

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.11.1284

· 综述 ·

抗体介导的排斥反应在器官移植中的研究进展

刘浩, 宋少华, 杨璟辉, 倪之嘉, 傅志仁*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院器官移植科, 上海 200003

[摘要] 器官移植是各种终末期疾病的最终治疗手段, 新型免疫抑制剂的应用使细胞性排斥反应得到有效控制, 而体液性排斥反应即供体特异性抗体介导的排斥反应仍是造成移植失败甚至受体死亡的重要因素。抗体介导的排斥反应在超急性排斥反应和慢性排斥反应的发生、发展中起着重要作用, 但目前医学界对抗体介导的排斥反应的认识还很有限。本文就抗体介导的排斥反应的发生机制、检测与治疗等方面进行综述。

[关键词] 器官移植; 供体特异性抗体; 体液性排斥反应; 抗体介导的排斥反应; 发生机制; 检测; 治疗

[中图分类号] R 392.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)11-1284-06

Antibody-mediated rejection in organ transplantation: research progress

LIU Hao, SONG Shao-hua, YANG Jing-hui, NI Zhi-jia, FU Zhi-ren*

Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Organ transplantation is the ultimate treatment for various end-stage diseases, and cellular rejection has been effectively controlled due to the application of new immunosuppressants. However, humoral rejection, that is, the rejection mediated by donor-specific antibodies, is still an important factor leading to graft failure or even death of recipients. Antibody-mediated rejection plays a significant role in the development and progression of hyperacute rejection and chronic rejection, but the understanding is still limited in the medical community. This article reviews the mechanism, detection and treatment of antibody-mediated rejection.

[Key words] organ transplantation; donor-specific antibody; humoral rejection; antibody-mediated rejection; mechanism; detection; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(11): 1284-1289]

器官移植术后的排斥反应仍是医学界面临的难题, 随着各种免疫抑制剂的应用, 移植术后的排斥反应得到了有效控制。这些免疫抑制剂主要针对T细胞介导的排斥反应, 因为既往认为细胞性排斥反应是移植物发生排斥的直接原因, 然而临床数据发现器官移植术后即使应用了足量的T细胞免疫抑制仍然有排斥反应发生。1968年, Morris等首次报道肾移植排斥前后受体血清内存在抗体, 即供体特异性抗体(donor-specific antibody, DSA), 随后导致由抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR), 并对移植物功能的丢失甚至移植失败产生重要影响^[1], 全面了解AMR有助于减少器官移植术后排斥反应的发生。

1 AMR的发生机制

1.1 DSA的分类和产生 根据移植前后存在的时间点DSA可以分为2种: 预存DSA和新生DSA。前者多见于多次妊娠、多次输血、人工血液透析或感染过与供体人类淋巴细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)有交叉反应的细菌或病毒的患者, 这些患者移植术后容易发生超急性AMR^[2]。因此早期认为预存DSA对移植绝对有害, 甚至是移植的禁忌证。近年的研究表明, 低水平的预存DSA并不影响移植手术的安全进行, 除了在随访期间进行更密切的抗体监测外无须任何特殊干预, 但是文献均支持新生DSA与AMR的不

[收稿日期] 2020-05-07 [接受日期] 2020-12-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81801590, 81970563)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81801590, 81970563).

[作者简介] 刘浩, 博士生, 住院医师。E-mail: haoliu6@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886809, E-mail: zhirenf@smmu.edu.cn

良预后密切相关^[3]。既往认为 DSA 主要是针对供体 HLA 的抗体或 ABO 血型系统抗原的抗体^[4]，但研究发现针对供体器官表达的其他分子的抗体也在损害移植器官中发挥了重要作用，例如抗内皮细胞抗体、抗主要组织相容性复合物 I 类多肽相关序列 A (major histocompatibility complex class I polypeptide-related chain A, MICA) 与抗主要组织相容性复合物 I 类多肽相关序列 B (major histocompatibility complex class I polypeptide-related chain B, MICB) 抗体、抗基底膜聚糖抗体、抗血管紧张素 II 受体 1 型抗体和抗内皮素 A 受体 (endothelin A receptor, ETAR) 抗体^[5-8]等，一般被称为“非 HLA 抗体”。

