

· 指南与共识 ·

中国移植肾系统性疾病肾损害复发临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 原发病复发是影响移植肾近期和远期存活的重要原因，越来越受到重视。系统性疾病肾损害在肾脏移植术后均有可能复发，并不同程度损伤移植肾。随着对系统性疾病肾损害发病机制的深入认识，移植肾系统性疾病肾损害复发的诊治水平也在逐渐提升。中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家，充分阅读、分析和总结目前国际和国内的文献，在《慢性移植肾功能不全诊疗技术规范（2019版）》的基础上，对系统性疾病肾损害复发的危险因素、预防措施、治疗措施及预后等内容，依据推荐评估、发展和评价分级方法对证据质量和建议强度进行客观评估，制定《中国移植肾系统性疾病肾损害复发临床诊疗指南》，在本指南中对相应临床问题提出推荐意见，以更好地保障和促进移植肾脏和受者的长期存活。

【关键词】 肾脏移植；系统性疾病肾损害；复发；狼疮性肾炎；抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎；抗肾小球基底膜肾炎；免疫球蛋白轻链淀粉样变性；原发性高草酸尿症

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0002-17

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of recurrence of systemic disease-related renal damage in transplant kidney in China Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. *Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wen Jiqui, Email: wjqdoctor@163.com

【Abstract】 The recurrence of primary disease is an important cause affecting the short-term and long-term survival of transplant kidney, which receives increasing attention. Systemic disease-related renal damage may recur after kidney transplantation and cause varying degrees of damage to the transplant kidney. With an in-depth understanding of the pathogenesis of systemic disease-related renal damage, the level of diagnosis and treatment of recurrence of systemic disease-related renal damage in transplant kidney is gradually improving. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized organ transplantation experts to fully read, analyze, and summarize the current international and domestic literature. On the basis of "Technical Specification for Diagnosis and Treatment of Chronic Renal Allograft Dysfunction (2019 edition)", the risk factors, preventive measures, treatment measures, and prognosis of the recurrence of systemic disease-related renal damage were evaluated based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation for evidence quality and recommendation strength. The "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Recurrence of Systemic Disease-Related Renal Damage in Transplant Kidney in China" were formulated, which provide recommendations for corresponding clinical issues to better ensure and promote the long-term survival of transplant kidneys and recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Systemic disease-related renal damage; Recurrence; Lupus nephritis; Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Anti-glomerular basement membrane nephritis; Immunoglobulin light chain amyloidosis; Primary hyperoxaluria

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024196

基金项目: 上海市卫健委面上课题 (201940470)

执笔作者单位: 102206 北京, 北京大学国际医院 (于峰); 陆军军医大学西南医院 (赵洪雯); 上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院 (秦燕); 安徽医科大学附属第一医院 (廖贵益); 广西医科大学第二附属医院 (文吉秋)

通信作者: 文吉秋, Email: wjqdoctor@163.com

肾脏移植是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 最有效的治疗方法, 大量临床研究证明移植肾长期存活的主要影响因素包括抗体介导的排斥反应、移植肾带功死亡和原发病复发等。随着外科技术的进步、新型配型技术和新型免疫抑制药的广泛使用, 因外科因素、超急性排斥反应导致的移植肾短期失功事件明显减少, 而一些特殊类型的原发病在移植早期即可复发并导致移植肾失功, 给移植医师带来了新的挑战。在移植肾远期, 原发病复发可引起血清肌酐升高、蛋白尿和血尿等临床表现, 以及不同类型和程度的移植肾组织学损伤, 严重影响移植肾远期预后。

系统性疾病肾损害在肾脏移植后均有不同程度的复发, 狼疮性肾炎复发率为 2.44%~25.00%; 抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 肾损害复发率为 11.5%~36.8%, 肾外复发率为 10%; 抗肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 肾炎受者如果在移植时存在抗 GBM 抗体, 复发率则为 50%, 如果在抗 GBM 抗体转阴后 6 个月移植则为 5%~15%, 如果在抗 GBM 抗体转阴 1 年后移植则 <5%; 免疫球蛋白轻链 (immunoglobulin light chain, AL) 淀粉样变性复发率为 21.7%; 原发性高草酸尿症 (primary hyperoxaluria, PH) 肾脏移植后复发率接近 100%^[1]。这些系统性疾病肾损害的肾脏移植术后复发对移植肾近期和远期功能有重大影响, 需要制定《中国移植肾系统性疾病肾损害复发临床诊疗指南》来丰富移植医师相关知识, 指导肾内科和移植医师的医疗实践, 以提升移植肾长期存活率。

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: PREPARE-2023CN831)。

临床问题的遴选及确定: 工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对, 针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容及临床医师重点关注的内容, 初步形成 19 个临床问题。经过问卷调查和专家会议讨论, 最终形成本指南覆盖的 26 个临床问题, 主要涉及原发病术前风险评估、术后监测、预防措施和

治疗手段等方面。

证据检索与筛选: 证据评价组按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行解构和检索, 检索 Medline、PubMed、The Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、万方知识数据服务平台和中国知网数据库 (CNKI), 纳入指南、共识、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” “原发病复发” “系统性红斑狼疮” “狼疮性肾炎” “AAV” “抗 GBM 肾炎” “淀粉样变性” “轻链沉积病” “原发性高草酸尿症 I 型” “原发性高草酸尿症 II 型” 和 “非典型溶血尿毒综合征” 等。文献的检索时间为 1973 年 1 月到 2023 年 6 月。完成证据检索后, 每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献, 确定纳入符合具体临床问题的文献, 完成筛选后两人进行核对, 如存在分歧, 则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级: 本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级 (表 1)。

表 1 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

推荐强度	证据等级	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
C	3b	单个病例对照研究
	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患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的 31 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，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修改，最终形成指南终稿。

2 移植肾系统性疾病肾损害复发

2.1 移植肾 AAV 肾损害复发

临床问题 1：移植肾 AAV 肾损害复发的高危因素包括哪些？

推荐意见 1：移植肾 AAV 肾损害复发的高危因素包括 AAV 尚处于活动期未达完全缓解、肾脏移植时临床完全缓解时间 < 1 年、肉芽肿性多血管炎受者等（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

AAV 是一组异质性小血管炎，包括全身性小血管炎，如肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎或 Churg-Strauss 综合征及肾局限性血管炎。镜下血尿、蛋白尿、血清肌酐较基线升高是移植肾 AAV 肾损害复发的临床表现^[2]。肾脏移植受者 AAV 肾损害复发率较低，为 0.003~0.076 例/年，从移植到复发的平均时间为 30.9 个月^[2-3]。在一项研究中，分析了来自 12 个欧洲国家肾脏登记处的数据，并评估了 558 例 AAV 的肾脏移植受者远期预后，10 年受者和移植物存活率分别达 74.8% 和 63.7%，采用 Cox 回归模型对时间段和国家进行调整后，发现 AAV 肾脏移植受者与原发性肾小球肾炎或其他肾脏疾病组的病死率差异有统计学意义^[4]。

研究显示选择肾脏移植时机很重要，虽然有小样本病例报告活动状态下行肾脏移植^[5]，但普遍认为移植前应达到 AAV 完全缓解（即无活动性临床表现）^[2,6-7]。一项纳入英国 107 例肾脏移植受者的回顾性研究分析发现，在疾病达到完全缓解后 1 年内进行肾脏移植，AAV 复发率明显增加^[5]。在复发因素方面，肉芽肿性多血管炎受者比显微镜下多血管炎受者更容易出现复发^[8-9]。关于移植时血清 ANCA 阳性与移植后复发相关性，一项研究显示移植时 ANCA 阳性患者的复发率更高^[8]。然而，也有研究显示在移植时血清 ANCA 阳性和阴性的患者之间，或不同血清

ANCA 亚型的受者之间，复发率方面差异无统计学意义^[10]。

临床问题 2：移植肾 AAV 肾损害复发的预防措施包括哪些？

推荐意见 2：AAV 完全缓解 1 年以上再行肾脏移植，移植后定期监测并评估 AAV 活动状态（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

为预防 AAV 肾脏移植受者疾病复发，应尽量避免在疾病活动期患者中进行肾脏移植。同时建议采取谨慎和个体化的方法，包括积极的临床随访和移植前后的常规疾病活动度监测^[2]。

临床问题 3：移植肾 AAV 肾损害复发的治疗措施有哪些？

推荐意见 3：移植肾 AAV 肾损害复发的治疗原则同非移植人群，根据病情给予糖皮质激素（激素）冲击、环磷酰胺、抗 CD20 单克隆抗体、血浆置换等治疗（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

移植肾 AAV 肾损害复发的预后尚待观察。Briganti 等^[11]评估了澳大利亚和新西兰透析与移植登记处的数据发现，移植肾 AAV 肾损害复发患者 10 年移植肾失功率为 7.7%。其他研究结局也不乐观，超过 30% 的受者发生早期移植肾失功^[12-13]。

移植肾 AAV 肾损害的治疗缺乏 RCT 研究，最大病例数为 13 例^[2-3]。对于疾病复发，常规采用激素冲击、环磷酰胺、血浆置换等治疗，与移植前治疗无差异^[11,13]。抗 CD20 单克隆抗体的治疗方案已成功使用。虽然环磷酰胺应用更为普遍，但近期病例报告和小型研究显示，使用抗 CD20 单克隆抗体也可取得良好的效果^[2,14]。尽管环磷酰胺仍然是 AAV 肾损害诱导治疗的标准药物，抗 CD20 单克隆抗体成为一种新的治疗选择，因为移植环境下存在更高的骨髓抑制、感染和恶性肿瘤风险，因此与环磷酰胺相比，抗 CD20 单克隆抗体具有一定的优势。

2.2 移植肾抗 GBM 肾炎复发

临床问题 4：移植肾抗 GBM 肾炎复发的高危因素包括哪些？

推荐意见 4：建议高度重视移植肾抗 GBM 肾炎复发的高危因素，包括移植前血清抗 GBM 抗体阳性、移植后停止使用免疫抑制药（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

