

· 专家论坛 ·

移植肾纤维化的诊断和治疗优化方案

王浩钧 孙泽家 王玮

【摘要】 移植肾纤维化是肾移植术后常见且严重的并发症之一，严重影响移植肾的功能和存活率，甚至可能导致器官衰竭和患者死亡。目前关于移植肾纤维化的研究非常复杂，包括免疫、缺血-再灌注损伤、感染、药物毒性等，移植肾纤维化的诊断和治疗依然极具挑战性。本文旨在总结当前研究的最新进展，深入探讨移植肾纤维化的成因以及最新的诊断和治疗方法。通过提高诊断的准确率和优化治疗方案，有望改善肾移植受者的预后，也将为临床医师更好地管理肾移植受者提供参考。

【关键词】 肾移植；并发症；肾纤维化；生物标志物；慢性排斥反应；免疫抑制；干细胞治疗；基因治疗
【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0003-07

Optimal diagnosis and treatment for renal allograft fibrosis Wang Haojun, Sun Zejia, Wang Wei. Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China
Corresponding author: Wang Wei, Email: weiwang0920@163.com

【Abstract】 Renal allograft fibrosis is one of the common and severe complications after kidney transplantation, which seriously affects the function and survival rate of renal allograft, and may even lead to organ failure and patient death. At present, the researches on renal allograft fibrosis are highly complicated, including immunity, ischemia-reperfusion injury, infection and drug toxicity, etc. The diagnosis and treatment of renal allograft fibrosis remain extremely challenging. In this article, the latest research progress was reviewed and the causes, novel diagnosis and treatment strategies for renal allograft fibrosis were investigated. By improving diagnostic accuracy and optimizing treatment regimen, it is expected to enhance clinical prognosis of kidney transplant recipients, aiming to provide reference for clinicians to deliver proper management for kidney transplant recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Complication; Renal fibrosis; Biomarker; Chronic rejection; Immunosuppression; Stem cell therapy; Gene therapy



作者简介: 王玮，医学博士，美国约翰斯·霍普金斯大学（Johns Hopkins University）博士后，首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科副主任，主任医师，教授，博士研究生导师。一直从事泌尿外科临床工作，尤其在肾移植方面积累了丰富的经验。兼任中国医师协会器官移植医师分会委员、肾移植学组委员，中国研究型医院学会移植医学专业委员会委员，中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植分会委员，中国老年医学学会急诊分会常务委员，北京医学会器官移植专业委员会委员，美国移植协会（AST）会员，欧洲器官移植协会（ESOT）会员。兼任《器官移植》《中华医学杂志》《中华器官移植杂志》《中华肾脏病杂志》、*Chinese Medical Journal* 等杂志编委。入选北京市优秀人才、北京市科技新星、北京市卫生系统高层次卫生技术人才，国家自然科学基金委、北京市自然科学基金同行评审专家。曾荣获中华医学科技进步一等奖和北京医学科技进步三等奖。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023156

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7212040)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科

作者简介: 王浩钧 (ORCID 0000-0002-6604-9523), 博士, 研究方向为肿瘤、肾移植, Email: wanghaojun0719@126.com

通信作者: 王玮 (ORCID 0000-0003-2642-3338), Email: weiwang0920@163.com

慢性移植植物功能障碍是同种异体移植肾中发生的纤维化、血管和肾小球损伤的组织学描述,其组织学特征是间质纤维化和肾小管萎缩,是同种异体移植肾丢失的主要原因之一^[1]。尽管过去二十年急性排斥反应的发生率有所下降,但同种异体移植物的长期存活率尚未明显改善^[2-3]。纤维化在许多肾脏病理状态中普遍存在,但在同种异体移植肾中尤其突出^[4],在肾移植手术后,特别是早期阶段,纤维化往往迅速发展,这导致随后的同种异体移植肾功能障碍甚至失功^[5]。因此,提高移植肾长期存活率仍然是肾移植受者和医疗界共同面临的挑战。

