

2017年ATC 器官移植国际前沿热点及新进展

王祥慧

【摘要】 概述了2017年美国器官移植年会(ATC)器官移植临床及应用基础及转化医学研究前沿热点内容,包括扩大供体器官来源,丙型肝炎病毒(HCV)阳性供体供肾的利用;供体特异性抗体(DSA)、抗体介导的排斥反应(AMR)及移植肾失功风险评估和预示;去致敏、防治AMR的各类抗体应用进展;临床免疫耐受主要方案、策略及长期随访新近结果;移植免疫监测及免疫预示;移植受体相关感染防治及病毒免疫机制;异种移植进展等。

【关键词】 美国器官移植年会(ATC);供体;丙型肝炎病毒(HCV);供体特异性抗体(DSA);抗体介导的排斥反应(AMR);移植免疫;抗体;移植感染;异种移植

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0003-09



作者简介:王祥慧,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,美国Minnesota大学医学院器官移植外科访问学者。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏移植中心、器官移植中心研究室主任。兼任上海市移植免疫专业委员会主任委员、上海市医学会器官移植分会副主任委员、上海市免疫学会常务理事、中华医学会器官移植学分会委员、中国医师协会器官移植分会委员、中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植分会常务委员、中国免疫学会理事、中国生物医学工程学会透析移植学分会委员、中国研究型医院学会委员。兼任《Current Opinion in Organ Transplantation》及《Transplantation》杂志中文版特邀编委,《器官移植》杂志、《中华器官移植杂志》、《实用器官移植电子杂志》、《中华移植杂志(电子版)》编委。兼任UpToDate特邀临床顾问,中华医

学科技奖评审委员会委员,国家自然科学基金评委,上海市科学技术委员会科技项目立项评审专家。发表论文102余篇,其中SCI收录论文19篇。编写及参编移植专著17部。培养硕士及博士研究生41位。

2017年美国器官移植年会(American Transplant Congress, ATC)于4月29日至5月3日在美国芝加哥举行,来自全球5500余位移植领域相关专家、学者及专业技术人员参会,5日的学术会议展示了近1800篇论文摘要,565位讲者口头报告,展示1200多篇学术论文壁报;交流最新临床、应用基础研究及转化医学的新思路、新技术、新方法与新进展,ATC并不聚焦某一个主题,而涉及移植相关的各个领域,使多方受益^[1-2]。本文就本次大会器官移植领域(重点是肾移植)的国际前沿热点及新进展作一概述。

1 扩大供体器官来源, HCV 阳性供体供肾的利用

充分利用有可能用于移植的供体器官,是本次会议临床热点之一。既往,丙型肝炎病毒(HCV)阳性供体的供肾移植给HCV阴性的受体多不被接受,目前在美国每年有500多个HCV阳性的尸体供肾被弃用。由于近年来直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的不断问世,这一现象正在出现新的变化。美国Goldberg在大会上报道了HCV

阴性受体接受 HCV 阳性供肾移植的 THINKER 研究 (transplanting hepatitis C kidneys into negative kidney recipients, THINKER Trial, NCT02743897) 结果, 该项研究旨在评估 HCV 阳性供体供肾移植给 HCV 阴性等待者的安全性和可行性。抗 HCV 治疗方案: 供体 HCV 基因型 1 型, 1a 或 1b; 受体抗 HCV 抗体阴性, 年龄 40~65 岁, 透析及等待移植时间 ≤ 548 d; 抗 HCV 药物应用格佐普韦 (grazoprevir)、依巴司韦 (elbasvir) 或前两者药物复方 (zepatier), 治疗疗程 12 周。移植术后第 3 日全部受体核酸定量测定出 HCV; 出现阳性结果即开始 DAAs 治疗, 持续 12 周。结果发现抗病毒治疗后 HCV RNA 迅速下降, 治疗后 4 周全部受体 HCV 核酸定量均已测不出, 12 周持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR12) 率达 100%。肾移植术后 6 个月时肾功能恢复良好, HCV 感染或治疗相关不良反应较少; 非严重不良事件包括 1 例患者出现一过性新发供体特异性抗体 (de novo donor specific antibody, dnDSA), 平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 值为 1 800。研究者结论为 HCV 阴性的肾移植等待者在接受 HCV 感染供体供肾移植后, 应用直接抗 HCV 新药 zepatier, HCV 感染的治愈率非常高, 且术后 6 个月移植功能良好。因此, 在应用 DAAs 情况下, HCV 阳性供体可作为 HCV 阴性肾移植等待者安全的供肾来源。

美国 Durand 等研究团队报道了扩大供体器官池, 应用 HCV 阳性供体供肾给抗 HCV 抗体阴性受体的 EXPANDER 研究 (NCT02781649) 结果。与 THINKER 研究有所不同的是, DAAs 于移植前即开始应用, 即“优先治疗” (preemptive treatment)。入选标准包括: 供体年龄 < 50 岁, HCV RNA 阳性, 血清肌酐 $< 265.2 \mu\text{mol/L}$; 受体须年龄 > 50 岁。移植前开始接受单一剂量的 grazoprevir 或 elbasvir (GZR-EBR), 每日 1 次, 直至移植后 12 周。如果发现供体 HCV 基因型是 2 或 3 型, 加用索非布韦 (sofosbuvir); HCV RNA 监测于移植术后第 1 日开始, 然后每周 1 次持续 1 个月, 后改为每 4 周 1 次直至治疗后 12 周。结果发现, 至报告日前, 共有 8 例 HCV 阴性受体接受了 HCV 阳性供体的供肾移植, 所有供体为白种人, 平均年龄 30 岁, 女 4 例, 男 4 例, 供体 HCV RNA 定量 $< (4.6 \sim 15.0) \times 10^6$ IU/mL。受体接受治疗后, 未见有 GZR-EBR 相关的不良事件, 3 例受体术后早