抗 GBM 病是一种小血管炎,其特征是机体产生抗体靶向攻击 GBM 和肺泡基底膜的 IV 型胶原 $\alpha 3$ 链非胶原结构域,从而导致急进性肾小球肾炎和(或)肺泡出血^[15-16]。抗 GBM 肾炎并非导致 ESRD 的常见原因,在一项澳大利亚和新西兰的研究中,抗 GBM 肾炎患者仅占有 ESRD 患者的 0.8%^[17]。但抗 GBM 肾炎若不及时诊治可能迅速进展为 ESRD,需进行透析或肾脏移植。抗 GBM 肾炎在肾脏移植后临床复发的发生率相对较低,最新的为 2021 年来自美国的一项单中心队列研究,报道临床复发率为 3.9%^[18],目前缺乏多中心、大样本研究。

抗 GBM 肾炎在肾脏移植后复发的高危因素主要包括肾脏移植前血清抗 GBM 抗体阳性、肾脏移植后停止使用免疫抑制药。如果肾脏移植受者在血清抗 GBM 抗体存在的情况下进行肾脏移植,移植肾抗 GBM 肾炎复发受者移植肾 IgG 线样沉积高达 50%^[16,19],但大多数没有症状。基于此,建议在肾脏移植前至少 12 个月血清抗 GBM 抗体阴性,可使复发率降低至 5% 以下^[20]。

Coche 等^[21]研究发现,在一项 53 例患者的队列中,唯一 1 例移植肾抗 GBM 肾炎复发发生在停止免疫抑制药后。Fonck 等^[22]报道了 1 例在肾脏移植后 5 年自行停止免疫抑制治疗后移植肾抗 GBM 肾炎复发的病例。这些研究表明持续免疫抑制治疗对于防止复发至关重要。

临床问题 5: 移植肾抗 GBM 肾炎复发的预处理措施包括哪些?

推荐意见 5: 尚未明确移植术前预处理措施可以减少抗 GBM 肾炎复发,建议肾脏移植前抗 GBM 抗体转阴 12 个月(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

研究显示,如果肾脏移植是在血清抗 GBM 抗体存在的情况下进行的,组织学复发率约 50%^[23]。因此建议在肾脏移植前至少 12 个月血清抗 GBM 抗体阴性,可使抗 GBM 肾炎的复发风险降至 5% 以下^[20],暂无研究显示其他术前预处理可减少抗 GBM 肾炎肾脏移植后复发。

临床问题 6: 移植肾抗 GBM 肾炎复发治疗方案及预后的影响因素有哪些?

推荐意见 6: 移植肾抗 GBM 肾炎复发需借鉴自体肾抗 GBM 肾炎的治疗方案,包括血浆置换、环磷

酰胺、激素冲击等(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 7: 移植肾抗 GBM 肾炎复发时移植肾预后极差,尚未明确肾移植受者抗 GBM 肾炎复发预后的影响因素(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

抗 GBM 肾炎治疗的主要目标是迅速清除循环中的致病性自身抗体、抑制肾脏炎症、抑制自身抗体形成,通常使用血浆置换结合激素和细胞毒药物。由于移植肾抗 GBM 肾炎复发并不常见,因此大多数移植中心治疗该疾病的经验非常有限。目前尚未进行高质量研究来明确最佳治疗,现有数据来自少量病例报告^[24-27]。治疗方案均参照自体肾抗 GBM 肾炎治疗的临床经验,包括血浆置换、环磷酰胺、激素冲击等,但移植肾预后均较差,Khandelwal 等^[28]报道了第 1 例通过免疫抑制治疗和血浆置换成功挽救移植肾抗 GBM 肾炎复发的病例。

肾脏移植受者抗 GBM 肾炎复发并不常见,仅有少量病例报告,但预后均较差,目前缺乏高质量研究探讨预后的影响因素。

2.3 移植肾狼疮性肾炎复发

临床问题 7: 移植肾狼疮性肾炎复发的高危因素包括哪些?

推荐意见 8: 移植肾狼疮性肾炎可能复发,复发的高危因素包括女性、移植时年龄<33 岁、活体供肾、移植前狼疮抗凝物阳性等(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

1987 年至 2006 年美国共进行了 6 850 例狼疮性肾炎患者肾脏移植,狼疮性肾炎复发率为 2.44% (167 例),非西班牙裔黑人、女性和移植时年龄<33 岁都会增加狼疮性肾炎复发率。狼疮性肾炎患者大多接受遗体供肾肾脏移植,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-A 和 HLA-B 位点错配,群体反应性抗体>50%,均与术后复发相关^[29]。挪威一项横断面研究纳入 1979 年至 2005 年 5 346 例肾脏移植受者,2008 年对 41 例仍有功能的系统性红斑狼疮受者的移植肾进行穿刺活组织检查(活检),其中 22 例(54%)证实为移植肾狼疮性肾炎复发,复发与接受活体供肾和狼疮抗凝物阳性有关^[30]。

临床问题 8: 移植肾狼疮性肾炎复发的预处理措施包括哪些?

推荐意见 9: 狼疮性肾炎临床表现稳定后 3~

6 个月再行肾脏移植；有静脉血栓病史受者、狼疮抗凝物阳性或抗磷脂抗体阳性受者，在围手术期调整抗凝方案；如有遗传因素，建议行遗体供肾肾脏移植，不宜亲属活体供肾肾脏移植（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

狼疮活动对复发的影响存在争议，需积极治疗移植术前的狼疮活动。狼疮性肾炎患者肾衰竭后 44% 会继续出现狼疮临床表现。有研究建议，系统性红斑狼疮患者在接受移植前应等待 3 个月到 2 年不等^[31]。Lochhead 等^[32] 发现移植前透析时间超过 25 周会降低移植肾存活率。中国台湾地区一项回顾性研究发现，移植前透析时间（平均 3.3 年）和狼疮活动性对移植物失功无影响，但更长的移植前透析时间与更多的急性排斥反应相关，需要对移植后狼疮活动进行监测^[33]。但是该研究病例数量较少，且无活动性系统性红斑狼疮受者肾脏移植经验。手术时的抗核抗体和补体水平并不是预测狼疮性肾炎复发或移植后结果的可靠生物标志物^[34]。

Winchester 等^[35] 认为，由于 HLA 系统存在家族遗传的可能性，来自亲属的移植肾携带相同的易感基因，亲属活体供肾可能增加狼疮性肾炎复发的可能性。Cats 等^[36] 发现，亲属活体供肾肾脏移植受者的 1 年移植肾存活率显著降低，遗体供肾可能是更好的选择。

临床问题 9：移植肾狼疮性肾炎复发的治疗方案有哪些？

推荐意见 10：狼疮性肾炎导致 ESRD 行肾脏移植的受者，术后规律监测以尽早发现移植肾狼疮性肾炎复发，及时行移植肾活检明确病理诊断（推荐强度 B，证据等级 2c）；根据临床表现和移植肾病理诊断，给予个体化治疗（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 11：移植肾病理为局灶、弥漫性或膜性病变（Ⅲ、Ⅳ及Ⅴ型狼疮性肾炎）时，使用激素冲击联合环磷酰胺冲击治疗，同时适当增加吗替麦考酚酯剂量，注意预防感染（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

狼疮性肾炎导致 ESRD 而行肾脏移植的受者，术后应定期监测，一旦发现蛋白尿、血清肌酐增高或者新发血尿，应尽快行移植肾活检，以明确移植肾病理诊断，目前尚无血清学生物标志物能够准确预测移植肾狼疮性肾炎复发^[37]。一项研究纳入 177 例狼疮性肾

炎导致 ESRD 而行肾脏移植的受者，随访 30 年发现 20 例（11%）出现移植肾狼疮性肾炎复发，其中Ⅱ型狼疮性肾炎 12 例，增生性肾小球肾炎 3 例（Ⅲ型狼疮性肾炎 2 例，Ⅳ型狼疮性肾炎 1 例），膜性狼疮性肾炎（Ⅴ型）5 例，而自体肾的主要病理为增生性肾小球肾炎（Ⅲ型或Ⅳ型，10 例）或膜性肾病（Ⅴ型，6 例）。狼疮性肾炎导致 ESRD 而行肾脏移植的受者，术后移植肾狼疮性肾炎复发的病理较自体肾减轻^[38]。

目前尚无文献研究比较不同免疫抑制药对移植肾狼疮性肾炎复发的影响，早期的病例报告使用激素冲击、环磷酰胺^[39]、将环孢素切换为他克莫司以及血浆置换治疗。部分肾脏移植受者使用激素冲击治疗，同时将硫唑嘌呤改为吗替麦考酚酯（1 g，口服，每日 2 次），注意预防感染，同时联合血管紧张素转换酶抑制剂降低蛋白尿^[40-41]。一项 meta 分析发现，吗替麦考酚酯维持治疗狼疮性肾炎的疗效优于硫唑嘌呤，且发生白细胞减少的风险小于硫唑嘌呤^[42]。如既往接受过环磷酰胺治疗，需计算终生暴露量。女性需注意卵巢功能衰竭与年龄和环磷酰胺累积剂量相关，环磷酰胺累积剂量达到 36 g 后，患者罹患恶性肿瘤的机会增加^[43-44]。Romero Karam 等^[45] 报道 1 例肾脏移植受者术后 15 d 移植肾狼疮性肾炎复发同时合并 T 细胞介导的排斥反应，经抗淋巴细胞球蛋白、甲泼尼龙、抗 CD20 单克隆抗体治疗后缓解。Li 等^[46] 报道将他克莫司转换为环孢素+硫酸羟氯喹+吗替麦考酚酯 [环孢素谷浓度 >200 ng/mL，吗替麦考酚酯浓度为 50~60 (μg·h)/mL]，随访 2 年，患者病情稳定。如果移植肾活检结果有血栓性微血管病，建议参照《2024 年改善全球肾脏疾病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）临床实践指南：狼疮性肾炎的管理》，进行血浆置换、抗 CD20 单克隆抗体、C5 单克隆抗体、抗凝等治疗。

