

2020年肾移植临床国际前沿热点及新进展荟萃

邵琨 王祥慧

【摘要】 在浩瀚的肾移植相关文献中，本文汲取和盘点2020年肾移植临床国际前沿热点和难点，移植新技术、新方法、新视野及新进展荟萃，主要内容包括排斥反应，免疫抑制优化应用与调控，移植感染，移植后恶性肿瘤，无创检测与生物标志物，供者器官保存、修复及利用，肾移植术后肾病复发，多因素影响移植肾长期存活，计算机与人工智能等。加强对肾移植领域文献的阅读与思考，站在更高的起点开拓视野，结合中国肾移植临床实践，以推动肾移植获得更好的长期效果。

【关键词】 肾移植；供者特异性抗体；排斥反应；移植免疫；感染；无创检测；机械灌注；人工智能

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 02-0005-14

Highlights of international frontier hot spots and new progress on renal transplantation in 2020 Shao kun, Wang Xianghui. *Kidney Transplant Center, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*
Corresponding author: Wang Xianghui, Email: wxh@medmail.com.cn

【Abstract】 A large quantity of studies related to renal transplantation were reviewed to extract and summarize the international frontier hot spots and difficulties, new transplantation technologies, new methods, new visions and new progress on renal transplantation in 2020. The main contents included rejection, optimization application and regulation of immunosuppression, transplant infection, malignancy after transplantation, non-invasive detection and biomarkers, donor organ preservation, repair and utilization, recurrence of renal disease after renal transplantation, multi-factors affecting long-term survival of transplant kidney, computer and artificial intelligence, etc. Strengthening the reading and thinking of literatures in the field of renal transplantation and broadening horizons in higher starting point, combined with clinical practice of renal transplantation in China, help to promote the long-term efficacy of renal transplantation.

【Key words】 Renal transplantation; Donor specific antibody; Rejection; Transplantation immunity; Infection; Non-invasive detection; Machine perfusion; Artificial intelligence

肾移植是治疗终末期肾病的有效方法之一，经过多年的不断发展，肾移植技术已逐渐成熟。但肾移植相关排斥反应、免疫抑制治疗、感染、移植术后恶性肿瘤复发和转移仍是影响受者生存的重要因素。本文就2020年肾移植临床国际前沿热点、难点及移植新技术、新方法、新视野、新进展做一概述，以期为推动我国肾移植事业的发展提供先进的经验参考。

动我国肾移植事业的发展提供先进的经验参考。

1 排斥反应

供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 和抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 已经成为器官移植领域公认的影响移植肾功

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.02.005

基金项目: 上海市科委基金项目 (10DZ2212000)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏移植中心

作者简介: 邵琨, 男, 博士, Email: shaokun_true@hotmail.com

通信作者: 王祥慧, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, Email: wxh@medmail.com.cn

能的重要因素。高达 25% 的受者在术后 10 年内会出现新生 DSA (*de novo* DSA, dnDSA), 近 60% 的受者会出现 AMR, 导致移植术后晚期移植物功能障碍^[1]。但 DSA 并不一定导致 AMR, 临床面临复杂的 DSA 和 AMR 相关问题, 需要针对个体风险分层和受者异质性进行精准防治^[1-6]。

1.1 AMR 风险预测

1.1.1 滤泡辅助性 T 细胞对抗体生成的影响 虽然长期以来 AMR 被认为是导致移植肾失功的主要原因, 但其细胞和分子机制以及 DSA 应答的机制仍不清楚。Louis 等^[7] 近来研究了滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 在肾移植临床 AMR 中的作用机制, 结果显示循环 Tfh (circulating Tfh, cTfh) 与协同激活的 B 细胞反应是肾移植中 AMR 发生的基础, cTfh 促进记忆性 B 细胞生成 DSA, 记忆性 B 细胞被激活并分化为抗体分泌细胞 (antibody-secreting cell, ASC), 在免疫环境合适时发展为 AMR。该研究在 DSA (+) AMR (+) 受者的血液发现了增殖的 cTfh 和激活的 B 细胞。虽然这些 cTfh 具有异质性表型, 但它们主要由活化的亚群 (ICOS⁺PD-1⁺) 和早期记忆细胞前体 (CCR7⁺CD127⁺) 主导, 并富集转录因子 IRF4 和 c-Maf, 在供者抗原刺激下产生大量的白细胞介素 (interleukin, IL)-21, 并诱导 B 细胞分化为 ASC 产生 DSA。对匹配的 cTfh 和激活的 B 细胞进行 RNA 测序谱联合分析发现, AMR 受者 cTfh 和 B 细胞高度协调的转录程序与 DSA (-) 或 AMR (-) 的受者不同。异质性 cTfh 和激活的 B 细胞的扩增时间与血液中出现 DSA 平行, 它们的量级预示着 IgG3 DSA 的产生, 以及更严重的移植肾损伤和更高的移植肾失功率。研究者认为监测 Tfh 异动和活化, 有助于尽早预测 AMR 的发生, 将 DSA (+) AMR (-) 与 DSA (+) AMR (+) 的潜在受者区分开来, 同时 Tfh 可作为防治 AMR 的有效干预靶点。

1.1.2 人类白细胞抗原表位错配 DSA 的风险预测对于移植物的长期预后非常重要。越来越多的证据显示, 仅仅评估人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 血清型错配数不能准确地评估肾移植受者术后 dnDSA 的风险, 已知 HLA 存在 20 000 多个等位基因, 并且还在持续增加, 其高度多态性导致利用 HLA 全抗原基因分型进行供、受者匹配难以在临床实际应用。HLA 表位 (epitope) 是指位于 HLA 分子表面具有免疫原性的空间多样性位点中包含的氨

基酸残基, 与实际免疫应答有关。Sakamoto 等^[8] 报道的一项大样本队列研究, 总计纳入 691 例活体供肾移植受者, 通过 HLA Matchmaker 算法 (ver 2.1) 确定 HLA-A、HLA-B、HLA-DRB 和 HLA-DQB 错配数以及 PIRCHE- II 算法对 HLA-A、HLA-B、HLA-DR 和 HLA-DQ 的匹配位点进行评分。结果显示, eplet 错配数及 PIRCHE 评分高与 dnDSA 的产生相关; HLA-DRB、HLA-DQB 错配数 0~13 个和 14~67 个对应的 dnDSA 发生率分别为 3.4% 和 20.2% ($P<0.0001$), PIRCHE 评分 1~175 分和 176~763 分对应的 dnDSA 发生率分别为 8.2% 和 19.8% ($P<0.0001$), 且错配数和 PIRCHE 评分高会降低移植肾 7 年预期存活率。该研究结果显示, 通过对 HLA 表位的分析将为未来制定个体化免疫抑制方案以预防排斥反应提供重要依据。

1.1.3 预存 DSA 持续存在的风险 移植术前供者特异性 HLA 抗体 [预存 DSA (pre-existing DSA, preDSA)] 是否影响移植肾长期功能及预后? Senev 等^[9] 对 924 例肾移植受者的大型队列研究, 共计 4 260 例次移植肾活组织检查 (活检) 提供了有重要临床意义的科学数据。通过对供、受者高分辨率基因分型确定共计 107 例受者移植术前存在 preDSA (共 500 例次移植肾活检), 动态监测和长期随访发现其中 56 例 (52.3%) 受者的 preDSA 在移植术后 3 个月内自发消退, 51 例 (47.7%) 受者移植术后 preDSA 持续存在。preDSA 消退组比 preDSA 持续存在组抗 HLA I 类抗体更多 (50.0% 比 21.6%, $P=0.002$), 免疫显性更多为抗 HLA-B (32.1% 比 9.8%, $P=0.005$); preDSA 持续存在组比 preDSA 消退组 HLA-DR/DQ 抗原错配数更多 [(2.2±2.6) 个比 (1.3±2.1) 个, $P=0.05$], DSA 总数更多 (1.8±0.9 比 1.5±0.7, $P=0.03$), 免疫显性更多为抗 HLA-DQ (43.1% 比 12.5%, $P=0.0004$), 且平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 更高 (6 143±4 565 比 2 874±2 391, $P<0.0001$)。多变量逻辑回归分析显示, 免疫显性 DSA 的 MFI 和抗 DQ 特异性是 preDSA 持续存在的独立预测因素, MFI=3 780 是判定 preDSA 持续存在的最佳临界值, MFI<1 400 时仅有 4 例 (3.7%) 受者 preDSA 持续存在。虽然肾移植术后 preDSA 自行消退和持续存在的受者术后 3 个月内都有相似的 AMR 组织学表现, 但持续存在 preDSA 的受者与 preDSA 消退的受者、无 DSA 受者相比, 术后 10 年移植肾