1 移植肾纤维化的流行病学特点和病因

肾小管间质纤维化的严重程度与肾功能高度相关,并且与肾小管萎缩有很强的关联,肾纤维化的程度是大多数肾病进展的最佳预测指标。因此,肾小管间质纤维化/肾小管萎缩以前被包括在慢性移植肾病变这一术语中,在移植肾中很常见^[6]。在肾移植术后 1 年内,肾小管间质纤维化/肾小管萎缩可在 25% 的移植肾中检测到^[7],在 2~5 年内约 65%^[5],在移植后 10 年内达 90%^[5],但是中度或重度纤维化可能较少见(5 年内为 17%)^[8]。无肾小管间质纤维化/肾小管萎缩受者的 10 年移植植物存活率为 95%,而有肾小管间质纤维化/肾小管萎缩和移植血管病变的患者仅为 41%^[9]。肾小管间质纤维化/肾小管萎缩区域间质炎症程度与移植植物存活率之间存在很强的相关性。间质炎症越严重,移植植物的存活率越低^[10]。Shimizu 等^[11]的研究表明,排斥反应会导致 30%~40% 的肾移植受者出现肾小管间质纤维化/肾小管萎缩,对同种异体移植肾功能的恶化有显著影响。

据既往研究报道,caveolin-1 和 SHROOM3 等基因多态性推动肾纤维化的形成并增加同种异体移植肾失败的风险,提示遗传因素在肾移植纤维化的探索中十分重要^[12-13]。Liu 等^[14]的研究发现,白细胞介素(interleukin, IL)-33 的基因多态性 rs10975519 与移植肾纤维化发展相关。这一过程可能与 IL-33 诱导的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的持续激活有关。IL-33 可以调节骨髓成纤维细胞积聚、炎症细胞浸润以及细胞因子和趋化因子的表达,在缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)诱导

的肾纤维化的发病机制中发挥重要作用^[15]。因此,IL-33 可能通过多种途径影响移植肾纤维化的形成。

多项研究表明醛固酮在推动肾间质纤维化中发挥重要作用^[16-17],Yuan 等^[18]的研究发现,醛固酮通过上调同种异体移植炎症因子 1(allograft inflammatory factor 1, AIF-1)的表达加速肾间质纤维化,具体机制可能涉及蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和氧化应激信号传导。醛固酮还可以通过激活盐皮质激素受体和上调转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_1 表达,诱导 M1 型巨噬细胞向肌成纤维细胞转变,从而导致肾纤维化^[19-20]。细胞通讯网络因子 2(cellular communication network factor 2, CCN2)过度表达与 DNA 损伤反应相关,进而导致移植肾的肾功能丧失和肾小管间质纤维化^[20]。

他克莫司构成了实体器官移植术后大多数免疫抑制方案的基础,但由于其可引起不可逆性肾损伤(特征为肾纤维化),他克莫司的使用受到限制^[21]。Ume 等^[22]的研究发现,他克莫司在肾成纤维细胞中抑制钙调神经酶/活化 T 细胞核因子轴,同时诱导 TGF- β_1 配体的分泌和受体激活。这导致异常的 TGF- β 受体激活,进一步刺激 Smad 介导的肌纤维细胞标志物的产生,加速成纤维细胞到肌纤维细胞转换。这一特征在他克莫司诱导的肾纤维化中表现为促进细胞外基质的扩张。这些研究结果还确认了肾成纤维细胞到肌纤维细胞转换的过程是通过 TGF- β 依赖机制介导。在另一项研究中,他克莫司上调 DNA 损伤激活的非编码 RNA(noncoding RNA activated by DNA damage, NORAD)与微小 RNA(microRNA, miRNA, miR)-136-5p 竞争,导致 miR-136-5p 表达减少,进而激活 TGF- β_1 /Smad3 通路,最终导致肾纤维化加重^[23]。此外,在先前的研究中,通过深度测序发现,miR-21a-5p 在具有肾小管间质纤维化/肾小管萎缩迹象的肾移植受者的活组织检查(活检)中显著升高^[24],提示 miR-21a-5p 参与了肾纤维化的发展过程。

管周毛细血管(peritubular capillary, PTC)网络的破坏以及这种网络的进行性丧失,是导致慢性肾小球肾炎间质纤维化和移植植物功能障碍的重要因素,也可能在慢性肾病的发展中发挥关键作用^[25]。这种网络的破坏导致肾小球周围的氧供应不足和毒素积聚,从而引发炎症反应和纤维化过程。TGF- β_1 信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达与肾移植植物间

