

应用于器官移植的新型免疫抑制剂的研究进展

Research progress of novel immunosuppressive agents for organ transplantation

谭昕^{1,2a}, 舒永全^{2aΔ}, 陈璐^{1,2a}, 曾明辉³, 侯一夫^{2b,2c}, 杨勇^{1,2a}

TAN Xin, SHU Yong-quan, CHEN Lu, ZENG Ming-hui, HOU Yi-fu, YANG Yong

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 药学部, 个体化药物治疗四川省重点实验室, b. 四川省人民医院器官移植中心, c. 临床免疫转化医学四川省重点实验室, 四川 成都 610072;
3. 四川省邛崃市医疗中心医院药学部, 四川 邛崃 611500

【摘要】 器官移植是治疗终末期器官衰竭的重要方式。患者的存活和同种异体移植物的存活最终依赖于适当的宿主免疫系统调节。免疫抑制剂是指药物能够抑制机体的免疫反应, 对移植相关的免疫细胞的功能及增殖有影响, 降低机体免疫应答从而达到维持移植存活的目的^[1]。目前常用的具有免疫抑制效应的药物有: 钙调磷酸酶抑制剂、共刺激阻滞剂、皮质类固醇、吗替麦考酚酯类、生物免疫抑制剂等。尽管目前已上市的免疫抑制剂能够提高移植物的存活率, 但具有严重的副作用和治疗范围局限的不足。因此, 我们的目标是寻求能够实现防治急性慢性排斥反应、减少毒副作用的新型免疫抑制剂。现对近年来新上市或正在进行临床试验的新型免疫抑制剂在器官移植中的临床应用及治疗方案作一综述。

【关键词】 新型免疫抑制剂; 器官移植; 排斥反应

【中图分类号】 R453

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0194-05

器官移植术后排斥反应是指受者接受同种异体移植后, 受者的免疫系统针对移植发起的攻击、破坏和清除的免疫学反应。排斥反应的发生机理主要包括细胞介导的排斥反应和抗体介导的排斥反应。急性排斥反应多由细胞免疫介导, 而慢性排斥反应和超急性排斥反应主要由体液免疫所导致。由体液免疫介导的排斥反应, 常用钙调磷酸酶抑制剂等进行治疗; 细胞免疫介导的急性排斥反应, 常采用生物制剂进行治疗, 包括单克隆抗体、多克隆抗体等。不同的免疫方式导致的排斥反应需要采取不同的治疗方案。

1 免疫方式

1.1 体液免疫 体液免疫是指由效应 B 细胞产生的抗体来达到保护作用, 又称抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR)。1968 年, Morrissey 等^[2]首次报道肾移植排斥前后受体血清内存在抗体, 即供体特异性抗体 (donor-specific antibody, DSA), 随后导致 AMR, 并对移植功能的丢失甚至移植失败产生重要影响。AMR 的主要机制是活化 B 细胞和效应 B 细胞产生 DSA, DSA 与血管内皮细胞结合并导致内皮细胞损伤。研究表明, 在移植前后受者血清内存在 DSA, 可能引起 AMR, 对移植功能有所影响甚至造成移植失败^[3]。

DSA 主要分为人类白细胞抗原 (human

lymphocyte antigen, HLA) 抗体和非人类白细胞抗原抗体, 移植供者 HLA 的 DSA 抗体尤为重要。根据移植前后 DSA 存在的时间点可以分为: 预存 DSA 和新生 DSA^[4]。在移植前循环中存在 HLA 抗体的受者, 器官移植手术后, 抗体与移植血管内皮的 HLA 分子结合, 引起 II 型变态反应的发生, 从而导致血管内皮损伤, 造成血管内皮炎症、血栓形成甚至组织坏死。在以前无致敏个体中, 随着 T 细胞介导的排斥反应的发生, 可同时形成抗 HLA 抗体, 该抗体在患者移植后接受免疫抑制治疗时对引起晚期急性排斥反应非常重要。

