

## 2023年国内肾移植文献盘点

曾心悦 周王天旭 孙启全

**【摘要】** 肾移植手术在解决终末期肾病的问题上取得巨大成功，但在术后依然面临着一系列复杂而棘手的挑战，如感染、排斥反应、缺血-再灌注损伤和慢性移植肾失功等。随着科技发展，生物材料、基因测序等新兴技术的蓬勃发展，我国的研究者在肾移植领域为解决这些问题展开了一系列引人注目的研究。2023年，我国肾移植研究不仅关注于解决上述挑战，更着眼于拓展新的技术和理念，推动肾移植事业走向更为辉煌的未来。本文将系统综述我国研究团队在2023年在肾移植领域取得的学术成果，涵盖基础与临床研究的前沿，以及新兴技术的应用，旨在以本土化视角，为肾移植领域的重大临床问题提供新的思路 and 策略，推动我国肾移植事业迈向更高峰。

**【关键词】** 肾移植；排斥反应；缺血-再灌注损伤；感染；炎症反应；慢性移植肾失功；移植物功能延迟恢复；供肾

**【中图分类号】** R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0008-07

**Research progress on domestic kidney transplantation of 2023** Zeng Xinyue, Zhou Wangtianxu, Sun Qiquan. Department of Kidney Transplantation, Guangdong Provincial People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

**【 Abstract 】** Kidney transplantation has achieved significant success in treating end-stage renal disease. Nevertheless, it still faces a series of complex and significant challenges after surgery, such as infection, rejection, ischemia-reperfusion injury and chronic renal allograft dysfunction, etc. With the development of science and technology, including biomaterials, gene sequencing and other emerging technologies, Chinese researchers have launched a series of remarkable research in the field of kidney transplantation, aiming to solve these thorny issues. In 2023, relevant research of kidney transplantation in China not only focused on resolving the above challenges, but also highlighting on expanding novel technologies and concepts to build a brighter future of kidney transplantation. In this article, academic achievements of Chinese research teams in the field of kidney transplantation in 2023 were systematically reviewed, covering the frontiers of basic and clinical research and the application of emerging technologies, aiming to provide novel ideas and strategies for major clinical problems in the field of kidney transplantation from the local perspective and accelerate the advancement of kidney transplantation in China to a higher peak.

**【 Key words 】** Kidney transplantation; Rejection; Ischemia-reperfusion injury; Infection; Inflammation; Chronic renal allograft dysfunction; Delayed graft function; Donor kidney

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024059

基金项目: 国家自然科学基金 (82270783、82271805、82100797、82200843); 广东省自然科学基金 (2021A1515110434); 广州市科技计划项目 (2023A04J0498)

作者单位: 510080 广州, 南方医科大学附属广东省人民医院 (广东省医学科学院) 肾移植科

作者简介: 曾心悦 (ORCID 0009-0003-6290-5024), 硕士研究生, Email: zengxinyue0725@qq.com; 周王天旭 (ORCID 0009-0009-7517-1481), 硕士研究生, Email: zhouwtx11@163.com (曾心悦、周王天旭为共同第一作者)

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

肾移植是长期透析的终末期肾病患者主要治疗手段<sup>[1]</sup>。在过去的一年里,中国学者们在肾移植领域进行了一系列富有创新性的基础研究和临床研究,为解决移植中存在的诸多挑战提供了新的认识和策略。本文将全面梳理 2023 年中国团队发表的关于肾移植的最新研究成果,旨在为医学界提供一个深入了解我国在这一领域所取得重要进展的窗口。学者们关注了肾移植的诸多关键问题,包括排斥反应、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、感染等。通过前沿的生物医学技术和创新性的实验设计,他们努力揭示肾移植的病理生理学变化以及潜在的治疗靶点。这些努力对于提高移植存活率、降低并发症风险具有重要的临床意义。通过回顾中国学者在国际期刊上发表的研究成果,本文将对 2023 年在肾移植领域的创新性工作进行梳理,强调其中的亮点和突破,旨在为医学界、研究人员和决策者提供一个综合、及时的了解,推动肾移植研究在中国的快速发展,为患者提供更安全、有效的治疗方案。

