

2020年第3季度肾移植领域最新文献解读

马茂林 石炳毅 孙启全

【摘要】 如何改善移植肾的长期预后和解决供肾短缺仍是困扰临床医师的两大难题，其中缺血-再灌注损伤（IRI）、排斥反应、感染、免疫抑制治疗是肾移植研究领域的重要问题。因此，加强肾移植领域文献学习，了解移植肾相关疾病的本质及国际前沿研究热点，有助于临床进一步改善移植肾功能和延长移植肾的存活时间。本文就2020年第3季度肾移植领域的研究热点、最新进展并结合第12期岭南读书会的会议纪要作一文献解读，并从IRI、排斥反应和感染3个方面进行综述。

【关键词】 肾移植；缺血-再灌注损伤（IRI）；排斥反应；感染；免疫抑制剂；线粒体DNA；供体特异性抗体；BK病毒

【中图分类号】 R617, R392.4, R63 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 01-0006-06

Interpretation of latest literatures on renal transplantation in the third quarter of 2020 Ma Maolin*, Shi Bingyi, Sun Qiquan.

*Department of Renal Transplantation, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 How to improve the long-term prognosis of transplant kidney and solve the shortage of donor kidney are still two major problems that plague clinicians. Among them, ischemia-reperfusion injury (IRI), rejection, infection, and immunosuppressive therapy are important issues in the research field of renal transplantation. Therefore, strengthening the literature study in the field of renal transplantation and understanding the nature of transplant kidney related diseases and international frontier research hotspots, help to further improve the function and prolong the survival time of the transplant kidney in clinic. This article interpreted literatures on the research hotspots and new progress in the field of renal transplantation in the third quarter of 2020, combined with the meeting minutes of the 12th Lingnan Reading Club, and reviewed from the three aspects of IRI, rejection and infection.

【Key words】 Renal transplantation; Ischemia-reperfusion injury (IRI); Rejection; Infection; Immunosuppressant; Mitochondrial DNA; Donor specific antibody; BK virus

肾移植技术已逐渐成熟，但缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）、排斥反应、感染、免疫抑制治疗仍是肾移植研究领域的重要问题。岭南读书会是由中山大学附属第三医院和中山大学器官移植研究所主办，安斯泰来制药有限公司和《器官

移植》杂志提供学术支持的肾移植学术沙龙，并被纳入中国医师协会器官移植学分会系列读书活动，旨在推动国内肾移植领域的学术发展。第12期岭南读书会——肾移植学术沙龙于2020年10月30日在北京采取线下结合线上的方式进行，会议由中国人民解放军

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.006

基金项目：国家自然科学基金（81770753、81970650）；国家重点研发计划课题（2018YFA0108804）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院肾移植科（马茂林、孙启全）；中国人民解放军总医院第八医学中心全军器官移植研究所（石炳毅）

通信作者：孙启全，男，1973年生，博士，教授，研究方向为器官移植临床与基础免疫学，Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

军总医院第八医学中心全军器官移植研究所石炳毅教授、中山大学附属第三医院孙启全教授和首都医科大学附属北京朝阳医院胡小鹏教授共同担任会议主席。本文就 2020 年第 3 季度肾移植领域的研究热点、最新进展并结合第 12 期岭南读书会的会议纪要作一文解读。

1 检索策略

利用 PubMed 检索 2020 年第 3 季度肾移植研究领域文献,检索时间统一限定为 2020 年 7 月 1 日至 9 月 30 日。通过主题词“kidney transplantation[MeSH Terms]”,共检索出 219 篇文献;为避免遗漏,继续通过限定题目或摘要进行检索,检索词设置为“kidney transplantation[Title/Abstract] OR renal transplantation [Title/Abstract]”,检索结果为 856 篇文献,将两者检索结果通过连接词“OR”组合,得到 966 篇文献;随后,在此检索结果上通过限制文献类型,“NOT review[Publication Type]”,排除综述类型文章,检索结果为 892 篇文献;为了解中国作者发表文章的情况,在此检索结果上限制条件“China[Affiliation]”,检索结果为 81 篇文献。利用最新颁布的 2020 年 SCI 影响因子 (impact factor, IF) 数据,结合 PubMed 检索网址自带的 IF 分类功能,将 IF 分为“IF>10 分”,“5 分≤IF≤10 分”,“3 分≤IF<5 分”和“IF<3 分”4 个范围,在检索的 892 篇文献里,其占比分别为 1.5%、24.4%、20.0% 和 54.1%。结果显示 2020 年第 3 季度肾移植专业领域涌现较多有价值的高分文章,其中中国作者发表 IF≥5 分文章总计 24 篇。