1.2 细胞免疫 细胞免疫是指细胞介导的免疫应答, 也是同种异体移植发生排斥的有效手段。作用机制包括两方面: ①效应 T 细胞的杀伤作用。当效应 T 细胞与带有相应抗原的靶细胞特异性结合后, 引起靶细胞膜通透性改变, 从而改变靶细胞内的渗透压, 导致靶细胞水肿、溶解, 进而导致靶细胞死亡; ②淋巴因子相互配合、协同杀伤靶细胞。如皮肤反应因子可增高血管通透性, 使巨噬细胞易于从血管内游出; 巨噬细胞趋化因子可召集相应的免疫细胞在抗原所在部位集中, 以便对抗原进行吞噬、清除等。由于各种淋巴因子的协同作用, 增强了免疫反应, 达到清除抗原异物的目的。

2 器官移植的免疫抑制治疗

免疫抑制治疗是通过使用免疫抑制剂或其他有效措施来实现减弱或阻断机体免疫应答。在器官移植中免疫抑制剂的应用主要包括诱导治疗和维持治疗。诱导治疗是在排斥反应高发时期实现高度免疫抑制效应, 从而降低急性排斥反应的发生风险。维持治疗是为了使受者更好适应异体移植

【基金项目】 国家重点研发计划 (编号: 2020YFC2005500); 四川省科技计划项目 (编号: 2021YJ0189); 四川省人民医院个体化药物治疗省重点实验室开放和自拟课题 (编号: 2018YB06); 四川省科技厅 2022 年重点研发项目 (编号: 2022YFS0093)

Δ 通讯作者

物,同时最大程度地降低肿瘤和感染的发生风险。

2.1 诱导治疗 移植后一周内受者发生急性排斥反应的风险最高,诱导治疗则是在围手术期预防性使用抑制或消除 T 细胞功能的药物,从而预防移植后一周内急性排斥反应的发生。研究表明,诱导治疗能够显著降低器官移植后急性排斥反应的发生率和提高移植物的存活率^[5]。对有高危或高致敏因素的患者,如:群体反应性抗体水平高、移植功能延迟恢复、再次移植等,有必要采用诱导治疗^[6]。目前诱导治疗方案多是在围手术期给予生物制剂,如单克隆或多克隆抗体。

2.2 维持治疗

2.2.1 免疫维持治疗 在移植术前或术中即开始启动,从而抑制受者对异体移植物的免疫反应,是一个长期的治疗方案。起始治疗方案通常采用联合药物治疗以提高免疫抑制的疗效,同时降低使用单一药物治疗时不良反应发生的概率。感染和恶性肿瘤的发生风险与整体的免疫抑制程度相关,所以采用维持治疗可以使器官移植受者体内的免疫抑制剂水平维持在一个有效并不会引起严重感染的范围内是非常必要的。传统的维持方案包括不同机制的免疫抑制剂组合。该策略最大限度地降低了每类药物的不良反应发生率,同时最大限度地提高了整体治疗效果。目前在各种联合方案中主要使用免疫抑制剂有他克莫司、环孢素、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、依维莫司、西罗莫司和糖皮质激素(主要是口服强的松或甲基强的松龙)^[7]。

2.2.2 新型免疫抑制剂 常用的免疫抑制药物有他克莫司、环孢素等;治疗效果可靠,但不良反应发生率高,例如肝、肾功能损伤、血小板减少等;器官移植治疗对免疫抑制剂的防治急慢性排斥反应、减少毒副作用提出了更高要求。有一些新药物能够有效实现免疫抑制的作用,并且不良反应较少。

3 新型免疫抑制剂

3.1 共刺激阻滞剂 贝拉西普(Belatacept)是首个进行临床试验的共刺激阻滞剂,是一种可溶性细胞毒性 T 细胞抗原 4 (CTLA-4)。贝拉西普预防排斥反应发生的机理是通过特异性阻断 T 细胞活化的第二信号,从而抑制 T 细胞活化与增殖来实现的。一项 II 期临床试验结果显示,在肾移植术后 3 年内急性排斥反应发生率方面,贝拉西普联合 CNI 组略高于单纯 CNI 组,但贝拉西普联合 CNI 治疗同时可以提供更好的肾脏保护作用^[8]。在长达 7 年的 III 期 BENEFIT 试验^[9]中,已证实 Belatacept 与环孢素 A(CsA)相比疗效更好,更有利于降低移植物的丢失率以及防止新生 DSA 形成。该临床试验也表明

