

2024 年肾脏移植研究大盘点：来自中国的声音

罗子寰 孙启全

【摘要】 肾移植是终末期肾病患者的重要治疗手段，但仍面临诸多挑战，包括供需严重失衡、缺血-再灌注损伤、排斥反应、感染以及慢性移植物功能障碍等。在过去的一年，随着基因修饰技术、免疫调节策略、新材料新技术、对病理机制的深入研究以及异种肾移植突破性的发展，肾移植领域的研究取得了显著进展。本文综述了国内研究团队 2024 年肾移植研究的主要进展，重点关注新材料新技术在肾移植研究中的应用、缺血-再灌注损伤、排斥反应、感染管理及慢性移植物功能障碍的机制和治疗策略，同时介绍了异种肾移植在国内的发展情况，并结合最新研究文献进行述评，探讨未来的研究方向和临床应用前景。

【关键词】 肾移植；缺血-再灌注损伤；排斥反应；慢性移植物功能障碍；异种移植；感染；移植物功能延迟恢复；人工智能

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0004-09

Research highlights of kidney transplantation in 2024: voice from China Luo Zihuan, Sun Qiquan. Department of Kidney Transplantation, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China
Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Kidney transplantation is a crucial treatment modality for patients with end-stage renal disease. However, it still faces numerous challenges, including a severe imbalance between supply and demand, ischemia-reperfusion injury, rejection, infection, and chronic allograft dysfunction. In the past year, with the development of genetic modification technologies, immune regulation strategies, new materials and technologies, in-depth research into pathogenic mechanisms, and breakthroughs in xenotransplantation, significant progress has been made in the field of kidney transplantation. This article reviews the main advances in kidney transplantation research by domestic research teams in 2024, with a focus on the application of new materials and technologies in kidney transplantation research, the mechanisms and treatment strategies for ischemia-reperfusion injury, rejection, infection management, and chronic graft dysfunction, as well as the development of xenotransplantation in China. It also provides a commentary based on the latest research literature, exploring future research directions and clinical application prospects.

【Key words】 Kidney transplantation; Ischemia-reperfusion injury; Rejection; Chronic allograft dysfunction; Xenotransplantation; Infection; Delayed graft function; Artificial intelligence

慢性肾病是一种全球进行性难治性疾病，具有高发病率和死亡率高，广泛影响 15%~20% 的成年人^[1]，一旦进展为尿毒症期，肾移植是改善生活质量的最佳选择^[2-3]。我国的移植数量位居世界第 2，仅次于美

国。随着时代的发展，肾移植受者的生存率有了极大的提高，但如何长期维持良好的移植肾功能，仍是目前肾移植领域面临的最突出的难题^[4-5]。缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）、排斥反

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025119

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82271805、82100797、82270783）；广州市科技计划项目（2023A04J0498）；广东省人民医院高层次人才引进计划（KY012021457、KY012021200）

作者单位：510080 广州，广东省医学科学院 广东省人民医院肾移植科

作者简介：罗子寰（ORCID 0000-0002-6471-9052），博士，主治医师，研究方向为肾移植免疫，Email: luozhysu@163.com

通信作者：孙启全（ORCID 0000-0002-7296-316X），博士，主任医师，研究方向为肾移植相关疾病，Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

应、慢性移植肾失功、肾纤维化、感染等是影响移植肾存活的几大重要因素，异种肾移植的临床转化在过去一年得到了突破性的发展。本文就 2024 年肾移植相关临床与基础研究的前沿热点以及异种肾脏移植的临床转化相关研究做一综述，介绍的内容以我国研究团队发表的文献为主，以期为我国肾移植临床诊疗提供新的思路和策略。同时本文所述内容也是 2025 年 3 月 8 日在广州召开的第十二届“移植肾脏病岭南论坛”会议议程中 2024 年中国肾移植学术研究大盘点的会议报道内容。

1 检索策略

针对 2024 年国内发表的肾移植相关研究的基本情况，我们利用 PubMed 进行了限定条件的文献检索，检索策略如下：时间统一限定为 2024 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日；通过检索词“kidney transplantation[MeSH Terms] OR renal transplantation [MeSH Terms] OR kidney transplantation* [Title/Abstract] OR renal transplantation* [Title/Abstract]”，共检索出 4 683 篇文献；在此检索结果上，利用“AND China[Affiliation]”得到我国团队发表的 476 篇文献，全年我国发表文献比例为 10.2%，较 2023 年的国内发表文献比例 9% 有所提升。

2 研究进展

2.1 新型材料与新技术

光学成像技术因其无创性、实时性和高分辨率等优点，在肾移植手术的术前评估、术中监测和术后随访中发挥着重要作用。深圳聚集科学和技术研究所聚集诱导发光临床转化研究中心带来了一种基于聚集诱导发射效应的 NIR-II 纳米造影剂 DIPT-ICF，其在聚集态下展现出优异的光物理性能，相比商业染料 IR-26 和 IR-1061 具有更高的亮度和光稳定性。该纳米造影剂的长循环特性使其能够实现从供肾获取手术中的肾血管造影、供肾质量评估，到诊断血管和输尿管并发症以及评估肾血管重建后再灌注等一系列过程的全程监测^[6]。内蒙古大学的研究团队针对白光激活的有机 NIR-II 发光纳米材料 Y6CT-NP，发现在白光激活下展现出高亮度，是迄今为止报道的最亮的有机 NIR-II 成像剂。在肾移植术中，该材料能够实现肾血管的清晰成像，包括肾动脉和静脉的定位，以及移植后血管完整性评估和输尿管血供分析。通过临床腹腔

