

· 专家论坛 ·

HIV 阳性实体器官移植受者的免疫抑制药物管理

邵琨 王祥慧 周佩军

【摘要】 联合抗逆转录病毒治疗（cART）的应用显著提高了人类免疫缺陷病毒（HIV）感染者的预期寿命。但病毒感染和 cART 药物的不良反应使患者更容易发生器官衰竭。针对 HIV 感染者的终末期器官衰竭患者，实体器官移植成为一种标准的治疗方案。然而，在 HIV 阳性实体器官移植受者中，存在移植物排斥反应发生增多、感染风险升高、药物毒性以及 cART 治疗和免疫抑制药之间的药物相互作用等诸多问题，管理 HIV 阳性实体器官移植受者具有极大的挑战性。因此，本文就免疫诱导治疗、钙调磷酸酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂及其他免疫抑制药在 HIV 阳性实体器官移植受者中的应用进行综述，旨在为未来 HIV 阳性实体器官移植受者的免疫抑制管理提供参考。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒；实体器官移植；联合抗逆转录病毒治疗；免疫诱导；钙调磷酸酶抑制剂；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂；霉酚酸；糖皮质激素

【中图分类号】 R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0008-05

Management of immunosuppressive drugs in HIV-positive solid organ transplant recipients Shao Kun*, Wang Xianghui, Zhou Peijun. *Department of Urology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Shao Kun, Email: shaokunrj@163.com

【Abstract】 The application of combination antiretroviral therapy (cART) has significantly prolonged the life expectancy of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). However, viral infection and adverse reactions of cART drugs make patients more prone to organ failure. Solid organ transplantation has become a standard treatment for HIV-infected patients with end-stage organ failure. Nevertheless, among HIV-positive solid organ transplant recipients, multiple problems remain to be resolved, such as increased incidence of graft rejection, increased infection risk, drug toxicity and drug interaction between cART therapy and immunosuppressive drugs, etc. It is extremely challenging to deliver appropriate management for HIV-positive solid organ transplant recipients. Therefore, the application of immune induction therapy, calcineurin inhibitors, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and other immunosuppressive drugs in HIV-positive solid organ transplant recipients was reviewed, aiming to provide reference for subsequent management of immunosuppression in HIV-positive solid organ transplant recipients.

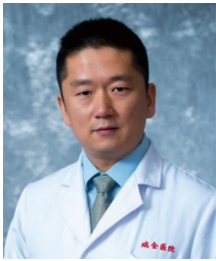
【Key words】 Human immunodeficiency virus; Solid organ transplantation; Combination antiretroviral therapy; Immune induction; Calcineurin inhibitor; Mammalian target of rapamycin inhibitor; Mycophenolic acid; Glucocorticoid

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024009

基金项目：海南省卫生健康行业科研项目（22A200345）

作者单位：200025 上海，上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿科（邵琨、王祥慧、周佩军）；上海交通大学医学院附属瑞金海南医院国际移植医疗康复诊疗中心（邵琨、王祥慧、周佩军）

通信作者：邵琨（ORCID 0000-0001-5196-4529），Email: shaokunrj@163.com



作者简介: 邵琨, 泌尿外科博士, 副主任医师, 现任上海交通大学医学院附属瑞金海南医院泌尿外科执行主任。兼任上海医学会器官移植分会委员, 兼任《器官移植》编委。擅长肾移植手术及术后管理, 对高危肾移植受者预处理, 慢性排斥反应的治疗及术后全生命周期管理有较丰富的经验。熟练掌握各类泌尿外科手术, 尤其擅长泌尿外科上尿路腹腔镜、机器人手术, 如腹腔镜肾癌根治、腹腔镜供肾切取术、腹腔镜肾部分切除。主要研究方向为免疫抑制药个体化应用, 主持局级课题 1 项, 参编专著 2 部, 以第一作者发表中文核心和 SCI 期刊论文 10 余篇。