2 肾移植研究文献荟萃

2.1 缺血 - 再灌注损伤

IRI 是肾移植不可避免的病理生理过程,器官缺血会导致组织细胞应激损伤,当血液再灌注时这种损伤反而会加重,释放的炎症因子和氧化应激产物是造成移植功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 的重要危险因素^[1-2]。DGF 被认为是急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的一种临床表现,与移植和患者的不良结局密切相关。近年来,随着扩大标准供肾的使用,DGF 的发生率呈现上升趋势。因此,减轻 IRI、对 DGF 进行早期诊断和治疗干预,可提高移植和患者的存活率,改善预后。

大量的临床前研究发现,通过预防干预可改善

IRI,但临床上仍缺乏有效的措施^[3-4]。Lindeman 等^[5]利用代谢组学数据研究了临床 IRI 的可能代谢来源,解释临床前研究与临床研究在改善 IRI 方面的差异性。研究发现在大鼠、小鼠和猪的 IRI 模型中,再灌注后数分钟内其氧化磷酸化功能即可恢复;与动物模型不同,临床上 IRI 导致的 DGF 与再灌注后代谢衰竭相关,表现为再灌注后三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) / 三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 分解代谢异常 (显著损害磷酸肌酸恢复和持续次黄嘌呤生成) 和持续性组织损伤;尽管糖酵解、脂肪酸氧化、谷氨酰胺分解和自噬作用被激活,但高能磷酸盐的回收功能缺陷,这与三羧酸循环中的酮戊二酸脱氢酶复合物水平的缺陷有关。因此,可通过保持三羧酸循环的完整性或动员代谢挽救途径来保存组织代谢能力,维持器官的能量需求缓解 IRI 引起的 DGF。既往研究发现饮食限制增加了器官对氧化应激 (包括 IRI) 的抵抗力^[6-7]。Jongbloed 等^[8]研究了活体肾移植供者术前蛋白和热量限制 (protein and calorie restriction, PCR) 饮食对围手术期供者、受者和移植肾的影响。将 35 例供者随机分为 PCR 组和对照组,其中 PCR 组在术前 5 d 接受 30% 热量和 80% 蛋白质减少的饮食,对照组为正常饮食。研究发现 PCR 饮食加速了肾功能的适应性恢复,增加了移植肾对 IRI 的抵抗力,其功能恢复也更快。同时基于它的非侵入性和安全性,PCR 饮食可能有助于减轻移植肾 IRI 以及其他与手术相关的应激损伤。Thompson 等^[9]在《American Journal of Transplantation》发表的一篇文章中介绍了多能祖细胞,其强大的免疫调节特性可以最大限度地减轻 IRI;肾移植术前供肾的离体常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP) 为直接递送细胞治疗剂提供了平台,可以优化术前的器官质量。将 NMP 和细胞疗法结合可促进移植肾功能恢复,减轻损伤和抑制促炎因子的生成,在移植调节方面可带来创新的有益前景^[10]。

IRI 是影响移植功能的重要因素,对于 IRI 引起的 DGF,早期预测和诊断至关重要。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 在细胞死亡和血小板激活时被释放到细胞外环境中,已被认为是一些疾病的生物标志物,细胞外 mtDNA 在肾脏 IRI 时是否在血和 (或) 尿中积聚并导致 DGF 尚不清楚。Jansen 等^[11]研究发现肾移植导致血和尿 mtDNA 水平升高,肾移植冷缺血时间与尿 mtDNA 水平呈正相关,而尿

mtDNA 水平与肾移植术后 DGF 的发生有关,可作为肾移植术后 DGF 的无创检测指标,具有较好的临床应用价值。

2.2 排斥反应

排斥反应是移植术后不可避免的重要问题。随着强效免疫抑制剂、血浆置换和免疫吸附技术的应用,超急性排斥反应、加速性排斥反应和急性排斥反应 (acute rejection, AR) 得到了有效的控制,但对于慢性排斥反应的治疗效果仍不理想,移植物的长期存活并未得到明显改善。因此,在排斥反应的研究中,诱导移植免疫耐受显得极为迫切。

