

## 中国肾脏移植受者排斥反应临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会

**【摘要】** 肾脏移植排斥反应是影响受者、移植肾存活的重要障碍。为进一步规范中国肾脏移植受者排斥反应临床诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会和中国医师协会器官移植医师分会组织肾脏移植专家、移植免疫学等专家，在中华医学会器官移植学分会发布的《肾脏移植排斥反应临床诊疗技术规范（2019版）》的基础上，参考国内外新近的相关研究成果、专家共识、指南和成熟的临床经验，结合我国肾脏移植受者排斥反应诊治的临床现状，制定《中国肾脏移植受者排斥反应临床诊疗指南》。内容涵盖肾脏移植超急性排斥反应、急性排斥反应（急性T细胞介导排斥反应、急性抗体介导排斥反应）及慢性排斥反应（慢性活动性T细胞介导排斥反应、慢性活动性抗体介导排斥反应）的临床规范诊治，以期为中国肾脏移植受者排斥反应的临床诊疗提供理论及临床实践参考，旨在改善及促进肾脏移植质量的提升。

**【关键词】** 肾脏移植；超急性排斥反应；急性排斥反应；慢性排斥反应；T细胞介导排斥反应；抗体介导排斥反应；供者特异性抗体；去致敏；感染

**【中图分类号】** R617, R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2025)01-0001-20

**Guidelines for clinical diagnosis and treatment of rejection in kidney transplant recipients in China** Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association. \*Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding authors: Wang Xianghui, Email: shmyxh@126.com

Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

**【Abstract】** Rejection in kidney transplantation are significant barriers affecting the survival of recipients and transplant kidneys. To further standardize the clinical diagnosis and treatment of rejection in kidney transplant recipients in China, the Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association and Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association organized kidney transplant experts, transplant immunologists and other experts. Based on the "Technical specification for clinical diagnosis and treatment of renal transplant rejection (2019 edition)" issued by Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, and referring to recent domestic and international research findings, expert consensus, guidelines, and mature clinical experience, combined with the current clinical situation of rejection diagnosis and treatment in kidney transplant recipients in China, the "Guidelines for clinical diagnosis and treatment of rejection in kidney transplant recipients in China" have been formulated. The content covers the clinical standard diagnosis and treatment of kidney transplant hyperacute rejection, acute rejection (acute T cell-mediated rejection, acute antibody-mediated rejection), and chronic rejection (chronic active T cell-mediated rejection, chronic active antibody-mediated rejection), aiming to provide theoretical and clinical practice references for the clinical diagnosis and treatment of rejection in Chinese kidney transplant recipients, with the goal of improving and promoting the quality of kidney transplantation.

**【Key words】** Kidney transplantation; Hyperacute rejection; Acute rejection; Chronic rejection; T cell-mediated rejection; Antibody-mediated rejection; Donor specific antibody; Desensitization; Infection

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025019

基金项目：国家自然科学基金（81973387）

执笔作者单位：200025 上海，上海交通大学医学院附属瑞金医院（王祥慧）；中日友好医院（丁振山）；中南大学湘雅二医院（代贺龙）；上海交通大学附属第一人民医院（秦燕）

通信作者：王祥慧，Email: shmyxh@126.com；薛武军，Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

肾脏移植目前已经被医学界公认为救治终末期肾病的最佳选择。1954 年 12 月美国外科医师 Joseph Murray 在同卵孪生兄弟间成功进行了世界首例同种异体肾脏移植, 开辟了器官移植的新纪元。近 70 年来, 肾脏移植在全球广泛开展, 救治了无数尿毒症患者的生命及改善了患者的生活质量, 移植肾脏最长存活时间已超过 50 年<sup>[1]</sup>。现阶段, 由于移植免疫耐受机制尚未能完全阐明, 器官克隆、干细胞移植、移植免疫耐受等技术尚未能实现在移植临床实际普遍成功应用, 因而肾脏移植排斥反应诊断与防治依然是移植后亟待解决的关键问题<sup>[2]</sup>。

近年来随着分子生物学、免疫学技术、移植免疫、移植病理等领域快速发展, 在肾脏移植排斥反应诊断及有效防治方面包括: 免疫监测及评价、去致敏治疗方法、肾脏移植排斥反应组织病理诊断、排斥反应防治新策略以及新型单克隆抗体应用等方面均有了新的进展; 基于肾脏移植受者排斥反应诊治的复杂性, 需要建立规范的诊疗程序并提供更为优化的诊断与防治建议, 以促进和改善肾脏移植受者和移植肾长期存活。为此, 中华医学会器官移植学分会组织器官移植学、移植免疫学等领域专家, 在《肾脏移植排斥反应临床诊疗技术规范(2019 版)》的基础上, 依据 Banff 标准, 参考国内外最新研究结果并结合移植中心的肾脏移植临床成熟经验, 共同制定《中国肾脏移植受者排斥反应临床诊疗指南》(以下简称“指南”), 以促进和改善肾脏移植受者和移植肾长期存活。

## 1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE) 上以中英双语注册 (注册号: PREPARE2023CN830)。

指南范围及临床问题的确定: 首先通过指南专家会议对临床关注的问题进行讨论, 最终选择出本指南拟解决的重要临床问题, 并聚焦肾脏移植排斥反应诊断和治疗应用两大主要方面。

证据检索与筛选: 按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行检索, 检索 Medline、PubMed、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库, 纳入指南、共识、规范、系统评价和 meta 分析, 随机对照试验 (randomized controlled

trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据。检索词包括: “肾脏移植” “超急性排斥反应” “急性排斥反应” “慢性排斥反应” “细胞介导排斥反应” “抗体介导排斥反应” “供者特异性抗体” “非人类白细胞抗原抗体” “去致敏” “感染” 等。

证据分级和推荐强度分级: 本指南采用 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准对推荐意见的支持证据体进行评级 (表 1)。

表 1 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准  
Table 1 Level of evidence and recommended strength grades of Oxford University in 2009

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

推荐意见的形成: 综合考虑证据以及我国肾脏移植现状及临床可操作性和利弊等因素后, 形成初稿经多轮专家会议充分讨论, 指南工作组确定了符合我国国情的肾脏移植排斥反应临床诊疗的 41 条推荐意见。经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论, 根据其反馈意见对初稿进行反复修改, 最终形成指南终稿。

## 2 肾脏移植排斥反应临床类型

目前国际上肾脏移植排斥反应分类主要依据临床移植肾排斥反应发生的时间、结合移植免疫学及 Banff 移植肾排斥反应病理分型标准, 肾脏移植排斥反应临床可分为 3 大类型<sup>[2-3]</sup>, 即: (1) 超急性排斥反应 (hyperacute rejection, HAR); (2) 急性排斥

反应 (acute rejection, AR), 包括急性 T 细胞介导排斥反应 (T cell-mediated rejection, TCMR) 和急性抗体介导排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR); (3) 慢性排斥反应 (chronic rejection, CR), 包括慢性 TCMR 和慢性活动性 AMR (chronic active AMR, caAMR)。

对肾脏移植排斥反应的早期诊断、抗体介导排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 的有效防治、高致敏等待者合理有效的去致敏治疗, 成为目前肾脏移植排斥反应防治的重点、难点内容, 肾脏移植排斥反应防治是否合理、有效, 将显著影响移植受者及移植肾脏的长期存活。

### 3 超急性排斥反应

**临床问题 1:** 如何定义 HAR?

**推荐意见 1:** 肾脏移植 HAR 是指在肾脏移植手术后的极短时间内 (通常在手术后数分钟到数小时) 出现的 AMR, 移植受者的免疫系统迅速攻击同种异体移植肾脏, 导致移植肾功能迅速丧失 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

肾脏移植 HAR 是对移植肾最剧烈、最具破坏性的 AMR<sup>[4]</sup>, 通常在移植手术后数分钟到数小时之内发生, 受者的免疫系统迅速攻击移植的同种异体肾脏<sup>[5]</sup>, 这种急剧的排斥反应, 可导致移植的肾脏迅速失去功能, 并可威胁受者的生命。HAR 通常与预存抗体相关, 这类抗体在移植手术时通过抗原-抗体反应迅速激活, 导致免疫系统对移植肾进行强烈攻击。随着移植前人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 检测及交叉配型试验的应用, HAR 临床已很少见<sup>[6]</sup>。

**临床问题 2:** HAR 发生的主要机制是什么?

**推荐意见 2:** HAR 由移植受者循环中预存的抗供者组织抗原的抗体 (多为 IgG 类抗体) 介导, 移植术后这些抗体与供肾组织的血管内皮结合、特异性地对不相容的供者抗原产生反应, 激活补体, 导致移植肾弥漫性血管内凝血和血栓形成 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

HAR 的发生机制通常包括以下几个方面<sup>[7]</sup>: (1) 预存抗体, 受者在移植前可能已经产生抗供者

组织抗原的抗体, 尤其是特定的针对 HLA 的抗体; (2) 抗体激活, 肾脏移植血管重建血流开放后, 导致体内预存抗体激活, 供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 与移植肾血管内皮细胞上表达的抗原结合触发免疫系统的级联快速反应; (3) 血管内皮细胞损伤, 活性的高强度抗体与移植肾的血管内皮细胞结合, 并激活补体导致血管内皮细胞损伤及破坏; (4) 炎症和凝血反应, 血管内皮细胞的破坏、补体的激活, 引发强烈的免疫炎症反应和凝血反应, 加重移植器官的损伤。在 ABO 血型相容的移植物中, HAR 主要由抗供者 HLA IgG 抗体介导; 在 ABO 血型不相容的移植物中, HAR 主要由针对血型抗原预存抗体介导。

**临床问题 3:** HAR 通常有哪些临床表现?

**推荐意见 3:** HAR 可表现为术中肾脏暗紫色、质地变软、移植肾触诊搏动消失, 肾动脉搏动良好而静脉塌陷。术后表现为急剧的肾衰竭、高血压、发热、移植肾区胀痛或腹痛、血尿、呼吸急促等症状 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见说明:**

肾脏移植 HAR 通常发生在移植肾血循环重建后即刻至数小时内, 术中可能表现为移植肾脏在数分钟内色泽突然变暗, 呈暗紫色或花斑样, 质地由硬变软, 移植肾触诊搏动消失而肾动脉搏动良好但肾静脉未见充盈而塌陷。术后可能包括以下症状<sup>[8]</sup>: (1) 急剧的肾衰竭, 由于免疫系统对移植肾脏的迅速攻击, 肾功能迅速受损, 导致急剧的肾衰竭; (2) 高血压, 过度的免疫反应和炎症反应可能导致高血压; (3) 发热, 炎症反应可能引起全身性炎症反应, 导致体温升高; (4) 明显的移植肾区胀痛或腹痛, 可能由于肾脏的损伤和炎症反应引起; (5) 血尿, 由于肾功能受损或凝血机制异常可能导致血尿的出现; (6) 呼吸急促, 严重的 HAR 可能导致全身性炎症反应综合征, 包括呼吸急促等症状。

**临床问题 4:** 预防 HAR 应采取哪些方案?

**推荐意见 4:** 建议通过 HLA 配型、HLA-PRA 检测、完善的供受者 ABO 血型相容性选择、淋巴细胞毒性试验、避免高致敏患者术前未经去致敏处理直接移植等方法来预防 HAR (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

移植肾 HAR 一旦发生目前无有效治疗方法, 其

关键在于预防,因组织配型技术提高, HAR 发生率已很低。采用的预防方案可包括<sup>[6]</sup>: (1) 供受者 ABO 血型相同或相容; (2) 抗体筛查,在肾脏移植前进行抗体筛查,尤其是要重视对供受者间的淋巴细胞毒性试验和 HLA-PRA 及 HLA-DSA 检测、抗体强度评价; (3) 预处理治疗,对高致敏患者在肾脏移植手术前或手术时应用免疫抑制药,抗 B 细胞、浆细胞及抗 T 细胞抗体等,以减轻免疫系统的过度激活; (4) 血浆置换或抗体免疫吸附,对于已存在的 HLA 抗体,并且抗体强度较高,可以考虑在移植前期使用血浆置换或抗体吸附技术,清除血液中的循环抗体,降低排斥反应的风险; (5) 使用免疫抑制药,围手术期优化免疫抑制药应用,早期应用钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI),如环孢素、他克莫司等,并使血药浓度尽快达到治疗窗、相对足量的霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 应用等,以抑制免疫系统对移植器官的攻击。