随着联合抗逆转录病毒治疗 (combination antiretroviral therapy, cART) 的应用, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的预期寿命得到显著提高。2023 年的数据显示, 亚太地区获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 相关病死率自 2010 年起下降了 51%^[1]。随着 HIV 感染者寿命的延长和老龄化, 一些常见的医学合并症, 如冠状动脉疾病和非酒精性脂肪性肝炎, 已成为 HIV 感染者主要死亡原因之一^[2-4]。此外, 病毒感染和 cART 药物的不良反应使患者更容易出现器官功能障碍, 最终导致器官衰竭。cART 肾毒性和 HIV 相关肾病是导致 HIV 感染者终末期肾病的主要原因^[5], cART 肝毒性和 HIV 免疫性肝损伤是导致终末期肝病的主要原因^[6]。

对于终末期肾病和终末期肝病的 HIV 感染者, 实体器官移植 (solid organ transplantation, SOT) 是一种标准治疗方案。在美国进行的一项纳入 150 例 HIV 感染者行肾移植的前瞻性观察性试验中, 术后 1 年和 3 年移植物存活率分别为 90.4% 和 73.7%, 受者生存率分别为 94.6% 和 88.2%^[7]。在 HIV-乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 共感染的肝移植受者中, 在使用乙型肝炎免疫球蛋白和 cART 的被动预防背景下, 术后 3~5 年移植物和受者的存活率均为 85%~100%^[8-9]。我国自 2019 年起已有多例尝试^[10-12]。而对于胰腺、心脏和肺部等器官的移植, 虽然相关数据有限, 但仍然令人鼓舞。在美国, 随着 HIV 器官政策平等 (HIV Organ Policy Equity, HOPE) 法案的通过和实施, HIV 阳性者现在可以注册成为器官捐献者, 有效地扩大了等待器官的 HIV 感染者的捐献来源, 从而扩大了整体器官捐献池^[13]。

在 HIV 阳性 SOT 受者中, 免疫抑制药的应用目前无标准化方案, 大多参照 HIV 阴性 SOT 受者。已有报道, HIV 阳性 SOT 排斥反应发生率更高^[7], 感染风险增加, 药物毒性增大, 且存在 cART 药物和免疫抑制药之间的药物相互作用^[14-16]。因此 cART 和免疫抑制疗法的管理极具挑战性。本文总结了 HIV

阳性 SOT 受者免疫抑制药的应用进展, 以期为我国移植工作者在今后的相关工作中提供参考。

1 免疫诱导治疗在 HIV 阳性 SOT 受者中的应用

在 HIV 阳性 SOT 受者中, 免疫诱导方案可参考 HIV 阴性受者。但对于使用抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 的情况仍存在争议, 不论 HIV 感染状况如何, 它都会导致 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞减少时间延长^[17-18]。Roland 等^[19] 在 150 例 HIV 阳性肾移植受者与同等风险的 HIV 阴性受者中, 观察到在术后第 1 周内使用 ATG 与需要住院治疗的感染存在相关性, 受者病死率增加了 3.5 倍。Kucirka 等^[20] 对 HIV 阳性肾移植受者的注册资料进行分析, 在 830 例 HIV 阳性肾移植受者中, 30.4% 未接受诱导治疗, 32.3% 仅接受抗白介素-2 受体 (interleukin-2 receptor, IL-2R) 治疗, 22.8% 仅接受 ATG 治疗, 9.6% 同时接受 ATG 和抗 IL-2R 治疗, 4.9% 接受阿仑单抗 (alemtuzumab) 或其他形式的诱导治疗, 而在匹配的 HIV 阴性患者队列中, 占比分别为 20.8%、17.2%、42.1%、4.2% 和 15.7%。与未接受免疫诱导治疗的受者相比, 接受 ATG 治疗的受者活组织检查 (活检) 证实的急性排斥反应减少 40%, 移植物存活率提高 50%。与未接受免疫诱导治疗相比, 接受抗 IL-2R 治疗的受者活检证实的急性排斥减少 23%。接受 ATG、抗 IL-2R 及未接受诱导治疗组术后 1 年内至少 1 次感染的发生率分别为 52.8%、52.5% 及 55.7%, 差异无统计学意义。

在 HIV 阳性肝移植受者中, 免疫诱导治疗方案的相关研究数据有限, 有学者鉴于此, 不推荐使用 ATG^[21]。在 HIV 阳性的心脏或肺移植研究数据中, 总体而言应用免疫诱导治疗的比例相较 HIV 阴性受者更低, 应用抗 IL-2R 较 ATG 更多, 但尚无相关免疫诱导方案对移植预后及并发症发生率影响的数据^[22-23]。

