· 诊疗规范 ·

肾移植排斥反应临床诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】　为了进一步规范肾移植排斥反应的临床诊断与治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家，总结各移植中心的肾移植临床经验，在《中国肾脏移植排斥反应临床诊疗指南（2016 版）》的基础上，并依据 Banff 标准，从超急性排斥反应、急性加速性排斥反应、急性排斥反应、慢性排斥反应等方面，制订本规范。

【关键词】　器官移植；肾移植；超急性排斥反应；急性加速性排斥反应；急性排斥反应；慢性排斥反应；抗体介导的排斥反应；供体特异性抗体

【中图分类号】 R617，R392.4，R692.5　【文献标志码】 A　【文章编号】 1674-7445（2019）05-0008-08

终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）是影响人类健康的重大疾病，最有效的治疗手段是肾移植。自从 1954 年美国 Murry 医师成功地进行了世界第 1 例临床肾移植以来，已经历了 65 年的发展历程，全球有百余万 ESRD 患者接受肾移植手术而获得第 2 次生命。随着肾移植外科技术的日臻成熟、组织配型技术的普遍开展、围手术期抗体诱导治疗和新型强效免疫抑制剂的广泛应用，急性排斥反应发生率在逐年下降，但排斥反应仍然是影响移植肾长期存活的主要威胁和首要独立危险因素[1]。

解决排斥反应的关键是正确的诊断与合理的治疗，正确诊断的“金标准”是病理学，即移植病理学。1991 年，世界范围内多个移植中心的移植外科、移植病理学和移植免疫学专家在加拿大 Banff 国家公园（Banff National Park）召开了第 1 届关于移植肾病理学诊断会议，即 Banff 移植病理学会议（Banff Conference on Allograft Pathology），旨在建立一个国际统一的移植肾活组织检查病理学诊断标准，其后会议形成了常态化，每两年举行 1 次，制定和修改的标准称为“Banff 标准”。

临床上，根据排斥反应的发生机制、病理改变、发病时间与临床特点将其分为 4 种类型，即超急性排斥反应（hyperacute rejection，HAR）、急性加速性排斥反应（acute accelerated rejection，AAR）、急性排斥反应（acute rejection，AR）和慢性排斥反应（chronic rejection，CR）。为更好地指导临床治疗，又将排斥反应分为 T 细胞介导的排斥反应（T cell mediated rejection，TCMR）和抗体介导的排斥反应（antibody mediated rejection，AMR）[2]，二者在发病机制、病理改变和临床预后等方面存在明显不同，前者临床较多见，及时处理多可以逆转，而后者却常可导致移植物失功。随着多种有效的免疫抑制剂的应用，显著降低了急性 T 细胞介导移植物损伤的发生率，然而，急性和慢性 AMR 在移植物丢失过程中发挥着越来越重要的作用，被认为是限制其长期结局的最重要障碍[3-7]。移植肾排斥反应除了以上典型类型之外还可表现为亚临床排斥反应（subclinical rejection，SCR）、细胞和体液免疫反应同时存在的混合性排斥反应、CR 合并 AR 等。同时，几种不同的免疫介导机制和排斥反应类型可同时存在，特别是在进行性或晚期急性移植肾功能障碍时[8]。

中华医学会器官移植学分会组织国内专家，总结各移植中心的肾移植临床经验，在《中国肾脏移植排斥反应临床诊疗指南（2016 版）》的基础上[9]，并依据 Banff 标准制订本规范。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008
基金项目：国家自然科学基金（81570680、81571555）
执笔作者单位：100091　北京，中国人民解放军总医院第八医学中心（石炳毅）；山西省第二人民医院（李宁）
通信作者：石炳毅，Email：shibingyi666@126.com；李宁，Email：sxtylining666@126.com

1 超急性排斥反应

HAR 是临床表现最为剧烈且后果最为严重的一类排斥反应，多为体内预存的供体特异性抗体（donor specific antibody，DSA）所致，属于Ⅱ型变态反应。未经特殊处理接受 ABO 血型不相容的供肾是 HAR 发生的重要原因，其它重要的致敏因素包括多次妊娠、反复输血、长期血液透析、再次肾移植、细菌或病毒感染致敏等。