非 HLA 抗体在移植中一般指的是自身反应性抗体和同种异体反应性抗体，其特异性针对 HLA 以外的靶点。动物模型研究和临床数据表明，炎症环境、抗原表达的增加及通过翻译后修饰形成的新抗原有助于非 HLA 抗体的形成，随后对移植物造成损伤^[9]。当 HLA 抗体和非 HLA 抗体同时存在时受体预后更差，提示这些抗体可能存在相互作用，导致损伤加重^[10]。

1.2 B 细胞的作用 AMR 主要由 B 淋巴细胞参与，B 细胞识别的抗原包括 T 细胞依赖抗原 (T cell-dependent antigen, TD-Ag) 和 T 细胞非依赖抗原 (T cell-independent antigen, TI-Ag)。B 细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 主要包括膜结合型 IgM 和膜结合型 IgD，由 2 条重链和 2 条轻链连接而成。BCR 可直接识别 TI-Ag，如天然的蛋白质抗原、多糖或脂类抗原。事实上在器官移植中抗原多为 TD-Ag，B 细胞对 TD-Ag 的应答还需要 Th 细胞等因素的辅助^[11]。在这一过程中，B 细胞结合并内吞抗原后加工处理成抗原肽 - 主要组织相容性抗原 (major histocompatibility antigen, MHC) II 类分子复合物，然后提呈给抗原特异性的 Th 细胞识别，随后活化的 Th 细胞通过 CD40L 与 B 细胞上的 CD40 结合，为 B 细胞的增殖和分化提供共刺激信号^[11-13]。此外，在生发中心中存活下来的 B 细胞，其中一些分化为短寿命或长寿命的浆细胞并分泌抗体，而另一些分化为记忆性 B 细胞，当相同抗原再次进入机体时记忆性 B 细胞迅速分化成长寿浆细胞和短寿浆细胞，分泌大量特异性抗体^[14]。越来越多的证据表明，记忆性 B 细胞在 AMR 中发

挥重要作用，尤其在慢性 AMR 中，免疫抑制不足时持续活化的记忆性 B 细胞会导致 DSA 进行性形成^[12,15-16]。

1.3 AMR 损伤机制 AMR 对移植器官的影响主要通过 2 种途径：补体依赖途径和非补体依赖途径。在第一种情况下，通过一系列蛋白水解步骤激活补体级联反应，导致内皮细胞表面由抗凝状态变为促凝状态，并形成膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC)^[17]。MAC 由细胞膜上的一系列小孔组成，会导致细胞死亡，从而影响血管的完整性。补体级联反应的进一步激活与分裂产物如 C3a 和 C5a 等的释放有关，这些分裂产物也被称为过敏性休克素，是肥大细胞脱颗粒和炎症的潜在诱因^[18]。此外，活化的补体可导致中性粒细胞、巨噬细胞和炎症因子的聚集，进一步破坏周围组织，最终在 AMR 损伤的器官中形成主要以血栓和出血性损伤为特征的组织病理^[19]。

抗体也可以通过不依赖于补体的途径直接导致组织损伤，如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[11]。在这种情况下，自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞与靶细胞上的相应抗原表位结合，然后激活效应细胞发生一系列反应，如巨噬细胞会释放一氧化氮、活性氧和 TNF- α 等物质，从而造成组织损害。

2 AMR 的检测和诊断

2.1 DSA 的检测 HLA 抗体的检测是诊断 AMR 的主要指标之一，抗 HLA 抗体检测经历了补体依赖的细胞毒实验 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)、ELISA、流式细胞术交叉配型 (flow cytometry crossmatch, FCXM) 和免疫磁珠液相芯片技术的发展。

