危及移植受者生命的并发症。排斥反应和感染等并发症是天平的两端,免疫抑制不足,排斥反应发生率增加,会影响移植肾的存活,而免疫抑制过度,感染等并发症增多,会影响移植受者的存活。因此,在发生排斥反应时,可适当调高免疫强度,而发生感染时,则适当调低免疫强度。在保证充足的抗排斥反应效果前提下,尽可能减少免疫抑制药的不良反应,优化肾移植受者免疫抑制方案非常重要。我们相信,通过不断优化肾移植免疫抑制方案,受者和移植肾的存活率将得到进一步提高。

参考文献:

- [1] VIKLICKY O, NOVOTNY M, HRUBA P. Future developments in kidney transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(1): 92-98. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000722.
- [2] LEMOINE CP, POZO ME, SUPERINA RA. Overview of pediatric kidney transplantation[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2022, 31(3): 151194. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151194.
- [3] BERTACCHI M, PARVEX P, VILLARD J. Antibody-mediated rejection after kidney transplantation in children; therapy challenges and future potential treatments[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(4): e14608. DOI: 10.1111/ctr.14608.
- [4] 崔瑜,张雷,吴建永. 肾移植抗体介导排斥反应的预防及诊疗要点[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(26): 2041-2044. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220520-01117.
- [5] CUI Y, ZHANG L, WU JY. Prevention, diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in kidney transplantation[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(26): 2041-2044. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220520-01117.
- [6] KAMAL J, DOYLE A. Immunosuppression and kidney transplantation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 272: 165-179. DOI: 10.1007/164_2021_546.
- [7] AIYEBUSI O, MCGREGOR E, MCMANUS SK, et al. Immunosuppression therapy in kidney transplantation[J]. *Urol Clin North Am*, 2022, 49(2): 345-360. DOI: 10.1016/j.ucl.2021.12.010.
- [8] ZAND MS. Immunosuppression and immune monitoring after renal transplantation[J]. *Semin Dial*, 2005, 18(6): 511-519. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2005.00098.x.
- [9] 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. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J]. *器官移植*, 2016, 7(5): 327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001.
- [10] Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on immunosuppressive therapy of recipients with renal transplantation in China (2016 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(5): 327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001.
- [11] JARMI T, ABDELMONEIM Y, LI Z, et al. Basiliximab is associated with a lower incidence of de novo donor-specific HLA antibodies in kidney transplant recipients: a single-center experience[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 77: 101778. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101778.
- [12] YILMAZ M, SEZER TÖ, KIR O, et al. Use of ATG-Fresenius as an induction agent in deceased-donor kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3): 486-489. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.02.006.
- [13] 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-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [14] 何跃,郑瑾,李杨,等. 巴利昔单抗和抗胸腺细胞球蛋白在肾移植免疫诱导中有效性和安全性的Meta分析[J]. *器官移植*, 2022, 13(4): 495-502. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.013.
- [15] HE Y, ZHENG J, LI Y, et al. Efficacy and safety of basiliximab and antithymocyte globulin in immune induction in kidney transplantation: a meta-analysis[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(4): 495-502. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.013.
- [16] SABAHAH TK, KHALID U, ILHAM MA, et al. Induction with ATG in DCD kidney transplantation; efficacy and relation of dose and cell markers on delayed graft function and renal function[J]. *Transpl Immunol*, 2021, 66: 101388. DOI: 10.1016/j.trim.2021.101388.
- [17] KIM HD, BAE H, YUN S, et al. Impact of induction immunosuppressants on T lymphocyte subsets after kidney transplantation: a prospective observational study with focus on anti-thymocyte globulin and basiliximab induction therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14288. DOI: 10.3390/ijms241814288.
- [18] LAM NN, JEONG R, QUINN RR, et al. Clinical correlates and outcomes of dual basiliximab and antithymocyte globulin induction in kidney transplant