镜 LED 白光激活，Y6CT-NP 能够以高信噪比实时监测手术过程，为手术提供精准指导^[7]。

免疫调节和防治 IRI 介导的移植肾损伤是改善肾移植预后的关键环节。浙江大学医学院第一附属医院团队开发了一种可注射的基因工程水凝胶（iGE-Gel），通过将 Foxp3 工程化的细胞外囊泡与透明质酸-硬脂酸结合，形成具有自愈合、可注射性和生物相容性的水凝胶。iGE-Gel 在体内能够持续释放免疫调节因子，形成免疫耐受微环境，减少免疫细胞浸润和补体损伤。在小鼠异种肾移植模型中，iGE-Gel 显著延长了受体存活时间，从 30.8 d 延长至 79.3 d。此外，iGE-Gel 还能够改善移植肾的长期病理变化，减轻肾纤维化，为肾移植后慢性损伤的治疗提供了新的策略^[8]。浙江中医药大学第一附属医院团队开发了一种模拟酶活性的活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）清除剂 CF@PDA（CF@P），通过靶向抗氧化和抗炎途径破坏 IRI 中的氧化应激-炎症循环。CF@P 能够通过清除 ROS、减少促炎因子和调节巨噬细胞极化来减轻 IRI。多组学分析表明，CF@P 的肾脏保护作用可能与抑制丙酮酸脱氢酶激酶 4（pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4）有关，能够改善抗氧化化合物的产生并减少肾毒性^[9]。宁波大学团队研发了一种磷脂酰丝氨酸靶向的 ROS 响应型聚合物前药 Zn-D/DTH，能够靶向凋亡细胞外化的磷脂酰丝氨酸，并在细胞内 ROS 存在下释放抗炎肽 HDM。Zn-D/DTH 显著改善了肾功能，减少了肾组织中炎症因子的产生，降低了细胞凋亡率。通过下调 TLR4/MyD88/核因子（nuclear factor, NF）- κ B 信号通路和凋亡相关蛋白表达，Zn-D/DTH 减轻了 IRI，并延缓了急性肾损伤向慢性肾病的进展^[10]。

在机器人辅助肾移植手术中，华西医院团队开发了一种连续肾脏表面冷却技术用于降低肾脏温度，保护肾功能。研究纳入了 144 例接受连续肾脏表面冷却技术的患者（CSCT 组），并与传统冰浆冷却方法（VUIMT 组）和开放手术组进行对比。结果显示，CSCT 组肾脏表面温度显著低于 VUIMT 组，且术后 3 d 和 7 d 的血清肌酐水平也显著低于 VUIMT 组。此外，CSCT 组与开放手术组在肾功能和围手术期并发症方面差异无统计学意义。这表明连续肾脏表面冷却技术是一种有效的肾脏保护技术，能够改善肾移植术后早期肾功能恢复^[11]。金属输尿管支架作为一种内窥镜治疗选择，已被广泛用于输尿管狭窄的管理。同样

来自华西医院的研究团队对 246 例患者进行了前瞻性分析, 结果显示金属输尿管支架置入的成功率为 71.7%, 且在肾移植后输尿管狭窄患者中成功率更高 (78.2%)。该研究还发现, 金属输尿管支架的使用显著降低了肾积水体积、血清肌酐和血尿素氮水平, 且并发症发生率较低 (如血尿、疼痛、尿路感染等)。这表明金属输尿管支架是一种安全有效的治疗选择, 能够显著改善肾移植术后输尿管狭窄患者的预后^[12]。

人工智能的发展给我们的视野带来了很大的改变, 华西医院的研究团队探讨了 ChatGPT 在肾移植临床决策中的应用潜力。研究基于欧洲泌尿外科协会、改善全球肾脏病预后组织和欧洲最佳实践指南组的指南, 设计了 45 个与肾移植相关的问题, 评估 ChatGPT 的回答质量。结果显示, ChatGPT 能够为大多数肾移植相关问题提供准确的回答, 但在某些问题上仍存在局限性。例如, 在涉及具体手术细节或特定指南更新的问题上, ChatGPT 的回答可能不够准确。尽管如此, ChatGPT 在临床决策支持方面仍显示出巨大潜力, 尤其是在术前管理和术后并发症处理方面^[13]。

2.2 缺血-再灌注损伤

IRI 是肾移植过程中不可避免的病理生理过程, 其核心机制包括氧化应激、细胞凋亡、炎症反应和细胞代谢紊乱。氧化应激是 IRI 的关键因素, 可导致线粒体功能障碍和细胞内铁离子积累, 进而引发脂质过氧化和细胞死亡, 这一过程被称为铁死亡。广西壮族自治区人民医院团队通过生物信息学分析和动物模型, 识别出 60 个与肾 IRI 相关的铁死亡相关基因, 并构建了蛋白质-蛋白质相互作用网络, 筛选出 6 个铁死亡相关核心基因, 其不仅与免疫细胞显著相关, 还直接影响移植肾的存活。其中, CD44 在肾 IRI 中过表达, 抗 CD44 治疗可通过抑制铁死亡和 M1 型巨噬细胞的积累发挥保护作用^[14]。南开大学医学院天津市第一中心医院团队通过体内外实验, 研究了 3-O-甲基-D-葡萄糖 (3-O-methyl-D-glucose, OMG) 对肾脏冷缺血损伤的影响, 发现 OMG 可通过抑制铁死亡和调节线粒体动态平衡, 减轻冷缺血损伤, 为供肾保存提供了新的策略^[15]。藁本内酯 (ligustilide) 是一种从中药中提取的天然化合物, 武汉大学人民医院团队通过体内外实验, 发现其可通过维持线粒体稳态减轻肾 IRI 中的氧化应激, 其机制与 Sirt3 信号通路密切相关^[16]。

