

肾移植术后排斥反应合并免疫球蛋白 A 肾病复发 1 例报告

王洪昱^{1,2} 卢中山^{1,2} 刘忠忠^{1,2} 熊艳^{1,2} 叶少军^{1,2} 叶启发^{1,3}

¹武汉大学中南医院/武汉大学肝胆疾病研究院/武汉大学移植医学中心 湖北 武汉 430071;

²国家人体捐献器官获取质量控制中心/移植医学技术湖北省重点实验室/湖北省天然高分子生物
肝临床医学研究中心 湖北 武汉 430071;

³中南大学湘雅三医院/国家卫生健康委员会移植医学转化研究重点实验室 湖南 长沙 410013

摘要 目的:总结 1 例肾移植术后排斥反应合并免疫球蛋白 A(IgA)肾病复发患者的临床资料,为肾移植术后相关并发症的诊治提供参考。方法:回顾性分析 1 例肾移植术后排斥反应合并 IgA 肾病复发患者的临床资料。结合文献复习,对该类患者的临床诊疗进行总结。结果:一位 43 岁男性终末期肾病患者,移植前患有 IgA 肾病且供体特异性抗体检测呈阴性,既往无致敏事件,移植后 7 个月出现混合性排斥反应且 IgA 肾病复发。给予强化免疫抑制和静脉注射免疫球蛋白治疗后症状好转,继续随访观察。结论:该病例主要特点包括诊断具有复杂病理变化,但临床表现不明显病人的挑战,这增加了误诊或延误诊断的风险,长期随访对于有效管理和监测这类病人至关重要。

关键词 肾移植;IgA 肾病;移植后排斥反应

中图分类号 R617

文献标志码 A

A case report of recurrent imunoglobulin A nephropathy combined with rejection after renal transplantation

WANG Hongyu^{1,2}, LU Zhongshan^{1,2}, LIU Zhongzhong^{1,2}, XIONG Yan^{1,2}, YE Shaojun^{1,2}, YE Qifa^{1,3}

¹Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, &
Transplant Center of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

²National Quality Control Center for Donated Organ Procurement, Hubei Key Laboratory of Medical
Technology on Transplantation; & Hubei Provincial Clinical Research Center for Natural Polymer Biological
Liver, Wuhan 430071, Hubei, China;

³The 3rd Xiangya Hospital of Central South University & NHC Key Laboratory of Translational Research on
Transplantation Medicine, Changsha 410013, Hunan, China

Abstract

Objective: To summarize the clinical data of a patient with recurrent imunoglobulin A (IgA) nephropathy complicated by rejection after kidney transplantation, and to provide reference for the diagnosis and treatment of related complications after kidney transplantation. **Methods:** The clinical data of a case of recurrent IgA nephropathy with rejection after renal transplantation were retrospectively analyzed. Combined with the literature review, the clinical diagnosis and treatment of such donors

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:81970548)。

作者简介:王洪昱,男,1999—,医学硕士生,主要从事器官保存研究,E-mail:2017302180120@whu.edu.cn。

通信作者:叶启发,E-mail:yqf_china@163.com。

were summarized. **Results:** A 43-year-old male patient with IgA nephropathy before transplantation, with donor-specific antibody test negative and without allergic history, had mixed rejection and recurrent IgA nephropathy seven months after transplantation. The symptoms improved after intensive immunosuppression, intravenous immunoglobulin treatment, and continued follow-up observation. **Conclusion:** This case highlights the challenge of diagnosing subtle clinical manifestations with complex pathological changes, which increases the risk of misdiagnosis or delayed diagnosis, and long-term follow-up is essential to effectively manage and monitor such patients.

