

中国肾移植排斥反应临床诊疗指南（2016版）

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】 排斥反应是影响移植肾长期存活的首要独立危险因素，是亟待解决的瓶颈问题。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国内专家，总结各中心肾移植的临床经验，依据 Banff 2013 标准，编写了本部指南，希望能为相关临床科室提供工作指引。

【关键词】 肾移植；排斥反应；诊断；治疗；免疫抑制剂；指南

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 05-000

尿毒症是影响人类健康的重大疾病，最有效的治疗手段是肾移植。自从美国 Murry 1954 年成功地进行了第 1 例临床肾移植以来，已有 60 余年的发展历程，全球有上百万尿毒症患者接受肾移植手术而获得第 2 次生命。随着肾移植的外科技术日臻成熟，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（acute rejection, AR）逐渐减少。尽管如此，排斥反应仍然是影响移植肾长期存活的首要独立危险因素，是亟待解决的瓶颈问题。

解决排斥反应的关键是正确的诊断与合理的治疗，而正确诊断的“金标准”就是病理学，即移植病理学。1991 年，世界范围内多个移植中心的移植外科、移植病理和移植免疫学专家在加拿大 Banff 国家公园（Banff National Park）召开了第一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（活检）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”。

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国内专家，总结各移植中心的肾移植临床经验，依据 Banff 2013 标准，编写了本部指南。

1 肾移植排斥反应的分类

临床上根据排斥反应发生的时间分为 4 种类型：超急性排斥反应（hyperacute rejection, HAR）、加速性排斥反应（accelerated rejection, AAR）、AR 和慢性排斥反应（chronic rejection, CR）^[1]。近年来，随着排斥反应机制研究的日益深入，也可依据其发病机制分为细胞介导的（细胞性）排斥反应（cell-mediated rejection, CMR 或 cellular rejection）以及抗体介导的（体液性）排斥反应（antibody-mediated rejection, AMR 或 humoral rejection）两种类型。肾移植术后早期最常见的排斥反应是急性细胞性排斥反应，而影响移植肾近期和远期存活的主要是抗体介导的排斥反应。

2 超急性排斥反应

HAR 是最剧烈且后果最严重的一类排斥反应，由于当前组织配型技术的提高以及高效免疫抑制剂的日益普及，此类排斥反应已非常少见。HAR 多为体内预存的供体特异性抗体所致，未经特殊处理接受 ABO 血型不相容的供肾也是 HAR 发生的重要原因。其他重要的致敏因素包括多胎妊娠、反复输血、长期血液透析、再次移植、某次细菌或病毒感染致敏等^[2]。个别患者因血循环中存在红细胞冷凝集素，当移植肾循环恢复时，受者血液流入低温的肾小血管，可引起红细胞凝集现象，并很快阻塞

肾微血管, 出现类似 HAR 的病理改变^[2]。

2.1 诊断

临床表现: HAR 多发生在移植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。当供肾重新恢复血供时, 移植肾饱满, 呈深红色, 数分钟后, 移植肾变为花斑色, 体积增大, 肾由色泽鲜红出现紫纹, 进而呈暗红, 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, 肾脏搏动消失, 泌尿停止; 少数可出现寒战、高热、高血压、无尿、精神差等危重症的表现。

病理表现: HAR 的靶细胞是内皮细胞。供者特异性抗体与受者肾脏内皮细胞表面抗原结合激活补体系统, 破坏移植肾血管壁, 造成内皮细胞损伤, 血小板聚集, 纤维素沉着和微血栓形成, 使动脉、小动脉和肾小球发生纤维素样坏死。

发生于手术台上的 HAR 根据其典型的临床表现诊断较易, 在除外吻合口狭窄、血栓形成、血管扭曲等外科因素后, 有时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(奴夫卡因)封闭等处理后多能好转, 实在难以确诊时可行移植肾活检。

