

免疫检查点抑制剂在肾移植受者中的应用挑战 与治疗前景

陈传宝 巨春蓉 刘小友

【摘要】 肾移植受者（KTR）长期生存面临重大挑战，其中移植术后恶性肿瘤发生率较普通人群高2~3倍，是KTR死亡的第2大原因。免疫检查点抑制剂（ICI）作为肿瘤治疗的重要突破，通过阻断共抑制信号分子和激活T淋巴细胞活性，显著改善了部分肿瘤患者的预后。然而，出于对排斥反应风险的担忧，实体器官移植受者包括KTR，通常被排除在ICI临床试验外。现有证据显示ICI治疗期间排斥反应发生率高达40%~50%，具体机制尚未明确。因此，如何在避免排斥反应的前提下，使KTR有效获益于ICI的抗肿瘤作用至关重要。本文聚焦ICI在KTR移植术后恶性肿瘤治疗中的核心矛盾，即激活抗肿瘤免疫与诱发移植肾排斥反应的双重效应，系统评述临床应用现状、挑战，并探讨恢复抗肿瘤免疫力与触发排斥反应之间的精细平衡关系的优化策略。

【关键词】 免疫检查点抑制剂；肾移植；移植术后恶性肿瘤；急性排斥反应；程序性细胞死亡蛋白1；程序性细胞死亡蛋白配体1；细胞毒性T淋巴细胞相关抗原；移植后淋巴组织增殖性疾病

【中图分类号】 R617, R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2025)06-0006-08

Application challenges and therapeutic prospects of immune checkpoint inhibitor in kidney transplant recipient Chen Chuanbao, Ju Chunrong, Liu Xiaoyou. Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510145, China

Corresponding author: Liu Xiaoyou, Email: liuxy@gzhmu.edu.cn

【 Abstract 】 Kidney transplant recipient (KTR) faces significant challenges in long-term survival, with the incidence of post-transplant malignancies being 2 to 3 times higher than that of the general population, making it the second leading cause of death in KTR. Immune checkpoint inhibitors (ICI) represent an important breakthrough in malignancy treatment, significantly improving the prognosis of some malignancy patients by blocking co-inhibitory signaling molecules and activating T lymphocyte activity. However, due to concerns about the risk of rejection, solid organ transplant recipients, including KTR, are usually excluded from ICI clinical trials. Existing evidence shows that the incidence of rejection during ICI treatment can be as high as 40%-50%, with the specific mechanisms not yet clear. Therefore, how to enable KTR to effectively benefit from the anti-tumor effects of ICI while avoiding rejection is crucial. This article focuses on the core contradiction of ICI in the treatment of post-transplant malignancies in KTR, that is, the dual effects of activating anti-tumor immunity and inducing transplant kidney rejection. It systematically reviews the current clinical application status and challenges, and explores optimization strategies for the delicate balance between restoring anti-tumor immunity and triggering rejection.

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025222

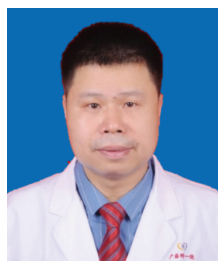
基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82470103)

作者单位: 510145 广州, 广州医科大学附属第一医院器官移植科

作者简介: 陈传宝 (ORCID 0009-0000-0392-8179), 博士, 主治医师, 研究方向为肾移植临床与基础(无管肾移植、常温机械灌注), Email: gykt2023@gzhmu.edu.cn

通信作者: 刘小友 (ORCID 0009-0001-3446-8512), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植临床与基础(无管肾移植、AMR临床与基础研究), Email: liuxy@gzhmu.edu.cn

【 Key words 】 Immune checkpoint inhibitor; Kidney transplantation; Post-transplantation malignancy; Acute rejection; Programmed cell death protein 1; Programmed cell death ligand 1; Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; Post transplant lymphoproliferative disorder



作者简介:刘小友, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。现任广州医科大学附属第一医院器官移植科和泌尿外科副主任。从事肾移植工作 20 余年, 2017 年入职广州医科大学附属第一医院以来完成各类肾移植手术 300 余例, 包括活体肾移植、自体肾移植、肝肾联合移植及心肺肾联合移植等。主持国家级课题 1 项、省部级 5 项、市校级 3 项, 在研经费 175 万。发表论文 60 余篇 (其中 SCI 期刊论文 14 篇)。获广东省科学技术一等奖 2 项、军队医疗成果一等奖 1 项。兼任中国医院协会器官获取与分配青年委员、中国人体健康科技促进会器官捐献专委会常务委员、广东省医学会器官移植分会委员等多项学术任职。

慢性肾病在全球流行率逐步增加, 尤其在低收入和中等收入国家中表现尤为突出, 全球有约 8 亿人受影响^[1]。其中, 终末期肾病通过肾移植显著改善患者的生活质量、延长生存时间, 减少长期透析的并发症和经济负担, 是终末期肾病患者最佳选择^[2]。中国是肾病高负担国家, 长期面临供器官短缺问题^[3-4]。得益于国家推动和公众意识提升, 近年来器官捐献事业取得了长足进步, 年肾移植手术量已超 10 000 例, 位居全球第 2 位, 为更多终末期肾病患者带来了生的希望^[5]。