使用贝拉西普最常见的不良反应为严重感染以及术后新发恶性肿瘤;尤其是移植后淋巴组织增生性疾病(post-transplant lymphoproliferative disease,PTLD)的发生风险,一直是临床上应用贝拉西普时令人担忧的问题。对于贝拉西普在其他器官移植的应用还需要更进一步的研究证实。2011 年,FDA 批准贝拉西普用于肾移植术后排斥反应,其也是目前唯一一个能用于肾移植术后排斥反应的共刺激阻滞剂。但贝拉西普尚未在我国被批准应用于临床,仍处于临床试验阶段^[10]。

3.2 单克隆抗体 由单一 B 淋巴细胞克隆产生的仅针对某一特定抗原表位的具有高度特异性的抗体,被称为单克隆抗体。具有性质均一、纯度高等特点。能够识别淋巴细胞表面特异性膜分子,如 CD3、CD25、CD20、CD52、CD154 等。

3.2.1 巴利昔单抗(Basiliximab) 目前唯一可用于抗 IL-2 受体的抗体是 Basiliximab;它是一种人/小鼠嵌合单克隆抗体,能够直接针对白细胞介素 2 受体 α 链(IL-2Ra)或 CD25,其位于活化的 T 淋巴细胞。Basiliximab 被研究作为免疫抑制剂应用于实体器官移植中;与抗胸腺细胞球蛋白相比,它可以预防排斥反应的发生^[11]。由于 IL-2 受体结构的功能部分是冗余的,并与其他细胞因子受体有重叠的功能,如 IL-15 受体;因此,饱和的 IL-2 受体产生稳定但相对较少的免疫抑制,Basiliximab 与其他免疫抑制剂联合使用才有效^[7]。Basiliximab 已被 FDA 批准用于成人和儿童患者的肾移植的诱导治疗。根据 Basiliximab 在人体中的药动学研究,证明在接受异体造血细胞移植(HCT)的患者中,该抗体也被初步用于移植抗宿主病(GVHD)的预防和治疗^[12]。

3.2.2 依库珠单抗(Eculizumab) 依库珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,其针对末端补体蛋白 C5,可阻断补体 C5 的裂解,从而抑制末端补体产物的形成。Marks 等^[13]研究发现,使用依库珠单抗治疗急性体液性排斥反应(AMR)的实体器官移植的疗效不甚显著,但是考虑到该研究中患者经历的移植前透析持续时间较长(平均 112 个月),以及众所周知的患者生存率与透析时间之间的反比关系,总的研究表明使用依库珠单抗治疗急性 AMR 是有希望的。目前已被用于治疗或预防先天性肾脏和肾移植后的非典型溶血性尿毒症综合征^[14]。

3.2.3 托西珠单抗(Tocilizumab) 针对白细胞介素-6(IL-6)受体的人源化抗体托西珠单抗,是一种多效细胞因子。Choiet 等^[15]报道了 36 例儿童和成人肾移植患者的难治性慢性 AMR,受试者都接受了每月一次抗 IL6-R 的单克隆抗体托西珠单抗治疗;

研究结果显示,采用托西珠单抗治疗后有良好的移植存活率(6 年 80%),随着时间的推移 DSA 水平显著降低,肾功能稳定,微循环炎症和随访活检中的 CD4 染色减少,表明托西珠单抗对难治性慢性 AMR 有效。值得注意的是,与冠状病毒感染相关的急性呼吸窘迫综合征与 IL-6 大量释放的细胞因子风暴有关;托西珠单抗能够有效控制细胞因子风暴。