期出现移植物功能延迟恢复 (DGF), 无移植肾功能失功发生。DAAs 治疗后 SVR12 率高达 100%, 研究者认为 HCV 阳性供体供肾移植给 HCV 阴性等待患者是安全可行, 接受 HCV 阳性供体供肾移植的受体在移植前后经 DAAs 治疗, 可有效预防 HCV 感染。

2 DSA、AMR 及移植肾失功风险评估和预示

纵观本次 ATC 报道显示, 供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 是导致抗体介导的排斥反应 (AMR) 的重要风险因素, 这一观点已成为共识。不同类型 DSA 预后不一, 优化多项参数可更为精准预测移植肾失功的概率。但并非所有 DSA 预后均为不良, 应重视 DSA 的动力学变化, DSA 出现后预示 AMR 风险因素主要包括结合补体 C1q 阳性 DSA、DSA 亚型 (IgG3 或 IgG4)、移植肾内出现 DSA (gDSA)、移植肾穿刺活组织检查 (活检) 提示亚临床 AMR、电镜移植肾组织病理改变 [内皮细胞肿胀、足突细胞消失、基底膜重建改造、内皮下扩张或复制和肾小管周围毛细血管基底膜多层 (peritubular capillary basement membrane multilayering, PTCBMML) > 3]、移植后 dnDSA 尤其是人类白细胞抗原 (HLA) II 类抗体 DQ、BK 病毒或巨细胞病毒 (CMV) 感染引起的 dnDSA 等。下述因素引起与会者浓厚兴趣及特别关注。

2.1 移植前预存 DSA 与 dnDSA 导致不同类型的 AMR, 长期预后显著不同

法国 Aubert 报道了肾移植前预存 DSA (pre-existing DSA) 和移植后 dnDSA 导致 AMR 的国际多中心 (2 个北美移植中心和 5 个欧洲移植中心) 长期研究结果, 共计 771 例具有移植肾活检资料的患者纳入研究。205 例患者确诊为 AMR, 其中 103 例 (50%) 是移植前预存 DSA, 102 例 (50%) 是移植后 dnDSA。移植前预存抗体组导致的 AMR 也称之为 I 型 AMR; 与 HLA I 类或 HLA II 类 DSA 均相关, AMR 发生在移植后早期多见, 多表现为肾小球炎和突出的管周毛细血管瘤。由 dnDSA 导致的 AMR 也称之为 II 型 AMR; 以 HLA II 类 DSA 较多见; AMR 多发生于移植 1 年后, 常伴有细胞性排斥反应, 更多肾间质纤维化或肾小管萎缩病变, 临床显示蛋白尿和移植肾肾小球肾病的组织病理损害增加, 肾小球炎发生率较低, 但管周毛细血管 (peritubular capillary,

PTC) Banff 评分和 C4d 沉积与预存 DSA 组相似。dnDSA 加速了患者移植肾长期纤维化的进程。长期移植肾存活率: 预存 DSA 组明显高于 dnDSA 组, 诊断 AMR 后 8 年预存 DSA 组移植肾存活率明显较高(63% 比 35%, $P < 0.001$)。在对临床、组织学、免疫学特征等进行校正后, 显示 dnDSA 特征是: (1) 发生 AMR 风险更高 [风险比 (hazard ratio, HR) = 1.82, 与预存 DSA 发生 AMR 比较]。(2) 在诊断时具有较低的估算肾小球滤过率 (evaluated glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ($HR = 3.273$, $P < 0.001$)。(3) 尿蛋白/肌酐比值高, 比值 $\geq 0.30 \text{ g/g}$ ($HR = 2.44$, $P < 0.001$)。(4) 移植肾组织病理损害更严重 ($HR = 2.25$, $P = 0.002$), 此项被认为是移植肾失功的独立确定因素。dnDSA 导致的 AMR 组患者不论采用何种治疗、诊断 AMR 的时间及诊断时移植肾损伤和纤维化程度如何, 其移植肾存活率均低于预存 DSA 组。研究团队的结论为该项研究首次评价联合比较肾移植受体预存 DSA 和 dnDSA 的长期预后, 两种类型的 DSA 导致的 AMR 有明显不同的移植肾存活率。研究者认为, 这项研究结果支持了高致敏患者经适当的预处理可以进行肾移植, 并强调移植后监测, 早期发现 dnDSA, 并且对这类患者避免实施免疫抑制剂减量或最小化的治疗策略。