对于延迟发生的 HAR 应需与其他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、输尿管急性梗阻、移植肾功能延迟恢复(delayed? graft function, DGF)等。辅助检查首选彩色多普勒超声, 可提示移植肾有无血栓和供血情况, 以及有无尿路梗阻。DGF 最常见的原因是急性肾小管坏死, 在多普勒超声上虽有时可见血流阻力指数升高, 但肾脏可见血流灌注, 且临床上无 HAR 的全身和局部表现。

2.2 预防

HAR 关键在于预防。移植前常规进行交叉配型、补体依赖淋巴细胞毒性试验(complement-dependent cytotoxicity, CDC)和群体反应抗体(panel reactive antibody, PRA)检测可有效地降低 HAR 的发生风险, 虽不能完全杜绝, 但对指导抗排斥反应治疗及长远的抗体清除非常必要^[3-4]。

推荐 1: 供受者 ABO 血型符合输血原则。ABO 血型不符者需经特殊处理(参见《ABO 血型不相容肾移植临床诊疗指南(2016版)》)(1A)。

推荐 2: 交叉配型阴性有助于减少 HAR 的发生(1A)。

推荐 3: CDC 可检测出受者体内预存的供体特异性抗体(donor-specific antibodies, DSA), 不使用 CDC > 10% 的供者, 可使绝大多数受者避免发生 HAR(1B)。

推荐 4: PRA 测定有助于发现高致敏的受者, 以利于采取相应的干预措施, 减少或预防 HAR 的发生, 需要向患者说明的是 PRA 阴性并不能排除 HAR 的可能性, 甚至在亲属器官移植受者中也不例外(1B)。

推荐 5: 对于二次以上移植的高致敏受者, 建议在移植前行血浆置换或免疫吸附以清除抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体, 大剂量免疫球蛋白有助于降低抗体水平(1B)。

推荐 6: 清除 B 细胞的方案, 目前临床上大多使用利妥昔单抗或包括利妥昔单抗的方案^[4](1C)。

2.3 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, 防止其危及患者生命。

3 加速性排斥反应

AAR 多发生在移植术后 2~5 d, 是介于 HAR 和 AR 之间的一种排斥反应。排斥反应程度剧烈, 病程进展快, 严重时可致移植肾破裂出血, 移植肾功能常迅速丧失。病因与 HAR 类似, 多由体内预存或新产生的抗体所致^[5]。

3.1 诊断

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, 体温上升, 血压升高, 移植肾肿胀、疼痛, 并出现明显的血尿, 原已下降的血清肌酐(Ser)水平又迅速升高, 病情严重, 进展迅速。

病理表现: 组织病理学主要呈血管性排斥反应, 以小血管炎症和纤维素样坏死为特征。表现为血管壁内淋巴细胞浸润, 血管内有纤维蛋白和血小板沉积, 管腔内不同程度的血栓形成, 小动脉中层纤维蛋白样坏死, 肾实质不均匀梗死、出血。间质可有水肿以及不同数量的淋巴细胞浸润。免疫荧光检查动脉壁和毛细血管壁有 IgM、IgG 及 C3 和纤维黏连蛋白沉积, 因为有体液性因素的参与, 肾小管周毛细血管基底膜 C4d 沉积, 且多提示预后不良。

辅助检查: 彩色多普勒超声是首选的辅助检查

手段,可提示移植肾血流灌注明显不足,阻力指数(resistance index, RI)升高(一般 >0.8),并可排除血管栓塞和急性肾后性梗阻等外科因素。但由于超声检查对机器的分辨率和操作者的熟练程度及经验依赖性较强,很难做到标准化;并且RI本身也相对缺乏特异性,如急性肾小管坏死、加速性排斥反应和肾后性梗阻都可造成RI值的升高,故彩超检查并不建议作为确诊依据,最终确诊需行移植肾穿刺活检。

