

# 中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版)

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 肺移植手术技术日臻成熟,然而急、慢性排斥反应仍严重影响肺移植受者的长期生存率。免疫抑制治疗可以减少肺移植术后排斥反应发生率,但目前免疫抑制方案尚无统一标准。为了进一步规范我国肺移植免疫抑制治疗以及排斥反应诊疗,中华医学会器官移植学分会从肺移植免疫抑制剂应用的基本原则、免疫诱导和维持治疗以及不同类型排斥反应的诊断和处理等方面,制订中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版)。

**【关键词】** 肺移植; 免疫诱导治疗; 免疫抑制维持治疗; 细胞介导排斥反应; 抗体介导排斥反应; 经支气管镜肺活检

## 1 免疫抑制剂应用原则

各移植中心均有不同的免疫抑制治疗经验和方案,但均需遵循免疫抑制剂应用的基本原则。免疫抑制剂基本用药原则是在有效预防排斥反应的前提下,尽可能减少剂量,以期尽量减少药物相关不良反应。具体原则如下。

(1) 目前,实体器官移植术后普遍采用免疫抑制剂联合用药方案,即根据免疫抑制剂的不同作用机制,在增强抗排斥反应作用的同时弥补单药的不足并减少单药剂量,以避免不良反应。

(2) 制订个体化用药方案,即根据不同个体、或同一个体不同时段以及不同个体对药物的反应和耐受性来调整用药种类和剂量。

(3) 由于存在个体内和个体间的药物代谢动力学差异,某些免疫抑制剂需通过监测血药浓度及时调整剂量。

(4) 避免免疫抑制过度,防治因机体免疫功能过度低下所致的感染和肿瘤。

(5) 肺移植术后早期易发生排斥反应,需较高的免疫抑制强度。随着术后时间的延长,维持期应酌情降低免疫抑制强度。

## 2 免疫抑制方案

### 2.1 免疫诱导治疗

免疫诱导治疗是指在移植术前或术中予以强效免疫抑制剂(通常为生物制剂)治疗,目的是降低或调节T细胞对异基因抗原的免疫应答,减少急性排

斥反应的发生风险。目前临床上免疫诱导治疗主要指抗体免疫诱导治疗,即在使用常规免疫抑制剂的基础上,加用抗淋巴细胞球蛋白单克隆抗体或多克隆抗体(一般3~7d)。临床常用的抗体免疫诱导治疗剂包括:以抗淋巴细胞球蛋白为代表的多克隆抗体,以抗CD3<sup>+</sup>T细胞、IL-2受体拮抗剂为代表的单克隆抗体,以及其他进入临床试验阶段的单克隆抗体<sup>[1-2]</sup>。对于高致敏或存在高危因素的受者,如群体反应性抗体阳性、再次移植和出现体液排斥反应等,建议应用免疫诱导治疗。除预防急性排斥反应、增强免疫抑制外,免疫诱导治疗还可作为免疫抑制剂联合应用的一部分,减少免疫抑制维持方案药物剂量和不良反应<sup>[3]</sup>。然而,免疫诱导治疗可能增加严重感染和恶性肿瘤的发生风险,故需谨慎评估后应用。

目前,肺移植免疫诱导治疗常用以下3种免疫抑制剂。(1) IL-2受体拮抗剂:能够抑制活化的T细胞功能,但并不影响T细胞和B细胞数量;主要包括巴利昔单抗(鼠/人嵌合的非耗竭性单克隆抗体),能定向结合IL-2受体 $\alpha$ 链(CD25抗原),阻断T细胞增殖信号的传导,从而预防T细胞增殖及活化。(2) 抗淋巴细胞球蛋白抗体:包括多克隆抗体和单克隆抗体;目前常用的多克隆抗体主要为马或兔抗人胸腺细胞球蛋白(rabbit anti-human thymocyte globulin, rATG)。(3) 阿仑单抗:同时清除T细胞和B细胞,其对T细胞和B细胞的耗竭作用比rATG更强,可长达1年左右。根据国际心肺移植协会(The International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT)注册数据显示,69%的肺移植受者接受了免疫诱导治疗,使用巴利昔单抗、阿仑单抗和rATG的受者比例分别为57%、8%和5%<sup>[4]</sup>。