Key Words Kidney Transplantation; Immunoglobulin Nephropathy; Rejection After Transplantation

免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病作为全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎,是导致终末期肾病的主要原因之一^[1]。肾移植是目前终末期肾病最有效的治疗方法,可显著提高患者的生活质量和寿命。近年来,随着手术技术的不断革新、术后护理的逐步优化以及免疫抑制疗法的持续改进,肾移植术后移植物的存活率得到了显著提升。然而,移植术后复杂多样的并发症仍然是临床面临的巨大挑战,其中排斥反应是肾移植失败的主要原因,占肾移植损失的 15%~40%^[2]。

尽管 Banff 分类系统^[3]在 2022 年进行了更新,但其半定量和经验评分系统可能无法完全全面反映排斥病理的复杂性^[4-5]。此外,移植后 IgA 沉积的复发问题也引起了广泛关注。一项多中心国际队列研究^[6]显示,移植后 IgA 肾病的 10 年复发率为 19%,15 年复发率为 23%。值得注意的是,排斥反应和疾病复发均是导致移植肾失功的重要原因,而 IgA 肾病合并排斥反应的患者往往预后更差。目前,针对这些患者的最佳治疗策略仍存在争议,临床研究主要聚焦于排斥反应的预防和治疗。

因此,本文通过总结 1 例混合排斥反应合并复发性 IgA 肾病患者的诊疗过程,旨在为这些复杂疾病的临床管理提供新的参考依据。

1 临床资料

1.1 病史及专科情况 患者男,43 岁,因“发热 3 d”入院。7 个月前,患者因终末期肾病于 2023 年 12 月行肾脏移植手术。移植前供体特异性抗体 (donor-specific antibodies, DSA) 检测结果为阴性,在患者的血液中未检测到针对供体器官或组织的特异性抗体 (表 1)。供体肾脏未见肾小球球性硬化,无肾小管萎缩,无肾组织间质的纤维化,可见轻度动脉管壁增厚,综合评估供肾 Remuzzi 评分为 1 (图 1)。移植后血清肌酐稳定在 104 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (图 2)。肾移植术后 7 个月,患者出现发热,最高体温 39 $^{\circ}\text{C}$,伴咳嗽咳痰、头晕。患者既往史:高血压史 15 余年,使用硝苯地平和美托洛尔治疗,血压控制良好;增生性硬化性 IgA 肾病史 4 年余,乙型肝炎史 1 年余,使用替诺福韦治疗。体格检查:除轻度高血压 (141/95 mmHg) 外,未见明显异常。

表 1 DSA 抗体检测

抗体类型	术前	3 d	30 d	101 d	206 d	235 d	269 d	302 d
HLA I 型	阴性	阴性	未测	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
HLA II 型	阴性	阴性	未测	阴性	DSA:DQ7(MFI7259) DR52(MFI612)	DSA:DQ7(MFI8478)	DSA:DQ7(MFI6676)	DSA:DQ7(MFI7697)

注:HLA 为人类白细胞抗原。

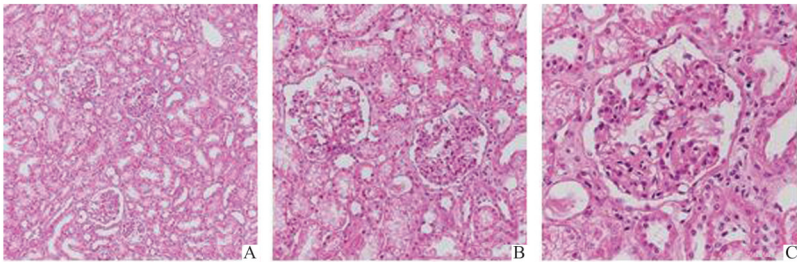


图 1 供体肾脏 HE 染色

注:图中 A、B、C 的放大倍数依次为 $\times 10$ 、 $\times 20$ 和 $\times 40$ 。

1.2 辅助检查 实验室检查:白细胞 $9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $125 g \cdot L^{-1}$, 血小板 $296 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $CD3^+$ 淋巴细胞 87.67%, $CD3^+ CD8^+$ 淋巴细胞 54%, $CD19^+$ 淋巴细胞 73%, $CD16^+ CD56^+$ 淋巴细胞 10.67, DSA 检测阳性。胸部 CT 示双肺磨玻璃结节及散在小结节。肾脏超声无明显异常。

