

· 论著 ·

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白诱导治疗在中国心脏死亡器官捐献供肾肾移植受者中的应用

薛武军 傅耀文 林涛 王建立 王长希 孙启全 明英姿 叶启发

【摘要】 目的 评估兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (rATG) 诱导治疗在中国心脏死亡器官捐献肾移植受者中的疗效和安全性。方法 这是一项在中国进行的前瞻性、多中心、单臂、干预性研究 (NCT03099122)。纳入接受心脏死亡器官捐献肾移植并接受 rATG 诱导治疗 (累积剂量为 5 mg/kg) 的成年患者, 采用单因素和多因素逻辑回归分析探讨与急性排斥反应 (AR)、移植物功能延迟恢复 (DGF)、移植物失功和患者死亡相关的因素。分析不良事件的发生情况。结果 共 115 例成年患者纳入研究, 其中 107 例患者可评估疗效。活组织检查证实的 AR (BPAR) 和 AR 的发生率分别为 2.8% (95% 可信区间 0.6%~8.0%) 和 4.7% (95% 可信区间 1.5%~10.6%)。DGF 的发生率为 13.1% (95% 可信区间 7.3%~21.0%), 移植物和患者生存率分别为 97.2% (95% 可信区间 92.0%~99.4%) 和 99.1% (95% 可信区间 94.9%~100%)。多因素逻辑回归分析结果显示, 供者血清肌酐和受者群体反应性抗体均为 DGF 的危险因素 (均为 $P < 0.05$)。常见的治疗期间出现的不良事件 (发生率 > 5%) 包括贫血 (8.7%)、感染性肺炎 (8.7%) 和尿路感染 (8.7%)。结论 标准剂量的 rATG 诱导治疗在中国心脏死亡器官捐献肾移植受者中表现出较低的 BPAR、AR 和 DGF 发生率, 且耐受性良好。

【关键词】 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白; 肾移植; 诱导治疗; 心脏死亡器官捐献; 急性排斥反应; 移植物功能延迟恢复; 不良反应

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0005-08

Application of rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin induction therapy in kidney transplant recipients with organ donation after cardiac death in China Xue Wujun*, Fu Yaowen, Lin Tao, Wang Jianli, Wang Changxi, Sun Qiquan, Ming Yingzi, Ye Qifa. *Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (rATG) induction therapy in kidney transplant recipients from donation after cardiac death in China. **Methods** This was a prospective, multicenter, single-arm and interventional study conducted in China (NCT03099122). Adult patients who underwent kidney transplantation from donation after cardiac death and received rATG induction therapy (cumulative dose of 5 mg/kg) were included. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify factors associated with acute rejection (AR), delayed graft function (DGF), graft failure and patient death. The occurrence of adverse events was also analyzed. **Results** A total of 115 adult patients were enrolled in the study, of whom 107 were evaluable for efficacy. The incidence of biopsy-proven acute rejection (BPAR) and acute rejection (AR) was 2.8% (95% confidence interval 0.6%-8.0%) and 4.7% (95% confidence interval 1.5%-10.6%), respectively. The incidence of delayed graft

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025169

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82370755)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院肾移植科 (薛武军); 吉林大学第一医院肾移植科 (傅耀文); 四川大学华西医院肾移植科 (林涛); 海南医科大学第二附属医院肾移植科 (王建立); 中山大学附属第一医院器官移植科 (王长希); 广东省人民医院肾移植科 (孙启全); 中南大学湘雅三医院移植中心 (明英姿); 武汉大学中南医院移植医学中心 (叶启发)

通信作者: 薛武军 (ORCID 0000-0002-2833-7786), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

function (DGF) was 13.1% (95% confidence interval 7.3%-21.0%). Graft and patient survival rates were 97.2% (95% confidence interval 92.0%-99.4%) and 99.1% (95% confidence interval 94.9%-100%), respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that donor serum creatinine and recipient panel reactive antibodies were risk factors for DGF (both $P < 0.05$). Common treatment-emergent adverse events (incidence $> 5\%$) included anemia (8.7%), infectious pneumonia (8.7%), and urinary tract infection (8.7%). **Conclusions** Standard-dose rATG induction therapy demonstrates low incidences of BPAR, AR, and DGF, and good safety in kidney transplant recipients from donation after cardiac death in China.