## 2.2 免疫抑制维持治疗

免疫抑制维持治疗是指术后长期甚至终身采用的免疫抑制治疗。目前肺移植术后常用免疫抑制维持方案包括以下4类药物,分别作用于淋巴细胞活化的不同阶段。(1) CNI: 是目前免疫抑制维持治疗的基础,主要包括环孢素和他克莫司;(2) 细胞增殖抑制剂: 最常用的是麦考酚酸类药物,如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、麦考酚钠肠溶片及硫唑嘌呤;(3) 糖皮质激素: 如甲泼尼龙和泼尼松;(4) 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂: 属于新型抗细胞增殖药物,临床常用的 mTOR 抑制剂主要为西罗莫司和依维莫司。

目前,国内外肺移植术后最常用的免疫抑制维持方案为选择上述药物中的3种联合应用。通过不同种类药物的联合应用,以达到增强免疫抑制效果的同时减少不良反应的目的,同一类药物(如他克莫司和环孢素)因作用机制类似不宜合用。ISHLT 注册数据统计结果显示,肺移植受者术后第1、5年最常用的免疫抑制方案均为他克莫司+MMF+泼尼松<sup>[1]</sup>。但免疫抑制方案绝不是一成不变的,需根据受者年龄、一般状态、药物代谢动力学、免疫抑制剂血药浓度、致敏状态、移植肺功能、排斥反应和其他并发症发生情况以及经济状况等多种因素来制订个体化方案;临床治疗过程中需根据实际情况进行

灵活的药物转换<sup>[5]</sup>。

大多数免疫抑制剂在使用过程中需监测血药浓度,以评估受者免疫状况,避免药物不良反应,并指导抗排斥反应方案调整。目标浓度监测主要包括3项指标:服药后12 h 血药浓度(C<sub>0</sub>)、药时曲线下面积(area under the curve, AUC) 和服药后2 h 血药浓度(C<sub>2</sub>)。CNI 类药物及西罗莫司主要监测 C<sub>0</sub> MMF 主要监测药时 AUC。CNI 目标 C<sub>0</sub> 在肺移植术后早期维持在较高水平,随着时间推移而逐渐降低,出现排斥反应时可适当提升,而出现不良反应、并发感染或恶性肿瘤等情况时应酌情降低。CNI 血药浓度在肺移植术后早期应每周监测1~3次,肝肾功能不全、胃肠道功能障碍(吸收不良和腹泻等)以及用药途径或合并用药改变等情况下需提高监测频率,随着术后时间的推移以及受者病情趋于稳定,可适当延长监测间隔。

此外,需密切关注免疫抑制剂与其他药物之间的相互作用。如三唑类抗真菌药物可不同程度提升 CNI 和西罗莫司的血药浓度(联用泊沙康唑可导致西罗莫司血药浓度显著升高而发生中毒,禁止联用),联用时应注意免疫抑制剂减量,而停用三唑类抗真菌药物时,也应注意增加 CNI 剂量。