随着肾移植外科技术和围手术期管理的不断进步, 特别是免疫抑制方案的持续优化, 移植肾及肾移植受者 (kidney transplant recipient, KTR) 的短期生存率已得到显著提升^[6], 但 KTR 长期生存仍面临诸多挑战, 其中, 移植术后恶性肿瘤 (post-transplantation malignancy, PTM) 已成为 KTR 第 2 大死亡原因^[7]。其核心病理生理机制是 KTR 需终身使用免疫抑制药维持免疫抑制状态, 削弱了免疫监视与肿瘤清除功能^[8-9]。KTR 术后 PTM 发生率高于普通人群, 尤以非黑色素瘤皮肤癌 (鳞状细胞癌、基底细胞癌), 移植后淋巴组织增殖性疾病 (post transplant lymphoproliferative disorder, PTL) 及卡波西肉瘤为著^[8]。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的临床应用为肿瘤治疗领域带来革命性进展^[10-12]。ICI 作为靶向 T 细胞抑制性受体 [如程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)、程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen, CTLA)-4] 的单克隆抗体, 通过阻断肿瘤细胞利用这些信号通路

对 T 细胞的抑制作用, 重激活 T 细胞抗肿瘤免疫应答^[12]。在多种晚期实体瘤中, ICI 证实了显著的生存获益, 部分患者获得长期缓解^[10, 13-16]。

对于实体器官移植受者, 尤其是 KTR, ICI 呈现显著的“双刃剑”特性^[17-18]。一方面, 通过激活被抑制的抗肿瘤免疫, 为 PTM 提供新的治疗方案; 另一方面, 激活的免疫系统可同时引发针对移植肾的排斥反应。临床研究显示, KTR 接受 ICI 治疗后, 移植肾排斥反应发生率高达 40%~50%^[18-19], 这类排斥反应常呈急性、快速进展性, 导致移植肾失功, 甚至威胁患者生命。尽管如此, ICI 在普通肿瘤患者中的良好疗效, 也持续推动临床去探索更精准的应用策略^[20], 实现在 KTR 中的抗肿瘤效力与移植肾保护之间精细免疫平衡。

本文梳理 ICI 在肾移植 PTM 的最新治疗进展及临床挑战。基于真实世界研究证据, 展望未来 PTM 个体化免疫治疗策略, 为 KTR 合并 PTM 临床决策提供更全面的参考。

1 肾移植 PTM 发生特征

1.1 肾移植 PTM 的流行病学

KTR 长期接受免疫抑制药治疗, PTM 发生率显著高于普通人群。移植术后 15 年内 PTM 的累积发生率为 10%~15%^[21], 对年龄和性别进行调整后, 肾移植患者罹患恶性肿瘤的总体风险比普通人群高出 2~3 倍^[9]。在世界范围内, 普通人群中最常见的恶性肿瘤是乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠直肠癌^[22], 这类实体器官恶性肿瘤在 KTR 中发生率仅轻度升高。但是, 与病毒感染和免疫抑制相关的恶性肿瘤风险在

KTR 中显著增加^[8]。肾移植受者术后恶性肿瘤的发生风险随免疫抑制药使用时间的延长而增加,尤其在术后长期随访中更为显著。

1.1.1 皮肤癌 KTR 皮肤癌其发生率比普通人群高出 100 倍,并且有更高的病死率。在欧洲、澳大利亚和新西兰, KTR 皮肤癌累积发生率 >60%^[8]。以鳞状细胞癌多见,其次是基底细胞癌,与紫外线暴露和免疫抑制密切相关。

1.1.2 卡波西肉瘤 正常人群很少发病,与人类疱疹病毒 8 型感染相关,在实体器官移植受者中发生率比普通人群高 200 倍^[23]。

1.1.3 PTLD PTLD 包括一组从良性淋巴细胞增生到恶性淋巴瘤的疾病谱系,与术后 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染密切相关^[24]。对于 EBV 阴性的患者,最近一项来自挪威和丹麦的研究发现 EBV 血清阴性成人的 PTLD 两年累积发生率为 7.3%, EBV 血清阴性儿童的 PTLD 两年累积发生率为 14.1%^[25]。

1.1.4 泌尿系统肿瘤 肾移植受者特有高风险肿瘤类型,包括肾细胞癌和尿路上皮癌。肾细胞癌在 KTR 中的发生率为 0.58%~0.93%,高出普通人群 5~10 倍^[26]。值得注意的是,肾细胞癌好发于自体肾脏,可能与 KTR 自体肾获得性囊性肾病的恶性转化相关^[27]。KTR 的尿路上皮癌发生风险较普通人群明显升高^[28]。尿路上皮癌的研究存在明显异质性。一项纳入 16 项回顾性研究的 526 例患者系统评价^[28],尿路上皮癌在女性中最常见 (50.0%~91.6%),高级别和晚期 (T3~T4) 肿瘤更为普遍,不同研究报道 5 年总生存率为 16.7%~90.9%。目前仍缺乏大样本、多中心、前瞻性的临床研究证据。