多年来 CDC 一直是检测 HLA 抗体的经典方法，受体血清中存在的抗体与淋巴细胞表面表达的 HLA 抗原结合形成免疫复合物，加入补体后导致细胞裂解。裂解的细胞被荧光活性染料染色，然后用群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 水平体现受体免疫情况^[20]。此方法可识别高浓度的 HLA 抗体，但灵敏度较差。

ELISA 法由于操作复杂、耗时长等原因已被大多数移植免疫中心弃用。

Luminex 技术是一种从流式技术发展而来、基于高通量平台对 DSA 进行检测的微球分析法。在肾脏和心脏移植中,通过 Luminex 技术对 DSA 的研究使排斥反应检测甚至抗排斥治疗效果的监测成为可能^[21-22]。Luminex 技术的抗体筛选是通过一组含有不同荧光色素并包被特异性 HLA 的聚苯乙烯微球进行的。将受体血清添加到微球和抗 HLA 抗体的混合物中,如果存在 HLA 抗体则会与包覆在微球上的特定抗原结合,然后加入藻红蛋白偶联的抗人 IgG 抗体。通过使用特异性的微球可以很容易地区分 I 类和 II 类 HLA 抗体,并且通过制造商的设计可以将同型检测局限于 IgG,特异性的精确可以通过使用 1 个微球只结合一种独特的 HLA 的方法来实现。Luminex 技术不仅可以检测 HLA 抗体,也可以检测种类繁多的非 HLA 抗体。但 Luminex 技术也存在诸多限制,不同批号的试剂或者同批号但生产批次不同的试剂都会影响检测结果,此外 Luminex 技术对实验条件要求严格,对检测人员要求较高^[23]。

2.2 记忆性 B 细胞的检测 对 DSA 的单独评估不能完全说明在不同器官移植环境中发生的完整的体液免疫反应,且 DSA 种类繁多,抗体检测难以做到滴水不漏。由于记忆性 B 细胞在 AMR 中发挥着重要作用,因此追踪和检测记忆性 B 细胞也逐渐成为研究焦点^[24]。多色流式细胞术已被广泛应用,基于 B 细胞表面的标志物 (CD19、IgD、CD38 和 CD27) 可对所有 B 细胞亚群进行计数,但是特异性不高,后来逐渐发展为以 MHC-四聚体为基础的流式细胞技术^[25]。与之前的技术不同,该方法可以通过特异性的 BCR 对与 HLA 分子结合的 B 细胞进行定量和分类,并以抗原特异性的方式提供表型信息^[26-27]。然而,并不是所有识别的记忆性 B 细胞都会转化成抗体分泌细胞,因此会提高实验结果^[28]。

一种基于酶联免疫斑点试验的定量检测记忆性 B 细胞的方法也逐渐被采用,此方法可以在单细胞水平检测出产生 HLA 抗体的 B 细胞,但在处理低浓度的抗体免疫反应时存在局限性^[29]。

新一代高通量测序的出现为大规模的抗体鉴定和检测提供了可能,该技术已经广泛应用于疫苗学、自身免疫、感染和癌症等领域^[30]。每个 B 细胞在发育过程中表达的单一抗原具有特异性,因此在单细胞水平可以检测到单个记忆性 B 细胞表面

表达的成对链的全长序列,这种高保真度分析是抗体库的关键^[31]。新一代测序方法为抗体家族的生物信息学鉴定、克隆扩增和 DSA 的重组表达打开了大门,可用于研究其致病机制。