肺移植常用免疫抑制剂药理作用、不良反应和用药过程监测指标详见表1。

表1 肺移植常用免疫抑制剂

免疫抑制剂	作用	药理作用	不良反应	监测指标
巴利昔单抗	免疫诱导	抗 CD25 单克隆抗体,与活化 T 细胞上的 IL-2 受体 $\alpha$ 链(CD25 抗原) 特异性结合	少见,偶有过敏反应	无
兔抗人胸腺细胞球蛋白	免疫诱导,治疗排斥反应和慢性移植物失功	多克隆抗体,耗竭 T 细胞,影响 T 细胞活化及其细胞毒功能	白细胞和血小板减少、寒战、发热、呼吸困难、肺水肿、心动过速、低血压、静脉炎、瘙痒、皮疹、血清病和感染等	生命体征、血常规、淋巴细胞绝对值和 CD3 <sup>+</sup> T 细胞计数
阿仑单抗	免疫诱导,治疗排斥反应和慢性移植物失功	抗 CD52 单克隆抗体,与 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞上的 CD52 抗原结合	白细胞和血小板减少、头痛、寒战、发热、呼吸困难、低血压、静脉炎、瘙痒、皮疹和感染	生命体征、血常规和淋巴细胞绝对值
糖皮质激素	免疫诱导,免疫抑制维持治疗	抑制 NF-AT 活性,阻断细胞因子(IL-1、2、3、5、TNF- $\alpha$ 和 INF) 转录,抑制 T 细胞、巨噬细胞分泌细胞因子	高血糖、高血压、高血脂、精神症状、失眠、骨质疏松、股骨头坏死、液体潴留、库欣综合征、伤口愈合迟缓和感染	血糖、血压、血脂和骨密度
他克莫司	免疫抑制维持治疗	阻断 NF-AT 信号转导,从而阻断淋巴因子的基因转录,抑制 T 细胞活化	肾毒性、电解质紊乱(尤其是低血镁和高血钾)、神经毒性、高血糖、高血压、高血脂、血栓性微血管病和感染等	血药浓度(C <sub>0</sub> )、肾功能和电解质
环孢素	免疫抑制维持治疗	阻断 NF-AT 信号转导,从而阻断淋巴因子的基因转录,抑制 T 细胞活化	基本同他克莫司,但略有差异:高血糖发生率低于他克莫司,高血压和高血脂发生率高于他克莫司,还可能发生牙龈增生和多毛等	血药浓度(C <sub>0</sub> 和 C <sub>2</sub> )、尿量、肾功能、电解质、体细胞亚群和手抖情况
吗替麦考酚酯/麦考酚钠肠溶片	免疫抑制维持治疗	非竞争性、可逆性地抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶,从而抑制鸟嘌呤核苷合成,抑制淋巴细胞增殖	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、白细胞减少、血小板减少、贫血、CMV 感染和致畸等	药时 AUC、血常规
西罗莫司	免疫抑制维持治疗	与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白结合,抑制其活性,从而阻断细胞因子驱动的 T 细胞增殖,抑制细胞周期 G <sub>1</sub> 期向 S 期发展	血小板减少、贫血、高脂血症、影响伤口愈合、蛋白尿、肺炎、外周水肿、血栓性微血管病和感染等	血药浓度(C <sub>0</sub> )、肾功能、血脂、血常规和胸部 X 线片

注: NF-AT. 活化 T 细胞核因子; C<sub>0</sub>. 服药后 12 h 血药浓度; C<sub>2</sub>. 服药后 2 h 血药浓度; AUC. 曲线下面积

### 3 排斥反应的诊断和处理

肺移植在实体器官移植中较为特殊,因其与外界环境相通,持续受到环境中感染性或非感染性因素的刺激,这些因素可能改变受者免疫状态,使其更易发生排斥反应<sup>[6]</sup>。排斥反应是受者对同种异体移植肺抗原发生的细胞和/或体液免疫反应,是导致移植肺失功的主要原因,按发生时间分为超急性、急性和慢性排斥反应,也可依据其发病机制分为细胞介导排斥反应以及抗体介导排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)。

1990 年, ISHLT 制订了肺移植排斥反应病理学分类分级,并于 1996 年和 2007 年分别进行了更新,目前仍沿用此分类分级标准详见表 2<sup>[7]</sup>。

#### 3.1 急性细胞介导排斥反应(acute cellular rejection, ACR)

ACR 主要是由 T 细胞识别移植 MHC 而产生,目前被认为是急性排斥反应的主要形式。ACR 可导致急性移植肺失功,也是慢性移植肺失功的高危因素。

(1) 发生时间 ACR 多见于肺移植术后早期,

尤其是术后 3 ~ 12 个月。但在经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)证实的排斥反应病例中, ACR 可发生于术后数年甚至十余年后。因此,不能将时间作为诊断 ACR 的绝对依据。

(2) 临床表现 ACR 临床表现缺乏特异性,难以与感染鉴别。相对典型的临床表现为低氧血症,伴有不同程度的呼吸困难、焦虑及乏力等。

(3) 辅助检查 ①胸部 CT: 相对特异的表现包括双肺磨玻璃影(下叶为主)以及小叶间隔增厚<sup>[8]</sup>;影像学改变可以早于症状的出现和肺功能的改变,但诊断作用有限,不能代替 TBLB。②动脉血气分析: 可表现为动脉血氧分压下降。③快速现场评价(rapid on-site evaluation, ROSE): 通过 TBLB、防污染细胞刷等途径获取标本,以印片或刷片的方式制片,再进行染色和读片;如标本细胞学判读见较多活化的淋巴细胞,提示淋巴细胞参与的炎症反应,要警惕 ACR; ROSE 不能代替 TBLB,但能快速提供临床信息。