【 Key words 】 Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin; Kidney transplantation; Induction therapy; Donation after cardiac death; Acute rejection; Delayed graft function; Adverse reaction

肾移植是终末期肾病患者的金标准治疗手段,能够延长寿命并提高生活质量^[1-2]。目前,由于全球包括中国终末期肾病的发病率呈指数增长,供肾稀缺性日益严重^[2-5]。肾脏供需之间存在巨大差距,仅在中国,供需比例约为 1 : 30^[6]。心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 和脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 在西方国家已被接受为标准捐献策略^[4,7-8]。目前在中国,DCD 供肾已成为应对供体短缺的可行选择^[9]。近年来,中国 DCD 肾移植发展迅速。与 DBD 肾移植相比,DCD 肾移植的急性排斥反应 (acute rejection, AR) 和移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 发生率相对较高^[10-12]。然而,通过诱导治疗可以最小化 AR 和 DGF 的发生率^[13-14],这也是 DCD 肾移植中广泛使用诱导治疗的原因。多克隆抗淋巴细胞免疫球蛋白已成为许多移植中心诱导治疗的一部分^[15]。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG) 作为一种淋巴细胞清除剂,能够明显降低肾移植后 AR 和 DGF 的发生率^[14]。除了减少 AR 和 DGF 外,rATG 还可以改善移植物存活率和患者生存率^[14,16]。在中国,rATG 最常用于 DCD 移植的诱导治疗,因为早期 DCD 在中国比 DBD 更为普遍。然而,关于 rATG 在中国 DCD 肾移植中的有效性和安全性的多中心研究数据有限。本研究为前瞻性、多中心、单臂、干预性研究,探讨了接受 rATG 诱导治疗的肾移植受者的 AR、DGF、移植物存活率和患者生存率。

1 资料与方法

1.1 研究设计与伦理声明

本研究是一项前瞻性、多中心、单臂研究,研究时间为 2017 年 6 月至 2019 年 11 月,研究对象为接

受 rATG 诱导治疗的 DCD 肾移植受者,并在门诊随访 6 个月。数据收集耗时 3 个月完成。共有 9 个中心参与了本研究 (NCT03099122),研究纳入 115 例成年患者,其中西安交通大学第一附属医院 20 例,吉林大学第一医院 26 例,四川大学华西医院 20 例,中国人民解放军武警总医院 19 例,中山大学附属第一医院 9 例,中山大学附属第三医院 4 例,中南大学湘雅三医院 3 例,武汉大学中南医院 3 例,天津市第一中心医院 11 例。研究获得了组长单位西安交通大学第一附属医院机构审查委员会/伦理委员会审批 (批号: XJTU1AF2017LSY-14),并遵循《赫尔辛基宣言》和《伊斯坦布尔宣言 2008》进行。所有患者在纳入研究前均签署了书面知情同意书。相关供者和受者数据通过电子病例报告表从器官捐献数据库注册表中收集。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 男性或女性; (2) 首次接受肾移植; (3) 接受心脏死亡供者捐献的肾脏 [包括 DCD 和脑-心双死亡器官捐献 (donation after brain death followed by cardiac death, DBCD)]; (4) 受者年龄 18~65 岁 (包括 18 岁); (5) 供者年龄 > 5 岁; (6) 受者体质量 50~80 kg; (7) 患者充分理解研究并在任何研究程序前签署知情同意书。

排除标准: (1) 多器官移植受者; (2) 有肾脏或其他器官移植史; (3) 供受者血型不相容; (4) 供受者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 错配数为 5 或 6 个; (5) 活动性感染或慢性感染,或乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒阳性 (移植前 12 个月内的血清学检测结果); (6) 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) IgG 阴性但接受 CMV IgG 阳性供者的移植物; (7) 入组时需持续治疗的系统性感染,CMV 和