1.1 发病机制

HAR 的发病机制为受者循环中预存 DSA 与移植物血管内皮细胞表面抗原结合，激活补体级联反应，形成膜攻击复合体（membrane attack complex，MAC），导致内皮活化。此过程发生极快，来不及发生基因表达的上调作用及新的蛋白质的合成，称为Ⅰ型内皮细胞活化，表现为：（1）内皮细胞相互分离，导致血管内液体和红细胞外渗，组织水肿和出血；（2）内皮细胞内肝素亚硫酸盐丢失导致细胞表面凝血酶原的改变，进而发生血管内凝血，形成血栓。

1.2 病理表现

HAR 的特征性病理学表现为动脉管壁纤维素样坏死和（或）广泛微血栓形成，导致移植肾缺血性或出血性坏死，间质内明显水肿及大量中性粒细胞浸润。

1.3 临床表现

HAR 多发生在移植术后数分钟至数小时内，一般发生在 24 h 内，也有个别延迟至 48 h。发生在术中，当供肾重新恢复血供时，移植肾逐渐充盈饱满，呈鲜红色，然而数分钟后，移植肾出现花斑，体积增大，色泽由鲜红出现紫纹，渐变呈暗红色，乃至呈紫褐色并失去光泽，移植肾由饱胀变柔软，体积缩小，肾动脉搏动有力，而肾静脉塌陷，继而肾脏搏动消失，泌尿停止；发生在术后，可出现血尿、少尿或无尿，肾区疼痛，血压升高等，少数病例可出现寒颤、高热等全身危重症表现。

1.4 诊 断

根据典型的临床表现，发生于术中 HAR 的诊断并不困难，在除外吻合口狭窄、血栓形成、血管扭曲等外科因素后，需要与肾动脉痉挛造成的肾缺血和色泽改变相鉴别，后者经热敷、普鲁卡因封闭等处理后多能好转，确实难以确诊时可行移植肾活组织检查（活检）。

发生于术后的 HAR 应与其它原因造成的术后早期无尿的情况相鉴别，例如肾动脉、肾静脉血栓形成等血管性并发症、输尿管梗阻、移植肾功能延迟恢复（delayed graft function，DGF）等。首选彩色多普勒超声（彩超）进行鉴别，彩超可提示移植肾有否血栓、供血情况和有否尿路梗阻。DGF 最常见的原因是急性肾小管坏死，彩超可见肾皮质血流阻力指数（resistance index，RI）升高，但肾脏血流灌注正常，临床上不存在 HAR 的全身和局部表现。

1.5 预 防

HAR 一旦发生，则移植肾损伤极为严重且难于救治，常在极短时间内导致移植肾功能丧失，因此关键是预防。预防措施如下。

移植前进行补体依赖淋巴细胞毒性试验（complement dependent cytotoxicity，CDC）、流式细胞仪交叉配型（flow cytometry crossmatch，FCXM）、群体反应性抗体（panel reactive antibody，PRA）和抗人类白细胞抗原（human leucocyte antigen，HLA）抗体的检测可有效地降低 HAR 的发生风险[10-11]。（1）常规行 FCXM 可检测出受者体内预存的 DSA，阴性有助于减少 HAR；避免使用 CDC ＞ 10% 的供肾，可使多数受者避免发生 HAR。（2）PRA 测定有助于发现高致敏受者，以利于采取相应的干预措施，减少或预防 HAR；需要指出，PRA 阴性并不能排除 HAR 的可能性，甚至在亲属供肾移植受者中也不例外。（3）通过检测受者体内抗 HLA 抗体的种类和抗体滴度，选择适合的供者以避免预存 DSA，可减少或预防 HAR 的发生。

对于肾移植高致敏受者，移植前给予脱敏治疗可减少或预防 HAR 的发生。包括：血浆置换或免疫吸附以清除抗 HLA 抗体；大剂量静脉注射用免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）有助于降低抗体水平；清除 B 细胞的方案（多采用利妥昔单抗或包括利妥昔单抗的联合方案）[11]。

1.6 治 疗

迄今为止 HAR 尚无有效治疗方法，确诊后应尽早切除移植肾，防止其危及受者生命。

2 急性加速性排斥反应

AAR 多发生在移植术后 2～5 d 内，发生越早，程度越重，严重时可致移植肾破裂出血，移植肾功能迅速丧失。其病因与HAR类似，参与的抗体可能有3种，

即预存低浓度抗体、记忆 B 细胞新产生的抗体以及供者抗原诱导的新生 DSA（*de novo* DSA，dnDSA）所致。

2.1 发病机制

AAR 的发病机制与移植物血管内皮细胞活化有关，此种内皮活化与HAR不同，其不需要补体的参与，发生较缓慢，有充分的时间允许内皮细胞新的基因转录和蛋白质合成，称为Ⅱ型内皮细胞活化，与 HAR 的Ⅰ型活化相对应。因此，AAR 并非是 HAR 的迟发形式，而是完全不同的病理过程，也就是说，HAR 的内皮活化由补体级联反应所启动，而 AAR 的内皮活化则由早期的抗原抗体反应所引起。