## 1 检索策略

为了解肾移植领域在 2023 年度文献发表情况,笔者在 PubMed 按以下检索策略进行限定检索:选定检索词“kidney transplantation[MeSH Terms] OR renal transplantation[MeSH Terms] OR kidney transplant\*[Title/Abstract] OR renal transplant\*[Title/Abstract]”,发表时间限定在 2023 年 1 月 1 日至 12 月 31 日;共检索出 4 350 篇文献,在此检索结果上,利用“AND China[Affiliation]”得到我国团队发表的 370 篇文献,提示全年中国发表文献占比 8.51% (检索时间为 2024 年 1 月 29 日)。同时,为避免遗漏,笔者也扩大了检索范围,一些移植相关的高水平文献也一并解读。

## 2 中国肾移植基础研究进展

### 2.1 缺血-再灌注损伤

肾移植从与供者分离的那一刻起就不可避免地经历缺血。损伤开始于供器官摘取过程中一段短暂的手术热缺血,随后在低温保存液中经历一段漫长的冷缺血期,最后在受者植入过程中以热缺血结束<sup>[2]</sup>。冷藏相关移植损伤主要发生在尸体供肾移植中,但其机制尚不清楚,也没有有效的治疗方法。武汉大学人民医院团队研究发现微小 RNA (micro RNA, miRNA, miR) -147 在冷藏相关移植损伤中扮演重要

角色,通过直接靶向线粒体呼吸复合体的关键成分还原型辅酶 I 脱氢酶 1 $\alpha$  亚复合物 4 (NADH dehydrogenase 1 alpha subcomplex 4, NDUF4A),诱导线粒体损伤和肾小管细胞死亡,这为 miR-147 和 NDUF4A 成为冷藏相关移植损伤的治疗靶点提供了新证据<sup>[3]</sup>。

肾移植后的 IRI 通常会导致移植功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)。武汉大学人民医院团队研究发现 miR-20a-5p 在急性肾损伤小鼠和 DGF 患者肾脏中显著上调,且早期生长反应 (early growth response, EGR) -1 是其关键的上游靶点。功能上,miR-20a-5p 模拟物缓解了 IRI 和肾纤维化,且能通过靶向长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4) 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的 3'非翻译区,抑制 ACSL4 依赖性铁死亡,为 IRI 中潜在的治疗策略提供了新的线索<sup>[4]</sup>。

在同种异体肾移植术后,铁死亡是导致肾 IRI 的主要因素,可引起 DGF 和长期不良预后。重庆医科大学附属第一医院团队揭示了铁死亡的新代谢机制,并提出了“铁死亡波”的传播途径。抑制肾 IRI 细胞释放的小细胞外囊泡介导的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) WAC-AS1 分泌和靶向肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP) 代谢诱导的肾小管上皮细胞 BACH2 O-N-乙酰葡萄糖胺修饰可能是预防移植 IRI 的新策略<sup>[5]</sup>。

线粒体动力学与 IRI 密切相关,抑制或逆转线粒体分裂可以保护器官免受 IRI。北京大学人民医院团队运用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2i) 恩格列净,通过发挥抗炎作用以及上调腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) -视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein 1, OPA1) 通路预防或减轻肾 IRI,为预防 IRI 提供了新策略<sup>[6]</sup>。线粒体自噬指的是有缺陷的线粒体可以通过一种特殊形式的自噬被选择性地去除,其在肾 IRI 中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。苏州大学附属第一医院团队利用公共数据库,发现线粒体自噬相关免疫微环境 (immune micro-environment, IME) 基因标记的表达与 IRI 预后具有显著相关性。线粒体自噬过度 and 广泛的免疫浸润是 IRI 的主要影响因素,其中 FUNDC1、SQSTM1、UBB、UBC、KLF2、CDKN1A、GDF15 是主要影响因素。此外, B 细