2.2 HLA 抗原表位错配是 dnDSA 及移植肾失功的重要危险因素

虽然 HLA 错配尤其是 II 类抗原错配将显著增加 DSA 形成风险, 但近年来随着移植免疫抗原结构域功能分子基础的研究进展, 目前对 HLA 抗原表位 (epitope) 的错配更为重视, HLA 抗原表位被认为是发生移植免疫反应的实际关键分子部位, HLA 抗原表位错配数或评分越高, 移植后 dnDSA 的发生率越高, 且长期移植肾存活率越低。德国 Staech 等研究团队报道了有关 HLA 抗原表位错配对移植预后影响的 2 项研究结果。一项研究纳入德国 1995 年至 2015 年 2 787 例成人肾移植受体, 移植前患者无预存 DSA, 采取 HLAMatchmaker 的方法评估 dnDSA 与 HLAMatchmaker 评分的相关性, 结果显示 HLAMatchmaker 方法对 HLA 抗原表位错配的分析, 对 dnDSA 有很强的预测价值, 并且不依赖 HLA 抗原错配。基于 HLA 抗原表位匹配的器官分配策略可能改善了实际供受体的免疫配合度, 较小量的免疫原性使 dnDSA 发生率降低, 从而改善了移植肾长期存

活。另一项研究对上述 2 787 例同样的成人肾移植受体, 应用预测间接识别的 HLA 抗原表位 (predicted indirectly recognizable HLA epitopes, PIRCHE) 评分分析, 预示肾移植术后预后, 结果显示 PIRCHE 评分越高尤其是 HLA-DR, DQ 抗原表位的高度错配 (PIRCHE 高评分) 强烈预示肾移植术后 dnDSA 发生 ($P < 0.001$), 以及长期移植肾功能不良 ($P < 0.001$), 多元回归分析显示是独立预测因子, 且不依赖于 HLA 抗原错配和 HLAMatchmaker 评分。PIRCHE 评分有助于肾移植临床精确识别可接受的 HLA 错配, 既充分利用供肾又有利于减少移植后 dnDSA 产生。

美国 Chakola 等研究者在 ATC 上也报道了 HLA-DQ 表位错配与肾移植术后急性排斥反应 (AR) 密切相关 (157 例), HLA-DQ 8 个表位错配显著增加了移植肾 AR 发生的风险 [比值比 (odds ratio, OR) = 2.1, 95% 可信区间 (CI) 0.81~5.41, $P = 0.013$]; 经校正了年龄、性别和移植类型, 显示 HLA-DQ 表位的错配增加了 AR 风险达 3.9 倍。澳大利亚 Sypek 研究团队报道了儿童肾移植受体 HLA 抗原表位错配对移植肾功能的长期影响 (150 例), 平均随访时间 10.8 年, 研究结果显示, 儿童肾移植 HLA 表位的错配同样对移植肾功能预后不良, 以及与 dnDSA 产生和再次肾移植率均有显著关系。

2.3 基础免疫抑制剂不足增加 dnDSA 及移植肾失功的风险

美国 Davis 等对 562 例肾移植受体的研究结果显示, 1 年内他克莫司 (FK506) 平均血药谷浓度 $< 7 \text{ ng/mL}$ 将显著增加 dnDSA 发生风险; 6 个月内 FK506 血药谷浓度越低, 发生 dnDSA 的风险就越高, FK506 血药浓度 < 6 、5、4、3 ng/mL 时, DSA 发生的 OR 值分别为 2.58、3.14、3.76、5.24 ($P < 0.001$, $P = 0.003$ 、0.003、0.028); 综合分析, 以 FK506 为基础的免疫抑制方案可降低 dnDSA 发生风险 ($HR = 0.47$, $P = 0.023$)。也有多位研究者研究结果表明, 肾移植受体免疫抑制剂减量与 DSA 的产生显著相关, 并且优化麦考酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物用量及血药浓度曲线下面积 (area under curve, AUC), 可减少 DSA 尤其是 HLA II 类抗体的产生。

2.4 多维度预测评估移植肾失功风险的整合评分系统

单一因素分析评估远远不能满足精准预示移植肾功能失功风险; 在本次移植年会上, 法国 Loupy 报道了国际多中心研究结果, 由 Loupy 领衔的巴黎工作组

研究团队,建立了肾移植受体移植物失功风险的多维度预测整合评估系统(integrative Box, iBox)模型,共计纳入 4 344 例于 2002 年至 2014 年间行肾移植术的受体,研究包括了国际间 7 个欧洲移植中心,2 个北美移植中心。iBox 评分系统显示更为全面分析了供体或受体基线特征、移植手术资料、术后免疫抑制方案、排斥反应及疾病复发等多维数据,评价指标还包括了肾移植术后 1 年时行移植肾活检病理及移植肾功能状况。结果显示,移植肾间质纤维化或肾小管萎缩、移植肾损伤状态(微血管炎及 C4d 沉积)、移植肾功能(术后 1 年时的 eGFR 及尿蛋白/肌酐比值)、DSA 是否为阳性及其 MFI 值等 7 项参数是术后 7 年移植肾失功的独立危险因素。iBox 评分系统对移植肾失功风险的预测价值已在欧洲及北美肾移植受体中得到验证,且可对接受不同免疫抑制方案的肾移植受体移植物丢失风险进行有效的预测。不同肾移植受体应用 iBox 系统评估的实际远期效果有待扩大样本进一步验证。

3 去致敏、防治 AMR 的各类抗体应用进展

去致敏、防治 AMR 的新抗体及药物正在移植临床不断探索及尝试应用,基于本次会议报告的临床应用成功与失败结果,强烈提示移植免疫信号通路及分子靶点的多样性、多途径及个体自身免疫网络“补偿性调节”与免疫平衡机制,在治疗中不应忽视,临床抗体治疗不宜单独使用,而应联合应用并优化组合。