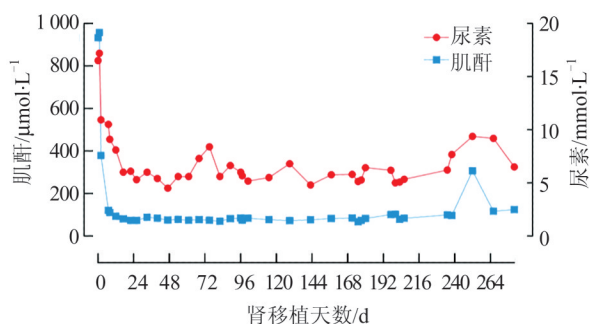
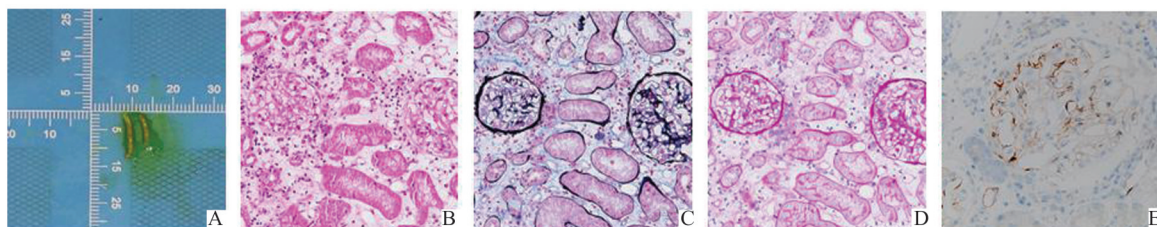


图 2 患者肾移植后肌酐及尿素氮水平

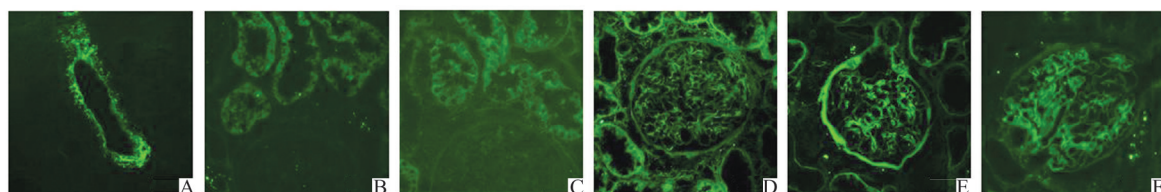
1.3 诊疗经过 在使用哌拉西林-他唑巴坦治疗抗感染后,患者症状无明显好转,排除其他感染原因后,行移植肾活检(图 3A)。移植肾活检组织内未见肾小球呈球性硬化,肾小球内未见明显血栓和红细胞淤积,未见明显肾小球毛细血管袢系膜基质增生和小球内系膜基质节段性硬化,未见小球双轨样改变,可见 1 只肾小球毛细血管攀内淋巴细胞淤

积,并未浸润为小球炎,未见动脉内膜炎及动脉内膜增生改变,肾组织间质内可见淋巴细胞浸润及零星轻微的萎缩肾小管炎,肾间质可见明显的水肿,间质结构稀疏,淋巴细胞浸润,间质炎表现,间质中间的小静脉可见明显静脉内膜炎,可见明显管周毛细血管炎改变,管周毛细血管内聚集淋巴细胞(图 3B)。马松染色(Masson stain, MS)和过碘酸六胺银染色(periodic acid-silver methenamine, PASM)中未见肾小球基底膜显著嗜复红物质沉积(图 3C);过碘酸雪夫染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)未见肾小球基底膜增厚或断裂(图 3D);免疫组化可见肾小球内 C4d 沉积(图 3E),考虑急性活动性 T 细胞介导的排斥反应 II B 级合并急性抗体排斥反应。同时,免疫荧光显示 C3c、C1q 在血管内膜沉积, C4c 未见沉积。在肾小球系膜区观察到 IgG、IgA、IgM 的线性沉积(图 4)。电镜显示毛细血管基底膜增厚(530~610 nm),部分足突消失,系膜增生,少见电子致密沉积(图 5)。患者最终诊断为混合性排斥反应合并 IgA 肾病复发。予以静脉注射免疫球蛋白 $1.5 g \cdot kg^{-1}$, 增加霉酚酸钠使用浓度(从 $720 mg \cdot d^{-1}$ 增加到 $1080 mg \cdot d^{-1}$),并监测他克莫司水平(图 6)。1 周后患者退烧,蛋白尿阴性,血清肌酐降至 $96.7 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。