- recipients: a national study[J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(8): e736. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001190.
- [16] 王兰君, 靳隽, 李梦琪, 等. 他克莫司血药浓度对肾病患者综合患者肝肾功能和血糖的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(3): 243-247. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2022.03.009.
WANG LJ, JIN J, LI MQ, et al. Effect of blood concentration of tacrolimus on liver function, kidney function and blood glucose of patients with nephrotic syndrome[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2022, 39(3): 243-247. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2022.03.009.
- [17] YOUSIF E, ABDELWAHAB A. Post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients in sudan: a comparison between tacrolimus and cyclosporine-based immunosuppression[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22285. DOI: 10.7759/cureus.22285.
- [18] SUN X, WANG H, CHI J, et al. Endoplasmic reticulum stress in the adipose tissue and monocyte chemoattractant protein-1 are involved in tacrolimus-induced diabetes mellitus[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(3): e01081. DOI: 10.1002/prp2.1081.
- [19] WANG Q, WU J, WANG X, et al. Risk factors of new-onset diabetes after renal transplantation and prognostic analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(2): 230-235.
- [20] 杨帆, 倪兆慧. 肾移植术后 BK 病毒相关肾病的诊治进展[J/OL]. *中华肾病研究电子杂志*, 2022, 11(2): 90-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2022.02.007.
YANG F, NI ZH. Progress in diagnosis and treatment of BKV-associated nephropathy in patients after kidney transplantation[J/OL]. *Chin J Kidney Dis Invest (Electr Edit)*, 2022, 11(2): 90-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2022.02.007.
- [21] BORRIELLO M, INGROSSO D, PERNA AF, et al. BK virus infection and BK-virus-associated nephropathy in renal transplant recipients[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(7): 1290. DOI: 10.3390/genes13071290.
- [22] FUNAHASHI Y. BK virus-associated nephropathy after renal transplantation[J]. *Pathogens*, 2021, 10(2): 150. DOI: 10.3390/pathogens10020150.
- [23] CHEN XT, LI J, DENG RH, et al. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): BSR20182058. DOI: 10.1042/BSR20182058.
- [24] BORATYŃSKA M, BANASIK M, PATRZALEK D, et al. Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection[J]. *Ann Transplant*, 2006, 11(2): 51-56.
- [25] 王梓宇, 王洪阳, 王清海, 等. 转换使用他克莫司缓释胶囊对肾移植受者治疗有效性及安全性的影响[J]. *精准医学杂志*, 2022, 37(5): 400-403. DOI: 10.13362/j.jpmed.202205006.
WANG ZY, WANG HY, WANG QH, et al. Effect of conversion to tacrolimus sustained-release capsules on treatment efficacy and safety in kidney transplant recipients[J]. *J Precis Med*, 2022, 37(5): 400-403. DOI: 10.13362/j.jpmed.202205006.
- [26] 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) [J]. *上海医药*, 2023, 44(19): 3-19,47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.002.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Shanghai Pharmaceutical Industry Association, et al. Expert consensus on the use of mycophenolic acid in Chinese liver and kidney transplant recipients (2023 edition)[J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2023, 44(19): 3-19,47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.002.
- [27] SAVVIDAKI E, PAPACHRISTOU E, KAZAKOPOULOS P, et al. Gastrointestinal disorders after renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(9): 3183-3186. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155.
- [28] GABARDI S, TRAN JL, CLARKSON MR. Enteric-coated mycophenolate sodium[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(11): 1685-1693. DOI: 10.1345/aph.1D063.
- [29] GHADDAR M, BARRATT J, BARBOUR SJ. An update on corticosteroid treatment for IgA nephropathy [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32(3): 263-270. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000881.
- [30] ROVIN BH. IgA nephropathy and glucocorticoids-a limbo dance?[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(4): 673. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.017.
- [31] CAMPBELL KN. Oral glucocorticoids for IgA nephropathy[J]. *JAMA*, 2022, 327(19): 1872-1874. DOI: 10.1001/jama.2022.4638.
- [32] QIN Y, ZHANG F, SHEN B, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with de novo and maintenance renal transplantation[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2014(181): 17-22. DOI: 10.1111/ijcp.12402.
- [33] 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[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 5717068. DOI: 10.1155/2022/5717068.
- [34] 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[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 328. DOI: 10.1186/s12882-021-02527-3.
- [35] SANTEUSANIO AD, LUKENS BE, EUN J. Antiviral treatment of BK virus viremia after kidney transplantation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(24): 2037-2045. DOI: 10.2146/ajhp160585.
- [36] CATANEO-DÁVILA A, ZUÑIGA-VARGA J, CORREA-ROTTER R, et al. Renal function outcomes in kidney transplant recipients after conversion to everolimus-based immunosuppression regimen with CNi reduction or elimination[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(10): 4138-4146. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.08.065.
- [37] TAMMISSETTI VS, PRASAD SR, DASYAM N, et al. Immunosuppressive therapy in solid organ transplantation: primer for radiologists and potential complications[J]. *Radiol Clin North Am*, 2023, 61(5): 913-932. DOI: 10.1016/j.rcl.2023.04.010.
- [38] KAUFFMAN HM, CHERIKH WS, MCBRIDE MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present[J]. *Transpl Int*, 2006, 19(8): 607-620. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00330.x.

(收稿日期: 2024-03-05)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)