免疫抑制剂的研发进展以及免疫诱导和维持方案的不断完善有助于控制排斥反应。van der Zwan 等^[12]进行了一项临床对照研究,比较注射用抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 和阿伦珠单抗对 AR 的治疗效果。研究发现两者对 AR 患者和移植肾存活率的影响差异无统计学意义;阿伦珠单抗组感染、输液相关不良事件发生率均低于 ATG 组。作者认为阿伦珠单抗可能是糖皮质激素抵抗、反复发作或严重 AR 的有效替代疗法。抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 是移植物失功的主要原因,AMR 引起超过 50% 的移植物丢失^[13]。慢性 AMR 与一种进展性病变——移植肾肾小球病变相关,这预示着预后不良^[14],但 AMR 的细胞特异性损伤机制尚不清楚,早期发现并控制 AMR 至关重要。Clotet-Freixas 等^[15]利用激光捕获和显微解剖技术对 30 例早期 AMR、急性细胞性排斥反应或急性肾小管坏死受者的肾活组织检查 (活检) 标本的肾小球和肾小管间质进行了蛋白质组学分析,结果显示慢性 AMR 时基底膜常发生重塑,而早期 AMR 表现为细胞外基质重塑,这可能提示一种新的治疗时机的选择。

供、受者在分子水平上的差异性是所有同种异体免疫损伤的潜在驱动力,这种损伤需要用免疫抑制剂来减轻。Wiebe 等^[16]研究显示人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -DR/DQ 分子错配评价是一种精确量化这种差异的方法,它与新生供体特异性抗体 (*de novo* donor specific antibody, dnDSA) 形成、AMR、T 细胞介导性排斥反应 (T cell-mediated rejection, TCMR) 和移植物丢失有关,这种潜在的预后生物标志物的优点包括成本效益高、敏感性高、应用性广泛、可重复性高。同时 Senev 等^[17]通过高

分辨率 HLA 基因分型评估发现,HLA-DQ 抗体高错配负荷增加了肾移植术后 dnDSA 形成、排斥反应、移植物功能下降和移植物失功的风险。其他基因座的错配似乎影响较小,HLA-DQA1 和 HLA-DQB2 等位基因的分子匹配可以减少供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 的形成,改善肾移植术后的移植物结局,并指导移植术后个体化的免疫抑制方案。肾移植术前 HLA 抗体的存在是术后发生排斥反应、影响移植肾功能的危险因素,其可能与多次输血史、女性多次孕产史或自身免疫系统疾病等相关。Morath 等^[18]研究发现肾移植术前同种异体抗体的存在是 DGF 的危险因素,而预存抗体 (特别是 DSA) 存在的同时出现 DGF 会严重损害移植肾功能和降低移植肾存活率。因此,应采取适当措施预防致敏患者发生 DGF,尤其应注意老年供者 (年龄 >65 岁) 的器官分配和移植。

随着程序性移植肾穿刺的接受度不断提升,亚临床急性排斥反应 (subclinical acute rejection, subAR) 逐渐引起临床医师及病理科医师的重视。subAR 并非完全良性,大量的研究表明 subAR 会增加晚期排斥反应、进行性肾单位丢失、移植肾功能损伤、dnDSA 形成的风险,甚至发展为慢性移植肾肾病^[19-22]。subAR 被认为是未能控制的细胞免疫应答,肾移植术后 3 个月内出现的 subAR 可降低移植肾存活率^[23]。Yi 等^[24]假设 AR 中存在标准免疫抑制方案抑制不充分的分子途径,并对此替代激活途径中的关键驱动基因 (key driver gene, KDG) 进行识别研究。结果显示,在 AR 过程中先天性免疫细胞基因转录本过表达,提示主要针对 TCMR 的标准免疫抑制方案存在缺陷,应同时抑制单核细胞、巨噬细胞谱系的激活,因为巨噬细胞参与 TCMR 和 AMR 的过程并在移植物中积聚,与排斥反应的严重程度和移植物的存活率相关。对先天性免疫通路中的 KDG 进行研究,可能为 AR 提供潜在的治疗靶点,从而提高移植肾存活率和改善受者生活质量。