3.1 第 2 代抗 CD20 抗体

综观会议报告显示,虽然利妥昔单抗(rituximab, 美罗华)目前仍是肾移植受体 AMR 防治的基础用药,但仍有一部分患者治疗效果不理想,其原因可能与 B 细胞阻断不完全所致。通过基因工程技术研制的第 2 代抗 CD20 抗体奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)正应用于临床试验,obinutuzumab 是近 10 年来第 1 个被美国食品和药品监督管理局(FDA)调研用来作为脱敏治疗的药物;未来有望用于肾移植临床。第 2 代抗 CD20 抗体针对的是未成熟 B 细胞和成熟 B 细胞表面的 CD20 II 型抗原表位(type II epitope of the CD20 antigen),而第 1 代抗 CD20 抗体(rituximab)针对的是 I 型抗原表位。临床研究显示,第 2 代抗 CD20 抗体对 B 细胞清除效果更强。美国 Redfield 报道了对 24 例高致敏患者应用 obinutuzumab 辅助大剂量静

脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)的脱敏治疗初步研究结果,治疗后第 3 周时,100% (24/24) 患者和 87.5% (21/24) 患者外周血 B 细胞计数分别低于不同方法的检测下限[普通流式细胞仪(flow cytometer, FC)检测下限为 20/ μ L;高敏流式细胞仪(high sensitivity flow cytometer, HSFC)检测下限为 0.441/ μ L],接受治疗的患者耐受性良好,治疗随访结果的数据尚在进一步整理中。

3.2 白细胞介素 -6 受体拮抗剂

白细胞介素(IL)-6 是参与 B 细胞向分泌 IgG 的浆细胞分化过程中的关键细胞因子,同时其可以刺激辅助性 T (T helper, Th) 17 细胞的增殖和抑制调节性 T 细胞(Treg)的产生,目前认为是 AMR 防治的重要关键靶点。托珠单抗(tocilizumab, TCZ)作为 IL-6 受体拮抗剂(IL-6 receptor antagonist, IL-6 RA)目前正应用于移植临床。美国 Jordan 报道对 10 例 HLA 高致敏患者在接受标准脱敏治疗方案 IVIG+ 第 1 代抗 CD20 抗体 ± 血浆置换失败后,应用 TCZ 的治疗结果:10 例患者中有 2 例不符合研究要求退出实验,8 例患者的 DSA 水平治疗后均显著下降,最终有 5 例患者接受了肾移植手术,传统去致敏治疗(第 1 次治疗开始)至肾移植的平均时间为(25.0 ± 10.5)个月,而应用 TCZ 后至肾移植的时间显著缩短平均为(8.1 ± 5.4)个月。术后 6 个月的程序性活检均未见 AMR, DSA 强度及数量显著下降,术后 12 个月 DSA 下降更显著,且移植肾功能良好[eGFR (60 ± 25) mL/(min·1.73m²)]。研究者认为 TCZ+IVIG 的治疗方案为肾移植患者去致敏治疗提供了一个新的安全有效的治疗选择。

美国 Choi 等报道尝试应用 IL-6RA (TCZ) 治疗慢性 AMR (cAMR) 合并有移植肾小球病(transplant glomerulopathy, TG) 的高致敏肾移植患者的临床研究结果。共计有 52 例 cAMR 患者合并有移植肾活检提示 TG 和高强度 DSA, 接受了 TCZ 4~8 mg/kg, 每月 1 次, 共 3~25 剂, 随访时间 4 年。结果从肾移植到发现 cAMR 合并 TG, 开始 TCZ 应用的平均时间是(5.75 ± 4.60)年, TCZ 应用后 4 年移植肾功能维持稳定, DSA (主要为 HLA II 类抗体) 强度无明显减少, 但部分患者显示 C4d 沉积显著减少 ($P=0.0318$), 以及肾小球炎和管周毛细血管炎显著减少 ($P=0.0175$)。8 例患者出现低免疫球蛋白血症, 给予每月应用 IVIG 治疗, 感染和心血管并发症少见。cAMR 诊断后 6 年

的人、肾存活率为 93.8% 和 80.5%，TCZ 治疗组移植肾存活率显著优于传统方法治疗组。研究者认为，未来尝试 TCZ 与其它药物的优化组合改善 cAMR 的长期预后可能是一种有希望的新的治疗选择。

3.3 蛋白酶体抑制剂

传统的蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor, PI) 硼替佐米 (bortezomib) 作为移植受体去致敏及 AMR 治疗的基础用药，已经显示出对 HLA 抗体水平的减少差异很大，并常常伴随治疗停药后一些个体抗体反弹等不同的变化；有些患者即使增加剂量及疗程依然治疗无效，这些现象的生物学机制有待深入研究。美国 Lichvar 等报道 PI 治疗 AMR 和混合型急性排斥反应 (mixed acute rejection, MAR) 不同类别的研究结果。PI 治疗方案：单一剂量 rituximab (375 mg/m^2) + 血浆置换 (共 4 次) + bortezomib (1.3 mg/m^2 , 共 4 次)。总计 109 例肾移植患者纳入研究，其中早期 AMR (early AMR, EAMR) 40 例，早期 MAR (early MAR, EMAR) 9 例，晚期 AMR (late AMR, LAMR) 20 例，晚期 MAR (late MAR, LMAR) 39 例，女性患者占 58%，白种人占 68.8%，平均年龄 44.1 岁。PI 治疗后不同类别的患者 DSA 相对抗体强度变化不同，分别为 EAMR 减少 89.9%，EMAR 减少 51.9%，LAMR 减少 36.3% 以及 LMAR 减少 30.9% ($P < 0.001$)。研究者认为，应用 PI 治疗 AMR 患者，EAMR 和 EMAR 效果较明显，显著优于 LAMR 和 LMAR。HLA II 类的 DSA，尤其是 HLA DQ 患者移植肾存活率更差。应用 PI 为基础的治疗后 DSA 相对抗体强度减弱 $>50\%$ 的患者较 PI 治疗后相对抗体强度减弱 $<50\%$ 的患者移植肾存活率更佳。