2.3 病理学检测 病理学穿刺检查和 C4d 沉积仍然在 AMR 诊断中占据重要位置。1993 年,Feucht 等^[32]发现特异性沉积于肾小管周毛细血管的 C4d 可用于检测 AMR,从而开创了 AMR 诊断的新标准。C4d 是 C4 在激活补体的经典途径过程中产生的分裂产物,如今在肾脏和心脏移植中清晰的组织学特征和 C4d 沉积是公认的诊断 AMR 的可靠依据^[33]。越来越多的研究表明,在循环 DSA 阳性受者中 C4d 阴性者移植肾功能和存活率优于 C4d 阳性者,也提示 C4d 是临床相关 AMR 损伤的标志物^[34]。然而 C4d 作为 AMR 的一个标志物也有诸多局限性,比如敏感性不高, C4d 阴性的 AMR 情况也越来越多^[35]。随着非 HLA 抗体的作用越来越受到重视, C4d 沉积已经不再是心^[36]、肺^[37]、肾^[38]移植中 AMR 诊断的必要条件。最近的 Banff 2019 肾移植会议强调:在 DSA 和 C4d 检测缺失的情况下,微血管炎症反应对于 AMR 诊断具有重要意义^[39]。

目前临床上一般将 DSA、记忆性 B 细胞的检测及移植器官穿刺标本的病理学特征等结合起来对 AMR 进行综合判断,以提高诊断的正确率。

3 AMR 的治疗

AMR 防治方法主要包括去除已经存在或新生的抗体、清除或抑制抗体生成细胞、延迟或抑制抗体依赖的补体损伤。多种药物或治疗方法的组合已被广泛用于临床 AMR 的治疗,但是治疗效果仍有待进一步研究。

3.1 去除已经存在或新生的抗体 AMR 治疗的主要目的是去除预存或新生的抗体并抑制其再发展和损害。静脉注射 Ig 和血浆置换以减少循环中的 DSA 仍是目前主要的治疗手段, Ig 可以中和、消耗受体血液中的 DSA,是最常用的治疗方法;血浆置换可以快速去除血浆中的抗体及免疫复合物,此外还可去除一些其他的体液因子如补体和细胞因子等,但不能阻止这些物质的再生^[40]。免疫吸附疗法是将高度特异性的抗体与吸附材料结合形成吸附剂,选择性地清除血液中的致病因子,从而达

到净化血液、控制病情的目的。随机试验的结果表明,免疫吸附联合膜过滤在逆转严重的C4d阳性AMR方面有效^[41]。然而因为吸附程度的不确定性等原因,针对HLA抗体的免疫吸附疗法至今没有在AMR治疗中广泛应用。

3.2 清除或抑制抗体生成细胞 B细胞在AMR和慢性移植物功能障碍中的复杂作用及其潜在的生物学过程为AMR的治疗提供了新思路,如抗CD20药物利妥昔单抗可用于减少B细胞^[42]。在一项接受ABO血型不合肾移植患者的回顾性研究中,利妥昔单抗抑制了新生DSA的发展、降低了慢性AMR的发生率^[43]。另外有研究发现,硼替佐米作为蛋白酶抑制剂具有抑制浆细胞的功能,其治疗AMR效果优于利妥昔单抗^[44]。还有研究报道硼替佐米与血浆置换联合使用可有效去除已形成的DSA^[45]。抗胸腺细胞球蛋白已成为致敏患者治疗AMR的标准治疗药物之一,它的主要作用是消耗B细胞或抑制B细胞激活^[46-47]。IgG肽链内切酶是一种新兴的治疗药物,可迅速裂解人IgG,以防止互补依赖的细胞毒性和抗体依赖的细胞毒性,同时下调循环B细胞表面受体,从而抑制记忆性B细胞应答。临床试验发现链球菌IgG内肽酶可用于HLA不相容的肾脏移植治疗^[48]。维持性免疫抑制剂贝拉西普可通过阻断CD28与CD80/CD86共刺激间接抑制B细胞活化。此外,在器官移植中引起AMR的基本上是TD-Ag,意味着体液免疫反应的发生需要T细胞的辅助作用,因此仍然需要使用他克莫司、西罗莫司和环孢素等具有抑制T细胞信号转导作用的药物,间接起到抑制B细胞免疫应答的作用^[49]。