2.3 感染

感染和排斥反应是围绕肾移植的两个恒久不变的重要话题,两者的关系类似于平衡杠杆,免疫抑制过度易导致感染,免疫抑制不足易发生排斥反应。因此,维持免疫抑制的稳态和诱导免疫耐受至关重要。

新型冠状病毒肺炎 (新冠肺炎) 的爆发已成为国际公共卫生紧急事件,影响着全球人民的生命财产安

全。肾移植受者长期维持免疫抑制治疗,其 T 细胞免疫功能下降,因此发生严重细菌和病毒感染的风险会更高。大量的研究报道显示,肾移植受者感染新冠肺炎的风险以及病死率更高。肾移植受者感染新冠肺炎后应维持较低的免疫抑制水平,并进行更加严密的监测以控制炎症因子释放风暴,其中大多数肾移植受者感染新冠肺炎后需住院治疗,其症状与非移植患者相似^[25-28]。

肾移植受者免疫抑制过度会增加 BK 病毒感染的风险, BK 病毒相关性肾病 (BK virus-associated nephropathy, BKVAN) 严重时可导致移植肾失功,影响受者的生活质量^[29]。BKVAN 诊断的金标准为移植肾穿刺活检病理学检查,但其为有创性操作,存在潜在的并发症、采样误差和重复性差等局限性^[30]。因此,选择高效性、无创性生物标志物诊断 BKVAN 显得尤为重要。Chen 等^[31]研究发现供者来源的细胞游离 DNA (donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA) 已被作为同种异体移植损伤或排斥反应的无创性生物标志物; BK 病毒感染可引起肾小管上皮细胞损伤,尿 dd-cfDNA 水平会升高,对其定量分析有助于鉴别 BKVAN 和 BK 病毒尿症,为 BKVAN 的诊断提供可靠的无创性诊断策略。来自于该团队同期的另一篇报道显示,尿沉渣双重免疫染色结合抗 58K 抗体和抗 SV40-T 抗体检测对预测移植肾 BK 病毒感染的范围和深度有重要价值^[32]。

细环病毒 (torque teno virus, TTV) 是非致病性、广泛分布的指环病毒科, TTV 感染与实体器官移植受者的免疫抑制状态有关。针对 TTV 研究发现, TTV 载量在肾移植术后迅速增加,术后 3 个月达到峰值 (10^8 copies/mL)。此后 TTV 载量逐渐下降,至 12 个月趋于稳定 (10^6 copies/mL)。TTV 的定量分析可用于排斥反应和感染的风险分层, TTV 载量每对数增加则排斥反应发生率减少 22%, 感染发生率增加 11%; TTV 定量分析的中位时间分别为确诊排斥反应前 14 d 和感染前 27 d; TTV 载量的最佳范围为 $10^6 \sim 10^8$ copies/mL, 可以最小化排斥反应和感染的风险。由此发现, TTV 定量分析可为肾移植人群免疫状态监测提供参考,并指导免疫抑制治疗,从而维持免疫抑制稳态,提高移植物存活率^[33-34]。

由于供肾短缺,抗病毒治疗策略的不断成熟使得越来越多的移植中心及肾移植等待者愿意接受丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 阳性供者的肾脏来源。

Sise 等^[35]研究发现, HCV 阴性受者接受 HCV 阳性供者的肾脏,肾移植术后 3 d 开始每日 1 次给予格来普韦和哌仑他韦治疗,为期 8 周,随访期间没有任何受者出现与 HCV 感染相关的严重不良事件。研究者认为 HCV 阴性受者接受 HCV 阳性供者的肾脏是安全有效的,而这样的结果令人兴奋。

肾移植受者发生泌尿系统感染的情况十分常见,目前对于无症状性菌尿是否需要治疗的问题仍存在争议。Coussement 等^[36]研究发现,对于无症状性菌尿的抗生素治疗并不能减少肾移植术后 2 个月以上的受者有症状性泌尿系统感染的发生率,而增加抗生素的使用会导致耐药微生物的出现。因此,对于肾移植受者而言要警惕泌尿系统感染,但不应盲目地使用抗生素。