Lam 等^[24] 收集了 209 篇关于 HIV 阳性 SOT 受者的研究, 分析发现抗 IL-2R 是最常推荐或选择的诱导

治疗药物 (97 篇), 其次是 ATG (45 篇) 和大剂量糖皮质激素 (激素) (40 篇)。抗 IL-2R 在 HIV 阳性肾移植和肝移植中使用频率均高于 ATG, 而抗 CD52 单抗仅在肾移植中报道。

由于 HIV 阳性 SOT 受者术后排斥反应风险更大, 应首先考虑应用免疫诱导治疗。结合美国移植协会《实体器官移植感染疾病诊疗指南》推荐^[25], 我们认为应首先考虑进行抗 IL-2R 治疗, 而对免疫高危的 HIV 阳性受者 (如非裔、存在人类白细胞抗原抗体以及二次移植), 可考虑使用 ATG 进行免疫诱导治疗。

2 钙调磷酸酶抑制剂在 HIV 阳性 SOT 受者中的应用

在 HIV 阳性 SOT 受者中, 对于首选的钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 存在争议。在 cART 应用于临床之前, 因环孢素 (ciclosporin, CsA) 对 HIV 具有一定体外抗病毒活性, 可能是首选 CNI^[26-27]。Gathogo 等^[28] 对英国 78 例 HIV 阳性肾移植受者的数据进行分析, 比较 31 例以 CsA 以及 47 例以他克莫司 (tacrolimus, Tac) 为初始 CNI 的队列研究, 结果发现 CsA 组累积 1 年内活检证实的急性排斥发生率为 58%, 显著高于 Tac 组的 21%, 因此 Tac 可能是更好的选择。

CNI 应用的另一个问题在于其与 cART 药物的相互作用。Tac 与 CsA 都由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A 代谢, 并通过膜转运体 P 糖蛋白排出胞外, 因此可能与 cART 药物发生强烈的相互作用^[29]。当前的 HIV 治疗指南推荐了对未曾接受治疗 HIV 感染患者的一线治疗选项, 除了基于蛋白酶抑制剂的疗法和基于依非韦伦的疗法之外, 还可选择利用拉替拉韦和替诺福韦/埃替福韦的联合疗法, 而后者与 CNI 类药物相互作用较低, 可作为 HIV 阳性 SOT 受者抗病毒治疗的最佳选择^[30]。

在 HIV 阳性的非肾脏 SOT 受者中, 目前相关研究尚少见。我们认为在 cART 时代, HIV 阳性 SOT 应使用 CNI 类药物, 排斥反应的控制较抑制 HIV 复制可能更为重要, 因此推荐应用 Tac 作为首选, 而在 cART 药物的选择上, 首选拉替拉韦和替诺福韦/埃替福韦的联合疗法。

3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂在 HIV 阳性 SOT 受者中的应用

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of

rapamycin, mTOR) 抑制剂可能有 HIV 抑制作用。既往研究发现, 西罗莫司可通过下调 CC 趋化因子受体 (CC chemokine receptor, CCR) 5、上调 β -趋化因子以及通过激活移植后的抗 HIV 免疫而产生抗病毒作用^[31-32]。此外, 由于 HIV 在能够增殖的 CD4⁺T 细胞中存在, 因此, 尽管进行了 cART, 仍无法彻底将病毒清除, 需长期用药。最近的体外研究表明, 阻断 mTOR 通路可能通过抑制病毒转录来促进 HIV 沉默, 这种效应可能为实现无 cART 的 HIV 长期缓解提供途径^[33]。Henrich 等^[34] 最近进行了一项开放标签的单臂研究, 以确定 mTOR 抑制剂依维莫司对 HIV 阳性 SOT 受者 cART 后残余 HIV 负荷、转录基因表达谱和免疫反应的影响, 尽管依维莫司未对整个队列中细胞相关 HIV-1 DNA 和 RNA 水平产生影响, 但在治疗前 2 个月内依维莫司平均谷浓度 > 5 ng/mL 的受者中, 停药后 6 个月内 HIV-1 RNA 水平显著更低。

mTOR 抑制剂在 HIV 阳性 SOT 受者应用面临的重要问题与在 HIV 阴性受者类似, 即排斥反应风险增加。一项对 92 例 HIV 阳性肾移植受者的研究中, 74% 使用西罗莫司+CsA+泼尼松三联方案, 排斥反应发生率比基于霉酚酸类药物的方案高 1.6 倍^[35]。在另一项研究中, 与 CNI 为基础的疗法相比, 基于西罗莫司疗法组肾移植术后 1 年内急性排斥反应的风险显著增加, 校正相对危险度为 2.15^[36]。