存活率下降 (43.9% 比 81.2%、87.4%, $P<0.001$)。Cox 回归分析显示, preDSA 持续存在的受者移植肾衰竭的风险增加, 与移植术后 3 个月内有否 AMR 组织学表现无关 ($P=0.62$)。因此, 研究者认为 preDSA 在移植术后持续存在对移植物存活率有负面影响。即使在没有抗体靶向治疗的情况下, 低 MFI 和非 HLA-DQ 的 preDSA 常常在移植术后早期消失, 不影响移植结局。

1.2 脱敏及 AMR 治疗

虽然美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 至今尚无批准用于 AMR 治疗的药物, 但基于移植免疫机制、抗 B 细胞或浆细胞及致病抗体治疗的临床实践效果, 目前在肾移植临床脱敏治疗和 AMR 治疗有了较多参考和选择, 并取得了改善受者预后和稳定移植肾功能的临床效果。

1.2.1 IgG 肽链内切酶 IgG 肽链内切酶 (immunoglobulin G-degrading enzyme of streptococcus pyogenes, IdeS) 是一种肽链内切酶, 来源于酿脓链球菌, 可将人类 IgG 分解为 F(ab)2 和 Fc 片段, 抑制补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 具有潜在的缓解排斥反应的作用^[5,10]。IdeS 对致敏的抗体进行精准快速的切割, 使 IgG 快速失活, 同时可以使循环 B 细胞表面受体下调, 从而抑制 B 细胞的记忆反应, 迅速降低甚至消除抗 HLA-DSA, 因此被用于 AMR 治疗的临床试验中。尽管目前缺乏 IdeS 治疗 AMR 的数据, 但是 IdeS 在致敏患者中的应用被证实是安全的。在使用 IdeS 后, 高致敏患者的交叉配型转阴并接受了移植手术。IdeS 的优势在于无论交叉配型状态如何, 它都可以在 6 h 内使候选者脱敏, 进而获得移植的机会。但治疗后常出现 DSA 反弹和产生抗 IdeS 抗体而导致无法继续重复给药^[5]。因此 IdeS 不太可能单独用于活动性或慢性活动性 AMR 的治疗, 而只能联合其他治疗手段以期长期降低 DSA。使用 IdeS 后, 肾移植术后 4 d 使用阿仑珠单抗、7 d 使用静脉注射用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 2 g/kg、14 d 使用利妥昔单抗 375 mg/m² 进行脱敏, 是目前防治 DSA 反弹的策略。

1.2.2 依库珠单抗 近年来的越来越多的临床应用研究结果显示终末补体抑制剂依库珠单抗 (eculizumab,

Ecu) 在治疗急性或活动性补体参与的 AMR 中具有重要作用。Marks 等^[11]报道了应用 Ecu 预防需要脱敏治疗的活体供肾移植受者 AMR 的安全性和有效性。研究纳入 102 例活体供肾移植受者, 接受了脱敏治疗的受者移植后, 51 例受者接受标准治疗 (血浆置换+IVIG), 51 例接受 Ecu 治疗。主要终点是移植术后第 9 周治疗失败率, 包括活检证实的急性 AMR、移植物丢失、死亡或失访。结果显示, Ecu 治疗耐受性良好, 无严重不良反应。Ecu 治疗和标准治疗的失败率比较, 差异无统计学意义 (9.8% 比 13.7%, $P=0.760$); 评估纳入 I 级 AMR 时, Ecu 和标准治疗的失败率分别为 11.8% 和 29.4% ($P=0.048$)。研究表明, 与标准治疗相比, Ecu 在预防活体供肾移植致敏受者急性 AMR 方面具有潜在的益处。Glotz 等^[12]报道了应用 Ecu 预防需要脱敏治疗的尸体供肾移植受者 AMR 的安全性和有效性。结果显示, Ecu 治疗组治疗失败率低于标准免疫抑制方案治疗组 (8.8% 比 40%, $P<0.001$)。随访 36 个月时, 移植物存活率为 83.4%, 受者生存率为 91.5%。Ecu 治疗耐受性良好, 无严重不良反应。研究者认为, Ecu 具有预防急性 AMR 损伤的潜力。Tan 等^[13]报道了应用 Ecu 治疗肾移植术后早期急性 AMR 的回顾性观察研究。15 例受者在移植术后 10 (7~11) d 出现早期活动性 AMR, 并接受 Ecu 和 (无) 血浆置换治疗。在接受治疗的 1 周内, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 从 21 mL/min 上升至 34 mL/min ($P=0.001$); 4~6 个月内 12 例活检受者中只有 2 例出现持续活动性 AMR。最后一次随访时 [中位时间 13 (12~19) 个月], eGFR 上升至 52 (46~60) mL/min, 无移植物丢失。研究者认为对于肾移植术后早期活动性 AMR 或 DSA 突然升高 (活检无法确诊) 的受者, 及时给予 Ecu 治疗是安全有效的。

1.2.3 抗 IL-6 单抗及 IL-6 受体拮抗剂 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 治疗慢性 AMR 具有稳定移植肾功能, 延缓移植肾失功的作用^[14]。Shin 等^[15]对 TCZ 治疗慢性 AMR 的机制进行探索研究发现, IgG 亚群中 IgG1 和 IgG3 亚类是 CDC、ADCC 的有效效应抗体, 是 AMR 的关键介质。研究者检查了 TCZ 治疗慢性 AMR 对总 IgG、IgG1~4 亚类和抗 HLA-IgG (总和及亚类) 的影响。对 12 例经 IVIG+利妥昔单抗治疗无效、应用或未应用血浆置换的慢性 AMR 受者, 在 TCZ 治疗前后 (8 mg/kg, 每月 1 次,

共 6 次) 采集存档血浆, 用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA) 检测抗 HLA 总 IgG、IgG3 和 IgG4, 用 Luminex 法检测 DSA。结果显示, TCZ 降低了总 IgG 和 IgG1~3 及抗 HLA 总 IgG 和抗 IgG3 水平, 而对照组治疗后以上抗体水平无明显下降。提示 TCZ 非特异性地抑制 B 细胞活化导致的 IgG 生成, 可能是通过抑制 IL-6 介导的 B 细胞和浆细胞信号转导作用, 有助于慢性 AMR 的防治。另一项研究报道了新型抗 IL-6 单抗 (clazakizumab) 治疗慢性 AMR 合并移植肾小球病变受者后, 其 DSA 相对强度评分 (relative intensity score, RIS) 改善^[16]。该项 I~II 期、单中心、开放标签的临床研究, 纳入 10 例病理诊断为 AMR 伴 DSA 阳性, 并接受 clazakizumab 治疗的受者。所有受者治疗后 C-反应蛋白水平均下降; 治疗 12 个月后, 平均 DSA RIS 持续下降, 平均 eGFR 保持稳定, 无药物相关的严重不良反应; 治疗 18 个月后肾功能稳定, DSA RIS 有所改善。因此, clazakizumab 有望成为慢性 AMR 的治疗选择, 但中长期疗效有待进一步验证。

1.2.4 达雷木单抗 达雷木单抗 (daratumumab) 是一种抗浆细胞治疗的新药, 为 IgG1 人源化单克隆抗体, 可直接作用于 CD38。CD38 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 参与细胞黏附、钙依赖性信号级联反应、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞活化、B 细胞产生 IgG1 及 T 细胞信号传导等过程^[16-17]。达雷木单抗通过经典的 Fc 依赖性效应机制 (包括 ADCC、抗体依赖性细胞吞噬作用和 CDC) 消除 CD38⁺ 细胞。由于达雷木单抗能够消耗产生 DSA 的细胞, 因而可能比硼替佐米更有临床应用优势, 而且它不会带来与蛋白酶抑制剂相关的不良反应。动物实验中移植前使用来自主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 不匹配供体皮肤致敏的 8 只猕猴, 其中 4 只使用达雷木单抗脱敏的猕猴与未使用的猕猴相比, DSA 水平下降 (13% 比 57.9%, $P<0.05$), 移植肾存活时间延长 (28.0 d 比 5.2 d, $P<0.01$)。未来在人体应用达雷木单抗需要解决治疗后如何巩固疗效、防治 DSA 反弹等问题。

1.2.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂可能增加排斥反应发生的风险, 通常不应用于高致敏肾移植受者。几乎所有研究 mTOR 抑制剂与钙调

磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 关系的试验都将高致敏受者排除在研究对象之外。有研究回顾性分析了 2013 年 6 月至 2016 年 12 月 71 例校正群体反应性抗体 (calculated panel reactive antibody, cPRA) $\geq 50\%$ 的肾移植受者^[18]。免疫抑制方案为 CNI (他克莫司) + 糖皮质激素 + 霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) (38 例) 或 CNI+mTOR 抑制剂 (依维莫司或西罗莫司) (33 例)。两组受者人口学和免疫学危险性相似, 约 90% 的受者接受了淋巴细胞耗竭剂诱导。Cox 回归分析显示在无排斥反应生存期、活检证实的急性排斥反应方面, mTOR 抑制剂比 MPA 的结果更优 (单因素分析, $P=0.031$; 多因素分析, $P=0.040$)。两组术后 1 年肾功能和他克莫司血药谷浓度、3 个月和 1 年的 Banff 慢性病变评分及 dnDSA 水平变化比较, 差异均无统计学意义。研究结果提示对于高致敏肾移植受者, CNI 与 mTOR 抑制剂联合也是一种可应用的治疗选择。

1.2.6 AMR 治疗专家共识 国际器官移植协会 (The Transplantation Society, TTS) 2019 年组织了全球相关领域专家研讨, 形成了《AMR 治疗推荐专家共识》(以下简称共识), 临床可操作性强, 对肾移植科医师具有重要的临床参考价值^[19], 共识提出了 AMR 临床表型的概念, 将 AMR 按照肾移植术后发生时间以及 DSA 是 preDSA 或 dnDSA 分成两大类, 即早期急性 AMR (移植术后发生时间 ≤ 30 d) 和晚期活动性 AMR (移植术后发生时间 >30 d)。早期急性 AMR 主要与 preDSA 相关, 记忆性 B 细胞激发, DSA 宽度及强度 (MFI) 突然增强, 移植前交叉配型阳性率高, 临床表现为突发移植肾功能障碍, 多在移植术后 7~10 d 出现, 组织学 C4d 多为阳性, 并合并有血栓性微血管病变, 如未能识别、治疗不及时或不当, 移植肾将迅速失功。共识推荐将血浆置换、IVIG 和糖皮质激素联合应用作为“标准治疗”, 以去除循环 DSA 和 (或) 减少 DSA 生成。血浆置换依据 DSA 抗体强度每日或隔日 1 次, 共 6 次; IVIG 在每次血浆置换后给予 100 mg/kg 静脉注射作为补充, 或血浆置换治疗结束后应用 (2 g/kg); 同时联合糖皮质激素冲击治疗。在急性移植体丢失风险较高的情况下, 可增加辅助治疗, 包括利妥昔单抗 (抗 CD20 单抗)、终末补体抑制剂 (Ecu) 和脾脏切除。晚期活动性 AMR (包括慢性活动性 AMR) 发展缓慢, 移植肾失功多在移植术后数月至数年出现。若 DSA 为 preDSA, 与预存

浆细胞反应激活有关, 初始表现有或无肾功能障碍或蛋白尿, 移植前交叉配型及 C1q-DSA 阳性率高, 抗体 MFI 高, 可采用血浆置换 +IVIG+ 糖皮质激素三联标准治疗, 或联合利妥昔单抗。若 DSA 为 dnDSA, 免疫抑制强度不足、受者依从性差是重要诱因, DSA 多为抗 HLA II 类抗体, 尤其是 HLA-DQ, 临床表现为蛋白尿和肾功能障碍。共识建议所有受者应同时治疗 T 细胞介导的排斥反应 (T cell-mediated rejection, TCMR)、优化免疫抑制治疗及改善受者依从性, 包括使用他克莫司 (目标血药谷浓度 >5 ng/mL) 和维持使用糖皮质激素, 可选择联合应用血浆置换 +IVIG+ 利妥昔单抗^[19]。

2 免疫抑制优化应用与调控

2.1 HLA 全相配型亲属活体肾移植

传统的依据 HLA 配型结果设定的免疫抑制方案和剂量近年来受到较多挑战, HLA 配型以外的免疫因素同样可能影响移植肾的长期预后, 应引起关注。Ossman 等^[20]对 2002 年至 2012 年法国国家数据库中 28 家移植中心数据进行单因素和多因素回顾性分析, 以确定 HLA 全相配型亲属活体供肾移植受者发生排斥反应的危险因素。纳入研究的总计 27 218 例肾移植受者, 其中 163 例 HLA 全相配型亲属活体供肾移植。在免疫抑制治疗方面, 约 60% 的受者使用多克隆或单克隆抗体诱导治疗, 28% 未接受 CNI 治疗, 36% 在维持期未接受糖皮质激素治疗。活检证实 21 例受者发生急性排斥反应 (12.9%), 发生于移植术后平均 24 个月, 28.5% 的受者在免疫抑制剂剂量最小化后发生。与排斥反应相关的因素有受者年龄 ($P=0.003$)、供者的体质量指数 (body mass index, BMI) ($P=0.01$) 和免疫抑制剂剂量最小化 ($P<0.001$)。研究者认为尽管 HLA 完全匹配, 但在减少免疫抑制治疗后, 可能会导致急性排斥反应, 尤其对于年轻的肾移植受者更应谨慎。

2.2 调节性细胞治疗

使用细胞制剂 (cell-based medicinal product, CBMP) 是器官移植领域减轻全身免疫抑制的创新技术。研究者在肾移植受者临床试验中测试了多个调节性 CBMP, 以确定当减少免疫抑制治疗联合进行时, 调节性 CBMP 的安全性^[21]。该项 I ~ II a 期临床试验, 是由法国、德国、意大利、英国和美国的 8 家医院进行的单臂试验 (随访 60 周)。研究对象

为年龄 ≥ 18 岁的活体供肾移植受者, 对照组给予巴利昔单抗 + 糖皮质激素 + MPA + 他克莫司的标准治疗方案。治疗组受者接受含有调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)、树突状细胞或巨噬细胞的 6 种 CBMP 中的 1 种, 主要终点是移植术后 60 周内活检证实的急性排斥反应及不良事件。共 104 例受者接受用药并纳入分析, 其中对照组 66 例, 治疗组 38 例。对照组和治疗组受者的急性排斥反应发生率分别为 12% 和 16%。15 例 (39%) 给予 CBMP 的受者成功撤除 MPA, 并维持他克莫司单药治疗。综合不良事件和急性排斥反应数据显示, 与对照组比较, 治疗组无安全性问题, 且感染事件更少。研究者认为在活体供肾移植受者中, CBMP 治疗是可行和安全的, 并且感染性并发症较少, 对于肾移植受者是一种潜在、有希望的有效治疗方法, 可以最大限度减轻全身免疫抑制的不良影响。

德国柏林 Charite 大学医院 Roemhild 等^[22]报道了 Treg 在肾移植中最小化免疫抑制应用研究的 I ~ II a 期临床试验, 以客观评估活体供肾移植受者术后注入自体天然 Treg (natural Treg, nTreg) 是否可重塑免疫平衡。肾移植术后 7 d, $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$ nTreg 制剂静脉注射 (0.5 、 1.0 、 $2.5\sim 3.0 \times 10^6$ /kg), 随后逐步减少三联免疫抑制至低剂量他克莫司单药治疗至第 48 周。主要的临床和安全终点采用第 60 周复合终点, 随访 3 年。结果表明所有受者可以在肾移植 2 周前取自体外周血 $40\sim 50$ mL, nTreg 有足够的产量、纯度和功能性。nTreg 3 个剂量递增组均未发现剂量限制毒性, nTreg 组和对照组 3 年移植物存活率均为 100%, 临床和安全性表现相似, nTreg 组 11 例受者取得稳定的单一免疫抑制治疗 (73%), 而对照组保持不变标准的二联或三联免疫抑制剂治疗。应用 nTreg 治疗后, 常规 T 细胞激活减少, 多克隆 T 细胞转变为寡克隆 T 细胞受体谱。研究者认为, 自体 nTreg 应用于肾移植受者安全可行、耐受性好, 未来可进一步提高疗效, 实现稳定的低剂量免疫抑制剂应用, 甚至使所有受者完全撤除免疫抑制剂。下一代 Treg 技术需要强调功能的稳定性和特异性以对抗免疫抑制剂的影响, 及提高对预存记忆性或效应性 T 细胞反应效果。研究者认为需要进一步探索最佳 nTreg 剂量。目前稳健的 nTreg 药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice, GMP) 生产工艺是关键技术, 为正在进行开发更先进的下一代基因修饰产品 (如嵌