3 展 望

目前,肾移植专业领域取得了一定的进展。术前 PCR 饮食可增强移植肾对 IRI 的抵抗力;对先天性免疫通路中的 KDG 进行研究,可能为 AR 提供潜在的治疗靶点; TTV 定量分析可为肾移植人群免疫状态监测提供参考并指导免疫抑制治疗,从而维持免疫抑制稳态。然而, IRI、排斥反应、感染等仍然是肾移植手术不可避免的问题,至今尚无完美的治疗方案应用于临床,因此需要进一步的研究解决此类科学问题,以提高移植肾存活率和改善受者生活质量。中国作为移植数量位居世界第二的移植大国,中国学者在肾移植专业领域的国际发声相对较少,期待未来有更多的中国学者展现自己高质量的研究成果,促进我国移植事业的发展与壮大。

参考文献:

- [1] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment[J]. *World J Transplant*, 2015,5(2):52-67. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
- [2] PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004,364(9447):1814-1827. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0.
- [3] LEFER DJ, BOLLI R. Development of an NIH consortium for preclinical assessment of cardioprotective therapies (CAESAR): a paradigm shift in studies of infarct size limitation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011,16(3/4):332-339. DOI: 10.1177/1074248411414155.

- [4] CAVAILLÉ-COLL M, BALA S, VELIDEDEOGLU E, et al. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013,13(5):1134-1148. DOI: 10.1111/ajt.12210.
- [5] LINDEMAN JH, WIJERMARS LG, KOSTIDIS S, et al. Results of an explorative clinical evaluation suggest immediate and persistent post-reperfusion metabolic paralysis drives kidney ischemia reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2020,98(6):1476-1488. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.026.
- [6] FONTANA L, PARTRIDGE L, LONGO VD. Extending healthy life span--from yeast to humans[J]. *Science*, 2010,328(5976):321-326. DOI: 10.1126/science.1172539.
- [7] VERMEIJ WP, DOLLÉ ME, REILING E, et al. Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice[J]. *Nature*, 2016,537(7620):427-431. DOI: 10.1038/nature19329.
- [8] JONGBLOED F, DE BRUIN RWF, STEEG HV, et al. Protein and calorie restriction may improve outcomes in living kidney donors and kidney transplant recipients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(13):12441-12467. DOI: 10.18632/aging.103619.
- [9] THOMPSON ER, BATES L, IBRAHIM IK, et al. Novel delivery of cellular therapy to reduce ischemia reperfusion injury in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, DOI: 10.1111/ajt.16100[Epub ahead of print].
- [10] STEICHEN C, ERPICUM P. Combining cell-based therapy and normothermic machine perfusion for kidney graft conditioning has gone one step further[J]. *Am J Transplant*, 2020, DOI: 10.1111/ajt.16260[Epub ahead of print].
- [11] JANSEN MPB, PULSKENS WPC, UIL M, et al. Urinary mitochondrial DNA associates with delayed graft function following renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020,35(8):1320-1327. DOI: 10.1093/ndt/gfy372.
- [12] VAN DER ZWAN M, CLAHSSEN-VAN GRONINGEN MC, VAN DEN HOOGEN MWF, et al. Comparison of alemtuzumab and anti-thymocyte globulin treatment for acute kidney allograft rejection[J]. *Front Immunol*, 2020,11:1332. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01332.
- [13] SELLARÉS J, DE FREITAS DG, MENGEL M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence[J]. *Am J Transplant*, 2012,12(2):388-399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
- [14] JOHNSON RK, SARMAPUNGAVAN D, PARASURAMAN RK, et al. Acute tubular injury is an important component in type I acute antibody-mediated rejection[J]. *Transplant Proc*, 2013,45(9):3262-3268. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.05.012.
- [15] CLOTET-FREIXAS S, MCEVOY CM, BATRUCH I, et al. Extracellular matrix injury of kidney allografts in antibody-mediated rejection: a proteomics study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(11):2705-2724. DOI: 10.1681/ASN.2020030286.
- [16] WIEBE C, RUSH DN, GIBSON IW, et al. Evidence for the alloimmune basis and prognostic significance of borderline T cell-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(9):2499-2508. DOI: 10.1111/ajt.15860.
- [17] SENEV A, COEMANS M, LERUT E, et al. Eplet mismatch load and de novo occurrence of donor-specific anti-HLA antibodies, rejection, and graft failure after kidney transplantation: an observational cohort study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(9):2193-2204. DOI: 10.1681/ASN.2020010019.
- [18] MORATH C, DÖHLER B, KÄLBLE F, et al. Pre-transplant HLA antibodies and delayed graft function in the current era of kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2020,11:1886. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01886.
- [19] SHISHIDO S, ASANUMA H, NAKAI H, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003,14(4):1046-1052. DOI: 10.1097/01.asn.0000056189.02819.32.
- [20] KUYPERS DR. Immunosuppressive drug therapy and subclinical acute renal allograft rejection: impact and effect[J]. *Transplantation*, 2008,85(7 Suppl):S25-S30. DOI: 10.1097/TP.0b013e318169c48d.
- [21] HEILMAN RL, DEVARAPALLI Y, CHAKKERA HA, et al. Impact of subclinical inflammation on the development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2010,10(3):563-570. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02966.x.
- [22] NANKIVELL BJ. The meaning of borderline rejection in kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2020,98(2):278-280. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.052.
- [23] O'CONNELL PJ, ZHANG W, MENON MC, et al. Biopsy transcriptome expression profiling to identify kidney transplants at risk of chronic injury: a multicentre, prospective study[J]. *Lancet*, 2016,388(10048):983-993. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30826-1.
- [24] YI Z, KEUNG KL, LI L, et al. Key driver genes as potential therapeutic targets in renal allograft rejection[J]. *JCI Insight*, 2020,5(15):e136220. DOI: 10.1172/jci.