质纤维化之间显著关联。TGF- β_1 是参与组织修复的细胞因子级联中的重要成员，并且有大量的数据支持其成纤维性特性^[26-27]。年龄相关的 CpG 位点的甲基化状态与肾小球硬化（34.4%）、间质纤维化（0.9%）和移植物功能相关，但与肾小管萎缩和动脉硬化无关^[28]。表观基因组的广泛关联研究表明，肾脏衰老的表观遗传学变化与肾小球和间质的进行性纤维化之间存在关联。

值得注意的是，急性排斥反应不会增加移植肾活检肾小球中纤维化相关基因的表达^[29]。这表明急性排斥反应引起的炎症反应和损伤可能与纤维化过程的直接关联较弱，而纤维化往往是由长期慢性损伤和炎症反应逐渐发展而来。供者脑死亡、IRI、排斥反应、感染和慢性同种异体移植物功能障碍等多种因素可能会诱发肾移植中的炎症状态。炎症状态的另一个主要后果是慢性缺氧的发展，通过 IL-1、IL-6、血管紧张素 II 和 TGF- β 的介导，可引起细胞外基质过度积累，从而破坏和取代功能性肾实质，导致间质纤维化和慢性同种异体移植功能障碍^[30]。研究发现，冷缺血时间较长、移植物功能延迟恢复、24 h 高蛋白尿水平以及较高的平均血液钙调磷酸酶水平是导致肾移植受者出现间质纤维化和肾小管萎缩等移植物功能不良的主要危险因素^[31]。IRI 后自发进行性肾小管间质纤维化是由长期未解决的 DNA 损伤反应演变而来的细胞衰老驱动的^[20]。更深入的研究这些关键因子的调控机制将有助于我们加深对纤维化过程的理解，并为开发针对肾纤维化的治疗策略提供新的思路。

2 移植肾纤维化的诊断

移植肾穿刺活检依然是诊断移植肾纤维化的金标准^[32]。根据 Banff 2019 标准，慢性排斥反应典型的病理学特点：移植肾血管内膜、管壁平滑肌和纤维母细胞明显增生，管壁呈同心圆状明显增厚，典型时出现“洋葱皮样”外观，最终导致管腔部分或完全阻塞，肾实质缺血坏死、萎缩及纤维化。然而，需要注意的是，纤维化的程度和病理表现可能会因个体差异而有所不同。因此，综合临床症状、病史和其他检查结果，结合移植肾穿刺活检，可以更准确地确诊移植肾纤维化，并制定相应的治疗方案。常见的临床合并症状及检验结果包括：（1）进行性的肾功能下降，肾功能的恶化会导致血清肌酐升高、尿量减少以及贫血等；（2）蛋白尿，纤维化进程会导致尿中蛋白质的

丢失，进而引发蛋白尿；（3）高血压，由于移植肾血管的受损，肾脏血流减少，进而引发高血压；（4）水、钠潴留，肾功能低下会导致体内水、钠潴留，患者可能出现水肿等症状。

影像学方法是检测纤维化的替代或补充方法。目前，超声对于纤维化的检测尚不具有说服力。Olson 等^[33]的研究表示 CT 检查可以取代肾活检来评估肾纤维化，能够早期、快速识别，还可以降低成本并提高治疗肾纤维化的安全性，但是还需要更多的研究来验证，目前诊断的“金标准”依然是肾活检。此外，MRI 在肾纤维化诊断中的应用也被多项研究证明，多参数 MRI 诊断肾纤维化具有临床实用性^[34-35]。除了超声、CT 和 MRI 之外，还有其他影像学检查可用于移植肾纤维化的诊断。彩色多普勒超声结合超声波技术可以评估移植肾的血流情况，检测血管狭窄、血栓形成等异常。声脉冲辐射弹性成像和瞬时弹性超声是针对组织硬度测量的方法，可评估移植肾的弹性特性，从而确定纤维化程度。这些影像学检查提供非侵入性和量化的纤维化评估，对于移植肾纤维化的诊断具有重要意义。具体的选择应基于医师的判断和可用设备的情况^[36]。

