

移植肾功能保护的免疫抑制策略

唐茂芝, 徐小松, 周强, 赵洪雯, 刘宏 (陆军军医大学第一附属医院肾科, 重庆 400038)

器官移植是终末期器官功能衰竭最有效的替代治疗手段, 提高移植术及移植受者的长期生存率是器官移植学科的主要研究目标, 免疫抑制剂是维持移植术存活的最关键环节。移植术丢失率以每年约5%的速度递增, 影响移植术存活的很多关键因素都与免疫抑制剂有关。免疫抑制剂是对机体免疫反应具有抑制作用的药物, 能影响移植术免疫相关细胞 (主要是T细胞和B细胞) 的增殖及功能, 降低免疫应答以达到维持移植术存活的目的。因此, 优化的免疫抑制策略针对免疫应答不同阶段、不同靶点联合使用免疫抑制剂, 协同免疫抑制效果, 与此同时可降低免疫抑制剂剂量, 降低感染风险, 减少移植术相关并发症。

1 影响移植肾功能因素

肾移植术后移植肾功能维护存在众多影响因素, 包括可控及不可控因素, 也存在潜在的未知风险, 我们维护移植肾功能需要对影响移植肾功能的危险因素做到细致筛查、早检测、勤监测以及积极应对。目前明确的可影响移植肾功能的因素包括: ①围术期相关因素: 供肾质量、配型不佳、高致敏状态、外科手术并发症、移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)。②免疫抑制剂相关因素: 剂量不足或过量、治疗药物浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 不足、肾毒性。③维持治疗相关因素: 肾小球疾病复发、慢性移植肾病、各类移植排斥反应、代谢综合征、依从性、药物不良反应处理、精神心理-社会因素等^[1-5]。

2 移植免疫诱导阶段优化策略

2.1 单克隆抗体: 临床常用IL-2受体拮抗剂 (interleukin-2 receptor antagonists, IL-2RA), 国内常用药物为巴利昔单抗, 其机制为IL-2RA具有高

亲和力、特异性竞争性封闭限制IL-2受体, 阻断T细胞活化信号, 能有效抑制急性排斥反应发生。另外阿仑单抗也有不少应用经验, 阿仑单抗作用机制为以T细胞与B细胞表面的CD52蛋白为靶点, 可达到消除T、B细胞效果。

2.2 多克隆抗体: 作用于T淋巴细胞的选择性免疫抑制剂, 致使T淋巴细胞耗竭抗体, 与淋巴细胞结合后在补体协助下对后者产生细胞溶解作用, 再由单核细胞和吞噬细胞作用形成的Fc-依赖性调理素机制从循环中清除。临床上常用兔抗胸腺细胞球蛋白 (rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG) 及抗人T细胞免疫球蛋白 (anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG)。临床上对单抗或多克隆抗体诱导免疫抑制效果上有较多争论。

2.3 免疫诱导阶段使用: 有研究认为rATG与巴利昔单抗各有优缺点, 短期诱导效果总体差异不大^[6-8]。但是2019年一项单中心回顾性研究对于高致敏患者发生经活检证实的急性排斥反应 (biopsy-proven acute rejection, BPAR) 风险进行评估, 巴利昔单抗组发生BPAR风险是rATG诱导治疗的3.36倍, 两组感染及肿瘤发生率无差异^[9]。在经济花费角度上, 巴利昔单抗诱导移植初期费用可能相对rATG便宜, 但在术后1年、10年总体花费上, 使用rATG患者平均花费却低于使用巴利昔单抗者^[10-11]。对于阿仑单抗诱导免疫抑制, 评价效果褒贬不一, 但该方案总体费用更低、输液反应小^[11-13]。

对于低风险患者的rATG使用, 通常推荐rATG累积剂量6~7.5 mg/kg, 但研究认为器官移植术后低剂量rATG可达到较好疗效, 甚至低至1.5 mg/kg单剂量治疗可达到满意疗效^[14]。一项前瞻性对照研究将肾移植受者分成对照组、rATG累积剂量1.5 mg/kg组、rATG累积剂量3.0 mg/kg组和rATG累积剂量6.0 mg/kg组, 诱导后1个月仅3.0 mg/kg及6.0 mg/kg组T细胞数量水平较对照组