中药单体如雷公藤具有显著的抗炎和免疫抑制特性，可用于治疗系统性红斑狼疮^[47]；雷公藤甲素是雷公藤提取物，通过调节细胞自噬、凋亡、抗氧化等多种途径发挥抗炎、免疫抑制作用，目前用于治疗狼疮性肾炎^[48]，但是在移植肾狼疮性肾炎复发的使用经验有限。

临床问题 10：移植肾狼疮性肾炎复发预后的影响因素有哪些？

推荐意见 12：移植肾狼疮性肾炎复发预后的影

响因素包括复发时间早、移植肾病理诊断、狼疮抗凝物阳性、治疗过程中有并发症、合并排斥反应等（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

移植肾狼疮性肾炎复发时间从肾脏移植术后数天至术后 10 余年不等，复发时间越早、合并急性或慢性排斥反应、移植肾功能不全、合并感染者，受者及移植肾存活率均较低^[29,39]；移植肾活检结果提示肾小球硬化比例高、肾小管萎缩较重者，预后较差^[49]。回顾性队列研究发现静脉血栓形成、狼疮抗凝物及抗磷脂抗体阳性是移植肾失功的重要预测因子；高血压、吸烟、丙型肝炎病毒抗体阳性、巨细胞病毒感染、BK 病毒感染、活体供肾虽与预后相关，但差异无统计学意义^[50-51]。移植时血栓形成、抗磷脂抗体阳性受者均应接受抗凝治疗（在移植前 7 d 内用低分子量肝素替代口服抗凝剂）。术前 24 h 停用肝素类药物，术后 6~8 h 重新开始抗凝治疗。华法林可在移植后 24 h 重新开始使用^[50]。

2.4 移植肾 AL 淀粉样变性复发

临床问题 11：移植肾 AL 淀粉样变性复发的影响因素有哪些？

推荐意见 13：移植肾 AL 淀粉样变性复发与肾脏移植前血液学反应有关，非常好的部分血液学反应（very good partial response, VGPR）或以上反应者复发率较低（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

AL 淀粉样变性是一种系统性疾病，由单克隆浆细胞产生过量免疫球蛋白引起。AL 错误折叠成 β 折叠片、聚合，形成不溶性淀粉样原纤维，沉积在各种组织中。淀粉样纤维沉积破坏组织结构，最终可能导致器官衰竭和患者死亡。最常存在于肾脏、心脏、肝脏和神经系统，肾脏受累占 70%。肾脏内淀粉样蛋白几乎总是影响肾小球和血管，肾间质受影响较小。肾淀粉样变性最常见表现为肾病范围内蛋白尿，伴有肾功能损害，可发展为 ESRD，15%~30% 的患者需要肾脏替代治疗^[52]。

20 世纪 90 年代中期之前，AL 淀粉样变性治疗仅限于美法仑（左旋苯丙氨酸氮芥）和泼尼松，治疗后血液学反应不显著且延迟，自诊断起总生存期仅为 12.2~18.0 个月。近 20 年针对浆细胞克隆的新治疗方案问世，包括高剂量美法仑联合自体造血干细胞移植（high-dose melphalan with autologous stem cell

transplantation, HDM/ASCT）、新的化学药物治疗（化疗）和单克隆抗体的治疗，从而出现更高的血液学完全反应（complete response, CR）或 VGPR，AL 淀粉样变性患者预后显著改善。自体造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation, ASCT）和美法仑/地塞米松独立治疗的总生存期升高至 4 年以上，ASCT 后获得 CR 患者的中位生存期为 13.2 年，而未获得 CR 的中位生存期为 5.9 年^[53-54]。

患者生存率提高，受影响器官的慢性病发生率也增加，肾脏移植成为 AL 淀粉样变性 ESRD 患者更现实的选择。AL 淀粉样变性患者肾脏移植之前，需要持续至少 6~12 个月的血液学反应期^[53]。血液学反应间隔时间短，可能增加移植肾 AL 淀粉样变性复发率。

AL 淀粉样变性患者肾脏移植后常规进行程序性移植肾活检、有临床表现时及时接受指征性移植肾活检，有助于检测早期复发。活检基于光学显微镜、免疫荧光和电子显微镜检查，活检标本中特征性电子显微镜病变和刚果红染色阳性诊断为淀粉样变性。

移植肾 AL 淀粉样变性复发的文献很少，目前认为，肾脏移植前浆细胞定向治疗达到 CR 或 VGPR，可降低移植肾 AL 淀粉样变性复发率。有研究报道患者在肾脏移植后接受 HDM/ASCT 也能获得相同结果。美国波士顿大学研究也发现，69% 的血液学部分反应（partial response, PR）或以下反应患者复发，而 85% 的 VGPR 或以上反应患者没有复发^[53,55]。Heybeli 等^[54] 研究中，13 例患者（21.7%）移植肾 AL 淀粉样变性复发，中位复发时间为 122 个月，3 年和 5 年无复发生存率无反应组为 100% 和 0，PR 组为 66.7% 和 0、VGPR 组为 80.0% 和 53.3%，CR 组为 96.3% 和 96.3%，未接受治疗组为 100% 和 85.7%。CR 和 VGPR 组 AL 淀粉样变性复发中位时间分别为 181 和 81 个月（ $P=0.023$ ）。移植特征（遗体与活体供者、供受者年龄和性别、免疫诱导）与淀粉样变性复发之间没有显著关联。

临床问题 12：移植肾 AL 淀粉样变性复发高危受者是否需要预处理？

推荐意见 14：移植肾 AL 淀粉样变性复发高危受者可能不需要在肾脏移植前接受浆细胞靶向治疗等预处理，预处理和非预处理组肾脏移植后复发接受 ASCT 治疗能获得同样的移植肾存活（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

大多数认为 AL 淀粉样变性患者深度血液学反应 (CR 或 VGPR) 是肾脏移植的先决条件。肾脏移植前浆细胞靶向治疗可以阻止“有毒”游离轻链产生, 避免移植肾复发。随着 AL 淀粉样变性更多有效治疗的出现, 可能没有必要在肾脏移植前预处理^[53]。Leung 等^[56]报道先行活体肾脏移植随后 ASCT 的 8 例患者中, 2 例肾脏移植后出现意外并发症, 2 例亚临床急性排斥反应, 1 例临床细胞排斥反应, 均在激素治疗后逆转。6 例成功采集干细胞, 5 例接受 ASCT, 4 例在 ASCT 后肾功能稳定; 1 例患者因输液和出血并发症恶化; 另 1 例选择不接受 ASCT 的患者活检证实有肾淀粉样变性复发^[56]。2011 年, 美国梅奥诊所发表的一项研究中, 19 例 AL 淀粉样变性患者在硼替佐米时代之前接受肾脏移植 (18 例为活体供者), 包括 8 例在 ASCT 前肾脏移植受者, 与 6 例 ASCT 后肾脏移植以及 5 例非清髓治疗 CR 后肾脏移植受者比较, 3 组生存率差异无统计学意义, 1 例肾脏移植前 ASCT 患者和另 1 例肾脏移植但血液学 CR、无 ASCT 患者活检证实复发性淀粉样变性, 表明接受 HDM/ASCT 还是单纯化疗不影响移植结果, HDM/ASCT 是在肾脏移植术前还是术后进行也不影响受者和移植肾总体存活率^[57-58]。

临床问题 13: 移植肾 AL 淀粉样变性复发的治疗措施有哪些?

推荐意见 15: 移植肾 AL 淀粉样变性复发没有标准治疗方法, 建议移植科医师和血液科医师共同讨论, 参考 AL 淀粉样变性治疗方案, 选择以下合适治疗策略: HDM/ASCT、新的化疗药物和单克隆抗体等 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

移植肾 AL 淀粉样变性复发治疗研究报道很少, 主要参考 AL 淀粉样变性治疗方案。AL 淀粉样变性的治疗是根据患者特点进行风险调整和量身定制, HDM/ASCT 可使特定患者取得良好结果^[59]。新的治疗方案, 包括蛋白酶体抑制剂 (硼替佐米、伊沙佐米和卡非佐米)、免疫调节剂 (来那度胺和泊马度胺)、抗 CD38 单克隆抗体 (daratumumab, 达雷妥尤单抗), 组合治疗可提高血液学反应。移植肾 AL 淀粉样变性复发没有标准治疗, 需要移植科医师和血液科医师共同讨论、选择合适的治疗策略, HDM/ASCT、新的化疗药物和单克隆抗体可能治疗

移植肾复发^[57], 这些治疗 CR 或 VGPR 率更高。美法仑/地塞米松和 ASCT 的总生存率没有差异, 但有回顾性研究表明, 与单独化疗患者相比, ASCT 患者的总体生存率和生活质量有改善。一项单中心长期研究显示, 13 例 (21.7%) 移植肾 AL 淀粉样变性复发患者中, 8 例患者接受了硼替佐米为基础的治疗, 6 例 CR、1 例 VGPR 和 1 例 PR; 1 例患者使用美法仑获得 CR, 但发展为骨髓增生异常综合征, 随后发展为急性髓系白血病, 在 AL 淀粉样变性复发 3 年后死亡; 1 例患者接受了 ASCT 治疗并获得 CR; 1 例患者未接受治疗, 因为淀粉样蛋白仅为局灶性、血管性沉积, 随后 3 年没有出现器官进展或血液学复发; 1 例患者淀粉样变性复发后没有随访; 1 例患者复发数月开始治疗前死亡。2 例患者需要二线治疗, 1 例患者需要三线治疗, 无患者发生移植肾衰竭。6 例肾脏移植后中位随访 104 个月, 淀粉样变性再次复发后中位随访 38 个月时观察到 2 例死亡^[54]。

临床问题 14: 移植肾 AL 淀粉样变性复发预后的影响因素有哪些?