受者循环中抗供者抗体与移植物血管内皮的结合是启动Ⅱ型内皮细胞活化的最重要因素。Ⅱ型内皮活化激活核因子（nuclear factor，NF）-κB 启动一系列基因转录从而导致新的蛋白质合成。其生理学效应主要有两点：（1）活化内皮细胞的合成作用和多种促炎性介质的表达，包括细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule，ICAM）-1、白细胞介素（interleukin, IL）-2 和选择素 -E，后者是黏附分子的主要成份。（2）通过组织因子和其它血栓调节因子的增加表达以及血栓调节素的丢失而产生促凝血环境。此两种效应与AAR的病理学表现密切相关，包括血管内血栓、纤维素沉积和炎性细胞浸润，其中主要为自然杀伤（natural killer，NK）细胞和巨噬细胞。

2.2 病理表现

组织病理学主要呈血管性排斥反应，以小血管炎、肾小球炎和动脉纤维素样坏死为主要特征。光学显微镜下可见血管壁内淋巴细胞浸润，血管内纤维蛋白和血小板沉积，管腔内不同程度的血栓形成，小动脉中层纤维素样坏死，肾实质不均匀梗死、出血，间质可有水肿及不同数量的淋巴细胞浸润；免疫荧光和免疫组化可见动脉壁和毛细血管壁 IgM、IgG 及 C3 和纤维粘连蛋白沉积，肾小管周围毛细血管（peritubular capillary，PTC）基底膜 C4d 沉积。

2.3 临床表现

主要为术后移植肾功能恢复过程中突然出现少尿或无尿，移植肾肿胀、疼痛，原已下降的血清肌酐水平又迅速回升，可伴有体温上升、血压升高、血尿，病情严重，进展迅速，甚至导致移植肾破裂。

2.4 诊　断

（1）移植后 2～5 d 内早期出现上述临床表现，应高度怀疑 AAR 的可能性。（2）彩超是首选的辅助检查手段，可提示移植肾血流灌注明显不足，肾皮质 RI 升高，并排除血管栓塞和急性肾后性梗阻等外科因素。由于超声检查对机器的分辨率和操作者的依赖性较强，很难做到标准化，且 RI 本身也相对缺乏特异性，如 DGF、AAR 和肾后性梗阻均可造成 RI 值的升高，故彩超检查并不能作为确诊的依据。（3）最终确诊需行移植肾穿刺活检，病理改变主要为血管病变。

2.5 治　疗

AAR 治疗困难，一旦明确诊断应尽早应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（rabbit anti human immunothymocyte globulin，ATG）治疗，一般疗程为 5～7 d，可联合应用血浆置换或免疫吸附和 IVIG 治疗；DSA 阳性者尽早使用血浆置换，以清除循环中的抗体和免疫复合物，同时可行持续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）清除炎性因子，减轻对移植肾的损害。

应用抗体治疗期间，需密切观察相关的不良反应，如细胞因子释放综合征、过敏反应、骨髓抑制等，可在首次应用前给予小剂量肾上腺皮质激素（激素）和抗组胺类药物以减少血清反应；同时警惕发生严重感染，如巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）和真菌感染等，经过抗体冲击治疗不能逆转或挽救者，需综合评估继续冲击所承担的致命感染风险，以决定是否停用上述免疫抑制剂或切除移植肾。

2.6 预　防

与 HAR 的预防相同。

3　急性排斥反应

AR 是最常见的排斥反应类型，多发生在移植术后早期，由于各种新型免疫抑制剂的不断推出，其发生率在逐步下降，目前 1 年内 AR 发生率低于 15%。由于移植后远期（如 5 年、10 年以上）偶可发生 AR 且症状多不典型，如不能及时发现和处理可导致移植肾严重损害甚或失功[12]，因此，及时诊断和恰当治疗 AR 仍然是现阶段的重要课题。移植肾穿刺活检是确诊 AR 的金标准，病理诊断分类采用国际统一的 Banff 标准，根据该标准将 AR 分为急性 TCMR 和急性 AMR 两大类。