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.017

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81273258)

通讯作者: 赵洪雯, Email: zhaohw212@126.com

显著下降,诱导1年后仅6 mg/kg组T细胞数量水平有统计学意义下降,提示更大诱导剂量带来更强、更持久的T细胞水平抑制^[15]。另有前瞻性研究分析肾移植受者rATG诱导治疗7d(1.5 mg/kg, 7d)对比诱导治疗3d(3 mg/kg, 1d+1.5 mg/kg, 2d)的疗效,随访1年后两组人/肾存活率及急性排斥反应发生率均无差异,提示3d的短期疗程即可达到有效免疫诱导疗效^[15-16]。2015年一项随机对照研究纳入180例肾移植患者,分为rATG单次大剂量组(6 mg/kg, 单次用药),对比分剂量组(1.5 mg/kg, 隔日用药, 连续4次),发现rATG单次大剂量给药能增加DCD肾移植3年人/移植肾生存率及无感染生存率^[17]。

3 移植维持期免疫抑制剂优化策略

3.1 早期激素撤除:2013年,一项随访5年的前瞻随机双盲研究显示,早期激素撤除方案(肾移植术后1周后激素撤除)较常规激素维持方案(激素逐渐减量,肾移植半年后泼尼松5 mg/d维持)相比,BPAR及临界性排斥反应发生率更高,但不增加排斥反应导致的移植肾失功率^[18],但该团队在2019年ATC大会上对该方案进行15年的随访总结发现激素早期撤除方案对肾移植受者人/移植肾存活率无明显差异,特别强调在含有他克莫司(tacrolimus, Tac)+吗替麦考酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)的方案中,早期撤除激素是安全的。因此,目前越来越多研究显示在联合霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)和钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)的免疫抑制方案中,认为术后3~12个月可考虑停用激素,进而可减少激素长期使用带来的不良反应。

3.2 CNI免疫抑制优化策略:CNI是目前实体器官移植抗细胞性排斥反应的主要免疫抑制剂,目前国内外主要有以下优化方案。

3.2.1 CNI减量/无CNI方案:低剂量Tac组[0.1 mg/(kg·d), 血药浓度3~7 ng/ml]对比标准环孢素A(cyclosporin A, CsA)剂量组,均联合MMF+激素治疗,结论提示低剂量Tac组肾移植术后1年时平均肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)高于标准CsA治疗组,且AR发生率更低^[19]。随访3年随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究(Larson研究)对比无CNI组[西罗莫司(sirolimus, SRL)+MMF]及标准Tac组(Tac+MMF)疗效,结果两组术后AR

风险无差异;无CNI组术后1月GFR稍高,但术后第1、2年时两组GFR无差异;第1、3年人/移植肾存活率无差异^[20]。但基于SRTR数据库的回顾性研究共纳入58131例肾移植患者,其中62%患者使用Tac+MMF方案,对比4%使患者用SRL+MMF方案(即无CNI方案),最终结论显示无CNI方案术后6个月排斥反应风险增加53%,5年移植肾存活明显降低,患者死亡风险增加75%^[21]。

3.2.2 CNI转换为雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi):ZEUS研究纳入300例移植患者,术后4.5个月随机分为继续CsA组及CsA转换为依维莫司组,随访5年发行转为依维莫司组的平均GFR较维持CsA组高5.3 ml/(min·1.73 m²),但经活检证实的排斥反应增高^[22]。另有纳入299例肾移植受者的研究发现术后1~6个月CNI(Tac/CsA)替换为西罗莫司组对比维持CNI组,结论提示术后1年西罗莫司组GFR高于CNI维持组,但术后第2年无差异^[23]。因此更多研究考虑SRL无肾毒性,SRL联合低剂量Tac可减少肾毒性损害,改善移植肾功能^[24]。