合抗原受体的 nTreg)、提高过继性细胞治疗疗效奠定了基础。

2.3 免疫耐受诱导

诱导免疫耐受是器官移植领域的重要理想目标。Lee 等^[23]对临床诱导免疫耐受的预处理方案进行了改良,以诱导 MHC 错配的肾-骨髓联合移植受者的特异性耐受。8 例 MHC 错配患者接受肾-骨髓联合移植治疗。初始预处理方案(方案 1)为环磷酰胺+利妥昔单抗+抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)+胸腺照射。他克莫司+糖皮质激素用于维持免疫抑制治疗。1 例成功终止免疫抑制治疗 14 个月,但出现一过性急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。通过减少环磷酰胺剂量和添加氟达拉滨对预处理方案进行修改(方案 2)。最后减少氟达拉滨和 ATG 剂量(方案 3)。短串联重复法检测到所有受者均短暂出现混合嵌合体,持续 3~20 周。在接受方案 2 治疗的 3 例受者中,1 例受者成功地停用了超过 35 个月的免疫抑制治疗,但另外 2 例患有严重的 BK 病毒相关性肾病。接受方案 3 治疗的 3 例受者耐受性良好,并且成功停用免疫抑制治疗超过 4~41 个月。此外,在随访期间,所有受者都无 dnDSA 产生。研究者认为,临床通过优化预处理方案,诱导肾-骨髓联合移植后的混合嵌合体产生,可以获得长期的移植肾存活而无需维持免疫抑制治疗。

3 移植感染

3.1 老年肾移植受者感染

与年轻肾移植受者比较,老年肾移植受者的急性排斥反应发生率较低,但感染并发症的发生率较高。不同抗体诱导治疗后感染风险有无区别?有研究比较老年肾移植受者使用 ATG 和巴利昔单抗诱导治疗后感染并发症的发生情况^[24]。146 例年龄 ≥ 65 岁的肾移植受者纳入研究,接受 ATG 或巴利昔单抗诱导治疗。与巴利昔单抗组受者比较,ATG 组受者的总体感染率较高(56% 比 77%, $P=0.01$),包括细菌感染(39% 比 54%, $P=0.08$)和病毒感染(35% 比 51%, $P=0.05$),其中巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染率较高(6% 比 32%, $P<0.001$)。多因素分析结果显示,ATG 诱导治疗是感染风险增加的唯一独立危险因素[校正后的风险比(hazard ratio, HR) 1.71, 95% 可信区间(confidence interval, CI) 1.04~2.83, $P=0.04$]。

3.2 CMV 感染

CMV 耐药如未能及时发现及处理,将严重影响移植预后,甚至威胁受者生命。研究者对 18 例 CMV 血症受者保存的临床标本进行二代测序(next-generation sequencing, NGS)发现,4 例出现迁延性 CMV 血症,并伴有 UL97/UL54 耐药突变。1 例出现 UL97 A594V 突变(对更昔洛韦耐药性增加 5~10 倍);1 例在感染期间的不同时间点存在病毒亚群的变化,最终在没有任何针对性治疗调整的情况下恢复;1 例出现更昔洛韦耐药性 CMV 感染,Sanger 测序并未发现任何耐药突变,但 NGS 显示 UL54 E756K 突变(与更昔洛韦和西多福韦耐药相关);1 例在接受二次缙更昔洛韦预防性治疗的同时出现暴发性低水平 CMV 血症,Sanger 测序未检测到耐药突变,但 NGS 显示 UL97 H520Q 突变(与更昔洛韦耐药性增加 5~10 倍相关)^[25]。该项研究表明,当移植临床出现难治性 CMV 感染时,传统的 Sanger 测序可能无法检测耐药基因突变,可采用 NGS 检测分析,以调整治疗策略。

3.3 爱泼斯坦-巴尔病毒感染

爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLT)的高危因素,如何早期发现高危人群十分重要。Maloney 等^[26]研究 EBV 相关性 PTLT 受者 EBV 基因组变异的高危因素,EBV 全基因组分析结果显示,在 PTLT 受者的 EBV 基因组中发现了变异(插入、缺失、单核苷酸改变或多个序列核苷酸变异),并在潜伏期基因中增加。与从无 PTLT 受者分离的基因组相比,PTLT 受者的基因组中 EBNA3C 基因存在更多的非同义变异,且 15 个非同义变异(包括 EBNA3C 中的 8 个)与 PTLT 的发生有关。研究结果显示,对器官移植受者尤其是 PTLT 较为高发的儿童器官移植受者,对 EBV 全基因组分析评价有利于 PTLT 的早期防治。

3.4 新型冠状病毒感染

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的肾移植受者被建议尽量减少免疫抑制剂和抗逆转录病毒药物的使用,但结果不理想。鉴于环孢素的抗病毒和免疫调节作用,Rodriguez-Cubillo 等^[27]报道了环孢素治疗肾移植受者严重 SARS-CoV-2 感染的作用。该研究于 2020 年 3 月 15 日至 4 月 24 日纳入 29 例感染 SARS-CoV-2 的肾移植受者,根据治疗策略分为 CNI 最小化

治疗组（6例）和环孢素治疗组（23例），后者中有15例是由他克莫司治疗转换为环孢素治疗。所有受者均停用MPA和（或）mTOR抑制剂，且均考虑羟氯喹治疗，但无抗病毒药物治疗。CNI最小化治疗组3例（50%）死亡，1例（17%）需要机械通气；环孢素治疗组3例（13%）死亡，未发生肾功能恶化，且未观察到排斥反应表现。研究者认为，鉴于SARS-CoV-2感染有纯病毒感染和炎症过程两个主要阶段，不同阶段具有不同的预后和治疗意义。因此，确定疾病的阶段并采取相应的治疗方案具有重要意义。在肾移植受者中，免疫系统被免疫抑制剂改变，控制感染和排斥反应之间的平衡更为复杂。考虑到环孢素在抑制病毒复制、维持移植肾功能和减轻排斥反应等方面的作用，其在SARS-CoV-2感染病程中是安全有效的，与本研究中环孢素的治疗效果良好相一致。

3.5 疫苗与感染

“上医医未病之病”，疫苗对普通患者预防疾病至关重要，肾移植受者是感染高风险人群，预防感染更为重要。但在强效免疫抑制剂应用环境下应用与免疫应答相关的疫苗是否有效和安全？近期发表的《慢性肾病所有阶段疫苗接种实用指南：含透析或肾移植受者》（以下简称指南）提供了重要参考建议^[28]。指南强调，肾移植受者仍有较高的感染风险，疫苗可对相关疾病进行预防。随着肾移植术后免疫抑制剂的应用，受者对疫苗的反应通常会减弱，因此，应在移植术前尽量完善疫苗接种。此外，考虑到肾移植受者的免疫反应降低，应注意家庭成员、密切接触者和卫生保健工作者的疫苗接种，按照美国免疫接种咨询委员会（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）指南接种疫苗，特别注意每年流行性感冒（流感）疫苗的接种。肾移植术后接种疫苗的最佳时间尚无权威研究，大多数移植中心在肾移植术后3~6个月，或治疗排斥反应后再给受者接种疫苗。如果在社区爆发了传染病（如流感），即使在移植术后3个月内，也应考虑给受者接种疫苗。大多数灭活疫苗可安全接种，没有明显的排斥反应风险。疫苗接种可能与新生抗HLA抗体的发展有关，但通常这些抗体都不是DSA，一般与不良结局无关。肾移植术后通常不推荐应用活疫苗，如麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗（measles-mumps-rubella vaccine, MMR）、水痘疫苗、带状疱疹疫苗和黄热病疫苗等，因为在免疫抑制的情况下存在病毒持续复制的风险。对于肾移植术前未进

行充分接种的儿童，术后接种MMR或水痘疫苗的临床经验有限。肾移植术后应用MMR的研究中，术后1年的血清学反应范围为41%~62%，尚无发展成临床疾病的证据。肾移植术后应用水痘疫苗的研究中，通常认为移植后期（8个月至6年）相对安全，部分受者接种后出现发热和水泡病变，应用阿昔洛韦可有效缓解。有研究报道肾移植受者接种疫苗后出现播散型水痘带状疱疹病毒，其中1例是疫苗毒株造成的。因此，尽管安全性资料有增长，但肾移植术后接种活疫苗一般仅限于研究性试验。

4 移植后恶性肿瘤

针对器官移植受者术后恶性肿瘤的靶向治疗逐渐增多，其不良反应特别是诱发急性排斥反应，应当引起高度关注。Krishnamoorthy等^[29]报道应用嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T）治疗3例实体器官移植（心脏移植1例，肾移植1例，胰肾联合移植1例）后并发难治性PTLD。研究结果显示，3例受者均出现了严重的不良反应，如细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征以及AKI（需要肾脏替代治疗）。研究者认为，目前CAR-T治疗PTLD受者的免疫抑制剂联用方法尚无共识，因此，未来的研究需要探究在不增加CAR-T相关毒性的情况下提高其疗效。