血浆或尿液标本中的量化生物标志物对于评估纤维化程度具有重要价值。虽然已发现许多生物标志物可反映肾功能或预测肾小球滤过率下降，但它们与肾纤维化的直接关联尚未确立。在此方面，Huang 等^[37]总结了与经活检确认的肾纤维化相关的血液或尿液生物标志物。这些生物标志物可能有助于早期诊断移植肾纤维化，及时调整治疗方案，然而目前关于移植肾纤维化的生物标志物研究仍然处于探索阶段，尚无统一标准。需要大规模、多中心的临床研究，以验证和确立有效的生物标志物，便于临床应用。

光学组织透明化方案与先进光学显微镜的结合使得整个器官的细胞结构的 3D 成像和分析成为可能。已有研究显示了其在检测患病肾脏中的多层结构和肾移植活检中的价值^[6]。其他诊断方式包括 miRNA、mRNA 等分子生物学诊断^[38]。医师需根据具体情况来选择合适的检查方法，以提高移植肾纤维化的早期诊断率，从而延长移植物的存活时间。

3 移植肾纤维化的治疗策略

约有 2/3 的纤维化在移植术后第 1 年内就开始出现，其中间质纤维化的程度超过了肾小管萎缩^[39]。这

表明早期间质纤维化不仅仅与肾小管损伤速率有关,还涉及 IRI 和直接免疫介导机制引起的间质损伤。治疗移植肾纤维化的策略旨在减缓纤维化的进展、保护肾功能以及延长移植肾的存活时间。

3.1 对症支持治疗

对于早期肾纤维化及轻度纤维化患者,针对其临床症状常用的药物包括抗高血压药物、调脂药物、抗贫血药物、抗凝药物等。这些药物可以控制血压、改善血液循环,减少肾脏负担,从而减缓肾纤维化进程。

3.2 免疫抑制药调整

为了减少排斥反应和防止移植肾纤维化的进展,需要根据患者的具体情况,调整免疫抑制药的剂量、种类或联合应用其他免疫调节药物。急性肾小管坏死被认为是慢性移植物功能障碍的预测因素,而使用吗替麦考酚酯可能具有保护作用^[5]。mTOR 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,最近研究表明,mTOR 信号传导在组织纤维化(包括慢性肾病)的调节中发挥至关重要的作用^[40]。在接受 mTOR 抑制剂治疗的肾移植受者中,其移植肾功能保留的部分原因为 mTOR 抑制剂通过调节 mTOR 通路改善间质纤维化^[41]。在使用钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)预防排斥反应的同时,也会造成不可逆损伤,如血管内出现纤维化病变(小动脉透明变性)、肾小球硬化以及肾小管间质纤维化^[42]。进而有研究表明 mTOR 抑制剂(如西罗莫司)具有减轻他克莫司诱导的大鼠肾间质纤维化的潜力,由于依维莫司对他克莫司引发的肾纤维化表现出保护作用,因此在移植或其他治疗方案中与他克莫司联合使用可能具有治疗优势^[43]。此外,贝拉西普(belatacept)、vidofludimus 以及 FR276457 等新型免疫抑制药不仅适用于自身免疫性疾病的治疗,还有望在器官移植领域发挥作用,并在减缓移植肾间质纤维化方面显示出巨大潜力^[38]。

3.3 抗纤维化治疗

使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂来阻断肾素-血管紧张素系统,以预防肾移植术后的间质纤维化和肾小管萎缩^[31]。抑制 CCN2 可以减轻 IRI 引起的急性肾损伤,减少 DNA 损伤,并降低随后的 DNA 损伤修复和纤维化过程^[20]。Barrera-Chimal 等^[44]的研究表明,新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮对于小鼠在双侧肾脏 IRI 后诱导的慢性功能障碍和纤维化具有保护作用^[44]。此外,钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂可通过促进血管内皮生长