同位素肾图(emission computed tomography, ECT)检查:可见移植肾血供差, K/A 比值明显降低,排泄缓慢。

3.2 预防

与HAR的预防相同。

3.3 治疗

AAR治疗困难,因其发生在术后常规预防性激素冲击过程中或冲击后的,表明其对激素不敏感,以往曾被称为“难治性或耐激素性排斥反应”,一旦明确诊断应尽早应用抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)或抗T细胞CD3鼠单抗(mouse monoclonal antibody against human CD3 antigen, OKT3)治疗,可联合应用X线照射移植肾或应用血浆置换和免疫吸附治疗。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、严重骨髓抑制等,可在首次应用前给予小剂量激素和抗组胺类药物,以减少不良反应发生。同时应警惕冲击治疗后发生严重感染,如巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和真菌感染。尽管经过抗体冲击治疗,仍有部分病例不能逆转或挽救,需要综合评估继续冲击需要承担的致命感染风险,以决定是否停用免疫抑制剂,或切除移植肾。即使排斥反应得到控制,远期预后仍然不佳。

推荐7:对于在术后早期正在进行激素冲击过程中发生的AAR,已表明对激素抵抗或不敏感,可不必进行甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗,可直接进行抗体如ATG、抗人T细胞免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG)冲击治疗。抗体治疗可以使部分耐糖皮质激素的AAR逆转,根据排斥反应的程度,使用疗程为5~7d(1C)。

推荐8:DSA阳性者应尽早检测PRA。应尽早使用血浆置换,以清除循环中的抗体、免疫复合

物,或行持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)清除炎症因子,减轻对移植肾的损害(2A)。

4 急性排斥反应

AR是最常见的排斥反应类型,由于各种新型免疫抑制剂的不断推出,AR的发生率进一步下降。合理的个体化免疫抑制方案可预防AR的发生,及时诊断和恰当治疗仍然是现阶段的重要课题。

AR多数发生在移植后的前3个月内。各种原因导致的免疫抑制剂剂量不足是AR的常见原因,如免疫抑制剂突然减量或撤除,频繁呕吐、腹泻,短期内体重明显增加等,早期发生的AR多数与钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)类等免疫抑制剂未达到目标浓度有关;此外,CMV感染等也会诱发AR。

典型的AR在临床上为局部表现加上全身反应。局部表现为移植肾的肿胀、疼痛,或伴发血尿,全身反应为无特殊原因的尿量减少和体质量增加,突发的不可解释的血压升高,发热(低热为主)、乏力、关节疼痛等。查体可发现移植肾肿大、质地变硬,可有压痛。移植后远期(如5年、10年以上)受者也会发生AR,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^[6]。

针对肾移植术后早期发生的AR,如何鉴别CMR和AMR对于指导治疗方案具有非常重要的意义,移植肾穿刺活检是目前确诊AR的金标准。移植肾穿刺病理诊断分类标准采用的是国际统一的Banff标准,根据该标准现将急性排斥反应分为CMR和AMR两大类(参见《中国肾移植病理学诊断指南》)(有无参考文献?)。

4.1 急性细胞性排斥反应

CMR的本质就是在异抗原刺激下T细胞的活化、白细胞介素-2(interleukin, IL-2)的产生和致敏T细胞大量的克隆增殖。T细胞介导的排斥反应(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^[7]。

4.1.1 诊断 细胞介导的急性排斥反应可分为间质性和血管性两种,一般应用光镜和免疫荧光染色(C4d等)加以诊断和鉴别。Banff病理学分级中将细胞介导的排斥反应按轻重程度分为3级

(具体参见《中国肾移植病理学诊断指南》)。

4.1.2 治疗 如果出现明显的重度急性排斥反应并伴有肾实质梗死以及动脉或小动脉的血栓栓塞,受累的多数移植肾将在1年内丧失功能。在大多数临床中心,糖皮质激素冲击疗法仍是CMR的一线治疗方案;对激素难治性CMR,应尽早给予ATG治疗^[8-9]。