1.1.5 其他实体瘤 肺癌、肝癌、结直肠癌及头颈部肿瘤发生率也较普通人群增加,但增加幅度低于上述肿瘤类型^[29]。

1.2 肾移植 PTM 的影响因素

肾移植 PTM 是多种因素作用的结果,其中免疫抑制药使用导致 KTR 持续免疫抑制,以及由此引发一些特殊类型的病毒感染是导致 KTR 术后 PTM 高发的重要原因。

1.2.1 持续免疫抑制 KTR 需终身服用免疫抑制药 (如他克莫司等),导致 CD4⁺或 CD8⁺ T 细胞功能抑制,自然杀伤细胞活性降低,对肿瘤抗原的清除能力下降,削弱了免疫系统对异常细胞的监控和清除能力,从而增加恶性肿瘤风险^[8-9, 26]。

1.2.2 病毒感染 KTR 更容易感染各类病毒,如 EBV、人类疱疹病毒 8 型、人类疱疹病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒等病毒感染与肾移植 PTLD、卡波西肉瘤、肝癌等发生密切相关^[23-24, 30-32]。

1.2.3 免疫抑制药的致癌效应 部分免疫抑制药如硫唑嘌呤可增加紫外线诱导 DNA 损伤风险。环孢素和他克莫司则通过促进转化生长因子-β 表达,刺激肿瘤血管生成和转移,均可能直接导致肿瘤的发生^[33]。

1.3 肾移植 PTM 的治疗

肾移植 PTM 治疗的核心挑战在于如何平衡免疫抑制与抗肿瘤之间的矛盾。KTR 肿瘤还面临诊断时间晚导致预后不佳、肿瘤高复发率以及多原发癌生物异质性问题^[34]。PTM 的治疗需结合患者免疫状态、肿瘤特征及移植肾功能,通过多学科协作制定个体化策略以优化疗效与移植物存活的双重目标。

1.3.1 手术治疗 对于实体肿瘤 (如膀胱癌、肾癌、输尿管癌),根治性手术切除是首选治疗方法,尤其是局限性肿瘤^[35]。手术切除后部分患者可实现无复发且移植肾功能正常。

1.3.2 化学药物与靶向治疗 血液系统肿瘤 (如淋巴瘤) 主要采用化学药物治疗 (化疗),效果良好。晚期肾癌则结合靶向治疗 (如酪氨酸激酶抑制剂) 和新型免疫治疗 (如 PD-1/PD-L1 抑制剂),疗效有所改善^[35]。

1.3.3 免疫抑制药调整 在 PTM 治疗中面临的一个独特挑战,目前尚未形成统一的共识。其核心在于精准平衡免疫抑制强度,终极目标是实现既减少肿瘤进展风险,又避免移植肾排斥反应^[34]。

1.3.4 定期筛查与早期诊断 肿瘤的定期筛查、早期诊断与早期治疗,有助于提高 PTM 治疗的效果^[34]。定期影像学检查和宏基因组下一代测序技术在肿瘤和感染的早期筛查中发挥重要作用。

2 ICI 的作用机制及抗肿瘤效果

2.1 ICI 的作用机制

ICI 主要机制是通过阻断 T 细胞抑制信号通路,增强机体抗肿瘤免疫应答,在实体肿瘤治疗中显示了显著疗效^[15]。主要的免疫检查点包括 PD-1/PD-L1 通路和 CTLA-4 通路^[15]。PD-1/PD-L1 通路通过抑制 T 细胞活化和增殖,限制过度免疫反应以维持免疫稳态。然而,肿瘤细胞常通过上调 PD-L1 表达以逃避免疫监视。PD-1 抑制剂 (如纳武利尤单抗、普雷米

单抗)通过阻断 PD-1/PD-L1 结合,恢复 T 细胞抗肿瘤活性。类似地,CTLA-4 抑制剂(如伊匹单抗)通过阻断 CTLA-4 与 B7 分子的结合,促进 T 细胞活化和增殖^[15,36]。

2.2 ICI 在普通肿瘤人群中的应用疗效

2011 年,第一个 ICI 抗体——伊匹单抗(靶向 CTLA-4)获得授权应用。随后,靶向 PD1(帕博利珠单抗和纳武利尤单抗)和 PD-L1(阿特珠单抗和度伐利尤单抗)的单克隆抗体迅速被开发。抗 PD-1/PD-L1 抗体已成为最广泛使用的抗肿瘤免疫疗法。ICI 单线药物或与化疗联合用药已经作为约 50 种肿瘤类型的一线或二线治疗。有 3 000 多项正在进行的临床试验在评估 ICI,约占 2/3 的肿瘤学研究^[37]。

ICI 在多种实体瘤应用中均取得良好疗效^[10,37]。例如,在晚期黑色素瘤中,PD-1 抑制剂将 5 年生存率从化疗时代的 5% 提高至 30%~40%;在非小细胞肺癌中,与化疗组相比,ICI 显著延长了无进展生存期和总生存期^[10,14]。此外,ICI 在肾细胞癌、肝癌和头颈部鳞癌等实体瘤中也表现出持久的抗肿瘤效应^[37]。最新临床研究采用 ICI 的联合疗法(如抗 PD-1 联合抗 CTLA-4 抗体),与单线药物相比进一步提高了肿瘤治疗效果^[10]。