## 4 急性排斥反应

AR 是肾脏移植临床常见的排斥反应,多发生在移植后早期,但也可发生在移植后任何时间,包括急性 TCMR 和急性 AMR。

### 4.1 急性 T 细胞介导排斥反应

**临床问题 5:** 急性 TCMR 的概念是什么?

**推荐意见 5:** 急性 TCMR 是指在肾脏移植后,以 T 细胞为主的受体免疫系统对移植肾脏组织产生的急性免疫排斥反应,其发病机制涉及 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞以及活化的巨噬细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞等介导的细胞毒性免疫损伤 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

急性 TCMR 主要涉及到移植受者 T 细胞的活化、增殖和对移植肾组织的直接免疫攻击。包括以下几个主要过程<sup>[9]</sup>: (1) 抗原识别, T 细胞通过其表面的 T 细胞受体识别移植肾脏组织中的同种异体抗原,尤其是 HLA; (2) 抗原提呈,移植肾脏中的抗原被专职性抗原提呈细胞捕获,并通过抗原提呈将细胞表面的 HLA 分子提呈到 T 细胞; (3) T 细胞活化,活化的 T 细胞通过与抗原结合,接收到来自抗原提呈细胞的刺激,导致 T 细胞的活化; (4) T 细胞增殖和效应 T 细胞免疫杀伤,活化的 T 细胞迅速增殖,形成大量效应 T 细胞。细胞毒性 T 细胞 (CD8<sup>+</sup>T 细

胞)通过直接接触及释放淋巴毒素发挥杀伤靶细胞的作用,造成免疫损伤。在这一过程中,常伴有巨噬细胞、NK 细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等多种免疫细胞、炎症细胞及细胞因子的共同参与,导致 AR。急性 TCMR 是早期移植肾失功的独立危险因素,可增加 AMR 发生风险,并影响移植受者预后。

**临床问题 6:** 急性 TCMR 有哪些主要临床表现?

**推荐意见 6:** 急性 TCMR 典型临床表现为尿量减少、体质量增加、已下降的血清肌酐重新上升,同时可伴随血压升高、发热、乏力、关节酸痛等症状。局部症状包括移植肾肿大、疼痛,也可无明显临床表现 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

急性 TCMR 高发时间段在肾脏移植术后 3 个月内,多因受者免疫抑制药不足或免疫抑制方案不适合所致,但也可发生在移植后的任何时期。临床表现可以涉及多个系统,具体症状可因个体差异及免疫抑制不足的程度而异<sup>[4-5,10]</sup>。包括全身症状: (1) 尿量减少,最早出现的表现,但也可表现为尿量无明显变化;体质量增加,伴随血清肌酐上升或已下降的血清肌酐又重新升高。(2) 不同程度的全身症状,如乏力、头痛、血压升高、腹胀、食欲减退、心动过速等。(3) 局部症状,移植肾肿大、疼痛较为常见,局部压痛明显,质地变硬,体积增大甚至出现移植肾自发破裂。也有部分患者仅表现为血清肌酐升高,无明显局部及全身症状和体征。

**临床问题 7:** 急性 TCMR 如何诊断?

**推荐意见 7:** 建议急性 TCMR 依据临床和病理资料综合作出诊断。移植肾活组织检查 (活检) 评估是确定诊断的关键环节 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

急性 TCMR 的诊断应包括临床诊断和病理诊断综合评估<sup>[4]</sup>。临床诊断: (1) 临床症状,包括急性肾功能减退、高血压、尿量减少、可有蛋白尿、血尿、移植肾胀痛等症状。排除非免疫因素后,这些症状可能提示 AR 的存在。(2) 实验室检查,血清肌酐和血尿素氮用于检测肾功能是否受损以及损伤程度;尿常规用于检测蛋白尿和血尿的存在;血液中的免疫学检查,包括 HLA 抗体水平和 T 细胞活性检测。近期研究显示,血浆和尿液的供者来源性游离 DNA (donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA) 绝对值及

比例 (%) 显著升高, 可在一定程度上反映急性 TCMR<sup>[11]</sup>。(3) 影像学检查, 如移植肾超声检查, 用于评估移植肾脏的结构和功能。(4) 抗体筛查, 检测患者是否存在 HLA 抗体, 特别是高水平的 HLA 抗体。病理诊断: 移植肾活检的组织病理学评估是确定诊断的关键环节, 评估包括肾小管、间质和血管中炎症细胞的浸润情况, 血管内皮细胞是否受损, 免疫复合物和抗体的沉积等情况。

**临床问题 8:** 急性 TCMR 的治疗原则是什么?

**推荐意见 8:** 发生急性 TCMR, 建议糖皮质激素 (激素) 冲击疗法作为一线治疗方案。对于激素难治性急性 TCMR, 应尽早给予 T 细胞清除剂或耗竭剂如抗胸腺细胞球蛋白等抗体治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

**推荐意见说明:**

由于缺少临床 RCT, 急性 TCMR 治疗主要基于回顾性临床研究分析及临床成熟经验。建议甲泼尼龙冲击治疗 (500 mg 或 5~6 mg/kg, 每日 1 次, 静脉滴注), 连续 3 d<sup>[12]</sup>。无尿或血清肌酐急剧升高可能表明存在激素难治性排斥反应, 需要再进行为期 3 d 的甲泼尼龙治疗<sup>[4-5]</sup>。对于激素难治性病例, 可使用 T 细胞耗竭生物制剂, 如抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG)<sup>[13]</sup>。应结合受者移植肾功能、临床免疫状态、DSA 和移植肾病理改变选择治疗方案和应用剂量。在使用 T 细胞清除剂的同时应适当减少其他免疫抑制药的用量, 同时监测免疫状态 (如 T 细胞亚群绝对计数检查)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)-DNA、BK 病毒 (BK virus, BKV)-DNA 等病毒载量的变化, 以避免增加感染等并发症的发生<sup>[14]</sup>。对急性激素难治性排斥反应患者应注意排查是否合并存在 AMR。急性 TCMR 治疗后肾功能恢复到基线水平者, 对移植肾的长期存活影响较小<sup>[15]</sup>。

## 4.2 急性抗体介导排斥反应

### 4.2.1 临床特征

**临床问题 9:** 急性 AMR 有哪些临床特征?

**推荐意见 9:** 急性 AMR 是临床移植肾失功的重要原因, 多发生在肾脏移植后早期, 也可发生在移植后任何时期; 表现为移植肾功能进行性减退 (除外非免疫因素), 伴或不伴 DSA 平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 升高, 激素冲击治疗常效果不佳 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

急性 AMR, 2019 Banff 标准也称为活动性 AMR (active AMR, aAMR), 已经被证实是导致移植肾失功的重要原因 (约占 64%), 并且显著降低了移植肾早期和中、长期存活率<sup>[2,16-22]</sup>。急性 AMR 主要由抗体、补体、T 细胞、NK 细胞等多种细胞免疫及体液免疫成分参与所致的免疫损伤。随着对 TCMR 的有效控制, 以及对 AMR 发生机制及移植肾病理学特征研究的深入<sup>[3]</sup>, AMR 目前已成为排斥反应预防和诊治的核心。

急性 AMR 常有下列临床特征<sup>[2,10,16-17,21,23]</sup>: (1) 多为预存抗体引起, 可以发生在移植后任何时间, 通常发生在移植术后早期, 术后 30 d 内更为多见; (2) 患者突然尿量显著减少并进行性加重, 伴体质量增加; (3) 已经恢复正常或正在恢复中的血清肌酐快速上升; (4) 可以出现移植肾区胀痛不适或短暂发热或没有明显症状; (5) 如未及时发现及处理, 可在 2~5 d 内进展到需要透析治疗的程度; (6) 大剂量激素冲击治疗或联合应用 ATG 治疗, 可能短暂有效, 随后移植肾功能可继续减退; (7) 移植肾彩色多普勒超声检查显示移植肾内段动脉或叶尖动脉、弓形动脉小血管阻力指数增高, 或移植肾“血流尚丰富”“血流减少”“舒张期反向血流”、甚至无明显血流等表现, 但均非急性 AMR 特异性表现。明确诊断需作移植肾活检。

国际移植协会 (The Transplantation Society, TTS) 2019 年组织了全球相关领域移植专家研讨并形成了 AMR 治疗推荐专家共识 (简称“共识”), 临床可操作性强, 对肾脏移植医师具有重要临床参考价值<sup>[16]</sup>, TTS 专家共识提出将 AMR 分为 2 种临床表型 (按照肾脏移植术后发生 AMR 的时间及抗体种类) 即: (1) 早期急性 AMR (移植后 <30 d), 主要与“预存抗体”相关, 常通过记忆性 B 细胞激发, DSA 滴度及 MFI 突然增强, 移植前交叉配型阳性率很高, 临床表现为突发移植肾功能障碍, 多在移植后 7~10 d 出现, 组织学 C4d 多为阳性, 并合并有血栓性微血管病变 (thrombotic microangiopathy, TMA), 如未能识别或治疗不及时或治疗不当, 移植肾迅速失功。(2) 晚期 aAMR (移植后 >30 d, 包括 caAMR), 发展较为缓慢, 移植肾失功多在移植后数月至数年出现。如 DSA 为预存抗体, 则与预存浆细胞反应激活有关, 初始表现有或无肾功能障碍或蛋白尿, 移植前

交叉配型及 C1q-DSA 阳性率高, 抗体 MFI 值较高; 如抗体为新生 DSA (*de novo* DSA, dnDSA), 则与免疫抑制不足、受者依从性差密切相关, 抗体多为 HLA II 类, 尤其是 HLA-DQ, 临床表现为蛋白尿和肾功能障碍。

#### 4.2.2 诊断

**临床问题 10:** 肾脏移植受者疑似急性 AMR 如何明确诊断?

**推荐意见 10:** 具有急性 AMR 临床特征的肾脏移植受者, 如需明确诊断, 建议行移植肾活检, 有助精准治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

#### 推荐意见说明:

肾脏移植受者具有急性 AMR 的临床特征, 进一步明确 AMR 诊断应依据移植肾活检, 以利于个体化精准治疗。目前通常参考 Banff 2019 移植肾活检诊断及分类标准 (以下简称“标准”)<sup>[1]</sup>, 急性 AMR/aAMR 诊断必须满足所有下述 3 项标准。(1) 急性移植肾损伤的组织病理学证据, 需包括以下 1 项或多项: ①微血管炎症 (micro vascular inflammation, MVI), aAMR 在移植肾中的主要组织病理学表现是以肾小球炎 (g) 和肾小管周围毛细血管炎 (ptc) 为代表的 MVI, 其中 Banff 评分中需  $g>0$  和 (或)  $ptc>0$  (即  $g+ptc>0$ ), 无复发性或新发性肾小球肾炎。如果存在急性 TCMR、临界性变化或感染, 单独的  $ptc\geq 1$  不足以诊断 MVI, 必须具备肾小球炎计分  $g1$ 。②动脉内膜炎或透壁性动脉炎 ( $V>0$ )。③排除了其他原因的急性 TMA。④排除了其他明显诱因的急性肾小管损伤。(2) 抗体与血管内皮细胞相互作用的组织学证据, 包括以下表现中的 1 项或多项: ①肾小管周毛细血管内皮的线性 C4d 染色阳性 (冷冻切片免疫荧光染色计分 C4d 2 或 C4d 3, 或石蜡切片免疫组织化学染色计分  $C4d>0$ )。②至少有中度的 MVI [ $(g+ptc)\geq 2$ ], 除外复发性或新发性肾小球肾炎。如果存在急性 TCMR、临界性变化或感染, 单独的  $ptc\geq 2$  不足以诊断中度 MVI, 需具备肾小球炎症计分  $g\geq 1$ 。③活检组织中可检测到与 AMR 强烈的内皮细胞损伤的基因转录表达增强。(3) 存在 DSA 的血清学证据 (抗 HLA 或其他抗原)。上述标准 (2) 中提到的 C4d 染色或基因转录表达增强可以替代 DSA。

**临床问题 11:** 疑似急性 AMR 肾脏移植受者在尚未获得移植肾活检病理报告前或移植受者暂时不宜行

移植肾活检, 采用经验性治疗时应注意尽快排除哪些主要疾病?