推荐意见 16: 关于移植肾 AL 淀粉样变性复发预后影响因素的研究很少, 肾脏移植前受者的治疗反应、移植肾复发诊断时间、移植后游离 AL 水平以及移植后是否进一步改善血液学反应治疗等可能影响预后 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

移植肾 AL 淀粉样变性复发预后的影响因素相关研究很少, 移植前选择合适的肾脏移植受者 (如孤立性肾 AL 淀粉样变性或没有其他器官严重功能障碍且至少获得 VGPR 的患者)、移植肾复发诊断时间、移植后游离 AL 水平以及移植后进一步改善血液学反应的治疗, 如 ASCT 等可能影响移植肾预后^[57-58]。

2.5 移植肾原发性高草酸尿症复发

临床问题 15: 移植肾 PH1 复发的影响因素有哪些?

推荐意见 17: 移植肾 PH1 复发的影响因素包括移植方式的选择、血草酸水平、是否接受减少草酸沉积等原发病治疗等 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

PH 是一组罕见的常染色体隐性遗传的乙醛酸代谢障碍, 内源性草酸过量产生, 主要通过肾脏排出。高浓度时在肾小管与钙形成结晶, 导致肾结石、肾钙化或两者兼而有之。超过 70% 的 PH 患者因肾小管和

间质草酸钙沉积、慢性肾小管间质炎症和结石引起肾梗阻而导致肾衰竭。一旦估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 降至 $30\sim 40\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 以下, 肝脏产生的草酸就会超过肾脏清除能力, 进而在多种组织包括骨骼、心脏、血管、神经和眼睛蓄积, 导致危及生命的多器官疾病, 称为系统性草酸中毒。PH1 型由丙氨酸乙醛酸氨基转移酶 (alanine-glyoxylate aminotransferase, AGXT) 致病性变异引起, 是最常见和最严重的一种, 通常 30 岁前出现肾衰竭^[60]。PH1 尿毒症患者移植方式根据患者病情、当地设施以及是否有合适供者可选择肝肾联合移植 (combined liver and kidney transplantation, CLKT) 或序贯肝肾移植 (sequential liver and kidney transplantation, SLKT), 维生素 B6 治疗有反应者可选择单独肾脏移植^[61]。单独肾脏移植后部分患者会出现移植肾 PH1 复发, 应密切监测。

有作者提出, 肾脏移植前血清草酸水平应 $< 20\text{ mmol/L}$ 以防止复发, 但可能难以实现, 无法适用于大量草酸蓄积患者。RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 药物鲁马西兰 (lumasiran) 可以使草酸合成正常, 显著降低移植肾对草酸的滤过负荷^[62]。另有报道 1 例 51 岁单独肾脏移植后活检证实草酸肾病复发的患者接受司替利朋妥 (stiripentol) 和鲁马西兰治疗, 移植 14 个月移植肾功能、血清和尿液草酸水平保持稳定, 肾活检显示草酸结晶完全消退, 提示鲁马西兰和 (或) 司替利朋妥治疗可降低 PH1 单独肾脏移植患者的血草酸水平, 减少移植肾复发, 但长期效果有待继续观察^[63]。

移植后接受并维持合适有效的保守预防治疗, 包括大量水分摄入 ($> 3.5\text{ L/d}$)、口服柠檬酸钾和维生素 B6 治疗、限制高草酸饮食和 (或) RNAi 治疗等, 可能防止草酸肾病复发^[62]。

临床问题 16: 移植肾 PH1 复发高危肾脏移植受者怎样选择移植方式?

推荐意见 18: 移植肾 PH1 复发高危肾脏移植受者的移植方式主要考虑 CLKT 或 SLKT; 维生素 B6 治疗有反应患者, 可考虑单独肾脏移植 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

由于疾病罕见、高质量证据缺乏, 移植肾 PH1 复发高危肾脏移植受者的最佳移植方式仍然参考 PH1 导致 ESRD 患者移植方式选择。肾衰竭是

PH1 常见结果, 考虑移植肾 PH1 复发风险, 通常需要肝移植纠正潜在代谢缺陷。CLKT、SLKT、单独肾脏移植和抢先肝移植, 一直是争论的主题。由于证据有限, 往往基于病例报告和当地偏好。Metry 等^[64] 研究发现肝脏移植 (SLKT、CLKT 或抢先肝移植) 受者短期病死率都接近 20%, SLKT 和 CLKT 移植肾预后相似, 可以根据中心经验和患者情况个性化选择。抢先肝移植的短期风险大, 不作为首选, 建议推迟到患者接近或达到肾衰竭再移植。选择 CLKT 还是单独肾脏移植可根据患者对维生素 B6 治疗反应, 维生素 B6 不反应者, CLKT 治疗同时替代肝脏和肾脏, 有生存和无事件生存优势; 维生素 B6 有反应者, 单独接受肾脏移植生存率略好。

RNAi 药物鲁马西兰和奈多西兰可以通过干扰草酸盐代谢途径关键酶减少内源性草酸盐产生, 可能改变 PH1 患者治疗方式, 但与维生素 B6 治疗相比, 长期效果和不良反应还有待观察, 它们能多大程度替代肝脏移植也有待研究^[64-65]。

临床问题 17: 移植肾 PH1 复发的治疗措施有哪些?

推荐意见 19: 移植肾 PH1 复发的治疗原则与原发病的相同, 推荐大量饮水稀释尿液 (推荐强度 A, 证据等级 1a); 口服柠檬酸盐 (推荐强度 B, 证据等级 2c); 限制摄入含有大量草酸食品 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 20: 补充维生素 B6 (推荐强度 B, 证据等级 2a); 鲁马西兰等 RNAi 治疗短期内可降低血、尿草酸水平, 改善 PH1 患者预后 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 21: 慢性肾病 4~5 期 PH1 患者需要透析治疗, 建议有条件地使用高通量透析器、每日血液透析结合夜间腹膜透析 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 22: 尿毒症患者 CLKT 比单独肾脏移植的移植肾存活率更好, 尤其是维生素 B6 治疗不敏感患者, 维生素 B6 治疗有反应患者可以单独肾脏移植 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

移植肾 PH1 复发的治疗原则与原发病相仿^[61], 尿液稀释是预防 PH 患者草酸钙肾结石形成的关键。欧洲泌尿外科学会建议成人每日摄入 $3.5\sim 4.0\text{ L}$ 液体, 儿童每日摄入 $1.5\text{ L}/\text{m}^2$ 体表面积, 以达到每 24 h

至少 2.5 L 的尿量。液体管理通过晨尿液分析优化尿草酸排泄,对晶体尿的评估也有助于监测液体管理效果。尽管只有一项小型队列研究证明,口服 0.10~0.15 g/kg 柠檬酸钾对 PH 患者有益。其他研究发现尿液碱化剂(包括柠檬酸盐),与 PH 患者预后改善无关。基于柠檬酸盐与钙结合可能减少草酸钙晶体形成,建议将柠檬酸盐纳入 PH 患者治疗。

限制草酸饮食影响的研究也有争议。2018 年的一项系列病例报告,2 例 PH 患者在限制饮食草酸后,尿草酸排泄量减少了 30%~40%,而另一项研究未能显示低草酸饮食的有益效果。考虑限制草酸饮食影响生活质量,不建议低草酸饮食,但建议限制摄入含有大量草酸食品,如菠菜、大黄、巧克力和坚果。

5'-磷酸吡哆醛(维生素 B6 的一种形式)是 AGXT 的辅因子,维生素 B6 作为伴侣蛋白稳定调节疗法可有效降低 PH1 患者尿草酸排泄。维生素 B6 治疗有反应,定义为最佳剂量维生素 B6 治疗至少 3 个月后,尿草酸排泄减少 >30%,最常见 p.Gly170Arg 和 p.Phe125Ile 突变患者;其他非截短基因型患者,如 p.Gly41Arg 突变,也可能(部分)有反应。因此建议所有怀疑 PH 的患者和经基因证实 PH1 患者补充维生素 B6。长期、高剂量维生素 B6 具有潜在神经毒性,建议最大剂量为 5 mg/kg,仅在特定患者使用更高剂量并密切监测。还建议对所有 PH1 患者测试维生素 B6 反应:服用维生素 B6 至少 2 周后,至少重复 2 次测定尿草酸,评估维生素 B6 反应,两个样本之间平均下降 >30% 定义为有反应,如果有反应,维生素 B6 剂量应逐渐减少到最低剂量,以保持尿草酸的最佳降低。对维生素 B6 无反应且未接受 RNAi 治疗的患者不需要频繁评估尿草酸水平;对维生素 B6 有反应的患者,应经常检查尿草酸直到确定足够剂量,以后可以每年检查 2 次尿草酸水平^[61]。

RNAi 治疗至少短期内减少 PH1 患者草酸生成,可能彻底改变 PH1 的管理。目前两种 RNAi 疗法可用于 PH1 患者或正在试验中。鲁马西兰已获得欧洲药品管理局和美国食品与药品监督管理局的上市授权,作为治疗 PH1 的孤儿药。鲁马西兰旨在沉默编码乙醇酸氧化酶的基因,乙醇酸氧化酶催化乙醇酸转化为乙醛酸。Illuminate A 随机对照试验中,年龄 > 6 岁的患者服用鲁马西兰后,尿草酸排泄量平均减少 65%,而安慰剂组为 11% ($P < 0.001$),扩展研究显

示,随访 12 个月鲁马西兰有持续反应。Illuminate B 开放标签研究中,鲁马西兰治疗 6 个月随意尿草酸与肌酐比率值降低 72%,50% 的患者尿草酸与肌酐比值在正常上限的 1.5 倍以内。Illuminate C 中,透析患者(15 例)治疗 6 个月后,血浆草酸水平平均下降 42%,在未接受透析的患者中,平均下降 33%。所有试验的不良反应都很轻微(注射部位反应)^[62,66-67]。

