

· 论著 ·

# 肾移植术后慢性活动性抗体介导的排斥反应预后相关危险因素分析

惠宇 蒋昊 周政 胡林昆 王亮良 潘浩 魏雪栋 黄玉华 侯建全

**【摘要】** 目的 探讨影响肾移植术后慢性活动性抗体介导排斥反应 (caAMR) 预后的独立危险因素。方法 回顾性分析 61 例进行移植肾穿刺活检组织检查 (活检) 并确诊为 caAMR 患者的资料, 根据是否合并急性 T 细胞介导的排斥反应 (TCMR) 分为 caAMR 组 (41 例) 和 caAMR+TCMR 组 (20 例), 随访 3 年。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估活检时 24 h 尿蛋白和估算肾小球滤过率 (eGFR) 在预测移植物丢失中的价值。应用 LASSO-Cox 回归模型分析影响 caAMR 预后的独立危险因素。应用 Spearman 等级相关矩阵分析比较分组、结局和 Banff 评分之间的相关性。采用 Kaplan-Meier 法分析各亚组移植肾存活率。结果 caAMR 组和 caAMR+TCMR 组 3 年移植肾存活率分别为 83% 和 79%, 活检时 eGFR 和 24 h 尿蛋白预测 3 年移植肾丢失 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.83 [95% 可信区间 (CI) 0.70~0.97] 和 0.78 (95% CI 0.61~0.96)。LASSO-Cox 回归分析及 Kaplan-Meier 法显示  $eGFR \leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  及主要供者特异性抗体 (DSA) 为人类白细胞抗原 (HLA) I 类可能是影响移植肾预后的独立危险因素, 风险比分别为 7.67 (95%CI 2.18~27.02) 和 5.13 (95%CI 1.33~19.80)。Banff 慢性病变指标肾间质纤维化和肾小管萎缩之间存在强相关性 ( $P < 0.05$ )。结论 活检时主要 DSA 为 HLA I 类以及  $eGFR \leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  可能是影响 caAMR 预后的独立危险因素。

**【关键词】** 肾移植; 慢性排斥反应; 抗体介导的排斥反应; T 细胞介导的排斥反应; 供者特异性抗体; 人类白细胞抗原; 估算肾小球滤过率; 移植肾丢失

**【中图分类号】** R617, R365 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0009-09

**Analysis of prognostic risk factors for chronic active antibody-mediated rejection after kidney transplantation** Hui Yu\*, Jiang Hao, Zhou Zheng, Hu Linkun, Wang Liangliang, Pan Hao, Wei Xuedong, Huang Yuhua, Hou Jianquan. \*Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China  
Corresponding author: Wei Xuedong, Email: wxd0422@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the independent risk factors affecting the prognosis of chronic active antibody-mediated rejection (caAMR) after kidney transplantation. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 61 patients who underwent renal biopsy and were diagnosed with caAMR. The patients were divided into caAMR group ( $n=41$ ) and caAMR+TCMR group ( $n=20$ ) based on the presence or absence of concurrent acute T cell-mediated rejection (TCMR). The patients were followed up for 3 years. The value of 24-hour urinary protein and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at the time of biopsy in predicting graft loss was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. The independent risk factors affecting caAMR prognosis were analyzed using the LASSO-Cox regression model. The correlation between grouping, outcomes, and Banff scores was compared using Spearman rank correlation matrix analysis. Kaplan-Meier analysis was used to evaluate the renal allograft survival rates of each subgroup. **Results**

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025096

基金项目: 国家自然科学基金 (82270787); 苏州大学附属第一医院自然科学基金博习培育计划 (BXQN2023026)

作者单位: 215000 江苏苏州, 苏州大学附属第一医院泌尿外科 (惠宇、蒋昊、周政、胡林昆、王亮良、潘浩、魏雪栋、黄玉华、侯建全); 苏州大学附属第四医院泌尿外科 (惠宇、周政、侯建全)

作者简介: 惠宇 (ORCID 0000-0001-6814-5642), 硕士, 主治医师, 研究方向为肾移植, Email: huiyfishing@126.com

通信作者: 魏雪栋 (ORCID 0000-0003-2000-2620), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植, Email: wxd0422@163.com

The 3-year renal allograft survival rates for the caAMR group and the caAMR+TCMR group were 83% and 79%, respectively. The area under the ROC curve (AUC) for predicting 3-year renal allograft loss was 0.83 [95% confidence interval (CI) 0.70-0.97] for eGFR and 0.78 (95% CI 0.61-0.96) for 24-hour urinary protein at the time of biopsy. LASSO-Cox regression analysis and Kaplan-Meier analysis showed that  $eGFR \leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  and the presence of donor-specific antibody (DSA) against human leukocyte antigen (HLA) class I might be independent risk factors affecting renal allograft prognosis, with hazard ratios of 7.67 (95% CI 2.18-27.02) and 5.13 (95% CI 1.33-19.80), respectively. A strong correlation was found between the Banff chronic lesion indicators of renal interstitial fibrosis and tubular atrophy ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The presence of HLA class I DSA and  $eGFR \leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  at the time of biopsy may be independent risk factors affecting the prognosis of caAMR.