3 ICI 在肾移植 PTM 中的临床应用

KTR 应用 ICI 的证据主要源于病例报告及系统评价为主,目前也有小样本的前瞻性研究结果。总体来说,在 KTR 人群中应用 ICI 治疗 PTM 的肿瘤缓解率结果不一致,术后排斥反应发生率较高。一项采用美国食品与药品监督管理局数据库的真实世界研究,分析从 2011 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日期间由 ICI 治疗的 KTR 病例报告共 99 例,并进行了不相称性分析以评估 ICI 与 KTR 的相关性^[38]。52.9% 患者是恶性黑色素瘤,ICI 使用后的中位起效时间为 22 d,ICI 停药率高达 78.0%,总体病死率为 29.3%,ICI 不良事件发生与 KTR 之间存在显著的相关性且 PD-1 最为突出。

3.1 ICI 在肾移植 PTM 的临床疗效探索

2025 年一项大样本的系统分析研究^[39],共纳入 343 例接受 ICI 治疗的实体器官移植受者,其中 KTR 比例为 70.9%。3 年肿瘤相关病死率为 52.8%,1 年急性排斥反应发生率为 36.2%,移植物丢失率为 18.4%。皮肤鳞癌患者客观缓解率最高,达到 61.0%,

其肿瘤病死及排斥反应发生风险均低于黑色素瘤和实体器官癌患者。2020 年一项系统分析同样证实了较高排斥反应发生率^[40],该研究共纳入 83 例患者,其中包括肾移植 53 例。2/3 病例接受了抗 PD-L1 治疗,15.7% 接受了抗 CTLA-4 治疗,10.8% 接受联合疗法。中位生存期为 36 周,39.8% 的患者发生了移植物排斥反应,且 71.0% 的病例发展为终末期器官衰竭。在观察期内仅 19.3% 的病例存活,未发生排斥反应和肿瘤发展。

Murakami 等^[18]进行了一项大规模多中心的回顾性临床研究,研究纳入 69 例 KTR,评估应用 ICI 的安全性和有效性。同样地,ICI 利于肿瘤结局改善,但急性移植物排斥反应发生风险高达 42%。其中 14 例通过肾活组织检查确认:7 例为 T 细胞和抗体介导的混合排斥反应,7 例为 T 细胞介导的排斥反应。大多数排斥反应事件(80.0%)发生在 ICI 治疗开始后的前 2 个月内。在使用大剂量糖皮质激素和免疫球蛋白的治疗后,19 例患者(65.5%)移植肾失功并恢复透析。2020 年,Venkatachalam 等^[41]报道了 6 例 KTR 使用 ICI 的回顾性研究,发现仅 1 例患者肿瘤缓解,但 3 例出现急性排斥反应,其中 2 例移植肾失功。

目前回顾性研究及系统性评价的研究结果均提示,ICI 在 KTR 中的应用虽然利于肿瘤的控制及生存时间的延长,但较高的排斥反应发生率和移植物丢失率极大限制了临床应用。在扩大 ICI 在 KTR 中的使用前,识别、预测排斥反应发生风险的因素和疾病预期反应率是至关重要的。

3.2 ICI 在肾移植 PTM 的前瞻性研究疗效

由于 ICI 在 KTR 中表现“双刃剑”的特性,目前回顾性临床研究的结果令人失望,KTR 长期被排除在 ICI 临床试验外。近年来在 KTR 人群中也启动了 ICI 的前瞻性研究。

2022 年,Carroll 等^[17]在 KTR 人群中发表了第一项关于应用 ICI 的多中心、单臂临床研究。KTR 接受 ICI 治疗前,均维持原来的免疫抑制方案。由于新型冠状病毒肺炎大流行中止了试验,研究仅纳入了 17 例患有皮肤癌或实体瘤的患者,结果发现 KTR 对纳武利尤单抗的反应率与普通人群相似,同时保持较低的排斥反应发生率(11.8%),其中 1 例患者出现排斥反应后成功治愈。这也是目前临床效果最好的一项前瞻性研究。而 Schenk 等^[42]在 2024 年发表的一项前瞻性临床研究结果并不理想。研究共纳入 8 例患

有晚期黑色素瘤或基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌或梅克尔细胞癌的成年 KTR，患者均接受了纳武利尤单抗治疗，且在疾病进展的情况下增加一个疗程的纳武利尤单抗，并额外增加 4 剂伊匹单抗治疗。免疫抑制方案采用他克莫司+泼尼松的二联治疗。8 例 KTR 采用首疗程纳武利尤单抗治疗后均发生肿瘤进展，追加治疗后（6 例）有 2 例缓解，4 例仍发生肿瘤进展。3 例患者出现排斥反应，2 例为混合性排斥反应，1 例为细胞排斥反应，共有 3 例移植肾失功。研究认为他克莫司和泼尼松双重治疗不能防止移植排斥反应的发生，并且可能会减弱抗肿瘤反应。

