

· 专家论坛 ·

纳米技术在肾移植中的应用进展

张金华 孙其鹏

【摘要】 肾移植是终末期肾病的首选治疗方案，虽然早期预后已明显改善，但长期存活率提升有限，器官短缺、供肾质量维护及术后并发症防治仍面临巨大挑战。纳米技术凭借独特的理化性质和生物学优势，在维持移植植物功能的同时实现精准免疫调控与并发症管理上展现出广阔应用前景，为肾移植诊疗和管理提供了全新契机。纳米技术应用涵盖供肾保护、供受者人类白细胞抗原分型、术后排斥反应及感染等并发症的早期诊断，以及缺血-再灌注损伤和排斥反应的靶向治疗。本文对相关研究进展进行系统梳理和阐述，评估纳米技术在肾移植中的优势与潜在风险，并探讨其临床转化面临的挑战与发展方向，旨在为推动肾移植的精准化与个体化管理提供参考。

【关键词】 纳米技术；肾移植；早期诊断；缺血-再灌注损伤；排斥反应；终末期肾病；细胞外囊泡；人类白细胞抗原

【中图分类号】 R617, R318.08 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 06-0005-07

Application advances of nanotechnology in kidney transplantation Zhang Jinhua, Sun Qipeng. Department of Organ Transplantation, Guangdong Provincial Second People's Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou 510317, China
Corresponding author: Sun Qipeng, Email: sysusqp@163.com

【Abstract】 Kidney transplantation is the preferred treatment option for end-stage renal disease. Although early prognosis has significantly improved, the long-term survival rate has not increased substantially. There are still significant challenges in addressing organ shortage, maintaining the quality of donor kidneys, and preventing and managing postoperative complications. Nanotechnology, with its unique physicochemical and biological advantages, shows broad application prospects in maintaining graft function while achieving precise immune regulation and complication management, providing new opportunities for the diagnosis, treatment and management of kidney transplantation. The applications of nanotechnology include donor kidney protection, human leukocyte antigen typing of donors and recipients, early diagnosis of postoperative complications such as rejection and infection, and targeted treatment of ischemia-reperfusion injury and rejection. This article systematically reviews and discusses the relevant research progress, evaluates the advantages and potential risks of nanotechnology in kidney transplantation, and explores the challenges and development directions for its clinical translation, aiming to provide references for promoting the precise and individualized management of kidney transplantation.

【Key words】 Nanotechnology; Kidney transplantation; Early diagnosis; Ischemia-reperfusion injury; Rejection; End-stage renal disease; Extracellular vesicle; Human leukocyte antigen

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025212

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515011379); 暨南大学附属广东省第二人民医院人才引进研究启动基金 (2025-DW-KZ-031-01)

作者单位: 510317 广州, 暨南大学附属广东省第二人民医院器官移植科

作者简介: 张金华 (ORCID 0000-0002-2131-3781), 博士, 住院医师, 研究方向为肾缺血-再灌注损伤, Email: zhangjhsysu@163.com

通信作者: 孙其鹏 (ORCID 0009-0005-6486-9869), 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为肾移植, Email: sysusqp@163.com



作者简介: 孙其鹏, 副主任医师, 硕士研究生导师, 暨南大学附属广东省第二人民医院器官移植科主任, 暨南大学附属广东省第二人民医院高层次引进人才。兼任广东省泌尿生殖协会肾脏移植分会副主任委员。主持国家自然科学基金项目、广东省自然科学基金等课题多项, 作为重要骨干成员参与国家重点研发计划课题一项(2 000 万元)。在 *Advanced Materials* 等国际 SCI 期刊发表 10 余篇文章, 作为主要执笔人撰写中华医学会器官移植学分会临床指南 2 项, 参译国际肾脏病领域重要专著 *Chronic Renal Disease*。擅长腹腔镜活体供肾获取、跨血型肾移植、高致敏肾移植、儿童肾移植等, 对肾移植术后常见并发症处理具有丰富的经验, 先后开展了多项防治肾移植术后并发症的多中心临床研究, 并在干细胞技术应用于器官移植领域获得了丰富的成果。

肾移植是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者的最佳治疗选择, 相较于透析能显著改善生存率和生活质量。免疫抑制药和排斥反应风险筛查经过数十年发展与进步, 肾移植早期预后取得了可观进步, 术后 1 年存活率超过 90%, 但长期存活率提升有限, 公民逝世供肾 10 年存活率仅为 50% 左右, 活体供肾移植亦仅为 70%^[1]。器官短缺日益严峻, 扩展标准供肾的使用逐渐增多, 给供肾筛选、术后并发症诊疗、免疫调节带来更大的挑战。