**【Key words】** Kidney transplantation; Chronic rejection; Antibody-mediated rejection; T cell-mediated rejection; Donor specific antibody; Human leukocyte antigen; Estimated glomerular filtration rate; Renal graft loss

肾移植术后移植肾长期存活仍然是棘手的问题,慢性活动性抗体介导的排斥反应(chronic active antibody-mediated rejection, caAMR)是移植肾丢失的主要原因<sup>[1-2]</sup>。在 Banff 2019 标准中,caAMR 可以表现为移植肾严重的活动性病变更合并轻度的慢性病变,或者轻度的活动性病变更合并严重的慢性病变<sup>[3]</sup>。因此,单纯 caAMR 病理诊断为临床医师提供的肾脏病变信息和治疗选择非常有限。尽管 caAMR 患者可以伴随发生 T 细胞介导的排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR),但与 TCMR 治疗不同的是,caAMR 的最佳治疗方案目前仍不明确,对于单用或者联合使用糖皮质激素、血浆置换、免疫吸附、静脉注射免疫球蛋白、抗 CD20 抗体以及抗淋巴细胞抗体等,不同移植中心的治疗策略和治疗效果存在较大差异<sup>[4-6]</sup>。因此,对 caAMR 受者的预后进行风险评估将有助于制定个体化的治疗方案。鉴于目前国内外关于影响 caAMR 预后的研究结论尚存争议,本研究通过分析穿刺活组织检查(活检)时的各项临床指标与 caAMR 预后的关系,深入探讨影响 caAMR 预后的独立危险因素,以期为促进移植肾长期存活提供参考<sup>[7-8]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 2 月至 2021 年 10 月间在苏州大学附属第一医院进行指征性移植肾穿刺活检并确诊为 caAMR 的受者共 61 例,其中男 43 例,女 18 例,年龄( $42 \pm 10$ )岁,穿刺时距移植时间 48(14, 70)个月。根据是否同时合并 TCMR,分为 caAMR 组(41 例)及 caAMR+TCMR 组(20 例)。本研究通过医院伦理委员会的审核批准,豁免患者知

情同意(批号:2024746)。

纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)阳性;(3)符合 Banff 2019 caAMR 诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准:(1)合并感染,如 BK 病毒等;(2)二次移植;(3)临床资料缺失。本研究 caAMR+TCMR 组中,11 例为合并临界性 TCMR,5 例为急性 TCMR I A 级,3 例为急性 TCMR I B 级,1 例为急性 TCMR II A 级。

### 1.2 治疗方案

免疫诱导方案为巴利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白,免疫抑制方案为他克莫司或环孢素+霉酚酸酯+泼尼松<sup>[9]</sup>。根据临床医师的判断及患者意愿,患者确诊后首次接受的治疗方案包括单剂量利妥昔单抗( $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ )(27 例),血浆置换联合免疫球蛋白(7 例),大剂量糖皮质激素冲击(16 例),以及单纯增加他克莫司、霉酚酸酯剂量或环孢素切换为他克莫司(11 例)。在随访观察过程中,首次利妥昔单抗治疗的患者中 22 例接受 2 次以上利妥昔单抗静脉治疗,5 例合用血浆置换联合免疫球蛋白治疗;首次血浆置换联合免疫球蛋白治疗的患者中 5 例合用利妥昔单抗单次或接受 2 次以上治疗;首次糖皮质激素冲击治疗的患者中 9 例接受单次或 2 次以上利妥昔单抗静脉治疗,1 例合用血浆置换联合免疫球蛋白治疗。

### 1.3 诊断标准

外科医师在局部麻醉下使用 16 号肾穿刺针进行经皮超声引导下的肾活检<sup>[10-11]</sup>。活检标本用甲醛溶液固定进行免疫组织化学染色,戊二醛固定后进行电子显微镜检查,常规进行高碘酸-希夫染色、Masson 染色、苏木素-伊红染色以及 C4d、IgG、IgM、IgA、C3 和 C1q 免疫荧光染色,并由一名经验丰富的病理科医师根据 Banff 2019 标准进行评分。

通过 Luminex 平台单抗原珠法测量抗人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 抗体的平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI), DSA 阳性的 MFI 阈值设为 1 000<sup>[12]</sup>。为便于进行多因素分析, 在 DSA 为 HLA I 类和 II 类抗体均阳性的患者中, 把 MFI 最高的 DSA 种类定义为主要 DSA。

#### 1.4 研究内容

对比两组穿刺活检时相关临床资料和信息, 包括供者年龄、性别, 受者年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、高血压病史、糖尿病病史、HLA 错配数、DSA 类别、峰值 MFI、是否发生移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)、诊断时间、首次治疗方案、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、24 h 尿蛋白定量。分析 eGFR、24 h 尿蛋白与移植肾丢失的相关性。收集患者急性和慢性 Banff 评分, 分析总体结局与病理评分的相关性。终点事件定义为需要永久性透析或移植肾切除, 死亡数据作删失处理, 随访 3 年, 终点时间 2024 年 10 月, 分析移植肾存活率。

#### 1.5 统计学方法

使用 SPSS 25 及 R 语言软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验。采用时间依赖性受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 24 h 尿蛋白和 eGFR 在不同时间点预测移植物丢失的价值, 并统一取“3 年”的 ROC 曲线计算相应临界值。通过最小绝对收缩和选择算法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 联合 Cox 比例风险模型 (LASSO-Cox) 分析预后危险因素, 并用 Bootstrap 重采样方法估算一致性指数 (C-index) 的置信区间来评估模型的稳定性。应用 Spearman 等级相关矩阵分析比较两组分组、结局和 Banff 评分之间的相关性。Kaplan-Meier 法分析移植物存活率, 比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组供、受者临床资料比较

61 例受者中, DSA 的比例分别为单纯 HLA I 类

抗体阳性 14 例 (23%), 单纯 HLA II 类抗体阳性 39 例 (64%), HLA I 类+II 类抗体阳性 8 例 (13%), 其中 3 例被定义为主要 HLA I 类抗体阳性, 5 例被定义为主要 HLA II 类抗体阳性。

