

# 2016 国际心肺移植协会共识：肺移植术后抗体介导的排斥反应

张稷（编译），吴波，陈静瑜（审校）（南京医科大学附属无锡市人民医院移植中心，江苏 无锡 214023）

在实体器官移植中，供者特异性抗体（donor specific antibodies, DSA）与抗体介导的排斥反应（antibody mediated rejection, AMR）密切相关<sup>[1-2]</sup>。最主要的供体抗原是人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA），HLA 根据其结构和功能分为 HLA-I 类和 II 类。肾移植中关于移植术中 DSA 或术后新生 DSA 与移植植物存活率相关的研究较多<sup>[3-6]</sup>。有时在无症状的患者中新生 DSA 出现或滴度增加，与肺移植同种异体移植植物失功相关<sup>[1,7-8]</sup>。然而关于肺 AMR，过去的文献中并没有一致的定义。

AMR 是一种复杂的病理学、血清学临床过程，在肾脏和心脏同种异体移植植物中被广泛认可，但在肺移植中不明确。这种 B 淋巴细胞和浆细胞产生针对供体肺抗体的免疫激活过程是肺 AMR 的核心。抗原 - 抗体复合物通过补体依赖和非依赖途径产生放大的免疫应答，导致肺组织病理学改变和不同程度的移植植物功能障碍。补体是多功能的受体，是 AMR 适应性免疫的放大调节分子和效应分子<sup>[9]</sup>。

迄今为止，因不同移植中心对 AMR 的定义不同，导致很难比较不同移植中心之间的研究结果和策略。因此，需要一个标准化的定义，便于对现有文献进行解释；诊断具体病例；开发治疗方案；便于对危险因素、发病率、患病率、临床病程和预后进行研究。最重要的是，规范通用术语的定义有助于更好地沟通、收集研究数据、对比治疗方案，最终建立标准化的治疗指南<sup>[10]</sup>。

此次共识的建立，最主要目的是就肺 AMR 的

正式工作定义达成共识；次要目标是提出肺 AMR 的表型，指导临床评估和未来的研究方向。

## 1 AMR 的免疫学

在过去的十年中，实体器官移植 AMR 的主要免疫学进展是敏感性和特异性的 DSA 固相检测方法，这能更好地理解同种异体抗体的致病作用及其介导的移植植物损伤<sup>[11-13]</sup>。最近，分子转录证明，没有 C4d 染色的微血管炎症可能是肾脏和心脏同种异体移植中 AMR 的指标<sup>[14]</sup>。

DSA 与肾、心脏和肺同种异体移植中的急性同种异体排斥反应相关<sup>[2, 11, 15]</sup>。重要的是，DSA 也与慢性同种异体移植排斥有关，如肾移植受者的肾小球病、心脏移植受者的血管病变、肺移植受者的闭塞性细支气管炎（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）<sup>[3, 8, 15-16]</sup>。

虽然 DSA 在肺功能丢失之前出现，预示预后不良，但是仍然存在以下争议：是否通过高灵敏度的技术检测到抗体是临床相关的；肺移植术后如何监测；如果没有出现临床损伤，何时实施抗体去除治疗<sup>[1, 7-8]</sup>。值得注意的是，DSA 水平和功能不应该通过测定单抗原微珠（single antigen bead, SAB）的平均荧光强度（mean fluorescent intensity, MFI）来评估，因为 MFI 不代表循环 HLA 抗体的滴度。此外，未稀释血清中，高浓度的抗体会因血清中 IgM 或补体 C1 的干扰使反应被抑制<sup>[13, 17]</sup>。

DSA 的临床相关性可能取决于免疫球蛋白 G（IgG）亚类。补体结合 IgG（IgG1/IgG3）可能比非补体结合 IgG（IgG2/IgG4）更具危害性。然而，IgG2 和 IgG4 抗体也可能通过补体激活以外的机制

发挥破坏性作用。改良的 SAB-补体依赖性抗体 (C1q) 检测提供了新的方法来提示预存 DSA 受者的潜在风险<sup>[18]</sup>。

在心脏移植受者中, C1q 抗体阳性与早期 AMR 相关; 肾移植受者中补体依赖的 DSA 与移植物重度损伤甚至衰竭相关<sup>[15, 19]</sup>; 与此相似, 在肺移植受者中, C1q 结合的Ⅱ类抗体与同种异体移植物损伤和高级别急性细胞排斥反应 (acute cellular rejection, ACR) 相关<sup>[20]</sup>。