河南省人民医院团队研究了脐带间充质干细胞外泌体对肾 IRI 的影响, 发现微小 RNA (micro RNA, miRNA, miR) -19b 在外泌体中含量丰富, 且在肾 IRI 中发挥关键作用。机制上, miR-19b 通过靶向糖原合成酶激酶 3 β , 稳定吡哆醛激酶, 调节细胞代谢, 减轻 IRI^[17]。而华西医院团队探讨了脐带间充质干细胞外泌体对肾小管上皮细胞的影响, 并通过动物实验验证了其保护肾 IRI 的作用。发现脐带间充质干细胞外泌体可通过调节 Bax/Bcl-2 依赖的凋亡和 Ras-pERK-Ets1-p53 信号通路依赖的细胞衰老, 减轻肾 IRI 诱导的急性肾损伤和慢性间质纤维化^[18]。西安交通大学第一附属医院团队利用胰岛素基因增强子结合蛋白 1 过表达的骨髓间充质干细胞, 发现其通过旁分泌作用减轻肾 IRI, 其分泌的触珠蛋白通过抑制 ERK 信号通路发挥保护作用^[19]。

当前研究认为 IRI 是肾移植中一个亟待解决的问题, 近年来, 细胞治疗、药物干预和代谢调节等策略为 IRI 的治疗提供了新的思路。然而, 这些策略的临床应用仍需进一步验证。未来的研究应聚焦于多靶点联合治疗和精准医疗, 以提高肾移植的成功率和患者的长期预后。

2.3 供肾评估及保存

供肾质量和功能评估是肾移植成功的关键因素之一。近年来, 研究者们致力于寻找能够准确预测移植肾功能的生物标志物。中山大学附属第三医院团队研究表明, 供者血浆中冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRBP) 水平与移植后移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 的发生密切相关, 且 CIRBP 水平高于 7.92 ng/mL 时, DGF 的发生率显著增加。此外, CIRBP 水平与术后 6 个月受者血清肌酐水平呈正相关, 提示其可能作为评估供肾功能的潜在标志物^[20]。浙江大学医学院第一附属医院在一项为期 10 年的观察性研究中发现, 再灌注后肾移植活组织检查 (活检) 的 Remuzzi 评分与移植长期存活率独立相关。该研究还发现, 高 Remuzzi 评分的肾脏多来自年龄较大的供者, 常伴有高血压、较高终末血清肌酐水平和较高肾脏供者风险指数。此外, 再灌注活检与零点穿刺活检之间的一致性较低, 提示需要优化活检实践以提高供肾评估的准确性^[21]。

传统的静态低温保存已无法满足循环死亡器官捐献 (donation after circulatory death, DCD) 肾脏的保

存需求，而低温机械灌注（hypothermic machine perfusion, HMP）因其能够提供持续的灌注流和剪切应力，逐渐成为主要的保存方法。武汉大学中南医院团队研究发现，HMP 通过剪切应力调节内皮细胞功能，进而影响 Krüppel 样因子 10（Krüppel-like factor 10, KLF10）的表达，从而减轻血管损伤并减少炎症反应。此外，KLF10 能够通过靶向杆状病毒凋亡抑制因子重复蛋白 2（baculoviral inhibitor of apoptosis protein repeat-containing 2, BIRC2）抑制非典型 NF- κ B 通路，减少炎症因子的产生^[22]。对于经历长时间温缺血的 DCD 肾脏，目前的保存技术仍面临挑战。武汉大学中南医院另一团队提出了一种新的组合治疗策略，即在低温氧合机械灌注中联合使用蛇毒纤溶酶和一氧化碳释放分子-401，以改善长时间温缺血肾脏的灌注参数，恢复微循环，并减轻线粒体损伤、氧化应激和凋亡。该研究发现，这种组合治疗显著提高了移植后受体的存活率，提示其可能作为一种新的治疗策略，扩大供者池并减少因长时间温缺血而被丢弃的肾脏数量^[23]。

2.4 排斥反应

排斥反应仍是影响移植肾长期存活的主要挑战。近年来，随着免疫学技术的发展，研究者们从免疫组库测序、关键基因、免疫调节机制等多个维度对肾移植排斥反应进行了深入研究，取得了一系列重要进展。复旦大学中山医院团队通过对 10 例移植肾功能异常且诊断不明的受者进行外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）免疫组库测序 [包括 T 细胞受体（T cell receptor, TCR）和 B 细胞受体（B cell receptor, BCR）]，发现其可以精确检测 TCR 和 BCR 的克隆扩增，有助于早期诊断排斥反应。研究发现，T 细胞介导的排斥反应（T cell-mediated rejection, TCMR）和抗体介导的排斥反应（antibody-mediated rejection, AMR）患者均表现出 TCR 或 BCR 克隆扩增和多样性降低。此外，免疫组库测序还可以监测治疗效果，为临床治疗提供指导^[24]。首都医科大学附属北京朝阳医院团队利用 TRUST4 算法分析了 TCMR 患者的 TCR 库，发现 TCMR 组克隆型数量显著增加，且 TCR 克隆扩增更为明显。此外，ANXA2R 被鉴定为 TCMR 的关键基因，其表达水平与 TCR 复合体和淋巴细胞（尤其是 CD8⁺T 细胞）呈正相关。在临床样本中，ANXA2R⁺ CD8⁺T 细胞的比例在 TCMR 患者中显著升高，提示

其可能作为诊断和预后的生物标志物。此外，通过免疫荧光染色和单细胞转录组学分析，研究进一步揭示了 ANXA2R 在 T 细胞中的表达模式及其与 TCR 复合体的关联^[25]。这些发现不仅为 TCMR 的诊断提供了新的生物标志物，还为开发针对 ANXA2R 的治疗策略提供了理论依据。