HLA I 类抗体阳性中以 A 位点为主 (86%), 其次为 B 位点 (68%); HLA II 类抗体以 DQ 位点为主 (81%), 其次为 DR 位点 (38%)。DSA 峰值 MFI 为 8 121 (2 558, 11 762), eGFR 为 (50±23) mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>), 24 h 尿蛋白为 0.88 (0.16, 2.28) g, 11 例发生 DGF。

caAMR+TCMR 组供者年龄小于 caAMR 组, 女性受者比例高于 caAMR 组, 诊断时间早于 caAMR 组 (均为  $P < 0.05$ , 表 1)。caAMR 组首次治疗方案以利妥昔单抗治疗为主, caAMR+TCMR 组以糖皮质激素冲击治疗为主 ( $P < 0.01$ , 表 1)。

### 2.2 eGFR、24h 尿蛋白与移植肾丢失的相关性分析

时间依赖 ROC 曲线显示, 活检时 eGFR 预测 1、2、3 年移植肾丢失的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.66 [95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.47~0.86]、0.79 (95%CI 0.65~0.94) 及 0.83 (95%CI 0.70~0.97), 3 年的临界值为 eGFR ≤ 25.23 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>), 灵敏度为 0.636, 特异度为 0.957 (图 1A)。活检时 24 h 尿蛋白预测 1、2、3 年移植肾丢失的 AUC 分别为 0.79 (95%CI 0.55~0.99)、0.81 (95%CI 0.62~0.98) 及 0.78 (95%CI 0.61~0.96), 3 年的临界值为 24 h 尿蛋白 ≥ 1.26 g, 灵敏度为 0.818, 特异度为 0.660 (图 1B)。

### 2.3 LASSO-Cox 回归分析

将 16 个临床因素 (是否同时合并 TCMR, 供者年龄、性别, 受者年龄、性别、BMI、高血压史、糖尿病史、HLA 错配数、主要 DSA 类别、DSA 峰值 MFI、DGF、诊断中位时间、首次治疗方案、eGFR 及 24 h 尿蛋白) 转化为二分类变量并进行 LASSO 回归筛选变量, 绘制各系数路径图并行 10 折交叉验证来调整参数  $\lambda$  的最优值 (图 2)。 $\lambda_{\min}$  为 0.081, 对应模型变量选择为: eGFR、主要 DSA 类别、24 h 尿蛋白及 DGF, 相应回归系数分别为 1.351、0.790、0.307 及 0.205;  $\lambda_{1se}$  为 0.156, 对应模型的变量选择为: eGFR 和主要 DSA 类别, 相应回归系数为 0.861 和 0.118。考虑本研究事件数较少, 因此选择  $\lambda_{1se}$  作为最优  $\lambda$  行多因素 Cox 回归分析。

Cox 回归分析结果显示, 活检时 eGFR ≤ 25.23 mL/

表 1 两组供、受者临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data of donors and recipients between two groups

指标	总计 (N=61)	caAMR组 (n=41)	caAMR+TCMR组 (n=20)	统计值	P值
供者资料					
年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	40±12	42±11	36±13	2.03	0.04
性别[n (%)]				1.34	0.25
男	48 (79)	34 (83)	14 (70)		
女	13 (21)	7 (17)	6 (30)		
受者资料					
年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	42±10	43±9	41±11	0.74	0.46
性别[n (%)]				6.00	0.01
男	43 (70)	33 (80)	10 (50)		
女	18 (30)	8 (20)	10 (50)		
BMI ( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.9±3.2	21.9±3.2	22.0±3.4	-0.12	0.91
高血压史[n (%)]	49 (80)	34 (83)	15 (75)	0.89	0.34
糖尿病史[n (%)]	9 (15)	5 (12)	4 (20)	0.89	0.42
HLA错配数 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 个]	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	-0.21	0.84
DSA类别[n (%)]				1.89	0.41
HLA I类	14 (23)	11 (27)	3 (15)		
HLA II类	39 (64)	26 (63)	13 (65)		
HLA I+II类	8 (13)	4 (10)	4 (20)		
峰值MFI[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	8 121 (2 558, 11 762)	9 372 (2 558, 11 762)	7 130 (2 539, 11 221)	-0.75	0.45
DGF[n (%)]	11 (18)	9 (22)	2 (10)	1.30	0.25
诊断时间 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	48 (14, 70)	54 (20, 108)	22 (8, 57)	-2.36	0.02
首次治疗方案[n (%)]				37.31	<0.01
利妥昔单抗	27 (44)	25 (61)	2 (10)		
血浆置换+免疫球蛋白	7 (11)	5 (12)	2 (10)		
糖皮质激素冲击	16 (26)	1 (2)	15 (75)		
其他	11 (18)	10 (24)	1 (5)		
eGFR[ $\bar{x}\pm s$ , mL / (min·1.73 m <sup>2</sup> )]	50±23	50±23	48±22	0.38	0.70
24 h尿蛋白 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), g]	0.88 (0.16, 2.28)	0.88 (0.09, 2.40)	1.26 (0.31, 2.33)	-1.10	0.27

(min·1.73 m<sup>2</sup>) 及主要 DSA 为 HLA I 类是影响移植肾预后的独立危险因素, 风险比分别为 7.67 (95%CI 2.18~27.02) 及 5.13 (95%CI 1.33~19.80)

(表 2)。模型的一致性指数为 0.871 (95%CI 0.798~0.942), Bootstrap 重采样结果显示内部抽样验证后一致性指数为 0.869 (95%CI 0.795~0.944), 提示模