此外, mTOR 抑制剂与 CNI 类药物具有相似的代谢途径, 因此与部分 cART 药物也存在相互作用。考虑到 HIV 阳性 SOT 受者的高排斥反应风险, 我们推荐应用 mTOR 抑制剂仅作为不能耐受 CNI 类或霉酚酸类药物受者的备选方案。

4 其它免疫抑制药在 HIV 阳性 SOT 受者中的应用

霉酚酸类药物与 cART 药物并无显著的相互作用, 有研究表明霉酚酸类药物可增强阿巴卡韦的活性, 并有助于减少病毒复制^[19], 因此可作为 HIV 阳性 SOT 受者的首选免疫抑制药之一。近期美国一项多中心研究收集了来自移植受者科学登记系统的数据, 发现在进行早期激素撤除的 HIV 阳性肾移植受者中, 急性排斥反应的发生率明显高于持续使用激素的患者 (18.4% 比 12.3%, $P=0.04$), 在肾移植术后 1 年, 调整供、受者和免疫学因素后, 预计急性排斥反应风险高 39%^[37]。因此, 现有指南推荐在 HIV 阳

性 SOT 受者中, 激素应长期维持^[24]。

研究发现贝拉西普在 HIV 阳性 SOT 受者中替代 CNI 类药物具有一定应用潜力。一项回顾性研究发现, 对于免疫风险较低 HIV 阳性肾移植受者, 将 CNI 转换为贝拉西普, 可改善移植物功能及早期受者和移植物的存活^[38]。在另一项法国多中心的病例对照研究中, 12 例 HIV 阳性肾移植受者从 CNI 转换到贝拉西普, 其中 50% 存在供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA), 移植物功能显著改善, DSA 保持稳定^[39]。我们认为贝拉西普替代 CNI 类药物, 一方面可以避免 CNI 类药物长期应用的不良反应, 另一方面也可以避免与 cART 药物的相互作用, 改善 HIV 阳性肾移植受者的肾功能、避免代谢并发症, 同时在 cART 中提供更多选择。这有待于更大样本量的研究数据加以确证。

5 小 结

综上所述, HIV 阳性 SOT 受者术后免疫抑制药的应用具有一定挑战性, 此类患者具有高排斥反应发生率, 同时也需长期的抗病毒治疗, 此外还需警惕机会感染 (如耶氏肺孢子菌) 以及恶性肿瘤 (如卡波西肉瘤) 的发生。基于有限证据以及指南推荐, 我们认为此类患者在免疫低危的情况下, 可考虑应用抗 IL-2R 进行免疫诱导治疗, 免疫维持方案推荐 Tac+霉酚酸类药物+长期激素, 同时需选择相互作用较少的 cART 药物, 积极的早期血药浓度监测。免疫高危人群可应用 ATG 进行诱导治疗, 对上述三联疗法无法耐受或需更积极病毒控制的人群可考虑应用 mTOR 抑制剂或贝拉西普作为替代治疗方案。期待更多大样本研究数据为在 HIV 阳性 SOT 受者中应用免疫抑制提供参考。

参考文献:

[1] The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023 [EB/OL]. [2024-01-07]. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update_en.pdf.

[2] 芦佳骏, 费发珠, 任宾. HIV 感染者非酒精性脂肪性肝病的临床研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1446-1453. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.030.

[3] LU JJ, FEI FZ, REN B. Research advances in nonalcoholic fatty liver disease in individuals with HIV infection [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(6): 1446-1453. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.030.

[4] 邵莉, 陈继军, 包凯, 等. 基于贝叶斯 Cox 风险比例回归的兰州市 HIV 感染者/AIDS 患者死亡影响因素分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2023, 44(2): 224-231. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0206.