电刺激作为一种非药物干预手段，近年来在调节免疫反应方面显示出潜力。广州中医药大学第二附属医院团队研究发现，局部电刺激可以显著延缓小鼠皮肤移植排斥反应，并通过促进调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）的淋巴管迁移延长移植存活时间。机制研究表明，电刺激通过上调 Treg 表面的淋巴毒素 α 表达，增强其在淋巴结中的迁移能力。此外，电刺激还能增加 Treg 钙内流，进一步促进淋巴毒素 α 的表达^[26]。在临床应用方面，电刺激可能作为一种辅助治疗手段，减少移植受者对免疫抑制药的依赖，同时降低药物不良反应。然而，电刺激的最佳剂量和治疗方案仍需进一步研究。

AMR 是肾移植术后导致移植肾失功的主要原因之一。首都医科大学附属北京朝阳医院团队通过对 13 个独立队列的多组学数据进行整合分析，发现干扰素（interferon, IFN）- γ 在 AMR 中上调最为显著。在肾移植受者中，IFN- γ 水平与 M1 型巨噬细胞的浸润和抗原提呈基因的表达呈正相关。同时，IFN- γ 还影响内皮细胞、B 细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞等多种细胞类型，进一步加剧了 AMR 的病理过程。此外，IFN- γ 水平还与长期移植肾存活率显著相关，提示其可作为 AMR 的预后标志物。在干预策略方面，研究指出 IFN- γ 及其响应途径的阻断可能成为治疗 AMR 的新方向。目前，针对 IFN- γ 的抗体（如依马利尤单抗）已在其他疾病中显示出临床效益，提示其在 AMR 治疗中的潜在应用价值^[27]。

AMR 的发病机制复杂，涉及供者特异性抗体与非人类白细胞抗原的反应，以及对自身抗原的反应。B 细胞、浆细胞和 NK 细胞在 AMR 中发挥重要作用。正在开发的新治疗策略包括针对 B 细胞和浆细胞的相互作用、耗竭记忆 B 细胞和浆细胞、降低供者特异性抗体水平、减少移植损伤和纤维化，以及保护肾功能。当前新的治疗方法包括使用布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制剂、抗 CD20 单抗（如利妥昔单抗和奥妥珠单抗）、抗 B 细胞活化因子（B cell activating factor, BAFF）单抗

(如贝利尤单抗)、蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米和卡非佐米)、抗CD38单抗(如达雷妥尤单抗)和针对白细胞介素(interleukin, IL)-6或IL-6R的单抗(如托珠单抗和克拉扎珠单抗)。尽管目前还没有单一的治疗方法能够完全解决AMR所有机制问题,但多种治疗方法的组合可能为预防和治疗AMR提供新的希望^[28]。这些研究不仅为临床诊断和治疗提供了新的工具和靶点,也为理解排斥反应的免疫机制提供了更全面的视角。未来,随着技术的进一步发展和多学科交叉合作,有望开发出更精准、更有效的肾脏移植排斥反应预防和治疗策略。

2.5 慢性移植物功能障碍

慢性移植物功能障碍仍是移植肾长期存活的主要挑战,主要病理特征为肾间质纤维化/肾小管萎缩,其发病机制复杂,涉及多种细胞类型和信号通路的相互作用。过去的一年,随着分子生物学技术的发展,多个关键分子和信号通路在肾小管间质纤维化中的作用被逐步揭示,为开发新的治疗策略提供了可能。

南京医科大学附属第一医院团队研究表明,Rictor/mTORC2信号通路在肾小管内皮细胞的血管内皮-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)和肾小管间质纤维化中发挥重要作用。Rictor基因敲除可增强Bcl-2/腺病毒E1B-19kD相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B-19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)介导的线粒体自噬,抑制EndMT和肾小管间质纤维化的发展。机制上,Rictor/mTORC2通过促进膜相关锌指蛋白(membrane-associated RING-CH5, MARCH5)介导的BNIP3降解,抑制线粒体自噬活性,从而加剧肾小管间质纤维化,而研究发现抑制Rictor/mTORC2活性,增强线粒体自噬,可减轻EndMT和肾小管间质纤维化^[29]。而该团队在另一项研究中揭示了核受体结合SET结构域蛋白2(nuclear SET domain-containing protein 2, NSD2)在肾小管上皮细胞中表达上调,通过甲基化信号传导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的K173位点,激活STAT1/ERK/PI3K/Akt信号通路,促进线粒体分裂,加剧肾小管间质纤维化。因此,开发NSD2抑制剂或阻断其与STAT1的相互作用,可能为移植后纤维化的治疗提供新策略^[30]。同样来自南京医科大学附属第一医院团队研究发现Src激酶在肾小管间质纤维化中扮演关键角色。Src激活与EndMT密切相

关,抑制Src可显著减轻肾移植小鼠模型中的EndMT和肾小管间质纤维化。机制上,Src抑制通过增强自噬/Beclin1调节因子1(autophagy and Beclin 1 regulator 1, AMBRA1)介导的线粒体自噬,减轻炎症反应和纤维化。因此,研究者认为开发特异性Src抑制剂可能为移植后纤维化的治疗提供新思路^[31]。吉林大学团队研究发现,酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1, ACOX1)在肾小管上皮细胞中的表达下调与移植肾小管间质纤维化的进展密切相关。ACOX1缺乏导致脂质代谢紊乱,特别是多不饱和脂肪酸的过度氧化,引起内质网应激,促进细胞外基质重组和纤维化。补充多不饱和脂肪酸或抑制2,4-双烯酰辅酶A还原酶1(2,4-dienoyl-CoA reductase 1, DECR1)活性可能通过减轻内质网应激,缓解肾纤维化^[32]。华中科技大学同济医学院附属同济医院团队探究了神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)在肾小管间质纤维化中的作用,发现NRP1在肾小管远曲小管细胞中表达上调,通过与肿瘤坏死因子- α 受体相互作用,激活NF- κ B信号通路,抑制线粒体代谢相关酶Cox4i1的赖氨酸巴豆酰化修饰,导致线粒体功能障碍和细胞死亡。此外,NRP1还通过激活Smad3信号通路,促进肾小管细胞分泌胶原蛋白,加剧肾纤维化。通过抑制NRP1活性或阻断其与肿瘤坏死因子- α 受体的相互作用,有望减轻肾纤维化^[33]。