胞、中性粒细胞、T细胞和M1型巨噬细胞是IRI后IME中存在的免疫细胞<sup>[8]</sup>。

## 2.2 感染

肾移植受者因需要终身接受免疫抑制治疗，其感染、癌症的风险大大增加<sup>[9]</sup>。肾移植领域一直面临着BK病毒（BK virus, BKV）感染的挑战。目前，针对BKV感染治疗的基石是减少免疫抑制<sup>[10]</sup>，抗病毒药物和预防策略仍有待发展。复旦大学上海医学院的研究人员提出了一种新方法，通过DNA重组产生环状病毒基因组，使BKV基因组操作更简单，病毒产量更高<sup>[11]</sup>。中山大学附属第一医院团队进行单细胞转录组分析，发现BKV对肾脏的感染倾向依次为近端小管细胞、集合管细胞和肾小球内皮细胞，这为开发新的治疗策略提供了方向<sup>[12]</sup>。

感染的监测和管理对改善器官移植结局具有重要意义。白细胞介素（interleukin, IL）-6被认为是肾移植术后感染发病机制中的关键因素，上海交通大学医学院附属仁济医院团队提出了一种新型的IL-6检测方法，采用螺旋互指MXene辅助的场效应晶体管（spiral interdigitated MXene-assisted field effect transistor, SiMFET），通过该传感器，成功区分感染患者和健康对照者，展现出生物传感器在临床实际诊断和检测中具有的巨大应用前景<sup>[13]</sup>。

## 2.3 排斥反应

排斥反应是导致移植失败的主要原因。在肾移植术后1年内，10%~15%的受者会发生亚临床排斥反应。在发现早期排斥反应后进行治疗干预可以保护移植植物功能。目前检测移植排斥反应的“金标准”是肾皮质活组织检查（活检），这有可能导致出血、疼痛、感染和邻近器官意外损伤等并发症<sup>[14]</sup>。因此，各团队一直致力于开发更准确或侵入性更小的生物标志物，以预测急性排斥反应移植物的存活。浙江大学医学院附属第一医院团队鉴定了与急性排斥反应相关的1450个差异表达基因，发现急性排斥反应主要与T细胞活化及多种T细胞相关通路有关，并确定了程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）作为排斥反应相关的枢纽基因，提示PD-1可能是肾移植急性排斥反应诊断的候选生物标志物<sup>[15]</sup>。首都医科大学附属北京朝阳医院团队通过分析外周血单个核细胞的转录组数据，预测了免疫细胞类型及其转录组学特征，并发现在排斥反应中单核细胞表现出显著差异，鉴定出一个在排斥反应样本中新的差异表达基因干扰素刺激基因15（interferon stimulated gene

15, ISG15），并在促进T细胞增殖中发挥关键作用，为肾移植术后排斥反应的无创诊断提供了潜在的生物标志物和治疗靶点<sup>[16]</sup>。

慢性肾移植排斥反应通常是一种临床无症状的进行性异体免疫过程，可导致移植植物损伤累积，引起移植植物功能恶化，慢性活动性T细胞介导的排斥反应是其亚型之一<sup>[17]</sup>。然而，目前针对T细胞活化信号抑制T细胞介导的同种排斥反应的药物较少，且不能持久地抑制慢性排斥反应。华中科技大学同济医学院附属同济医院团队研究发现泛素特异性蛋白酶25（ubiquitin-specific protease 25, USP25）缺乏可导致小鼠T细胞功能失调，进而延长移植物的存活时间，揭示USP25可能成为诱导T细胞功能障碍和促进同种异体移植植物免疫耐受的潜在治疗靶点<sup>[18]</sup>。尽管免疫抑制药的进步显著降低了肾移植术后T细胞介导的排斥反应的发生率，但抗体介导的排斥反应（antibody-mediated rejection, AMR）的发生率仍然很高，供者特异性抗体（donor specific antibody, DSA）被认为是同种异体移植植物损伤的主要介质。笔者所在团队发现18 kDa转位蛋白（translocator protein, TSPO）配体FGIN1-27或Ro5-4864治疗可减轻DSA介导的移植植物损伤，延长移植植物存活时间，减少移植植物中浸润的B细胞数量，包括IgG<sup>+</sup>分泌B细胞、T细胞和巨噬细胞<sup>[19]</sup>。进一步机制研究发现TSPO配体通过下调丙酮酸脱氢酶激酶1和电子传递链复合物I、II和IV的表达来抑制B细胞的代谢能力<sup>[19]</sup>。