因子依赖途径来减轻肾损伤引起的纤维化^[45]。内皮素受体 A 拮抗剂在一定程度上能阻滞内皮素的促肾纤维化效应^[46]。TGF- β 是一把双刃剑,既有促纤维化作用,又有抗纤维化的作用^[6]。一项研究表明,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)可抑制 TGF- β 信号传导,口服 BMP 激动剂(THR-123)通过 BMP 受体激活素样激酶 3 发挥作用,可减轻小鼠模型的肾纤维化^[47]。作为 E 盒结合锌指蛋白(zinc finger E-box binding protein, Zeb)家族的转录因子,Zeb2 可调节 TGF- β 信号通路,在急性肾损伤进展为慢性肾病的发病机制中调节纤维化途径^[48],抑制 Zeb2 可能是肾纤维化的潜在治疗策略。

3.4 干细胞治疗

干细胞治疗是一种新兴的治疗方法,由于其免疫调节、抗炎和抗纤维化特性,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)正在成为一种有效的细胞疗法,可治疗多种纤维化疾病^[49]。MSC 输注似乎对肾脏再生有效,未来可能会成为肾缺血后纤维化患者的革命性治疗方法^[50]。此外,脂肪来源的 MSC(adipose-derived MSC, AMSC)也被用于治疗肾纤维化。研究表明,AMSC 可以促进巨噬细胞的表型转变,从而减轻肾脏中的炎症反应。此外,AMSC 还可以释放生长因子和细胞外囊泡,有助于减缓肾纤维化的进程^[51]。但初步研究结果显示 AMSC 治疗在改善肾纤维化方面具有潜力,具体机制仍需进一步探索。

3.5 基因治疗

基因治疗旨在通过修复、替换、添加或抑制特定基因来纠正或缓解纤维化的进展^[52]。许多 miRNA 与肾小管间质纤维化/肾小管萎缩有关,基于序列特异性的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)已在肾移植领域得到应用,用以针对特定的 mRNA 转录物进行消除^[53]。在 Tang 等^[53]的研究中,靶向 p65 和 Snail 的 siRNA 通过下调肾小管 P-p65 和 Snail 的表达减轻小管间质炎症和纤维化,显著改善 IRI 和单侧输尿管梗阻诱导的肾损伤,进一步缓解缺血性急性肾损伤的慢性进展。活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)是一类在免疫细胞中主要表达的转录因子,参与细胞因子基因和其他对免疫反应至关重要的基因的转录。使用 NFAT 肽抑制剂 11R-VIVIT 可抑制肾小管上皮细胞中的 NFAT2 激活,为预防肾纤维化提供了一种有前途

的新治疗策略^[54]。

3.6 其他治疗

拉德米尔森是一种靶向 miR-21 的药物。研究证明, 促纤维化通路 TGF- β_1 /Smad3 能促进 miR-21 的表达。抑制 miR-21 可以提高 Alport 小鼠的存活率, 并减少肾小球硬化、间质纤维化、肾小管损伤和炎症。吡非尼酮相关研究表明, 其可抑制 TGF- β 的表达以及下游促纤维化通路的激活。迄今为止规模最大的关于吡非尼酮治疗肾纤维化的研究正在进行第二阶段试验, 通过使用影像学 and 尿液标志物评估肾纤维化的程度, 将决定吡非尼酮是否能在临床实践中应用于肾纤维化的治疗^[46]。麻醉领域广泛使用的惰性气体氙气 (Xe) 显示出潜在的益处。研究表明, 氙气可以减轻移植肾 IRI, 并减少肾小管细胞的凋亡和炎症反应。此外, 氙气还可抑制 T 淋巴细胞的浸润和减少间质纤维化^[55]。这些治疗方法的研究和临床试验为肾纤维化的治疗提供了新的希望, 但仍需要进一步的研究来验证其安全性和有效性。

4 小结与展望

移植肾纤维化是移植肾术后的严重并发症, 对患者预后产生显著影响。然而, 随着科学技术进步和对纤维化病理机制了解的加深, 移植肾纤维化治疗方案不断优化。早期诊断和密切监测对纤维化干预和治疗调整至关重要, 及时治疗可以更好地控制和减轻纤维化进展, 延长移植肾存活时间。靶向 miR-21、吡非尼酮和氙气等新策略显示了治疗纤维化的潜力, 但仍需更多研究验证其安全性和有效性。尽管存在挑战, 随着研究和实践的进展, 有望开发更准确、个体化的治疗策略, 改善移植肾纤维化受者的预后和生活质量。