此外, 尽管肺泡组织中毛细血管 C4d 染色阳性可能支持抗体介导过程的存在, 诊断时还需要考虑其他病因, 包括程序性损伤 (例如缺血/再灌注后的急性肺泡损伤)、高级别 ACR 和感染<sup>[20]</sup>。肺、心、肝和肾移植后活检组织常规进行 C4d 染色, 可提高辨别能力。高级别排斥反应中, 肺 C4d 染色阳性可能实际上代表混合 ACR 和 AMR 而不是神经反应。在许多 AMR 肾活检中存在自然杀伤 (natural killer, NK) 高表达, 支持 NK 细胞在介导同种异体移植植物损伤中的作用这样的观点。血管腔内的 NK 细胞通过其 Fc 受体 CD16, 识别细胞表面上的抗体, 导致  $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 产生增加。IFN- $\gamma$  的炎症作用是通过增加内皮细胞上主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的表达和单核细胞活化而表现出来的<sup>[3, 11]</sup>。

此外, 在激活补体 (IgG1 / IgG3) 的 DSA 存在下, 炎症反应包括活化的 NK 细胞和单核细胞。非补体结合的 DSA (IgG2 / IgG4), 炎症反应仅限于单核细胞浸润<sup>[3]</sup>。因此, 在补体结合 DSA, 特别是 IgG3 亚型存在下的移植植物损伤, 是由补体的细胞毒性作用诱导的通过激活 NK 细胞和单核细胞介导的细胞效应机制。

总之, 目前已经有了检测 DSA 特异性、水平和功能的技术。通过这些检测手段, 能够更好地监测 DSA, 提高风险分层, 提前干预, 以改善长期同种异体移植植物存活。

## 2 AMR 机制

20 世纪 70 年代, 对 AMR 的早期研究表明, 有或没有细胞应答的抗体都可能导致血管病变。

Russell 等<sup>[16]</sup> 应用 I 类错配鼠心脏慢性排斥模型发现, 只有受体存在补体依赖细胞毒性抗体时发生严重的血管病变。

多项体外和体内研究已经证明, MHC 可以通过补体依赖机制 (经典和凝集素途径) 和不伴有 C4d 沉积 (替代途径) 损伤移植植物。带有 MHC 配体的内皮细胞, 在有或无整合素- $\beta$ 4 的帮助下可以通过非补体依赖性机制导致血管病变, 包括: ① 信号级联反应, 例如 FAK、SCR、PI3K、AKT、mTORC1 [(Raptor) GbL (mTOR)], S6K 和 S6RP, 可引起内皮细胞/平滑肌细胞增殖和释放炎症介质; ② 胞吐颗粒含有血管性血友病因子 (vWF) 和 P-选择蛋白, 引起血小板活化和炎症; ③ 上调成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast-like growth factor receptor, FGFR) / 成纤维细胞生长因子 (fibroblast-like growth factor, FGF) 及其下游 MEK 和 ERK 途径, 导致内皮/平滑肌细胞增殖; ④ 上调内皮细胞表达趋化因子, 并招募表达 IFN- $\gamma$  的 NK 细胞表达更多 MHC I 类和 II 类分子, 产生进一步的同种异体免疫反应<sup>[3, 21-31]</sup>。或者, 抗体的 Fc 部分可以通过 Fc-受体 (FcR) 与白细胞发生反应, 引发抗体依赖性细胞毒 (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 调理细胞因子/趋化因子表达, 加重同种异体移植植物损伤<sup>[3, 21-29]</sup>。最后, 自身抗体 (如波形蛋白、胶原 V、perlecan、K $\alpha$ 1-微管蛋白、AT1R 和 MICA) 也可能引起扩增同种异体抗体, 导致显著的同种异体移植植物损伤<sup>[25, 32-33]</sup>。

在鼠模型中, 支气管内给予抗 MHC 的 I 类或 II 类抗体可以上调自身免疫, 导致 BOS<sup>[34-35]</sup>。多项研究表明, 抗体可以通过多种机制导致肺损伤, 包括补体依赖和非补体依赖途径。然而, 也有一些抗体 (类别和效价依赖性) 可能有助于同种异体移植植物适应<sup>[36]</sup>。未来的研究方向应集中在平衡抗体的滴度、分类和分子机制以确定总体移植后的效果。