奈多西兰(nedosiran)是另一种 RNAi 药物,旨在抑制乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)产生,而 LDHA 是胞浆内乙醛酸转化为草酸盐必需的酶。PH1 或 PH2 患者开放标签 I 期 PHYOX 1 研究中,67% 的患者尿草酸平均降低 55%,尿草酸排泄量降至正常上限 < 1.5。PHYOX 2[包括 PH1 或 PH2 且 eGFR > 30 mL/(min·1.73 m²) 的患者]的 RCT 报道,PH1 患者经奈多西兰治疗可使尿草酸降低 59%。目前尚不清楚这些药物在多大程度上可以取代肝脏移植。

司替利朋妥(stiripentol)是一种 LDHA 靶向口服药物,可以降低尿草酸排泄量。有研究报道了 1 例 51 岁单独肾脏移植后活检证实草酸肾病复发患者,接受司替利朋妥和鲁马西兰治疗,移植 14 个月后移植肾功能、血清和尿液草酸水平保持稳定,肾活检显示草酸结晶完全消退^[63]。

减少草酸盐及其底物的新方法,如乙醇酸氧化酶和 LDHA 基因敲除,或目前 I 期试验的 LDHA 口服抑制剂 CHK-336,可能在不久的将来作为新的 PH 治疗方法。伴侣酮(chaperone)疗法是恢复酶功能和降低草酸水平的另一种有前景的方法,其中一些药物如磷酸吡哆醛或地喹氯铵(dequalinium chloride, DECA),可能对 PH1 患者有益。在以 AGXT 中 pro11G170Arg 突变为特征的 PH1 细胞模型中,DECA 可促进 AGT 过氧化物酶体重新靶向,协同增强维生素 B6 的效果。

慢性肾病 4~5 期 PH 患者可能需要透析治疗,减少系统性草酸中毒潜在风险。早期透析临床指征是,经过降草酸治疗(RNAi 或维生素 B6)血浆草酸水平仍很高,有全身草酸中毒迹象。作为肝脏移植过渡治疗,可能需要强化透析减少草酸蓄积。强化血液透析而非腹膜透析,最好使用最大流量高通量透析器。如果耐受,每日行血液透析联合夜间腹膜透析治疗,应注意双重透析增加感染并发症、加重患者和护理人员负担。根据腹膜平衡试验,调整留腹时间和留

腹量优化腹膜透析治疗。增加每日腹膜透析循环次数和交换次数,同时优化停留时间,使草酸清除率更高。同时注意强化透析患者的磷酸盐水平,低磷酸盐血症可能会进一步恶化 PH 患者的骨病和矿化缺陷。

肝脏移植仍是 PH1 患者有效治疗方法,可以逆转 PH1 患者的高草酸尿,并防止草酸相关疾病进一步发展。肝脏移植时应切除原发性肝脏,辅助性肝脏移植不能充分减少草酸过量产生。欧洲高草酸尿联盟注册中心的 267 例 PH1 移植患者数据证实,PH1 尿毒症患者 CLKT 比单独肾脏移植的移植肾存活率更好(15 年时为 87% 比 14%, $P < 0.001$),移植肾衰竭的校正风险比为 0.14。对维生素 B6 治疗不敏感患者,CLKT 的无事件生存率高于单独肾脏移植 ($P < 0.001$),维生素 B6 敏感患者差异无统计学意义 ($P = 0.411$)。这支持对尿草酸排泄正常或接近正常、维生素 B6 治疗有反应患者行单独肾脏移植^[64]。

临床问题 18: 移植肾 PH1 复发影响移植肾预后的因素有哪些?

推荐意见 23: 移植肾 PH1 复发影响移植肾预后的因素有肾脏移植后血尿草酸水平、移植肾复发诊断时间、肾脏移植后原发病控制等(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

移植肾 PH1 复发影响移植肾预后的因素研究较少。PH1 患者肾脏移植后应定期密切监测血尿草酸水平、移植肾影像,有条件者行程序性或临床指征性移植肾活检明确有无 PH1 移植肾复发,早期诊断、早期治疗可明显改善移植肾 PH1 复发预后。有研究者建议肾脏移植前血清草酸水平 < 20 mmol/L 可有效防止复发,但可能难以实现,无法适用于大量系统草酸沉积患者。移植后综合对症预防治疗措施,包括大量饮水稀释尿液、口服柠檬酸盐碱化尿液、限制摄入含有大量草酸食品、维生素 B6 和 RNAi 等治疗控制血草酸水平、需要透析的患者使用高通量透析器每日血液透析治疗结合夜间腹膜透析治疗、尿毒症患者选择合适的移植方式等,都有助于提高移植肾 PH1 复发患者的预后^[62-63]。

临床问题 19: PH2 ESRD 患者移植方式选择及预后?

推荐意见 24: PH2 ESRD 患者合适移植方式还需大样本数据观察研究,全 CLKT 可能更好地防止 PH2 移植肾复发(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

PH2 由乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶(glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase, GRHPR)致病性变异引起。GRHPR 广泛分布于全身,但它在各组织相对丰度和活性尚不清楚,大多数酶活性可能存在于肝脏^[68]。PH2 是一种非常罕见的疾病,病理生理机制知之甚少,病程通常不如 PH1 严重,也有证据表明 PH2 并不像之前所认为是良性的。

PH2 特定治疗较少,奈多西兰 RNAi 理论上对所有类型 PH 有效。PH1 或 PH2 患者开放标签 I 期 PHYOX1 研究中,PH2 患者亚组分析没有效果。PHYOX 2[包括 PH1 或 PH2 且 $eGFR > 30$ mL/(min·1.73 m²) 的患者]的 RCT 报道,PH2 患者经奈多西兰治疗尿草酸无显著反应。

PH2 肾脏移植文献很少。PH2 导致 ESRD 患者通常认为可以单独肾脏移植。2019 年一项 101 例 PH2 患者研究发现,22 例患者在中位年龄 40 岁时达到慢性肾病 5 期。22 例患者中,10 例单独肾脏移植,1 年和 5 年移植肾存活率分别为 43% 和 29%,其中 1 例患者 2 年内接受 2 次遗体肾脏移植,3 例患者分别在第 1 次移植后 5 年、6 年和 22 年接受第 2 次肾脏移植,2 例在 2 次肾脏移植后的 3 年和 5 年死亡;1 例接受 CLKT,移植肝原发无功能,1 年后死于脓毒症^[61]。1 例 PH2 晚期慢性肾病儿科患者单独肾脏移植结果不佳^[68]。有多个病例报告发现,PH2 患者单独肾脏移植后草酸盐肾病迅速严重复发,CLKT 可以防止疾病在移植肾早期复发^[69-70]。还有报道 PH2 患者肾脏移植后再行肝脏移植不能减少草酸排泄,也不能防止草酸肾病导致的移植肾丢失。PH2 ESRD 患者是单独肾脏移植还是 CLKT 还有待大样本数据观察研究,可能 CLKT 能防止移植肾 PH2 复发。

3 罕见肾小球疾病

3.1 移植肾轻链沉积病复发

临床问题 20: 轻链沉积病(light chain deposit disease, LCDD)是否可以接受肾脏移植?

推荐意见 25: 由于 LCDD 导致 ESRD 肾脏移植后复发率高,目前缺乏有效治疗手段,建议将血清中轻链阳性的患者列为肾脏移植禁忌证(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

LCDD 是一种副球蛋白相关肾脏病,肾脏是常见

的受累器官。患者在肾脏移植后可以出现单克隆链或者轻链在移植肾沉积，肾脏移植术后移植肾 LCDD 非常少见，且肾脏移植术后 LCDD 容易复发，因此目前 LCDD 为肾脏移植术的相对禁忌。LCDD 多发于中年男性，临床表现为高血压、蛋白尿、肾功能不全、贫血^[71]。LCDD 患者复发后预后较差，有研究报道，5 例复发患者中有 4 例死亡，1 例需要血液透析^[13]。另有个案报道 1 例死于多发性骨髓瘤，仅 1 例在移植后 13 年仍存活^[13]。由于 LCDD 易复发且易导致患者死亡，对于血清中轻链没有减少至阴性的患者，不主张接受肾脏移植手术。

临床问题 21: 移植肾 LCDD 复发如何治疗？

推荐意见 26: 使用蛋白酶体抑制剂硼替佐米和抗 CD38 单抗可以延迟 LCDD 复发，提高 LCDD 患者移植肾存活率（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

目前，无针对 LCDD 的统一治疗方案。有资料显示，使用蛋白酶抑制剂硼替佐米和抗 CD20 单克隆抗体可以延迟 LCDD 复发，提高移植肾存活率^[13,72]。有个案报道，2 例肾脏移植术后复发 LCDD 的病例，均给予硼替佐米合并地塞米松治疗，1 例血清肌酐下降，血尿游离轻链比值正常，肾功能较前好转；1 例治疗后合并感染和脓毒症，目前肾透析维持治疗，预后不佳^[73]。因此，硼替佐米对肾脏移植术后 LCDD 复发的治疗效果有待验证。

3.2 移植肾纤维样肾小球病复发

临床问题 22: 移植肾纤维样肾小球病（fibrillary glomerulonephritis, FGN）复发情况及治疗措施？

推荐意见 27: FGN 极为罕见，其导致的 ESRD 行肾脏移植是可行的，建议关注其复发风险。建议移植肾 FGN 复发的治疗同自体肾，其疗效较差（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

梅奥诊所报道的 14 例 FGN 的 ESRD 患者接受了肾脏移植，其中 5 例接受了抢先移植^[74]。平均 51 个月的随访中，5 例患者（36%）经活检证实 FGN 复发，包括 2 例因 FGN 复发而出现移植肾失功的患者。在 4 年和 8 年的随访中，均未出现临床复发，但均未进行移植肾活检^[75]。澳大利亚和新西兰报道了 13 例由 FGN 引起的 ESRD 患者并接受同种异体肾脏移植治疗的结果，仅 1 例 FGN 复发，复发 4.6 年后移植肾失功^[76]。FGN 移植的结果在 10 年患者和移植肾