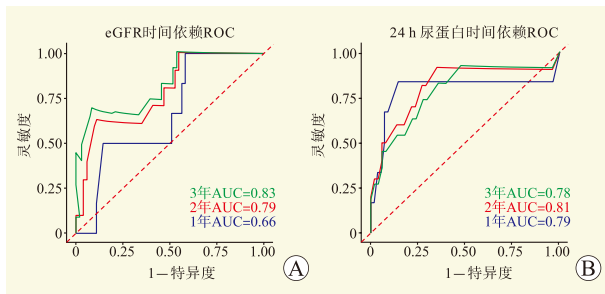


图 1 eGFR、24h 尿蛋白诊断移植肾丢失的效能  
Figure 1 Efficacy of eGFR and 24 h urinary protein in diagnosing renal graft loss

型比较精简且具有较好的准确度 (图 2)。

### 2.4 caAMR 患者分组、总体结局和病理评分的相关性分析

Spearman 等级相关矩阵分析纳入急性和慢性 Banff 评分, 结果见图 3。与 caAMR 组相比, caAMR+TCMR 组肾小管炎和间质炎更严重 (均为  $P<0.05$ )。与总体移植肾丢失结局相关的主要病变为肾间质纤维化及肾小管萎缩 (均为  $P<0.05$ ) , 且肾间质纤维化和肾小管萎缩存在强相关性 (相关系数为 0.95,  $P<0.05$ ) , 肾间质纤维化与其他慢性病变指标如移植肾小球病、管周毛细血管基底膜多层膜及动脉内膜纤维化存在一定相关性 (均为  $P<0.05$ )。

### 2.5 各亚组移植肾存活率比较

根据主要 DSA 类别、活检时 eGFR 及 24 h 尿蛋白的不同水平, 将 caAMR 患者进行分层随访分析。Kaplan-Meier 曲线显示 caAMR 组和 caAMR+TCMR 组患者的 3 年移植肾存活率分别为 83% 和 79% ( $P>0.05$ , 图 4A) ; eGFR  $\leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者 3 年移植肾存活率为 34%, 低于 eGFR  $> 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  患者的 92% ( $P<0.01$ , 图 4B) ; 24 h 尿蛋白  $\geq 1.26 \text{ g}$  的患者移植肾存活率为 66%, 低于 24 h 尿蛋白  $< 1.26 \text{ g}$  患者的 94% ( $P<0.01$ , 图 4C) ; 主要 DSA 为 HLA I 类患者 3 年移植肾存活率为 58%, 低于主要 DSA 为 HLA II 类患者的 93% ( $P<0.01$ , 图 4D)。

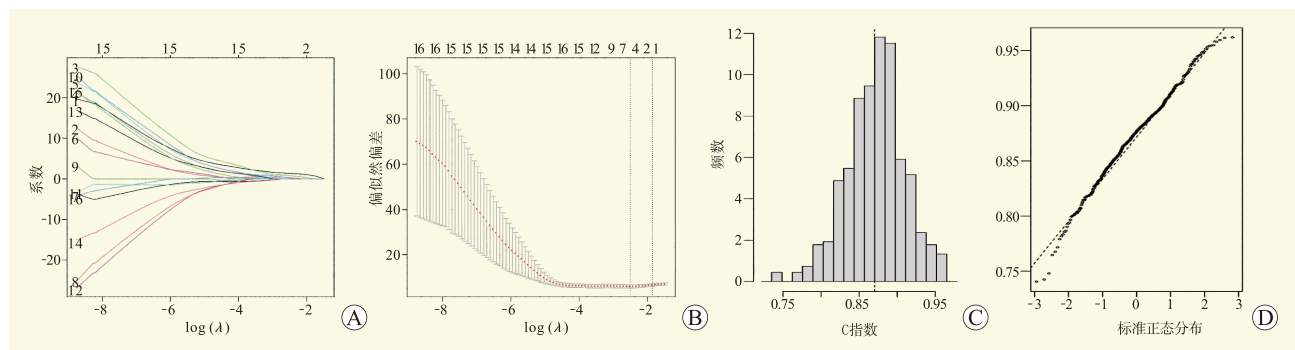
## 3 讨论

本研究聚焦 caAMR 患者在移植肾穿刺活检时的各项临床和病理信息, 旨在评估影响其预后的危险因素。结果发现混合排斥反应组患者活检距移植时间明显早于单纯 caAMR 组, 这与 Sellarés 等<sup>[13]</sup> 的观点一致, 他们认为移植后活检时间与诊断存在一定联系, TCMR 常发生于移植后早期。也有学者认为 AMR 与混合性排斥反应的肾脏免疫细胞浸润不同, 同时发

表 2 多因素 Cox 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis

指标	$\beta$ 值	标准误	Wald	风险比	95%CI	P值
主要 DSA 为 HLA I 类	1.63	0.69	2.37	5.13	1.33~19.80	0.018
eGFR $\leq 25.23 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	2.04	0.64	3.17	7.67	2.18~27.02	$<0.01$



注: A 图为 16 个临床因素的 LASSO 系数路径图; B 图为通过最小标准 10 倍交叉验证选择 LASSO 中的最优  $\lambda$ , 左竖线为  $\lambda_{\min}$ , 右竖线为  $\lambda_{1se}$ ; C 图为 Bootstrap 重采样 (R=500) 验证一致性指数的频数图; D 图为 Bootstrap 重采样 (R=500) 验证一致性指数的正态分布图。