**推荐意见 11:** 疑似急性 AMR 的肾脏移植受者采取经验性治疗时建议尽快作相关检查, 排除外科、内科、药物肾毒性及血管因素等原因导致的疾病 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

#### 推荐意见说明:

肾脏移植后早期血清肌酐突然升高、移植肾功能进行性减退, 疑似急性 AMR, 临床鉴别诊断应注意尽快排除: (1) 移植后早期外科尿路并发症; (2) 移植肾血管栓塞或血栓形成, 移植肾动脉狭窄、移植肾动脉夹层等因素; (3) 原肾脏疾病复发如局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 等; (4) TMA; (5) 感染性肾病; (6) 多种可能导致肾毒性的药物因素等影响。临床应尽快明确移植肾功能减退原因, 宜先采用简单、快速的有效检查如移植肾、腹部、盆腔彩色多普勒超声或 CT 等影像学检查排除尿漏、尿路梗阻等外科并发症、移植肾血管并发症, 并结合血药浓度及临床表现、分析正在使用的所有药物, 排除药物相关的移植肾损伤, 如初步确定是免疫因素相关, 应及时给予抗排斥反应的处理, 并同时复查 HLA 抗体、非 HLA 抗体、了解 MFI 水平、进一步检查有无原发肾脏疾病复发, 如 FSGS、非典型溶血性尿毒症综合征等, 在患者病情允许情况下进行移植肾穿刺活检有助于明确病因、精准治疗<sup>[2,10,16-17,21,23]</sup>。

**临床问题 12:** 对疑似急性 AMR 肾脏移植受者除进行移植肾穿刺活检外, 是否必要行外周血 HLA-DSA 或非 HLA 抗体检测?

**推荐意见 12:** 对疑似急性 AMR 患者建议除作移植肾穿刺活检外, 同时行外周血 HLA-DSA 检测, 并了解 MFI, 有条件时建议同时检测非 HLA 抗体, 以利诊断 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

#### 推荐意见说明:

移植肾活检是明确诊断的依据, 如组织病理提示 AMR, 但 C4d 阴性, 外周血 HLA-DSA 阳性, 并具备其它 AMR 组织病理特征仍可诊断为 AMR; 但如果 C4d 阴性, 外周血 HLA-DSA 阴性, 非 HLA 抗体阳性同样可诊断 AMR。所以, 同时联合检测 HLA-DSA 和非 HLA 抗体将有助于 AMR 诊断以及更全面及时评估患者免疫风险<sup>[3]</sup>。

众多临床研究显示非 HLA 抗体阳性是移植肾功

能恶化的独立危险因素，针对内皮细胞靶点的非 HLA 抗体与 AMR 发病机制密切相关<sup>[17-18,21,24-26]</sup>。Fichtner 等研究显示，约 72% 的 HLA-DSA 阳性患者至少存在一种非 HLA 抗体阳性。抗血管紧张素 II 1 型受体抗体、内皮素 A 型受体抗体、主要组织相容性复合体 I 类链相关基因 A、抗波形蛋白抗体等与 AMR 组织学表型相关。现有研究资料显示，循环中 HLA-DSA 和非 HLA 抗体的累积效应（多种抗体共存）与管周毛细血管微血管炎症显著相关。新近 Sola 等<sup>[27]</sup>报道了非 HLA 抗体与肾脏移植预后影响的研究显示，有 15.4% 移植受者移植前存在超过 6 种非 HLA-抗体，这些患者的移植肾存活率显著下降；此外，移植前存在抗谷胱甘肽-S-转移酶 T1（glutathione-S-transferase T1, GSTT1）非 HLA 抗体与排斥反应和肾脏移植术后 AMR 显著相关。移植后 1 年检测到抗 GSTT1 和抗 P2RY11 抗体与术后 3 年 AMR 显著相关。

**临床问题 13:** dd-cfDNA 作为无创性检测方法对急性 AMR 诊断有无临床意义？

**推荐意见 13:** 因各种原因不能行移植肾穿刺活检的患者，建议检测外周血 dd-cfDNA，如显著升高（dd-cfDNA 绝对值或相对值 %）对急性 AMR 诊断具有重要参考价值；同时联合检测 DSA 显示阳性，对急性 AMR 诊断准确度可进一步提升（推荐强度 B，证据等级 2b）。

#### 推荐意见说明：

既往多项研究结果显示，dd-cfDNA 与活检中的排斥反应相关分子密切相关，对诊断 AMR 具有重要临床参考价值。一项前瞻性临床试验（NCT04239703）重点对 dd-cfDSA、DSA 和肾脏移植活检中重要分子之间的关系作了研究<sup>[28]</sup>，共分析了 280 例移植肾活检及上述不同检测方法的结果，重点聚焦 DSA 阴性的 AMR 中 dd-cfDNA 的水平。研究结果显示，所有 AMR 患者无论 DSA 阳性或阴性，dd-cfDNA % 均显著升高。在移植肾活检无排斥反应的患者中，dd-cfDNA 和 DSA 之间没有关联；在 AMR 中，dd-cfDNA %  $\geq 1.0\%$  的患者 AMR 发生率（75%）显著高于 DSA 阳性患者（44%）。logistic 回归分析显示，dd-cfDNA % 或 dd-cfDNA 绝对值比 DSA 更能预测 AMR。这项前瞻性临床研究提示，dd-cfDNA 预测 AMR 的准确度优于 DSA，且 dd-cfDNA 和 DSA 联合检测预示 AMR 的准确度更高。

### 4.2.3 治疗

**临床问题 14:** 肾脏移植后早期急性 AMR 的移植受者主要治疗方法有哪些？如何具体应用？

**推荐意见 14:** 对肾脏移植后早期急性 AMR（移植后 <30 d），建议采用血浆置换或免疫吸附、静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）和激素联合应用或加用利妥昔单抗，作为移植临床常用治疗方案，具有去除或减少循环 DSA 和减轻 DSA 对移植肾损伤的作用（推荐强度 B，证据等级 2a）。

#### 推荐意见说明：

治疗急性 AMR 的主要目的：（1）去除现有有害抗体并减少或抑制其再度生成；（2）减轻、延缓或消除 DSA 对移植肾功能的损害。

基于肾脏移植后早期急性 AMR 不同移植受者的临床病情及移植肾病理特点，采取相应的个体化免疫治疗方案，对改善 AMR 救治成功率具有重要作用<sup>[2, 21, 24, 26, 29-32]</sup>。目前，对急性 AMR 的治疗国内外并无统一标准，但有处理基本原则，可以结合中国实际情况参照 TTS AMR 治疗专家共识意见及相关文献，优化临床治疗。急性 AMR 的常用治疗方案具体实施方法包括：（1）血浆置换，依据 DSA 抗体强度每日或隔日 1 次，大约 6 次；（2）IVIG，在每次血浆置换后给予 100 mg/kg 静脉滴注，作为因血浆置换后免疫球蛋白丢失的补充，或血浆置换疗程结束后 1 次性应用 2 g/kg；（3）同时联合激素冲击治疗；（4）在急性移植肾失功风险较高的情况下，尽快增加辅助治疗，选择包括抗 CD20 单抗（如利妥昔单抗等）、抗浆细胞活性制剂（如蛋白酶体抑制剂硼替佐米、卡菲佐米）、抗 C5 单抗（依库珠单抗等）、抗 CD38 单抗（达雷妥尤单抗）、抗 IL-6/抗 IL-6 受体单抗（克拉扎珠单抗、托珠单抗）及 ATG 等治疗<sup>[16-17,19,23]</sup>。

**临床问题 15:** 对肾脏移植后晚期急性 AMR 或 aAMR 移植受者，如何选择治疗策略？

**推荐意见 15:** 对肾脏移植后晚期 aAMR（移植后 > 30 d）（caAMR，见后续章节），可采用血浆置换或免疫吸附+IVIG+激素的 3 联“常用治疗”方案，或选择联合利妥昔单抗及其它单抗治疗（可参考移植后早期急性 AMR 治疗）；并优化免疫抑制治疗方案（推荐强度 B，证据等级 2b）。

**推荐意见 16:** 对因依从性不佳而诱发 dnDSA 导致 aAMR 患者，建议调整免疫抑制药方案、上调免疫抑制强度、特别注意改善受者依从性；依据病情将

血浆置换或免疫吸附+IVIG 或联合应用利妥昔单抗作为辅助治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

**推荐意见 17：**对于所有 aAMR 患者，应同时治疗并存的 TCMR（ $\geq$ 临界改变）（推荐强度 B，证据等级 2a）。

#### 推荐意见说明：

晚期 aAMR（caAMR 见后续章节叙述）发展较为缓慢，移植肾失功多在移植后数月至数年出现，根据患者存在的 2 种不同抗体情况可选择不同的干预策略<sup>[16-17,19,23]</sup>。（1）DSA 如为预存抗体：与预存浆细胞反应激活有关，初始表现有或无肾功能障碍或蛋白尿，血清肌酐逐渐升高，这些受者移植前交叉配型及 C1q-DSA 阳性率很高，抗体 MFI 值较高，可采用血浆置换或免疫吸附+IVIG+激素的 3 联常用治疗方案，或联合利妥昔单抗以及循证医学实践证明有效的新型单抗。（2）DSA 如为移植后新发（dnDSA）：抗体多为 HLA II 类，尤其是 HLA-DQ。免疫抑制不足，移植受者依从性差是重要诱因，临床表现为蛋白尿和肾功能障碍。TTS 共识建议对于所有病例，应同时治疗 TCMR（ $\geq$ 临界改变）和优化免疫抑制治疗及改善受者依从性<sup>[1]</sup>，包括使用并提高必须达到的他克莫司谷浓度（ $>5$  ng/mL）以减少抗体生成，和维持使用激素（如未使用激素者，给予相当泼尼松 5 mg/d 的剂量）以及相对足量的 MPA 类药物。可选择联合应用血浆置换或免疫吸附、IVIG、利妥昔单抗、抗浆细胞活性制剂，如硼替佐米、卡菲佐米、抗 CD38 单抗（达雷妥尤单抗）、终末补体抑制剂（依库珠单抗）、抗 IL-6/抗 IL-6 受体单抗（克拉扎珠单抗、托珠单抗）、ATG 等治疗，或循证医学资料显示有效的其它新型单抗<sup>[2,16, 19, 31-34]</sup>，同时对依从性差的受者加强相关宣教。

**临床问题 16：**肾脏移植受者急性 AMR 治疗过程中如何降低感染风险？

**推荐意见 18：**建议急性 AMR 治疗前及治疗全过程中应注意评估患者的免疫抑制状态及感染风险，在治疗过程中发现严重感染征兆应及时下调免疫抑制强度、暂停或必要时终止治疗（推荐强度 B，证据等级 3a）。

#### 推荐意见说明：

平衡 AMR 防治过程中抗排斥反应与感染风险，是移植医师治疗 AMR 过程中始终应关注的重要环节；既要关注局部移植肾功能；又要重视患者全身整

体、评估患者实时免疫状态；在治疗过程中发现严重感染先兆应及时调整免疫抑制药及治疗方案。选择无创、有效生物标志动态监测，预测感染风险对取得 AMR 治疗成功至关重要<sup>[17, 23, 35-37]</sup>。