3.2.3 贝拉西普:一项随访84个月RCT研究,将肾移植受者分为贝拉西普大剂量治疗组(n=219)、小剂量治疗组(n=226)及CsA治疗组(n=221),结论显示相对于环孢素组,贝拉西普降低43%死亡风险及移植肾失功能风险,且能有效提升移植肾GFR^[25]。2019年ATC关于贝拉西普专题报告提示:移植术后6个月内因DGF或CNI不耐受,转换为贝拉西普后GFR可以明显提高,且因ATN引起DGF时,将CNI转换为贝拉西普,GFR升高更明显,对于移植术后6个月出现肾功能损伤者,从Tac/CsA/mTORi转换为贝拉西普,肾功能均可得到明显改善;另外贝拉西普可阻断供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)亚型IgM到IgG转换而降低dnDSA发生风险。

3.2.4 Tac剂型转换:Tac谷浓度高个体内变异度与新生DSA形成相关,Tac谷浓度高个体内变异度显著增加肾移植术1年后AR发生风险,降低肾移植长期存活率。与Tac胶囊比较,Tac缓释胶囊(1/d)含乙基纤维素成分,可延长药物释放^[26]。一项前瞻性研究中,将接受Tac胶囊治疗的稳定期成人肾移植受者(n=129)按照

1 : 1 剂量比转换 Tac 缓释胶囊, 转换后谷浓度个体内变异系数由 14.0% 显著降低至 8.5% ($P < 0.05$), 等剂量转换后 AUC 相当, 但缓释胶囊峰浓度更低 (峰浓度与肾毒性相关)^[27-28], 且转换后能显著降低血糖、甘油三酯及收缩压^[29-30]。

3.3 抗细胞增殖类免疫抑制剂优化策略: 抗细胞增殖类作为免疫抑制三大基石之一, 地位不可撼动, 通过抑制 T 淋巴细胞增殖达到抗排斥反应作用, 但感染、消化道不良反应、粒细胞缺乏及肿瘤风险增高了风险, 限制临床使用, 使用该类药物需重视减少不良反应, 提高人/肾存活率。

3.3.1 MMF/麦考酚钠肠溶片转换: 多项研究发现麦考酚钠肠溶片对比 MMF 免疫抑制疗效相似, 但麦考酚钠肠溶片使用能降低感染风险^[31-32], 特别在亚洲人群更明显^[33-34]。麦考酚钠肠溶片与 MMF 剂型不同, 腹泻发生率低于 MMF 可能是其感染发生率更低的机制之一, 且可能麦考酚钠肠溶片发生白细胞减少症风险低有关^[34]。麦考酚钠肠溶片胃肠道反应更低, 耐受性更好, 带来更好的生活质量, 同时不增加排斥反应风险^[34-35]。

3.3.2 替换为咪唑立宾: 咪唑立宾作为抗细胞增殖二线用药, 疗效可靠, 当霉酚酸酯类不耐情况下, 可作为较好备选。研究对比分析咪唑立宾及 MMF 疗效, 随访 3 年, 结论认为人/肾存活无差异, 移植肾 GFR 无差异, 且咪唑立宾有消化道症状小及骨髓抑制作用低于硫唑嘌呤 (AZA)、MMF 的优点, 但高尿酸血症常见^[36]。

3.4 mTORi 免疫抑制策略: mTORi 是激素 + CNI + 霉酚酸酯三大免疫抑制基石之外的有益补充。mTORi 制剂具有抑制肿瘤细胞生成, 抑制肿瘤新生血管, 抑制肿瘤营养获取和代谢, 以及激活免疫抑制功能, 诱导免疫耐受等多重作用。临床上常用的为西罗莫司、依维莫司, 其 90% 以上是通过粪便途径排出, 不影响钙离子通路, 不影响 GFR, 因此无明显移植肾毒性。2018 年 EAU 指南提出推荐 mTORi, 如 SRL 和依维莫司 (everolimus, EVL), 联合 CNI 可以有效预防急性排斥反应, mTORi 联合减量 CNI 以防止肾毒性^[37]。KDIGO 临床实践指南推荐建议对有慢性移植肾损伤的肾移植患者, 建议使用 mTORi 代替 CNI, 建议对并发 Kaposi 肉瘤的患者应用 mTORi 类药物联合免疫抑制剂减量治疗^[38]。