纳米技术是在纳米级尺度精准控制材料理化特性的技术体系, 其在医学领域日益成熟, 广泛应用于疾病预防、诊断与治疗^[2-3]。近年来, 纳米技术在肾移植领域的研究不断涌现, 从供肾保护到术后并发症干预均展现出广阔的应用前景。为深化理解并推动纳米技术的应用发展, 本文通过检索纳米技术与肾移植相关研究, 总结研究现状并对其未来挑战和方向进行展望。

1 纳米技术的医学应用

1.1 纳米技术概述

纳米技术是在 1~100 nm 范围内对材料进行设计、表征、生产和应用, 交叉融合了物理、化学、生物、电子、生物医学与材料等多学科, 因此应用非常广泛^[4]。纳米材料独特性包括: (1) 体积虽小但保留固有性质; (2) 尺寸、形状及晶体结构差异发挥不同效应^[5], 使其兼具宏观和微观双重特性, 具备更强可塑性; (3) 在生物特性方面, 纳米材料反应性强、细胞及组织穿透能力强、生物利用度优于传统药物^[5], 赋予其在生物医学中无可替代的优势。纳米技术自上世纪起便应用于医学, 推动纳米医学的迅速发展并取得丰富成果。

1.2 纳米技术在医学领域的应用

纳米技术引领医学诊疗进入新时代, 催生了纳米

医学。在诊断方面, 其被广泛应用于显影剂、体外诊断与医疗设备研发。例如, 调整纳米颗粒参数可增强显影剂成像对比, Akhmadeev 等^[6]通过开发锰离子复合物纳米显影剂, 兼具室温高稳定性、离心下高效相分离、高效成像与低毒性, 优化了磁共振成像效果。细胞外囊泡等纳米级标志物可被用于体外早期诊断^[7], 微流控与纳米颗粒结合的生物传感器在检测选择性得到显著提高^[8]。在治疗方面, 纳米技术已被应用于药物递送、基因治疗、免疫干预、放射治疗、光热治疗等^[9]。文献计量分析表明, 近十余年研究聚焦于药物输送与纳米颗粒^[10], 例如, 细胞外囊泡凭借高生物相容性, 可作为寡核苷酸或化合物的靶向载体, 在动物实验中展现良好免疫激发和抗肿瘤效果^[11-12]。总体而言, 纳米技术以其精准性和多功能特性, 推动诊疗体系的革新。

2 纳米技术在肾移植的应用

2.1 供肾保护

供肾在获取与保存过程中不可避免发生缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI), 其核心目标在于减轻损伤和降低移植丢失风险。随着扩展标准供肾的使用增加, 传统静态冷保存已难满足临床需求。玻璃化保存可将器官快速冷却到稳定无冰的玻璃态, 避免冰晶形成, 但复温困难、加温不均匀等仍面临挑战^[13]。纳米技术通过“纳米加温”提供了突破口, 磁场加热灌注于器官脉管系统的纳米颗粒可实现快速、均匀复温, 避免组织损伤^[14]。Sharma 等^[13]使用二氧化硅包覆氧化铁纳米颗粒灌注大鼠肾脏, 磁激发后器官结构和功能完好。Han 等^[15]进一步证实, 该方法可使同基因移植肾功能恢复正常, 且冷储存时间可达 100 d。这表明玻璃化和“纳米加温”技术有望显著延长供肾储存期并优化器官库管理, 然而, 纳米颗粒在人类应用中的安全性和可控性等问

题, 仍是转化的关键难点。

静态冷保存可降低代谢率, 但缺氧环境可致急性肾小管坏死。机械灌注近年来备受关注, 灌注液可供营养物质, 减轻肾 IRI^[16]。持续氧合灌注可降低移植肾功能延迟恢复发生率并提高移植术后 1 年存活率^[17]。纳米技术通过添加纳米胶束、纳米氧载体等手段优化灌注液性能, 例如 HTCC 纳米胶束可递送线粒体激动剂, 抑制氧化损伤^[18]。硅化红细胞兼具稳定的机械结构和生物相容性, 可替代红细胞用于灌注^[19]。这些探索不仅拓展了灌注液设计的思路, 也提示纳米材料既可作为功能增强载体, 也可发展为精准干预平台。纳米技术在器官保存中的应用已展示出突破性进展, 但仍需进行更多有关长期安全性的研究, 以推动其进入临床实践。