5 无创检测与生物标志物

5.1 供者来源性细胞游离DNA

供者来源性细胞游离DNA（donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA）是一种无创性监测移植肾损伤和排斥反应的重要生物标志物。Stites等^[30]研究结果表明，高水平的dd-cfDNA可提示发生TCMR 1A和临界排斥反应的受者存在移植物损伤的高风险。该项研究评估了来自美国11个中心的79例诊断为TCMR 1A或临界排斥反应受者的临床结果，42例受者dd-cfDNA升高水平，37例降低。dd-cfDNA水平升高预示不良临床结果，dd-cfDNA水平升高者与dd-cfDNA水平降低者比较，随访6个月平均eGFR下降比例增多（8.5%比0， $P=0.004$ ）；dnDSA发生率升高（40.0%比2.7%， $P<0.001$ ）；未来或持续排斥反应发生率增加（21.4%比0， $P=0.003$ ）。研究者认为，dd-cfDNA的使用可作为Banff分类的补充，并对活检中确定的TCMR 1A或临界排斥反应的受者进行危险分层，具

有较好的预测性。Oellerich 等^[31]研究显示血浆中的 dd-cfDNA 定量较 dd-cfDNA 阳性率更有实际意义, 研究对 189 例肾移植术后 1 年以上的受者进行随访, 在活检证实的排斥反应受者中, dd-cfDNA 定量的中位数是状态稳定受者的 3.3 倍, dd-cfDNA 阳性率的中位数则为状态稳定受者的 2.0 倍。急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 与活检证实的排斥反应的结果类似。研究表明 dd-cfDNA 可检测不充分的免疫抑制导致的亚临床移植物损伤。dd-cfDNA 定量比 dd-cfDNA 阳性率更能区分排斥反应受者, 并有助于避免不必要的活检。

5.2 供者特异性记忆性 B 细胞

抗原再暴露时, 供者特异性记忆性 B 细胞参与了血清 HLA 抗体库的形成。有研究应用最新方法研究肾移植受者术前供者特异性 HLA 抗体 (DSA)、供者特异性记忆性 B 细胞源性 HLA 抗体 (DSA-M) 及其与 AMR 的关系^[32]。采用 Luminex 单抗原珠法检测, 在 3 个时间点 (移植术前, 移植术后 6、12 个月) 采集血浆和外周血单核细胞。血浆分析结果显示, 20 例受者肾移植术前有 35 次检测到 DSA, 其中 9 例受者 (45%) 检测到 DSA-M, 35 次 DSA 中有 10 次 (29%) 检测到 DSA-M。DSA 合并 DSA-M 组的 MFI 中位数高于未合并 DSA-M 组 (5 877 比 1 476), 6 例 AMR 和低 MFI (<3 000) 的 DSA 受者中有 3 例出现 DSA-M。总体而言, 肾移植术前 DSA 合并 DSA-M 存在受者 (亚) 临床 AMR 发生率较高, 微血管炎症程度较高。在 17 例受者肾移植术后 DSA 分析中, DSA 持续存在受者术后 DSA-M 的发生率高于 DSA 非持续存在受者 (50% 比 13%)。因此, 研究者认为 DSA-M 可进行受者术前危险分层, 作为 DSA 分析补充的新工具。

5.3 非 HLA 抗体

DSA 对 AMR 和移植肾失功的影响已被证实, 但非 HLA 抗体的作用仍不清楚。有研究报道了 13 种肾移植术前非 HLA 抗体及其与 AMR 组织学表现和移植肾失功的关系^[33]。根据 2017 年 Banff 标准分类, 研究对有 AMR 组织学表现的肾移植受者 (203 例) 和匹配的无 AMR 组织学表现的肾移植受者 (219 例) 采用多重发光分析法检测多种非 HLA 抗体。在单变量和多变量模型中, 仅抗 Rho 鸟苷二磷酸解离抑制剂 2 (anti-Rho guanosine diphosphate dissociation inhibitor 2, ARHGDIB) 抗体 (调整的 MFI \geq 1 000) 是与

移植肾失功相关的次要组织相容性复合体 (HR 2.7, 95% CI 1.3~5.4, $P=0.007$)。DSA 和抗 ARHGDIB 抗体均阳性 (调整的 MFI \geq 1 000) 的受者移植失败风险增加 19.5 倍 (95% CI 6.0~63.9, $P<0.000 1$), 仅 DSA 阳性的受者移植失败风险增加 4.4 倍 (95% CI 2.4~8.2, $P<0.000 1$), 仅抗 ARHGDIB 抗体阳性 (调整的 MFI \geq 2 000) 的受者移植失败风险增加 4.1 倍 (95% CI 1.4~11.7, $P=0.009$)。AMR 组织学表现与 ARHGDIB 基因肾内表达增加相关, 移植失败与抗 ARHGDIB 抗体无相关性。移植术前抗 ARHGDIB 抗体的存在对 DSA 伴有 AMR 组织学表现受者移植物失功的风险有影响。该研究中的其他非 HLA 抗体, 包括抗血管紧张素 II 1 型受体的抗体, 不参与危险分层, 也不能解释无 DSA 时的 AMR 组织学表现。

5.4 尿液综合评分

尿液检测无创、简便、有效, 并能动态监测急性排斥反应, 在移植临床具有重要意义。Yang 等^[34]基于 6 种尿液 DNA、蛋白质和代谢生物标志物 [细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA)、甲基化 cfDNA、聚集素蛋白、总蛋白、尿肌酐和 CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL10)] 进行尿液综合评分。尿液综合评分诊断急性排斥反应的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.99, 灵敏度和特异度分别为 0.952 和 0.959, 且尿液综合评分预测急性排斥反应发生在血清肌酐升高前。

5.5 细环病毒载量

细环病毒 (torque teno virus, TTV) 是一种能同时评价感染和排斥反应风险的生物标志物, 对免疫抑制调控具有重要意义。非致病性和普遍存在的 TTV 与实体器官移植受者的免疫抑制是否相关? 一项前瞻性研究将 TTV 定量分析用于移植物排斥反应和感染的风险分层^[35]。386 例肾移植受者在术后 12 个月内接受血浆 TTV 载量监测。TTV 载量在术后 3 个月末达到峰值, 之后趋于稳定。术后 1 年, 在活检诊断出的排斥反应和感染的背景下, 分析术后 3 个月后的 TTV 载量。TTV 载量每对数增长 1 次, 排斥反应发生率下降 22% [比值比 (odds ratio, OR) 0.78, $P=0.027$], 但感染率上升 11% (OR 1.11, $P<0.001$)。TTV 载量分别在诊断排斥反应前 14 d 和感染发生前 27 d 得到量化检测。研究结果将 TTV 载

量 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ copies/mL 定义为最大限度减少排斥反应和感染风险的最适范围。研究者认为,可启动一项介入性试验,评估 TTV 载量指导免疫抑制调整对减轻肾移植受者感染和排斥反应的有效性。

6 供者器官保存、修复及利用

6.1 高肾脏供者概况指数供肾肾移植

采用肾脏供者概况指数 (kidney donor profile index, KDPI) 评价肾移植风险与获益,有益于供器官合理充分利用。一项研究报道显示,在美国每年超过一半 KDPI>85% 的供肾被丢弃,但这类供肾可改善尿毒症患者的生存率^[36]。高 KDPI 供肾肾移植的潜在风险取决于受者的整体健康状况,因此,应对肾移植受者功能状态进行评估。该项研究所分析的队列包括 2005 年至 2014 年接受透析的成人尸体供肾移植候选者,比较不同 Karnofsky 性能评分 (Karnofsky performance score, KPS) (10~40 分、50~70 分和 80~100 分) 与不同供肾质量的透析和移植结果。当 KDPI 为 0~99% 时, KPS 10~40 分的肾移植受者中位生存时间 ≥ 4.38 年,而透析患者的中位生存时间为 3.21 年; KPS ≥ 50 分时,透析患者中位生存时间为 5.82 年,肾移植受者为 6.60 年;在 KDPI<100% 时,肾移植受者中位生存时间 ≥ 7.83 年。风险调整分析表明, KDPI 为 81%~99% 时,患者肾移植比透析获益大。Mottter 等^[37] 分析移植受者科学注册系统 (Registry of Transplant Recipients, SRTR) 2009 年至 2018 年 149 976 例接受高 KDPI 供肾肾移植受者资料,结果显示,适当选择高 KDPI 供肾可以缩短移植等待时间并提高受者生存率,拒绝高 KDPI 供肾后,45% 的患者最终获得移植,21% 死亡,20% 被移除等待名单,14% 仍然在等待。高 KDPI 供肾肾移植有潜在的死亡风险,其生存获益取决于 KDPI 的范围。接受 KDPI 80%~95% 的供肾,生存获益提高 27%,接受 KDPI 96%~100% 的供肾,生存获益提高 17%。