(或)耶氏肺孢子菌肺炎的预防性治疗除外;
(8)术前严重血小板减少(血小板计数 $<75 \times 10^9/L$)或白细胞减少(白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$);(9)移植前1周内血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶或 γ -谷氨酰转氨酶水平 ≥ 3 倍正常值上限,且在移植时未恢复正常;(10)5年内有恶性肿瘤病史;(11)对兔蛋白或任何辅料有过敏或过敏反应史;(12)已知的rATG给药禁忌证;(13)筛选前1个月内或5个半月衰期内(以较长者为准)使用过研究药物或禁止的治疗;(14)在签署知情同意书前30d内使用过rATG或参加过临床试验;(15)孕妇或哺乳期妇女;(16)男性和女性患者不同意在研究治疗后至少6个月内使用医学上可接受的避孕措施(即屏障或药物避孕,男性患者必须使用避孕套或其女性伴侣必须口服避孕药,女性患者的男性伴侣必须使用避孕套);(17)研究者认为不适合参与研究的任何情况,包括医学、临床或心理社会状况,或患者可能不遵守研究程序;(18)供者已知或怀疑在捐献前有活动性感染,由研究者判断(如血培养阳性、乙型肝炎表面抗原阳性、丙型肝炎病毒阳性或人类免疫缺陷病毒抗体阳性);(19)高敏受者[如群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)阳性]。

1.3 诱导治疗

所有患者均接受标准累积剂量为5.0 mg/kg的rATG诱导治疗。允许的剂量波动为 ± 2.0 mg/kg。rATG治疗在移植术中移植物血流开放前开始,随后给药2~5 d。数据在肾移植前后收集。研究访视时间为移植前15~0 d,移植当日,移植术后3 d、第1周(7 d)、第1个月、第3个月和第6个月。

1.4 维持免疫抑制方案和预防性治疗

他克莫司:初始剂量为0.10~0.15 mg/(kg·d),可根据外周血目标治疗谷浓度进行调整(即0~3个月目标浓度5~10 ng/mL,3~6个月目标浓度4~8 ng/mL)。根据研究者对肾功能恢复的判断,可延迟给药。

霉酚酸:初始剂量为霉酚酸酯1 500~2 000 mg/d或霉酚酸钠1 080~1 440 mg/d,术后3个月调整至维持剂量(霉酚酸酯1 000~1 500 mg/d或霉酚酸钠720~1 080 mg/d)。

口服激素:甲泼尼龙逐渐减量至维持剂量5~10 mg/d。霉酚酸和甲泼尼龙的剂量调整根据研究者的判断进行。

受者接受更昔洛韦或缙更昔洛韦进行CMV预防,至少12周,除非有特殊情况。口服磺胺甲噁唑+甲氧苄啶进行耶氏肺孢子菌肺炎预防,至少12周。细菌和真菌预防至少在移植后1周内进行。对于发生AR的患者,治疗管理根据研究者的选择进行,并记录至移植后6个月。

1.5 研究终点

研究的主要终点是接受标准剂量rATG诱导治疗的DCD肾移植受者在移植术后6个月的活证实的急性排斥反应(biopsy-proven acute rejection, BPAR)发生率。AR的临床定义为血清肌酐浓度升高 $>26.5 \mu\text{mol/L}$ 或较基线升高25%,并通过超声引导下经皮活组织检查(活检)确认(活检证实的AR)。次要终点包括DGF的发生率和持续时间、移植物存活率和患者生存率、感染、白细胞减少、血小板减少、恶性肿瘤的发生率,以及DCD肾移植受者中AR、DGF的可能风险因素,不同风险分层下的AR和DGF发生率。

1.6 统计学方法

假设预期AR的发生率为8%,在95%可信区间(confidence interval, CI)内允许误差不超过0.05,则样本量为114。将所有研究中心的数据汇总进行统计分析。所有统计分析均使用SAS 9.4版本完成。所有入组且符合条件的患者均纳入全分析集(full analysis set, FAS)。根据需要,连续变量以均数、中位数、标准差、最小值和最大值表示。采用Kaplan-Meier确定肾移植术后AR、DGF、移植物存活率和患者生存率。使用单因素和多因素逻辑回归分析与疗效终点相关因素。单因素分析中 $P \leq 0.2$ 的变量进一步纳入多因素逻辑回归模型。比值比(odds ratio, OR)及95%CI会一同呈现。所有统计检验均在双侧 α 水平为0.05的情况下进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者人口统计学特征

研究共筛选了117例受试者。除2例未接受任何试验用药品(investigational medicinal product, IMP)的患者外,其余115例患者至少接受了1剂IMP,因此被纳入安全性集。纳入安全性集的115例受试者在治疗期间IMP的平均累积剂量为4.075 mg/kg,最低和最高累积剂量分别为0.75 mg/kg和6 mg/kg。在移