2.2 供受者人类白细胞抗原分型

供受者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 匹配程度直接决定排斥反应风险, 影响移植长期存活率。HLA 系统在移植免疫调控中发挥核心作用, HLA 分型对明确供受者匹配度及分析受者抗-HLA 抗体谱具有重要意义^[20]。然而, 常用的血清学分型难以实现真正的匹配量化评估, 影响器官分配效率及移植物的存活。HLA 分型技术已从早期低分辨率血清学与细胞学方法, 发展至中分辨率寡核苷酸法^[21-22], 再到近年来借助高通量二代测序技术实现高分辨率分型^[23]。作为三代测序, 纳米孔测序通过纳米孔读取完整 HLA 基因区域, 提高远距离单核苷酸多态性相位识别能力, 减少分型不确定性^[24], 且具备快速、便携、样本量小等优势^[25]。尽管该技术在肾移植 HLA 分型的应用尚未普及, 但已有研究表明高分辨率分型对亲属供肾排序及抗 HLA 抗体管理具有指导价值^[26]。未来, 随着成本下降与算法优化, 纳米孔测序有望在精准器官分配和排斥反应风险预测中发挥重要作用, 但其准确性、稳定性仍需进一步验证。

2.3 术后并发症的早期诊断

排斥反应是影响肾移植预后的关键因素, 早期识别及对及时干预至关重要。现有诊断方法主要依赖活组织检查、影像及血液检测, 存在创伤性或灵敏度低等不足^[27]。纳米技术为早期、无创、高灵敏度监测提供了新策略。研究发现, 细胞毒性 T 细胞释放的颗粒酶是急性排斥反应 (acute rejection, AR) 的潜在标志物^[28]。基于此, Mac 等^[29] 构建的颗粒酶纳米传感器通过尿液释放的信号, 实现对 T 细胞活性的无创检

测, 且能显著放大信号实现超高灵敏度。金属纳米结构增强拉曼光谱的技术结合机器学习, 可精准诊断抗体介导的排斥反应和 T 细胞介导的排斥反应, 准确率达 93.53%^[30]。金纳米粒耦合 CXC 趋化因子配体 9 适配体探针可早期识别慢性抗体介导的排斥反应, 准确率为 79.0%^[31]。尿液外泌体微小 RNA 亦被证实为 AR 无创诊断标志物^[32]。由此可见, 纳米技术正推动排斥反应早期诊断向无创、精准化发展。

在感染等并发症方面, 纳米技术同样展现优势。例如, 金纳米颗粒与新型引物耦合环介导等温扩增技术可高效检测 BK 病毒, 灵敏度与特异度分别为 0.91、0.96^[33]。我国学者发现, 纳米孔靶向测序在尿路感染诊断中兼具阳性检出率高、种类广、可识别耐药基因, 以及快速、全面等优点^[34]。

因此, 纳米技术在肾移植术后并发症的早期、快速、无创、精准诊断方面展现显著优势, 不仅可提升早期干预的可行性, 也为未来个体化管理提供了技术支撑, 但如何在临床中建立可靠的标准化检测体系, 是未来的主要挑战。

2.4 术后并发症的治疗

2.4.1 IRI

IRI 是导致移植功能延迟恢复和排斥反应的关键因素, 其主要机制在于诱导氧化应激和炎症级联反应损伤肾组织。目前缺乏有效干预手段, 纳米技术为其防治提供了新契机。当前策略主要聚焦于抗氧化和抗炎, 诸多研究证实纳米材料具有良好治疗潜力。研究显示, 硒纳米颗粒可上调抗氧化的谷胱甘肽过氧化物酶表达、抑制 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体激活, 缓解 IRI^[35]; 二氧化铈纳米颗粒通过核因子 E2 相关因子 2 通路调控氧化应激, 抑制巨噬细胞向炎症型极化, 发挥抗氧化与抗炎双重作用^[36]。部分研究还从铁死亡角度揭示了硒纳米颗粒的保护作用^[37]。值得注意的是, 早期多数纳米颗粒功能较为单一, 难以满足复杂病理过程的多重干预需求。随着研究的深入, 多重生物学效应的纳米体系得以发展。例如, 姜黄素兼具抗炎和抗氧化特性, 但其水溶性差、生物利用度低, 通过两种水溶、脂溶两亲分子组装纳米颗粒负载姜黄素, 可实现多功能智能输送; 在动物实验中, 姜黄素兼被证实可在肾组织内蓄积, 细胞摄取后抑制活性氧簇过量产生, 降解释放的姜黄素进一步调节氧化还原稳态及脂质代谢; 此外, 该颗粒还具备磁共振成像可视化功能, 展现出集调节脂质代谢、维持氧化还原稳态和成像示踪于一体的三重功效^[38]。该研