6.2 AKI 供肾肾移植

AKI 供肾是否影响移植肾预后? Sonnenberg 等^[38] 利用器官获取和移植网络 (Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) 供肾数据库资料,共计纳入 7 660 例发生 AKI 的供者 (AKI 3 期占 33.2%)。研究结果显示,与正常组比较,AKI 供肾肾移植受者术后 3 年内移植肾失功的发生率 (未调整风险) 并未升高 (15.5% 比 15.1%, $P=0.2$)。经过风

险调整后, AKI 供肾肾移植受者移植肾失功的发生率略有升高 ($HR 1.05$, 95% $CI 1.01 \sim 1.09$); AKI 供肾肾移植受者 12 个月的平均 eGFR 值较低,但差异无统计学意义,风险调整后的结果相似。研究结果提示,合理利用 AKI 供肾有助于缩短尿毒症患者等待肾移植的时间。

6.3 老年心脏死亡器官捐献供肾肾移植

接受老年心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 供肾是充分利用供肾、解决供肾短缺的重要途径。Yu 等^[39] 分析 SRTR 数据库 2010 年至 2018 年 92 081 例肾移植等待者接受和拒绝年龄 ≥ 50 岁的老年 DCD 供肾情况及预后。结果显示,拒绝和接受老年供肾的患者 1、2、5 年生存率分别为 94% 比 95%、87% 比 92%、70% 比 82% ($P<0.001$)。在拒绝老年 DCD 供肾的 88 464 例等待者中,只有 28% 在等待平均 3.7 年后获得非老年 DCD 供肾。在拒绝老年 DCD 供肾 6 年后,8% 的等待者仍在等待,23% 的等待者已经死亡。接受老年 DCD 供肾使病死率下降 41%。

6.4 氧合机械灌注对肾移植预后影响

低温氧合机械灌注 (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOMP) 是否改善肾移植预后? 有研究表明低温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 可改善脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供肾肾移植的长期移植物存活,但对 DCD 供肾则没有改善作用, HMP 的益处仍存在一些争议。Jochmans 等^[40] 报道在欧洲 19 个移植中心开展的随机、双盲、匹配的 III 期临床研究,分析 HOMP 是否可以改善肾移植受者的预后。供肾来源于年龄 ≥ 50 岁的 DCD 供者,2 个肾脏被移植到 2 个不同的受者中,分别进行 HOMP 保存 (HOMP 组) 和 HMP 保存 (HMP 组)。结果显示,与 HMP 组比较, HOMP 组受者术后严重并发症发生率下降 (16% 比 11%, $P=0.032$), 两组移植物失功发生率比较, 差异有统计学意义 ($P=0.028$)。研究者认为,供肾采用 HOMP 保存是安全的,与 HMP 相比, HOMP 可减少术后并发症和移植物失功的发生风险。

6.5 细胞治疗用于供肾机械灌注

细胞治疗对充分利用供肾,改善肾移植预后具有巨大潜在价值,但其能否通过灌注液减轻移植肾的缺血-再灌注损伤尚无定论。多能成体祖细胞 (multipotent adult progenitor cell, MAPC) 具有强

效免疫调节特性,可最大限度地减少缺血-再灌注损伤。有研究将 5 对供肾同时进行常温机械灌注 7 h 后,随机分配至 MAPC 治疗组和对照组,取灌注液、尿液和组织活检的样本进行比较^[41]。结果显示,MAPC 治疗组肾移植术后尿量增多($P=0.009$),肾损伤相关生物标志物中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)表达下降($P=0.012$),IL-1 β 表达下调($P=0.050$),IL-10 表达上调($P<0.047$),吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)表达上调($P=0.050$);超声造影显示皮质和髓质微血管灌注改善($P=0.019$ 和 $P=0.001$);趋化模型结果显示,MAPC 治疗组中性粒细胞募集减少($P<0.001$);免疫荧光结果显示,常温机械灌注时肾脏血管周围间隙有标记过的 MAPC。该研究首次成功在常温机械灌注期间对人类肾脏进行细胞治疗。MAPC 可改善临床结局,这种新的细胞治疗方法在移植术前器官修复中的应用前景令人鼓舞。

7 肾移植术后肾病复发

7.1 局灶节段性肾小球硬化

肾移植术后局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)复发是造成移植肾丢失的主要危险因素,但其原发病、临床预测指标以及对治疗的应答仍不清楚。Uffing 等^[42]报道了一项观察性、多中心、国际队列研究,对 2005 年至 2015 年的肾移植受者进行了筛查,以诊断其特发性 FSGS,并记录有关移植、临床结局、治疗方法和其他危险因素。研究结果显示,11 742 例肾移植受者中,176 例原发性 FSGS 受者被纳入研究。57 例(32%) FSGS 复发,其中 39% 的受者在平均 5 年内移植肾失功。Cox 回归分析显示,FSGS 复发受者较无复发受者的移植肾丢失风险高($HR 4.80, 95\%CI 2.85\sim 12.16, P<0.001$);Cox 回归分析显示,原发病发作时的年龄越大,复发的风险越高。血浆置换和利妥昔单抗是最常见的治疗方法(81%),57% 的受者出现部分或完全缓解,并且移植肾存活率有所改善。该项研究结果表明,32% 的 FSGS 患者会在肾移植术后复发,并且会导致移植肾丢失风险增加 5 倍。治疗反应与临床结局相关,但仅一半受者会出现治疗反应。

7.2 膜性肾病

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是肾

移植术后一种较为少见的并发症,可分为复发性和新发性 MN,移植术后 MN 的临床、病理和免疫遗传学特征以及新发性和复发性 MN 之间的差异尚不清楚。Batal 等^[43]报道了 MN 患者 HLA 分型和同种免疫与移植术后 MN 的关系。研究纳入来自北美和欧洲 5 个医学中心的 77 例肾移植术后 MN 受者(27 例新发性,50 例复发性),同时选取未出现 MN 复发的肾移植受者作为无复发对照组(43 例)。结果显示,与复发性 MN 比较,新发性 MN 受者 AMR 发生率较高,移植存活率较低。HLA-DQ2 和 HLA-DR17 在复发性 MN 受者中较新发性 MN 受者更为常见,但与无复发对照组相似。在 93 例 MN 肾移植受者中,受者年龄大、HLA-A3、无糖皮质激素免疫抑制方案和活体供肾移植是 MN 复发的危险因素。该项研究认为,新发性和复发性 MN 可能代表不同的疾病,新发性 MN 与体液同种免疫和保护性结局有关,复发性 MN 可能与受者年龄较大、HLA-A3 抗原、无糖皮质激素免疫抑制方案和活体供肾移植等危险因素有关。

8 多因素影响移植肾长期存活

肾移植的目标是改善受者生活质量及移植肾与受者长期存活。免疫抑制优化应用和调控是主要环节。日本 Hiramitsu 等^[44]对 648 例活体供肾移植受者的资料进行分析,结果显示,84 例产生了 dnDSA,单因素分析及多因素分析均显示,CNI 停用是 dnDSA 产生的危险因素($HR 6.374, P<0.001$),而 dnDSA 是发生 AMR 及影响移植肾长期存活的重要因素。免疫抑制剂最小化是治疗器官移植受者术后感染的常用策略,但尚未明确是否会影响远期预后。有研究分析了肾移植受者感染后免疫抑制剂最小化方案对预后的影响^[45]。研究纳入 341 例肾移植受者,分为标准免疫抑制剂组、感染导致免疫抑制剂减量组和非感染导致免疫抑制剂减量组。结果显示,与标准免疫抑制剂组比较,感染导致免疫抑制剂减量组受者无并发症生存率降低。研究表明免疫抑制剂减量增加了术后 1 年内不良反应的发生率,需要谨慎采取减量方案,感染控制后适时恢复,并密切监测。

糖皮质激素撤除能否使肾移植受者长期获益,近年来更多的研究持否定态度。有研究将 105 例初次肾移植、低免疫风险、肾功能稳定、术后 3 个月的受者随机分为激素撤除组和标准方案组^[46]。结果显示,与标准方案组受者比较,激素撤除组受者激素撤除后