鉴于肾小管间质纤维化的复杂性,单一靶点治疗可能难以取得理想效果。未来研究应探索多靶点联合治疗策略;同时,深入研究与肾小管间质纤维化相关的生物标志物,如NRP1、ACOX1等,有助于实现个体化治疗;此外,随着基因修饰技术和细胞治疗技术的发展,基因治疗和细胞治疗为肾小管间质纤维化的治疗提供了新的可能性;最后,将基础研究中发现的潜在治疗靶点转化为临床应用是未来研究的重要方向。总之,未来研究应聚焦于多靶点联合治疗、个体化治疗、基因治疗与细胞治疗以及临床转化应用,以期肾脏移植后肾小管间质纤维化的治疗提供更有有效的解决方案。

2.6 术后感染

JC病毒(JC virus, JCV)是一种广泛存在于人群中的多瘤病毒,通常在儿童期感染后进入潜伏期,但在免疫抑制状态下可能重新激活。中山大学附属第一医院团队研究表明,JCV感染与移植术后多种并发症相关,包括DGF、急性排斥反应和长期肾功能

维持等。该研究纳入 140 例 BK 病毒 (BK virus, BKV) 感染和多瘤病毒相关肾病 (polyomavirus-associated nephropathy, PVAN) 肾移植受者, 分为 JCV-DNA 血症阳性组 (18 例) 和阴性组 (122 例), 分析在 BKV 感染的肾移植受者中同时存在 JCV-DNA 血症对移植肾结果的影响。结果发现 JCV-DNA 血症阳性组肾小管炎症评分高于阴性组, 最终随访时, JCV-DNA 血症阳性组的移植肾丢失率高于阴性组; Kaplan-Meier 分析显示, JCV-DNA 血症阳性组移植肾存活率低于阴性组 ($P=0.003$); 多变量 Cox 回归分析显示, JCV-DNA 血症是移植肾存活的独立危险因素, 提示在 BKV 感染的肾移植受者中, 同时存在 JCV-DNA 血症与移植肾预后不良相关^[34]。

吉林大学第一医院团队将 328 例肾移植受者分为 JCV 尿症组 (82 例) 和对照组 (151 例), 发现 JCV 尿症组术后 1 个月内 DGF 发生率显著低于对照组, 且术后 2 年内 JCV 尿症组急性排斥反应发生率显著低于对照组; JCV 尿症组术后 1 年内估算肾小球滤过率水平显著高于对照组。提示术后 JCV 尿症与肾移植受者预后良好相关, 其可能作为移植后恢复的有利指标。该研究结果为 JCV 感染的监测提供了新的见解, 但需要进一步研究以验证其长期影响^[35]。

JCV 感染在肾移植受者中的影响逐渐受到关注, 其与移植后多种并发症的关系需要进一步研究。未来的研究应探索 JCV 感染的机制和临床意义, 以优化肾移植受者的管理策略。

2.7 儿童肾移植

儿童肾移植受者尽管手术风险更高, 但受者和移植肾长期存活率却高于成人。重庆医科大学附属儿童医院团队研究假设年轻个体的系统性内环境可能对移植肾具有保护作用。该团队利用动物模型结果发现年轻系统性内环境通过提高 IL-13 水平, 过激活 JAK-STAT 信号通路发挥其保护作用, 减轻肾移植急性肾损伤, 并促进肾小管上皮细胞的再生。该研究揭示了年轻系统性内环境在肾移植中的保护机制, 为开发新的治疗策略提供了理论依据, 同时研究认为 IL-13 可能成为一种新的治疗靶点, 用于改善肾移植短期和长期预后^[36]。

郑州大学第一附属医院团队利用全外显子测序和机器学习算法, 开发了一个基于身高相关单核苷酸多态性和临床变量的预测模型, 用于预测儿童肾移植术

后生长模式。研究纳入了 110 例儿童肾移植受者, 并在 39 例患者中进行外部验证。结果显示, 随机森林模型在预测生长模式方面表现最佳, 准确率为 0.8125, 曲线下面积为 0.924。该模型能够帮助临床医师提前预测儿童肾移植术后生长情况, 从而优化免疫抑制方案和生长激素治疗策略^[37]。南方医科大学珠江医院团队利用机器学习模型来预测儿童肾移植中 DGF 的发生风险, 研究基于机器学习的 DGF 风险评分模型整合了供者和受者的特征, 展现出优异的预测准确性, 为临床决策提供了重要指导, 研究也识别了影响 DGF 发生的几个重要预测因素, 包括高密度脂蛋白胆固醇、DCD、热缺血时间、冷缺血时间、性别匹配和供者肌酐^[38]。这些发现为理解儿童肾移植中 DGF 的发病机制提供了新见解。

华中科技大学同济医学院附属同济医院团队比较了巴利昔单抗和低剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白 (rabbit anti human thymocyte immunoglobulin, rATG) 在儿童肾移植中的诱导治疗效果。结果显示, 巴利昔单抗在预防急性排斥反应方面优于低剂量 rATG, 尤其是在年龄较小的儿童中效果更为显著。多变量回归分析显示, 巴利昔单抗诱导治疗显著降低了术后 3 个月内的急性排斥反应风险^[39]。这一结果与以往成人肾移植研究不同, 提示儿童肾移植的免疫治疗策略需要根据年龄进行调整。