3.4.1 mTORi 联合低剂量 CNI: 低剂量 CsA 组 +

联合 SRL 治疗对比随机标准剂量 CsA, 得出结论 SRL 联合低剂量 CsA 组在肾移植患者 BPAR 与标准剂量 CsA 组相当^[39]; 低剂量 Tac 组联合 SRL 和标准剂量 Tac 组对比, SRL 联合低剂量 Tac 在肾移植患者中的 BPAR 与标准剂量 Tac 相当, 但一定程度减轻了 CNI 肾毒性^[40]。

3.4.2 mTORi 替换 CNI: 2009 年发表的纳入 830 例的肾移植受者的 CONVERT 研究, 随机分为继续 CNI 组 ($n = 275$) 及 CNI 转换 SRL 组 ($n = 555$), CNI 转换至 SRL 治疗可显著提升移植肾 GFR^[41]。2011 年发表的多中心随机 STN 研究共纳入 299 例肾移植受者, 分为 SRL + MMF 组 ($n = 148$), 对比 CNI + MMF 组 ($n = 151$), 结论提示早期使用西罗莫司抗排斥反应的疗效与 CNI 相当^[23]。

3.4.3 mTORi 抑制肾脏纤维化: 西罗莫司通过抑制 mTOR 通路抑制肌成纤维细胞的活化, 增加细胞外基质, 抑制 TGF- β 诱导上皮细胞间质转分化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 的发生, 抑制炎症反应和抑制 EMT 事件本身等途径抑制肾脏纤维化的发生^[42]。一项 CONCEPT 数据的多中心 RCT 研究, 纳入 193 例肾移植患者, 移植后 3 个月由 CNI 转换至 SRL, 1 年后 121 例患者接受活检, 检测间质纤维化情况, 结论提示早期从 CNI 转换至 SRL, 二级和三级肾纤维化的比例降低^[43]。

3.4.4 mTORi 诱导免疫耐受: 多项研究已证实 mTORi 可通过上调 Treg 水平诱导免疫耐受^[44], 同时最新研究发现 mTORi 能抑制滤泡辅助性 T 细胞水平及提升滤泡调节性 T 细胞水平达到抑制 B 细胞活化及增殖, 进而降低 B 细胞介导排斥反应^[45-46]。

4 小结

肾移植术后免疫抑制策略不是一成不变, 需要充分掌握药物作用机制及不良反应, 完善的药物浓度监测并选择合适剂量及疗程, 结合临床实际及肾移植受者经济情况, 制定个性化方案, 但总体优化策略需把握低毒、多机制覆盖、长效肾功能保护的原则。对于诱导免疫阶段, 无论是单克隆或者多克隆抗体均可以达到较好的免疫诱导效果, 但风险及经济花费上需根据情况考虑。对于免疫维持期治疗, 目前免疫抑制剂主要方案仍然是激素 + CNI + 霉酚酸酯类的三联方案, mTORi 制剂由于其多种治疗优势逐渐被大家作为联用或替用方案。

早期撤减激素方案一直存在争议, 但对于严重骨质疏松、消化道出血等激素使用受限情况, 无激

素方案或早期撤减激素方案可考虑尝试。对于CNI的优化方案,CNI转换为mTORi减少肾毒性改善了CNI引起入球小动脉收缩带来的血流动力学异常,改善移植术后1年时肾功能,但该转换可导致排斥风险增加及总体预后无改善可能与免疫抑制强度减弱相关。对于CNI不耐受者,CNI减量联合mTORi或CNI替换为mTORi可考虑选用。在剂型转换上,Tac缓释胶囊在服药依从性、浓度变异及减少新生DSA方面较Tac胶囊有一定优势,但该制剂使用需要更多临床数据支撑。近年根据移植病理进展及临床数据支持,更多学者认为肾移植术后CNI肾毒性可能被高估,因后期病理活检无法区分肾毒性或者排斥反应导致的病理学改变,CNI肾毒性情况可能含CNI剂量不足致排斥反应,因此需维持足量CNI目前越来越受到认同。