**临床问题 17：**急性 AMR 治疗过程中可采取哪些检查方法来评估肾脏移植受者感染风险？

**推荐意见 19：**急性 AMR 感染风险评估，建议结合移植受者的个体情况采取动态监测、综合分析，包括细胞免疫、体液免疫、免疫抑制药监测、相关病毒载量等监测（推荐强度 B，证据等级 3a）。

#### 推荐意见说明：

目前移植临床尚不能通过一种检测指标精确评估患者的免疫状态，应综合多项有临床指导意义的检测指标，包括新的生物标志物，动态监测、组合分析，有助于提升预测移植受者免疫抑制状态或感染风险，早期发现及时干预，提高 AMR 治疗过程中感染防治的成功率。下列指标，动态、综合分析有助于预示肾脏移植受者的感染风险<sup>[17,23, 35-37]</sup>：（1）CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对计数；（2）血清 IgG 水平（反映体液免疫抗感染能力）；（3）NK 细胞绝对计数及活性；（4）外周血中性粒细胞、淋巴细胞计数及其比值；（5）免疫抑制药血药浓度，包括有限样本点估算 MPA 药时曲线下面积；（6）免疫抑制药种类及累积剂量，ATG 应用累积量 $>5\sim 6$  mg/kg，高度预示病毒感染风险，因排斥反应激素冲击累积量（多次、大剂量、反复），以及 B 细胞、浆细胞耗竭剂反复使用；（7）外周血病毒载量动态监测，CMV-DNA，BKV-DNA（血、尿），EBV-DNA，PVB19-DNA，细环病毒（torque teno virus，TTV）-DNA 等指标监测。

移植临床长期观察显示<sup>[35,37]</sup>，一些因免疫抑制过度导致的机会性感染，在出现 CMV、BKV、PVB19、EBV 等病毒血症，耶氏肺孢子菌肺炎、新型隐球菌病等感染前均会出现 CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对计数显著进行性下降的过程，如能及时发现，尽快干预及下调免疫抑制程度，将有助于阻止这些感染发生，然而随机检测通常较难捕捉到这些感染风险，对感染风险的移植受者动态监测评估十分重要。

TTV 是非致病性、人体普遍存在的病毒，与实体器官移植受者免疫抑制程度相关，其病毒载量的变化可客观反映受者免疫抑制强弱的变化。近年来 TTV 监测在评估排斥反应与感染风险、指导免疫抑制药应用报道逐渐增多。Doberer 等<sup>[36]</sup>报道了 TTV

感染和排斥反应风险预测的前瞻性研究结果, 其对连续 386 例肾脏移植受者进行研究, 术后 1 年共进行了 3 265 次外周血 TTV 检测, 共记录了 71 次活检证实的移植肾排斥反应和 472 次临床相关感染。在肾脏移植后第 3 个月末达到稳定状态后, 将 TTV 载量与随后的排斥反应和感染进行分析, 结果显示, TTV 载量每增加一个对数, 排斥反应风险降低 22%, 而感染风险增加 11%, TTV 载量在  $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$  copies/mL 为排斥反应和感染风险最小化范围。Reyes 等<sup>[37]</sup> 新近报道了 107 例成人肾脏移植受者前瞻性队列研究结果, TTV 载量在肾脏移植术后早期逐渐增加, 在 3 个月时达到峰值, 之后略有下降, 6 个月时达到平台期, 但显著高于移植前初始基线。研究者认为基于移植后 TTV 载量具有动态变化特点, 可根据移植后时间确定预测排斥反应风险分层的临界值, 动态监测外周血 TTV 载量变化并结合其它感染风险预示指标综合分析, 有助于评估 AMR 治疗的受者感染与排斥反应风险程度, 精准调控免疫抑制药应用。

4.2.4 预 防 急性 AMR 一旦发生, 常造成移植肾较重的免疫损伤, 治疗不当或延误常可助推早期移植肾失功, 因而积极预防是重点环节。目前 DSA 已被移植界公认是 AMR 的重要风险因素, 正确认识 DSA 风险、移植前合理选择去致敏治疗、优化组织配型、移植后动态监测 DSA 变化以及识别并早期发现可能导致 AMR 的高风险肾脏移植受者, 给予及时临床干预, 是提高急性 AMR 预防成功率的重要措施。

**临床问题 18:** 等待肾脏移植的高致敏患者是否可以不经过预处理直接进行肾脏移植?

**推荐意见 20:** 为减少和防止移植后早期 HAR 和移植后早期严重急性 AMR, 推荐尽可能避开 DSA 致敏位点, 避免对交叉配型阳性的高致敏等待移植者未经处理直接进行肾脏移植 (推荐强度 A, 证据等级 1b)。

#### 推荐意见说明:

高致敏 (PRA > 80% 或 cPRA 95%~100%) 肾脏移植等待者, 有条件尽可能避开 DSA 致敏位点, 肾脏移植前如交叉配型试验阳性, 应避免未经去致敏治疗特殊处理直接进行肾脏移植; 以免发生 HAR 或移植后早期严重的急性 AMR、导致移植肾失功及增加肾脏移植术后严重并发症, 应引起临床移植医师特别关注<sup>[2,16,21]</sup>。

**临床问题 19:** 肾脏移植术前输血、应用免疫增

强药是否增加肾脏移植后的免疫风险?

**推荐意见 21:** 肾脏移植术前输血及应用免疫增强药, 可能导致抗体致敏及 AR 风险增加, 建议临床尽可能避免 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

#### 推荐意见说明:

肾脏移植术前输血、应用免疫增强药等可能增加抗体致敏以及增加移植术后发生排斥反应的风险已有临床研究报道<sup>[2,21,38-41]</sup>。移植前输血可能使供血者体内的免疫活性淋巴细胞在受血者体内迁移、增殖, 进而攻击患者的免疫系统, 输血导致针对 HLA 抗体产生, 可使 PRA 阳性率显著增高, 且抗体 MFI 可能显著增加, 从而使肾脏移植术后急性 AMR 及移植肾失功的风险增加, 因而需引起关注, 避免不必要输血及免疫增强药应用, 尤其在移植前近期。

**临床问题 20:** 为降低肾脏移植后 AMR 发生的风险, 移植前应做哪些重要检查及处理?

**推荐意见 22:** 肾脏移植等待者, 建议移植术前作 HLA-PRA 检测, 如 PRA 阳性应了解 MFI 水平, 并在肾脏移植术前行交叉配型试验。这些措施均有助于降低移植后 HAR 及早期急性 AMR 发生风险 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见 23:** 肾脏移植术前应用 HLA 表位 (eplet) 匹配度 (尤其是 HLA-DR、DQ) 及 eplet 评分选择合适供肾, 有助于降低移植受者的免疫风险及优化肾脏移植术后个体化免疫抑制药应用 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

**推荐意见 24:** 对等待肾脏移植致敏受者, 可选择避开致敏位点或移植术前应用去致敏治疗, 有助于有效降低急性 AMR 或 aAMR 发生的风险 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

#### 推荐意见说明:

利用固相免疫测定<sup>[21]</sup>, 特别是基于 Luminex 平台的单抗原微球 (Luminex single-antigen bead assay, LSAB) 法, 使 HLA 抗体检测的灵敏度和精确度大幅度提高。LSAB 法检测 HLA 抗体的灵敏度远高于传统补体依赖淋巴细胞毒性试验和流式交叉配型法, 也高于酶联免疫吸附试验。HLA 表位 (eplet) 匹配度与移植预后研究是近年的研究热点。肾脏移植前仅仅检测 HLA 血清型错配数目前认为不能准确评估移植受者术后 dnDSA 风险。Sakamoto 等<sup>[42]</sup> 报道一项大样本队列研究, 总计纳入 691 例活体供肾移植受者, 通过 HLA Matchmaker 评分 (ver 2.1) 和 PIRCHE-II 算法

对 HLA-A、B、DR 和 DQ 的匹配位点进行评分,结果显示, eplet 错配数越多、PIRCHE 评分越高, dnDSA 发生率越显著,且 eplet 错配数和 PIRCHE 高分与移植肾 7 年预期存活率显著降低密切相关。Lezoeva 等<sup>[43]</sup>近期研究结果则显示肾脏移植受者较高的 PIRCHE 评分将使病理穿刺活检表现为“边缘性排斥反应”的患者发生 TCMR/AMR 的风险增加。通过对 T、B 细胞表位的分析将有助于预测移植受者 dnDSA 风险以及指导个体化免疫抑制方案应用。

按照全球器官移植去致敏及致敏患者风险评估专家共识 (A Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk Consensus Document, STAR) 意见,移植前 HLA MFI 1 000~1 500 被认为是致敏<sup>[21]</sup>,需要引起移植医师关注, MFI>3 000 是 AMR 发生的重要风险因素,移植前需采取去致敏预处理。对等待肾脏移植的致敏受者尤其是高致敏受者选择避开致敏 HLA 位点是降低移植后 AMR 发生风险的一种策略。MFI 值越高,通常发生 AMR 的风险越大。MFI 值>3 000 时,发生 AMR 相对风险增高了 65.3 倍,>6 000 时发生 AMR 相对风险增高了 156.8 倍<sup>[44-45]</sup>。因而对 DSA 阳性, MFI>2 000 或>3 000 的 HLA 致敏位点选择避开,有助于降低移植后早期急性 AMR 发生的风险,但国内外各移植中心均未形成统一标准。在临床实践中高致敏等待者避开致敏 HLA 位点可能机会有限,且即使避开致敏位点,肾脏移植术后发生 AMR 的风险依然较高。此外,一些高致敏肾脏移植等待者常在长期的透析等待中增加了并发症发生率及病死率,对这类等待者采用去致敏治疗下行肾脏移植可能是更为积极的优化选择。有助于改善高致敏移植等待者的临床预后。

**临床问题 21:** 为降低肾脏移植后急性 AMR 发生的风险,肾脏移植前去致敏治疗可采用哪些主要方法?

**推荐意见 25:** 肾脏移植术前去致敏治疗,主要包括血浆置换或免疫吸附、IVIG,以及针对 B 细胞、浆细胞、抗体及补体抑制剂等治疗,建议根据肾脏移植致敏等待者的不同病情选择应用 (推荐强度 B,证据等级 3a)。

#### 推荐意见说明:

肾脏移植前去致敏治疗有助于降低急性 AMR 发生的风险,提高肾脏移植成功率;去致敏 (即移植前降低抗体致敏风险) 治疗与急性 AMR 治疗原则类

似,目的是清除致敏抗体或降低抗体强度、减少抗体致敏反应以及对移植肾的损伤<sup>[21]</sup>。治疗的主要手段为多次血浆置换或免疫吸附、大剂量 IVIG (2 g/kg) 或与利妥昔单抗等药物联合使用。因患者的病情各不相同,应采取个体化去致敏治疗方案,可选择的方法包括: (1) 常用治疗方案: 血浆置换或免疫吸附+大剂量 IVIG (2 g/kg), 或联合应用抗 CD20 单克隆抗体 (如利妥昔单抗等); (2) 常用治疗方案+抗浆细胞活性抑制剂 (如蛋白酶体抑制剂硼替佐米、卡菲佐米); (3) 常用治疗方案+终末补体抑制剂抗 C5 单抗 (依库珠单抗); (4) 常用治疗方案+抗 CD38 单抗 (达雷妥尤单抗) 或抗 IL-6R/IL-6 受体单抗等。经过合理有效的去致敏治疗,部分高致敏肾移植受者临床已显示较好的效果,移植前 DSA 水平相对较高的患者也可能获得较为满意的短期和中期移植肾存活率<sup>[2,21,29-30]</sup>。由于已经报道的去致敏治疗成功病例数及随访时间有限,这些去致敏治疗方案精准地适合哪类肾脏移植受者? 如何联合应用? 治疗干预的先后顺序、去致敏治疗血浆置换或免疫吸附应用的次数及合适的间隔时间? 以及去致敏药物应用的适宜剂量及疗程? 尚有待移植临床扩大样本、细分研究队列、延长随访观察时间并确定中、长期效果。

许多高致敏等待者在长期透析过程中的病死率很高,但仍被迫继续等待匹配器官。因此,对去致敏的总体需求不断增加,为满足高致敏等待者行肾脏移植的强烈需求,近年来研发了一种新型有效、快速去致敏治疗的新药 IdeS (imlifidase), 对高致敏患者 (PRA>80%, cPRA≥98%) 肾脏移植前应用 IdeS 快速去致敏治疗,可有效降低 HAR 及早期急性 AMR 发生的风险,提高肾脏移植免疫安全性,给高致敏患者肾脏移植带来新的希望<sup>[29]</sup>。IdeS 是一种 IgG 降解酶,可以把 IgG 快速切割为 F(ab')<sub>2</sub> 和 Fc,阻断淋巴细胞毒性及抗体依赖的细胞毒效应,进而能迅速降低甚至消除抗 HLA-DSA。迄今为止,全球在 4 项单臂、开放标签的 2 期临床研究中,共计 39 例交叉配型阳性的高致敏患者在肾移植前接受了 IdeS 治疗,术后 3 年 AMR 发生率为 38%,大多发生在移植后的第 1 个月内,死亡删除的移植肾存活率 84%,患者存活率为 90%,平均肾小球滤过率为 55 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) [有或无 AMR 分别为 49 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)、61 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]。3 年随访结果显示, IdeS 作为强效去致敏治疗方法,提供了无 IgG 抗体的移植安全窗