综观会议报道，新一代 PI 卡非佐米 (carfizomib, CFZ) 正在进入移植临床。美国 Tremblay 报道了应用 CFZ 为基础的新去致敏方案前瞻性 II 期临床试验结果。CFZ 被认为是第 2 代 PI，与 bortezomib 不同，对浆细胞及抗体抑制效果更强，在 CFZ 治疗前应用 6 周的血浆置换，共计 10 例患者纳入研究，所有患者接受 CFZ (12 剂逐渐加量达到 36 mg/m^2)，在治疗后 53 d 有 5 例患者的抗体显著下降超过 85%，未见严重不良反应。目前研究显示，bortezomib 抑制浆细胞，但并不能影响 DSA，因为上游“淋巴细胞生发中心”会不断代偿产生抗体；美国 Ezekian 等研究者基于这一机制，尝试应用更强效的第 2 代 PI CFZ 清除浆细胞，同时应用 IL-6RA TCZ 抑制“淋巴细胞生发中心”代

偿性生成抗体，这一联合治疗方案既抑制浆细胞又使“淋巴细胞生发中心”受到抑制，CFZ+TCZ 的双重去致敏及双重抑制使 DSA 显著下降，并显著延长了高度致敏的移植模型 (猕猴皮肤移植 + 肾移植) 的存活时间，没有发生 AMR。显示合理的多靶点精准阻断联合用药的新思路。

3.4 C1 酯酶抑制剂

C1 酯酶抑制剂 (C1-esterase inhibitor, C1-INH) 是血浆中唯一能抑制补体经典途径 (classical pathway, CP) 的蛋白激酶，同时还可以抑制凝集素途径 (lectin pathway, LP)。现有的研究显示 C1-INH 在单独应用于脱敏或治疗 AMR 中的效果并不显著，联合其它治疗方法可能效果更优。法国 Viglietti 等报道，对 6 例 IVIG+ 第 1 代抗 CD20 抗体 ± 血浆置换失败的 AMR 患者，接受 C1-INH 联合大剂量 IVIG 治疗，观察临床效果，结果显示所有患者的 eGFR 均有显著改善 [eGFR 从 (38.7 ± 17.9) $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 升高至 (45.2 ± 21.3) $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$], $P=0.0277$]; C4d 沉积由原来的 5 例患者减少至 1 例患者；补体结合的 DSA (C1q-DSA) 由原来的 6 例患者减少为 1 例患者。奥地利 Muhlbacher 等初步研究结果显示，多次应用抗 C1-INH TNT009 抗体，在 AMR 患者中显著抑制 HLA 抗体激活补体，持续时间长 (≥ 4 周)、并且抑制 $>80\%$ HLA 抗体激活的补体 C3d 沉积，以及总补体 CH50 的活性，接受 TNT009 抗体治疗的患者耐受性很好，没有明显的不良反应。此外，美国 Sethi 等研究显示 C1-INH 用于预防 DGF 有较好的效果，相关的临床试验正在进行中。

3.5 终末补体抑制剂

美国 Cornell 等研究显示，与传统治疗方法血浆置换比较，终末补体抑制剂依库珠单抗 (eculizumab, ECU) 治疗的高致敏患者移植后近期 AMR 发生率有所下降，但术后 3 年移植物存活率与传统方法血浆置换治疗无明显差异。ECU 并不能防止 cAMR 病变，这意味着抗体介导的移植肾损伤除了补体途径以外还有其他机制，例如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和血管内皮细胞的直接活化，ECU 可能只是对改善 DSA 水平不是很高的患者的近期效果有帮助，但是在持续存在较高水平 DSA 的患者中，其效果不明显 (或者说无效)。法国 Lefaucheur 等对 931 例肾移植受体研究显示，AMR 类别混杂不一，具有很高

的异质性, 通过病理生理发现的基因表型差别予以区分治疗是改善治疗预后的关键; ECU 对补体 C1q 结合抗 HLA DSA 阳性 (C1q-DSA 阳性) 的患者有较好效果, 但对无补体结合的 DSA 无效。

3.6 抗 B 淋巴细胞刺激因子单抗

贝利木单抗 (belimumab) 通过抑制 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BlyS) 从而抑制 B 细胞的增殖和分化, 靶向未致敏 B 细胞、激活的记忆 B 细胞和产生抗体的 B 细胞, 而保留调节性 B 细胞。belimumab 进行脱敏治疗的临床试验因无效而被叫停。英国 Banham 等报道了 belimumab 联合标准免疫抑制剂方案在肾移植受体中应用的 II 期临床随机安慰剂对照试验, 结果显示 belimumab 治疗后未成熟 B 细胞比例、活化的 CD95⁺ 记忆 B 细胞、浆母细胞、免疫球蛋白转录因子、TNFREF17 (B 细胞成熟抗原) 基因及 CD4⁺T 细胞细胞周期基因显著下降, 而调节性 B 细胞 (促进免疫耐受) 和外周记忆 B 细胞 (增加可能有害) 增加。研究结果提示, belimumab 与标准免疫抑制剂方案联合应用, 对促进产生免疫耐受或免疫下调的细胞相更有益, 并有益于细胞免疫及体液免疫的调节, 而不增加感染风险。