24 个月时血压降低, 但肾功能更差, 病理组织学慢性炎症病变更多。在肾移植受者长期存活的影响因素分析中, 更多的研究强调了免疫因素。有研究报道, 移植肾丢失不只是同种异体免疫因素^[47]。仅关注现有的组织学信息, 而不关注年龄、心血管疾病、代谢紊乱、感染、移植前后病因等导致移植物丢失的因素, 可能导致决策偏颇。非同种免疫损伤机制也是导致移植物失功的原因, 其中慢性肾小管间质损伤的疾病进展和严重程度是影响预后的重要因素。肾小管萎缩、肾间质纤维化和肾小球硬化是肾单位丢失的标志, 是包括免疫和非免疫机制的多因素过程。肾小管萎缩和肾间质纤维化是肾活检中的非特异性病理学表现, 可反映不同损伤过程的最终共同途径。肾单位损伤会导致其余功能肾单位代偿性超滤过和肾小球高压, 导致细胞凋亡、炎症和纤维化, 不仅发生在肾小球, 也发生在肾小管和间质, 最终导致肾功能进一步恶化。移植肾失功的危险因素还需区分供者因素、受者因素、移植因素, 这些因素可以是非免疫学和免疫学的。

9 计算机与人工智能

为实现精准医学的理想目标, 计算机与人工智能正在加快步伐介入、融合到器官移植领域。Denic 等^[48]报道应用计算机辅助 5 年活检的形态计量学来识别晚期移植物失功的生物标志物。研究者认为, 目前的 Banff 评分系统并不适用于预测移植物失功, 也不适用于旨在提高移植物存活率的临床试验。研究者使用一个连续客观的计算机辅助形态测量 (computer-assisted morphometric, CAM) 系统, 对数字化移植肾活检的组织学特征进行评分预测移植物失功。研究对肾移植受者设定了病例对照, 并在术后 5 年进行监测活检。结果显示, Banff 和 CAM 都发现了与移植物丢失相关的慢性病变 (慢性肾小球疾病、小动脉透明质变性和系膜扩张)。但基于 CAM 的模型预测移植物丢失效果优于 Banff 评分 (c 指数 0.754 比 0.705, $P < 0.001$), 在无慢性肾小球疾病的活检中, CAM 模型能预测更多移植物丢失 (包括管腔狭窄和系膜扩张) (c 指数 0.738 比 0.661, $P < 0.001$)。研究者认为, 结合 5 年移植肾监测活检, 基于 CAM 的模型比 Banff 评分更能预测移植肾的丢失, 并可能发展成为未来临床试验的生物标志物。Reeve 等^[49]利用基于微阵列的基因表达数据评估移植肾活检排斥反应的系统, 即分子显微镜诊断系统 (molecular microscope

diagnostic system, MMDx), 探讨不同分类器方法的集成取代单一机器学习分类器来优化 MMDx 诊断的准确性和稳定性, 并研究自动报告与专家分析结果的一致性。结果表明, 组合生成的诊断结果不仅比最好的个体分类器更准确且同样稳定, 与机器学习文献中的预期一致。人类专家在签署报告时的一致性 (平衡准确度) 约为 93%, 与基于“随机森林”的自动签署相似, 在大多数情况下, 无论是专家之间, 还是专家与自动签署报告之间的差异, 都接近于活检诊断阈值。

10 其它热点

10.1 抗补体预处理预防移植物功能延迟恢复

移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 的防治是肾移植临床亟待解决的难题, 目前尚缺乏防止肾移植术后 DGF 发生的有效方法。Danobeitia 等^[50]在灵长类动物模型中, 分析了补体阻滞作用预防 DGF 和改善移植物存活的效果。9 只实验动物经诱导脑死亡 20 h 后, 获取肾脏并分别在生理盐水灌注液、C1 酯酶抑制剂 (C1 esterase inhibitor, C1INH) + 肝素钠灌注液和肝素钠灌注液中冷保存 43~48 h, 后将 15 个肾脏分别移植给 15 只受体。结果发现接受生理盐水灌注供肾受体的 DGF 发生率为 67% (4/6), 接受肝素钠灌注供肾受体的 DGF 发生率为 100% (3/3), 接受 C1INH+ 肝素钠灌注供肾受体的 DGF 发生率为 0 (0/6) ($P = 0.008$)。C1INH+ 肝素钠灌注组受体肾功能良好, C5b-9、NGAL、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 水平降低。该项研究有望在人体肾移植中应用。

10.2 机器人辅助肾移植

印度 Ganpule 等^[51]报道了机器人辅助肾移植的单中心经验。前瞻性收集 2014 年 12 月至 2019 年 2 月 26 例机器人辅助肾移植受者的资料, 并进行随访, 中位随访时间 2.8 年, 最长 55 个月。术后 1 d、3 d、7 d、30 d、6 个月、1 年和最近的血清肌酐水平分别为 301、212、159、124、106、106、150 $\mu\text{mol/L}$ 。术后未发生 DGF, 移植物存活时间 1.8~55.0 个月。移植术后 1 d、1 个月和 1 年的平均肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 为 24、53、64 mL/min。2 例术中并发症包括 1 例移植肾安放倒置, 将供者输尿管与受者输尿管吻合, 1 例吻合后开放以控制移植肾表面出血。3 例术后并发症包括 1 例移植物肾盂肾炎, 采

用抗生素保守治疗, 2 例合并淋巴囊肿, 其中 1 例采用引流术, 另 1 例采用腹腔镜囊肿去顶术。住院时间 (14±3) d。研究者认为, 在经验丰富的中心进行了适当培训、具有机器人手术和肾移植手术经验的外科医师进行机器人辅助肾移植是安全可行的, 但其长期安全性有待进一步研究。

参考文献:

- [1] SELLARÉS J, DE FREITAS DG, MENGEL M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence[J]. *Am J Transplant*, 2012,12(2):388-399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
- [2] TAMBUR AR, CAMPBELL P, CHONG AS, et al. Sensitization in transplantation: assessment of risk (STAR) 2019 working group meeting report[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(10):2652-2668. DOI: 10.1111/ajt.15937.
- [3] NICKERSON PW. What have we learned about how to prevent and treat antibody-mediated rejection in kidney transplantation? [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(Suppl 4):12-22. DOI: 10.1111/ajt.15859.
- [4] JAIN D, RAJAB A, YOUNG JS, et al. Reversing donor-specific antibody responses and antibody-mediated rejection with bortezomib and belatacept in mice and kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(10):2675-2685. DOI: 10.1111/ajt.15881.
- [5] JORDAN SC, AMMERMAN N, CHOI J, et al. The role of novel therapeutic approaches for prevention of allosensitization and antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020,20 (Suppl 4):42-56. DOI: 10.1111/ajt.15913.
- [6] CHONG AS. Mechanisms of organ transplant injury mediated by B cells and antibodies: implications for antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 4):23-32. DOI: 10.1111/ajt.15844.
- [7] LOUIS K, MACEDO C, BAILLY E, et al. Coordinated circulating T follicular helper and activated B cell responses underlie the onset of antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(10):2457-2474. DOI: 10.1681/ASN.2020030320.
- [8] SAKAMOTO S, IWASAKI K, TOMOSUGI T, et al. Analysis of T and B cell epitopes to predict the risk of de novo donor-specific antibody (DSA) production after kidney transplantation: a two-center retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2020,11:2000. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02000.
- [9] SENEV A, LERUT E, VAN SANDT V, et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(11):3100-3113. DOI: 10.1111/ajt.15414.
- [10] GE S, CHU M, CHOI J, et al. Imlifidase inhibits HLA antibody-mediated NK cell activation and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in vitro[J]. *Transplantation*, 2020,104(8):1574-1579. DOI: 10.1097/TP.0000000000003023.
- [11] MARKS WH, MAMODE N, MONTGOMERY RA, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: a randomized trial[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(10):2876-2888. DOI: 10.1111/ajt.15364.
- [12] GLOTZ D, RUSS G, ROSTAING L, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(10):2865-2875. DOI: 10.1111/ajt.15397.
- [13] TAN EK, BENTALL A, DEAN PG, et al. Use of eculizumab for active antibody-mediated rejection that occurs early post-kidney transplantation: a consecutive series of 15 cases[J]. *Transplantation*, 2019,103(11):2397-2404. DOI: 10.1097/TP.0000000000002639.
- [14] LAVACCA A, PRESTA R, GAI C, et al. Early effects of first-line treatment with anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2020,34(8):e13908. DOI: 10.1111/ctr.13908.
- [15] SHIN BH, EVERLY MJ, ZHANG H, et al. Impact of tocilizumab (anti-IL-6R) treatment on immunoglobulins and anti-HLA antibodies in kidney transplant patients with chronic antibody-mediated rejection[J]. *Transplantation*, 2020,104(4):856-863. DOI: 10.1097/TP.0000000000002895.
- [16] KWUN J, KNECHTLE S. Experimental modeling of desensitization: what have we learned about preventing AMR?[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 4):2-11. DOI: 10.1111/ajt.15873.
- [17] DOBERER K, KLÄGER J, GUALDONI GA, et al. CD38 antibody daratumumab for the treatment of chronic active antibody-mediated kidney allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2021,105(2):451-457. DOI: 10.1097/TP.0000000000003247.
- [18] CUCCHIARI D, MOLINA-ANDUJAR A, MONTAGUD-MARRAHI E, et al. Use of de novo mTOR inhibitors in hypersensitized kidney transplant recipients: experience from clinical practice[J]. *Transplantation*, 2020,104(8):1686-