口, 即使 cPRA 为 100%, 在肾脏移植术前 4~6 h 静脉滴注用药后, 均可安全进行肾脏移植并取得成功<sup>[29]</sup>。目前存在的主要问题是如何在移植后 5~15 d 内预防和避免 DSA 反弹。有研究建议在肾移植术后 4 d 使用阿仑单抗、7 d 使用 IVIG 2 g/kg、14 d 使用利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 防治 DSA 反弹<sup>[29]</sup>。目前 IdeS 应用已经拓展, 正在进行急性和慢性 AMR 治疗性应用的国际多中心随机临床试验。

**临床问题 22:** DSA 阳性的肾脏移植受者是否必然发生 AMR 并导致移植肾失功, 可能有哪些主要临床演变? 如何监测、鉴别和评价?

**推荐意见 26:** 肾脏移植前预存 DSA 以及移植后尤其是 dnDSA 与 AMR 风险及移植肾失功相关, 但 DSA 阳性移植受者并不一定发生 AMR, 可有不同临床演变和转归, 包括部分受者长期移植肾功能稳定, 建议作相关实验室检查动态监测、鉴别, 并结合移植肾活检病理综合评价 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

#### 推荐意见说明:

2023 年初, 美国移植协会发布了 STAR 共识<sup>[21]</sup>, 对器官移植受者 HLA-DSA, 根据发生的时间及其演变, 将 DSA 临床分为 3 个大类型: (1) 持续存在性预存 DSA (移植前存在, 移植后第 3 个月内不消退, 持续并长期存在); (2) 消退性预存 DSA (移植前存在, 移植后第 3 个月内无特殊处理自行消退); (3) 移植后 dnDSA (移植后新产生的 DSA)。

STAR 共识提出的临床分类清楚地表明 DSA 的出现并非一成不变, 可能会演变为不同的临床结局, 包括较长期移植肾功能稳定, 其机制尚未阐明, 可能与免疫抑制药及诱导治疗应用及移植受者自身免疫调控机制、记忆 B 细胞活性、免疫活性细胞基因多态性以及免疫抑制药物作用靶点个体敏感性差异等相关。根据 DSA 临床演变的这一分类, 提示移植临床对发现 DSA 阳性后应注意区分是否为 AMR 高风险患者, 以免不必要或过度干预。近年来多项大型国际多中心研究显示, 预存 DSA 持续存在患者的特征: (1) 有更多的 HLA-DR/DQ 抗原错配数; (2) 多见于抗 HLA-DQ 且 MFI>3 000; (3) 这类患者更有可能向 AMR 方向发展且移植肾衰竭风险显著增加, 10 年移植肾存活率显著下降 (约 44%)。预存 DSA 自行消退性患者的特征: (1) DSA MFI 水平较低 (<3 000), 多见于抗 HLA-B; (2) 移植预后较好<sup>[21]</sup>, 10 年移植肾存活率约 81%。移植后 dnDSA 移植受者

的临床特征包括: (1) 有促进 dnDSA 产生的风险因素, 如输血、妊娠以及免疫抑制药最小化, 尤其是 CNI 较大幅度减量; (2) 不依从性, 免疫抑制药经常缺失、遗忘或改变剂量; (3) dnDSA 25%~53% 患者发展为亚临床 AMR, 1 年后达 59%; (4) 与预存 DSA 相比, dnDSA 患者发展为慢性 AMR 及移植肾失功的风险更高<sup>[21]</sup>。Moral 等<sup>[24]</sup> 对 400 例肾脏移植受者进行 dnDSA 动态观察, 中位随访时间长达 9.7 年, 结果显示, dnDSA 产生后随访 5 年有 28.7% 的受者处于“临床完全稳定”状态 (估算肾小球滤过率长期稳定, 无蛋白尿或尿蛋白≤500 mg/24 h)。上述临床研究表明, 无论是预存 DSA 或 dnDSA 均可能不经特殊处理自行消退或中长期稳定, 提示移植受者在维持性免疫抑制药应用下自身免疫调控的未知机制有待阐明。

对 DSA 阳性移植受者应注意重点随访及动态监测移植肾功能及 MFI 变化, 尽可能避免免疫抑制药最小化应用, 同时也应特别注意区分及识别可能发展为 AMR 的高风险移植受者, 避免对 AMR 低风险移植受者作不必要、过早的临床干预, 尤其是老年移植受者。如下指标预示 DSA 阳性移植受者可能具有发展为 AMR 的高风险因素<sup>[16-17, 19, 21]</sup>: (1) DSA 阳性合并交叉配型阳性; (2) DSA MFI>3 000; (3) DSA 补体 (C1q 或 C3d) 结合阳性; (4) DSA IgG 亚类是 IgG3; (5) HLA 抗原表位尤其是 HLA II 类 DR/DQ eplet 错配数显著增加及 PIRCHE 评分显著增高; (6) DSA 阳性合并存在 HLA 特异性记忆 B 细胞。此外, 新近的一些基础与临床研究也显示, TNFRSF13B 基因型、FCGR 基因多态性、调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 和过渡性 B 细胞 (transitional B cell, TrB) 反应性、调节性 B 细胞水平、辅助性 T 细胞与滤泡调节性 T 细胞水平及动态变化等, 均与 AMR 发生和移植肾损伤或失功有关。上述指标结合移植肾活检综合评价更具有临床指导意义。移植肾活检对于临床早期发现移植肾功能尚在正常范围但可能已经存在移植肾组织损伤或亚临床排斥反应 (亚临床 AMR 或亚临床 TCMR) 具有重要作用, 有利于 AMR 早期诊断及临床干预, 从而改善移植受者的长期预后。

**临床问题 23:** 发生 AMR 后肾脏移植受者是否需要监测 DSA? 监测的频率通常是多少?

**推荐意见 27:** 对发生 AMR 治疗后的移植受者,

DSA 监测方案尚未统一，建议每 3 个月进行抗体及 MFI 监测，此后病情平稳每 6 个月至 1 年检测 1 次，如临床需要随时检测（推荐强度 B，证据等级 3a）。

#### 推荐意见说明：

生物标志物对于优化移植受者免疫抑制应用以及长期移植肾失功的风险分层至关重要。DSA 检测分析临床操作简便并有实效，是目前评估受者对供者免疫反应性的先进检测方法之一<sup>[21,23]</sup>，移植后 DSA 的存在可能是潜在的移植肾组织损伤的信号，提示可能存在 AMR 或亚临床排斥反应（亚临床 AMR 和亚临床 TCMR），这可以通过移植肾活检来识别与诊断。虽然 DSA MFI 与同种异体移植肾损伤相关的阈值尚未建立，但 DSA MFI 的使用，不仅可以更好地了解 DSA 对同种异体移植肾损伤的程度，而且还可以改善风险分层。AMR 治疗后移植受者 DSA 检测的频率通常是每 3 个月进行 1 次抗体及 MFI 监测，此后病情平稳可每 6 个月至 1 年进行 1 次，但 DSA 检测的频率应随临床 AMR 治疗疗效及临床预后评估的需要调整。

**临床问题 24：**肾脏移植受者术后出现 dnDSA，给予临床哪些重要警示？

**推荐意见 28：**肾脏移植受者术后出现 dnDSA（通常界定在肾脏移植 3 个月后），高度提示免疫抑制不足或受者依从性不佳。建议行移植肾活检，了解是否存在亚临床排斥反应或 TCMR、AMR 等病变，并积极采取相应处理对策（推荐强度 B，证据等级 2b）。

#### 推荐意见说明：

对致敏移植受者免疫抑制程度不适当的降低，无论是由于患者不依从性或按照医嘱减药，与 dnDSA 的发展密切相关。肾移植受者术后出现 dnDSA<sup>[16,21,46-48]</sup>，是免疫抑制药不足的重要提示，并反映移植受者依从性不佳。基于 dnDSA 与 AMR 和移植肾失功间有密切关联，临床应采取相应积极处理对策，重新评估维持期免疫抑制方案和调整免疫抑制药剂量。对 dnDSA 患者应密切监测移植肾功能，并建议行移植肾活检，了解有无亚临床排斥反应、TCMR 或 aAMR，为及时临床干预寻找依据，并对 dnDSA 进行动态监测。

**临床问题 25：**发生 AMR 导致移植肾失功后，是否应当停用免疫抑制药或切除移植肾，这些处理是否增加移植受者致敏抗体的产生？

**推荐意见 29：**AMR 导致移植肾失功准备再次行肾脏移植，建议避免不必要的移植肾切除并维持适度免疫抑制药应用，有助于减少抗体生成及致敏，以及降低再次肾脏移植的排斥反应风险（推荐强度 B，证据等级 3a）。

#### 推荐意见说明：

近年来临床研究显示<sup>[49-51]</sup>，移植肾失功尤其是排斥反应后移植肾失功，行移植肾切除及免疫抑制药迅速撤除与普遍出现的 HLA 抗体致敏显著增加相关，移植肾失功后免疫抑制药停用与 cPRA 的显著增加相关，可能因此阻止了这些患者接受再次移植的机会，尤其是儿童肾脏移植受者。因此对准备再次行肾脏移植的受者，应对透析期间免疫抑制药维持治疗的风险/获益平衡进行评估，使有希望再次移植的患者可从移植肾失功后的持续性免疫抑制适度维持治疗中获益。目前国内外对移植肾失功维持性免疫抑制药应用的种类及剂量尚无统一标准。近年来报道的 meta 分析有多项回顾性临床研究显示，移植肾失功行移植肾切除或免疫抑制药全部停用，相比移植肾失功后未作移植肾切除及维持适度免疫抑制药应用的患者，致敏发生率显著增加，HLA 抗体及强度显著增加，其发生机制尚不清楚。因而对计划再次行肾脏移植的等待者，避免不必要的移植肾切除（移植肾出血、肿大疼痛，难以控制的高血压，感染等药物不可控制等因素除外），避免停用所有免疫抑制药，并维持适度的免疫抑制药应用（小剂量他克莫司及 MPA），有助于减少抗体生成及降低再次移植的 AMR 发生率<sup>[49-51]</sup>。

## 5 慢性排斥反应

CR 通常发生在肾脏移植 3 个月后，持续 6 个月以上，并且有特征性组织学和影像学变化<sup>[10,52-54]</sup>。包括慢性 TCMR 和慢性 AMR，CR 在形成机制上原因复杂尚待阐明，目前诊断主要依据是移植肾活检，在治疗方面目前的多种治疗方法仍难以逆转疾病病程，有待进一步改进及完善。

### 5.1 慢性活动性 TCMR

**临床问题 26：**慢性活动性 TCMR（chronic active TCMR，caTCMR）如何诊断？

**推荐意见 30：**caTCMR 的诊断包括临床特征及病理检查，表现为慢性移植肾功能减退、高血压、伴或不伴蛋白尿，建议通过移植肾组织病理检查确定诊断（推荐强度 B，证据等级 2b）。

**推荐意见说明：**

TCMR 是器官移植排斥反应的主要效应机制之一，2019 年 Banff 标准根据免疫损伤病变的特征将 TCMR 分为急性 TCMR 和 caTCMR<sup>[3,53]</sup>。

目前，移植肾活检仍是诊断 caTCMR 的标准，caTCMR 主要表现为慢性移植肾血管病、肾间质纤维化（或瘢痕化）及肾小管萎缩（interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA）区域内的间质炎症细胞浸润和 IFTA 区域内的萎缩肾小管炎。移植肾的组织学变化符合 Banff 标准中的 caTCMR 组织学表现，包括对于肾血管、肾小球、肾小管间质变化的性质和程度的诊断<sup>[3,54-55]</sup>。在诊断和鉴别诊断中需要注意排除 caTCMR 以外的因素，如 BKV 感染、肾盂肾炎、输尿管阻塞、复发性或新发性肾病甚至 AMR 等。近年来，高通量细胞和分子生物技术快速发展，研究发现各种生物标志物对于诊断具有重要提示作用<sup>[53]</sup>。