前瞻性临床研究结果差异很大，可能与纳入患者的种群、肿瘤类型、免疫状态评估、免疫抑制方案等多因素密切相关。且现有的前瞻性研究样本量较少，循证医学证据不强，还需要进行多中心、大样本的前瞻性研究，来确定 ICI 在 KTR 中的优化方案，达到改善患者肿瘤治疗预后的最佳免疫抑制策略。

3.3 ICI 在肾移植 PTM 中的应用新策略

ICI 在 KTR 中的免疫病理生理学是一个复杂的相互作用，涉及受者免疫系统、肾移植植物以及这些单克隆抗体对免疫反应调节的影响。避免潜在排斥反应与肿瘤疾病进展之间的平衡尚不明确，ICI 在 KTR 中可能导致排斥反应过程的主要因素包括：（1）通过 PD-1/PD-L1 阻断在移植植物部位重新激活预处理同种反应性 T 细胞；（2）通过重新激活静止 T 细胞激活全身炎症反应；（3）可能发展出新的 T 淋巴细胞，这些细胞识别肿瘤特异性抗原，与移植物的同种异体肽共享（交叉反应）；（4）调节性 T 细胞功能丧失^[19]。近年来，针对 ICI 在肾移植受者中的应用，学者们提出了一系列创新策略以实现抗肿瘤与抗排斥反应的免疫平衡。

3.3.1 免疫抑制方案优化 肾移植术后免疫抑制方案往往会直接影响肾移植 PTM 的发生以及 ICI 治疗的效果。在使用抗胸腺细胞球蛋白进行诱导治疗的 KTR 中，PTLD 发生风险增加，而采用利妥昔单抗与术后 PTLT 风险减少相关^[25]。

ICI 联合低剂量免疫抑制药在特定肾移植受者显示了潜在应用价值。在 PTM 中，免疫维持治疗采用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂和糖皮质激素或保留低剂量钙调磷酸酶抑制剂联合 mTOR 抑制剂均显示了较少的排斥反应风险和更好的肿瘤缓解疗效^[39]。研究发

现与使用钙调磷酸酶抑制剂相比，使用 mTOR 抑制剂治疗的患者表达更多的 PD-1 和 CTLA-4^[43]，改善了 ICI 疗效并减少排斥反应发生率。而在晚期皮肤鳞状细胞癌患者中，ICI 与最小化使用钙调磷酸酶抑制剂和糖皮质激素联合使用也是安全有效的^[44]。

3.3.2 免疫微环境重塑 白细胞介素（interleukin, IL）-6 抑制剂（如托珠单抗）通过抑制重要的炎症因子 IL-6 实现抗炎作用，不仅在 KTR 术后排斥反应中取得较好的效果^[45]，而且已被证明在减轻肿瘤症状和防止肿瘤生长方面也有效^[46]。目前研究显示，IL-6 抑制剂可以通过增强细胞毒性 T 细胞的抗癌能力来提高 ICI 的抗癌疗效^[47]。在 KTR 需要使用 ICI 时联合使用 IL-6 抑制剂，可能更好地改善抗肿瘤效果并减少排斥反应发生风险。

ICI 通过重新激活了预先存在的抗肿瘤免疫，在具有高浸润 CD8⁺ T 细胞和（或）高突变的免疫学“热”肿瘤如黑色素瘤或非小细胞肺癌，表现出良好的临床反应，而大多数肿瘤患者对 ICI 的反应仍不充分^[48-49]。肿瘤细胞可以分泌转化生长因子-β 或增加免疫检查点分子（如 PD-L1）的表达，使得肿瘤微环境呈免疫抑制状态，联合局部放射治疗（放疗）手段可能会增强这些效应^[50]，提高 ICI 疗效。热疗作为目前肿瘤治疗的一个热点方法，在局部肿瘤控制（如恶性黑色素瘤）和患者存活（如软组织肉瘤），添加热疗具有显著的益处^[51-52]，未来应该对放疗联合热疗和 ICI 进行临床测试^[53]。在体外建立的小鼠肿瘤模型中，通过高剂量放疗和 PD-1 阻断结合治疗可显著抑制肿瘤生长和延长小鼠存活时间^[54]。联合治疗组小鼠肿瘤中观察到 T 淋巴细胞浸润增加，尤其是 CD3⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞。多模式的联合方案，通过改变肿瘤免疫微环境改善治疗效果，为肾移植 PTM 治疗提供了新方向。

3.3.3 新型 ICI 的开发 除了常用的 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 外，新型免疫检查点如淋巴细胞活化基因 3（lymphocyte-activation gene 3, LAG3）、抗 T 细胞免疫受体 Ig 和 ITIM 结构域和 T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 等正在探索中^[55-57]。LAG-3 是一种由多种免疫细胞表达的共抑制受体，目前在肾移植动物模型中发现，在肾移植排斥反应小鼠模型中 LAG3^{-/-} 受体迅速发生排斥反应，移植植物浸润自然杀伤细胞的数量和促炎功能明显增加，组织学特征为抗体介导的排斥反应。受体 B 细胞耗竭能显著延长 LAG3^{-/-} 受体存