3.7 静脉注射用免疫球蛋白

美国 Sethi 及 Vo 等研究团队及其他多个移植中心的研究显示, IVIG 是脱敏及 AMR 治疗的“基石”, 但不建议单独使用, 否则易造成 DSA “反弹”。IVIG+ 血浆置换 + rituximab 是被较多移植中心采用的方案。IVIG 的脱敏治疗及防治 AMR 的确切机制仍不清楚, 可能机制包括抑制浆细胞产生抗体、诱导 B 细胞凋亡、抑制树突状细胞和巨噬细胞的功能和阻止其成熟、抑制各种促炎细胞因子以及抑制补体介导的炎症反应等功能。

3.8 IgG 肽链内切酶

美国 Jordan 报道了 IgG 肽链内切酶 (IgG peptide endonuclease, IdeS) 应用于 HLA 高致敏肾移植受体的结果, 对 15 例 HLA 高致敏患者术前使用 4~6 h 的 IdeS 输注, 14 例患者可见 DSA 显著下降, 立即行肾移植术, 术后使用 IVIG+ 第 1 代抗 CD20 抗体 1~2 周, 预防 DSA 反弹, 术后只有 4 例患者发生了 AMR, 平均发生时间为术后 3.6 个月; DSA 水平在术后 1 个月时可见显著下降。IdeS 源于酿脓链球菌, 可将人类 IgG 分解为 F(ab')₂ 和 Fc 片段, 抑制补体依赖淋巴细胞毒性作用 (CDC) 和 ADCC, 具有潜在缓解排斥

反应作用, 可以对致敏的抗体进行精准快速的切割, 使 IgG 快速失活, 同时可以使循环 B 细胞表面的受体下调, 从而抑制 B 细胞的记忆反应。IdeS 的问世, 减少了高致敏患者去致敏治疗的多重治疗以及可能带来的不良事件, 对高致敏肾移植受体提供了一种快速脱敏急症肾移植的治疗方案, 2017 年 8 月《N Engl J Med》(《新英格兰医学杂志》) 刊载了这一创新性的研究结果^[3]。

4 临床免疫耐受

诱导临床免疫耐受已经进入实施阶段, 并在多个移植中心展开, 基于移植免疫基础结合临床效果的诱导免疫耐受方案在逐渐优化, 诱导免疫耐受适应对象正在逐步扩展, 从 HLA 匹配扩大到 HLA 不匹配, 从活体肾移植扩大到心脏死亡器官捐献 (DCD) 供肾移植, 从肝、肾移植扩展到其它器官移植。耐受机制在不断深入探索, 寻找更佳的免疫预示及评价指标包括生物标志物 (biomarkers), 有助于移植临床免疫抑制剂减量或撤除。目前美国肾移植临床诱导免疫耐受处于较为“活跃”的 4 个应用研究单位受到重点关注, 即西北大学 (Northwestern University)、麻省总医院 (Massachusetts General Hospital, MGH)、约翰霍普金斯医院 (Johns Hopkins Hospital) 以及斯坦福大学 (Stanford University)。这些移植中心诱导临床免疫耐受方案不尽相同, 但能达到同样目的, 共同方法是给移植受体输注预处理造血干细胞 (供体) + 器官移植植入, 结合非骨髓处理。混合嵌合 (mixed chimerism) 是达到移植器官耐受的关键, 采用的策略是确保植入干细胞不发生“排异”, 稳定嵌合。结合应用的措施包括: 抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)、强效免疫抑制剂和全淋巴照射 (total lymphoid irradiation, TLI)。混合嵌合涉及到 2 类完全不同的免疫系统“相互接受”和“共存”, 通过相互彼此“教育”过程, 获得耐受。美国西北大学诱导临床免疫耐受方案主要在活体肾移植领域展开, 并取得较好的长期效果。其诱导耐受方案: 移植前 2 周收集、预处理供体造血干细胞使之富含促植入细胞 (facilitating cell, FC) 并冷藏保存; 移植前 5 d 起受体分别应用氟达拉滨 (fludarabine)、CTX 和全淋巴照射; 并结合应用免疫抑制剂 FK506+ 吗替麦考酚酯 (MMF), 然后接受肾移植; 于肾移植后次日输入经预处理冷藏保存富含 FC 的造血干细胞, 并维持应用 FK506+MMF, 在