3.3 延迟或抑制抗体依赖的补体损伤 抑制补体活性的药物也引起了很高的关注,如依库珠单抗(eculizumab)是一种C5补体抑制剂,可以抑制C5被C4bC2aC3b(经典途径)或C3bBbC3b(替代途径)分解并形成活性酶形式:C5a和C5b。在一项针对肾移植受者的随机设计的研究中,依库珠单抗在预防AMR发生和治疗上显示出较好的效果^[50]。另外一项II期研究发现,C1酯酶抑制剂Berinert可以有效恢复DSA介导的损伤或防止高致敏受体发生AMR^[51]。此外,还可以应用抗凝剂延迟补体介导的血栓形成,从而减缓损伤。

4 小结与展望

近年来,随着器官移植的快速发展,人们对

AMR的研究和认识有了很大的提高,尤其在AMR检测和诊断方面取得了较大进展,但在治疗方面进展缓慢。AMR的治疗效果总体上不甚理想,尤其是在慢性AMR治疗方面,可能是因为移植器官已经发生了不可逆的组织损伤,导致移植物存活率大大降低;AMR还存在诸多基础问题亟待解决,比如复杂的体液免疫机制及其与细胞免疫之间的关系仍然没有完全阐明。在今后的研究中,如何早期检测和监测DSA、寻找AMR的治疗药物或方法仍是研究的主要方向。新兴的生物和分子治疗方法在治疗AMR方面有很好的前景,未来需要大规模、可靠的临床数据证明其作用。精准医疗在器官移植领域的发展值得关注,可以为每个患者使用不同的组合方法来预防和减轻AMR。此外,完善器官分配系统、加强术前HLA或HLA表位的匹配、避免高度免疫原性的特异性表位错配,这些举措都有望控制DSA产生和AMR发展,改善移植物和患者的预后。

[参考文献]

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植病理学临床技术操作规范(2019版)——肝移植[J]. 器官移植, 2019, 10: 267-277.
- [2] VIONNET J, SEMPOUX C, PASCUAL M, SÁNCHEZ-FUEYO A, COLMENERO J. Donor-specific antibodies in liver transplantation[J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 43: 34-45.
- [3] O'LEARY J G, SAMANIEGO M, BARRIO M C, POTENA L, ZEEVI A, DJAMALI A, et al. The influence of immunosuppressive agents on the risk of de novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients[J]. Transplantation, 2016, 100: 39-53.
- [4] MONTGOMERY R A, COZZI E, WEST L J, WARREN D S. Humoral immunity and antibody-mediated rejection in solid organ transplantation[J]. Semin Immunol, 2011, 23: 224-234.
- [5] BANASIK M, BORATYŃSKA M, KOŚCIELSKA-KASPRZAK K, KAMIŃSKA D, ZMONARSKI S, MAZANOWSKA O, et al. Non-HLA antibodies: angiotensin II type 1 receptor (anti-AT1R) and endothelin-1 type A receptor (anti-ETAR) are associated with renal allograft injury and graft loss[J]. Transplant Proc, 2014, 46: 2618-2621.
- [6] PHILOGENE M C, ZHOU S, LONZE B E, BAGNASCO S, ALASFAR S, MONTGOMERY R A, et al. Pre-transplant screening for non-HLA antibodies: who should be tested?[J]. Hum Immunol, 2018, 79:

- 195-202.
- [7] CARDINAL H, DIEUDE M, BRASSARD N, QI S, PATEY N, SOULEZ M, et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13: 861-874.
- [8] COZZI E, CALABRESE F, SCHIAVON M, FELTRACCO P, SEVESO M, CAROLLO C, et al. Immediate and catastrophic antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient with anti-angiotensin II receptor type 1 and anti-endothelin-1 receptor type A antibodies[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17: 557-564.
- [9] REINDL-SCHWAIGHOFER R, HEINZEL A, GUALDONI G A, MESNARD L, CLAAS F H J, OBERBAUER R. Novel insights into non-HLA alloimmunity in kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2020, 33: 5-17.
- [10] PHILOGENE M C, JACKSON A M. Non-HLA antibodies in transplantation: when do they matter?[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21: 427-432.
- [11] KWUN J, MANOOK M, PAGE E, BURGHUBER C, HONG J, KNECHTLE S J. Crosstalk between T and B cells in the germinal center after transplantation[J]. *Transplantation*, 2017, 101: 704-712.
- [12] KARAHAN G E, CLAAS F H J, HEIDT S. B cell immunity in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 686. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00686.
- [13] KAUFMAN C L, CASCALHO M, OZYUREKOGLU T, JONES C M, RAMIREZ A, ROBERTS T, et al. The role of B cell immunity in VCA graft rejection and acceptance[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80: 385-392.
- [14] KITANO M, MORIYAMA S, ANDO Y, HIKIDA M, MORI Y, KUROSAKI T, et al. Bcl6 protein expression shapes pre-germinal center B cell dynamics and follicular helper T cell heterogeneity[J]. *Immunity*, 2011, 34: 961-972.
- [15] IONESCU L, URSCHER S. Memory B cells and long-lived plasma cells[J]. *Transplantation*, 2019, 103: 890-898.
- [16] KARAHAN G E, CLAAS F H J, HEIDT S. Detecting the humoral alloimmune response: we need more than serum antibody screening[J]. *Transplantation*, 2015, 99: 908-915.
- [17] ROCHA P N, PLUMB T J, CROWLEY S D, COFFMAN T M. Effector mechanisms in transplant rejection[J]. *Immunol Rev*, 2003, 196: 51-64.
- [18] VERSCHOOR A, KARSTEN C M, BROADLEY S P, LAUMONNIER Y, KÖHL J. Old dogs-new tricks: immunoregulatory properties of C3 and C5 cleavage fragments[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274: 112-126.
- [19] COLVIN R B, SMITH R N. Antibody-mediated organ-allograft rejection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 807-817.
- [20] PICASCIA A, GRIMALDI V, NAPOLI C. From HLA typing to anti-HLA antibody detection and beyond: the road ahead[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016, 30: 187-194.
- [21] BOIX F, LLORENTE S, MROWIEC A, EGUIA J, LÓPEZ-HERNÁNDEZ R, BERNARDO M V, et al. Donor specific antibodies median fluorescence intensity levels are the best indicator for monitoring desensitization treatment in kidney transplant[J]. *Urol J*, 2014, 11: 1695-1698.
- [22] MURO M, MOYA-QUILES M R, MROWIEC A. Humoral response in liver allograft transplantation: a review of the role of anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2016, 17: 776-784.
- [23] 袁晓妮. 如何应用Luminex技术做好抗HLA抗体的临床检测[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37: 801-805.
- [24] TORIJA A, FAVÀ A, MENEGHINI M, CRESPO E, BESTARD O. Novel insights into the pathobiology of humoral alloimmune memory in kidney transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25: 15-21.
- [25] NEUMANN B, KLIPPERT A, RAUE K, SOPPER S, STAHL-HENNIG C. Characterization of B and plasma cells in blood, bone marrow, and secondary lymphoid organs of rhesus macaques by multicolor flow cytometry[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97: 19-30.
- [26] KWUN J, OH B C, GIBBY A C, RUHIL R, LU V T, KIM D W, et al. Patterns of *de novo* allo B cells and antibody formation in chronic cardiac allograft rejection after alemtuzumab treatment[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12: 2641-2651.
- [27] PAPE K A, TAYLOR J J, MAUL R W, GEARHART P J, JENKINS M K. Different B cell populations mediate early and late memory during an endogenous immune response[J]. *Science*, 2011, 331: 1203-1207.
- [28] CHEN J, YIN H, XU J, WANG Q, EDELBLUM K L, SCIAMMAS R, et al. Reversing endogenous alloreactive B cell GC responses with anti-CD154 or CTLA-4Ig[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13: 2280-2292.
- [29] BAUER T, JILG W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination[J]. *Vaccine*, 2006, 24: 572-577.
- [30] LUQUE S, LÚCIA M, BESTARD O. Refinement of humoral immune monitoring in kidney transplantation: the role of "hidden" alloreactive memory B cells[J]. *Transpl Int*, 2017, 30: 955-968.
- [31] COX KS, TANG A, CHEN Z, HORTON M S, YAN H, WANG X M, et al. Rapid isolation of dengue-neutralizing antibodies from single cell-sorted human antigen-specific memory B-cell cultures[J]. *MAbs*, 2016, 8: 129-140.
- [32] FEUCHT H E, SCHNEEBERGER H, HILLEBRAND