2.8 异种移植

异种移植是解决器官短缺问题的潜在途径。基因修饰技术的发展为克服猪-人异种移植中的免疫屏障提供了可能。过去的一年是异种肾移植临床转化最为重要的一年, 多篇重量级研究探讨了异种肾移植的临床转化问题^[40-42]。国内研究团队也在该领域取得了突破性的研究成果。研究者们通过基因修饰技术对供体猪进行多重基因修饰, 但目前尚不清楚哪种基因组合适用于特定器官移植。云南农业大学团队构建了 GTKO/hCD55/hTBM/hCD39 四基因修饰猪, 并进行猪到猕猴的肾移植, 以评估这些基因修饰的有效性。结果发现受体猕猴 IgM 和 IgG 与供体猪 PBMC 的结合数量显著减少。此外, 补体介导的细胞毒性实验发现基因修饰猪的 PBMC 比野生型猪的 PBMC 具有更高的存活率。移植肾存活了 11 d, 所有生理和生化指标均正常, 未发现超急性排斥反应或凝血异常^[43]。昆明儿童医院团队探讨了供体猪的基因敲除 (α -1,3-半乳糖基转移酶基因) 对排斥反应的影响, 并指出未来

研究需进一步消除其他抗原(如N-乙酰神经氨酸、 α -1,2-半乳糖和 β -1,4-N-乙酰葡萄糖胺);同时,对于当前的免疫抑制方案可能不足以应对猪到人的异种移植,未来需探索更强或更特异的免疫抑制药,研究者也强调在临床试验前需更好地评估受者的免疫状态和功能,同时需更复杂的测量方法来研究免疫系统与微生物群的相互作用^[44]。

临床转化应用方面,海南医学院第二附属医院与华中科技大学等多家单位联合研究观察2例脑死亡患者接受经过三基因敲除并转入hCD55或hCD55/hTBM的迷你猪作为供体进行肾移植,成功实现了肾功能的恢复,但未使用CD40-CD154通路阻断的免疫抑制方案无法有效预防急性排斥反应,表现为TCMR和AMR,通过连续移植肾活检确认。尽管供体猪移植前无病原体感染,但观察期末移植肾和受者器官检测出猪巨细胞病毒/猪玫瑰病毒DNA,表明潜伏病毒激活^[45]。空军军医大学西京医院团队使用5基因修饰供体猪进行肾移植,并采用临床级免疫抑制方案,同时进行血浆置换和静脉注射免疫球蛋白治疗,探讨其在延长移植肾存活中的作用。结果成功预防了超急性排斥反应,移植肾在术后1周出现DGF,但尿量逐渐增加,并在术后12~19d维持电解质和酸碱平衡。术后24h观察到AMR,并持续整个观察期。血浆置换和静脉注射免疫球蛋白治疗缓解了AMR,末期观察到潜伏的猪巨细胞病毒激活,可能与受者的凝血障碍有关^[46]。

异种移植的转化也极大地吸引了肾移植等待者的关注,华中科技大学同济医学院附属同济医院团队对232例肾移植受者和等待者进行问卷调查,研究其对异种肾移植的知识和接受度。结果显示,受访者对异种移植的知识和接受度总分为75分(满分100分)。其中,“知识与态度”得分最高(85分),“风险与担忧”得分最低(50分)。82.3%的受访者认为猪肾移植功能可维持5年以上。受访者对感染风险更关注,对排斥反应和未知风险的担忧较少。男性、青年和中年、愿意捐献器官者对异种移植的接受度更高^[47]。整体而言,肾移植受者和候选者对异种移植的认知水平较高,态度较为积极,但对具体知识的了解不足,对风险的担忧集中在感染方面。未来需加强对异种移植知识的宣传,提高公众对其风险的认识。

尽管猪-人肾脏异种移植取得了一些进展,但仍

面临诸多挑战。未来的研究方向包括:(1)进一步优化基因修饰策略,需要开发更高效的基因修饰技术,以消除更多可能引发排斥反应的猪抗原,同时尽量减少对供体猪生长和器官功能的影响。(2)探索新型免疫抑制方案,除了现有的免疫抑制药外,还需要研究新的免疫调节方法,如基于细胞治疗的免疫耐受诱导技术,以降低排斥反应的发生率和严重程度。

(3)建立标准化的免疫监测平台,开发能够准确评估受者免疫状态和排斥反应风险的标准化方法,以便及时调整治疗方案。(4)加强病原体监测和防控,完善供体猪的病原体筛查流程,开发更灵敏的检测技术,同时探索有效的病原体清除方法,以降低移植后的感染风险。(5)开展长期临床试验,目前的猪-人异种移植研究多为短期观察,未来需要进行更长期的临床试验,以评估移植器官的长期功能和受者的生存率^[44,48-50]。

3 小结与展望

2024年,肾移植领域的研究在IRI、排斥反应、感染以及慢性移植肾功能障碍的机制和治疗策略方面取得了显著进展,同时也在异种移植领域取得了突破性的研究成果。这些研究不仅为理解肾移植后的病理生理机制提供了新的视角,还为开发新的治疗靶点和策略提供了理论依据。但大多数研究仍处于动物实验阶段,需要进一步的临床试验验证其安全性和有效性。其次,多种保护策略的联合应用可能提供更全面的保护效果,但其具体机制和最佳组合尚需进一步探索。此外,如何将这些研究成果转化为临床实践,以提高移植肾的长期存活率 and 功能,也是未来研究的重要方向。今后的研究应进一步探索这些机制之间的相互作用,开展多中心前瞻性临床试验,验证其在肾移植中的应用潜力,以提高肾移植的成功率和患者的长期预后。

参考文献:

- [1] MIAO H, LIU F, WANG Y N, et al. Targeting *Lactobacillus johnsonii* to reverse chronic kidney disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 195. DOI: 10.1038/s41392-024-01913-1.
- [2] HYSI E, BAEK J, KOVEN A, et al. A first-in-human study of quantitative ultrasound to assess transplant kidney fibrosis[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 970-978. DOI: 10.1038/s41591-024-03417-5.
- [3] KAWAI T, WILLIAMS W W, ELIAS N, et al. Xenotransplantation of a porcine kidney for end-stage

- kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, DOI: 10.1056/NEJMoa2412747[Epub ahead of print].
- [4] ABBAD L, ESTEVE E, CHATZIANTONIOU C. Advances and challenges in kidney fibrosis therapeutics [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025, DOI: 10.1038/s41581-025-00934-5[Epub ahead of print].
- [5] LUM E L, NASSIRI N, KOGUT N, et al. Delayed immune tolerance through donor haematopoietic stem cell infusion 14 months after kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2024, 404(10460): 1346. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01935-4.
- [6] ZHANG R, SHEN P, XIONG Y, et al. Bright, photostable and long-circulating NIR-II nanoparticles for whole-process monitoring and evaluation of renal transplantation[J]. *Natl Sci Rev*, 2024, 11(2): nwad286. DOI: 10.1093/nsr/nwad286.
- [7] LI C, DU J, JIANG G, et al. White-light activatable organic NIR-II luminescence nanomaterials for imaging-guided surgery[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5832. DOI: 10.1038/s41467-024-50202-6.
- [8] LIN J, LIU S, XUE X, et al. Injectable genetic engineering hydrogel for promoting spatial tolerance of transplanted kidney in situ[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(48): e2408631. DOI: 10.1002/adv.202408631.
- [9] HE W, DING C, LIN T, et al. An enzyme-mimicking reactive oxygen species scavenger targeting oxidative stress-inflammation cycle ameliorates IR-AKI by inhibiting pyruvate dehydrogenase kinase 4[J]. *Theranostics*, 2024, 14(19): 7534-7553. DOI: 10.7150/thno.101229.
- [10] WANG J H, MAO H B, HU J B, et al. Engineering of phosphatidylserine-targeting ROS-responsive polymeric prodrug for the repair of ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *J Control Release*, 2024, 376: 1100-1114. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.10.063.
- [11] ZHANG H, ZENG J, FAN Y, et al. Continuous renal surface cooling technique (CSCT) in robotic-assisted kidney transplantation: technique and outcomes from a high-volume center: a prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(7): 4143-4150. DOI: 10.1097/js9.0000000000001385.
- [12] GAO X, DI X, CHEN G, et al. Metal ureteral stents for ureteral stricture: 2 years of experience with 246 cases[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 66-71. DOI: 10.1097/js9.0000000000000841.
- [13] HAN Z, YI X, LI J, et al. Insights into ChatGPT application in renal transplantation[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(8): 5204-5206. DOI: 10.1097/js9.00000000000001495.
- [14] ZHOU Y, YANG Y, WANG B, et al. Discovery of ferroptosis-related genes in renal ischemia reperfusion and evaluate the potential impact on kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394477. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1394477.
- [15] ZOU X F, WU S H, MA J G, et al. 3-O-methyl-D-glucose blunts cold ischemia damage in kidney via inhibiting ferroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116262. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116262.
- [16] XIA K, JIN Z, QIU Q, et al. Ligustilide alleviates oxidative stress during renal ischemia-reperfusion injury through maintaining Sirt3-dependent mitochondrial homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155975. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155975.
- [17] WU X, WU X, WANG Z, et al. Delivery of exogenous miR-19b by Wharton's Jelly mesenchymal stem cells attenuates transplanted kidney ischemia/reperfusion injury by regulating cellular metabolism[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(3): 925-938. DOI: 10.1007/s13346-024-01645-3.
- [18] MA M, ZENG J, ZHU M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles ameliorate kidney ischemia-reperfusion injury by suppression of senescent tubular epithelial cells: experimental study[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 394-410. DOI: 10.1097/js9.0000000000002074.
- [19] WANG J, WANG J, LU C, et al. et al. ISL1-overexpressing BMSCs attenuate renal ischemia-reperfusion injury by suppressing apoptosis and oxidative stress through the paracrine action[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 312. DOI: 10.1007/s00018-024-05354-5.
- [20] LENG Q, MA M, TANG Z, et al. Assessing donor kidney function: the role of CIRBP in predicting delayed graft function post-transplant[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1518279. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1518279.
- [21] WANG M, LV J, ZHAO J, et al. Postreperfusion renal allograft biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation: a 10-year observational study in China[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(1): 96-107. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.10.021.
- [22] HU Q, CHEN H, LAN J N, et al. KLF10 induced by hypothermic machine perfusion alleviates renal inflammation through BIRC2/noncanonical NF- κ B pathway[J]. *Transplantation*, 2024, DOI: 10.1097/TP.0000000000005314[Epub ahead of print].
- [23] ZHANG P, SUN C, MO S, et al. Salvaging donated kidneys from prolonged warm ischemia during ex vivo hypothermic oxygenated perfusion[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(2): 273-290. DOI: 10.1016/j.kint.2024.04.018.
- [24] LIANG L, CHEN T, ZHU T, et al. Immune repertoire sequencing for precision diagnosis in kidney transplantation[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 470. DOI: 10.1186/s12967-024-05229-0.
- [25] ZHANG D, ZHANG H, LU J, et al. Multiomics data reveal the important role of ANXA2R in T cell-mediated rejection after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(2): 430-444. DOI: 10.1097/tp.0000000000004754.
- [26] LIU H, DAI H, QIU F, et al. Electrostimulation suppresses allograft rejection via promoting lymphatic regulatory T cell migration mediated by lymphotoxin - lymphotoxin receptor β signaling[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(12): 2187-2198. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.06.019.
- [27] ZHANG H, ZHANG D, XU Y, et al. Interferon- γ and its response are determinants of antibody-mediated rejection and clinical outcomes in patients after renal transplantation[J]. *Genes Immun*, 2024, 25(1): 66-81. DOI: 10.1038/s41435-024-00254-x.
- [28] HEEGER P S, HARO M C, JORDAN S. Translating B