推荐9:糖皮质激素冲击疗法作为一线治疗方案。轻中度CMR(Banff分级为临界性变化、IA或IB级)如对激素冲击疗法有效,静脉滴注后,可口服激素维持(2B)。

推荐10:激素难治性CMR应尽早给予ATG治疗(2C)。

推荐11:重度CMR(Banff分级 \geq IIA级)常需要ATG治疗(2C)。

推荐12:ATG治疗后给予抗生素,以预防感染发生(2C)。

推荐13:根据血药浓度优化口服免疫抑制剂治疗方案(2B)。

4.2 抗体介导的排斥反应

随着对T细胞介导的排斥反应的有效控制,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^[10]。相对于CMR,肾移植术后AMR一般是由于受体体内抗供体HLA和(或)非HLA抗体而导致的^[11]。AMR的临床表现与CMR类似,且常常对糖皮质激素冲击治疗效果差,因而诊治困难,导致移植肾失功率增加^[12],严重威胁受者及其移植肾的远期存活率。因此,应高度重视肾移植术后AMR的诊治。

4.2.1 诊断 AMR的诊断可基于DSA阳性与活检组织病理学检查结果,其重要标志是肾小管周围毛细血管(peritubular capillary, PTC)补体成分C4d的广泛沉积;C4d被覆在肾小管周围毛细血管内皮细胞和基底膜的胶原上,是体液性排斥反应有关的补体激活的标志之一。因此,移植术后早期反应性抗体及DSA监测,联合活检组织C4d沉积,有助于及时确诊急性体液排斥^[13]。然而,仅凭C4d染色的诊断标准可能会漏诊部分AMR^[14]。C4d阴性的受者如果有较多的PTC浸润,可结合其他提示AMR的分子生物学指标(C1q、C3d)诊

断排斥反应。此外,系统生物学(转录组学、蛋白组学、代谢组学)、血尿细胞因子检测和影像学技术在AMR的诊断已显示出了非常广泛的应用前景^[15]。现代影像学技术作为一项无创性的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方法。研究表明,分子分型有助于识别移植肾失功风险高的受者,可纳入AMR的诊断标准^[16];此外,微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)亦对AMR诊断有一定价值^[17]。

推荐14:抗体介导的排斥反应的诊断标准。

(1) C4d阳性AMR诊断标准(1A):移植肾功能减退;血清学发现DSA抗体阳性;肾小管周围毛细血管可见C4d沉积;明显的组织损伤形态学特征,如肾小管周围毛细血管炎、肾小球肾炎、动脉纤维素样坏死。

(2) C4d阴性AMR诊断标准(Banff 2011专家建议)^[18](1A):移植肾功能减退;血清学发现DSA抗体阳性;肾小管周围毛细血管未见C4d沉积;内皮细胞活化(W/F、PECAM、SELE mRNA水平增高)和(或)可见肾小管和(或)毛细血管内皮细胞CD31⁺Ki67⁺;明显的组织损伤形态学特征,如肾小管周围毛细血管炎、肾小球肾炎、动脉纤维素样坏死。

4.2.2 预防 已知AMR反应主要由针对供者抗原的特异性抗体所介导,因此有效预防和抑制供者特异性抗体的产生是减少AMR的关键。

术前重视供受者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)错配抗原较少的供体,可有效预防供者特异性HLA抗体的产生。

脱敏预防:肾移植受者常处于高免疫状态,血清中DSA阳性,对其中补体依赖微量淋巴细胞毒交叉配型(complement-dependent cytotoxic crossmatch, XM-CDC)阳性受者进行脱敏治疗。静脉滴注人源性CD20单克隆抗体,抑制体内B淋巴细胞的活性;静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)或进行免疫吸附与血浆置换治疗,清除体内产生的供者特异性抗体,减轻抗体排斥反应对移植物的损害^[17]。静脉输注免疫球