## 2.4 慢性移植肾失功

慢性同种异体移植肾病是最常见的移植失败原因，其特征是间质纤维化和肾小管萎缩（interstitial fibrosis and tubular atrophy, IF/TA）<sup>[20]</sup>，并与上皮间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）密切相关。江苏省人民医院团队研究发现，抑制阴阳蛋白（Yin-Yang 1, YY1）可减轻抑制肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- $\alpha$ 诱导的EMT，且是通过钙调磷酸酶调节因子1.4（regulator of calcineurin 1.4, RCAN1.4）介导的途径实现。这一调控涉及组蛋白脱乙酰基酶2（histone deacetylase 2, HDAC2）形成的复合物，通过调节O<sub>2</sub><sup>-</sup>生成和胞浆活化T细胞核因子1（nuclear factor of activated T cell cytoplasmic 1, NFATc1）信号通路完成。因此，YY1-RCAN1.4轴可能成为IF/TA治疗的创新靶点<sup>[21]</sup>。南京医科大学附属第一医院团队研究表明核SET结构域2（nuclear SET

domain 2, NSD2) 可通过 STAT1/ERK/PI3K/Akt 信号通路促进动力相关蛋白 1 (dynamamin-relatedprotein1, Drp1) 介导的线粒体分裂<sup>[22]</sup>。提示靶向 NSD2 可能是一种有希望的治疗方法, 可以提高慢性移植物功能障碍 (chronic allograft dysfunction, CAD) 期间肾小管细胞存活率并减轻间质纤维化。吉林大学基础医学院团队研究发现高脂血症与纤维化发展相关, 且通过使用降脂药物非诺贝特治疗大鼠肾移植模型, 成功改善了纤维化水平<sup>[23]</sup>。提示调整饮食中 n-3 多不饱和脂肪酸含量能为治疗 CAD 患者慢性间质纤维化提供了新的途径。

武汉大学人民医院团队研究证明, 在慢性小鼠心脏移植模型中, 淋巴结靶向给药可实现淋巴结特异性免疫调节, 减轻对远处外周免疫器官的免疫抑制, 有效延长心脏移植后的长期生存期。通过促进内源性调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的产生, 降低效应 T 细胞在心脏移植后引流淋巴结中的比例, 有效调节局部免疫应答而非全身免疫, 从而降低长期并发症的发生率<sup>[24]</sup>。

### 3 中国肾移植临床研究进展

#### 3.1 排斥反应

从临床的角度对临床样本的分析为研究排斥反应的机制提供了新的思路。南京医科大学附属第一医院的团队利用 meta 分析对 5 项研究 1 166 例患者进行了分析, 发现肾移植术后新发人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-DP 抗体尤其是 HLA-DP DSA 是 AMR 和移植肾失功的重要因素, 因此肾移植术后 HLA-DP 的检测对患者术后的临床治疗和预防排斥反应可能具有重要作用<sup>[25]</sup>。来自华中科技大学同济医学院附属同济医院的团队通过病例对照分析发现对于尸体器官捐献预致敏肾移植受者使用基于静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 的新型围手术期治疗方案可以有效降低 AMR 的发生率, 并减少 DGF 的发生<sup>[26]</sup>。同时, 该团队也报道了基于达雷木单抗 (daratumumab) 的方案在治疗 DSA 水平较高的 AMR 时取得的良好效果<sup>[27]</sup>。由于病例数量不足, 还需要进一步研究, 但为治疗 AMR 出现的临床问题提供了新的思路。与此同时, 华中科技大学同济医学院附属同济医院的另一团队通过回顾性分析对比了接受猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白 (porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin, pALG) 和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (rabbit anti-

human thymocyte immunoglobulin, rATG)、巴利昔单抗或不进行诱导治疗的肾移植受者, 发现 pALG 可以通过适度耗竭 T 细胞更好地发挥抑制排斥反应的作用, 因此可以利用 pALG 的这种免疫学特性作为肾移植受者免疫抑制方面的治疗方案<sup>[28]</sup>。