霉酚酸酯类作为抗细胞增殖一线药物地位无法撼动,感染、消化道、严重骨髓抑制等不良反应可通过剂型转换或替换为二线抗增殖药得以改善。mTORi具有无肾毒性、抗肿瘤、调节细胞能量代谢、抑制肾纤维化及免疫调节等作用,多种途径保护移植肾功能,对于慢性移植肾病(肾纤维化或存在体液性排斥反应)者建议使用mTORi,但mTORi使用需警惕高血脂、蛋白尿、肾TMA等风险。术后免疫抑制剂监测、管理同样作为优化方案良好效果的重要保障,需引起移植医师及肾移植受者的关注,充分的药物浓度监测保障疗效及减少不良反应,针对药物不良反应进行相应免疫策略调整及对症处理可改善生活质量及改善移植肾功能。对免疫抑制剂进行基因多态性检测,了解药物代谢水平,并进行药物剂量调整同样值得关注。

参考文献

- [1] Carminatti M, Tedesco-Silva H, Silva Fernandes NM, et al. Chronic kidney disease progression in kidney transplant recipients: A focus on traditional risk factors [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24 (2): 141-147.
- [2] Choate HR, Mihalko LA, Choate BT. Urologic complications in renal transplants [J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8 (2): 141-147.
- [3] Parajuli S, Tiwari R, Clark DF, et al. Sleep disorders: Serious threats among kidney transplant recipients [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33 (1): 9-16.
- [4] Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62 (1): 150-158.
- [5] Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13 (1): 182-192.
- [6] Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22 (3): 684-693.
- [7] Koyawala N, Silber JH, Rosenbaum PR, et al. Comparing outcomes between antibody induction therapies in kidney transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (7): 2188-2200.
- [8] Huang HF, Zhou JY, Xie WQ, et al. Basiliximab versus rabbit antithymocyte globulin as induction therapy for living-related renal transplantation: a single-center experience [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48 (8): 1363-1370.
- [9] Goumaral A, Sautenet B, Bailly E, et al. Increased risk of rejection after basiliximab induction in sensitized kidney transplant recipients without pre-existing donor-specific antibodies - a retrospective study [J]. *Transpl Int*, 2019, 32 (8): 820-830.
- [10] Patel HV, Kute VB, Vanikar AV, et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab for induction therapy in kidney transplantation [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25 (4): 819-822.
- [11] Cremaschi L, von Versen R, Benzing T, et al. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab after kidney transplantation: a health economic analysis from a German perspective [J]. *Transpl Int*, 2017, 30 (10): 1011-1019.
- [12] van den Hoogen MW, Hesselink DA, van Son WJ, et al. Treatment of steroid-resistant acute renal allograft rejection with alemtuzumab [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (1): 192-196.
- [13] Ravindra KV, Sanoff S, Vikraman D, et al. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19 (3): 781-789.
- [14] Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, et al. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity [J]. *Drugs*, 2014, 74 (14): 1605-1634.
- [15] Kho MM, Bouvy AP, Cadogan M, et al. The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients [J]. *Transplant immunology*, 2012, 26 (4): 186-190.
- [16] Agha IA, Rueda J, Alvarez A, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (3): 473-475.
- [17] Stevens RB, Foster KW, Miles CD, et al. A randomized 2x2 factorial trial, part 1: single-dose rabbit antithymocyte globulin induction may improve renal transplantation outcomes [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (1): 197-209.
- [18] Gaber AO, Moore LW, Alloway RR, et al. Acute rejection characteristics from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of early corticosteroid withdrawal [J]. *Transplantation*, 2013, 95 (4): 573-579.
- [19] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (25): 2562-2575.
- [20] Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6 (3): 514-522.
- [21] Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, et al. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens

- in kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7 (3): 586-594.
- [22] Budde K, Lehner F, Sommerer C, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (1): 119-128.
- [23] Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial [J]. *Kidney international*, 2011, 79 (8): 897-907.
- [24] McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9201): 376-377.
- [25] Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (4): 333-343.
- [26] Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29 (2): 78-84.
- [27] Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (6): 648-652.
- [28] Stiffi F, Stolk LM, Undre N, et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2014, 97 (7): 775-780.
- [29] Mecule A, Poli L, Nofroni I, et al. Once daily tacrolimus formulation: monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors [J]. *Transplant Proc*, 2010, 2 (4): 1317-1319.
- [30] Spagnoletti G, Gargiulo A, Salerno MP, et al. Conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients: better renal function after 3-year follow-up [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46 (7): 2224-2227.
- [31] Gardiner KM, Tett SE, Staats CE. Is conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium justifiable for gastrointestinal quality of life? [J]. *Drugs in R&D*, 2018, 18 (4): 271-282.
- [32] 石炳毅, 凌建煜, 韩文科, 等. 麦考酚钠肠溶片在肾移植术后早期治疗中的有效性和安全性[J]. *中华器官移植杂志*, 2010, 31 (4): 216-219.
- [33] Feng JJ, Zhang LW, Zhao P, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium given in combination with tacrolimus has a lower incidence of serious infections in Asian renal-transplant recipients compared with mycophenolate mofetil [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2015, (183): 1-7.
- [34] Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (2): 237-243.
- [35] Laftavi MR, Hai F, Laftavi H, et al. Mycophenolic acid dose reductions result in poor long-term renal allograft survival: comparison between mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (2): 478-481.
- [36] Shi Y, Liu H, Chen XG, et al. Efficacy and safety of mizoribine combined with tacrolimus in living donor kidney transplant recipients: 3-Year results by a Chinese Single Center Study [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51 (5): 1337-1342.
- [37] Rodriguez Faba O, Boissier R, Budde K, et al. European association of urology guidelines on renal transplantation: update 2018 [J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4 (2): 208-215.
- [38] 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 (S 3): S1-155.
- [39] Muhlbacher F, Neumayer HH, del Castillo D, et al. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study [J]. *Transpl Int*, 2014, 27 (2): 176-186.
- [40] Bechstein WO, Paczek L, Wramner L, et al. A comparative, randomized trial of concentration-controlled sirolimus combined with reduced-dose tacrolimus or standard-dose tacrolimus in renal allograft recipients [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45 (6): 2133-2140.
- [41] Schena FP. Review of symposium. Sirolimus in kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2009, 87 (8 S): S30-S33.
- [42] Niedermeier M, Reich B, Rodriguez Gomez M, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (42): 17892-17897.
- [43] Servais A, Meas-Yedid V, Toupance O, et al. Interstitial fibrosis quantification in renal transplant recipients randomized to continue cyclosporine or convert to sirolimus [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (11): 2552-2560.
- [44] Camirand G, Riella LV. Treg-centric view of immunosuppressive drugs in transplantation: A balancing act [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17 (3): 601-610.
- [45] Xu L, Huang Q, Wang H, et al. The kinase mTORC1 promotes the generation and suppressive function of follicular regulatory T cells [J]. *Immunity*, 2017, 47 (3): 538-51.e5.
- [46] Yang J, Yang X, Yang J, et al. Baicalin ameliorates lupus autoimmunity by inhibiting differentiation of Tfh cells and inducing expansion of Tfr cells [J]. *Cell death & disease*, 2019, 10 (2): 140.

(收稿日期: 2019-11-01)

唐茂芝, 徐小松, 周强, 赵洪雯, 刘宏. 移植肾功能保护的免疫抑制策略[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8 (2): 146-150.