**临床问题 27：caTCMR 如何治疗？**

**推荐意见 31：**调节免疫抑制药并联合生物制剂，根据具体病情可选择应用激素或联合 ATG 进行治疗（推荐强度 B，证据等级 2b）。

**推荐意见说明：**

caTCMR 并无标准的治疗方法，主要根据成熟的临床经验调节免疫抑制药、联合使用生物制剂，防止移植肾功能进一步恶化。常根据移植肾穿刺病理组织学结果结合临床表现联合使用生物制剂，当穿刺结果为 Banff 标准 I A 时，可使用激素进行治疗；Banff 标准 I B，常在激素应用的基础上联合 rATG 进行治疗；对于 Banff 标准 II 和 III 的排斥反应（动脉内膜炎）受者，推荐使用 ATG+激素，但是 39% 的受者经治疗 2~9 个月后出现了超过 Banff 边缘性排斥反应标准的持续性 TCMR<sup>[55]</sup>。

器官移植的理想目标是诱导移植免疫耐受，一系列的细胞治疗方法正在研究中，体外诱导的供者特异性 Treg 过继转移至肾脏移植受者的临床试验已经开展，是诱导同种异体免疫低反应性的选择之一，有助于 caTCMR 的辅助治疗<sup>[56]</sup>。未来，将有望通过细胞治疗来减少免疫抑制药的使用，改善移植受者的长期预后。

**临床问题 28：caTCMR 如何预防？**

**推荐意见 32：**重视 caTCMR 的高危因素，实时监测移植受者的免疫状态，并根据临床需要及时行移植肾活检，有利于 caTCMR 的预防（推荐强度 D，

证据等级 5）。

**推荐意见说明：**

caTCMR 的高危因素包括免疫抑制药剂量不足、受者依从性不良、早期缺血-再灌注损伤、AR 和肺部感染等。重视这些高危因素，实时监测移植受者的免疫状态，优化免疫抑制方案及剂量，必要时及时行移植肾病理检查，早期发现 caTCMR，有利于 caTCMR 的预防。高通量细胞和分子生物技术的快速发展也将有助于尽早发现 caTCMR，从而给予相应的治疗对策<sup>[3,53]</sup>。

**5.2 慢性活动性 AMR****临床问题 29：caAMR 如何诊断？**

**推荐意见 33：**caAMR 临床特征为慢性进行性移植肾功能减退、高血压、伴或不伴蛋白尿，DSA 检测多为阳性，建议作移植肾病理活检，有助于明确诊断（推荐强度 B，证据等级 2a）。

**推荐意见说明：**

慢性移植肾排斥反应通常发生在肾脏移植 3 个月后，随移植后时间的延长发生率逐渐增加。caTCMR 和 caAMR 都可以表现为移植肾功能进行性下降、常伴有高血压和蛋白尿，但 caAMR 较 caTCMR 在临床治疗上更为困难，单从临床表现难以区分，确诊需要移植肾病理检查。

2019 年 Banff 标准中将 AMR 分为 aAMR、caAMR 及慢性非活动性 AMR。其中慢性非活动性 AMR 即为 caAMR 病变进展的终末阶段，主要病理特征包括慢性移植肾肾小球病和肾小管周毛细血管基底膜多层。目前 dnDSA 被认为是发生 caAMR 的重要危险因素，移植肾活检仍是 caAMR 诊断的主要标准<sup>[3,53]</sup>。

**临床问题 30：caAMR 的主要治疗方法有哪些？**

**推荐意见 34：**对于 caAMR 的移植受者，建议尽早调整免疫抑制药剂量、优化免疫抑制方案、改善受者的依从性。可采用血浆置换或免疫吸附+IVIG 或酌情选择联合利妥昔单抗、托珠单抗等抗体治疗，可能有一定疗效（推荐强度 C，证据等级 4）。

**推荐意见说明：**

对于病变进展为 caAMR 以及慢性非活动性 AMR 的移植受者，目前尚缺乏有效治疗手段。对于 caAMR 病变早期，采用血浆置换联合 IVIG 或其它单抗治疗可能有一定疗效，目前缺乏大样本数据支持。近年来，随着单克隆抗体研究不断深入，结合 caAMR 免疫细胞浸润分析，抗 IL-6 受体抗体托珠单

抗、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 单抗贝拉西普、抗 CD38 单抗达雷妥尤单抗等在慢性 AMR 中有一定临床疗效<sup>[55,57-59]</sup>, 可以结合移植受者的具体情况选择应用。此外, 硼替佐米、依库珠单抗治疗 caAMR 的随机临床试验正在肾脏移植受者中进行<sup>[60-61]</sup>。骨髓间充质干细胞治疗肾脏移植后 caAMR 的有效性和安全性研究和自体间充质干细胞治疗 caAMR 均完成了 I/II 期临床试验<sup>[62-63]</sup>, 未来有望成为新的治疗方案选择, 提高 caAMR 治疗效果, 改善移植肾长期存活。

**临床问题 31:** caAMR 如何预防?

**推荐意见 35:** 肾脏移植术后定期行 DSA 监测, 降低 DSA 发展为 AMR 的风险, 抑制移植术后 dnDSA 生成, 有助于有效减少慢性排斥反应包括 caAMR 的发生, 同时应加强血压、血糖、血脂、蛋白尿等的管理, 调整和优化免疫抑制治疗方案, 并提高受者依从性 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

**推荐意见说明:**

由于移植肾 caAMR 目前尚无理想的治疗手段, 因此, 重点在于预防, 肾脏移植术后定期进行 DSA 检测、包括 HLA 和非 HLA 抗体检测, 及时清除循环 DSA 或降低 DSA 强度、抑制移植术后 dnDSA 生成有助于有效预防慢性排斥反应发生。同时应加强血压、血糖、血脂、蛋白尿等的管理, 调整和优化免疫抑制治疗方案<sup>[3,53,64-65]</sup>, 采取综合措施是目前预防 caAMR 的重要环节。

## 6 排斥反应合并肾小球肾炎复发、BKV 感染或混合性排斥反应

**临床问题 32:** 排斥反应合并肾小球肾炎复发如何治疗和预防?

**推荐意见 36:** 肾脏移植受者出现蛋白尿、和 (或) 血清肌酐升高、和 (或) dnDSA 等表现时建议行移植肾穿刺活检; 移植肾病理提示排斥反应合并肾小球肾炎复发时, 需同时治疗排斥反应和肾小球肾炎复发 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

**推荐意见 37:** 有复发风险肾小球肾炎的肾脏移植受者应保持相对充足的免疫抑制强度, 并定期监测排斥反应和肾炎复发指标 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

**推荐意见说明:**

肾脏移植受者出现蛋白尿、和 (或) 血清肌酐升高、和 (或) dnDSA 需作相应检查及评估并密切监测, 移植肾穿刺活检可能发现排斥反应合并肾小球肾炎复发。肾小球肾炎复发是移植肾失功和 AR 的独立预测因素, 肾小球肾炎复发并发 AR 可降低移植肾存活率<sup>[66-67]</sup>。不经过透析行肾脏移植 (抢先移植) 和移植时有预存 DSA 与肾小球肾炎复发有关, 可能因为透析有助于清除或减少肾小球肾炎活动性和 (或) 侵袭性因子。肾脏移植后 dnDSA 也与肾小球肾炎复发有关, 可能说明受者免疫抑制不足<sup>[66]</sup>。

移植肾排斥反应合并肾小球肾炎复发, 除治疗排斥反应外, 还需治疗肾小球肾炎复发。目前尚无公认的治疗复发肾小球肾炎指南, 治疗主要依据不同类型肾小球肾炎的治疗推荐, 目的是减少蛋白尿、优化血压稳定、降低免疫应答强度、减轻炎症状态<sup>[68]</sup>、保护肾功能或延缓肾功能减退, 具体参考排斥反应和肾小球肾炎复发等相关章节。

受者发病时年龄较小、自体肾活检有新月体病变与复发风险较高有关, 移植术后应重点监测。免疫抑制方案对预防肾小球肾炎复发很重要。ATG 诱导治疗可能有助于预防或减少复发。此外, MPA 和他克莫司联合应用也可能具有保护作用, 移植后早期撤除激素是否增加肾小球肾炎复发尚有争议, 应保持相对充足的免疫抑制强度, 以避免 dnDSA 形成而增加肾小球肾炎复发风险<sup>[69]</sup>。供受者 HLA 错配程度是活体供肾肾脏移植肾小球肾炎复发的一个独立预测因子, 错配位点越多, 越不容易复发, 但这不是活体供肾肾脏移植的禁忌证。

**临床问题 33:** 如何预防和治疗肾脏移植受者排斥反应合并 BKV 感染和 BKV 相关性肾病 (BKV-associated nephropathy, BKVAN)?

**推荐意见 38:** 肾脏移植受者抗排斥反应治疗期间或治疗后应密切监测 BKV 相关指标, 如果出现 BKV 血症持续阳性, 和 (或) 血清肌酐再次升高, 需考虑合并 BKV 感染可能, 建议移植肾活检明确有无并发 BKVAN (推荐强度 B, 证据等级 3b)。

**推荐意见 39:** BKV 感染或 BKVAN 受者免疫抑制药减药期间需监测血 DSA、血清肌酐和 BKV 定量聚合酶链反应, 如果 BKV 血症好转、血清肌酐再次升高, 应考虑 AR 可能, 建议移植肾活检明确诊断 (推荐强度 B, 证据等级 3b)。

**推荐意见 40:**AR 合并 BKVAN 的治疗策略, 建议先治疗排斥反应, 随后视病情再决定免疫抑制剂是否减量 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

**推荐意见说明:**

BKVAN 和 AR 一般分别在肾脏移植受者免疫功能受较强抑制和免疫抑制强度不足两个相反的免疫状态下发生, 两者共存较少见。在 BKV 感染发生时免疫抑制剂快速减量是 AR 重要诱因。两者共存时, 诊断和治疗较困难, 因为两者组织病理学特征相似, 需肾脏病理医师结合临床仔细评估鉴别<sup>[70]</sup>。BKVAN 和 AR 共存的文献很少, 大多为病例报告或少数病例系列报道。血清肌酐缓慢升高是最常见的表现, 可导致 1/3 以上受者 1 年内移植肾失功, 通常出现在肾脏移植后 1 年内。受者大多数是非亲属供肾, 接受过 ATG 诱导治疗。大多数共存的 AR 是急性 TCMR, 其次是 aAMR<sup>[71]</sup>。其中大部分受者因 BKVAN、免疫抑制剂减量后出现急性 TCMR, 或者在诊断 BKVAN 之前有 AR、免疫抑制增强史。血 BKV-DNA 持续升高、血 BKV-DNA > 10<sup>5</sup> copies/mL 或尿 BKV-DNA > 10<sup>7</sup> copies/mL 与活检证实的 BKVAN 密切相关。移植肾 BKV 感染可促发 TCMR, 导致肾间质炎症和小管炎, 与急性 TCMR 相似, 造成诊断困难。BKVAN 时免疫抑制剂减量可能导致免疫重建、加重肾小管间质炎症, 导致 BKVAN 和 TCMR 的形态学重叠<sup>[70-72]</sup>。AR 和 BKVAN 共存的原因尚不明确, 但有研究认为移植肾穿刺活检前 3 个月的他克莫司血药谷浓度波动是重要风险因素之一<sup>[73]</sup>。

AR 合并 BKVAN 的诊断依据: 有动脉内膜炎或纤维蛋白样血管坏死或肾小球炎表现, 或 C4d 沿管周毛细血管沉积, 以及符合 2019 Banff 标准的 BKVAN<sup>[74]</sup>。病毒性细胞病变区域以外的肾小管炎是急性 TCMR。BKVAN 的其他证据包括同种异体移植肾活检组织中 SV40 免疫组化染色阳性、血 BKV-DNA 阳性和尿液中诱饵细胞阳性<sup>[70]</sup>。