图 2 LASSO-Cox 模型的构建和 Bootstrap 验证

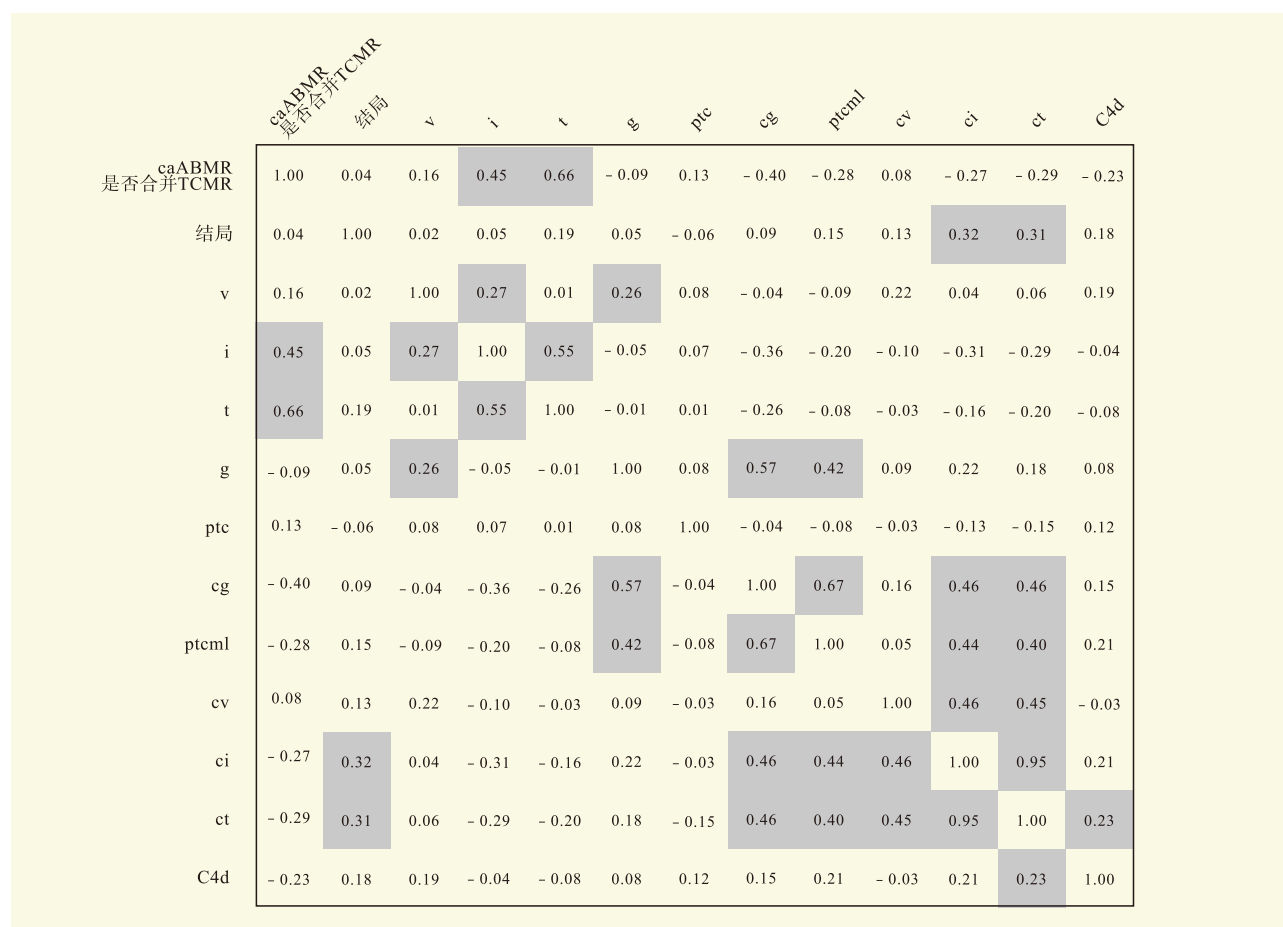
Figure 2 Construction and Bootstrap validation of LASSO-Cox model

生 TCMR 可能是 AMR 患者移植肾丢失的危险因素<sup>[14-16]</sup>。本研究中 caAMR+TCMR 组出现了更严重的急性病变如肾小管炎和间质炎，但两组移植肾存活率差异无统计学意义，可能是由于均为临界性或轻度急性 TCMR，并及时接受了积极抗排斥反应治疗；同时针对 caAMR 的治疗包括利妥昔单抗、血浆置换及免疫球蛋白等，可能效果不佳<sup>[2,17]</sup>。

时间依赖性 ROC 提示活检时 eGFR 和 24 h 尿蛋白是预测 caAMR 结局的良好指标。eGFR 是评估移植肾功能最常用的指标，但目前 eGFR 诊断移植肾衰竭的临界值尚存争议<sup>[18-20]</sup>。本研究发现活检时 eGFR ≤ 25.23 mL / ( min · 1.73 m<sup>2</sup> ) 可能是 caAMR 患者移植肾丢失的独立危险因素，因此 caAMR 患者在随访中应该加强监测 eGFR，对于小于临界值的患者，更应该采用积极的治疗方案。蛋白尿被认为是移

植肾丢失的潜在的可治疗的危险因素<sup>[21]</sup>。随访资料显示，活检时 24 h 尿蛋白 ≥ 1.26 g 的患者移植肾存活率更低，表明对蛋白尿的及时评估可能有助于风险分层<sup>[22-23]</sup>。但 24 h 尿蛋白并非为影响预后的独立危险因素，可能是由于尿蛋白多是疾病进展的中间标志，并受多种因素影响，单独的指标难以反映整体结局变化<sup>[24]</sup>。