参考文献:

- [1] MCDANIELS JM, SHETTY AC, KUSCU C, et al. Single nuclei transcriptomics delineates complex immune and kidney cell interactions contributing to kidney allograft fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(6): 1077-1092. DOI: 10.1016/j.kint.2023.02.018.
- [2] FENIG Y, SURESH S, ROCHON C. Long-term survival after kidney transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 499. DOI: 10.1056/NEJMc2115207.
- [3] WOLFE RA, ROYS EC, MERION RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(4 Pt 2): 961-972. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03021.x.
- [4] 任滌非, 王於尘, 苗芸. 巨噬细胞在移植肾纤维化中的作用研究进展[J]. *器官移植*, 2023, 14(5): 723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023084.
- [5] REN DF, WANG YC, MIAO Y. Research progress on the role of macrophages in renal allograft fibrosis[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(5): 723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023084.
- [6] NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2326-2333. DOI: 10.1056/NEJMoa020009.
- [7] SARITAS T, KRAMANN R. Kidney allograft fibrosis: diagnostic and therapeutic strategies[J]. *Transplantation*, 2021, 105(10): e114-e130. DOI: 10.1097/TP.0000000000003678.
- [8] HEILMAN RL, SMITH ML, KURIAN SM, et al. Transplanting kidneys from deceased donors with severe acute kidney injury[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(8): 2143-2151. DOI: 10.1111/ajt.13260.
- [9] STEGALL MD, PARK WD, LARSON TS, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(4): 698-707. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x.
- [10] SERÓN D, MORESO F, RAMÓN JM, et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy[J]. *Transplantation*, 2000, 69(9): 1849-1855. DOI: 10.1097/00007890-200005150-00019.
- [11] MANNON RB, MATAS AJ, GRANDE J, et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(9): 2066-2073. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03240.x.
- [12] SHIMIZU T, TOMA H, HAYAKAWA N, et al. Clinical and pathological analyses of interstitial fibrosis and tubular atrophy cases after kidney transplantation[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(Suppl 1): 26-30. DOI: 10.1111/nep.12766.
- [13] MENON MC, CHUANG PY, LI Z, et al. Intronic locus determines SHROOM3 expression and potentiates renal allograft fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 208-221. DOI: 10.1172/JCI76902.
- [14] MOORE J, MCKNIGHT AJ, SIMMONDS MJ, et al. Association of caveolin-1 gene polymorphism with kidney transplant fibrosis and allograft failure[J]. *JAMA*, 2010, 303(13): 1282-1287. DOI: 10.1001/jama.2010.356.
- [15] LIU X, LIU K, GUI Z, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-33 gene correlated with renal allograft fibrosis in kidney transplant recipients[J]. *J Immunol Res*, 2021: 8029180. DOI: 10.1155/2021/8029180.
- [16] LIANG H, XU F, WEN XJ, et al. Interleukin-33