活时间。LAG3 是预防和治疗抗体介导的排斥反应的潜在治疗靶点, 这些新型的免疫检查点的发现及药物的开发, 可能为未来带来肿瘤反应更好且排斥反应发生率更低的新颖 ICI。

3.3.4 新型生物标志物的开发与免疫监测 如果能够通过非侵入性生物标志物来预测每例患者在开始 ICI 治疗后发生移植物排斥反应的风险, 从而实现个体化治疗方案。在接受抗 PD-1 治疗的患者出现排斥反应之前, 血浆中供体衍生游离循环 DNA 水平会升高^[42, 58]。在 Schenk 等^[42]报道两例患者在接受 ICI 治疗期间出现的供体衍生游离循环 DNA 升高比肌酐升高早 10~15 d 时发现移植物排斥反应。另外一个生物标志物是尿液中 CXC 趋化因子配体 (CXC chemokine ligand, CXCL) 10 水平, 虽然目前研究数据有限, 但 ICI 治疗前尿液中 CXCL10 水平的升高可以预测早期异体移植排斥反应^[17]。最近还有研究利用多组学数据结合药物警戒数据, 评估不同肿瘤类型中多组学因素与不良反应报告之间的关系。通过建立淋巴细胞胞浆蛋白 1 和二磷酸腺苷依赖性葡萄糖激酶的生物标志物双变量回归模型, 以预测接受 ICI 治疗患者的免疫反应^[59]。通过密切免疫监测和生物标志物的早期预警, 可以大大减少 ICI 引起的排斥反应发生风险, 提高 KTR 人群使用的安全性。

4 小 结

肾移植是终末期肾病患者的最佳选择, 但 PTM 显著威胁 KTR 长期生存。ICI 虽具抗肿瘤潜力, 但其引发的移植肾排斥反应发生风险限制了应用。近年来, 低剂量 ICI、联合 mTOR 抑制剂、新型检查点靶点及免疫监测技术等研究进展为实现抗肿瘤与抗排斥反应的平衡提供了希望。未来, 通过整合基因组学、免疫组学和人工智能 (如机器学习预测排斥反应发生风险) 以优化 ICI 与免疫抑制药联用的个体化治疗策略, 以及加强肾移植、肿瘤及免疫学专家的多学科协作, 建立多中心临床研究评估长期疗效与安全性, ICI 有望在肾移植受者中实现更安全、有效的应用, 为提升受者生存质量与延长寿命带来新机遇。

参考文献:

- [1] FRANCIS A, HARHAY M N, ONG A C M, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(7): 473-485. DOI: 10.1038/s41581-024-00820-6.
- [2] DE BOER S E, KNOBBE T J, KREMER D, et al. Kidney transplantation improves health-related quality of life in older recipients[J]. *Transpl Int*, 2024, 37: 12071. DOI: 10.3389/ti.2024.12071.
- [3] WANG L, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6817.
- [4] HUANG J, MAO Y, WANG Y, et al. Modernization of the organ transplantation program in China[J]. *Transplantation*, 2008, 86(12): 1649-1652. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181926189.
- [5] ZHAO H T, ZHENG S S, FAN J, et al. New chapter in reform and development of organ donation and transplantation in China: embracing past, grounding in national conditions, upholding steadfast belief, and looking forward to future[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(1): 6-13. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.11.007.
- [6] PRUETT T L, MARTIN P, GUPTA D. Outcomes of kidneys used for transplantation: an analysis of survival and function[J]. *Front Transplant*, 2024, 3: 1335999. DOI: 10.3389/fitra.2024.1335999.
- [7] KRYNITZ B, EDGREN G, LINDELÖF B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(6): 1429-1438. DOI: 10.1002/ijc.27765.
- [8] AL-ADRA D, AL-QAOU D, FOWLER K, et al. De novo malignancies after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(3): 434-443. DOI: 10.2215/CJN.14570920.
- [9] MASSICOTTE-AZARNIOUCH D, NOEL J A, KNOLL G A. Epidemiology of cancer in kidney transplant recipients[J]. *Semin Nephrol*, 2024, 44(1): 151494. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2024.151494.
- [10] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535-1546. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
- [11] 付强, 卢钟琦, 常颖, 等. 免疫检查点及抑制剂抗肿瘤作用的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(2): 288-293. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2025.02.020.
- [12] FU Q, LU Z Q, CHANG Y, et al. Research progress on the antitumor effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Pract Med*, 2025, 41(2): 288-293. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2025.02.020.
- [13] 公磊, 邓增华, 任哲, 等. 肝细胞癌免疫治疗进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2025, 40(5): 347-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20250423-00245.
- [14] GONG L, DENG Z H, REN Z T, et al. Progress in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 40(5): 347-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20250423-00245.
- [15] 周涛, 毛书奇, 陆才德. 肝细胞癌免疫分型研究进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2024, 39(5): 399-404. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20240528-00386.
- [16] ZHOU T, MAO S Q, LU C D. Research progress on immunophenotyping of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 39(5): 399-404. DOI: 10.3760/