术后适时结合混合嵌合指标及移植肾穿刺活检病理检查结果, 决定是否撤除免疫抑制剂。

Leventhal 报道了美国西北大学 31 例 HLA 不匹配活体肾移植诱导临床耐受 2 期临床试验 (IDE13947) 8 年随访结果。纳入研究的患者年龄 18~65 岁, 12 例是活体非亲属供体肾移植 (living unrelated donor renal transplantation, LURTx), 19 例是活体亲属供体肾移植 (living related donor renal transplantation, LRRTx)。31 例患者中 30 例移植后 1 个月出现混合嵌合, 显示植入成功 (移植体 + 造血干细胞), 1 例未成功者是高致敏患者 [群体反应性抗体 (PRA) >50%]。维持性免疫抑制剂 FK506+MMF。如果出现混合嵌合表现, 移植肾功能和移植肾病理显示正常, 则免疫抑制剂减量, 在移植后 12 个月撤除。结果 1 例患者发生 1~2 级移植体抗宿主病 (GVHD), 应用肾上腺皮质激素 (激素) 冲击治疗成功; 另 1 例患者发生 2~3 级 GVHD 并且合并 CMV 感染正在治疗中, 2 例由于移植后感染并发症导致移植肾失功。1、5 年移植受体存活率均为 100%。22 例患者持续稳定混合嵌合, 免疫抑制剂全部撤除 (4~79 个月); 所有稳定嵌合患者免疫抑制剂全部撤除后依然保持嵌合状态, 移植肾活检无排斥反应, 3 例表现短暂嵌合的患者发生亚临床排斥反应。研究者认为肾移植受体 FC 的输入是取得成功的重要环节, FC 的主要功能是: 促进造血干细胞归巢及嵌合, 有助于移植体植入, 诱导免疫耐受, 并预防 GVHD 发生。

5 移植免疫监测及免疫预示

循环肿瘤坏死因子受体 2 阳性的 Treg (tumor necrosis factor receptor 2 positive Treg, TNFR2⁺ Treg) 高度排斥相关的免疫预示作用近年来受到关注。美国 Nguyen 等研究团队报道, 75 例尸体肾移植受体 (其中 12 例显示活检证实的 AR), 移植前流式细胞术检测受体外周血中 CD4⁺CD127^{low/-}TNFR2⁺Treg, 评估 TNFR2⁺Treg 和移植后 6 个月 AR 发生的相关性; 结果显示, 与未发生 AR 的患者相比, AR 患者的 TNFR2⁺Treg 显著降低 (4.47 比 2.74, $P=0.02$); 多元回归分析显示: TNFR2⁺Treg 每增加 1 个百分点发生 AR 的风险就下降 38% ($P=0.02$)。如整合 TNFR2⁺Treg、冷缺血时间和致敏状态, 预示 AR 风险精确度可进一步得到改善。研究者认为, 移植前循环 TNFR2⁺Treg 对预示肾移植后 6 个月内的 AR 具有重

要价值。具有独立预示因素意义, 有助于对这类免疫高危患者免疫抑制剂剂量及方案进行调控。

美国加州大学 Roedder 等学者从 43 个基因中挑选出 17 个急性排斥反应相关基因, 研发了逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 试剂, 评估基因的转录情况, 并建立“肾脏实体器官移植免疫反应测试” (the kidney solid organ response test, kSORT) 评分标准。已有移植中心将 kSORT 测评用于高致敏肾移植受体移植前评估移植后近期 AR 风险度。Nandoe 等研究团队报道了对 31 例高致敏患者 [校正群体反应性抗体 (cPRA) >50%] 和 21 例非致敏患者的研究, 共收集 52 份肾移植前外周血样品, 通过专业软件作 kSORT 评估预示产生排斥反应的风险, 将患者排斥反应风险区分为高危、低危、风险不确定。多元回归分析显示, 致敏和移植前 cPRA 水平是移植前 kSORT 评估显示的唯一显著相关变量 ($P=0.004$); 移植前 kSORT 高危患者发生移植后急性排斥反应的概率更高 ($P=0.019$), 与移植前 cPRA (AUC=0.73, $P=0.11$) 相比, 移植前 kSORT 是更好的预测因子 (AUC=0.95, $P=0.01$)。

美国 Zhang 等报道了研究 AMR 相关基因无创检测的结果, 经移植肾活检病理组织学证实, 无论是血浆还是活检中 SH2D1B 基因 [自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞特异性基因] 水平和趋化因子 CCL3 基因在 AMR 患者的表达水平都显著高于细胞性排斥组和对照组。加拿大阿尔伯塔大学 Adam 报道了与美国麻省总医院联合研究的结果, 通过灵长类动物验证人类生物学标志及程序性活检的系列相关变化, 显示 5 个内皮基因 [CAV1、DARC、PALMD、PECAM1、VWF; 受试者工作特征 (ROC) AUC=0.92] 在 AMR 样本中显著增高。研究者认为, 特异性强的基因诊断作为非侵入性方法及手段, 可作为传统移植肾穿刺病理活检的有效补充。

程序性死亡受体 (programmed death receptor, PD)-1 CD279 属于 T、B 细胞表面受体免疫球蛋白超家族, 作为免疫监测蛋白, 成为本次会议热点; PD-1 通过抑制细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 下调免疫系统, 诱导免疫耐受, 其免疫负向调控机制有待深入研究阐述。美国 Burrell 等报道了多中心、临床干预性研究结果, CD4⁺PD1⁺ 表达与临床免疫耐受显著相关。研究纳入 12 例发生免疫耐受和 7 例非免疫耐受的儿童肝移植受体, 采用流式细胞术软件 (FlowJo 软件) 分析, 并比较耐受和非耐受受体的临床特征。结果显

示：在免疫抑制剂撤除前，与非耐受受体相比，免疫耐受受体 CD4⁺PD1⁺ 细胞（28% 比 16%， $P=0.042$ ）显著增加，亚组分析显示 PD1 表达水平可显著区分移植耐受程度。高免疫耐受受体 CD4⁺PD1⁺ 细胞比例显著高于低免疫耐受受体（38% 比 17%， $P=0.001$ ）和非耐受受体（38% 比 16%， $P=0.0004$ ）。