究为未来开发多重功效纳米药物提供了范例,但多功能化是否带来复合不良反应的隐患,亟需系统性的安全性评估。

纳米技术还可作为药物递送平台增强靶向性与疗效。工程巨噬细胞来源的白细胞介素(interleukin, IL)-10 载药细胞外囊泡可靶向肾脏,有效缓解 IRI 引起的肾小管损伤并防止慢性转变^[39]。中性粒细胞来源纳米囊泡递送 IL-37 能抑制内皮细胞凋亡,促进血管新生并减轻炎症^[40]。Klotho 质粒纳米颗粒、铁死亡抑制剂负载系统、西司他丁或地塞米松纳米治疗剂以及靶向线粒体自噬的氧化钴-聚合纳米颗粒均展现出优异的保护作用^[41-44]。此外,部分研究结合纳米颗粒和生物膜特性,例如利用巨噬细胞膜包覆的金属有机骨架作为纳米仿生载体,具有高比例表面积、孔形及大小可调以及生物降解性等特点,封装鸢尾素后可克服药物循环时间短、肾脏靶向性有限和膜渗透性低的药代动力学缺陷,显著提升药物线粒体生物合成和氧化代谢的调控效果,最终实现 IRI 的有效防护^[45]。

基于上述,无论是纳米药物递送系统、功能纳米颗粒,还是结合生物膜的仿生纳米载体,均可作为干预手段的载体,改善药代动力学及疗效,展现出多靶点、多途径、强靶向及低毒性的独特优势。这不仅为 IRI 治疗提供了新思路,也预示着未来兼具生物相容性与多功能化的纳米药物有望成为重要发展方向。

2.4.2 排斥反应 尽管肾移植显著改善终末期肾病预后,排斥反应依旧是长期存活的主要障碍。现有治疗主要依赖免疫抑制药,虽可提高短期生存率,但长期疗效及不良反应仍待改善。纳米医学为精准、低毒性免疫调节提供了新路径。早期的研究尝试利用 NanoCrystal 技术改善了西罗莫司的水溶性和药代动力学,减小浓度波动^[46],体现了纳米技术在优化免疫抑制药的潜力。近年来,基于纳米递送系统的策略不断突破。Shen 等^[47]利用功能化介孔纳米颗粒将他克莫司靶向辅助性 T 细胞,抑制其分化,显著减少供者特异性抗体(donor-specific antibody, DSA)水平和抗体介导的排斥反应。光热响应纳米载体精准释放甲泼尼龙,可靶向 C4d 阳性内皮细胞,减轻炎症、恢复肾功能^[48]。近期研究发现,肾脏排斥反应过程中会出现高内皮静脉,靶向该机构的 IL-21 中和抗体纳米系统有效抑制 B 细胞反应和 DSA 产生,改善移植肾功能和存活率^[49]。免疫修饰纳米颗粒可通过清道夫受

体诱导炎症单核细胞凋亡,抑制先天性和适应性免疫反应,显著减少 AR 和改善存活率^[50]。上述表明,纳米技术不仅改善免疫抑制药的稳定性,还可通过药物负载实现对免疫细胞或特定组织的精准靶向,甚至纳米颗粒本身亦能发挥抑制排斥反应的效能。

在药物研发方面,针对 DSA 清除研发的纳米捕获剂通过高效吸附循环抗体并激活复合物吞噬清除,缓解补体活化和肾血管内皮损伤。动物实验显示,该捕获剂显著增加内皮保护谱系(提升 8.39 倍)、促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)增殖,将同种异体小鼠的生存期由 23.6 d 延长至 78.3 d^[51]。此外, Lauener 等^[52]开展的临床前研究表明,功能化磁性纳米颗粒可在抗体阳性患者血浆样本中有效清除 HLA-A1 抗体,且不影响血细胞及凝血功能,血浆和全血抗体平均荧光强度水平降低 65%。这一新方法突破了传统血浆置换与免疫吸附存在的耗血量大及特异性不足等局限,开辟了无创、精准清除 DSA 的新方向。