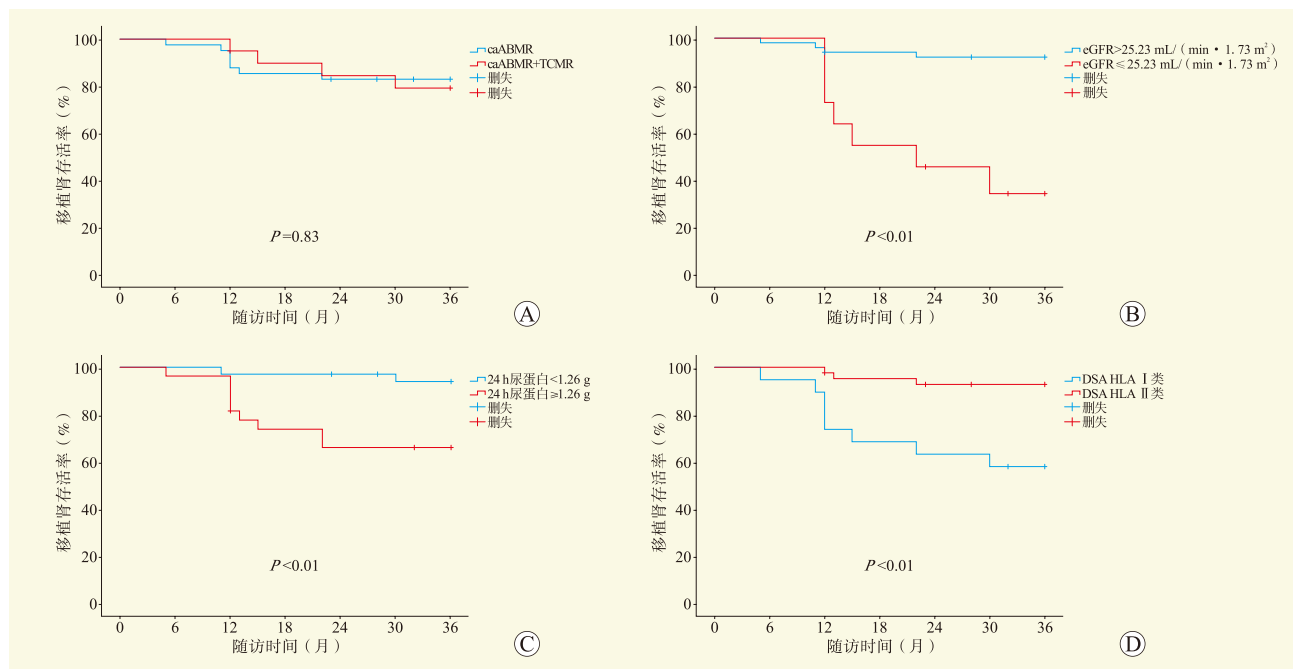
DSA 是预测移植肾不良结局的公认生物标志物<sup>[25]</sup>。HLA-DQ 抗体被认为是 AMR 中占比最高的 DSA，受到广泛的关注，然而对于何种 DSA 为主要临床致病抗体目前尚存争论<sup>[26-28]</sup>。Viglietti 等<sup>[29]</sup>认为 C1q 结合 DSA 是导致 AMR 患者移植肾丢失的独立危险因素，提示 DSA 可能通过补体结合发挥进一步效应。Kamburova 等<sup>[30]</sup>发现预存 HLA I 类或 II 类均是移植肾丢失的危险因素，并且 HLA I 类合并 II 类阳性的患者预后更差。Aubert 等<sup>[31]</sup>研究认为移植肾



注：t 为肾小管炎；i 为间质炎症；v 为动脉内膜炎；g 为肾小球炎；ptc 为管周毛细血管炎；C4d 为补体 C4d 沉积；cg 为移植肾小球病；ci 为肾间质纤维化；cv 为动脉内膜纤维化；ct 为肾小管萎缩；ptcml 为管周毛细血管基底膜多层膜。数字代表纵横两指标的相关系数，灰色背景代表两者存在相关性，P < 0.05。

图 3 caAMR 组别、移植肾丢失和病理评分的相关性矩阵分析

Figure 3 Correlation matrix analysis of caAMR groups, transplant kidney loss and pathological scores



注：A 图为 caAMR 组与 caAMR+TCMR 组比较；B 图为 eGFR 亚组比较；C 图为 24 h 尿蛋白亚组比较；D 图为主要 DSA 种类亚组比较。

图 4 各亚组移植肾存活率的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 4 Kaplan-Meier of renal graft survival rate of subgroups

丢失与 DSA 的种类及 MFI 值均无明显关联。也有文献认为 HLA I 类与 AMR 的发生及移植肾存活率降低相关<sup>[32]</sup>。本研究结果显示，主要 DSA 为 HLA I 类患者移植肾丢失的风险是 HLA II 类患者的 5.13 倍。分析原因如下：caAMR 人群较强的异质性，本文未考虑其他合并疾病比如局灶性节段性肾小球硬化等对结果的影响；尽管用了较为稳健的 LASSO-Cox 回归和验证，所有危险因素进行了二分类处理，并且将 MFI 值最高的 DSA 种类作为主要 DSA。Nocera 等<sup>[33]</sup>研究认为通过检测移植肾穿刺组织标本中的 DSA 可能有助于提前识别出真正与临床相关的外周血 DSA 种类，但 caAMR 人群是否能从特定抗体清除治疗中获益需要进一步研究。本研究提示穿刺活检时关注 DSA 的主要种类可能有助于对 caAMR 人群进行危险分层。

虽然 Banff 2019 标准详细描述了 caAMR 的诊断特点，但抗体介导的组织损伤仍然是较为复杂的过程，可以表现为移植肾小球病、动脉内膜纤维化、肾间质纤维化和肾小管萎缩等<sup>[17]</sup>。为了更好地理解 caAMR 病理改变的意义，本研究在 Banff 评分、caAMR 组别与临床结局之间进行了相关性矩阵分析。结果显示，与总体移植肾丢失结局相关的主要病