3.1 急性 TCMR

TCMR 是急性排斥反应最常见的临床类型，约

占 90%，多发生在移植术后的前 3 个月内，移植 1 年后偶尔发生。危险因素包括：供受者 HLA 错配数较多、移植物损伤、免疫抑制不足、再次或多次肾移植、DGF、高血压、受者服用免疫抑制剂的耐受性和依从性差等。

3.1.1 发病机制 急性 TCMR 发病机制是由细胞毒 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）、活化的巨噬细胞以及 NK 细胞介导的细胞毒性免疫损伤，本质是在异抗原刺激下 T 细胞的活化、IL-2 的产生和致敏 T 细胞大量的克隆增殖。TCMR 是早期移植肾失功的独立危险因素，可增加 AMR 发生风险，并影响受者预后 [13]。

3.1.2 病理表现 急性 TCMR 特征性病理学表现包括 3 个方面：移植肾组织间质内单个核炎性细胞浸润；肾小管上皮炎和（或）血管内皮炎。间质内弥漫性炎性细胞的浸润对诊断急性 TCMR 仅具有提示作用，其确定诊断还需要在此基础上有肾小管上皮炎和（或）血管内皮炎的表现，严重的 TCMR 可出现血管内皮炎，导致移植肾动脉分支血液循环障碍甚至肾组织缺血坏死。

3.1.3 临床表现 （1）急性 TCMR 最常发生于移植术后 1 个月内，典型的临床表现为无明确原因的尿量减少、连续几日体质量增加、已下降的血清肌酐又持续回升、移植肾肿胀和压痛、出现蛋白尿和血尿，突发的不可解释的血压升高、发热（以低热为主）、乏力、关节酸痛、食欲减退、心动过速、烦躁不安等。随着新型免疫抑制剂的开发应用以及临床经验的积累和丰富，急性 TCMR 常常程度较轻且多被早期纠正，上述典型临床表现已很少出现，往往表现平缓和隐蔽。（2）如果出现明显的重度 TCMR 并伴有肾实质梗死以及动脉或小动脉的血栓形成，受累的移植肾多数将在 1 年内丧失功能。

3.1.4 诊断 （1）出现上述临床表现需要高度怀疑急性 TCMR。（2）移植肾彩超提示肾血管 RI 升高，并排除血管及输尿管等外科并发症。（3）确诊需行移植肾穿刺活检， Banff 病理学分级中将 TCMR 按轻重程度分为 3 级。（4）对于有预致敏史受者应及时检测 PRA 水平和 DSA 排除急性 AMR 的可能。

3.1.5 治疗和预后 激素冲击疗法仍是急性 TCMR 的一线治疗方案，对激素难治性 TCMR，应尽早给予 ATG 或抗人 T 细胞免疫球蛋白（anti-human T lymphocyte immunoglobulin，ALG）治疗 [14-15]。移植肾病理活检证实排斥反应的诊断，对其组织学类型和严重程度进行分类是治疗的关键，轻中度急性 TCMR（Banff 分级≤Ⅰ B 级），如激素冲击疗法有效，静脉滴注后，可口服激素维持；重度急性 TCMR（Banff 分级≥Ⅱ A 级）常需要 ATG 或 ALG 治疗，同时给予抗生素以预防感染，并根据免疫抑制剂的血药浓度调整口服药物剂量和治疗方案。

成功治疗的急性 TCMR 既不会导致移植肾组织病理学后果，也不会导致移植肾失功，但是，反复发生或程度严重的急性 TCMR 可导致移植肾功能不全，难能完全恢复 [16]。

3.2 急性 AMR

AMR 又称体液性排斥反应（humoral rejection），主要由抗体、补体等多种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 发病机制及移植肾病理学特征研究的深入，AMR 已成为排斥反应预防和诊治的核心内容。AMR 是导致移植肾急性或慢性失功的重要原因，显著降低移植肾的近期和长期存活率 [17]。

3.2.1 发病机制 目前已对 AMR 发病机制的研究做了大量的工作。急性 AMR 均由 DSA 所介导 [18]，包括预存 DSA 和 dnDSA，绝大多数由 HLA 产生，少数由针对 ABO 血型抗原和其它多态性非 HLA 抗原产生。当受者因输血、妊娠以及前次肾移植等原因导致对同种 HLA 和（或）非 HLA 抗原致敏，而预存 DSA 水平较低或淋巴毒作用很弱时，受者体内的抗原特异性记忆性 B 细胞可在接触相应供者抗原后被激活，迅速产生大量 dnDSA，从而介导严重的体液性损伤。