- signaling contributes to renal fibrosis following ischemia reperfusion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812: 18-27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.031.
- [16] YUAN PP, LI M, ZHANG Q, et al. 2-phenylacetamide separated from the seed of *lepidium apetalum* willd. inhibited renal fibrosis via MAPK pathway mediated RAAS and oxidative stress in SHR rats[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 207. DOI: 10.1186/s12906-023-04012-w.
- [17] EPSTEIN M, KOVESDY CP, CLASE CM, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and CKD: a review of evolving treatment paradigms[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(5): 658-666. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.04.016.
- [18] YUAN X, WANG X, LI Y, et al. Aldosterone promotes renal interstitial fibrosis via the AIF-1/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4033-4044. DOI: 10.3892/mmr.2019.10680.
- [19] QIANG P, HAO J, YANG F, et al. Esaxerenone inhibits the macrophage-to-myofibroblast transition through mineralocorticoid receptor/TGF- β_1 pathway in mice induced with aldosterone[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948658. DOI: 10.3389/fimmu.2022.948658.
- [20] VALENTIJJN FA, KNOPPERT SN, MARQUEZ-EXPOSITO L, et al. Cellular communication network 2 (connective tissue growth factor) aggravates acute DNA damage and subsequent DNA damage response-senescence-fibrosis following kidney ischemia reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1305-1319. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.030.
- [21] KNOPS N, RAMAZANI Y, DE LOOR H, et al. Tacrolimus induces a pro-fibrotic response in donor-derived human proximal tubule cells dependent on common variants of the CYP3A5 and ABCB1 genes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(3): 599-609. DOI: 10.1093/ndt/gfac237.
- [22] UME AC, WENEGIEME TY, SHELBY JN, et al. Tacrolimus induces fibroblast-to-myofibroblast transition via a TGF- β -dependent mechanism to contribute to renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(5): F433-F445. DOI: 10.1152/ajprenal.00226.2022.
- [23] LIU L, GUO J, PANG XL, et al. Exploration of the mechanism of NORAD activation of TGF- β_1 /Smad3 through miR-136-5p and promotion of tacrolimus-induced renal fibrosis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2147083. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2147083.
- [24] BEN-DOV IZ, MUTHUKUMAR T, MOROZOV P, et al. MicroRNA sequence profiles of human kidney allografts with or without tubulointerstitial fibrosis[J]. *Transplantation*, 2012, 94(11): 1086-1094. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182751efd.
- [25] ISHII Y, SAWADA T, KUBOTA K, et al. Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 321-332. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00085.x.
- [26] LOUZADA RA, CORRE R, AMEZIANE EL HASSANI R, et al. NADPH oxidase DUOX1 sustains TGF- β_1 signalling and promotes lung fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 1901949. DOI: 10.1183/13993003.01949-2019.
- [27] SHI Y, TAO M, CHEN H, et al. Ubiquitin-specific protease 11 promotes partial epithelial-to-mesenchymal transition by deubiquitinating the epidermal growth factor receptor during kidney fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 544-564. DOI: 10.1016/j.kint.2022.11.027.
- [28] HEYLEN L, THIENPONT B, BUSSCHAERT P, et al. Age-related changes in DNA methylation affect renal histology and post-transplant fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1195-1204. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.018.
- [29] BROOK NR, WHITE SA, WALLER JR, et al. Fibrosis-associated gene expression in renal transplant glomeruli after acute renal allograft rejection[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(8): 1009-1014. DOI: 10.1002/bjs.4133.
- [30] PONTICELLI C, CAMPISE MR. The inflammatory state is a risk factor for cardiovascular disease and graft fibrosis in kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 536-545. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.016.
- [31] SAYIN B, CANVER B, GURLEK DEMIRCI B, et al. Renin-angiotensin system blockage and avoiding high doses of calcineurin inhibitors prevent interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 1): 32-36. DOI: 10.6002/ect.mesot2016.019.
- [32] AKBARI A, FERGUSSON D, KOKOLO MB, et al. Spot urine protein measurements in kidney transplantation: a systematic review of diagnostic accuracy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 919-926. DOI: 10.1093/ndt/gft520.
- [33] OLSON JD, TOOZE JA, BOURLAND DJ, et al. Measurement of renal cortical fibrosis by CT scan[J]. *Res Diagn Interv Imaging*, 2023, 5: 100024. DOI: 10.1016/j.redii.2023.100024.
- [34] HUA C, QIU L, ZHOU L, et al. Value of multiparametric magnetic resonance imaging for evaluating chronic kidney disease and renal fibrosis[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(8): 5211-5221. DOI: 10.1007/s00330-023-09674-1.
- [35] MAO W, DING X, DING Y, et al. Evaluation of interstitial fibrosis in chronic kidney disease by multiparametric functional MRI and histopathologic analysis[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(6): 4138-4147. DOI: 10.1007/s00330-022-09329-7.