- cma.j.cn113855-20240528-00386.
- [14] ROBERT C, GROB J J, STROYAKOVSKIY D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 626-636. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059.
- [15] SUN Q, HONG Z, ZHANG C, et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 320. DOI: 10.1038/s41392-023-01522-4.
- [16] 张雨娇, 梅伟健. 免疫检查点抑制剂治疗实体瘤的标志性成果[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(2): 272-277. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.02.025.
- ZHANG Y Q, MEI W J. Landmark achievements in treating solid tumors with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Pract Med*, 2024, 40(2): 272-277. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.02.025.
- [17] CARROLL R P, BOYER M, GEBSKI V, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1078-1086. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00368-0.
- [18] MURAKAMI N, MULVANEY P, DANESH M, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 196-205. DOI: 10.1016/j.kint.2020.12.015.
- [19] VAN MEERHAEGHE T, MURAKAMI N, LE MOINE A, et al. Fine-tuning tumor- and allo-immunity: advances in the use of immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(4): sfac061. DOI: 10.1093/cjk/sfae061.
- [20] ADAM B A, MURAKAMI N, REID G, et al. Gene expression profiling in kidney transplants with immune checkpoint inhibitor-associated adverse events[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(9): 1376-1386. DOI: 10.2215/CJN.00920121.
- [21] ZHANG J, MA L, XIE Z, et al. Epidemiology of post-transplant malignancy in Chinese renal transplant recipients: a single-center experience and literature review[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 32. DOI: 10.1007/s12032-014-0032-6.
- [22] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [23] DALLA PRIA A, USHIRO-LUMB I, BOWER M. Clinical management of human herpesvirus-8-related illnesses in solid organ transplant recipients[J]. *J Infect*, 2025, 90(2): 106366. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106366.
- [24] POTLURI V S, ZHANG S, SCHAUBEL D E, et al. The association of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus with outcomes after kidney transplantation: a retrospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2025, 178(2): 157-166. DOI: 10.7326/ANNALS-24-00165.
- [25] LUDVIGSEN L U P, ÅSBERG A, SPETALEN S, et al. Risk and prognosis of posttransplant lymphoproliferative disease in Epstein-Barr virus-seronegative kidney transplant recipients - an observational cohort study from Norway and western Denmark[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(7): 1547-1560. DOI: 10.1016/j.ajt.2025.01.035.
- [26] OKUMI M, INOUE Y, MIYASHITA M, et al. Genitourinary malignancies in kidney transplant recipients[J]. *Int J Urol*, 2024, 31(12): 1321-1329. DOI: 10.1111/iju.15588.
- [27] SCHWARZ A, VATANDASLAR S, MERKEL S, et al. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(4): 750-756. DOI: 10.2215/CJN.03661106.
- [28] PIANA A, LÓPEZ-ABAD A, LANZILLOTTA B, et al. Systematic review on upper urinary tract carcinoma in kidney transplant recipients[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(11): 3927. DOI: 10.3390/jcm14113927.
- [29] BLOSSER C D, HABER G, ENGELS E A. Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6): 1430-1438. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.018.
- [30] HILLEN C, SACHS C, JAEGER A, et al. Anogenital high-risk HPV prevalence and screening considerations in female transplant recipients: a cross-sectional study[J]. *BMC Womens Health*, 2025, 25(1): 290. DOI: 10.1186/s12905-025-03813-0.
- [31] TSAI Y L, CHUNG M H, LIN N C, et al. The risk factors and clinical outcomes in hepatitis B seropositive and seronegative renal transplant patients[J]. *Am J Nephrol*, 2024, 55(4): 477-486. DOI: 10.1159/000538231.
- [32] FRANCO A, MORESO F, SOLÀ-PORTA E, et al. Outcome of kidney transplants from viremic and non-viremic hepatitis C virus positive donors into negative recipients: results of the Spanish registry[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1773. DOI: 10.3390/jcm12051773.
- [33] SAPIR-PICHHADZE R, LAPRISE C, BEAUCHAMP M E, et al. Immunosuppression and cancer risk in kidney transplant recipients: a retrospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(12): 2043-2053. DOI: 10.1002/ijc.34875.
- [34] BIGOTTE VIEIRA M, ARAI H, NICOLAU C, et al. Cancer screening and cancer treatment in kidney transplant recipients[J]. *Kidney360*, 2024, 5(10): 1569-1583. DOI: 10.34067/KID.0000000000000545.
- [35] MINKOVICH M, WONG R B K, FAMURE O, et al. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients: incidence, trends, clinical management & outcomes[J]. *World J Urol*, 2023, 41(9): 2389-2395. DOI: 10.1007/s00345-023-04495-9.
- [36] LI Z R, WANG Y F, ZUO C R, et al. Unlocking the potential of immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 863. DOI: 10.1186/s12885-025-14264-z.
- [37] YU J X, HUBBARD-LUCEY V M, TANG J. Immunoncology drug development goes global[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 899-900. DOI: 10.1038/d41573-019-00167-9.
- [38] WU J, HUANG J, ZHU J, et al. Immune checkpoint inhibitors increase the risk of kidney transplant rejection: a real-world pharmacovigilance study[J]. *Expert Opin*