移植免疫耐受是指肾移植受者在未接受免疫抑制治疗的情况下肾功能保持稳定并从中获益的状态。由于排斥反应仍然是肾移植失败的主要原因, 因此需要通过生物标志物来预测移植肾的免疫耐受状态并进行相应的个体化免疫移植治疗。中山大学附属第八医院的团队通过对肾移植受者的基因组库进行分析, 发现 MZB1 和 BLNK 是移植免疫耐受相关基因<sup>[29]</sup>, 这为肾移植受者的免疫抑制治疗方面提供了新的指导。Treg 是人体免疫调节和免疫稳态中的重要组成细胞, 目前外周诱导的 Treg 及其相关基因在自发免疫耐受中的潜在诊断价值尚未充分研究。首都医科大学附属北京朝阳医院团队基于外周诱导的 Treg 相关基因组的识别建立了多个外周诱导 Treg 的特征基因, 从而可以通过非侵入性的方法进行个体化免疫抑制治疗管理和免疫检测<sup>[30]</sup>。

#### 3.2 感染

BKV 感染以及 BKV 相关肾病 (BKV-associated nephropathy, BKVAN) 是肾移植受者常见的临床问题, 目前尚未有完善的理论解释继发于 BKVAN、病毒尿症的 BKV 相关肿瘤。南方医科大学南方医院团队对 BKV 相关疾病的患者进行尿沉渣和外周血样本以及 BKVAN 和肿瘤进行病毒组捕获测序和病理学检查, 发现 BKV 的动态整合过程积极参与 BKV 相关疾病的进展, 该团队也发现多个整合位点, 可能成为疾病检测和干预的潜在目标<sup>[31]</sup>。同时, 该团队也提出减少免疫抑制仍然是治疗 BKV 感染的主要方法, 联合 IVIG 治疗对患者有利, 但是未来制定更加有效的治疗方案仍需要长期随访对照试验<sup>[32]</sup>。

目前, 肾移植受者耐碳青霉烯类革兰阴性菌的感染不断增加, 但是有效的治疗方案却很有限, 安徽医科大学第一附属医院团队回顾性分析了接受替加环素治疗的确证或疑似耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染患者, 发现替加环素治疗方案对多重耐药菌感染的肾移植具有较好的效果, 但需要注意替加环素治疗引起的胃肠道反应等不良反应<sup>[33]</sup>。

#### 3.3 移植物功能延迟恢复

目前, 肾脏穿刺活检仍是评估移植肾变化的“金标准”, 但是作为一种侵入性的检查方法, 肾脏穿刺

活检存在并发症的风险,急需一种非侵入性的检查方法作为替代。中山大学附属第一医院团队利用高频剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 作为一种无创的方法评估移植肾变化,对比传统有创检查, SWE 在评估移植肾功能慢性变化方面有良好的表现,具有很大的临床价值<sup>[34]</sup>。对于 DGF, 以往的研究主要聚焦于受者因素, 供者对 DGF 影响的研究较少, 苏州市第九人民医院团队利用差异基因表达分析和权重基因共表达网络分析等方法发现 PRKDC 基因表达水平是预测肾移植术后肾功能状态的独立危险因素, 具有良好的临床利用价值<sup>[35]</sup>。