## 3 AMR 的病理学

病理委员会依据 2012 年国际心肺移植学会 (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 年度会议上达成共识, 对肺 AMR 病理学

特征进行了总结<sup>[37]</sup>。组织病理学特征，包括中性粒细胞减少、中性粒细胞性毛细血管炎和动脉炎等非特异性改变，也可见于其他形式的肺损伤，如肺炎。通过免疫荧光（immunofluorescence, IF）、免疫过氧化物酶（immunoperoxidase, IP）测定法和免疫组织化学检测 C4d 是发生 AMR 的有力证据。

基于上述标准，AMR 的组织病理学和免疫组织化学证据并不常见。大家广泛认可 2013 年报告中概述的组织病理学特征仍然有效，并且根据目前的知识需要改进。然而，随着肾移植文献的发展，C4d 染色的敏感性受到质疑，不再是 AMR 的专有标准。

由于只有少数 AMR 病例符合所有标准（阳性 DSA，移植物功能障碍，组织病理学特征和 C4d 阳性），且任何个体病理学家的经验都是有限的，因此，临床需要收集符合这些标准的肺移植术后 AMR 的病例，并将数字图像整体制作幻灯片进行组合评估。此次共识提议收集大量 C4d 阳性病例，创建组织微阵列并比较不同实验室的方法，这样能够确认 C4d 阳性率低并不是试验方法的问题<sup>[38]</sup>。目前，大多数移植中心在甲醛固定组织切片中使用 IP 进行 C4d 免疫染色，而其他移植中心对新鲜组织使用 IF 法进行检测。

#### 4 临床诊断和监测

2003 年由 Banff 工作组提出了肾移植中 AMR 的诊断标准，其中包括存在循环 DSA、毛细血管管周 C4d 染色阳性和其他组织病理学变化<sup>[39]</sup>。这些标准已被采纳和修改并应用于肺移植的 AMR 诊断中。然而，鉴于肺具有大的生理储备，依赖移植物功能障碍作为肺 AMR 的先决条件可能导致亚临床的 AMR 被低估，可能成为慢性肺同种异体移植物功能障碍（chronic lung allograft dysfunction, CLAD）的前兆<sup>[40]</sup>。亚临床 AMR 是否为临床 AMR 的前兆尚未得到证实，但可能取决于监测频率和治疗效果。

AMR 在肺移植诊断和分级中的主要挑战是缺乏具体的诊断特征和 DSA 与移植物损伤和功能障碍的存在之间的可变关系。干扰因素如支气管肺感

染也需要考虑。最终，AMR 的诊断要求采用多学科方法将临床表现与可用的免疫学和病理诊断工具相结合。

#### 5 定义

AMR 与同种异体移植功能障碍相关，临幊上可能并无明显症状。AMR 也可能是亚临床排异，移植物功能正常。临床和亚临床 AMR 均进一步细分为 3 种排异的可能性（确定的、可疑的和可能的）。这些分类是基于与病理、血清学、临幊和免疫学标准的存在或不存在相关的确定程度（表 1 和表 2）。

表 1 AMR 的诊断

移植物失功	排除其他情况	肺特征性病理改变	肺活检 C4d	DSA
确诊	+	+	+	+
可疑	+	+	+	-
可疑	+	+	+	+
可疑	+	+	-	+
可疑	+	-	+	+
可能	+	+	+	-
可能	+	+	-	+
可能	+	+	-	-
可能	+	-	+	+
可能	+	-	+	-
可能	+	-	-	+

注：DSA 为供体特异性抗体；+：阳性；-：阴性或缺失。

表 2 亚临床 AMR 的诊断

	肺特征性病理改变	肺活检 C4d	DSA
确诊	+	+	+
可疑	+	-	+
可疑	-	+	+
可疑	+	+	-
可能	+	-	-
可能	-	+	-
可能	-	-	+

注：DSA 为供体特异性抗体；+：阳性；-：阴性或缺失。

#### 6 诊断确定性

诊断的确定程度取决于是否符合多个诊断标准。达到多个阳性标准时，诊断依据增加。“确定的 AMR”需要达到所有的诊断标准，并排除其他因素，还要注意 ACR 和 AMR 可能共存的影响。“可疑的 AMR”缺少 1 条标准或不能排除其他可能的因素，而“可能的 AMR”则缺少 2 条标准。