3.2.4 克拉扎珠单抗 (Clazakizumab) 与托西珠单抗相似,克拉扎珠单抗也是一种针对 IL-6 的人源化单克隆抗体,并且克拉扎珠单抗能够抑制 B 细胞的激活、发育以及抗体的产生。克拉扎珠单抗结合循环中的 IL-6 细胞因子而不是 IL-6 受体^[16],阻断经典信号和反式信号。IL-6 失调是通过促进 T 细胞的免疫调节和抑制 B 细胞自身抗体的产生,以及通过破骨细胞介导的骨吸收诱导关节损伤,在自身免疫性疾病中发挥致病作用^[17]。相关研究表明,该药物在类风湿性关节炎和银屑病关节炎中非常有效^[16]。克拉扎珠单抗用于慢性活性 AMR 的 II 期临床试验已经在两个欧洲中心进行,初步结果暂未公布^[17]。此外,一项大型多中心 III 期 IMAGINE 试验已经在全球招募了患者 (NCT03744910)^[17]。我们相信克拉扎珠单抗很快就能应用于临床。

3.2.5 Daratumumab Daratumumab 是一种人源化单克隆抗 CD38 抗体,目前已被批准用于复发性或难治性骨髓瘤的治疗。它的作用方式包括在表达 CD38 抗体的细胞中诱导补体依赖的细胞毒性和凋亡信号。相关研究表明,对于 AMR, Daratumumab 能够降低 HLA 抗体和供者特异性 HLA 抗体数量,从而实现治疗价值^[18]。HLA 抗体能够引起器官移植后排斥反应的发生; Daratumumab 的作用机制可能在未来的临床试验中对 AMR 的治疗有效^[19]。

3.2.6 Iscalimab 研究发现一种人类糖基化免疫球蛋白 (IgG1)、非消耗性抗 CD40 的单克隆抗体,为 Iscalimab (CFZ533)。Iscalemab 可阻断 CD154 与 CD40 结合以及下游通路激活,通路阻断可减少自身免疫性疾病的病理变化,并延长肾脏异体移植物的存活率^[20];目前该药物已进入 II 期临床研究。Pascal Espiè 等^[20]评估了 Iscalemab 通过预防移植排斥而不出现肾毒性(和其他)钙神经元类不良事件来改善移植结果的潜力;其结果表明,对于接受同种异体移植或患有某些自身免疫性疾病的患者来说,Iscalemab 是一种有吸引力的免疫调节药物。但用于 AMR 的治疗,还需要更进一步的研究。

3.2.7 贝利木单抗 贝利木单抗是一种人可溶性 B 淋巴细胞刺激剂 (BLsY) 单克隆抗体,其在系统性红斑狼疮的治疗中疗效显著;但由于其具有免疫抑

制的作用,现已开展用于器官移植的临床研究。在一项 II 期随机双盲试验中,贝利木单抗用于 28 例肾移植受者的诱导治疗,结果表明 B 细胞谱的 IL-10/IL6 比值偏向于一个更有调节的谱,激活的记忆 B 细胞和浆细胞显著减少,则对肾移植的诱导治疗具有一定疗效;并且该研究还表明,与安慰组相比,使用贝利木单抗的患者不良事件的发生率更低,以及长期的免疫抑制效果更好^[21]。在使用贝利木单抗治疗期间,出现的血清转氨酶升高通常是一过性的、轻微的和无症状的,不需要改变剂量或延误治疗。但其在器官移植中的应用还需要进一步研究。

3.3 多克隆抗体 多克隆抗体是指将不同来源的人类淋巴细胞作为免疫原,致敏鼠、兔、猪等动物,激活其 B 淋巴细胞,产生特异性抗体(免疫球蛋白),再经过纯化等处理而制成。多克隆抗体的免疫抑制效应机制是通过阻断抗原与淋巴细胞结合、杀伤或清除淋巴细胞来实现的;包括抗淋巴细胞球蛋白和抗胸腺细胞球蛋白。在中国,兔抗人胸腺细胞球蛋白和抗人 T 细胞免疫球蛋白常用于器官移植免疫的诱导治疗^[22]。同时有多个单克隆抗体处于临床研究阶段,在器官移植免疫治疗中具有较好应用前景^[7]。