植术后6个月随访期内,无患者失访。

在所有受试者中,3例患者供受者HLA错配数>4个,2例患者术前血小板计数 $<75 \times 10^9/L$,2例患者术前1周 γ -谷氨酰转氨酶>正常值范围的3倍,1例患者既往接受过肾移植,排除上述患者后,共107例患者入组并至少接受了1剂IMP,且未违反任何主要入选标准,因此被纳入FAS。供者年龄(47±12)岁,男82例,女25例,体质量(67±10)kg,体质量指数(body mass index, BMI)(23.4±2.5)kg/m²,死亡原因包括创伤15例、颅脑损伤22例、脑出血48例、缺氧性脑病5例、其他17例,合并高血压病史43例,冷缺血时间(6.5±2.8)h,热缺血时间(11.4±2.4)min。受者年龄(41±12)岁,男77例,女30例,体质量(63±8)kg, BMI(22.2±2.4)kg/m²,原发病包括肾小球肾炎43例、糖尿病肾病5例、其他37例、未知22例,HLA错配数0个2例、1个7例、2个36例、3个36例、4个26例。

2.2 急性排斥反应发生情况

107例受试者中,5例发生AR,发生率为4.7%(95%CI 1.5%~10.6%)。Kaplan-Meier结果显示,移植术后第6个月AR的发生率为4.7%(95%CI 2.0%~11.0%)。

3例发生BPAR,发生率为2.8%(95%CI 0.6%~8.0%)。Kaplan-Meier结果显示,移植术后第6个月BPAR的发生率为2.9%(95%CI 0.9%~8.6%)。

2.3 移植物功能延迟恢复发生情况

基于FAS,在移植术后6个月随访期内,14例受试者发生DGF,发生率为13.1%(95%CI 7.3%~21.0%)。DGF平均持续时间为19.2d(95%CI 7.4~31.0d)。Kaplan-Meier结果显示,移植后第6个月DGF的发生率为13.1%(95%CI 8.0%~21.1%)。

2.4 移植物存活率

在移植术后6个月随访期内,共3例受试者(2.8%)发生移植物丢失,移植物存活率的95%CI为92.0%~99.4%。Kaplan-Meier结果显示,移植后第6个月移植物存活率为97.2%(95%CI 91.5%~99.1%)。

2.5 患者生存率

在移植后的6个月随访期内,107例受试者中仅1例(0.9%)死亡,106例存活,患者生存率为99.1%(95%CI 94.9%~100.0%)。Kaplan-Meier结果显示,移植后第6个月患者生存率为99.1%(95%CI 93.5%~

99.9%)。

2.6 探索性终点:与疗效终点相关的因素

共纳入供受者的15项人口统计学和临床因素进行单因素逻辑回归模型分析。结果显示,单因素分析中未确定出对AR有显著影响的危险因素。使用单因素逻辑回归模型分析DGF的风险因素,从单因素逻辑回归模型中获得了3个可能的风险因素,即供者血清肌酐、受者BMI和PRA(表1)。将单因素分析中 $P \leq 0.2$ 的影响因素纳入多因素逻辑回归模型,其中供者血清肌酐和受者PRA差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$,表2)。在37例受体 $PRA \leq 0\%$ 的受试者中,1例发生DGF,发生率为2.7%(95%CI 0.1%~14.2%)。在9例受体 $PRA > 0\%$ 的受试者中,3例发生DGF,发生率为33.3%(95%CI 7.5%~70.1%)。两组DGF发生率差异有统计学意义($P = 0.020$)。

2.7 不良事件

基于安全性集,在6个月的随访期内,93例受试者(80.9%)发生治疗相关不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE),其中53例(46.1%)与研究药物相关。大多数TEAE为轻度或中度,仅14例患者(12.2%)发生严重TEAE。1例(0.9%)因TEAE导致治疗中断。常见的TEAE为贫血(8.7%)、尿路感染(8.7%)、感染性肺炎(8.7%)和低蛋白血症(7.8%)、肾性贫血(7.8%)、血小板减少症(7.0%)。