### 3.4 移植肾失功

患者死亡 (通常与心血管问题有关) 和 CAD 是肾移植受者晚期移植失败的主要原因。CAD 被认为是复杂的、持续的损伤病理生理损伤反应的结果, 涉及免疫学和非免疫学因素<sup>[12]</sup>。很少有研究关注到体质量和代谢状态对肾移植结果的影响, 上海交通大学医学院附属仁济医院团队利用多中心回顾性队列研究, 发现超重、肥胖或代谢紊乱的尸体器官捐献肾移植受者发生移植肾失功的风险更高, 为肾移植术后早期定期监测代谢风险状况提供了依据<sup>[36]</sup>。炎症是慢性同种异体移植失功的主要原因之一, 四川大学华西医院团队研究表明免疫炎症反应是肾移植受者发生 CAD 的关键因素, 有效的维生素 D 治疗可以有助于保护和维持移植肾功能。该团队在基于先前研究的基础上对移植肾功能稳定和患有 CAD 的肾移植受者进行对比分析, 结果发现单核细胞上 ADAM10 表达减少可能在 CAD 的进展中发挥重要作用<sup>[37-38]</sup>。移植肾动脉狭窄是一种肾移植术后血管并发症, 对移植肾功能存在不良影响, 河南省人民医院团队利用随机前瞻性临床试验证明肾移植术后早期服用小剂量阿司匹林对于预防移植肾动脉狭窄是有效的<sup>[39]</sup>。此外, 肾移植后 IgA 肾病复发也会引起移植肾衰竭, 四川大学华西医院的一项研究总结了肾移植术后 IgA 肾病复发的危险因素, 对于肾移植术后 IgA 肾病的早期评估和治疗具有积极作用<sup>[40]</sup>。近年来, 越来越多的文献报道了性别对移植结果的影响, 四川大学华西医院联合西班牙团队在同时观察性别、疾病严重程度和移植器官质量因素后发现女性和男性在接受实体器官移植后的存活率不同, 女性存活率高于男性, 而移植物功能障碍的风险则会随着年龄变化且表现出性别因素上的差异<sup>[41]</sup>。

### 3.5 供肾来源

近年来, 随着人们对于肾移植在终末期肾病治疗方面的认识不断提高, 患者对于肾移植手术的可接受度

也在上升, 这也对移植肾来源提出了更大的需求。中山大学附属第一医院对年龄极小 (年龄 < 2 岁) 的儿童供者 (very small pediatric donor, VSPD) 来源的供肾进行回顾性分析发现, 尽管注意预防并发症是必要的 (特别是对于供者体质量 < 5 kg 的肾脏), 但 VSPD 的肾脏似乎并未增加 3 年移植肾功能障碍的风险<sup>[42]</sup>。此外, 四川大学华西医院对乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) (+) 供者至 HBsAg (-) 受者的肾移植结果进行回顾性分析, 105 例 HBsAg (-) 受者接受 HBsAg (+) 肾移植, 516 例乙型肝炎核心抗体 (hepatitis B core antibody, 抗-HBc) (-) 受者接受抗-HBc (+) 肾移植, 证实供者乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) DNA (+) 或乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) (+) 可能与较高的 HBV 感染率相关, 但表现出良好的移植物和患者存活率, 应对受者预先进行抗病毒治疗。浙江大学医学院附属第一医院通过对 38 例溺水供者的数据回顾性分析发现, 对于溺水供者的供肾在使用广谱抗生素充分预防后可以安全移植<sup>[43-44]</sup>。这两项研究均拓宽了供肾来源, 从而满足未来对供肾的需求。

## 4 小结与展望

在 1960 年吴阶平院士完成国内第一台肾移植手术以来, 肾移植这一领域已经在中国经历了 63 个春秋。2023 年中国肾移植研究在基础与临床两大板块均展现了一幅绚丽画卷。基础研究深掘肾脏生物学奥秘, 揭示肾 IRI、免疫调控等机制, 拓展了治疗视野。临床实践方面, 免疫监测、基因测序等技术的引入为肾移植综合管理增光添彩。尽管如此, 我们仍需面对感染、排斥反应等临床难题。展望未来, 跨学科融合将是关键, 整合靶向递送、基因编辑、器官工程等新技术, 为肾移植领域注入强大动力。期待在不远的未来, 中国肾移植研究能够更加深入, 为全球肾脏疾病治疗带来更为革命性的突破, 助力肾移植事业蓬勃发展。

### 参考文献:

- [1] HARIHARAN S, ISRANI AK, DANOVITCH G. Long-term survival after kidney transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8): 729-743. DOI: 10.1056/NEJMra2014530.
- [2] ZHAO H, ALAM A, SOO AP, et al. Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival: mechanism and beyond [J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 31-42. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025.
- [3] ZHU J, XIANG X, HU X, et al. miR-147 represses