蛋白的作用有：(1) 中和 DSA；(2) 抗独特型抗体活性；(3) 通过结合 C3b 与 C4b 抑制补体活性；(4) 通过结合免疫球蛋白 G 受体 (Fc γ receptor) 抑制巨噬细胞与中性粒细胞活化；(5) 抑制 CD19 表达，促进 B 细胞凋亡。

推荐 15：避免对不经处理的高致敏受者进行肾移植 (1B)。

推荐 16：移植术前尽量避免或减少输血 (1B)。

推荐 17：对高致敏受者进行肾移植时，应尽量避免 PRA 阳性的错配位点 (1B)。

推荐 18：清除 DSA 抗体 (血浆置换、免疫吸附) (1B)。

推荐 19：直接或间接抑制 DSA 生成，如应用抗 B 细胞抗体 (如利妥昔单抗)、抗浆细胞活性制剂 (蛋白酶抑制剂，如硼替佐米) (2B)。

推荐 20：静脉输注免疫球蛋白 (2B)。

4.2.3 治疗 肾移植 AMR 受者对单纯激素冲击疗法或单纯抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗疗效不佳，这与 AMR 临床表现的非特异性和受者的个体差异有关。虽然目前并无统一的治疗方案^[9]，但基于不同 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 AR 救治成功率有重要的现实意义^[19-21]。

推荐 21：清除受者体内已有的抗体，包括血浆置换和免疫吸附等 (1B)。

推荐 22：阻断或延迟抗体介导的初级和次级组织损伤作用，包括 IVIG 等 (2B)。

推荐 23：抑制或清除体内抗体的继续产生，如应用抗 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 (蛋白酶抑制剂，如硼替佐米) (2B)。

推荐 24：调整或优化免疫抑制剂治疗方案 (2B)。

5 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，但其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^[22]。尽管原因是多方面的，但影响移植肾长期存活的主要障碍为 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器官移植领域的研究热点。

CR 是移植器官或组织功能逐渐而缓慢恶化的一种排斥反应，至少发生于移植术后 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 的病因都是多重性的，同时包括了免疫性和非免疫性的肾脏损伤机制。免疫性危险因素包括：急性排斥反应；组织相容性差；既往致敏史；免疫抑制剂剂量不足。非免疫性危险因素：缺血损伤和移植功能延迟恢复、老年和扩大标准的尸体供者、供者和受者肾脏大小不匹配、CNI 肾毒性、高血压、高脂血症、吸烟及 CMV 感染等。

5.1 诊断

目前对移植肾 CR 临床及病理特点认识不足，且有相当数量的肾移植受者尽管存在与 CR 相似的病理学变化，但其肾功能检查结果正常。因此，必须确定严格的 CR 临床诊断标准^[23]。

推荐 25：移植肾 CR 的诊断标准应包括以下 4 个方面 (1A)：

(1) 移植肾的组织学变化符合 Banff 标准中的 CR 组织学表现，其肾血管、肾小球和肾小管-间质变化的性质和程度的诊断参见《中国肾移植病理学诊断指南》。

(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。

5.2 预防

移植肾 CR 的高危因素包括既往急性排斥反应、HLA 非匹配移植、受者年龄 < 14 岁、供者-受者年龄差异大 (如年轻受者-老年供者) 及高血压等其他因素^[24]。重视这些高危因素将有利于 CR 的预防。此外，由于 CR 病因复杂、机制不明确以及临床上治疗较为棘手，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；而清除或灭活 DSA、抑制移植后 DSA 生成可有效预防 CR 发生^[25]。