21例受试者(18.3%)发生严重不良事件(serious adverse event, SAE),其中8例为肺部感染,5例为尿路感染,3例感染性心内膜炎,3例结核性胸膜炎,2例巨细胞病毒感染,1例与SAE相关的死亡,死亡原因为感染性心内膜炎。

3 讨论

既往研究报道,与其他类型供者相比,DCD供者因热缺血和冷缺血时间延长,具有较高的免疫风险^[17-20]。DCD供肾移植受者在移植后更易发生AR和DGF,移植物存活率较低,移植物丢失风险更高。因此,对于DCD肾移植受者,需要相应调整免疫抑制方案和强度。rATG是一种淋巴细胞耗竭剂,国外研究表明其可降低DGF和AR的发生率,从而改善尸体供肾移植的预后^[18]。在中国,rATG广泛用于诱导治疗,累积剂量为2~3mg/kg,低于标准剂量。这可能是由于个体化免疫状态差异所导致的。

表 1 DGF 危险因素的单因素逻辑回归分析
Table 1 Univariate logistic regression of risk factors of DGF

危险因素	回归系数	标准误	OR	95%CI	P值
供者因素					
死亡原因					0.652
颅脑损伤比创伤	2.183	63.109	0.434	0.082~2.309	
脑出血比创伤	1.877	63.108	0.320	0.073~1.394	
缺氧性脑病比创伤	-9.090	252.427	<0.001	<0.001~999.999	
心肺复苏 (是比否)	0.632	0.630	4.445	0.712~27.761	0.315
热缺血时间 (min)	-0.071	0.089	0.931	0.782~1.109	0.424
冷缺血时间 (h)	0.043	0.114	1.044	0.836~1.305	0.702
血清肌酐 (μmol/L)	0.027	0.008	1.027	1.012~1.043	<0.001
受者因素					
年龄 (岁)	-0.002	0.023	0.998	0.953~1.045	0.928
体质量 (kg)	0.008	0.037	1.008	0.937~1.085	0.826
BMI (kg/m ²)	0.157	0.114	1.170	0.935~1.463	0.170
ABO血型					0.801
A型比O型	-0.337	0.532	0.936	0.205~4.266	
B型比O型	0.078	0.494	1.418	0.345~5.837	
AB型比O型	0.530	0.646	2.229	0.359~13.845	
高血压 (是比否)	-0.269	0.578	0.584	0.061~5.640	0.642
糖尿病 (是比否)	-0.101	0.551	0.817	0.094~7.082	0.855
原发病					0.939
肾小球肾炎比其他	-0.029	0.478	1.338	0.347~5.157	
糖尿病肾病比其他	0.404	0.870	2.063	0.183~23.301	
PRA (阴性比阳性)	-0.970	0.375	0.144	0.033~0.624	0.010

表 2 DGF 危险因素的多因素逻辑回归分析
Table 2 Multivariate logistic regression of risk factors of DGF

危险因素	回归系数	OR	95%CI	P值
供者血清肌酐 (μmol/L)	0.029	1.029	1.012~1.048	0.001
受者BMI (kg/m ²)	0.062	1.063	0.804~1.407	0.667
受者PRA (阴性比阳性)	-1.157	0.099	0.017~0.574	0.010

本研究评估了中国 DCD 肾移植受者接受标准剂量 rATG 诱导治疗后 6 个月随访期内 BPAR 和 DGF 的发生率以及移植物和患者生存率。BPAR 和 DGF 的发生率分别为 2.8% 和 13.1%，BPAR 发生率远低于以往在 DCD、DBD、DBCD 肾移植受者中使用抗

胸腺细胞球蛋白 (ATG) 治疗的回顾性研究结果^[4,7-9,21-22]。Wong 等^[23] 评估了不同 rATG 方案在成年肾移植受者中 T 细胞清除的程度和持续性，受试者接受为期 3 d、剂量为 1.0 mg/(kg·d) 或 1.5 mg/(kg·d) 的 rATG 诱导治疗。结果发现 1.5 mg/(kg·d) 方案组