A. 活检肾组织肉眼观;B. HE 染色;C. MS+PASM 染色;D. PAS 染色;E. 免疫组化:补体片段 4d(C4d)。

图 3 肾移植术后 7 个月移植肾病理活检



A. C1q; B. C3c; C. C4c; D. IgG; E. IgA; F. IgM。

图 4 肾移植术后 7 个月移植肾病理免疫荧光染色

2 讨论

2.1 IgA 肾病的复发 肾移植术后 IgA 肾病复发因其特殊的免疫抑制状态及合并排斥反应等因素,其病理表现相较于普通人群的 IgA 肾病更为复杂多

样,导致其移植物功能丧失风险也更高^[7]。目前,关于肾移植后 IgA 肾病复发的诊断标准尚未统一:部分研究^[8]仅依据移植肾活检标本中肾小球 IgA 沉积物即定义为复发,而另一些研究^[6]则采用更为严格的标准,要求同时具备尿液异常(蛋白尿和/或镜下

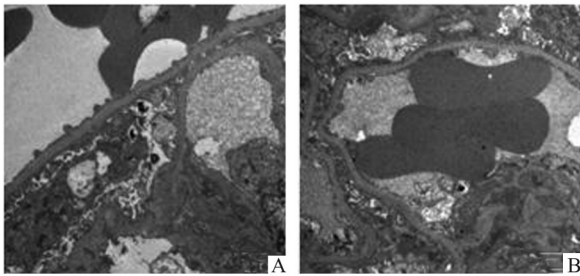


图5 肾移植术后7个月移植肾电镜图像

注:图中A、B图放大倍数依次为 $\times 1\,500$ 和 $\times 1\,200$ 。

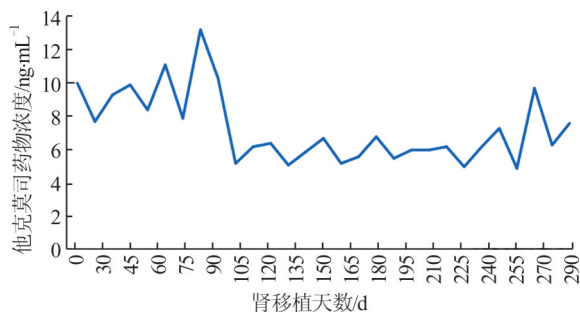


图6 他克莫司药物浓度

血尿)及组织学改变,这种诊断标准的差异直接导致了不同研究中复发率的显著差异。在组织病理学诊断方面,移植肾小球病(transplant glomerulopathy, TG)的诊断主要依据光学和/或电子显微镜下观察到的肾小球基底膜重复或多层改变,且不伴有免疫沉积^[9]。根据Banff标准,至少一个肾小球毛细血管基底膜出现“双轨”改变即可诊断TG^[3]。而TG合并IgA肾病的诊断则需同时满足以下条件:符合TG的诊断特征,肾小球系膜区存在显性IgA免疫复合物沉积的免疫病理学证据,以及基底膜系膜区或壁区出现电子致密物沉积的电镜证据^[1, 6, 10]。

在本报告中,该患者检验结果发现蛋白尿及血尿,同时肾组织活检免疫荧光可见肾小球系膜IgA免疫复合物沉积(图4),电镜显示毛细血管基底膜增厚(530~610 nm),部分足突消失,系膜增生,系膜区偶见少量电子致密物沉积,管周毛细血管基膜分为2~4层(图5),符合IgA肾病复发的临床表现和病理学特征。