- [36] 徐小龙, 刘丁, 刘永光, 等. 慢性移植肾纤维化诊断的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(19): 3094-3096.
XU XL, LIU D, LIU YG, et al. Research progress in the diagnosis of chronic transplanted kidney fibrosis[J]. Guangdong Med, 2014, 35(19): 3094-3096.
- [37] HUANG R, FU P, MA L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 129. DOI: 10.1038/s41392-023-01379-7.
- [38] 王子杰. 肾移植后肾间质纤维化的诊断及治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(3): 279-282.
WANG ZJ. Diagnosis and treatment of renal interstitial fibrosis after kidney transplantation[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2014, 23(3): 279-282.
- [39] NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, et al. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage[J]. Transplantation, 2004, 78(3): 434-441. DOI: 10.1097/01.tp.0000128613.74683.d9.
- [40] CHEN L, LI X, DENG Y, et al. The PI3K-Akt-mTOR pathway mediates renal pericyte-myofibroblast transition by enhancing glycolysis through HKII[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 323. DOI: 10.1186/s12967-023-04167-7.
- [41] NISHIOKA S, ISHIMURA T, ENDO T, et al. Suppression of allograft fibrosis by regulation of mammalian target of rapamycin-related protein expression in kidney-transplanted recipients treated with everolimus and reduced tacrolimus[J]. Ann Transplant, 2021, 26: e926476. DOI: 10.12659/AOT.926476.
- [42] UME AC, WENEGIEME TY, WILLIAMS CR. Calcineurin inhibitors: a double-edged sword[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2021, 320(3): F336-F341. DOI: 10.1152/ajprenal.00262.2020.
- [43] SHIGEMATSU T, TAJIMA S, FU R, et al. The mTOR inhibitor everolimus attenuates tacrolimus-induced renal interstitial fibrosis in rats[J]. Life Sci, 2022, 288: 120150. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120150.
- [44] BARRERA-CHIMAL J, ESTRELA GR, LECHNER SM, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling[J]. Kidney Int, 2018, 93(6): 1344-1355. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.016.
- [45] ZHANG Y, NAKANO D, GUAN Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice[J]. Kidney Int, 2018, 94(3): 524-535. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.002.
- [46] 王珍, 曹博宁, 侯金易. 肾纤维化的治疗[J]. 家庭医学, 2022(6): 9-11.
WANG Z, CAO BN, HOU JY. Treatment of renal fibrosis[J]. Fam Med, 2022(6): 9-11.
- [47] SUGIMOTO H, LEBLEU VS, BOSUKONDA D, et al. Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 396-404. DOI: 10.1038/nm.2629.
- [48] INOTANI S, TANIGUCHI Y, NAKAMURA K, et al. Knockout of Zeb2 ameliorates progression of renal tubulointerstitial fibrosis in a mouse model of renal ischemia-reperfusion injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(3): 454-468. DOI: 10.1093/ndt/gfab311.
- [49] SHATI AA, ALKABLI J, ALFAIFI MY, et al. Comparison of the ameliorative roles of crab chitosan nanoparticles and mesenchymal stem cells against cisplatin-triggered nephrotoxicity[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242(Pt 4): 124985. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124985.
- [50] CIANCI R, SIMEONI M, CIANCI E, et al. Stem cells in kidney ischemia: from inflammation and fibrosis to renal tissue regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4631. DOI: 10.3390/ijms24054631.
- [51] LI S, WANG Y, WANG Z, et al. Enhanced renoprotective effect of GDNF-modified adipose-derived mesenchymal stem cells on renal interstitial fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 27. DOI: 10.1186/s13287-020-02049-z.
- [52] MATHEW AP, UTHAMAN S, BAE EH, et al. Vimentin targeted nano-gene carrier for treatment of renal diseases[J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(49): e333. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e333.
- [53] TANG TT, WANG B, LI ZL, et al. Kim-1 targeted extracellular vesicles: a new therapeutic platform for RNAi to treat AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(10): 2467-2483. DOI: 10.1681/ASN.2020111561.
- [54] XIE ZY, DONG W, ZHANG L, et al. NFAT inhibitor 11R-VIVIT ameliorates mouse renal fibrosis after ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(8): 2081-2093. DOI: 10.1038/s41401-021-00833-y.
- [55] ZHAO H, LUO X, ZHOU Z, et al. Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats[J]. Kidney Int, 2014, 85(1): 112-123. DOI: 10.1038/ki.2013.334.

(收稿日期: 2023-08-15)

(本文编辑: 林佳美 鄢加佳)