(4) 病理检查 移植肺组织活检是诊断 ACR 的金标准, TBLB 是最常用获取组织的方式,诊断与分级标准详见表 2。

表 2 移植肺活检排斥反应诊断与分级标准

分级	组织学表现
A 急性排斥反应	
A0 无排斥反应	正常肺实质,未见单核细胞浸润、出血和坏死的证据
A1 轻微排斥反应	肺实质内可见散在、少发的血管周围单个核细胞浸润,尤其是小静脉周围可见由 2 ~ 3 层小而圆的浆细胞样和转化的淋巴细胞围成的环形带,无嗜酸性粒细胞及内皮炎存在
A2 轻度排斥反应	低倍镜下即可见多处小动、静脉周围单个核细胞围管状浸润,包括小淋巴细胞、活化淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞、巨噬细胞及嗜酸性粒细胞等,但邻近肺泡间隔或肺泡腔未见明显浸润;常见血管内皮下炎症细胞浸润,形成血管内皮炎;血管内皮炎、嗜酸性粒细胞以及同时存在的气道炎症有利于诊断
A3 中度排斥反应	小动、静脉周围可见密集的单核细胞浸润,形成明显的血管内皮炎;嗜酸性粒细胞甚至中性粒细胞常见;炎症细胞常浸润至血管和细支气管周围的肺泡间隔及肺泡腔,间隔扩张,单个核细胞聚集,肺泡腔可出现少许纤维蛋白沉积及小的息肉状机化,但无透明膜形成
A4 重度排斥反应	血管周围、肺间质及肺泡内可见弥漫性单个核细胞浸润,伴随显著的肺泡细胞损伤及血管内皮炎;肺泡腔内有较多坏死脱落的肺泡上皮细胞、巨噬细胞、透明膜形成及中性粒细胞浸润,同时常伴有肺实质坏死、梗死或坏死性血管炎
B 气道炎症	
B0 无气道炎症	无细支气管炎证据
B1R 低级别小气道炎症	支气管黏膜下见少许散在的或形成环状带的单个核细胞浸润,偶可见嗜酸性粒细胞,无上皮损害或上皮内淋巴细胞浸润证据
B2R 高级别小气道炎症	支气管黏膜下可见大量活化的单个核细胞、嗜酸性粒细胞及浆细胞样细胞;黏膜上皮可见坏死、化生或淋巴细胞浸润,甚至形成溃疡或脓性渗出
BX 无法评估	由于取样问题、感染、切片和假象等原因,不能进行评估和分级
C 慢性气道排斥反应(闭塞性细支气管炎)	
C0 无	
C1 有	细支气管黏膜下见致密的嗜酸性透明变性纤维疤痕组织,致管腔部分或全部闭塞(同心或偏心),可能与平滑肌和气道壁的弹力纤维破坏有关,可延伸至细支气管周围间质;远端肺泡腔中的胆固醇肉芽肿和/或泡沫状组织细胞通常与闭塞性细支气管炎有关
D 慢性血管性排斥反应	
	进行性加重的移植血管硬化,肺组织内动、静脉内膜纤维性增生、肥厚致管腔狭窄,单个核细胞浸润,中膜平滑肌往往萎缩,可与闭塞性细支气管炎综合征同时存在;慢性血管性排斥反应经支气管镜肺活检较难发现,常于开胸肺活检中被发现

(5) 治疗 ①ACR 的治疗方案主要为糖皮质激素,但剂量及疗程尚无统一标准;通常建议大剂量甲泼尼龙静脉冲击治疗( $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量 $1\text{ g/d}$ ,连用3 d),之后改为泼尼松口服并逐渐减量至基础水平,级别较低的 ACR 亦可仅予泼尼松口服( $0.5 \sim 1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ );糖皮质激素冲击治疗期间需注意预防感染。②调整免疫抑制方案:如将环孢素转换为他克莫司<sup>[9]</sup>,将硫唑嘌呤转换为麦考酚酸类药物,加用 mTOR 抑制剂等。③重度或糖皮质激素抵抗的 ACR 应尽早给予 rATG 等淋巴细胞清除性抗体。④其他潜在治疗方案:阿仑单抗,可导致抗体依赖性淋巴细胞溶解<sup>[10]</sup>;体外光化学疗法,通过调节 T 细胞免疫来减少排斥反应的发生<sup>[11]</sup>。⑤建议治疗后 4~6 周再次行 TBLB 评估病情,如治疗效果不佳,要警惕急性 AMR 的可能。

### 3.2 AMR

AMR 是由于受者体内抗供者 HLA 和/或非 HLA 抗体导致的排斥反应,是急性排斥反应的另外一种表现形式,可以单独或与 ACR 同时发生,是导致慢性排斥反应和影响受者生存的主要因素之一。