目前,移植后IgA肾病复发的具体机制尚未完全阐明,但已有研究证实年龄^[11]、性别^[12-13]、扁桃体切除^[13]、小管间质炎症^[14]、补体片段4d(complement component 4d, C4d)的沉积^[15]和人类白细胞抗原(human leukocyte antigens, HLA)等位基因亚型^[12]等是其复发的危险因素。此外,对于复发性IgA肾病的组织学和临床严重程度的评估,以及治疗时机和

方案的选择,目前仍缺乏统一标准^[16]。由于尚无针对IgA肾病复发的既定治疗方法,本病例未针对IgA肾病复发进行特殊治疗,仅通过抑制排斥反应改善临床症状,因为患者依从性问题,拒绝再次行移植肾活检,目前仍不确定是否存在IgA肾病的缓解,需要长期随访监测目标提供临床证据。

2.2 混合性排斥反应 此外,该患者可见明显移植后排斥反应的相关病理特征。该患者的病理检查结果呈现出显著的移植后排斥反应特征。根据国际公认的诊断标准,T细胞介导的排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)的组织学诊断需满足以下条件:单个核间质细胞浸润至少累及25%的正常实质,且非萎缩性小管基底膜内单个核细胞数量超过4个^[17]。本病例中,患者病理检查显示典型的淋巴细胞小管炎,这是TCMR最具特异性的病理改变之一。结合病理染色结果,该患者活检考虑为急性活动性T细胞介导的排斥反应ⅡB级。

从发病机制来看,适应性免疫系统的激活在TCMR的发生发展中起着核心作用,这一过程可分为三个关键环节:首先,同种异体抗原的呈递启动免疫识别;其次,T细胞被激活并启动免疫应答;最后,T细胞增殖分化为效应亚群。具体而言,受者免疫系统中的抗原提呈细胞通过识别和呈递移植抗原,激活CD4⁺T细胞介导的迟发型超敏反应性炎症,进而引发排斥反应。同时,细胞毒T细胞(CD8⁺T细胞)通过直接接触靶细胞和释放淋巴毒素等机制发挥细胞毒作用,导致免疫损伤^[18]。这一复杂的免疫过程涉及多种免疫细胞、炎症细胞及细胞因子的协同作用,因此更准确的表述应为细胞性排斥反应。在本病例中,我们观察到患者外周血总T细胞和细胞毒性T细胞数量显著增加,这一现象可能加速了TCMR的进展。

值得注意的是,患者病理检查同时显示明显的管周毛细血管炎、间质水肿及静脉内膜炎,提示需明确是否存在抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMBR)的参与。AMBR作为肾移植后移植植物功能障碍和移植植物丧失的主要原因^[19],其移植失败的风险显著高于无排斥反应的患者^[20],因此,早期识别和及时干预至关重要。根据最新的Banff分类标准,ABMR诊断依赖于三个条件:(1)ABMR活性或慢性的组织学证据,(2)抗体与供体血管内皮当前/近期相互作用的证据,(3)DSA的血清学证据^[3]。ABMR损伤主要累及移植肾脏内广泛的微血管床内皮细胞,其特征性病理改变为微

血管炎症(microvascular injury, MVI), MVI病变主要表现为肾小球炎和肾小管周毛细血管炎^[21]。最新一项全球多中心队列研究^[20]提出, 同种异体肾脏移植的微血管炎症包括不同的表型, 这些表型具有不同的疾病进展和移植结果。该研究建议在临床实践中采用额外的排斥表型来标准化异体肾移植的诊断。此外, 也有研究^[18, 22-23]提出, 无创血液和尿液生物标志物有助于排斥反应和其他并发症的早期微创诊断, 在肾移植患者的术后管理方面具有重要的前景, 不过这些方法尚未在临床广泛开展。在该病例中, 根据Banff分类, 患者病理显示: 可疑肾小球炎, 中至重度肾小管周毛细血管炎, 但由于患者存在急性TCMR, 单独的肾小管周毛细血管炎不足以诊断MVI, 必须同时存在肾小球炎, 考虑到活检的假阴性可能, 我们随后检测了免疫组化C4d, 阳性结果证实了抗体与血管内皮细胞相互作用的组织学证据, 随后在患者血液中检测到新生DSA, 综合以上证据, 最终确诊该患者存在活动性ABMR。