- Drug Saf, 2023, 22(3): 231-235. DOI: 10.1080/14740338.2022.2110234.
- [39] SALEEM N, WANG J, REJUSO A, et al. Outcomes of solid organ transplant recipients with advanced cancers receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2025: e252374. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2374.
- [40] D'IZARNY-GARGAS T, DURRBACH A, ZAIDAN M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: a systematic review[J]. Am J Transplant, 2020, 20(9): 2457-2465. DOI: 10.1111/ajt.15811.
- [41] VENKATACHALAM K, MALONE A F, HEADY B, et al. Poor outcomes with the use of checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2020, 104(5): 1041-1047. DOI: 10.1097/TP.0000000000002914.
- [42] SCHENK K M, DEUTSCH J S, CHANDRA S, et al. Nivolumab + tacrolimus + prednisone ± ipilimumab for kidney transplant recipients with advanced cutaneous cancers[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(9): 1011-1020. DOI: 10.1200/JCO.23.01497.
- [43] SHAW B I, ESPINOSA J R, STEMPORA L, et al. Functional characteristics and phenotypic plasticity of CD57⁺PD1⁻ CD4⁺ T cells and their relationship with transplant immunosuppression[J]. J Immunol, 2021, 206(7): 1668-1676. DOI: 10.4049/jimmunol.2000736.
- [44] TSUNG I, WORDEN F P, FONTANA R J. A pilot study of checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Oncologist, 2021, 26(2): 133-138. DOI: 10.1002/onco.13539.
- [45] KANBAY M, MIZRAK B, COPUR S, et al. Targeting IL-6 in antibody-mediated kidney transplant rejection[J]. Clin Kidney J, 2025, 18(5): sfaf108. DOI: 10.1093/ckj/sfaf108.
- [46] ANDO K, TAKAHASHI F, KATO M, et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of interleukin6-expressing lung cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102436. DOI: 10.1371/journal.pone.0102436.
- [47] HUSENI M A, WANG L, KLEMENTOWICZ J E, et al. CD8⁺ T cell-intrinsic IL-6 signaling promotes resistance to anti-PD-L1 immunotherapy[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(1): 100878. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100878.
- [48] BLANK C U, HAANEN J B, RIBAS A, et al. Cancer immunology. the "cancer immunogram" [J]. Science, 2016, 352(6286): 658-660. DOI: 10.1126/science.aaf2834.
- [49] 文习之, 张晓实. 黑色素瘤个体化治疗策略: 基于新抗原的特异性免疫治疗[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(10): 1331-1337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.10.001. WEN X Z, ZHANG X S. Immunotherapy based on neoantigen: a personalized treatment strategy for melanoma[J]. J Pract Med, 2024, 40(10): 1331-1337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.10.001.
- [50] FREY B, RÜCKERT M, DELOCH L, et al. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases[J]. Immunol Rev, 2017, 280(1): 231-248. DOI: 10.1111/immr.12572.
- [51] DATTA N R, ORDÓÑEZ S G, GAUPL U S, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(9): 742-753. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
- [52] ISSELS R D, LINDNER L H, VERWEIJ J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(4): 483-492. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4996.
- [53] PELLER M, WILLERDING L, LIMMER S, et al. Surrogate MRI markers for hyperthermia-induced release of doxorubicin from thermosensitive liposomes in tumors[J]. J Control Release, 2016, 237: 138-146. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.06.035.
- [54] BOBOILA S, OKOCHI S, BANERJEE D, et al. Combining immunotherapy with high-dose radiation therapy (HDRT) significantly inhibits tumor growth in a syngeneic mouse model of high-risk neuroblastoma[J]. Heliyon, 2023, 9(6): e17399. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17399.
- [55] 周慧男, 钦可为, 周丽君. 免疫检查点 LAG-3 及其靶向药物研究现状和临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1607-1612. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.11.024. ZHOU H N, QIN K W, ZHOU L J. Current research status and clinical application progress of the immune checkpoint LAG-3 and its targeting drugs[J]. J Pract Med, 2024, 40(11): 1607-1612. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.11.024.
- [56] ZHANG P, LIU X, GU Z, et al. Targeting TIGIT for cancer immunotherapy: recent advances and future directions[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 7. DOI: 10.1186/s40364-023-00543-z.
- [57] SAUER N, JANICKA N, SZLASA W, et al. TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(11): 3405-3425. DOI: 10.1007/s00262-023-03516-1.
- [58] HURKMANS D P, VERHOEVEN J G H P, DE LEUR K, et al. Donor-derived cell-free DNA detects kidney transplant rejection during nivolumab treatment[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 182. DOI: 10.1186/s40425-019-0653-6.
- [59] JING Y, LIU J, YE Y, et al. Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4946. DOI: 10.1038/s41467-020-18742-9.

(收稿日期: 2025-08-11)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)