(1) 分型及诊断标准 根据是否存在移植肺功能障碍,将 AMR 分为临床型及亚临床型。临床型 AMR 诊断标准包括:①排除其他原因引起的移植肺功能障碍;②供者特异性抗体(donor-specific antibody,DSA)阳性;③符合 AMR 的组织病理学标准;④组织 C4d 染色阳性。上述 4 项全部符合为确诊,符合 3 项为疑诊,符合 2 项为拟诊。亚临床型 AMR 受者无移植肺功能障碍表现,但存在其他 AMR 证据:①DSA 阳性;②符合 AMR 的组织病理学标准;③组织 C4d 染色阳性。上述 3 项全部符合为确诊,符合 2 项为疑诊,符合 1 项为拟诊<sup>[12]</sup>。

(2) 病理检查 中性粒细胞附壁、中性粒细胞性毛细支气管炎、动脉炎和弥漫性肺泡损伤等病理表现提示 AMR。这些表现是非特异性的,也可能出现于感染、缺血再灌注损伤和机化性肺炎<sup>[12]</sup>,但组织 C4d 染色阳性则支持 AMR 诊断。

(3) 治疗 AMR 的治疗缺乏足够的循证医学证据,目前的治疗策略主要是消耗和减少循环中的 DSA。①血浆置换:可清除循环中的 DSA;②静脉输注丙种球蛋白:可引起 B 细胞凋亡,中和抗体,并可能抑制补体激活<sup>[13]</sup>;③利妥昔单抗:可溶解外周 B 细胞,但不影响淋巴组织中的成熟浆细胞或 B 细胞<sup>[14]</sup>;④硼替佐米:通过消耗浆细胞并导致其凋亡,从而减少 DSA<sup>[15]</sup>;⑤其他单克隆抗体:依库珠单抗

和阿仑单抗<sup>[16]</sup>,用于补救治疗。

### 3.3 慢性排斥反应

慢性排斥反应是慢性移植肺失功的最主要原因。

(1) 发生时间 慢性排斥反应多见于肺移植 1 年后,但在经 TBLB 证实的排斥反应病例中,慢性排斥反应病变可早在术后 3 个月出现。

(2) 临床表现 目前认为,慢性排斥反应主要有两种表型:以慢性小气道阻塞性改变为特征的闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome,BOS)和以限制性通气障碍、周边肺纤维化改变为特征的限制性移植物功能障碍综合征(restrictive allograft syndrome,RAS)。临床表现缺乏特异性,主要是逐渐或快速进展的呼吸困难。

(3) 辅助检查 ①胸部 CT: BOS 可见细支气管空气潴留(马赛克灌注征)和支气管扩张(常见于病情进展者),RAS 可有间质改变和小叶间隔增厚;但影像学的诊断作用有限。②肺功能: BOS 主要表现为阻塞性通气功能障碍,第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV1)相对基线下降 $>20\%$ ,可见小气道功能障碍;RAS 主要表现为限制性通气功能障碍,如用力肺活量(forced vital capacity,FVC)相对基线下降 $>20\%$ ,FEV1/FVC $>0.7$ ,肺总量相对基线下降 $>10\%$ <sup>[17-18]</sup>。

(4) 病理检查 诊断与分级标准详见表 2。

(5) 治疗 总体来说,慢性排斥反应的治疗效果不佳。尤其是 RAS,目前尚无推荐意见,建议采用个体化治疗方案<sup>[19-24]</sup>。①不建议持续使用大剂量糖皮质激素;②调整免疫抑制方案,建议将环孢素转换为他克莫司;③应用阿奇霉素抑制炎症介质,疗程至少 3 个月,但其能否预防慢性排斥反应仍存在争议;④积极检测是否存在胃食管反流并进行治疗,如行胃底折叠术等;⑤环孢素雾化治疗,证据级别低,目前存在争议;⑥体外光化学疗法作为二线治疗选择,可能对 FEV1 逐渐下降、肺泡灌洗液中中性粒细胞计数增多的 BOS 有一定疗效,但对 FEV1 快速下降、肺泡灌洗液中中性粒细胞计数正常的 BOS 以及 RAS 疗效不佳;⑦全淋巴照射做为补救性治疗,有研究表明其可以延缓 BOS 患者的肺功能下降,但仍需大样本研究进一步验证,且因其存在发生严重中性粒细胞减少和肺炎的风险,故应用存在争议;⑧如以上措施均疗效不佳,病情持续进展,则需进行再次肺移植的评估;但 RAS 患者再次移植后也可能在术后早期再次出现 RAS,生存情况较 BOS 患者差。