存活率方面与整体移植人群相似^[7]。FGN 预后较差。移植受者出现 FGN 复发治疗参考移植前免疫抑制药使用，包括激素、环磷酰胺及抗 CD20 单克隆抗体^[7]。

3.3 移植肾非典型溶血尿毒综合征复发

临床问题 23: 移植肾非典型溶血尿毒综合征（atypical hemolytic-uremic syndrome, aHUS）复发的高危因素有哪些？

推荐意见 28: 建议关注移植肾 aHUS 复发的高危因素，包括补体相关基因的异常（尤其是致病性突变和功能获得性突变）、早期复发病史和年龄等因素（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明:

既往文献报道，成人 aHUS 患者接受肾脏移植后的复发率为 25%~50%^[77-78]。移植肾 aHUS 复发是外在因素和遗传易感性相互作用的结果。外在的因素（免疫抑制药、抗体介导的排斥反应、病毒感染等）作为“二次打击”，作用于携带有补体相关基因突变的易感者，导致肾脏移植后发生不受控制的补体激活和内皮损伤，引起 aHUS，从而增加移植丢失的风险^[79-83]。移植后的任何时间都可出现 aHUS 复发，但移植后的前 3 个月较易发生 aHUS，这一时期存在较多的补体激活事件（如缺血-再灌注损伤、高免疫抑制水平、抗体介导的排斥反应、病毒感染），可成为 aHUS 的触发因素^[84]。更重要的是，aHUS 患者的移植后复发受补体遗传学异常的影响，因基因突变导致补体及其相关蛋白异常在肾脏移植后仍然存在，因此疾病容易复发^[85]。肾脏移植后 aHUS 复发的风险因不同的补体突变基因而异：膜辅因子蛋白（membrane cofactor protein, MCP）突变的风险较低（15%~20%），编码循环补体蛋白和调节因子（CFH、CFI、CFB 和 C3 等）的基因异常的患者复发风险较高（40%~90%）^[85-86]。其中携带 CFH 突变的患者复发率最高，存在 CFH 基因异常的患者中，64% 发生 aHUS 复发，82% 的复发导致移植丢失^[87]。CFI 突变患者的肾脏移植也与高复发率（45%~80%）和不良预后相关^[85-86]。携带单一 MCP 突变的患者中 aHUS 复发的情况很少见，因为同种异体肾脏移植体内的内皮细胞表达正常的 MCP^[85]。因此，移植前应对补体相关基因进行全面筛查，以便患者和临床医师根据复发风险就移植和移植后预防做出决策^[88]。

临床问题 24: 移植肾 aHUS 复发高危受者预处

理措施有哪些?

推荐意见 29: 在具有中高复发风险的肾脏移植 aHUS 受者中, 推荐尽早启动预处理措施。风险定义如下: (1) 高风险, 有致病的补体遗传学变异或功能获得性突变 (即抗 CFH 自身抗体), 或有早期复发病史; (2) 中风险, 未发现基因变异, 或该变异为 CFI 基因变异, 或持续低滴度的 CFH 自身抗体; (3) 低风险, 孤立的 MCP 基因变异, 或 CFH 自身抗体持续阴性。推荐中风险选择使用补体 C5 抑制剂或血浆置换预防, 推荐高风险需在肾脏移植手术当日进行 C5 单克隆抗体预防治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

除了复发的 aHUS 患者应立即启动治疗, 在存在中高复发风险的 aHUS 患者中, 应尽早启动预处理措施。KDIGO 给出了相关建议指出: 低风险无需预防治疗, 中风险可选择使用补体 C5 抑制剂或血浆置换预防, 高风险需要在肾脏移植手术当日进行补体 C5 抑制剂预防治疗^[89]。如何区分高、中、低复发风险, 主要基于补体遗传学、早期复发等情况, 如患者有致病的补体遗传学变异, 或功能获得性突变 (即抗 CFH 自身抗体), 或早期复发病史, 则为高风险; 如患者未发现基因变异, 或该变异为 CFI 基因变异, 或持续低滴度的 CFH 自身抗体, 则为中风险; 如果患者是孤立的 MCP 基因变异, 或 CFH 自身抗体持续阴性, 则为低风险。

最近的数据提供了关于补体 C5 抑制剂在预防和治疗移植后 aHUS 复发方面功效的证据。一项巴西多中心回顾性队列研究显示, 依库珠单抗预防组和治疗组的移植物丢失风险明显低于不使用依库珠单抗, 其中预防组的发生率最低; 使用依库珠单抗可观察到较低的病死率: 预防组 1 000 d 的累积生存率为 100%, 治疗组为 70%, 无依库珠单抗组为 40%^[90]。另一项来自法国的登记注册研究回顾性分析了 116 例肾脏移植 aHUS 患者的生存情况 (部分患者进行了多次肾脏移植手术), 根据患者的实际情况分为预防性治疗组和无预防性治疗组。结果显示, 预防性使用依库珠单抗, 较无预防、移植之后使用组可以显著降低肾脏移植后的复发风险, 移植物的存活率也显著提高^[91]。研究提示肾脏移植的 aHUS 患者在移植之前就启动依库珠单抗预防性治疗的重要性。2012 年启动的全球多中心大型 aHUS 登记注册研究针对其中 188 例进行 ≥

1 次肾脏移植且接受依库珠单抗治疗的 aHUS 患者进行回顾性分析, 根据接受依库珠单抗治疗的情况分组: 在移植前已经确诊为 aHUS, 并在手术当日 (术后 0 d) 或术中接受依库珠单抗治疗组和移植后才启动依库珠单抗治疗组。研究结果显示与移植后接受依库珠单抗治疗组相比, 在术前或术中接受依库珠单抗治疗的患者透析风险减少, 提示在移植前就启动治疗的重要性, 及时给予依库珠单抗治疗可改善肾功能结局^[92]。一项系统评价和荟萃分析评估了依库珠单抗在预防和治疗肾脏移植术后 aHUS 复发中的作用, 来自 18 项研究 (13 项队列研究和 5 项病例系列) 的 380 例成年肾脏移植受者接受依库珠单抗预防和治疗移植后 aHUS 复发, 结果显示补体 C5 抑制剂治疗在预防和治疗复发性 aHUS 方面可能具有有利作用, 在移植前后开始预防性使用依库珠单抗的患者中, 只有不到 6% 的患者出现 aHUS 复发^[93]。因此, 补体 C5 抑制剂依库珠单抗在预防肾脏移植后的复发风险、移植物的存活率和肾功能结局等方面有着显著的功效。

临床问题 25: 移植肾 aHUS 复发的治疗方案?

推荐意见 30: 推荐将补体 C5 抑制剂作为移植肾 aHUS 复发的一线治疗药物 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

肾脏移植术后 aHUS 复发应启动依库珠单抗治疗, 无需等待补体检测及基因突变结果^[85,94]。一项法国的研究回顾了 28 份病例报告和 37 例患者使用依库珠单抗治疗移植肾 aHUS 复发的前瞻性试验, 结果显示当 aHUS 诊断明确时, 依库珠单抗可被视为最佳一线治疗, 并且早期给药有可能挽救肾功能^[83]。一项多中心回顾性队列研究, 纳入 2007 年至 2019 年巴西 118 个移植中心中诊断为 aHUS 复发的肾脏移植受者, 根据依库珠单抗使用情况分为不使用依库珠单抗 (无依库珠单抗组, 11 例), 在诊断移植后血栓性微血管病时接受依库珠单抗治疗 (治疗组, 17 例), 在移植手术当日接受依库珠单抗治疗 (预防组, 10 例), 结果显示, 治疗组、预防组和无依库珠单抗组 1 000 d 因血栓性微血管病导致移植物丢失的发生率分别为 7.6%、10% 和 86.4%, 预防组和治疗组的移植物丢失风险低于无依库珠单抗组, 且预防组移植物丢失的发生率最低; 预防组 1 000 d 的累积生存率为 100%, 治疗组为 70%, 无依库珠单抗组为 40%,

使用依库珠单抗可观察到较低的病死率^[90]。因此,移植肾 aHUS 复发应考虑将依库珠单抗治疗作为一线治疗,立即启动治疗。

临床问题 26: 移植肾 aHUS 复发的预后如何?

推荐意见 31: 移植肾 aHUS 复发预后较差,推荐关注受者补体遗传学变异(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

aHUS 患者肾脏移植术后仍存在较高的复发风险和移植物丢失风险,aHUS 与不良预后有关,长期以来 aHUS 被认为不适合肾脏移植手术^[95]。一项回顾性研究纳入了 57 例 aHUS 肾脏移植受者,结果显示,遗体供者移植肾的 1 年存活率为 76%,5 年存活率为 51%,这与肾脏移植的总体移植物存活率相差较大,情况较差^[87]。患者补体相关基因变异不仅与移植后复发相关也和预后相关^[96]。但是目前已知的补体遗传学变异也比较有限,因此补体遗传学检测也不是 aHUS 确诊所必需的,且无法作为诊断的标准,完善补体遗传学的检测对于明确病因,补体遗传学异常可作为疾病预后判断的参考^[96]。确诊后可完善补体血清学检查,可以帮助后期疾病的随访和监测,作为病情的严重程度和治疗效果进行判断的标志物之一^[97]。

4 小 结

本章指南综合国内外最新文献,对移植肾系统性疾病肾损害复发的危险因素、预防措施、治疗措施以及预后方面做了全面的梳理和汇总,根据已有的文献结合国内实际情况制定指南,为移植肾系统性疾病肾损害复发的术前评估、预防和诊疗提供科学依据,将规范和指导临床医师的诊疗实践,提升肾内科和肾脏移植医师对疾病的认识。从全面细致的术前评估做起,尽最大可能明确原发病病因,肾脏移植术后严密监测,及早行移植肾活检明确诊断,制定精准治疗方案,提升移植肾和肾脏移植受者存活率。值得注意的是,指南大部分文献是来自于国外的研究,国内的相关资料较少。期待未来移植同行一起努力,开展更多的全国多中心前瞻性研究,增加新的证据。