随着进一步的信息获取和确定性程度的增加,诊断很可能发生变化,从一个阶段变为另一个阶段。例如,当 DSA 变成阳性,或者病毒学检测结果为阴性,则初始的“可能的 AMR”诊断可能变成“可疑的 AMR”。但是,专家小组认为,AMR 的诊断并不能因为存在感染、ACR 或 CLAD 等而被排除。孤立的 DSA 阳性而不伴有其他表现者,可能为亚临床 AMR 的一个子类别。2011 年 ISHLT 心脏 AMR 共识会议,确认了 AMR 的临床病理学频谱是从单独 DSA 阳性开始。这与 2003 年全国实体器官移植 AMR 评估大会的结论同步<sup>[41-42]</sup>。

## 7 循环 DSA

尽管共识同意循环 DSA (无论是否新生) 是 AMR 最常见的标准,但可能存在由于阶段性释放而无法检测到 DSA 的情况,或者由于诊断方法本身所限无法检测到 DSA 的存在,或者 DSA 都富集到同种异体移植肺中。

## 8 AMR 分期 (临床或亚临床期)

**8.1 临床期 AMR:** 与 AMR 相关的同种异体移植功能障碍 (定义为肺部生理学改变、气体交换障碍、影像学改变或功能恶化) 的存在。临床期 AMR 可能是无症状的,如肺部生理学中小而重要的变化。  
① 确定的临床 AMR: 同种异体移植功能障碍的同时组织病理学提示 AMR, 同时 DSA 和 C4d 阳性。ACR 和 AMR 可以同时发生,但需要排除其他情况。  
② 可疑的临床 AMR: 同种异体移植功能障碍的同时伴有以下 3 条中的 2 条: DSA 阳性; 组织病理学提示 AMR; C4d 阳性。当受者 AMR 与 ACR 或感染同时并存时,以上标准需要同时满足。  
③ 可能临床 AMR: 同种异体移植功能障碍的同时伴有以下 3 条中的 1 条: DSA 阳性; 组织病理学提示 AMR; C4d 阳性。当受者 AMR 与 ACR 或感染同时并存时,以上标准需要满足 2 条: 得到一致认同的是,在某种情况下,特发性同种异体移植功能障碍可能是由于 AMR 还未导致明显的临床表征。

**8.2 亚临床 AMR:** 在没有同种异体移植功能障碍的情况下,监测经支气管肺活检 (有或没有 C4d

阳性,有或没有 DSA 阳性) 下检测到符合 AMR 的组织学标准。在这种情况下,应该没有肺炎的中性粒细胞性毛细血管炎的证据。当没有其他 AMR 表现 (如组织病理学表现、C4d 阳性和移植功能障碍),仅 DSA 阳性时,需要加强同种异体移植功能障碍的监测。

## 9 AMR 的临床表型

虽然认识到 AMR 存在不同的临床表型,但该组织认为对每种表型的具体标准超出了本共识文件的范围。共识讨论了 AMR 按产生时间可分为超急性 (手术中发生或手术 24 小时内)、急性 (类似于 ACR) 和慢性 (是 CLAD 的潜在原因)。其观点是,慢性 AMR 的重要概念值得独立深入地评估,因为目前没有足够的证据来评估持续性 AMR 和 CLAD 之间的因果关系。

## 10 AMR 的严重程度分级

AMR 不仅有几种表型,而且与 ACR 相似,每种表型有不同的严重程度。AMR 组织病理学严重程度的判断是基于形态学改变是否导致急性肺损伤而进行的。这与 ACR 的严重程度分级相似。移植功能的变化也能确定严重程度。这个小组并未就移植功能的考核参数以及何种程度 (严重、进展、改善、好转) 判断存在 AMR 达成共识。意见一致的是,严重的肺 AMR 可引起急性低氧血症和呼吸衰竭,需要氧气甚至其他非侵袭或者侵袭性支持措施 (如呼吸机)。

## 11 儿科 AMR

AMR 越来越被认为是导致儿科肺移植受者 (年龄 < 18 岁) 急性移植肺功能障碍,并且是导致 CLAD 的潜在危险因素。虽然发生率不详,但是 AMR 已被报道见于从婴儿到成年早期的各年龄组儿科患者中<sup>[43-47]</sup>。2009 年, Astor 等<sup>[43]</sup>报道了第 1 例小儿肺移植术后发生毛细血管炎,有痰滞留,循环 DSA 阳性和严重的同种异体移植功能障碍。研究显示,囊性纤维化患者 (cystic fibrosis, CF) 中 DSA 阳性率更高,这是儿科肺移植的主要受者来源<sup>[2]</sup>。尽管 AMR 的组织病理学和免疫表型特征是儿科肺移植术后同种异体排斥反应的诊断部分,