的 T 细胞清除持续时间显著更长, 而 1.0 mg/(kg·d) 方案组在诱导治疗后的前 6 个月内 T 细胞清除更为显著, 表明这可能降低免疫损伤风险, 改善肾移植后的长期预后。Tsapepas 等^[24]对 242 例接受 rATG 诱导和无激素维持治疗的成年肾移植受者进行回顾性分析, 以评估 rATG 诱导剂量微小变化的影响。结果发现接受较大剂量 rATG 的受者较仅接受 5~6 mg/kg 的受者在最后 1 次随访时 BPAR 发生率显著更低 [11% (10/91) 比 21.2% (32/151), $P < 0.042$], 而白细胞减少和血小板减少的安全性评估差异无统计学意义。表明较高的 rATG 剂量与改善无排斥反应的移植物存活率相关。此外, DCD 供肾与更高的 DGF 风险相关, 并且比活体供肾更容易受到钙调磷酸酶抑制剂诱导的肾毒性影响^[25]。许多中心在面对 DGF 或其高风险时会改变免疫抑制方案, 如减少或延迟钙调磷酸酶抑制剂的使用, 并改用耗竭性抗体。一项临床试验表明, 与术后治疗相比, 术中给予 rATG 可降低成年尸体供肾移植受者 DGF 发生率, 改善术后第 1 个月移植物功能, 并缩短移植后住院时间^[25-26]。Xue 等^[8]对单中心 367 例患者 (303 例 DBCD 和 64 例 DCD) 进行回顾性分析, 结果显示 DBCD 组 DGF 发生率为 12%, DCD 为 27%^[8], 高于本研究。

本研究中, 单因素分析中未确定对 AR 有显著影响的危险因素, 可能原因是 AR 发生的事件样本太少, 107 例受试者中, 5 例发生 AR, 发生率为 4.7%, 3 例发生 BPAR, 发生率为 2.8%, 阳性事件的样本量不足会影响统计功效, 由此未能确定对 AR 有显著影响的危险因素。

本研究中, 多因素回归分析发现与 DGF 相关的危险因素为供者血清肌酐水平 (水平越高风险越大) 和受者 PRA 水平 (阴性者发生 DGF 的可能性较低)。但未发现热缺血时间和冷缺血时间与 DGF 相关, 这与既往研究结果不同^[27-29], 可能原因为本研究中的冷、热缺血时间均较短 (分别为 6.54 h 和 11.4 min), 且样本量不够大, 未能分析出缺血时间与 DGF 的相关性。其他类似研究报道的 DGF 危险因素包括供者高血压病史、捐献前血清肌酐、低血压、热缺血时间和年龄^[30-33]。一些研究报道 DGF 发生率相关的因素还包括受者因素, 如性别 (男性风险较高)、种族、透析等待时间延长和 HLA 错配程度^[34-35]。以上的危险因素都曾被证实与 DGF 的发生相关, 也有研究表明 ATG 诱导是 DGF 发生的独立保

护因素^[36-37]。

本研究中术后 6 个月移植物存活率和患者生存率分别为 97.2% 和 99.1%, 仅有 1 例死亡和 3 例移植物丢失。以往研究报道的 1 年移植物存活率为 95.7%~98.7%, 患者生存率为 97.9%~98.9%^[4,7,9,14,23], 与本研究结果相当。本研究中移植物存活率和患者生存率较高可能与较低的 BPAR 发生率和较短的随访时间 (6 个月) 有关。本研究观察到的不良事件与先前发表的研究一致, 治疗期间出现的不良事件为感染和侵袭性疾病^[38]。

综上所述, 标准剂量的 rATG 诱导治疗在中国 DCD 肾移植受者中显示出较低的 BPAR、AR 和 DGF 发生率, 且不良事件可接受。但本研究仍存在一些局限性, 包括单臂研究设计, 仅能证明单药有效性, 而非头对头优势。此外, 本研究纳入了控制性和非控制性 DCD 肾移植, 非控制性 DCD 的热缺血时间更长, 理论上免疫风险更高, 但由于报告的结果是控制性和非控制性 DCD 病例的累积结果, 这不可避免地会导致一些偏差, 可能掩盖真实疗效差异。此外, 本研究仅随访 6 个月, 缺乏 1 年以上移植物功能、急、慢性排斥反应及长期不良事件 (如肿瘤发生率) 数据。进一步研究需要更长时间的随访以及设置接受其他诱导治疗的对照臂, 以研究并进一步证实 rATG 对结局的实际影响。