执笔作者:

于 峰 北京大学国际医院

赵洪雯 陆军军医大学西南医院

秦 燕 上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院

廖贵益 安徽医科大学附属第一医院

文吉秋 广西医科大学第二附属医院

通信作者:

文吉秋 广西医科大学第二附属医院

参编作者:

丁 影 北京大学国际医院

王卫黎 陆军军医大学西南医院

李 宁 山西省第二人民医院

朱龙银 陆军军医大学西南医院

周 强 陆军军医大学西南医院

郭晓红 山西省第二人民医院

王明君 山西省第二人民医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院

田 野 首都医科大学附属友谊医院

周 华 山西省第二人民医院

审稿专家(按姓氏笔画顺序):

王长希 中山大学附属第一医院

王仁定 浙江大学医学院附属第一医院

王 钢 吉林大学附属第一医院

王锁刚 河南中医药大学附属第一医院

刘 航 首都医科大学附属北京朝阳医院

朱 兰 华中科技大学同济医学院附属同济医院

姜 鸿 新疆维吾尔自治区人民医院

朱有华 海军军医大学附属长海医院

林 涛 四川大学华西医院

苏 华 华中科技大学同济医学院附属协和医院

尚文俊 郑州大学附属第一医院

张 明 上海交通大学医学院附属仁济医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

- [1] 伍倩倩,倪雪峰,文吉秋. 移植肾继发和新发肾小球疾病诊治新进展[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(11): 1090-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.11.029. WU QQ, NI XF, WEN JQ. De novo glomerular diseases and recurrence of secondary glomerular disease in renal allograft[J]. J Clin Surg, 2020, 28(11): 1090-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.11.029.
- [2] BINDA V, FAVI E, CALATRONI M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in kidney transplantation[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(12): 1325. DOI: 10.3390/medicina57121325.
- [3] ROMEU M, COUCHOUD C, DELAROZIÈRE JC, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011[J]. QJM, 2014, 107(7): 545-555. DOI: 10.1093/qjmed/hcu043.

- [4] HRUSKOVA Z, STEL VS, JAYNE D, et al. Characteristics and outcomes of granulomatosis with polyangiitis (Wegener) and microscopic polyangiitis requiring renal replacement therapy: results from the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association registry[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(4): 613-620. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.03.025.
- [5] LITTLE MA, HASSAN B, JACQUES S, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3219-3225. DOI: 10.1093/ndt/gfp347.
- [6] HRUSKOVA Z, TESAR V, GEETHA D. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: current perspectives[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 157-165. DOI: 10.1159/000505660.
- [7] ROSENSTOCK JL, MARKOWITZ GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(7): 917-922. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.04.013.
- [8] LONG X, YANG X, YAO S, et al. Outcomes of renal transplantation in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Transplant*, 2024, 29: e943433. DOI: 10.12659/AOT.943433.
- [9] MARCO H, MIRAPEIX E, ARCOS E, et al. Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(3): 338-347. DOI: 10.1111/ctr.12084.
- [10] AGRAWAL A, CHONG GY, FIDLER ME, et al. Early post-transplant recurrence of ANCA vasculitis while on belatacept maintenance immunosuppression[J]. *J Nephrol*, 2023, 36(4): 1169-1174. DOI: 10.1007/s40620-022-01556-x.
- [11] BRIGANTI EM, RUSS GR, MCNEIL JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2): 103-109. DOI: 10.1056/NEJMoa013036.
- [12] MORONI G, TORRI A, GALLELLI B, et al. The long-term prognosis of renal transplant in patients with systemic vasculitis[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(9): 2133-2139. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01904.x.
- [13] PONTICELLI C, MORONI G, GLASSOCK RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5): 1214-1221. DOI: 10.2215/CJN.09381010.
- [14] MORAN S, LITTLE MA. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(1): 37-41. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000006.
- [15] KUMAR A, GUPTA S, JARIAL KDS, et al. Clinical profile and renal survival of anti-glomerular basement membrane disease patients: a retrospective case series from northern India[J]. *Glomerular Dis*, 2023, 3(1): 241-247. DOI: 10.1159/000534498.
- [16] PONTICELLI C, CALATRONI M, MORONI G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(1): 103212. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103212.
- [17] TANG W, MCDONALD SP, HAWLEY CM, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 503-510. DOI: 10.1038/ki.2012.375.
- [18] SINGH T, KHARADJIAN TB, ASTOR BC, et al. Long-term outcomes in kidney transplant recipients with end-stage kidney disease due to anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(2): e14179. DOI: 10.1111/ctr.14179.
- [19] KOTANKO P, PUSEY CD, LEVY JB. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1997, 63(8): 1045-1052. DOI: 10.1097/00007890-199704270-00001.
- [20] DROZ N, KATZ A, PATEL A, et al. Recurrent nephritis and/or pulmonary hemorrhage in patients with anti-glomerular basement membrane disease with and without ANCA positivity[J]. *Glomerular Dis*, 2021, 1(2): 60-67. DOI: 10.1159/000515388.
- [21] COCHE S, SPRANGERS B, VAN LAECKE S, et al. Recurrence and outcome of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis after kidney transplantation[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(7): 1888-1894. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.04.011.
- [22] FONCK C, LOUTE G, COSYNS JP, et al. Recurrent fulminant anti-glomerular basement membrane nephritis at a 7-year interval[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(2): 323-327. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9708621.
- [23] 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): S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [24] SAUTER M, SCHMID H, ANDERS HJ, et al. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(1): 132-136. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2008.00912.x.
- [25] YAMASHITA M, TAKAYASU M, MARUYAMA H, et al. The immunobiological agents for treatment of antiglomerular basement membrane disease[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(11): 2014. DOI: 10.3390/medicina59112014.
- [26] JARYAL A, VIKRANT S. Anti-glomerular basement membrane disease: treatment outcome of cyclophosphamide vs. rituximab induction therapy regimen[J]. *Clin Nephrol*, 2022, 98(6): 280-287. DOI: 10.5414/CN110851.
- [27] TRPKOV K, ABDULKAREEM F, JIM K, et al. Recurrence of anti-GBM antibody disease twelve years after transplantation associated with de novo IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(2): 124-128.
- [28] KHANDELWAL M, MCCORMICK BB, LAJOIE G, et al. Recurrence of anti-GBM disease 8 years after renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(2): 491-494. DOI: 10.1093/ndt/gfg393.
- [29] CONTRERAS G, MATTIAZZI A, GUERRA G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(7): 1200-1207. DOI: 10.1681/ASN.2009101093.
- [30] NORBY GE, STRØM EH, MIDTVEDT K, et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1484-1487. DOI: 10.1136/ard.2009.122796.

- [31] JIANG W, XU Y, YIN Q. Graft survival and mortality outcomes after kidney transplant in patients with lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2296000. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2296000.
- [32] LOCHHEAD KM, PIRSCH JD, D'ALESSANDRO AM, et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Kidney Int*, 1996, 49(2): 512-517. DOI: 10.1038/ki.1996.73.
- [33] CHUNG MC, YU TM, SHU KH, et al. Influence of pretransplantation dialysis time and lupus activity on outcome of kidney transplantation in systemic lupus erythematosus[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 336-338. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.085.
- [34] MAGEE JC, LEICHTMAN AB, MERION RM. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus: excellent long-term results with both living and cadaveric donors[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(5): 1798-1799. DOI: 10.1016/s0041-1345(98)00437-0.
- [35] WINCHESTER RJ, NUNEZ-ROLDAN A. Some genetic aspects of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(7): 833-837. DOI: 10.1002/art.1780250724.
- [36] CATS S, TERASAKI PI, PERDUE S, et al. Increased vulnerability of the donor organ in related kidney transplants for certain diseases[J]. *Transplantation*, 1984, 37(6): 575-579. DOI: 10.1097/00007890-198406000-00010.
- [37] WONG T, GORAL S. Lupus nephritis and kidney transplantation: where are we today?[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(5): 313-322. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.08.007.
- [38] BURGOS PI, PERKINS EL, PONS-ESTEL GJ, et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2757-2766. DOI: 10.1002/art.24776.
- [39] VALE P, QUININO R, COSTA K, et al. Post-transplant lupus nephritis recurrence: a case report and review of the literature[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1614-1617. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.05.003.
- [40] GORAL S, YNARES C, SHAPPELL SB, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare[J]. *Transplantation*, 2003, 75(5): 651-656. DOI: 10.1097/01.TP.0000053750.59630.83.
- [41] PATTANAIK D, GREEN J, TALWAR M, et al. Relapse and outcome of lupus nephritis after renal transplantation in the modern immunosuppressive era[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e20863. DOI: 10.7759/cureus.20863.
- [42] DENG J, XIE H, ZHU L, et al. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. a meta-analysis[J]. *Clin Nephrol*, 2019, 91(3): 172-179. DOI: 10.5414/CN109450.
- [43] IOANNIDIS JPA, KATSIFIS GE, TZIOUFAS AG, et al. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(10): 2129-2135.
- [44] KATSIFIS GE, TZIOUFAS AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide[J]. *Lupus*, 2004, 13(9): 673-678. DOI: 10.1191/0961203304lu2012oa.
- [45] ROMERO KARAM LA, PATEL AM, TRUONG L, et al. A case report of recurrent lupus nephritis 15 days after renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(2): 614-618. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.10.034.
- [46] LI J, GAO C, ZHU X, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to virus infection and followed by lupus nephritis recurrence in a renal transplantation pediatric recipient: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 200. DOI: 10.1186/s12882-023-03249-4.
- [47] CHEN F, LIU J, ZHAO Z, et al. Tripterygium and its plant extraction for systemic lupus erythematosus: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(34): e21909. DOI: 10.1097/MD.00000000000021909.
- [48] LIU L, ZHANG L, LI M. Application of herbal traditional Chinese medicine in the treatment of lupus nephritis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 981063. DOI: 10.3389/fphar.2022.981063.
- [49] SHINZATO T, SHIMIZU T, IWAMI D, et al. Recurrent lupus nephritis in renal allograft triggered by pregnancy[J]. *CEN Case Rep*, 2022, 11(2): 237-241. DOI: 10.1007/s13730-021-00659-x.
- [50] ALBUQUERQUE BC, SALLES VB, TAJRA RDP, et al. Outcome and prognosis of patients with lupus nephritis submitted to renal transplantation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11611. DOI: 10.1038/s41598-019-48070-y.
- [51] STONE JH, AMEND WJ, CRISWELL LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(6): 1040-1047. DOI: 10.1016/S0272-6386(99)70009-0.
- [52] NUVOLONE M, MERLINI G. Improved outcomes for kidney transplantation in AL amyloidosis: impact on practice[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 258-260. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.003.
- [53] KITCHLU A, CHAN CT, JHAVERI KD, et al. Amyloidoses in onco-nephrology practice: a multidisciplinary case-based conference report[J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2023, 10: 20543581231165711. DOI: 10.1177/20543581231165711.
- [54] HEYBELI C, BENTALL A, WEN J, et al. A study from the Mayo Clinic evaluated long-term outcomes of kidney transplantation in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3): 707-715. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.036.
- [55] PINNEY JH, LACHMANN HJ, SATTIANAYAGAM PT, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(2): 433-441. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04326.x.
- [56] LEUNG N, GRIFFIN MD, DISPENZIERI A, et al. Living donor kidney and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement[J]. *Am J*