近年来，调控 AMR 的细胞学和分子学机制得以深入研究，DSA 由 B 细胞活化产生，DSA 与内皮细胞表面的抗原分子结合后，通过补体依赖和非补体依赖两条途径激活淋巴细胞，使 NK 细胞、多形核中性粒细胞和巨噬细胞聚集，从而导致毛细血管炎和最终的组织损伤 [19-21]。急性 AMR 内皮细胞损伤表现为血小板聚集，血栓性微血管病和中性粒细胞聚集，导致早期内皮细胞坏死和同种异体移植肾功能迅速下降 [8]。

3.2.2 病理表现 急性 AMR 的主要靶位为移植肾实质内广泛的微血管床，其典型病理改变包括肾小球炎（glomerulitis）、PTC 炎和动脉内膜炎甚至动脉管壁纤维素样坏死，后者提示病变严重。免疫荧光或免疫酶组织化学染色可见 PTC 内皮线样的 C4d 阳性沉积。

3.2.3 临床表现（1）突然尿量显著减少并进行性加重，伴体质量增加；（2）已经恢复正常或正在恢复中的血清肌酐水平快速回升；（3）绝大多数发生在术后 2 周内，尤其是术后 1 周内；（4）如未及时诊断及处理常在 2～3 d 内进展到需要血液透析治疗的程度；（5）大剂量激素冲击治疗或 ATG、ALG 治疗效果均不佳；（6）移植肾彩超提示早期移植肾无明显增大，血流尚丰富，RI 正常或轻度增高，随着排斥反应病理损伤的进展，移植肾常常出现肿胀，血流减少，RI 增高，甚至无明显血流。

3.2.4 诊　断　出现上述临床表现，尤其是有致敏史的受者应高度警惕急性 AMR。

诊断急性 AMR 三联征：急性组织损伤的形态学证据、抗体活性的免疫病理学证据、针对Ⅰ类和（或）Ⅱ类 HLA 抗原和（或）非 HLA 抗原的循环 DSA[22-23]。急性 AMR 诊断必须具备的组织损伤形态学特征包括 PTC 炎、肾小球炎、动脉纤维素样坏死；急性 AMR 诊断可基于 DSA 阳性与活检组织病理学检查结果，其重要标志是 PTC 补体成分 C4d 的广泛沉积，C4d 沉积在 PTC 基底膜的胶原上，是 AMR 有关的补体激活的标志之一。因此，移植术后早期 DSA 监测联合活检组织 C4d 沉积，有助于及时确诊 AMR[24]；然而，仅凭 C4d 染色的诊断标 准可能会漏诊部分 AMR[25]，C4d 阴性的受者可结合其它分子生物学指标（C1q、C3d）诊断 AMR。

C4d 阳性 AMR 诊断标准：移植肾功能减退；血清学 DSA 抗体阳性；PTC 基底膜 C4d 沉积；明显的组织损伤形态学特征。

C4d 阴性 AMR 诊断标准：移植肾功能减退；血清学 DSA 抗体阳性；PTC 未见 C4d 沉积；内皮细胞活化 [W/F、PECAM、SELE 等信使核糖核酸（messenger ribonucleic acid，mRNA）水平增高] 和（或）肾小管和（或）毛细血管内皮细胞 $CD31^+Ki67^+$；明显的组织损伤形态学特征 [26]。

事实上，并非当前所能检测到的 DSA 和 C4d 等生物标志物都可以导致移植物的损伤甚至快速失功 [27]。因此，DSA 检测、C4d 评估和组织学检查的局限性促进了人们探索诊断 AMR 其它方法的热情。分子病理学技术就是其中一个热点，研究发现，在 AMR 的组织中不论 C4d 表达与否，均有内皮细胞相关转录因子（endothelial cell-associated transcripts，ENDATs）的表达。相比于 C4d，ENDATs 表达能更好地预测移植物丢失，灵敏度高，但特异度较差。此外，系统生物学（转录组学、蛋白组学、代谢组学）、血液尿液细胞因子检测和影像学技术在 AMR 的诊断方面已显示出了良好的应用前景 [28]。现代影像学技术作为一项无创性检查手段能够评估肾移植术后 AR 发生时肾内的氧合情况，目前血氧水平依赖功能磁共振成像（blood-oxygen-level-dependent MRI，BOLD-MRI）已成为功能磁共振成像中的主流方法，而超声造影技术的诊断价值也在临床研究中为临床医师提供了新的诊断思路和手段；分子分型有助于识别移植肾失功的高风险，可纳入 AMR 的诊断标准 [29]；微小核糖核酸（micro ribonucleic acid，miRNA）亦对 AMR 诊断有一定价值 [30]。