- NDUFA4, inducing mitochondrial dysfunction and tubular damage in cold storage kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(8): 1381-1397. DOI: 10.1681/ASN.000000000000154.
- [4] SHI L, SONG Z, LI Y, et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(1): 11-25. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.09.003.
- [5] LI X, PENG X, ZHOU X, et al. Small extracellular vesicles delivering lncRNA WAC-AS1 aggravate renal allograft ischemia-reperfusion injury by inducing ferroptosis propagation[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(9): 2167-2186. DOI: 10.1038/s41418-023-01198-x.
- [6] YANG W, LI X, HE L, et al. Empagliflozin improves renal ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation and enhancing mitochondrial fusion through AMPK-OPA1 pathway promotion[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 42. DOI: 10.1186/s11658-023-00457-6.
- [7] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401-414. DOI: 10.1080/15548627.2022.2084862.
- [8] CHEN RY, LI DW, XIE H, et al. Gene signature and prediction model of the mitophagy-associated immune microenvironment in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117297. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117297.
- [9] BERTAINA A, GRIMM PC, WEINBERG K, et al. Sequential stem cell-kidney transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2295-2302. DOI: 10.1056/NEJMoa2117028.
- [10] SCHAUB S, HIRSCH HH, DICKENMANN M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(12): 2615-2623. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03310.x.
- [11] LIU N, GU C, YANG Y, et al. Establishment and characterization of a novel reverse genetic system of BK polyomavirus[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(8): e28995. DOI: 10.1002/jmv.28995.
- [12] YANG F, CHEN X, ZHANG H, et al. Single-cell transcriptome identifies the renal cell type tropism of human BK polyomavirus[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1330. DOI: 10.3390/ijms24021330.
- [13] LI D, REN Y, CHEN R, et al. Label-free MXene-assisted field effect transistor for the determination of IL-6 in patients with kidney transplantation infection[J]. *Mikrochim Acta*, 2023, 190(8): 284. DOI: 10.1007/s00604-023-05814-y.
- [14] MADHVAPATHY SR, WANG JJ, WANG H, et al. Implantable bioelectronic systems for early detection of kidney transplant rejection[J]. *Science*, 2023, 381(6662): 1105-1112. DOI: 10.1126/science.adh7726.
- [15] WANG Y, LIN X, WANG C, et al. Identification of PDCD1 as a potential biomarker in acute rejection after kidney transplantation via comprehensive bioinformatic analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1076546. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076546.
- [16] ZHANG Z, QIN Y, WANG Y, et al. Integrated analysis of cell-specific gene expression in peripheral blood using ISG15 as a marker of rejection in kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1153940. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153940.
- [17] LAI X, ZHENG X, MATHEW JM, et al. Tackling chronic kidney transplant rejection: challenges and promises[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661643. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661643.
- [18] LI J, WANG J, PAN T, et al. USP25 deficiency promotes T cell dysfunction and transplant acceptance via mitochondrial dynamics[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109917. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109917.
- [19] ZHANG Y, HE J, YANG Z, et al. Preventative effect of TSPO ligands on mixed antibody-mediated rejection through a mitochondria-mediated metabolic disorder[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 295. DOI: 10.1186/s12967-023-04134-2.
- [20] GHONGE NP, MOHAN M, KASHYAP V, et al. Renal allograft dysfunction: evaluation with shear-wave sonoelastography[J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 146-152. DOI: 10.1148/radiol.2018170577.
- [21] ZHANG J, ZHANG Y, FENG D, et al. Disruption of RCAN1.4 expression mediated by YY1/HDAC2 modulates chronic renal allograft interstitial fibrosis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 271. DOI: 10.1038/s41420-023-01574-z.
- [22] 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.
- [23] ZHANG YH, LIU B, MENG Q, et al. Targeted changes in blood lipids improves fibrosis in renal allografts[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 215. DOI: 10.1186/s12944-023-01978-x.
- [24] CHE YJ, REN XH, WANG ZW, et al. Lymph-node-targeted drug delivery for effective immunomodulation to prolong the long-term survival after heart transplantation[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(16): e2207227. DOI: 10.1002/adma.202207227.
- [25] PAN Q, YOU Y, WANG X, et al. The impact of preformed and de novo HLA-DP antibodies in renal transplantation, a meta-analysis[J]. *HLA*, 2023, 101(2): 115-123. DOI: 10.1111/tan.14879.
- [26] GUO Z, ZHAO D, SA R, et al. A modified perioperative regimen for deceased donor kidney transplantation in presensitized recipients without prior desensitization therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1223567. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223567.
- [27] ZHU L, GUO Z, ZHAO D, et al. Case report: daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1087597. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1087597.
- [28] ZHANG L, ZOU H, LU X, et al. Porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin depletes the lymphocyte population to promote successful kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1124790. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1124790.
- [29] LI Z, LU Z, HU C, et al. A machine learning analysis of prognostic genes associated with allograft tolerance after renal transplantation[J]. *Cell Transplant*, 2023, 32:

9636897231195116. DOI: 10.1177/09636897231195116.
- [30] ZHANG D, YE Y, HU X. A non-invasive piTreg-related gene signature for spontaneous tolerance in renal transplantation[J]. *Gene*, 2023, 848: 146901. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146901.
- [31] WANG Y, YAN S, LIU Y, et al. Dynamic viral integration patterns actively participate in the progression of BK polyomavirus-associated diseases after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(11): 1694-1708. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.07.014.
- [32] ZHONG C, CHEN J, YAN Z, et al. Therapeutic strategies against BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101953. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101953.
- [33] WANG Q, LIAO G, XIA Q, et al. Safety and effectiveness of tigecycline combination therapy in renal transplant patients with infection due to carbapenem-resistant gram-negative bacteria[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1215288. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1215288.
- [34] YANG D, WANG Y, ZHUANG B, et al. Nomogram based on high-frequency shear wave elastography (SWE) to evaluate chronic changes after kidney transplantation[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2): 763-773. DOI: 10.1007/s00330-022-09054-1.
- [35] CAO Z, JIANG H, ZHAO C, et al. Up-regulation of PRKDC was associated with poor renal dysfunction after renal transplantation: a multi-centre analysis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(10): 1362-1372. DOI: 10.1111/jcmm.17737.
- [36] YAN J, YANG X, WANG J, et al. Metabolic risk profile and graft function deterioration 2 years after kidney transplant[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(12): e2349538. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.49538.
- [37] BAI YJ, LI YM, HU SM, et al. Vitamin D supplementation reduced blood inflammatory cytokines expression and improved graft function in kidney transplant recipients[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1152295. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1152295.
- [38] LI Y, BAI Y, ZHANG H, et al. Decreased expression of ADAM10 on monocytes is associated with chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109710. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109710.
- [39] TIAN X, JI B, NIU X, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin on preventing transplant renal artery stenosis: a prospective randomized controlled trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(5): 541-549. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002574.
- [40] LI Y, TANG Y, LIN T, et al. Risk factors and outcomes of IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277017. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1277017.
- [41] TEJADA S, MARTINEZ-REVIEJO R, NOGUEIRA TA, et al. The effect of sex inequality on solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 109: 58-67. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.009.
- [42] ZHANG Q, SU X, LIU L, et al. The outcome of transplanting kidneys from very small pediatric deceased donors[J]. *Transplantation*, 2023, 107(7): 1564-1572. DOI: 10.1097/TP.0000000000004534.
- [43] YIN S, WU L, ZHANG F, et al. Expanding the donor pool: kidney transplantation from serum HBV DNA or HBsAg-positive donors to HBsAg-negative recipients[J]. *Liver Int*, 2023, 43(11): 2415-2424. DOI: 10.1111/liv.15703.
- [44] LIN X, LIU X, WU X, et al. Wide-spectrum antibiotic prophylaxis guarantees optimal outcomes in drowned donor kidney transplantation[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(2): 203-211. DOI: 10.1080/14787210.2023.2163237.

(收稿日期: 2024-01-30)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)