因此,纳米技术可从多个层面对排斥反应的复杂病理过程进行干预,不仅可提高免疫抑制药的靶向性和安全性,还推动了新型免疫治疗策略的探索与发展。这为肾移植术后免疫管理提供了更广阔的前景,也提示未来的研究应在临床转化、安全性验证及长期疗效评估方面持续深入。

2.4.3 诱导免疫耐受 诱导免疫耐受是肾移植长期成功的理想策略,但目前尚无安全有效的方法实现临床转化。纳米技术通过仿生设计,有望实现供者抗原的高效聚合与递送,诱导耐受反应。血管内皮细胞是宿主免疫识别的关键靶点,尤其在扩展标准供肾移植中免疫原性更强,急、慢性排斥反应风险更高^[53]。Brasile 等^[54]通过灌注纳米屏障膜包覆供者血管系统,在无全身免疫抑制下延缓排斥反应发生。Tietjen 等^[55]构建抗 CD31 纳米颗粒,通过体外灌注富集至肾皮层血管,负载小干扰核糖核酸抑制 HLA II 表达^[56]。针对受者免疫系统的诱导也在不断探索,如负载 IL-2 与转化生长因子- β 的纳米颗粒能促进抗原特异性 Treg 与耐受性树突状细胞发育^[57]。靶向吞噬细胞的新型纳米偶联物可抑制钙调神经磷酸酶活性,显著延长移植存活时间^[58]。此外,未成熟树突状细胞衍生的外泌体可诱导 T 细胞耐受、增加 Treg 比例,促进肾移植免疫耐受建立^[59]。综上,纳米技术可从供者和受者两个维度,多策略诱导免疫耐受,未来有望实现

移植长期免疫“自由”。

3 小结与展望

综上所述, 纳米技术已在医学领域中广泛应用, 在肾移植方面研究也取得了显著进展, 涵盖术前供肾保护、供受者配型、术后并发症早期诊断、移植物功能维护及免疫调控等多个环节, 推动了肾移植管理的不断优化。相比传统技术, 纳米材料具备独特的理化性质与生物学优势, 展现出更高的靶向性与治疗潜力。然而, 目前在肾移植中的应用较多仍停留于基础研究阶段, 面向临床的转化尚处起步阶段, 能否实现广泛临床应用仍有待验证。

尽管纳米技术在肾移植中展现出广阔前景, 但其独特性质亦带来潜在风险, 堪称一把双刃剑。一方面, 纳米材料因粒径极小, 可经吸入、摄入、皮肤接触或注射进入体内, 穿越细胞屏障, 导致肝、肾、肺等器官中药物蓄积及毒性损伤。通过调控其理化性质可有效减轻甚至消除毒性^[60], 因此其生物安全性仍需系统深入研究。另一方面, 纳米药物及递送系统在标准化制备、药代动力学等方面尚缺乏成熟数据, 限制了其临床转化。此外, 患者免疫背景与病理状态差异较大, 纳米平台仍需具备更高的个体化适应性。尽管相关研究已初步显示其在推动肾移植精准医学及个体化治疗中的潜力, 但目前仍处于探索阶段, 亟待大规模临床试验验证其诊断效能、治疗效果及长期安全性。

参考文献:

- [1] ISRANI A K. OPTN/SRTR 2020 annual data report: introduction[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(Suppl 2): 11-20. DOI: 10.1111/ajt.16974.
- [2] SAJJAD M W, MUZAMIL F, SABIR M, et al. Regenerative medicine and nanotechnology approaches against cardiovascular diseases: recent advances and future prospective[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2025, 20(1): 50-71. DOI: 10.2174/011574888X263530230921074827.
- [3] ABASZADEH F, ASHOUB M H, KHAJOUIE G, et al. Nanotechnology development in surgical applications: recent trends and developments[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28: 537. DOI: 10.1186/s40001-023-01429-4.
- [4] MOREDDU R. Nanotechnology and cancer bioelectricity: bridging the gap between biology and translational medicine[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(1): e2304110. DOI: 10.1002/advs.202304110.
- [5] MISHRA M K, MAHUR P, MANIMUNDA P, et al. Recent advances in nanomechanical measurements and their application for pharmaceutical crystals[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(10): 4848-4867. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00441.
- [6] AKHMADEEV B S, NIZAMEEV I R, KHOLIN K V, et al. Molecular and nano-structural optimization of nanoparticulate Mn²⁺-hexarhenium cluster complexes for optimal balance of high T1- and T2-weighted contrast ability with low hemoagglutination and cytotoxicity[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1508. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071508.
- [7] ZHAO H, ZHU L, WANG C, et al. Extracellular vesicles-based theranostics for neurodegenerative diseases[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2024, 16(5): e1993. DOI: 10.1002/wnan.1993.
- [8] TIAN F, CAI L, LIU C, et al. Microfluidic technologies for nanoparticle formation[J]. *Lab Chip*, 2022, 22(3): 512-529. DOI: 10.1039/d1lc00812a.
- [9] 王婷婷, 于莉莉, 沈祥丽, 等. 纳米技术在动脉粥样硬化中的应用与研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(1): 53-58. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.01.010. WANG T T, YU L L, SHEN X L, et al. Application and research progress of nanotechnology in atherosclerosis[J]. *J Pract Med*, 2024, 40(1): 53-58. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.01.010.
- [10] WANG J, ZHAO W, ZHANG Z, et al. A journey of challenges and victories: a bibliometric worldview of nanomedicine since the 21st century[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(15): e2308915. DOI: 10.1002/adma.202308915.
- [11] TIAN T, QIAO S, TANNOUS B A. Nanotechnology-inspired extracellular vesicles theranostics for diagnosis and therapy of central nervous system diseases[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(1): 182-199. DOI: 10.1021/acsami.2c07981.
- [12] XING Y, ZHANG F, JI P, et al. Efficient delivery of GSDMD-N mRNA by engineered extracellular vesicles induces pyroptosis for enhanced immunotherapy[J]. *Small*, 2023, 19(20): e2204031. DOI: 10.1002/sml.202204031.
- [13] SHARMA A, RAO J S, HAN Z, et al. Vitrification and nanowarming of kidneys[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(19): 2101691. DOI: 10.1002/advs.202101691.
- [14] MANUCHEHRABADI N, GAO Z, ZHANG J, et al. Improved tissue cryopreservation using inductive heating of magnetic nanoparticles[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(379): eaah4586. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4586.
- [15] HAN Z, RAO J S, GANGWAR L, et al. Vitrification and nanowarming enable long-term organ cryopreservation and life-sustaining kidney transplantation in a rat model[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3407. DOI: 10.1038/s41467-023-38824-8.
- [16] VALLANT N, WOLFHAGEN N, SANDHU B, et al. A comparison of pulsatile hypothermic and normothermic ex vivo machine perfusion in a porcine kidney model[J]. *Transplantation*, 2021, 105(8): 1760-1770. DOI: 10.1097/TP.0000000000003599.
- [17] TINGLE S J, THOMPSON E R, FIGUEIREDO R S, et al. Normothermic and hypothermic machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation[J]. *Cochrane Database*