推荐 26：肾移植后定期进行 DSA 监测^[26] (1B)。

5.3 治疗

CR 治疗的目标是尽可能防止肾功能进行性恶化。在移植肾穿刺活检病理组织学结果的基础上，结合临床表现，积极寻找引起 CR 的原因，制定有

效治疗方案,部分病例的病情可能会得到缓解和稳定,甚至好转。

推荐 27: 血压、血糖、血脂的管理 (2B)。

推荐 28: 调整或优化免疫抑制剂治疗方案 (2B)。

推荐 29: 抗凝抗栓治疗 (2B)。

6 总结与展望

移植肾排斥反应的危险因素是多方面的,HLA在排斥反应的发生、发展过程中起着重要作用,但并非所有HLA不匹配者均会发生排斥反应。常规定期进行移植肾穿刺活检仍然是诊断和鉴别诊断的重要方法。近年来,国外的免疫组织学与分子生物学研究发现,移植排斥反应在一定时限内存在可逆性,这对进一步探索肾移植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。在今后的临床诊疗过程中需结合临床实际,探索更加适合的诊疗规范。

利益声明:本指南的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突

审稿会:2016年5月20日上海

审稿专家(按姓氏汉语拼音字母排序):

敖建华 解放军总医院

蔡明 解放军第309医院

陈莉萍 解放军第309医院器官移植研究所

丰贵文 郑州大学附属第一医院

黄赤兵 第三军医大学附属新桥医院

林涛 四川大学华西医院

刘龙 沈阳军区总医院

彭龙开 湘雅大学附属第二医院

石炳毅 解放军第309医院

孙煦勇 解放军第303医院

谭建明 福州军区总医院

王祥慧 上海交通大学附属瑞金医院

薛武军 西安交通大学附属第一医院

张小东 首都医科大学附属朝阳医院

赵明 南方大学附属珠江医院

周江桥 武汉大学人民医院

执笔作者:石炳毅 解放军第309医院器官移植研究所

陈莉萍 解放军第309医院器官移植研究所

参考文献:

- [1] Broecker V, Mengel M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014[J]. *Transpl Int*, 2015, 28 (2): 136-143.
- [2] 孙世澜. 肾衰竭诊断治疗学[M]. 人民军医出版社, 2012.
- [3] Yaich S. ABO-incompatible kidney transplantation[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24 (3): 463-472.
- [4] Muramatsu M, Gonzalez HD, Cacciola R, et al. ABO incompatible renal transplants: good or bad? [J]. *World J Transplant*, 2014, 4 (1): 18-29.
- [5] Matsuo N, Yamamoto H, Kobayashi A, et al. A case of accelerated acute rejection after ABO-compatible living unrelated kidney transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2009, 23 (Suppl 20): 23-26.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Zhang RB. Clinical management of kidney allograft dysfunction [J]. *Open J Organ Transpl Surg*, 2014, 4 (2): 7-14.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Salvadori M, Bertoni E. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplantation: clinical and therapeutic aspects [J]. *J Nephrol Ther*, 2013, 4 (1): 146.
- [12] Melk A, Schmidt BM, Braun H, et al. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (1): 114-123.
- [13] 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.
- [14] Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by

- HLA antibodies: a prospective trial [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (3): 438-443.
- [15] 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.
- [16] Morath C, Zeier M. Transplantation: molecular diagnosis of kidney transplant rejection [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10 (8): 429-430.
- [17] Wilflingseder J, Reindl-Schwaighofer R, Sunzenauer J, et al. MicroRNAs in kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (6): 910-917.
- [18] 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.
- [19] Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes [J]. *Transplant Rev*, 2009, 23 (1): 34-46.
- [20] Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review [J]. *J Transplant*, 2012: 193724.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Heemann U, Lutz J. Pathophysiology and treatment options of chronic renal allograft damage [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (10): 2438-2446.
- [24] Bhatti AB, Usman M. Chronic renal transplant rejection and possible anti-proliferative drug targets [J]. *Cureus*, 2015, 7 (11): e376.
- [25] Tanabe K, Inui M. Desensitization for prevention of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27 (Suppl 26): 2-8.
- [26] 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.

(收稿日期: 2016-05-27)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)