3.2.5 预　防　急性 AMR 一旦发生，移植肾损伤往往较重且治疗困难，常可导致早期移植肾失功。因此，积极预防是其关键。已知 AMR 主要由 DSA 所介导，因此避开预存 DSA 及有效预防和抑制 dnDSA 的产生是减少 AMR 的关键，具体措施如下：（1）肾移植前重视受者抗 HLA 抗体的动态检测，了解受者的致敏程度、特异性抗体位点及其滴度，为移植前供、受者免疫学选择提供重要的依据。（2）肾移植前重视供受者 HLA 配型，按交叉反应或氨基酸残基配型策略选择可接受性错配抗原和（或）错配抗原较少的供者，可有效预防 dnDSA 的产生，从而减少急性 AMR；对于高致敏肾移植受者选择避开预存 DSA 的供者可有效预防 AMR 的产生。（3）对 DSA 弱阳性受者可进行脱敏治疗，采用抑制体内 B 细胞活性制剂（如静脉滴注人源性 CD20 单克隆抗体）、IVIG、免疫吸附或血浆置换治疗 [30]、抗浆细胞活性制剂（如蛋白酶抑制剂）等；清除体内产生的 DSA，减轻 AMR 对移植物的损害；避免对不经处理的高致敏受者进行肾移植；移植术前尽量避免或减少输血；对 DSA 较强和（或）CDC 显著阳性受者，脱敏治疗效果往往不理想，实施肾移植风险较大。

3.2.6 治　疗　治疗急性 AMR 的主要目的是去除现有抗体并抑制其再度生成。与单纯的细胞介导的 TCMR 治疗相比，前者治疗效果较差 [31]。早期诊断和积极治疗对于挽救移植肾至关重要 [8]，基于不同 AMR 受者的临床病理特点，采取相应的个体化免疫治疗方案，减轻或延缓其对移植肾功能的损害，对提高 AMR 救治成功率具有重要的现实意义 [15, 32-34]。可采用的治疗措施包括：（1）清除受者体内已有的抗体，血浆置

换和免疫吸附等。（2）阻断或延迟抗体介导的初级和次级组织损伤作用，IVIG 等。（3）抑制或清除体内抗体的继续产生，抗 B 细胞药物（CD20 单克隆抗体，如利妥昔单抗）、抗浆细胞活性制剂（如蛋白酶体抑制剂硼替佐米）、抗 C5 单抗（依库利单抗）等。

由于治疗策略尚缺乏标准化，使用剂量和频率亦不一而同，且常与其他药物联合应用，因此对于以上这些治疗措施的相对重要性仍难以评估[27]。

4 慢性排斥反应

随着新型免疫抑制剂的不断问世，移植肾近期存活率得到稳步提高，但远期存活率却不尽人意，近半数的移植肾功能在 10 年内逐渐丧失[35]。尽管原因是多方面的，但影响移植肾长期存活的主要障碍仍为 CR，如何维持长期良好的移植肾功能和受者生活质量是目前移植领域的研究热点。

4.1 危险因素

CR 是移植肾或组织功能逐渐而缓慢恶化的一种排斥反应，一般发生于移植手术 3 个月之后，持续 6 个月以上，并且有特征性组织学和影像学变化。大多数 CR 的病因是多重性的，同时包括免疫性和非免疫性的肾脏损伤机制。

（1）免疫因素：急性排斥反应、组织相容性差、既往致敏史、DSA（HLA 和非 HLA 抗体）、免疫抑制剂剂量不足等。（2）非免疫因素：缺血 - 再灌注损伤、DGF、老年和扩大标准的尸体供者、心脏死亡器官捐献供肾、供者和受者肾脏大小不匹配、钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）肾毒性、高血压、高血脂、吸烟及 CMV 感染等。

4.2 病理表现

CR 典型的病理学特点：移植肾血管内膜、管壁平滑肌和纤维母细胞明显增生，管壁呈同心圆状明显增厚，典型时出现“洋葱皮样”外观，最终导致管腔部分或完全阻塞，肾实质缺血坏死、萎缩及纤维化。