抗胸腺细胞球蛋白是由 T 细胞表位特异性抗体组成,其作用机制可能与外周血淋巴细胞的溶解、网状内皮系统对淋巴细胞的吸收和淋巴细胞受体的掩蔽有关。与其他多克隆抗体制剂一样,个体间的半衰期存在很大差异。不良反应包括白细胞减少、发热、寒战、感染和恶性肿瘤等^[23, 24]。目前推荐用于治疗排斥反应的时间是 7~10 天。每日监测毒性反应的指标包括白细胞和血小板计数。与其他抗淋巴细胞制剂一样,在免疫抑制最严重的时候,给予抗病毒、抗真菌和抗菌预防治疗 1~3 个月是必要的。目前抗胸腺细胞球蛋白已被 FDA 批准用于治疗异体移植排斥反应^[23]。该药物也作为诱导免疫治疗用于一些移植受者^[23, 24]。

3.4 芬戈莫德 首个鞘氨醇 1-磷酸盐受体调节剂类药物芬戈莫德可以防止淋巴细胞从淋巴结中离开,达到免疫抑制的效果;其特点是新颖、毒性小,对移植器官有较好的免疫抑制作用^[25]。Ahmed 等^[26]研究表明,FTY720 通过调节对淋巴细胞迁移和转运至关键的鞘氨醇 1-磷酸 1 (S1P1) 活性,实现体外和体内的心脏保护作用。此外,FTY720 也能通过抑制淋巴细胞从淋巴器官迁移,来延长异体移植存活时间。芬戈莫德与其他免疫抑制剂(如环孢素 A、他克莫司)联合使用,具有协同增效作用,不良反应小且生物利用度较高的特点^[27]。在临床应

用中,它通过降低氧化应激、细胞凋亡和抑制炎症级联以及心肌缺血再灌注损伤中的其他信号通路发挥保护心肌的作用。

3.5 其他药物 除了上述的共刺激阻滞剂和生物免疫抑制剂外,研究者们关注到了其他一些类型的药物也具有免疫抑制的作用。例如,IgG 降解酶类、着床前因子、褪黑素、抗衰老药物等。他们通过一些新的路径来抑制调节机体的免疫反应,从而实现提高移植物存活率的目的。

3.5.1 Imlifidase Imlifidase 是化脓性链球菌的一种 IgG 降解酶,它能在铰链区氨基酸序列上特异性的切割人类 IgG,产生 Fc 和 Fab2 片段,并能有效阻断互补体依赖的细胞毒性(CDC)和抗体依赖的细胞毒性,还能迅速减少甚至消除新生供体的特异性抗体(DSA)。Imlifidase 能使所有阳性交叉配型变为阴性,从而使移植成功进行^[28]。由于高度敏感的肾移植受者在使用标准脱敏治疗时不能达到阴性交叉配型;因此,Imlifidase 被建议作为高度敏感的肾移植受者的预防药物。值得注意的是,在给药 7~10 天内,随着机体重要免疫的恢复,患者的 DSA 经常出现反弹。在 DSA 反弹的情况下使用 Imlifidase 再次治疗是一种有效的方法,但这是不可行的,因为会形成抗 Imlifidase 抗体,使药物失活,并使重复剂量无效^[28]。

3.5.2 硼替佐米(Bortezomib) 硼替佐米是高选择性蛋白酶体抑制剂,通过特异性消除活化的浆细胞,初步用于多发性骨髓瘤的治疗。2019 年,Lei Liu 等^[29]研究表明,硼替佐米通过抑制滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)增殖和分化缓解肾移植后急性排斥反应;同时,硼替佐米显著增加肾组织中 miR-15b 的表达。上调 miR-15b 通过降低 IRF4 抑制 Tfh 细胞增殖和分化。此外,硼替佐米通过 miR-15b/IRF4 轴抑制 Tfh 细胞的增殖和分化,从而抑制排斥反应的发生。已经证实硼替佐米相对于利妥昔单抗等传统药物具有更强的体液免疫抑制作用,相关研究证实硼替佐米对肾移植术后排斥反应有治疗作用。