- G, BURKHARDT K, WEISS M, RIETHMÜLLER G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss[J]. *Kidney Int*, 1993, 43: 1333-1338.
- [33] HULBERT A L, PAVLISKO E N, PALMER S M. Current challenges and opportunities in the management of antibody-mediated rejection in lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23: 308-315.
- [34] SAMPAIO W L, MAZZALI M. C4d deposits in borderline rejection: an early marker for chronic renal dysfunction?[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46: 1710-1712.
- [35] HAAS M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival[J]. *Clin Nephrol*, 2011, 75: 271-278.
- [36] LI F, WEI J, VALENZUELA N M, LAI C, ZHANG Q, GJERTSON D, et al. Phosphorylated S6 kinase and S6 ribosomal protein are diagnostic markers of antibody-mediated rejection in heart allografts[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34: 580-587.
- [37] AGUILAR P R, CARPENTER D, RITTER J, YUSEN R D, WITT C A, BYERS D E, et al. The role of C4d deposition in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18: 936-944.
- [38] ORANDI B J, ALACHKAR N, KRAUS E S, NAQVI F, LONZE B E, LEES L, et al. Presentation and outcomes of C4d-negative antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16: 213-220.
- [39] LOUPY A, HAAS M, ROUFOSSE C, NAESENS M, ADAM B, AFROUZIAN M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting report (I): updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20: 2318-2331.
- [40] KOLONKO A, SŁABIĄK-BŁAŻ N, KARKOSZKA H, WIĘCEK A, PIECHA G. The preliminary results of bortezomib used as a primary treatment for an early acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation—a single-center case series[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9: 529. DOI: 10.3390/jcm9020529.
- [41] BÖHMIG GA, WAHRMANN M, REGELE H, EXNER M, ROBL B, DERFLER K, et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7: 117-121.
- [42] ORANDI B J, LUO X, MASSIE A B, GARONZIK-WANG J M, LONZE B E, AHMED R, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 940-950.
- [43] KOHEI N, HIRAI T, OMOTO K, ISHIDA H, TANABE K. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12: 469-476.
- [44] WOODLE E S, SHIELDS A R, EJAZ N S, SADAKA B, GIRNITA A, WALSH R C, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15: 101-118.
- [45] EVERLY M J, EVERLY J J, TERASAKI P I. Role of proteasome inhibition in sensitized transplant candidates[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 771-774.
- [46] MONTGOMERY R A, LONZE B E, KING K E, KRAUS E S, KUCIRKA L M, LOCKE J E, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 318-326.
- [47] MOHAN S, PALANISAMY A, TSAPEPAS D, TANRIOVER B, CREW R J, DUBE G, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 2061-2071.
- [48] JORDAN S C, LORANT T, CHOI J, KJELLMAN C, WINSTEDT L, BENGTSSON M, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 442-453.
- [49] CHENG E Y. The role of humoral alloreactivity in liver transplantation: lessons learned and new perspectives[J/OL]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 3234906. DOI: 10.1155/2017/3234906.
- [50] MARKS W H, MAMODE N, MONTGOMERY R A, STEGALL M D, RATNER L E, CORNELL L D, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: a randomized trial[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19: 2876-2888.
- [51] VIGLIETTI D, GOSSET C, LOUPY A, DEVILLE L, VERINE J, ZEEVI A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16: 1596-1603.

[本文编辑] 尹茶