DSA, 无论是预先形成的还是重新形成的, 都是预测肾移植不良预后的关键生物标志物^[24], 高滴度DSA与补体激活和严重的移植物损伤相关^[25]。在该患者中, 移植术前DSA为阴性, 移植后DSA检测为阳性。研究^[26-28]显示, 新生DSA发生在13%~30%的肾移植受者中, 并与ABMR以及移植肾小球病变相关。最近的研究^[29]旨在通过采用高分辨率HLA基因分型等先进技术来提高DSA的评估。这种方法提供了供体特异性抗HLA抗体的精确鉴定, 并最大限度地降低了DSA错误分类的风险。HLA基因分型准确性的提高可以显著改善风险分层, 并有助于更好地理解移植排斥机制。根据STAR 2017指南, 抗HLA抗体检测应使用固相法进行, 必须涵盖所有主要的HLA I类和II类位点, 包括HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DRB3/4/5、-DQA1/DQB1和-DPA1/DPB1^[30]。其中, II类DQ抗体是最常见和最难消除的, 通常需要高水平的免疫抑制^[31]。该患者DSA:DQ7异常升高, 因此我们使用免疫球蛋白以中和新生DSA。尽管移植后该患者血清B细胞计数较低, 但由于先前的致敏或记忆B细胞, ABMR仍可能发生, 这突出了免疫反应的复杂性^[32]。

针对患者IgA肾病复发伴混合性排斥反应的诊断, 鉴于其血液中高滴度DSA的存在, 我们优先采取针对ABMR的治疗策略以缓解临床症状。目前, 急性ABMR的常规治疗方案主要包括血浆置换、静

脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗以及新型药物如硼替佐米、艾库组单抗和达雷木单抗等^[33-36]。然而, 这些治疗手段在阻止免疫细胞浸润和移植物损伤方面仍存在局限性^[37]。本病例中, 患者在接受免疫球蛋白治疗后, 尽管临床症状有所改善, 但血液中DSA滴度仍维持在较高水平, 这一现象凸显了当前ABMR治疗策略的不足, 提示该领域仍需进一步探索和完善。

2.3 IgA肾病与免疫排斥反应 LLOYD等^[38]鉴定了12例免疫复合物肾小球病变患者, 发现这些患者中排斥反应的发生率很高, 其中ABMR占67%, TCMR占33%, DSA阳性占63%, 基于这种高发生率的排斥反应, 他们假设同种免疫可能是一些非膜性新生免疫复合物沉积的潜在机制。GRAU等^[39]提出对非HLA抗原和其他肾小球成分的异体抗体的形成可能是移植肾小球疾病动物模型中免疫沉积的可能机制。CHIN等^[40]的队列研究中同样发现在免疫复合物肾小球病变患者中, 免疫排斥的患病率很高, 其中ABMR占45%, 提出了在移植肾小球病变的一部分病例中伴有肾小球免疫复合物沉积的可能性, 这些研究说明移植后肾小球病变与排斥反应产生的抗体相关, 移植排斥反应产生的抗体可能与IgA肾病患者体内半乳糖缺陷型IgA1结合形成免疫复合物在系膜区沉积, 从而导致IgA肾病的复发。