- Syst Rev, 2024, 7(7): CD011671. DOI: 10.1002/14651858.CD011671.pub3.
- [18] ZHANG Q, TONG J, ZHOU W, et al. Antibacterial and antioxidant chitosan nanoparticles improve the preservation effect for donor kidneys in vitro[J]. Carbohydr Polym, 2022, 287: 119326. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119326.
- [19] LEI C, LI Z, MA S, et al. Improving normothermic machine perfusion and blood transfusion through biocompatible blood silicification[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(35): e2322418121. DOI: 10.1073/pnas.2322418121.
- [20] MURO M, LEGAZ I. Importance of human leukocyte antigen antibodies and leukocyte antigen/killer-cell immunoglobulin-like receptor genes in liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(5): 766-772. DOI: 10.3748/wjg.v29.i5.766.
- [21] MOYER A M, GANDHI M J. Human leukocyte antigen (HLA) testing in pharmacogenomics[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2547: 21-45. DOI: 10.1007/978-1-0716-2573-6_2.
- [22] DUNCKLEY H. HLA typing by SSO and SSP methods[M]//Immunogenetics. Totowa, NJ: Humana Press, 2012: 9-25. DOI: 10.1007/978-1-61779-842-9_2.
- [23] LIND C, FERRIOLA D, MACKIEWICZ K, et al. Next-generation sequencing: the solution for high-resolution, unambiguous human leukocyte antigen typing[J]. Hum Immunol, 2010, 71(10): 1033-1042. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.06.016.
- [24] JAIN M, OLSEN H E, PATEN B, et al. The Oxford Nanopore MinION: delivery of nanopore sequencing to the genomics community[J]. Genome Biol, 2016, 17(1): 239. DOI: 10.1186/s13059-016-1103-0.
- [25] PETERSEN L M, MARTIN I W, MOSCHETTI W E, et al. Third-generation sequencing in the clinical laboratory: exploring the advantages and challenges of nanopore sequencing[J]. J Clin Microbiol, 2019, 58(1): e01315-19. DOI: 10.1128/JCM.01315-19.
- [26] HUANG Y, DINH A, HERON S, et al. Assessing the utilization of high-resolution 2-field HLA typing in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2019, 19(7): 1955-1963. DOI: 10.1111/ajt.15258.
- [27] SUN R, WANG N, ZHENG S, et al. Nanotechnology-based strategies for molecular imaging, diagnosis, and therapy of organ transplantation[J]. Transplantation, 2024, 108(8): 1730-1748. DOI: 10.1097/TP.0000000000004913.
- [28] LI X, CHEN G, WU K, et al. Imaging and monitoring of granzyme B in the immune response[J]. Wires Nanomed Nanobiotechnol, 2024, 16(1): e1928. DOI: 10.1002/wnan.1928.
- [29] MAC Q D, MATHEWS D V, KAHLA J A, et al. Non-invasive early detection of acute transplant rejection via nanosensors of granzyme B activity[J]. Nat Biomed Eng, 2019, 3(4): 281-291. DOI: 10.1038/s41551-019-0358-7.
- [30] LEE S, KIM J M, LEE K, et al. Diagnosis and classification of kidney transplant rejection using machine learning-assisted surface-enhanced Raman spectroscopy using a single drop of serum[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 261: 116523. DOI: 10.1016/j.bios.2024.116523.
- [31] SEILER L K, PHUNG N L, NIKOLIN C, et al. An antibody-aptamer-hybrid lateral flow assay for detection of CXCL9 in antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(2): 308. DOI: 10.3390/diagnostics12020308.
- [32] SEO J W, LEE Y H, TAE D H, et al. Development and validation of urinary exosomal microRNA biomarkers for the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190576. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1190576.
- [33] KUMAR S, RAMAN S, SESHAM K, et al. Visual, rapid, and cost-effective BK virus detection system for renal transplanted patients using gold nanoparticle coupled loop-mediated isothermal amplification (nanoLAMP)[J]. J Virol Methods, 2024, 325: 114889. DOI: 10.1016/j.jviromet.2024.114889.
- [34] 崔晓波, 仇超, 裘晓蕙. 肾移植受体尿路感染临床特征及纳米孔靶向测序的应用价值[J]. 现代实用医学, 2024, 36(6): 785-789. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.023.
- CUI X B, ZHANG C, QIU X H. Clinical characteristics of urinary tract infection in renal transplant recipients and the application value of nanopore targeted sequencing[J]. Mod Pract Med, 2024, 36(6): 785-789. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.023.
- [35] WANG S, CHEN Y, HAN S, et al. Selenium nanoparticles alleviate ischemia reperfusion injury-induced acute kidney injury by modulating GPx-1/NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. Theranostics, 2022, 12(8): 3882-3895. DOI: 10.7150/thno.70830.
- [36] ZHOU L, TANG S, LI F, et al. Ceria nanoparticles prophylactic used for renal ischemia-reperfusion injury treatment by attenuating oxidative stress and inflammatory response[J]. Biomaterials, 2022, 287: 121686. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121686.
- [37] ZUO Z, LUO M, LIU Z, et al. Selenium nanoparticles alleviate renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferritinophagy via the XBP1/NCOA4 pathway[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 376. DOI: 10.1186/s12964-024-01751-2.
- [38] WANG N, XUE X, ZHANG Z, et al. Curcumin-loaded nanoparticles for renal ischemia-reperfusion injuries: triple-play of redox homeostasis accommodation, lipid metabolism regulation, and nuclear magnetic tracing[J]. Mater Today Bio, 2025, 33: 101986. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101986.
- [39] TANG T T, WANG B, WU M, et al. Extracellular vesicle-encapsulated IL-10 as novel nanotherapeutics against ischemic AKI[J]. Sci Adv, 2020, 6(33): eaaz0748. DOI: 10.1126/sciadv.aaz0748.
- [40] MA W, WU D, LONG C, et al. Neutrophil-derived nanovesicles deliver IL-37 to mitigate renal ischemia-reperfusion injury via endothelial cell targeting[J]. J Control Release, 2024, 370: 66-81. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.04.025.
- [41] LI H, OUYANG Y, LV H, et al. Nanoparticle-mediated Klotho gene therapy prevents acute kidney injury to chronic kidney disease transition through regulating