SHAO L, CHEN JJ, BAO K, et al. Influencing factors of HIV/AIDS death based on Bayesian Cox proportional hazard regression model [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(2): 224-231. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0206.

[4] POURNAMDARI AB, HSUE PY, PARIKH RV. HIV-associated cardiovascular disease: beyond the macrovascular [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(22): e031876. DOI: 10.1161/JAHA.123.031876.

[5] CERVANTES CE, ATTA MG. Updates on HIV and kidney disease [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2023, 20(2): 100-110. DOI: 10.1007/s11904-023-00645-1.

[6] NAVARRO J. HIV and liver disease [J]. AIDS Rev, 2022, 25(2): 87-96. DOI: 10.24875/AIDSRev.M22000052.

[7] STOCK PG, BARIN B, MURPHY B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients [J]. N Engl J Med, 2010, 363(21): 2004-2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1001197.

[8] COFFIN CS, STOCK PG, DOVE LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2010, 10(5): 1268-1275. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03070.x.

[9] KUMAR RN, STOSOR V. Advances in liver transplantation for persons with human immunodeficiency infection [J]. Curr Infect Dis Rep, 2022, 24(3): 39-50. DOI: 10.1007/s11908-022-00776-3.

[10] 郑鑫, 胡小鹏, 薛文瑞, 等. HIV 阳性患者接受亲属活体供肾移植一例及文献复习 [J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(2): 88-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.006.

[11] ZHENG X, HU XP, XUE WR, et al. HIV-positive patient receiving living related renal transplantation: a report of one case and literature review [J]. Chin J Organ Transplant, 2019, 40(2): 88-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.006.

[12] 冯文霞, 董常峰, 冯程, 等. 超声在 HIV 感染合并乙型肝炎肝硬化患者肝移植中的应用 [J/OL]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 294-297. DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2021.04.006.

[13] FENG WX, DONG CF, FENG C, et al. Ultrasound application in liver transplantation for HIV-infected patients with concomitant hepatitis B virus-related liver cirrhosis [J/OL]. Electr J Emerg Infect Dis, 2021, 6(4): 294-297. DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2021.04.006.

[14] 赖宇婷, 赵宁波, 董常峰, 等. 超声对 HIV 感染患者肾移植术后的诊治分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(6): 38-40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.017.

[15] LAI YT, ZHAO NB, DONG CF, et al. Analysis of diagnosis and treatment for HIV-infected patients after kidney transplantation with ultrasound [J]. J Rare Uncommon Dis, 2023, 30(6): 38-40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.017.

[16] Health Resources and Services Administration (HRSA), Department of Health and Human Services (HHS). Organ procurement and transplantation: implementation of the HIV Organ Policy Equity act. final rule [J]. Fed Regist, 2015, 80(89): 26464-26467.

[17] LAGOUTTE-RENOSI J, FLAMMANG M, DUCLOUX D, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide combination in the management of kidney transplant patients with HIV receiving immunosuppressants [J]. J Chemother, 2022, 34(3): 199-202. DOI: 10.1080/1120009X.2021.1940436.