1694. DOI: 10.1097/TP.0000000000003021.
- [19] SCHINSTOCK CA, MANNON RB, BUDDE K, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from The Transplantation Society Working Group[J]. *Transplantation*, 2020,104(5):911-922. DOI: 10.1097/TP.0000000000003095.
- [20] OSSMAN R, JAMME M, MOULIN B, et al. Immunosuppression and graft rejection in living-related HLA-identical renal transplantation: the RADOVFULL study[J]. *Transplantation*, 2020,104(6):1256-1262. DOI: 10.1097/TP.0000000000002937.
- [21] SAWITZKI B, HARDEN PN, REINKE P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials[J]. *Lancet*, 2020,395(10237):1627-1639. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30167-7.
- [22] ROEMHILD A, OTTO NM, MOLL G, et al. Regulatory T cells for minimising immune suppression in kidney transplantation: phase I/IIa clinical trial[J]. *BMJ*, 2020,371:m3734. DOI: 10.1136/bmj.m3734.
- [23] LEE KW, PARK JB, PARK H, et al. Inducing transient mixed chimerism for allograft survival without maintenance immunosuppression with combined kidney and bone marrow transplantation: protocol optimization[J]. *Transplantation*, 2020,104(7):1472-1482. DOI: 10.1097/TP.0000000000003006.
- [24] PHAM C, KUTEN SA, KNIGHT RJ, et al. Assessment of infectious complications in elderly kidney transplant recipients receiving induction with anti-thymocyte globulin vs basiliximab[J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(3):e13257. DOI: 10.1111/tid.13257.
- [25] ELHELOU G, RAZONABLE R. Next-generation sequencing to assess cytomegalovirus viral populations during the course of CMV infection[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 3):793.
- [26] MALONEY E, TOH J, KRAMS SM, et al. Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus identifies variations in the latency gene EBNA3C that are associated with post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 3):295.
- [27] RODRIGUEZ-CUBILLO B, DE LA HIGUERA MAM, LUCENA R, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? [J]. *Am J Transplant*, 2020,20(11):3173-3181. DOI: 10.1111/ajt.16141.
- [28] KRUEGER KM, ISON MG, GHOSSEIN C. Practical guide to vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,75(3):417-425. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.06.014.
- [29] KRISHNAMOORTHY S, GHOBADI A, SANTOS RD, et al. CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Transplant*, 2021,21(2):809-814. DOI: 10.1111/ajt.16367.
- [30] STITES E, KUMAR D, OLAITAN O, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(9):2491-2498. DOI: 10.1111/ajt.15822.
- [31] OELLERICH M, SHIPKOVA M, ASENDORF T, et al. Absolute quantification of donor-derived cell-free DNA as a marker of rejection and graft injury in kidney transplantation: results from a prospective observational study[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(11):3087-3099. DOI: 10.1111/ajt.15416.
- [32] WEHMEIER C, KARAHAN GE, KROP J, et al. Donor-specific B cell memory in alloimmunized kidney transplant recipients: first clinical application of a novel method[J]. *Transplantation*, 2020,104(5):1026-1032. DOI: 10.1097/TP.0000000000002909.
- [33] SENEV A, OTTEN HG, KAMBUROVA EG, et al. Antibodies against ARHGDI1 and ARHGDI2 gene expression associate with kidney allograft outcome[J]. *Transplantation*, 2020,104(7):1462-1471. DOI: 10.1097/TP.0000000000003005.
- [34] YANG JYC, SARWAL RD, SIGDEL TK, et al. A urine score for noninvasive accurate diagnosis and prediction of kidney transplant rejection[J]. *Sci Transl Med*, 2020,12(535):eaba2501. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba2501.
- [35] DOBERER K, SCHIEMANN M, STRASSL R, et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients—a prospective observational trial[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(8):2081-2090. DOI: 10.1111/ajt.15810.
- [36] BUI K, KILAMBI V, MEHROTRA S. Functional status-based risk-benefit analyses of high-KDPI kidney transplant versus dialysis[J]. *Transpl Int*, 2019,32(12):1297-1312. DOI: 10.1111/tri.13483.
- [37] MOTTER JD, LIYANAGE L, JACKSON KR, et al. Consequences of turning down high KDPI kidney organ offers for kidney transplant candidates[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 3):426.
- [38] SONNENBERG EM, HSU JY, COHEN JB, et al. Acute kidney injury in deceased organ donors and kidney

- transplant outcomes: a national cohort study using a novel data source[J]. *Ann Surg*, 2020, DOI: 10.1097/SLA.0000000000004597[Epub ahead of print].
- [39] YU S, LONG JJ, YU Y, et al. Survival benefit of accepting kidneys from older donation after cardiac death donors[J]. *Am J Transplant*, 2020, DOI: 10.1111/ajt.16198[Epub ahead of print].
- [40] JOCHMANS I, BRAT A, DAVIES L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020,396(10263):1653-1662. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32411-9.
- [41] THOMPSON ER, BATES L, IBRAHIM IK, et al. Novel delivery of cellular therapy to reduce ischemia reperfusion injury in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, DOI: 10.1111/ajt.16100[Epub ahead of print].
- [42] UFFING A, PÉREZ-SÁEZ MJ, MAZZALI M, et al. Recurrence of FSGS after kidney transplantation in adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020,15(2):247-256. DOI: 10.2215/CJN.08970719.
- [43] BATAL I, VASILESCU ER, DADHANIA DM, et al. Association of HLA typing and alloimmunity with posttransplantation membranous nephropathy: a multicenter case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,76(3):374-383. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.01.009.
- [44] HIRAMITSU T, TOMOSUGI T, FUTAMURA K, et al. Calcineurin inhibitor withdrawal is the significant risk factor for de novo DSA production in living donor kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 3):849.
- [45] Foster K, Perkins H, Patel N, et al. The impact of purposeful reductions in immunosuppression on clinical outcomes in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl 3):384.
- [46] GUTIÉRREZ VÍLCHEZ E, VÁZQUEZ T, LÓPEZ V, et al. Impact on graft histology of steroid withdrawal versus standard immunosuppression: randomized, parallel group, controlled clinical trial in low immunological risk kidney transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(Suppl 3):443.
- [47] VAN LOON E, BERNARDS J, VAN CRAENENBROECK AH, et al. The causes of kidney allograft failure: more than alloimmunity. a viewpoint article[J]. *Transplantation*, 2020,104(2):e46-e56. DOI: 10.1097/TP.0000000000003012.
- [48] DENIC A, MORALES MC, PARK WD, et al. Using computer-assisted morphometrics of 5-year biopsies to identify biomarkers of late renal allograft loss[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(10):2846-2854. DOI: 10.1111/ajt.15380.
- [49] REEVE J, BÖHMIG GA, ESKANDARY F, et al. Generating automated kidney transplant biopsy reports combining molecular measurements with ensembles of machine learning classifiers[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(10):2719-2731. DOI: 10.1111/ajt.15351.
- [50] DANOBEITIA JS, ZENS TJ, CHLEBECK PJ, et al. Targeted donor complement blockade after brain death prevents delayed graft function in a nonhuman primate model of kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(6):1513-1526. DOI: 10.1111/ajt.15777.
- [51] GANPULE A, PATIL A, SINGH A, et al. Robotic-assisted kidney transplant: a single center experience with median follow-up of 2.8 years[J]. *World J Urol*, 2020,38(10):2651-2660. DOI: 10.1007/s00345-019-02934-0.

(收稿日期: 2021-01-25)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)