但是目前并没有建立针对儿科的命名体系<sup>[37, 42, 48-49]</sup>。因此, 成人肺同种异体移植排斥反应的诊断标准常应用于儿科患者, 最近确认这些标准在儿童中是一致的<sup>[45, 50]</sup>。但是在新生儿中的应用受到限制, 由于无法获得足够的组织病理学标本, 所以常常最终由临床医生作出临床诊断<sup>[45, 50]</sup>。所以, 大部分儿科医生会更重视 DSA 阳性、免疫组化的 C4d 阳性、异常的组织病理学表现和亚临床的移植物功能障碍。但是对于亚临床 AMR 的儿童是否需要治疗, 仍存在争议。

## 12 临床治疗及疗效

已发表的文献关于肺移植术后 AMR 的治疗数据有限, 有多项对肺移植术后 DSA 阳性但临床稳定的患者应用抗体耗竭策略的研究<sup>[1-2, 45-46, 51-60]</sup>。重要的是, 没有随机对照, 不同治疗方案的头对头比较研究。不同的研究使用了不同的定义, 导致不清楚所有病例是否有相同表现。治疗一般采用消耗循环抗体的药物, 抑制 B 细胞并减轻进一步抗体介导的同种异体移植物伤害。但是很难评价每种药物的疗效, 因为治疗都是个体化, 会因病情进程和对药物的反应性而不同。除了受到以上限制, 研究表明, 虽然治疗结果一般较差, 但由 AMR 导致的移植物失功是可逆的<sup>[52-53, 56-59]</sup>。事实上, Witt 等<sup>[60]</sup>报道了 21 例由 AMR 导致的严重的移植物失功而住院治疗的患者中, 有 6 例死于难治性 AMR, 其余 15 例康复出院。在之后的长期随访中发现, 其中 13 例发生了 CLAD, 最终 21 例患者中有 15 例死亡。研究显示, AMR 后病死率为 50% ~ 70%<sup>[2, 55]</sup>。这些研究结果显示, 虽经积极治疗, 但 AMR 很难治愈, 最终导致移植物失功和死亡。目前缺乏统一的肺 AMR 定义, 文献告诫我们“临床的 AMR”必须谨慎对待。早期研究表明, 与 ACR 不同, 肺毛细血管炎是 AMR 的一种表现形式, 并对同种异体移植功能产生长期不利影响<sup>[51-61]</sup>。25% ~ 55% 的肺移植受者会出现新生的 DSA 阳性, 这与生存率下降和 BOS 的发病率增加密切相关<sup>[44, 62-66]</sup>。此外, 持续存在 DSA 或自身抗体与预后不良相关<sup>[67]</sup>。

肺 AMR 一旦出现, 可能就此稳定, 也可能会

进展, 甚至自行恢复。可能部分恢复, 也可能完全恢复。上述相关术语的定义如下: ① 完全恢复: 移植肺功能回到基线水平, DSA 滴度转阴并且组织病理学改变逆转。② 部分恢复: 移植肺的功能得到改善, 但并不是所有参数都返回到基线水平。③ 稳定: 没有进一步的临床恶化。④ 没有反应: 临床病情持续恶化, 和持续异常的组织病理学改变。在临床领域, 完全恢复并不多见。

## 13 致敏的受者

已致敏的受者在肺移植术前和术后都面临着独特的挑战。这类患者应通过 SAB 的固相测定方法确定其特异性 HLA 抗体。这些患者在等待供体期间或致敏事件后(例如, 输注血液制品或者怀孕)应频繁监测(每月 1 次至 3 个月 1 次)。等待肺移植致敏受者的处理流程参照肾移植受者, 可静脉注射免疫球蛋白 (involve intravenous immunoglobulin, IVIG) 和血浆置换, 视情况添加硼替佐米和利妥昔单抗。值得注意的是, 这些干预措施可以降低 MFI, 但并不改变群体反应性抗体 (panel reactive antibodies, PRA), 因此可能不增加受者范围。而且大多数肺移植是计划外的, 如果抗体反弹, 要有计划地清除。如果肺移植受者术前有已知的 DSA, 围术期应应用血浆置换、免疫吸附、IVIG 或者利妥昔单抗可能会改善结果。基于虚拟交叉匹配的风险需要进一步研究<sup>[68-72]</sup>。