**执笔:** 吴波(无锡市人民医院);杨航(无锡市人民医院)

**主审专家:** 王辰(中日友好医院,中国医学科学院北京协和医学院);陈静瑜(中日友好医院,无锡市人民医院)

**审稿专家**(按姓氏拼音排序): 车国卫(四川大学华西医院);陈名久(中南大学湘雅二医院);陈文慧(中日友好医院);程才(华中科技大学同济医学院附属同济医院);冯刚(四川省人民医院);韩威力(浙江大学医学院附属第一医院);何文新(同济大学附属上海市肺科医院);胡春晓(无锡市人民医院);巨春蓉(广州医科大学附属第一医院);柯立(中国科学技术大学附属第一医院);孔祥荣(天津市第一中心医院);李辉(首都医科大学附属北京朝阳医院);梁朝阳(中日友好医院);林慧庆(武汉大学人民医院);魏立(河南省人民医院);徐鑫(广州医科大学附属第一医院);叶书高(无锡市人民医院);周敏(无锡市人民医院)

## 参 考 文 献

- Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation [J]. Transpl Int, 2013,26(7):696-703.
- Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, et al. The impact of alemtuzumab and basiliximab induction on patient survival and time to bronchiolitis obliterans syndrome in double lung transplantation recipients [J]. Am J Transplant, 2016,16(8):2334-2341.
- Heidt S, Hester J, Shankar S, et al. B cell repopulation after alemtuzumab induction—transient increase in transitional B cells and long-term dominance of naïve B cells [J]. Am J Transplant, 2012,12(7):1784-1792.
- Corris PA. Induction therapy in lung transplantation? A frustrating message of persisting uncertainty [J]. Am J Transplant, 2016,16(8):2250-2251.
- McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation [J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2018,2018(1):5.
- Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection [J]. J Thorac Dis, 2017,9(12):5440-5457.
- Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection [J]. J Hear Lung Transplant, 2007,26(12):1229-1242.
- Park CH, Paik HC, Haam SJ, et al. HRCT features of acute rejection in patients with bilateral lung transplantation: the usefulness of lesion distribution [J]. Transplant Proc, 2014,46(5):1511-1516.
- Sahrudi K, Estenne M, Corris P, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004,127(4):1126-1132.
- Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2007,7(12):2802-2808.
- Benden C, Speich R, Hofbauer GF, et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience [J]. Transplantation, 2008,86(11):1625-1627.
- Roux A, Levine DJ, Zeevi A, et al. Banff Lung Report: Current knowledge and future research perspectives for diagnosis and treatment of pulmonary antibody-mediated rejection (AMR) [J]. Am J Transplant, 2019,19(1):21-31.
- McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T. Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013,34(3):320-335.
- Bansal SB. Rituximab use in late antibody-mediated rejection [J]. Indian J Nephrol, 2016,26(5):315-316.
- Witt CA, Gaut JP, Yusem RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation [J]. J Hear Lung Transplant, 2013,32(10):1034-1040.
- Yeung MY, Gabardi S, Sayegh MH. Use of polyclonal/monoclonal antibody therapies in transplantation [J]. Expert Opin Biol Ther, 2017,17(3):339-352.
- Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? [J]. J Hear Lung Transplant, 2015,34(5):625-630.
- Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction [J]. J Hear Lung Transplant, 2014,33(2):127-133.
- Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Eur Respir J, 2014,44(6):1479-1503.
- Welsh CH, Wang TS, Lyu DM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: summary for clinicians. Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung transplantation [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015,12(1):118-119.
- Benden C, Haughton M, Leonard S, et al. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction—bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review [J]. J Hear Lung Transplant, 2017,36(9):921-933.
- Yung GL, Craig V. Lung transplantation and extracorporeal photopheresis: The answer to bronchiolitis obliterans? [J]. Transfus Apher Sci, 2015,52(2):162-166.
- Verleden SE, Todd JL, Sato M, et al. Impact of CLAD phenotype on survival after lung retransplantation: a multicenter study [J]. Am J Transplant, 2015,15(8):2223-2230.
- Vos R, Verleden SE, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction: evolving practice [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015,20(5):483-491.

(收稿日期:2019-01-17)

(本文编辑:鲍夏茜)

中华医学会器官移植学分会. 中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版) [J/CD]. 中华移植杂志:电子版, 2019,13(2):94-98.