4.3 临床诊断

目前对移植肾 CR 临床及病理特点的认识尚不充分，一些受者的移植肾功能化验检查结果正常，却已存在与 CR 相似的病理学变化。因此，必须确定严格的 CR 临床诊断标准[36]。移植肾 CR 的诊断标准应包括以下 4 个方面：（1）移植肾的组织学变化符合 Banff 标准中的 CR 组织学表现，肾血管、肾小球和肾小管间质变化的性质和程度的诊断；（2）移植肾功能进行性减退，应当至少连续 10 次检测 Scr 水平，或以 3 个月为期限动态观察 Scr 的变化，并以 Scr 的倒数来评价移植肾功能的减退；（3）发生时间应在肾移植术后 3 个月以上；（4）排除其他原因造成的移植肾功能异常。

4.4 预 防

由于移植肾 CR 尚无理想的治疗手段，因此，重点在于预防。移植肾 CR 的高危因素包括既往 AR、HLA 非匹配移植、受者年龄 <14 岁、供者和受者年龄差异大（如年轻受者老年供者）和高血压[37]、免疫抑制剂剂量不足、受者依从性不良和术后 dnDSA 阳性等，采取相应措施将有利于 CR 的预防。由于 CR 病因复杂、机制不甚明确以及治疗较为棘手，建立肾移植受者免疫状态的实时监测、识别与评价指标体系，将有助于 CR 的发现；肾移植术后定期进行 DSA 检测，及时清除或灭活 DSA、抑制移植术后 dnDSA 生成可有效预防 CR 发生[38-39]。

4.5 治 疗

对于已经进展为慢性活动性排斥反应，目前尚缺乏有效的治疗手段。临床上常采用在移植肾穿刺病理组织学结果的基础上，结合其临床表现，积极寻找引起 CR 的原因，制定针对性的治疗方案，部分病例的病情可能会得到缓解和稳定，甚至好转。对于明确的 DSA 升高的 CR 受者，如尚处于病变的早期，可采用血浆置换联合 IVIG 等措施，或许收获一定的疗效，但缺乏大样本研究的证据。对于肾移植术后代谢性疾病或 CNI 肾毒性等非免疫因素导致的移植肾功能下降，应加强血压、血糖、血脂、血尿酸等的管理，调整和优化免疫抑制剂治疗方案。

5 小 结

排斥反应是影响移植肾长期存活的主要并发症，其危险因素是多方面的，临床和病理表现亦呈多样化。移植肾穿刺活检是诊断排斥反应的重要方法，为临床制定有效的治疗措施提供可靠的依据。临床上 TCMR 较多见，及时处理多可以逆转，而 AMR 却能导致移植物失功。AMR 的发病机制、病理表现和防治措施的研究正在进一步深入。近年来，国外的免疫组织学与分子生物学研究发现，移植肾排斥反应病理损伤在一定时限内存在逆转的可能性，这对进一步探索肾移植术后排斥反应的发生机制、提高移植物的长期存活具有重要意义。

执笔作者：石炳毅　李　宁

主审专家：

石炳毅　中国人民解放军总医院第八医学中心

朱有华　海军军医大学长海医院

参考文献：

[1] NANKIVELL BJ, ALEXANDER SI. Rejection of the kidney allograft[J]. N Engl J Med, 2010, 363(15):1451-1462. DOI: 10.1056/NEJMra0902927.

[2] BROECKER V, MENGEL M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014[J]. Transpl Int, 2015, 28(2):136-143. DOI: 10.1111/tri.12446.

[3] JORDAN SC, PESCOVITZ MD. Presensitization: the problem and its management[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(3):421-432.

[4] STEGALL MD, GLOOR J, WINTERS JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody[J]. Am J Transplant, 2006, 6(2):346-351.

[5] EL-ZOGHBY ZM, STEGALL MD, LAGER DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss[J]. Am J Transplant, 2009, 9(3):527-535. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x.

[6] SELLARÉS J, DE FREITAS DG, MENGEL M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence[J]. Am J Transplant, 2012, 12(2):388-399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.

[7] WIEBE C, GIBSON IW, BLYDT-HANSEN TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant[J]. Am J Transplant, 2012, 12(5):1157-1167. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.

[8] NANKIVELL BJ. Clinical allograft rejection syndromes in kidney transplantation[M]// KIRK AD, KNECHTLE SJ, LARSEN CP, et al. Textbook of organ transplantation. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2014.

[9] 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 . 中国肾移植排斥反应临床诊疗指南（2016版）[J]. 器官移植 ,2016,7(5)：332-338. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.002.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on clinical diagnosis and treatment for rejection of renal transplantation in China(2016 edition)[J]. Organ Transplant,2016,7(5): 332-338. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.002.