- PPAR α signaling in renal tubular epithelial cells[J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122926. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122926.
- [42] HUANG Q, RU Y, LUO Y, et al. Identification of a targeted ACSL4 inhibitor to treat ferroptosis-related diseases[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(13): eadk1200. DOI: 10.1126/sciadv.adk1200.
- [43] FUNAHASHI Y, PARK S H, HEBERT J F, et al. Nanotherapeutic kidney cell-specific targeting to ameliorate acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(4): 597-610. DOI: 10.1016/j.kint.2024.06.021.
- [44] QIN S, LIU C, CHEN Y, et al. Cobaltosic oxide-polyethylene glycol-triphenylphosphine nanoparticles ameliorate the acute-to-chronic kidney disease transition by inducing BNIP3-mediated mitophagy[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(5): 903-916. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.025.
- [45] ZHANG X, LIANG L, WANG F, et al. Irisin-encapsulated mitochondria-targeted biomimetic nanotherapeutics for alleviating acute kidney injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(38): e2402805. DOI: 10.1002/advs.202402805.
- [46] SHEN L J, WU F L. Nanomedicines in renal transplant rejection—focus on sirolimus[J]. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(1): 25-32. DOI: 10.2147/nano.2007.2.1.25.
- [47] SHEN J, LIU C, YAN P, et al. Helper T cell (CD4⁺) targeted tacrolimus delivery mediates precise suppression of allogeneic humoral immunity[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 2022: 9794235. DOI: 10.34133/2022/9794235.
- [48] LIU C, YAN P, XU X, et al. In vivo kidney allograft endothelial specific scavengers for on-site inflammation reduction under antibody-mediated rejection[J]. *Small*, 2022, 18(36): e2106746. DOI: 10.1002/smll.202106746.
- [49] ZHANG H, SABIU G, JUNG S, et al. Targeted delivery of IL-21 neutralizing nanotherapeutics to lymph nodes and kidney allografts attenuates B cell alloimmunity[J]. *Kidney Int*, 2025, 108(1): 48-56. DOI: 10.1016/j.kint.2025.03.017.
- [50] LAI C, CHADBAN S J, LOH Y W, et al. Targeting inflammatory monocytes by immune-modifying nanoparticles prevents acute kidney allograft rejection[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5): 1090-1102. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.024.
- [51] LIN J, LV J, YU X, et al. Single-cell heterogeneity restorative chimeric engineering nanoparticles for alleviating antibody-mediated allograft injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(29): 34588-34606. DOI: 10.1021/acsami.3c06885.
- [52] LAUENER F, SCHLÄPFER M, MUELLER T F, et al. Functionalized magnetic nanoparticles remove donor-specific antibodies (DSA) from patient blood in a first ex vivo proof of principle study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15818. DOI: 10.1038/s41598-024-66876-3.
- [53] ZULPAITE R, MIKNEVICIUS P, LEBER B, et al. Ex-vivo kidney machine perfusion: therapeutic potential[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 808719. DOI: 10.3389/fmed.2021.808719.
- [54] BRASILE L, GLOWACKI P, CASTRACANE J, et al. Pretransplant kidney-specific treatment to eliminate the need for systemic immunosuppression[J]. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1294-1298. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ffba97.
- [55] TIETJEN G T, HOSGOOD S A, DIRITO J, et al. Nanoparticle targeting to the endothelium during normothermic machine perfusion of human kidneys[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(418): eaam6764. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam6764.
- [56] CUI J, QIN L, ZHANG J, et al. Ex vivo pretreatment of human vessels with siRNA nanoparticles provides protein silencing in endothelial cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 191. DOI: 10.1038/s41467-017-00297-x.
- [57] HORWITZ D A, WANG J H, KIM D, et al. Nanoparticles loaded with IL-2 and TGF- β promote transplantation tolerance to alloantigen[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1429335. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1429335.
- [58] COLOMBO M, MARONGIU L, MINGOZZI F, et al. Specific immunosuppressive role of nanodrugs targeting calcineurin in innate myeloid cells[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105042. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105042.
- [59] PANG X L, WANG Z G, LIU L, et al. Immature dendritic cells derived exosomes promotes immune tolerance by regulating T cell differentiation in renal transplantation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 8911-8924. DOI: 10.18632/aging.102346.
- [60] WU T, TANG M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs[J]. *J Appl Toxicol*, 2018, 38(1): 25-40. DOI: 10.1002/jat.3499.

(收稿日期: 2025-08-18)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)