需要谨慎的是, ABMR引起的肾小球病变与其他自身免疫性或感染相关的肾小球疾病之间的组织学特征存在重叠, 因此在诊断中需要加以鉴别。同时, 由于大部分IgA肾病的复发并无临床症状, 而发生排斥反应时, 出现如该患者类似的发热等症状, 患者行移植肾穿刺活检的可能性增加, 从而增加了IgA肾病复发的检出率, 增加了选择偏倚, 这也提示排斥反应可能并不是IgA肾病的附带现象。一方面, 对于该类疾病的相关发病机制仍不明确, 另一方面, 受限于临床研究的病例数量和纳入病例的偏倚误差, 这一患者群体的诊断尤为困难, 仍需进一步研究。

总之, 本研究报告1例肾移植后7个月出现不明原因发热的患者, 其肾活检显示混合性排斥反应, 并伴有IgA肾病的复发。患者接受强化免疫抑制和静脉注射免疫球蛋白治疗, 临床症状得到改善。尽管接受了治疗, 患者的DSA水平仍然升高, 并没有延迟或阻止抗体介导的补体损伤。这说明移植器官已经发生了不可逆的组织损伤, 明显降低了移植物的存活率。该病例强调了诊断具有复杂

病理变化且临床表现不明显的病人时,会增加误诊或延误诊断的风险,也为未来基础研究和临床研究提供了新的思路和方向。鉴于目前治疗的局限性和患者移植后衰竭的高风险,长期随访以及定期活检对于有效地管理和监测其病情至关重要。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LIONAKIS S, PANAGIOTELLIS K, MELEXOPOULOU C, et al. The clinical course of IgA nephropathy after kidney transplantation and its management[J]. *Transplant Rev*, 2017, 31(2): 106-114.
- [2] MAYRDORFER M, LIEFELDT L, OSMANODJA B, et al. A single centre in-depth analysis of death with a functioning kidney graft and reasons for overall graft failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(8): 1857-1866.
- [3] NAESENS M, ROUFOSSE C, HAAS M, et al. The Banff 2022 kidney meeting report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(3): 338-349.
- [4] CHAUVEAU B, COUZI L, MERVILLE P. The microscope and beyond: Current trends in the characterization of kidney allograft rejection from tissue samples[J]. *Transplantation*, 2025, 109(3): 440-453.
- [5] PARAJULI S, AZIZ F, GARG N, et al. Histopathological characteristics and causes of kidney graft failure in the current era of immunosuppression[J]. *World J Transplant*, 2019, 9(6): 123-133.
- [6] 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.
- [7] ENGEN R M, BARTOSH S M, SMITH J M, et al. Risk for graft loss in pediatric and young adult kidney transplant recipients due to recurrent IgA nephropathy[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(1): 37-45.
- [8] ODUM J, PEH C A, CLARKSON A R, et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc*, 1994, 9(3): 309-312.
- [9] KIKIĆ Ž, ADAM B A, BUXEDA A, et al. Quantitative scoring of progression in transplant glomerulopathy using digital pathology may be superior to Banff cg scoring[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 365-377.
- [10] COPPO R, TROYANOV S, BELLUR S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 828-836.
- [11] NIJIM S, VUJJINI V, ALASFAR S, et al. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(8): 2689-2694.
- [12] LI Y, TANG Y M, LIN T, et al. Risk factors and outcomes of IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277017.
- [13] DI VICO M C, MESSINA M, FOP F, et al. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation and steroid withdrawal[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(4): e13207.
- [14] RODRIGO E, QUINTANA L F, VÁZQUEZ-SÁNCHEZ T, et al. Tubulo-interstitial inflammation increases the risk of graft loss after the recurrence of IgA nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(1): sfad259.
- [15] ALKAFF F F, UFFING A, TILLER G, et al. C4d, rather than C3d and C5b-9, is associated with graft loss in recurrent IgA deposition after kidney transplantation[J]. *Am J Nephrol*, 2024, 55(6): 690-699.
- [16] HAAS M. Variability in diagnosis and treatment of recurrent IgA nephropathy in kidney transplants: Results of surveys of renal pathologists and nephrologists[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11): 2486-2487.
- [17] RUSH D N, GIBSON I W. Subclinical inflammation in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(6): e139-e145.
- [18] CUCCHIARI D, PODESTÀ M A, PONTICELLI C. Pathophysiology of rejection in kidney transplantation[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024, 20(12): 1471-1481.
- [19] ARANA C, HERMIDA E, ROVIRA J, et al. Antibody-mediated rejection diagnosed in early protocol biopsies in high immunological risk kidney transplant recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(3): 577-587.
- [20] SABLIK M, SANNIER A, RAYNAUD M, et al. Microvascular inflammation of kidney allografts and clinical outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(8): 763-776.
- [21] CALLEMEYN J, AMEYE H, LERUT E, et al. Revisiting the changes in the Banff classification for antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(7): 2413-2423.
- [22] WESTPHAL S G, MANNON R B. Biomarkers of rejection in kidney transplantation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2025, 85(3): 364-374.
- [23] LEBRAUD E, ELOUDZERI M, RABANT M, et al. Microvascular inflammation of the renal allograft: A reappraisal of the underlying mechanisms[J]. *Front Im-*