6 移植相关感染

器官移植作为各种病原体传播的一种重要途径正受到关注，供体源性感染（donor-derived infection, DDI）是移植受体感染的一个重要环节，可给移植受体带来严重的不良影响。DDI 常发生于器官移植术后 1 个月内，Wolfe 等在 ATC 上报了器官获取和移植网络（OPTN）收到的 2015 年 7 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日的潜在供体源性传播事件共 243 例，对其中 212 例分析显示：其中第 1 位是细菌 70 例，其余依次为肿瘤 49 例、病毒 48 例、真菌 29 例、寄生虫 12 例、其它 4 例；除外肿瘤后，感染传播病源体主要是细菌、病毒、真菌和寄生虫。

6.1 多重耐药铜绿假单胞菌和耐碳青霉烯类肠杆菌感染

美国 Nambiar 等报道了回顾性、单中心研究结果，采用新型头孢菌素 + β -内酰胺酶抑制剂组合治疗方法（头孢他啶 + 阿维巴坦，头孢噻肟 + 他唑巴坦）对 32 例铜绿假单胞菌多药耐药或碳氢酶西类肠杆菌耐药感染的成人实体器官移植患者进行治疗，其中 17 例（53%）接受头孢他啶 + 阿维巴坦治疗，15 例（47%）接受头孢噻肟 + 他唑巴坦治疗。微生物治愈被定义为在治疗开始后 7 d 内感染部位细菌清除。治疗结果，临床改善为 75%，微生物治愈率为 79%。

6.2 巨细胞病毒感染

器官移植受体 CMV 感染出现耐药将显著增加移植器官失功发生率及患者病死率，美国 Pereira 等报道一项 II 期临床研究结果，纳入 120 例 CMV 患者（73 例为实体器官移植受体），平均年龄 55（18~74）岁、病毒载量 $\geq 1\ 000$ copies/mL，对更昔洛韦或膦甲酸耐药或难治性 CMV 感染者，按 1:1:1 随机给予口服马立巴韦（maribavir）400、800、1 200 mg，每日 2 次，治疗 24 周。主要疗效终点为治疗 6 周后达到血浆病毒 DNA 不可测及。结果显示 maribavir 治疗更昔洛韦或膦甲酸耐药或难治性 CMV 感染受体，病毒清除率可达 66.7%，各剂量组病毒清除率相当，

且 maribavir 治疗期间中性粒细胞减少症发生率低，该药可望作为 CMV 感染的器官移植受体出现更昔洛韦耐药时的较好治疗选择。

6.3 多瘤病毒感染

本次会议信息显示，BK 病毒感染目前依然缺乏直接抗病毒药物治疗。综观本次会议报告，肾移植受体 BK 病毒感染的基本治疗策略依然是监测并早期发现 BK 病毒血症，及时给予 FK506 及 MPA 类免疫抑制剂剂量及血药浓度下调，通过自身抗病毒免疫机制去控制及清除病毒；并适时结合患者病情作免疫抑制剂方案的转换，以及应用 IVIG；移植肾功能恶化时再开始治疗通常预后不良。由于强效免疫抑制剂的减少以及病毒感染的肾小管抗原性增加，一些作者报告后续的 dnDSA 风险增加，并难以处理。美国 Caero 等报道应用常规剂量的环孢素（CsA）替代难治性减量的 FK506 方法处理 BK 病毒血症，BK 病毒血症戏剧性得到控制。研究对象 BK 病毒血症首次发生于移植后（ 7.4 ± 9.0 ）个月，经停用 MMF 和 FK506 减量 40%，血药谷浓度由（ 10.6 ± 3.0 ）ng/mL 降至（ 5.3 ± 0.6 ）ng/mL，但病毒血症却增加了 10 倍，病毒载量从（ $148\ 818 \pm 303\ 770$ ）copies/mL 上升至（ $1\ 399\ 399 \pm 1\ 746\ 825$ ）copies/mL；3 例患者移植肾活检显示 BK 病毒相关性肾病，CsA 转换后显著减少了 BK 病毒复制，99% 患者在转换后（ 3.7 ± 3.0 ）个月时 BK 病毒载量 $< 10\ 000$ copies/mL，CSA 3 个月时每日总剂量为（ 214 ± 86 ）mg，分 2 次口服，CsA 血药峰浓度为（ 741 ± 138 ）ng/mL，血药谷浓度为（ 111 ± 53 ）ng/mL。在发现 BK 病毒感染时血清肌酐为（ 141.4 ± 44.2 ） $\mu\text{mol/L}$ ，从 FK506 转换 CsA 后 3 个月是（ 150.3 ± 53.0 ） $\mu\text{mol/L}$ ，且 BK 病毒 DNA 复制显著下降。1 例移植前存在的 DSA 在 CsA 转换后 1 年时消失。作者认为，强调早期应用 CsA 替代 FK506，有助于控制 BK 病毒复制，避免病毒复制加速发展，并且对免疫高危患者有助于减少 dnDSA 形成。德国 Servbo 对 BK 病毒感染特异性 T 细胞免疫的研究显示，肾移植受体 BK 病毒感染后病毒清除并不与患者外周血 BK 病毒特异性 T 细胞数量相关，而与质量相关，与外周血 BK 病毒特异性 T 细胞受体谱的变异度相关，主要包括 BK 病毒特异性 T 细胞功能状态，BK 病毒特异性 T 细胞表面 PD-1 及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 -3（T cell immunoglobulin mucin-3, Tim-3）这类“T 细胞耗竭性标志”与 BK

（下转第 40 页 to page 40）