参考文献:

- [1] STOLER S T, CHAN M, CHADBAN S J. Nutrition in the management of kidney transplant recipients[J]. *J Ren Nutr*, 2023, 33(6S): S67-S72. DOI: 10.1053/j.jrn.2023.07.001.
- [2] GUACHETÁ-BOMBA P L, SANDOVAL GUERRERO M F, RAMIREZ G, et al. Lymphocele complication after kidney transplant: current literature review and management algorithm[J]. *Exp Clin Transplant*, 2023, 21(11): 855-859. DOI: 10.6002/ect.2023.0037.
- [3] AL RAHBI F, AL SALMI I. Commercial kidney transplantation: attitude, knowledge, perception, and experience of recipients[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(4): 626-633. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.010.
- [4] PAN X, XIANG H, LIU L, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiac death: a path of hope for organ transplantation in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9): 1590-1596. DOI: 10.1093/ndt/gfv049.
- [5] WU X, WANG W, LI Q, et al. Current situation with organ donation and transplantation in China: application of machine learning[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(7): 1711-1723. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.067.

- [6] HUANG J, MILLIS J M, MAO Y, et al. A pilot programme of organ donation after cardiac death in China[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 862-865. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61086-6.
- [7] SUN Q, ZHOU H, CAO R, et al. Donation after brain death followed by circulatory death, a novel donation pattern, confers comparable renal allograft outcomes with donation after brain death[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 164. DOI: 10.1186/s12882-018-0972-8.
- [8] XUE W, TIAN P, XIANG H, et al. Outcomes for primary kidney transplantation from donation after citizens' death in China: a single center experience of 367 cases[J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17(1): 250. DOI: 10.1186/s12913-017-2190-7.
- [9] NA N, LI K, HUANG Z, et al. Posttransplant outcomes of kidneys donated after brain death followed by circulatory death: a cohort study of 128 Chinese patients[J]. *Transplant Direct*, 2017, 3(8): e189. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000704.
- [10] STEENVOORDEN T S, EVERS L, VOGT L, et al. The differential impact of early graft dysfunction in kidney donation after brain death and after circulatory death: insights from the Dutch National Transplant Registry[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(3): 556-566. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.09.030.
- [11] JOLLIFFE J, BROOKES J, WILLIAMS M, et al. Donation after circulatory death transplantation: a systematic review and meta-analysis of outcomes and methods of donation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2025, 14(1): 11-27. DOI: 10.21037/acs-2024-dcd-0132.
- [12] SLAGTER J S, KIMENAI H J A N, VAN DE WETERING J, et al. Kidney transplant outcome following donation after euthanasia[J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(12): 1347-1353. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.3913.
- [13] YILMAZ V T, DEMIR E, KOÇAK H, et al. Efficacy and safety of induction therapy in kidney transplant recipients: a propensity score matching analysis in a multicenter retrospective observational study[J]. *Transplant Proc*, 2025, 57(5): 713-722. DOI: 10.1016/j.transproceed.2025.04.003.
- [14] MONTERO N, RODRIGO E, CRESPO M, et al. The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2023, 37(4): 100795. DOI: 10.1016/j.trre.2023.100795.
- [15] NAFAR M, DALILI N, POOR-REZA-GHOLI F, et al. The appropriate dose of thymoglobulin induction therapy in kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(6): e12977. DOI: 10.1111/ctr.12977.
- [16] SHIM Y E, KO Y, LEE J P, et al. Evaluating anti-thymocyte globulin induction doses for better allograft and patient survival in Asian kidney transplant recipients[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 12560. DOI: 10.1038/s41598-023-39353-6.
- [17] QUIROGA I, MCSHANE P, KOO D D H, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(6): 1689-1696. DOI: 10.1093/ndt/gfl042.
- [18] KHULLAR D, PANIGRAHI D K, BAGAI S, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose versus standard-dose rabbit antithymocyte globulin induction strategy in kidney transplant recipients: insights from a single-center experience in north India[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69770. DOI: 10.7759/cureus.69770.
- [19] HERNÁNDEZ D, RUFINO M, ARMAS S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(10): 2908-2915. DOI: 10.1093/ndt/gfl338.
- [20] SÁNCHEZ-FRUCTUOSO A, PRATS SÁNCHEZ D, MARQUÉS VIDAS M, et al. Non-heart beating donors[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 3): iii26-iii31. DOI: 10.1093/ndt/gfh1011.
- [21] CHEN G, WANG C, KO D S, et al. Comparison of outcomes of kidney transplantation from donation after brain death, donation after circulatory death, and donation after brain death followed by circulatory death donors[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(11). DOI: 10.1111/ctr.13110.
- [22] NAGARAJA P, ROBERTS G W, STEPHENS M, et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death[J]. *Transplantation*, 2012, 94(12): 1218-1223. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182708e30.
- [23] WONG W, AGRAWAL N, PASCUAL M, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2006, 19(8): 629-635. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00270.x.
- [24] TSAPEPAS D S, MOHAN S, TANRIOVER B, et al. Impact of small variations in the delivered dose of rabbit antithymocyte induction therapy in kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal[J]. *Transplantation*, 2012, 94(4): 325-330. DOI: 10.1097/TP.0b013e318257ad1a.
- [25] GOGGINS W C, PASCUAL M A, POWELSON J A, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5): 798-802. DOI: 10.1097/01.TP.0000081042.67285.91.
- [26] NOËL C, ABRAMOWICZ D, DURAND D, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1385-1392. DOI: 10.1681/ASN.2008101037.
- [27] HUSAIN S A, KHANNA S, YU M, et al. Cold ischemia time and delayed graft function in kidney transplantation: a paired kidney analysis[J]. *Transplantation*, 2024, 108(9): e245-e253. DOI: 10.1097/TP.0000000000005006.
- [28] VEROUX M, SANFILIPPO F, ROSCITANO G, et al. Prevention of delayed graft function in kidney transplant