AR 合并 BKVAN 的治疗策略应根据患者病情个体化用药。一般先治疗排斥反应, 随后视病情减少维持性免疫抑制剂。免疫抑制方案根据排斥反应类型而定。急性 TCMR 一般用 3 剂 250~500 mg 的甲泼尼龙静脉注射治疗, 然后口服泼尼松, 随后 4 周内减到最低维持剂量。aAMR 可采用 IVIG 和血浆置换治疗。移植肾慢性病变 (间质纤维化和肾小管萎缩) 明显时只有利大于弊才考虑抗排斥反应治疗。一旦抗排

斥反应治疗后移植肾功能稳定 (2 周时评估), 则免疫抑制剂可考虑酌情减量以治疗 BKVAN。免疫抑制剂减量策略没有统一或固定方式, 一般先减少 CNI, 然后减少抗代谢药物, 或先减少抗代谢药物, 再减少 CNI; 或从 CNI 转换到西罗莫司或从 MPA 转换到咪唑立宾<sup>[70-71]</sup>。IVIG 不仅可治疗 AMR, 也可用于 BKVAN 的治疗。IVIG 含有抗多种病毒的 IgG, 包括针对多种 BKV 基因型的中和抗体。同时, IVIG 有很强的抗炎症反应和抑制补体激活及间接免疫调节作用。移植后高危受者早期预防使用 IVIG 可显著降低 BKV 血症和 BKVAN 发生率<sup>[75]</sup>。IVIG 的累积剂量通常需 ≥ 2 g/kg。

由于 BKVAN 治疗方法有限, 建议定期监测血、尿 BKV-DNA, 避免严重病变。2019 年美国移植学会感染性疾病分会 (American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, AST-IDCOP) 指南建议, 所有肾移植受者术后 9 个月内应每月检查血 BKV-DNA, 然后每 3 个月筛查 1 次至移植后 2 年。了解 AR 危险因素对 BKV 感染管理非常重要。移植前存在 DSA 和 HLA 错配分别是 AMR 和 TCMR 的主要预测因素。减少或停用他克莫司、加用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂可能增加 AR 发生。第 1 年他克莫司谷浓度 < 7~8 ng/mL 与 DSA 形成密切相关。与 8 ng/mL 组相比, 他克莫司 4~6 ng/mL 可能使 AR 发生率增加 2.3 倍。其它风险因素包括受者年龄较小、供者年龄较大、移植肾功能延迟恢复和冷缺血时间超过 24 h<sup>[70-72]</sup>。

预防 BKV 感染和兼顾排斥反应的治疗, 涉及移植受者免疫抑制状态的动态监测。TTV 不致病且在人体普遍存在, 其病毒载量变化与免疫抑制水平密切相关, 肾脏移植受者过度免疫抑制或病毒感染可使 TTV 载量显著增加, 免疫抑制不足致排斥反应风险增加可致 TTV 载量显著减少, 外周血 TTV-DNA 监测可能作为一种有前景的移植受者免疫抑制的净状态标志物, 可提前预示 BKV 感染及治疗效果的信息反馈<sup>[36]</sup>。另有研究认为血病毒特异性 T 细胞水平可以指导免疫抑制剂调整, 减少 AR 和 BKV 感染风险<sup>[76]</sup>。

**临床问题 34:**混合性排斥反应的防治原则?

**推荐意见 41:**肾脏移植受者出现混合性排斥反应 (包含 AMR 和 TCMR), 常提示受者免疫抑制强度不足, 需同时治疗 AMR 和 TCMR、优化基础免疫

抑制方案、并积极改善移植受者的依从性（推荐强度 C，证据等级 4）。

#### 推荐意见说明：

混合性排斥反应即同时存在 TCMR 和 AMR。并发急性 TCMR 是移植肾急性 AMR 受者移植失败的独立风险因素。移植肾同时存在 TCMR 和 AMR 往往预示移植肾结果更差。

AMR 并发急性 TCMR 可能机制包括：（1）对传统抗 T 细胞治疗耐药的记忆性 T 细胞参与 TCMR；（2）包括巨噬细胞或单核细胞在内的多种细胞参与 TCMR；（3）TCMR 的抗体类型（例如 IgG 亚型或补体固定能力）可能不同；（4）抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应对移植肾损伤（因为移植肾有携带 Fc 受体的细胞和抗体）<sup>[77]</sup>。

大多数排斥反应治疗研究很少具有可比性，证据质量较低。早期（移植后 ≤30 d）aAMR 治疗共识是以血浆置换、IVIG 与激素为基础治疗，移植肾失功风险很高时，可根据患者具体病情和条件选用补体抑制剂、利妥昔单抗等辅助疗法。同时并发 TCMR 应该进行抗 T 细胞治疗，包括激素冲击、应用 ATG 等<sup>[16,78]</sup>。另外受者同时发生 TCMR 可能反映某些情况下（例如药物毒性）和（或）药物依从性差时免疫抑制药减量导致免疫抑制不足。足量 CNI 可有效治疗 TCMR<sup>[79]</sup>。

晚期（移植后 ≥30 d）aAMR 和 caAMR 治疗共识：在预存 DSA、没有慢性病变的 aAMR 患者中，建议血浆置换、IVIG 和激素治疗；预存 DSA、有 caAMR 或慢性移植肾血管病时，治疗目标应该是稳定肾小球滤过率、减轻蛋白尿、改善组织损伤评分和降低 DSA 强度，同时尽量减少药物毒性。治疗应侧重于优化免疫抑制方案和支持性治疗，重新加用激素（如果无激素方案），保持他克莫司谷浓度 > 5 ng/mL，并优化医疗管理，重点控制血压、血糖和血脂。出现 dnDSA 的晚期 aAMR 和 caAMR 患者，通常由于受者依从性差或医师指导免疫抑制减量较快时发生，此时 AMR 常常并发 TCMR。治疗目标是优化基础免疫抑制方案并管理药物依从性。所有 AMR 受者都建议治疗同时存在的 TCMR，尤其是这类 dnDSA 阳性、晚期 aAMR 和 caAMR 受者。一些中心使用血浆置换、IVIG 和利妥昔单抗治疗，但证据水平较低<sup>[79]</sup>。

## 7 小 结

优化肾脏移植领域排斥反应诊断与防治依然是移植后早期及中长期亟待解决的关键问题；肾脏移植排斥反应防治是否合理、有效，将显著影响移植受者及移植肾脏的长期存活。指南的制定将为肾脏移植受者排斥反应的诊疗提供循证医学依据和理论指导，对提高我国肾脏移植整体诊疗水平和加强多学科合作，具有重要意义。生物学、免疫学及医学科学等学科正在快速发展，致使现有的指南具有滞后性及应用具有一定的局限性，难以解决不断出现的排斥反应诊疗的临床新问题，有待不断深化临床及应用基础研究，并寻找更多医学科学的新证据。在临床实践中，将指南的应用紧密结合不同患者的病情，以及与时俱进结合具有循证医学证据的最新医学科学发展相关的排斥反应诊疗新技术、新方法应用，将使肾脏移植受者更多获益。

#### 执笔作者：

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

丁振山 中日友好医院

代贺龙 中南大学湘雅二医院

秦 燕 上海交通大学附属第一人民医院

#### 通信作者：

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

薛武军 西安交通大学第一附属医院

#### 主审专家：

薛武军 西安交通大学第一附属医院

田 野 首都医科大学附属北京友谊医院

#### 审稿专家（按姓氏笔画排序）：

丁振山 中日友好医院

王长希 中山大学附属第一医院

王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院

文吉秋 东部战区总医院

田 野 首都医科大学附属北京友谊医院

田普训 西安交通大学第一附属医院

代贺龙 中南大学湘雅二医院

朱同玉 复旦大学附属中山医院

吴建永 浙江大学医学院附属第一医院

张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院

张 雷 海军军医大学附属长海医院

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

寿张飞 树兰（杭州）医院

苗 芸 南方医科大学南方医院  
林 涛 四川大学华西医院  
林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院  
赵 明 南方医科大学珠江医院  
赵洪雯 陆军军医大学西南医院  
秦 燕 上海交通大学附属第一人民医院  
郭 晖 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
傅耀文 吉林大学白求恩第一医院

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] MURRAY J E. Edith Helm (April 29, 1935-April 4, 2011): the world's longest surviving transplant recipient[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(7): 1545-1546. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03607.x.
- [2] NAIK R H, SHAWAR S H. Renal transplantation rejection[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [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] BAMOULID J, STAECK O, HALLECK F, et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(11): 1627-1648. DOI: 10.1517/14656566.2015.1056734.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [6] TAIT B D, SÜSAL C, GEBEL H M, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(1): 19-47. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc.
- [7] RAO K V. Mechanism, pathophysiology, diagnosis, and management of renal transplant rejection[J]. *Med Clin North Am*, 1990, 74(4): 1039-1057. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30535-1.
- [8] DE SOUSA M V, GONÇALEZ A C, DE LIMA ZOLLNER R, et al. Treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: immunological effects, clinical response, and histological findings[J]. *Ann Transplant*, 2020, 25: e925488. DOI: 10.12659/AOT.925488.
- [9] GORBACHEVA V, FAN R, FAIRCHILD R L, et al. Memory CD4 T cells induce antibody-mediated rejection of renal allografts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3299-3307. DOI: 10.1681/ASN.2015080848.
- [10] 中华医学会器官移植学分会. 肾移植排斥反应临床诊疗技术规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(5): 505-512. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment of renal transplant rejection (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(5): 505-512. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008.
- [11] CHEN X T, QIU J, WU Z X, et al. Using both plasma and urine donor-derived cell-free DNA to identify various renal allograft injuries[J]. *Clin Chem*, 2022, 68(6): 814-825. DOI: 10.1093/clinchem/hvac053.
- [12] RODRÍGUEZ FABO O, BOISSIER R, BUDDE K, et al. European association of urology guidelines on renal transplantation: update 2018[J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(2): 208-215. DOI: 10.1016/j.euf.2018.07.014.
- [13] ZHANG R. Clinical management of kidney allograft dysfunction[J]. *Open J Organ Transpl Surg*, 2014, 4(2): 7-14. DOI: 10.4236/ojots.2014.42002.
- [14] BAMOULID J, STAECK O, CRÉPIN T, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(10): 1601-1608. DOI: 10.1093/ndt/gfw368.
- [15] FOCOSI D, VISTOLI F, BOGGI U. Rejection of the kidney allograft[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5): 485-486. DOI: 10.1056/NEJMc1012440.
- [16] SCHINSTOCK C A, MANNON R B, BUDDE K, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the transplantation society working group[J]. *Transplantation*, 2020, 104(5): 911-922. DOI: 10.1097/TP.0000000000003095.
- [17] HART A, SINGH D, BROWN S J, et al. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: a systematic review[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(7): e14320. DOI: 10.1111/ctr.14320.
- [18] FILIPPONE E J, FARBER J L. Histologic antibody-mediated kidney allograft rejection in the absence of donor-specific HLA antibodies[J]. *Transplantation*, 2021, 105(11): e181-e190. DOI: 10.1097/TP.0000000000003797.
- [19] SETHI S, JORDAN S C. Novel therapies for treatment of antibody-mediated rejection of the kidney[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(1): 29-35. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001037.
- [20] LENTINE K L, SMITH J M, MILLER J M, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: kidney[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(2 Suppl 1): S21-S120. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.02.004.
- [21] LEFAUCHEUR C, LOUIS K, MORRIS A B, et al. Clinical recommendations for posttransplant assessment of anti-HLA (human leukocyte antigen) donor-specific antibodies: a sensitization in transplantation: assessment of risk consensus document[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(1): 115-132. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.11.013.
- [22] NAESENS M, ROUFOSSE C, HAAS M, et al. The Banff 2022 kidney meeting report: re-appraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(3): 338-349. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.10.016.
- [23] ABRAMYAN S, HANLON M. Kidney Transplantation [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [24] MORAL C L, LACHMANN N, HERGOVITS S, et