- [15] ALMANGOUR TA, SKERSICK PT, CORBETT A, et al. Heart transplantation and human immunodeficiency virus-navigating drug-drug interactions: a case report[J]. *AIDS Res Ther*, 2023, 20(1): 55. DOI: 10.1186/s12981-023-00551-x.
- [16] MCCAIN JD, CHASCSA DM. Special considerations in the management of HIV and viral hepatitis coinfections in liver transplantation[J]. *Hepat Med*, 2022, 14: 27-36. DOI: 10.2147/HMER.S282662.
- [17] CARTER JT, MELCHER ML, CARLSON LL, et al. Thymoglobulin-associated CD4⁺ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4): 753-760. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01238.x.
- [18] FERNÁNDEZ-RUIZ M, LÓPEZ-MEDRANO F, ALLENDE LM, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(7): 674-685. DOI: 10.1111/tri.12321.
- [19] ROLAND ME, BARIN B, HUPRIKAR S, et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls[J]. *AIDS*, 2016, 30(3): 435-444. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000934.
- [20] KUCIRKA LM, DURAND CM, BAE S, et al. Induction immunosuppression and clinical outcomes in kidney transplant recipients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(8): 2368-2376. DOI: 10.1111/ajt.13840.
- [21] LYNCH EN, RUSSO FP. Liver transplantation in people living with HIV: still an experimental procedure or standard of care?[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(10): 1975. DOI: 10.3390/life13101975.
- [22] KOVAL CE, FARR M, KRISL J, et al. Heart or lung transplant outcomes in HIV-infected recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(12): 1296-1305. DOI: 10.1016/j.healun.2019.09.011.
- [23] DOBERNE JW, JAWITZ OK, RAMAN V, et al. Heart transplantation survival outcomes of HIV positive and negative recipients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(5): 1465-1471. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.120.
- [24] LAM C, LANDRY S, MOUSSA G, et al. Pharmacotherapeutic interventions in people living with HIV undergoing solid organ transplantation: a scoping review[J]. *Transplant Direct*, 2023, 9(2): e1441. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001441.
- [25] BLUMBERG EA, ROGERS CC, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13499. DOI: 10.1111/ctr.13499.
- [26] MAMATIS JE, PELLIZZARI-DELANO IE, GALLARDO-FLORES CE, et al. Emerging roles of cyclophilin A in regulating viral cloaking[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 828078. DOI: 10.3389/fmicb.2022.828078.
- [27] HAN J, LEE MK, JANG Y, et al. Repurposing of cyclophilin A inhibitors as broad-spectrum antiviral agents[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(7): 1895-1912. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.05.016.
- [28] GATHOGO E, HARBER M, BHAGANI S, et al. Impact of tacrolimus compared with cyclosporin on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2016, 100(4): 871-878. DOI: 10.1097/TP.0000000000000879.
- [29] VAN MAARSEVEEN EM, ROGERS CC, TROFE-CLARK J, et al. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, 26(10): 568-581. DOI: 10.1089/apc.2012.0169.
- [30] HHS. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2011[EB/OL]. [2024-01-07]. <https://health.gov/healthypeople/tools-action/browse-evidence-based-resources/guidelines-use-antiretroviral-agents-adults-and-adolescents-living-hiv>.
- [31] CRATER JM, NIXON DF, FURLER O'BRIEN RL. HIV-1 replication and latency are balanced by mTOR-driven cell metabolism[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1068436. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1068436.
- [32] VARCO-MERTH BD, BRANTLEY W, MARENCO A, et al. Rapamycin limits CD4⁺ T cell proliferation in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques on antiretroviral therapy[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e156063. DOI: 10.1172/JCI156063.
- [33] PLANAS D, PAGLIUZZA A, PONTE R, et al. LILAC pilot study: effects of metformin on mTOR activation and HIV reservoir persistence during antiretroviral therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103270. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103270.
- [34] HENRICH TJ, SCHREINER C, CAMERON C, et al. Everolimus, an mTORC1/2 inhibitor, in ART-suppressed individuals who received solid organ transplantation: a prospective study[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(5): 1765-1779. DOI: 10.1111/ajt.16244.
- [35] MALAT GE, RANGANNA KM, SIKALAS N, et al. High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial[J]. *Transplantation*, 2012, 94(10): 1020-1024. DOI: 10.1097/TP.0b013e31826c3947.
- [36] LOCKE JE, JAMES NT, MANNON RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2014, 97(4): 446-450. DOI: 10.1097/01.TP.0000436905.54640.8c.
- [37] WERBEL WA, BAE S, YU S, et al. Early steroid withdrawal in HIV-infected kidney transplant recipients: utilization and outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 717-726. DOI: 10.1111/ajt.16195.
- [38] SANTEUSANIO A, BHANSALI A, DE BOCCARDO G, et al. Conversion to belatacept maintenance immunosuppression in HIV-positive kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(10): e14041. DOI: 10.1111/ctr.14041.
- [39] EL SAKHAWI K, MELICA G, SCEMLA A, et al. Belatacept-based immunosuppressive regimen in HIV-positive kidney transplant recipients[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 14(8): 1908-1914. DOI: 10.1093/ckj/sfaa231.

(收稿日期: 2024-01-26)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)