[10] YAICH S. ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(3):463-472.

[11] MURAMATSU M, GONZALEZ HD, CACCIOLA R, et al. ABO incompatible renal transplants: good or bad? [J]. World J Transplant, 2014, 4(1):18-29. DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.18.

[12] JALALZADEH M, MOUSAVINASAB N, PEYROVI S, et al. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome[J]. Nephrourol Mon, 2015, 7(1):e24439. DOI: 10.5812/numonthly.24439.

[13] RANDHAWA P. T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: diagnostic challenges and clinical significance[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(3):325-332. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000189.

[14] ZHANG RB. Clinical management of kidney allograft dysfunction[J]. Open J Organ Transpl Surg, 2014, 4(2): 7-14. DOI: 10.4236/ojots.2014.42002.

[15] GABER AO, FIRST MR, TESI RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation[J]. Transplantation, 1998, 66(1):29-37.

[16] MCDONALD S, RUSS G, CAMPBELL S, et al. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome[J]. Am J Transplant, 2007, 7(5):1201-1208.

[17] 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.

[18] SALVADORI M, BERTONI E. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplantation: clinical and therapeutic aspects[J]. J Nephrol Ther, 2013, 4(1):146. DOI:10.4172/2161-0959.1000146.

[19] FARKASH EA, COLVIN RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(5):255-257. DOI: 10.1038/nrneph.2012.61.

[20] SIS B, HALLORAN PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(1):42-48. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283352a50.

[21] HIDALGO LG, SIS B, SELLARES J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients

with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection[J]. Am J Transplant, 2010, 10(8):1812-1822. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03201.x.

[22] SIS B, MENGEL M, HAAS M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups[J]. Am J Transplant, 2010, 10(3):464-471. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x.

[23] COLVIN RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(4):1046-1056.

[24] ALLEN U, HUMAR A, LIMAYE A, et al. Discipline of transplant infectious diseases (ID). foreword[J]. Am J Transplant, 2009, 9(Suppl 4): S1-S2. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02886.x.

[25] TERASAKI PI, OZAWA M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial[J]. Am J Transplant, 2004,4(3):438-443.

[26] DJAMALI A, KAUFMAN DB, ELLIS TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches[J]. Am J Transplant, 2014, 14(2): 255-271. DOI: 10.1111/ajt.12589.

[27] VALENZUELA NM, REED EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: manifestations, mechanisms, and therapies[J]. J Clin Invest, 2017, 127(7): 2492-2504. DOI: 10.1172/JCI90597.

[28] HARIRIAN A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(6): 576-581. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000167.

[29] MORATH C, ZEIER M. Transplantation: molecular diagnosis of kidney transplant rejection[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(8): 429-430. DOI: 10.1038/nrneph.2014.106.

[30] WILFLINGSEDER J, REINDL-SCHWAIGHOFER R, SUNZENAUER J, et al. MicroRNAs in kidney transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(6): 910-917. DOI: 10.1093/ndt/gfu280.

[31] LUCAS JG, CO JP, NWAOGWUGWU UT, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(4):579-592. DOI: 10.1517/14656566.2011.525219.

[32] SINGH N, PIRSCH J, SAMANIEGO M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes[J]. Transplant Rev (Orlando), 2009, 23(1):34-46. DOI: 10.1016/j.trre.2008.08.004.

[33] PUTTARAJAPPA C, SHAPIRO R, TAN HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review[J]. J Transplant, 2012:193724. DOI: 10.1155/2012/193724.

[34] KIM M, MARTIN ST, TOWNSEND KR, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(7):733-744. DOI: 10.1002/phar.1426.

[35] NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy[J]. N Engl J Med, 2003, 349(24):2326-2333.

[36] HEEMANN U, LUTZ J. Pathophysiology and treatment options of chronic renal allograft damage[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(10):2438-2446. DOI: 10.1093/ndt/gft087.

[37] BHATTI AB, USMAN M. Chronic renal transplant rejection and possible anti-proliferative drug targets[J]. Cureus, 2015, 7(11): e376. DOI: 10.7759/cureus.376.

[38] TANABE K, INUI M. Desensitization for prevention of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2013, 27(Suppl 26): 2-8. DOI: 10.1111/ctr.12260.

[39] TAIT BD, SÜSAL C, GEBEL HM, 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.

（收稿日期：2019–06–28）
（本文编辑：邬加佳　吴秋玲）