- al. Clinical evolution of patients with de novo DSA after kidney [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(suppl 3).
- [25] REINDL-SCHWAIGHOFER R, HEINZEL A, KAINZ A, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 910-917. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32473-5.
- [26] SOROHAN B M, BASTON C, TACU D, et al. Non-HLA antibodies in kidney transplantation: immunity and genetic insights[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1506. DOI: 10.3390/biomedicines10071506.
- [27] SOLA E, EGUIA J, REDONDO-PACHÓN M. Non-HLA antibodies in kidney transplant recipients with indication and follow-up graft biopsies at one and three years[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(suppl 1).
- [28] HALLORAN P F, REEVE J, MADILL-THOMSEN K S, et al. Antibody-mediated rejection without detectable donor-specific antibody releases donor-derived cell-free DNA: results from the trifecta study[J]. *Transplantation*, 2023, 107(3): 709-719. DOI: 10.1097/TP.0000000000004324.
- [29] ROSTAING L, NOBLE J, MALVEZZI P, et al. Imlifidase therapy: exploring its clinical uses[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(2): 259-265. DOI: 10.1080/14656566.2022.2150965.
- [30] FAVI E, PEREGO M, GERMINIASI G, et al. Multimodality induction with eculizumab and obinutuzumab in highly sensitized deceased donor kidney transplant recipient[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(suppl).
- [31] CHANDRAN S, RAJALINGAM R, MASON K, et al. Impact of anti-CD38 Mab (Daratumumab) plus belatacept on HLA antibodies and bone marrow plasma cells in kidney transplant. candidates with 100% CPRA: early results of ATTAIN (ITN090ST) [J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(suppl).
- [32] KHAIRALLAH P, ROBBINS-JUAREZ S, PATEL S, et al. Tocilizumab for the treatment of chronic antibody mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(1): e14853. DOI: 10.1111/ctr.14853.
- [33] SÜSAL C C, KRAFT L, ENDER A, et al. Blood group-specific apheresis in combination with daratumumab as a rescue therapy of acute antibody-mediated rejection in a case of ABO- and human leukocyte antigen-incompatible kidney transplantation[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2023, 11: 2050313X231211050. DOI: 10.1177/2050313X231211050.
- [34] HEW E Y, KESSARIS N, STOJANOVIC J, et al. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(2): 529-535. DOI: 10.1007/s00467-022-05583-5.
- [35] 王祥慧, 周佩军, 邵琨, 等. 肾移植受者 T 细胞亚群绝对计数动态监测对感染的预警作用[J/OL]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2022, 16(4): 210-215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.04.003.
- WANG X H, ZHOU P J, SHAO K, et al. Role of dynamic monitoring of T cell subsets absolute counts in predicting infection in renal allograft recipients[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2022, 16(4): 210-215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.04.003.
- [36] 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.
- [37] REYES N S, LAHAM G, BOCCIA N, et al. Prospective cohort study of torque teno virus (TTV) viral load kinetics and the association with graft rejection in renal transplant patients[J]. *J Clin Virol*, 2023, 165: 105501. DOI: 10.1016/j.jcv.2023.105501.
- [38] KANG Z Y, LIU C, LIU W, et al. Association between blood transfusion after kidney transplantation and risk for the development of de novo HLA donor-specific antibodies and poor clinical outcomes: a single-center retrospective study[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101930. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101930.
- [39] PANDEY P, PANDE A, MANDAL S, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in renal transplant cases; a retrospective observation in 1066 cases[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 75: 101680. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101680.
- [40] TASSIN D H, KEMP BOHAN P M, COOPER L E, et al. Anti-human leukocyte antigen immune sensitization effects of cryopreserved allograft and blood transfusion[J]. *J Burn Care Res*, 2020, 41(6): 1216-1223. DOI: 10.1093/jbcr/iraa070.
- [41] HYUN J, PARK K D, YOO Y, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(1): 222-225. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.049.
- [42] SAKAMOTO S, IWASAKI K, TOMOSUGI T, et al. Analysis of T and B cell epitopes to predict the risk of de novo donor-specific antibody (DSA) production after kidney transplantation: a two-center retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2000. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02000.
- [43] LEZOEVA E, NILSSON J, WÜTHRICH R, et al. High PIRCHE scores may allow risk stratification of borderline rejection in kidney transplant recipients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 788818. DOI: 10.3389/fimmu.2022.788818.
- [44] KOEFOED-NIELSEN P, MØLLER B K. Donor-specific anti-HLA antibodies by solid phase immunoassays: advantages and technical concerns[J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(3): 95-105. DOI: 10.1080/08830185.2018.1525367.
- [45] MALHEIRO J, TAFULO S, DIAS L, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2015, 32(2): 66-71. DOI: 10.1016/j.trim.2015.01.002.
- [46] MELLA A, TORAZZA M C, FINOCCHIETTI D, et al. Non-adherence assessment to immunosuppressant therapy with a self-report questionnaire and intra-patient variability in renal transplantation: risk factors and clinical correlations[J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2023,

- 75(1): 92-98. DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04244-2.
- [47] 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.
- [48] GNIEWKIEWICZ M, CZERWINSKA K, ZIELNIOK K, et al. Impact of resolved preformed, persistent preformed, and de novo anti-HLA donor-specific antibodies in kidney transplant recipients on long-term renal graft outcomes[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3361. DOI: 10.3390/jcm12103361.
- [49] VLACHOPANOS G, EL KOSSI M, AZIZ D, et al. Association of nephrectomy of the failed renal allograft with outcome of the future transplant: a systematic review[J]. *Exp Clin Transplant*, 2022, 20(1): 1-11. DOI: 10.6002/ect.2021.0133.
- [50] GÓMEZ-DOS-SANTOS V, LORCA-ÁLVARO J, HEVIA-PALACIOS V, et al. The failing kidney transplant allograft. transplant nephrectomy: current state-of-the-art[J]. *Curr Urol Rep*, 2020, 21(1): 4. DOI: 10.1007/s11934-020-0957-6.
- [51] DINIS P, NUNES P, MARCONI L, et al. Kidney retransplantation: removal or persistence of the previous failed allograft?[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(6): 1730-1734. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.029.
- [52] KÄLBLE T, LUCAN M, NICITA G, et al. EAU guidelines on renal transplantation[J]. *Eur Urol*, 2005, 47(2): 156-166. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.02.009.
- [53] LAI X, ZHENG X, MATHEW J M, et al. Tackling chronic kidney transplant rejection: challenges and promises[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661643. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661643.
- [54] 郭晖. 移植肾 T 细胞介导的排斥反应的病理学[J]. *器官移植*, 2021, 12(2): 134-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.02.003.
- GUO H. Pathology of T cell-mediated rejection in renal allograft[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(2): 134-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.02.003.
- [55] YAMAMOTO I, KAWABE M, HAYASHI A, et al. Challenges posed by the Banff classification: diagnosis and treatment of chronic active T-cell-mediated rejection[J]. *Nephron*, 2023, 147(Suppl 1): 74-79. DOI: 10.1159/000530158.
- [56] KOYAMA I, BASHUDA H, UCHIDA K, et al. A clinical trial with adoptive transfer of ex vivo-induced, donor-specific immune-regulatory cells in kidney transplantation-a second report[J]. *Transplantation*, 2020, 104(11): 2415-2423. DOI: 10.1097/TP.00000000000003149.
- [57] KUMAR D, RAYNAUD M, CHANG J, et al. Impact of belatacept conversion on renal function, histology, and gene expression in kidney transplant patients with chronic active antibody-mediated rejection[J]. *Transplantation*, 2021, 105(3): 660-667. DOI: 10.1097/TP.00000000000003278.
- [58] DOBERER K, KLÄGER J, GUALDONI GA, et al. CD38 antibody daratumumab for the treatment of chronic active antibody-mediated kidney allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2021, 105(2): 451-457. DOI: 10.1097/TP.00000000000003247.
- [59] DOBERER K, DUERR M, HALLORAN P F, et al. A randomized clinical trial of anti-IL-6 antibody clazakizumab in late antibody-mediated kidney transplant rejection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(3): 708-722. DOI: 10.1681/ASN.2020071106.
- [60] ESKANDARY F, REGELE H, BAUMANN L, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 591-605. DOI: 10.1681/ASN.2017070818.
- [61] KULKARNI S, KIRKILES-SMITH N C, DENG Y H, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3): 682-691. DOI: 10.1111/ajt.14001.
- [62] WEI Y, CHEN X, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation- a single-arm, two-dosing-regimen, phase I/II study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 662441. DOI: 10.3389/fimmu.2021.662441.
- [63] VEČERÍČ-HALER Ž, SEVER M, KOJC N, et al. Autologous mesenchymal stem cells for treatment of chronic active antibody-mediated kidney graft rejection: report of the phase I/II clinical trial case series[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10772. DOI: 10.3389/ti.2022.10772.
- [64] 中国医药生物技术协会移植技术分会, 上海市肾脏移植质控中心专家委员会. 肾移植后期抗体介导排斥反应防治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(26): 1973-1981. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220129-00217.
- Branch of Transplantation Technology of China Medical Biotechnology Association, Expert Committee of Shanghai Kidney Transplantation Quality Control Center. Expert consensus on prevention and treatment of antibody-mediated rejection in late renal transplantation[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(26): 1973-1981. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220129-00217.
- [65] DENIC A, BOGOJEVIC M, SUBRAMANI R, et al. Changes in glomerular volume, sclerosis, and ischemia at 5 years after kidney transplantation: incidence and correlation with late graft failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(2): 346-358. DOI: 10.1681/ASN.2022040418.
- [66] UFFING A, PÉREZ-SAÉZ M J, JOUVE T, et al. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8): 1247-1255. DOI: 10.2215/CJN.00910121.
- [67] JÄGER C, STAMPF S, MOLYNEUX K, et al. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation: experience from the Swiss transplant cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 178. DOI: 10.1186/s12882-022-02802-x.
- [68] INFANTE B, ROSSINI M, DI LORENZO A, et al. Recurrence of immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation: a narrative review of the incidence, risk factors, pathophysiology and management of immunosuppressive therapy[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(5): 758-767. DOI: 10.1093/cjk/sfaa060.

- [69] UFFING A, HULLEKES F, RIELLA L V, et al. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: diagnostic and management dilemmas[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(11): 1730-1742. DOI: 10.2215/CJN.00280121.
- [70] SHANMUGHAM S, BHADAURIA D, AGRAWAL V, et al. The diagnostic and therapeutic dilemma of the co-existence of BK virus nephropathy with acute rejection - an experience from a single centre and review of the literature[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 72: 101581. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101581.
- [71] HIRSCH H H, RANDHAWA P S. BK polyomavirus in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13528. DOI: 10.1111/ctr.13528.
- [72] SHEN C L, WU B S, LIEN T J, et al. BK polyomavirus nephropathy in kidney transplantation: balancing rejection and infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 487. DOI: 10.3390/v13030487.
- [73] SHEN C L, YANG A H, LIEN T J, et al. Tacrolimus blood level fluctuation predisposes to coexisting BK virus nephropathy and acute allograft rejection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1986. DOI: 10.1038/s41598-017-02140-1.
- [74] NICKELEIT V, SINGH H K, RANDHAWA P, et al. The Banff working group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 680-693. DOI: 10.1681/ASN.2017050477.
- [75] MATSUMURA S, KATO T, TANIGUCHI A, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for BK polyomavirus-associated nephropathy after living kidney transplantation[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 947-952. DOI: 10.2147/TCRM.S273388.
- [76] AHLENSTIEL-GRUNOW T, LIU X, SCHILD R, et al. Steering transplant immunosuppression by measuring virus-specific T cell levels: the randomized, controlled IVIST trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 502-516. DOI: 10.1681/ASN.2020050645.
- [77] MATIGNON M, MUTHUKUMAR T, SESHAN S V, et al. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection[J]. *Transplantation*, 2012, 94(6): 603-611. DOI: 10.1097/TP.0b013e31825def05.
- [78] ACHARYA S, LAMA S, KANIGICHERLA D A. Anti-thymocyte globulin for treatment of T-cell-mediated allograft rejection[J]. *World J Transplant*, 2023, 13(6): 299-308. DOI: 10.5500/wjt.v13.i6.299.
- [79] LOUPY A, LEFAUCHEUR C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(12): 1150-1160. DOI: 10.1056/NEJMra1802677.

(收稿日期: 2024-11-30)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)