- recipients through a continuous infusion of the prostaglandin analogue iloprost: a single-center prospective study[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2): 290. DOI: 10.3390/biomedicines12020290.
- [29] CĂLUȘI T, SOROHAN B, IORDACHE A, et al. Cold ischemia time as a risk factor for graft dysfunction types in kidney transplant recipients[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2024, 119(5): 572-579. DOI: 10.21614/chirurgia.3018.
- [30] YAO Z, KUANG M, LI Z. Risk factors for delayed graft function in patients with kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2025, 15(3): e087128. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-087128.
- [31] SWEET A L, CONNELLY C R, DEWEY E N, et al. The effect of perfusate temperature on delayed graft function in deceased donor renal transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2023, 33(4): 341-347. DOI: 10.1177/15269248231212920.
- [32] MESNARD B, TERRITO A, CAMPI R, et al. Kidney transplantation from elderly donors (> 70 years): a systematic review[J]. *World J Urol*, 2023, 41(3): 695-707. DOI: 10.1007/s00345-023-04311-4.
- [33] BOCCHI F, BELDI G, KUHN C, et al. Impact of suboptimal donor to suboptimal recipient kidney transplant on delayed graft function and outcome[J]. *Front Transplant*, 2023, 2: 1240155. DOI: 10.3389/fttra.2023.1240155.
- [34] GAO S, GONG H, LI M, et al. HLA B eplet mismatches in the context of delayed graft function and low tacrolimus trough levels are risk factors influencing the generation of de novo donor-specific antibodies and acute rejection in the early stage after kidney transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101955. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101955.
- [35] SAVOYE E, MARTIN-LEFÈVRE L, DANTAL J, et al. Risk factors for adverse outcomes in kidney transplants from donors after circulatory death with normothermic regional perfusion: a systematic analysis[J]. *Transplantation*, 2024, 108(12): e417-e427. DOI: 10.1097/TP.0000000000005102.
- [36] SUN Q, HUANG Z, ZHOU H, et al. New factors predicting delayed graft function: a multi-center cohort study of kidney donation after brain death followed by circulatory death[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 893-903. DOI: 10.1159/000490337.
- [37] CHANDRAKER A, SAYEGH M H, SINGH K A. Core concepts in renal transplantation[M]. New York: Springer, 2012.
- [38] CREMASCHI L, VON VERSEN R, BENZING T, et al. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab after kidney transplantation: a health economic analysis from a German perspective[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(10): 1011-1019. DOI: 10.1111/tri.12991.

(收稿日期: 2025-05-29)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)