变为肾间质纤维化及肾小管萎缩，且肾间质纤维化与肾小管萎缩之间存在着强相关性，肾间质纤维化与其他慢性病变指标如移植肾小球病、管周毛细血管基底膜多层膜及动脉内膜纤维化也存在一定的等级相关性。Haas 等<sup>[34-35]</sup>研究认为在 AMR 患者中，肾间质纤维化+肾小管萎缩 $\geq 3$ 是移植肾丢失的独立预测因子，随后在两个独立队列中验证了慢性指数 $\geq 4$ 与移植肾丢失的密切相关性。因此，单纯的诊断为临床治疗提供的信息较为有限，慢性病变之间可能存在一定的关联，综合分析将会有助于判断 caAMR 的预后和制定个体化治疗方案<sup>[36]</sup>。

综上所述，本研究发现 caAMR 合并 TCMR 与单纯 caAMR 患者的整体预后相当，综合分析 Banff 慢性指标将有助于深入理解 caAMR 的病理改变。当把 MFI 值最高的 DSA 认定为主要 DSA 时，DSA 为 HLA I 类以及 eGFR $\leq 25.23$  mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)可能是影响 caAMR 预后的独立危险因素。但本研究为单中心回顾性分析，存在一定的局限性，caAMR 异质性较大，而纳入的样本量偏少；未考虑 DSA 的其他特征如持续时间和动态变化<sup>[37]</sup>；患者治疗方案不统一，本文结果认为首次治疗方案并不影响预后，没有分析 caAMR 初始治疗的有效率及随访观察期的后续

治疗对结果的影响;对于 DSA 为 HLA I 类的患者是否真正需要积极的抗体清除治疗仍然需要大样本临床试验来验证,而新的治疗方法如 CD38 和 IL-6R 单抗的临床研究结果值得关注<sup>[38-39]</sup>;此外,移植肾活检仅能反映单个时间点局部的病变,在 caAMR 患者中必要的重复穿刺活检可能有助于判断治疗获益和预后<sup>[40]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] SHAH Y, YANG H, MUELLER F B, et al. Transcriptomic signatures of chronic active antibody-mediated rejection deciphered by RNA sequencing of human kidney allografts[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(2): 347-363. DOI: 10.1016/j.kint.2023.11.012.
- [2] BERGER M, BALIKER M, VAN GELDER T, et al. Chronic active antibody-mediated rejection: opportunity to determine the role of interleukin-6 blockade[J]. *Transplantation*, 2024, 108(5): 1109-1114. DOI: 10.1097/TP.0000000000004822.
- [3] LOUPY A, HAAS M, ROUFOSSE C, et al. The Banff 2019 kidney meeting report (I): updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(9): 2318-2331. DOI: 10.1111/ajt.15898.
- [4] KARTHIKEYAN B, SHARMA R K, MEHROTRA S, et al. Comparative analysis of determinants and outcome of early and late acute antibody mediated rejection (ABMR)[J]. *Indian J Nephrol*, 2023, 33(1): 22-27. DOI: 10.4103/ijn.IJN\_375\_20.
- [5] BOONPHENG B, DE CASTRO I C C, NG Y H, et al. Tocilizumab for treatment of chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(5): e14936. DOI: 10.1111/ctr.14936.
- [6] 魏江浩, 窦古枫, 王振, 等. 肾移植术后慢性活动性抗体介导排斥反应的激素冲击治疗效果分析[J]. *山东医药*, 2024, 64(32): 16-21. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.32.004.  
WEI J H, DOU G F, WANG Z, et al. Effect of methylprednisolone pulse therapy on chronic active antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Shandong Med J*, 2024, 64(32): 16-21. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.32.004.
- [7] ASHOOR I F, ENGEN R M, PULIYANDA D, et al. Antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients: a report from the Pediatric Nephrology Research Consortium[J]. *Pediatr Transplant*, 2024, 28(3): e14734. DOI: 10.1111/ptr.14734.
- [8] SASAKI H, TANABE T, TSUJI T, et al. Mechanism and treatment for chronic antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Int J Urol*, 2023, 30(8): 624-633. DOI: 10.1111/iju.15197.
- [9] FREITAS G R R, DA LUZ FERNANDES M, AGENA F, et al. Effects of two immunosuppression regimens on T-lymphocyte subsets in elderly kidney transplant recipients[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1405855. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1405855.
- [10] DE NATTES T, BEADLE J, ROUFOSSE C. Biopsy-based transcriptomics in the diagnosis of kidney transplant rejection[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2024, 33(3): 273-282. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000974.
- [11] 梁雯, 刘晓晨, 李锋. 经皮超声引导下肾脏穿刺活检的技巧经验分享[J]. *中国实用医药*, 2024, 19(5): 83-86. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2024.05.020.  
LIANG W, LIU X C, LI F. Experience sharing of percutaneous ultrasound guided renal biopsy[J]. *China Pract Med*, 2024, 19(5): 83-86. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2024.05.020.
- [12] WANG L, JI K, CHEN L, et al. Posttransplant de novo DSA and NDSA affect GvHD, OS, and DFS after haplo-HSCT in patients without pre-existing HLA antibodies of hematological malignancies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047200. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047200.
- [13] SELLARÉS J, DE FREITAS D G, 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] CRANE C, MEHRABLI J, ELLINGTON N, et al. Follow-up biopsies with microvascular inflammation and persistent donor specific antibodies identify ongoing rejection in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(7): 2375-2382. DOI: 10.1007/s00467-025-06671-y.
- [15] HALLORAN P F, CHANG J, FAMULSKI K, et al. Disappearance of T cell-mediated rejection despite continued antibody-mediated rejection in late kidney transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7): 1711-1720. DOI: 10.1681/ASN.2014060588.
- [16] VAULET T, CALLEMEYN J, LAMARTHÉE B, et al. The clinical relevance of the infiltrating immune cell composition in kidney transplant rejection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(7): 886-900. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000350.
- [17] FICHTNER A, GAUCHÉ L, SÜSAL C, et al. Incidence, risk factors, management strategies, and outcomes of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients—a multicenter analysis of the Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN)[J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(2): 491-503. DOI: 10.1007/s00467-024-06487-2.
- [18] HABERAL G, YILDIRIM T, YILMAZ S R, et al. Chronic kidney disease risk in living kidney transplant donors: a long-term follow-up study[J]. *Nephron*, 2024, 148(3): 171-178. DOI: 10.1159/000534397.
- [19] BAEK C H, KIM H, YANG W S, et al. A postoperative 1-year eGFR of more than 45 mL/min may be the cutoff level for a favorable long-term prognosis in renal transplant patients[J]. *Ann Transplant*, 2016, 21: 439-447. DOI: 10.12659/aot.897938.
- [20] DIVARD G, AUBERT O, DEBIAIS-DESCHAMP C, et al. Long-term outcomes after conversion to a belatacept-based immunosuppression in kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19(5): 628-637. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000411.