3.5.3 着床前因子(PIF) 最近发现的 PIF 是一种天然的免疫抑制和免疫调节肽,可防止母亲对异基因胎儿的排斥,可能使其发展为一种免疫抑制剂,并且不存在因免疫损伤而导致严重感染的风险^[30]。PIF 最初由胚胎分泌,之后由胎盘分泌,使母体对异体胚胎产生耐受性。在患有自身免疫性疾病的妇女中,PIF 通常会在怀孕期间自发改善,并降低生产的风险。PIF 治疗狒狒卵巢移植和小鼠 GVHD 临床前模型的结果告诉我们是有希望用于异体卵巢移植^[30],但需要进一步的研究来评估同种异体移植卵

巢使用 PIF 治疗对女性的疗效。

3.5.4 褪黑素 褪黑素具有抗炎和抗氧化特性,可以影响组织生长和细胞凋亡。这可能会影响器官移植的成功率。Haddad 等^[31]通过对 126 只大鼠和 210 例患者进行数据分析,结果表明血清褪黑激素的浓度可能受到肾移植手术的影响,以及免疫抑制治疗的类型。此外,使用高剂量褪黑激素可减少移植物排斥反应,因为褪黑激素具有抗氧化和抗炎的特性,目前已应用于子宫移植后的维持治疗。

3.5.5 Senolytics Senolytics 是一类选择性清除衰老细胞的药物。有害的衰老细胞能够抵抗细胞凋亡,并杀死邻近细胞。Senolytics 能暂时使这些衰老细胞的抗凋亡途径(SCAPs)失效,导致具有组织破坏性衰老相关分泌表型(SASP)的衰老细胞的凋亡。在临床前模型中,Senolytics 可以延缓、预防或缓解衰弱、癌症、心血管、神经精神、肝脏、肾脏、肌肉骨骼、肺、眼睛、血液、代谢和皮肤疾病以及器官移植、放射和癌症治疗的并发症。表明 Senolytics 是有可能应用于器官移植中^[32]。

4 评价与展望

虽然目前常用的免疫抑制剂(如环孢素、他克莫司、咪唑立宾等)治疗效果稳定,但有不良反应多,治疗方案局限等缺点。器官移植治疗对免疫抑制剂的防治急慢性排斥反应、减少毒副作用提出了更高要求。药物基因组学的迅速发展在药物个体化用药、降低副作用、改善治疗效果、发现药物作用的新靶点、寻找已知药物的新用途方面开辟了新的研究领域。生物免疫抑制剂,目前已在器官移植围手术期的诱导与维持治疗中开展了较多的临床实验研究,得到了治疗效果更佳,不良反应较少的结论。新型生物免疫制剂各自所具有的独特优点,如:Tocilizumab 常被用于由于药物不耐受或并发症的器官移植患者免疫抑制治疗的替换方案中;由于其在微循环炎症中的良好疗效,而被用于改变移植人群中感染冠状病毒所致的急性呼吸窘迫综合征^[33]。但由于生物免疫抑制剂价格昂贵,巨大的药物治疗费用也使其临床大规模使用面临药物经济学的劣势。另外,一些酶类物质、着床前因子等也都有证据表明有极大可能用于器官移植的治疗。IL-6 抑制剂也不容忽视,其是否可以在慢性主动 AMR 中获得成功,这也将是一个未来在器官移植方面很有应用价值的方向^[34]。因此,未来的研究目标是寻求高效低毒的新型免疫抑制剂,并将其更好地应用于器官移植的免疫治疗中。