- cell immunology to the treatment of antibody-mediated allograft rejection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(4): 218-232. DOI: 10.1038/s41581-023-00791-0.
- [29] FENG D, GUI Z, XU Z, et al. Rictor/mTORC2 signalling contributes to renal vascular endothelial-to-mesenchymal transition and renal allograft interstitial fibrosis by regulating BNIP3-mediated mitophagy[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(5): e1686. DOI: 10.1002/ctm2.1686.
- [30] ZHANG J, XIE W, NI B, et al. NSD2 modulates Drp1-mediated mitochondrial fission in chronic renal allograft interstitial fibrosis by methylating STAT1[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107051. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.107051.
- [31] GUI Z, LIU X, XU Z, et al. Src inhibition modulates AMBRA1-mediated mitophagy to counteract endothelial-to-mesenchymal transition in renal allograft fibrosis[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(11): e13699. DOI: 10.1111/cpr.13699.
- [32] ZHANG Y H, BIN L, MENG Q, et al. ACOX1 deficiency-induced lipid metabolic disorder facilitates chronic interstitial fibrosis development in renal allografts[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107105. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107105.
- [33] LI Y, WANG Z, XU H, et al. Targeting the transmembrane cytokine co-receptor neuropilin-1 in distal tubules improves renal injury and fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5731. DOI: 10.1038/s41467-024-50121-6.
- [34] ZHANG H, LUO J Q, ZHAO G D, et al. Concurrent JCPyV-DNAemia is correlated with poor graft outcome in kidney transplant recipients with polyomavirus-associated nephropathy[J]. *Transplantation*, 2024, 108(8): 1802-1811. DOI: 10.1097/tp.0000000000004995.
- [35] ZHANG Z, WANG Y, GAO B, et al. The impact of JC viruria on renal transplant recovery and prognosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21772. DOI: 10.1038/s41598-024-72185-6.
- [36] YU C, ZHANG J, PEI J, et al. IL-13 alleviates acute kidney injury and promotes regeneration via activating the JAK-STAT signaling pathway in a rat kidney transplantation model[J]. *Life Sci*, 2024, 341: 122476. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122476.
- [37] FENG Y, FENG Y, HU M, et al. Early prediction of growth patterns after pediatric kidney transplantation based on height-related single-nucleotide polymorphisms[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(10): 1199-1206. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002828.
- [38] LIU X Y, FENG R T, FENG W X, et al. An integrated machine learning model enhances delayed graft function prediction in pediatric renal transplantation from deceased donors[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 407. DOI: 10.1186/s12916-024-03624-4.
- [39] ZHU L, ZHANG L, SHANG W, et al. Basiliximab is superior to low dose rabbit anti-thymocyte globulin in pediatric kidney transplant recipients: the younger, the better[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(2): 225-227. DOI: 10.1097/cm9.0000000000003357.
- [40] LIU Y A, YANG C Y, TARNG D C. Challenges in pig-to-human kidney xenotransplantation[J]. *Lancet*, 2024, 403(10444): 2595. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00939-5.
- [41] MALLAPATY S, KOZLOV M. First pig kidney transplant in a person: what it means for the future[J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 13-14. DOI: 10.1038/d41586-024-00879-y.
- [42] WOLF E, REICHAERT B. Kidney xenotransplantation edges closer to the clinic[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(4): 204-205. DOI: 10.1038/s41581-023-00790-1.
- [43] YANG C, WEI Y, LI X, et al. Production of four-gene (GTKO/hCD55/hTBM/hCD39)-edited donor pigs and kidney xenotransplantation[J]. *Xenotransplantation*, 2024, 31(4): e12881. DOI: 10.1111/xen.12881.
- [44] CHENG L, LIU K. Challenges in pig-to-human kidney xenotransplantation[J]. *Lancet*, 2024, 403(10444): 2595. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00938-3.
- [45] WANG Y, CHEN G, PAN D, et al. Pig-to-human kidney xenotransplants using genetically modified minipigs[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10): 101744. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101744.
- [46] MA S, QI R, HAN S, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin prolonged the survival of a porcine kidney xenograft in a sensitized, deceased human recipient[J]. *Chin Med J*, 2024, DOI: 10.1097/CM9.0000000000003338[Epub ahead of print].
- [47] TU Y, ZHAO X, CHEN G, et al. A study of knowledge and acceptance of kidney xenotransplantation among Chinese kidney transplant recipients and candidates[J]. *Xenotransplantation*, 2024, 31(1): e12843. DOI: 10.1111/xen.12843.
- [48] CASCALES CAMPOS P A, RAMIREZ P. Xenotransplantation: the future is closer than we think[J]. *Lancet*, 2025, 404(10471): 2539-2540. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)02433-4.
- [49] NIU D, YIN Y. The initiative for consensus and standards in pig-to-human xenotransplantation in China[J]. *Innovation (Camb)*, 2024, 5(6): 100717. DOI: 10.1016/j.xinn.2024.100717.
- [50] STEWART A G, FISHMAN J A. Surveillance and prevention of infection in clinical xenotransplantation[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2025, 38(1): e0015023. DOI: 10.1128/cmr.00150-23.

(收稿日期: 2025-03-18)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)