- munol, 2022, 13: 864730.
- [24] ZHANG R B. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(1): 182-192.
- [25] LOUPY A, LEFAUCHEUR C, VERNEREY D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival[J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1215-1226.
- [26] SÜSAL C, WETTSTEIN D, DÖHLER B, et al. Association of kidney graft loss with *de novo* produced donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies detected by single antigen testing[J]. Transplantation, 2015, 99(9): 1976-1980.
- [27] GUIDICELLI G, GUERVILLE F, LEPREUX S, et al. Non-complement-binding *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies and kidney allograft survival[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(2): 615-625.
- [28] WIEBE C, GIBSON I W, BLYDT-HANSEN T D, 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.
- [29] HUANG Y P, DINH A, HERON S, et al. Assessing the utilization of high-resolution 2-field HLA typing in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2019, 19(7): 1955-1963.
- [30] 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.
- [31] MA J, PATEL A, TINCKAM K. Donor-specific antibody monitoring: Where is the beef? [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(5): 317-325.
- [32] BAERT L, MAHMUDUL H M, STEGALL M, et al. B cell-mediated immune regulation and the quest for transplantation tolerance[J]. Transplantation, 2024, 108(10): 2021-2033.
- [33] HUANG E, MALDONADO A Q, KJELLMAN C, et al. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2022, 22(3): 691-697.
- [34] MAYER K A, SCHREZENMEIER E, DIEBOLD M, et al. A randomized phase 2 trial of felzartamab in antibody-mediated rejection[J]. N Engl J Med, 2024, 391(2): 122-132.
- [35] KITTLESON M M, PATEL N, CHANG D H, et al. Eculizumab for antibody-mediated rejection in heart transplantation: A case-control study[J]. Clin Transplant, 2021, 35(12): e14454.
- [36] DE NATTES T, KAVERI R, FARCE F, et al. Daratumumab for antibody-mediated rejection: Is it time to target the real culprit? [J]. Am J Transplant, 2023, 23(12): 1990-1994.
- [37] LOUIS K, TABIB T, MACEDO C, et al. High-dimensional profiling of immune responses to kidney transplant reveals heterogeneous T helper 1 and B cell effectors associated with rejection[J]. Am J Transplant, 2025, 25(4): 706-719.
- [38] LLOYD I E, AHMED F, REVELO M P, et al. *De novo* immune complex deposition in kidney allografts: A series of 32 patients[J]. Hum Pathol, 2018, 71: 109-116.
- [39] GRAU V, ZEUSCHNER P, IMMENSCHUH S, et al. Immune complex-type deposits in the fischer-344 to lewis rat model of renal transplantation and a subset of human transplant glomerulopathy. [J]. Transplantation, 2016, 100(5): 1004-1014.
- [40] CHIN K K, CHARU V, O'SHAUGHNESSY M M, et al. Histologic case definition of an atypical glomerular immune-complex deposition following kidney transplantation[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(5): 632-642.

(2025-01-20 收稿)
编辑 袁 靓