【参考文献】

[1] 唐茂芝,徐小松,周强,等. 移植肾功能保护的免疫抑制策略

- [J]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(2): 146-150.
- [2] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements [J]. *Transplantation*, 2014, 97(3): 258-264.
- [3] 王政祿, 丛文铭, 郭晖. 器官移植病理学临床技术操作规范 (2019 版)——肝移植[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 267-277.
- [4] 刘浩, 宋少华, 杨环辉, 等. 抗体介导的排斥反应在器官移植中的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(11): 1284-1289.
- [5] Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(11): 1771-1777.
- [6] Ji SM, Li LS, Cheng Z, et al. A single-dose daclizumab induction protocol in renal allograft recipients: a Chinese single center experience [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(5): 1396-1401.
- [7] Tonshoff B. Immunosuppressants in Organ Transplantation [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 261: 441-469.
- [8] Grinyó JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, et al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(5): 587-594.
- [9] Vincenti F, Rostaing L, Grinyó J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 333-343.
- [10] Fernandez-Castillo JC, Cypel M. Immunosuppressive Therapy in Lung Transplantation [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(28): 3385-3388.
- [11] Hashim M, Alsebaey A, Ragab A, et al. Efficacy and safety of basiliximab as initial immunosuppression in liver transplantation: A single center study [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(5): 541-545.
- [12] Podichetty JT, Brinda BJ, Nelson RP, et al. Pharmacokinetics of Basiliximab for the Prevention of Graft-versus-Host Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation with Minimal-Intensity Cyclophosphamide and Fludarabine [J]. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2019, 40(1): 26-32.
- [13] Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, et al. Long-term outcomes of eculizumab-treated positive crossmatch recipients: Allograft survival, histologic findings, and natural history of the donor-specific antibodies [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(6): 1671-1683.
- [14] Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23): 2169-2181.
- [15] Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(9): 2381-2389.
- [16] Mease P, Strand V, Shalamberidze L, et al. A phase II, double-blind, randomised, placebo-controlled study of BMS945429 (ALD518) in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(7): 1183-1189.
- [17] Eskandary F, Durr M, Budde K, et al. Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 37.
- [18] Doberer K, Kläger J, Gualdoni G A, et al. CD38 antibody daratumumab for the treatment of chronic active antibody-mediated kidney allograft rejection [J]. *Transplantation*, 2021, 105(2): 451-457.
- [19] Bohmig GA, Eskandary F, Doberer K, et al. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(8): 775-788.
- [20] Espie P, He Y, Koo P, et al. First-in-human clinical trial to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of iscalimab, an anti-CD40 monoclonal antibody [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(2): 463-473.
- [21] Banham GD, Flint SM, Torpey N, et al. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *The Lancet*, 2018, 391(10140): 2619-2630.
- [22] 马葵芬, 朱雪娟, 吴寅, 等. 抗体诱导治疗在肝移植中的应用进展 [J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2018, 12(2): 80-85.
- [23] Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, et al. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin ((R))) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity [J]. *Drugs*, 2014, 74(14): 1605-1634.
- [24] Gaber AO MA, Russell JA, Et AL. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology [J]. *Drugs*, 2010, 70(6): 691-732.
- [25] Mohaddeseh Behjati M E, Morteza abdar esfahani. cardiovascular effects of fingolimod a review article [J]. *Iranian Journal of Neurology*, 2014, 13(3): 119-126.
- [26] Ahmed N. Cardioprotective mechanism of FTY720 in ischemia reperfusion injury [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, 30(5).
- [27] 陈志强, 曹运莉, 王音, 等. 新型口服抗复发性多发性硬化药物——芬戈莫德 [J]. *新药述评*, 2011, 46: 1215-1216.
- [28] Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. IdeS (Imlifidase): a novel agent that cleaves human igg and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(3): 488-496.
- [29] Liu L, Wang ZG, Pang XL, et al. Bortezomib ameliorates acute allograft rejection after renal transplant by inhibiting Tfh cell proliferation and differentiation via miR-15b/IRF4 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105758.
- [30] Feichtinger M, Barnea ER, Nyachio A, et al. Allogeneic ovarian transplantation using immunomodulator preimplantation factor (PIF) as monotherapy restored ovarian function in olive baboon [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(1): 81-89.
- [31] Haddad CF, Haddad JM, Veiga ECA, et al. Melatonin and organ transplantation: what is the relationship? [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66(3): 353-358.
- [32] Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(5): 518-536.
- [33] Perez-Saez MJ, Blasco M, Redondo-Pachon D, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19 [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(11): 3182-3190.
- [34] Viklick YO, Slatinska J, Novotny M, et al. Developments in immunosuppression [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2021, 26(1): 91-96.

(收稿日期:2023-08-16;修回日期:2023-12-09)

(本文编辑:侯晓林)