- Transplant, 2005, 5(7): 1660-1670. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00920.x.
- [57] THEODORAKAKOU F, FOTIOU D, DIMOPOULOS MA, et al. Solid organ transplantation in amyloidosis[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(4): 352-364. DOI: 10.1159/000508262.
- [58] HAVASI A, HEYBELI C, LEUNG N, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(8): 119. DOI: 10.1038/s41408-022-00714-5.
- [59] BATALINI F, ECONIMO L, QUILLEN K, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation in patients on dialysis due to immunoglobulin light-chain amyloidosis and monoclonal immunoglobulin deposition disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(1): 127-132. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.031.
- [60] DEMOULIN N, AYDIN S, GILLION V, et al. Pathophysiology and management of hyperoxaluria and oxalate nephropathy: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(5): 717-727. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.07.018.
- [61] GROOTHOFF JW, METRY E, DEESKER L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(3): 194-211. DOI: 10.1038/s41581-022-00661-1.
- [62] JOHER N, MOKTEFI A, GRIMBERT P, et al. Early post-transplant recurrence of oxalate nephropathy in a patient with primary hyperoxaluria type 1, despite pretransplant lumasiran therapy[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(1): 185-186. DOI: 10.1016/j.kint.2021.10.022.
- [63] LOMBARDI Y, ISNARD P, CHAVAROT N, et al. Stiripentol and lumasiran as a rescue therapy for oxalate nephropathy recurrence after kidney transplantation in an adult patient with primary hyperoxaluria type 1[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82(1): 113-116. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.12.005.
- [64] METRY EL, GARRELF S, PETERS-SENGERS H, et al. Long-term transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria type 1 included in the European hyperoxaluria consortium (OxalEurope) registry[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(2): 210-220. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.11.006.
- [65] SAS DJ, LIESKE JC. New insights regarding organ transplantation in primary hyperoxaluria type 1[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(2): 146-148. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.12.032.
- [66] GARRELF S, FRISHBERG Y, HULTON SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1216-1226. DOI: 10.1056/NEJMoa2021712.
- [67] MICHAEL M, GROOTHOFF JW, SHASHA-LAVSKY H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(2): 145-155. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012.
- [68] HUANG Y, ZHU W, ZHOU J, et al. Navigating the evolving landscape of primary hyperoxaluria: traditional management defied by the rise of novel molecular drugs[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 511. DOI: 10.3390/biom14050511.
- [69] HOSAAGRAHARA RAMAKRISHNA S, HASSAN A, KASALA MB, et al. Pediatric combined living donor liver and kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 2[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(10): 1622-1625. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.05.006.
- [70] DEL BELLO A, COINTAULT O, DELAS A, et al. Primary hyperoxaluria type 2 successfully treated with combined liver-kidney transplantation after failure of isolated kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6): 1752-1753. DOI: 10.1111/ajt.15829.
- [71] HEYBELI C, ALEXANDER MP, BENTALL AJ, et al. Kidney transplantation in patients with monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-associated lesions: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(2): 202-216. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.04.015.
- [72] KOBAYASHI A, TAKEDA A, SHINJO H, et al. Light chain deposition disease recurrence in renal allograft after long-term remission[J]. *Nephron*, 2023, 147(Suppl 1): 96-100. DOI: 10.1159/000529776.
- [73] 焦晨峰, 徐峰, 倪雪峰, 等. 移植肾轻链沉积病二例并文献复习[J]. *中华器官移植杂志*, 2020, 41(1): 37-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2020.01.009.
- JIAO CF, XU F, NI XF, et al. Light chain deposition disease after renal transplantation: a report of 2 cases and a review of literature[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2020, 41(1): 37-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2020.01.009.
- [74] NASR SH, VALERI AM, CORNELL LD, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(4): 775-784. DOI: 10.2215/CJN.08300910.
- [75] TERS ME, BOBART SA, CORNELL LD, et al. Recurrence of DNAJB9-positive fibrillary glomerulonephritis after kidney transplantation: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(4): 500-510. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.01.018.
- [76] MALLETT A, TANG W, HART G, et al. End-stage kidney disease due to fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy - outcomes in 66 consecutive ANZDATA registry cases[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(3): 177-184. DOI: 10.1159/000440815.
- [77] OBATA S, HULLEKES F, RIELLA LV, et al. Recurrent complement-mediated hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2024, 38(3): 100857. DOI: 10.1016/j.tre.2024.100857.
- [78] ARTZ MA, STEENBERGEN EJ, HOITSMA AJ, et al. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: high rate of recurrence and increased incidence of acute rejections[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5): 821-826. DOI: 10.1097/01.TP.0000085083.74065.1B.
- [79] TANG ZC, HUI H, SHI C, et al. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2231264. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2231264.

- [80] KORZYCKA J, PAWŁOWICZ-SZLARSKA E, MASAJTIS-ZAGAJEWSKA A, et al. Novel complement factor B gene mutation identified in a kidney transplant recipient with a shiga toxin-triggered episode of thrombotic microangiopathy[J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: e936565. DOI: 10.12659/AJCR.936565.
- [81] DIEP J, POTTER D, MAI J, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with refractory multiorgan involvement and heterozygous CFHR1/CFHR3 gene deletion[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 127. DOI: 10.1186/s12882-023-03153-x.
- [82] CALISKAN Y, LEE B, WHELAN A, et al. Evaluation of genetic kidney diseases in living donor kidney transplantation: towards precision genomic medicine in donor risk assessment[J]. *Curr Transplant Rep*, 2022, 9(2): 127-142. DOI: 10.1007/s40472-021-00340-3.
- [83] ZUBER J, FAKHOURI F, ROUMENINA LT, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(11): 643-657. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214.
- [84] ÁVILA A, GAVELA E, SANCHO A. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: an underdiagnosed and potentially reversible entity[J]. *Front Med*, 2021, 8: 642864. DOI: 10.3389/fmed.2021.642864.
- [85] BLASCO M, GUILLÉN-OLMOS E, DIAZ-RICART M, et al. Complement mediated endothelial damage in thrombotic microangiopathies[J]. *Front Med*, 2022, 9: 811504. DOI: 10.3389/fmed.2022.811504.
- [86] ZUBER J, LE QUINTREC M, SBERRRO-SOUSSAN R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(1): 23-35. DOI: 10.1038/nrneph.2010.155.
- [87] LE QUINTREC M, ZUBER J, MOULIN B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(3): 663-675. DOI: 10.1111/ajt.12077.
- [88] CHO W, JO SK, JUNG CW, et al. Characteristics and management of thrombotic microangiopathy in kidney transplantation[J]. *Korean J Transplant*, 2023, 37(1): 11-18. DOI: 10.4285/kjt.23.0011.
- [89] GOODSHIP THJ, COOK HT, FAKHOURI F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
- [90] NGA HS, PALMA LMP, ERNANDES NETO M, et al. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0258319. DOI: 10.1371/journal.pone.0258319.
- [91] ZUBER J, FRIMAT M, CAILLARD S, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(12): 2449-2463. DOI: 10.1681/ASN.2019040331.
- [92] SIEDLECKI AM, ISBEL N, VANDE WALLE J, et al. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(3): 434-446. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.11.010.
- [93] GONZALEZ SUAREZ ML, THONGPRAYOON C, MAO MA, et al. Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 919. DOI: 10.3390/jcm8070919.
- [94] MARITATI F, CORRADETTI V, BINI C, et al. “Eculizumab first” in the management of posttransplant thrombotic microangiopathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(4): 982-993. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.01.013.
- [95] ARDISSINO G, CRESSERI D, TEL F, et al. Kidney transplant in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in the anti-C5 era: single-center experience with tailored Eculizumab[J]. *J Nephrol*, 2021, 34(6): 2027-2036. DOI: 10.1007/s40620-021-01045-7.
- [96] KHANDELWAL P, JOSHI A, MATHUR A, et al. Variants in complement genes are uncommon in patients with anti-factor H autoantibody-associated atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(8): 2659-2668. DOI: 10.1007/s00467-022-05862-1.
- [97] LEISRING J, BRODSKY SV, PARIKH SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(2): 153-165. DOI: 10.1002/art.42681.

(收稿日期: 2024-06-28)

(本文编辑: 方引超 郇加佳)