- [21] MREVLJE M, OBLAK M, MLINŠEK G, et al. First and second morning spot urine protein measurements for the assessment of proteinuria: a diagnostic accuracy study in kidney transplant recipients[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 192. DOI: 10.1186/s12882-021-02406-x.
- [22] BAI J, ZHANG T, WANG Y, et al. Incidence and risk factors for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: a meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2201341. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2201341.
- [23] JUN J, PARK K, LEE H S, et al. Clinical relevance of postoperative proteinuria for prediction of early renal outcomes after kidney transplantation[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2022, 41(6): 707-716. DOI: 10.23876/j.krcp.21.246.
- [24] TSAMPALIEROS A, KNOLL G A. Evaluation and management of proteinuria after kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2015, 99(10): 2049-2060. DOI: 10.1097/TP.0000000000000894.
- [25] 窦古枫, 赵杰. 肾移植慢性抗体介导排斥反应治疗进展 [J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2025, 13(1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2025.01.014.  
DOU G F, ZHAO J. Progress in the treatment of chronic antibody mediated rejection in kidney transplantation [J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2025, 13(1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2025.01.014.
- [26] TIAN Y, FRISCHKNECHT L, MALLONE A, et al. Evaluation of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation in the era of donor-derived cell-free DNA[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1530065. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1530065.
- [27] SIGURJONSDOTTIR V K, PURINGTON N, CHAUDHURI A, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies: biomarker for immunologic risk stratification in pediatric kidney transplantation recipients[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10158. DOI: 10.3389/ti.2021.10158.
- [28] LÓPEZ DEL MORAL C, WU K, NAIK M, et al. Predictors of graft failure after first detection of de novo donor-specific HLA antibodies in kidney transplant recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 39(1): 84-94. DOI: 10.1093/ndt/gfad149.
- [29] VIGLIETTI D, BOUATOU Y, KHEAV V D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies are independent predictors of response to treatment in kidney recipients with antibody-mediated rejection[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 773-787. DOI: 10.1016/j.kint.2018.03.015.
- [30] KAMBUROVA E G, WISSE B W, JOOSTEN I, et al. Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(9): 2274-2284. DOI: 10.1111/ajt.14709.
- [31] AUBERT O, LOUPY A, HIDALGO L, et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1912-1923. DOI: 10.1681/ASN.2016070797.
- [32] BÉLAND M A, LAPOINTE I, CÔTÉ I, et al. HLA class, calcineurin inhibitor levels, and the risk of graft failure in kidney recipients with de novo donor-specific antibodies[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1493878. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1493878.
- [33] NOCERA A, TAGLIAMACCO A, CIONI M, et al. Kidney intra-graft homing of de novo donor-specific HLA antibodies is an essential step of antibody-mediated damage but not per se predictive of graft loss[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3): 692-702. DOI: 10.1111/ajt.14000.
- [34] HAAS M, MIROCHA J, HUANG E, et al. A Banff-based histologic chronicity index is associated with graft loss in patients with a kidney transplant and antibody-mediated rejection[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(1): 187-195. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.030.
- [35] HAAS M, MIROCHA J, REINSMOEN N L, et al. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 729-737. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.040.
- [36] NASIC S, MÖLNE J, STEGMAYR B, et al. Histological diagnosis from kidney transplant biopsy can contribute to prediction of graft survival[J]. *Nephrology*, 2022, 27(6): 528-536. DOI: 10.1111/nep.14028.
- [37] GNIEWKIEWICZ M, CZERWINSKA K, ZIELNIOK K, et al. Association of circulating anti-HLA donor-specific antibodies and their characteristics, including C1q-binding capacity, in kidney transplant recipients with long-term renal graft outcomes[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1312. DOI: 10.3390/jcm12041312.
- [38] MAYER K A, SCHREZENMEIER E, DIEBOLD M, et al. A randomized phase 2 trial of felzartamab in antibody-mediated rejection[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(2): 122-132. DOI: 10.1056/NEJMoa2400763.
- [39] NICKERSON P W, BÖHMIG G A, CHADBAN S, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: phase 3 IMAGINE study rationale and design[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 1042. DOI: 10.1186/s13063-022-06897-3.
- [40] LIN W C, WEN M C, HSU Y C, et al. Banff-based histologic chronicity index is associated with graft failure but has poor interobserver reproducibility[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(6): e15335. DOI: 10.1111/ctr.15335.

(收稿日期: 2025-02-24)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)