- insight.136220.
- [25] NAIR V, JANDOVITZ N, HIRSCH JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(7):1819-1825. DOI: 10.1111/ajt.15967.
- [26] KRONBICHLER A, GAUCKLER P, WINDPESSL M, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020,16(7):365-367. DOI: 10.1038/s41581-020-0305-6.
- [27] ABRISHAMI A, SAMAVAT S, BEHNAM B, et al. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients[J]. *Eur Urol*, 2020,78(2):281-286. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.064.
- [28] FAGUER S, DEL BELLO A, ABRAVANEL F, et al. Tocilizumab for hemophagocytic syndrome in a kidney transplant recipient with COVID-19[J]. *Ann Intern Med*, 2020,173(6):501-503. DOI: 10.7326/L20-0419.
- [29] SOLIS M, VELAY A, PORCHER R, et al. Neutralizing antibody-mediated response and risk of BK virus-associated nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018,29(1):326-334. DOI: 10.1681/ASN.2017050532.
- [30] SAWINSKI D, GORAL S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015,30(2):209-217. DOI: 10.1093/ndt/gfu023.
- [31] CHEN XT, CHEN WF, LI J, et al. Urine donor-derived cell-free DNA helps discriminate BK polyomavirus-associated nephropathy in kidney transplant recipients with BK polyomavirus infection[J]. *Front Immunol*, 2020,11:1763. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01763.
- [32] HUANG Y, CHEN XT, YANG SC, et al. Detection of proximal tubule involvement by BK polyomavirus in kidney transplant recipients with urinary sediment double-immunostaining[J]. *Front Immunol*, 2020,11:582678. DOI: 10.3389/fimmu.2020.582678.
- [33] DOBERER K, SCHIEMANN M, STRASSL R, et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-a prospective observational trial[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(8):2081-2090. DOI: 10.1111/ajt.15810.
- [34] FERNÁNDEZ-RUIZ M. Torque teno virus load as a surrogate marker for the net state of immunosuppression: the beneficial side of the virome[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(8):1963-1964. DOI: 10.1111/ajt.15872.
- [35] SISE ME, GOLDBERG DS, KORT JJ, et al. Multicenter study to transplant hepatitis C-infected kidneys (MYTHIC): an open-label study of combined glecaprevir and pibrentasvir to treat recipients of transplanted kidneys from deceased donors with hepatitis C virus infection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(11):2678-2687. DOI: 10.1681/ASN.2020050686.
- [36] COUSSEMENT J, KAMAR N, MATIGNON M, et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.005[Epub ahead of print].

(收稿日期: 2020-12-03)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)