移植后, 仔细监测 DSA、AMR 和 ACR 非常必要。来自单中心的研究结果显示, 术前 HLA 抗体和术后 ACR、BOS、原发性移植物失功 (primary graft dysfunction, PGD)、差预后密切相关<sup>[62, 73-75]</sup>。2005 年之前的研究, 使用补体依赖性细胞因子毒性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 方法, 揭示了致敏增加 BOS 的发生率。随后的流式细胞术研究显示, 虚拟交配型能够减少早期排异和 BOS 的发生。研究应用固相分析发现, 术前致敏可增加术后 BOS 发生, 并导致预后差。而脱敏治疗可改善这一结果。值得注意的是, 联合网络器官共享 (United Network for Organ Sharing, UNOS) 注册管理机构数据分析显示近期生存率没有差异, 表明

致敏的肺移植受者在谨慎监测 HLA 抗体下, 可以安全地进行移植。此外, 最近还有单中心研究证实了围术期脱敏治疗的疗效。

## 14 讨 论

共识定义是动态的, 允许随着新见解的出现, 进一步修改。限制的分类系统包括但不限于以下内容: ① 标准是基于目前有限的文献数据。② 所有中心可能无法评估所有标准。③ HLA 测定的技术和语言在实验室之间尚未标准化。④ 组织病理学分类的准确性可能受限于标本取材; 缺乏典型的病理学特征; 不同观察者之间的变异; 并存其他导致同种异体移植功能障碍的原因, 包括移植保存损伤、急性细胞排异、感染等因素。⑤ 严重程度尚未明确界定, 但一致同意, 严重程度可能会被并发诊断所混淆。⑥ 慢性 AMR 的诊断依据尚不明确。

## 参考文献

- [1] Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29 (9): 973–980.
- [2] Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, et al. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (1): 70–77.
- [3] Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (11): 2532–2541.
- [4] Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 (8): 1398–1406.
- [5] Singh N, Djamali A, Lorentzen D, et al. Pretransplant donor-specific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes [J]. *Transplantation*, 2010, 90 (10): 1079–1084.
- [6] 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.
- [7] Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (12): 1288–1294.
- [8] Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (12): 1273–1281.
- [9] Baldwin WM 3rd, Kasper EK, Zachary AA, et al. Beyond Cod: other complement-related diagnostic approaches to antibody-mediated rejection [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (3): 311–318.
- [10] 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.
- [11] Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, et al. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (2): 258–264.
- [12] Loopy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8 (6): 348–357.
- [13] Tait BD, Susal 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.
- [14] Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of Cod-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14 (2): 272–283.
- [15] Zeevi A, Lunz J, Feingold B, et al. Persistent strong anti-HLA antibody at high titer is complement binding and associated with increased risk of antibody-mediated rejection in heart transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (1): 98–105.
- [16] Russell PS, Chase CM, Winn HJ, et al. Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts. II. Importance of humoral immunity [J]. *J Immunol*, 1994, 152 (10): 5135–5141.
- [17] Schnaيدt M, Weinstock C, Jurisic M, et al. HLA antibody specification using single-antigen beads—a technical solution for the prozone effect [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (5): 510–515.
- [18] Tyan DB. New approaches for detecting complement-fixing antibodies [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17 (4): 409–415.
- [19] Loopy 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.
- [20] Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36 (7): 987–992.
- [21] Murata K, Baldwin WM 3rd. Mechanisms of complement activation, Cod deposition, and their contribution to the pathogenesis of antibody-mediated rejection [J]. *Transplant Rev (Orlando)* 2009, 23 (3): 139–150.
- [22] Kuo HH, Morrell CN, Baldwin WM 3rd. Alloantibody induced platelet responses in transplants: potent mediators in small

- packages [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1233–1238.
- [23] Wasowska BA. Mechanisms involved in antibody-and complement-mediated allograft rejection [J]. *Immunol Res*, 2010, 47 (1–3) : 25–44.
- [24] Akiyoshi T, Hirohashi T, Alessandrini A, et al. Role of complement and NK cells in antibody mediated rejection [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1226–1232.
- [25] Dragon D, Catar R, Kusch A, et al. Non-HLA-antibodies targeting angiotensin type 1 receptor and antibody mediated rejection [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1282–1286.
- [26] Li F, Zhang X, Jin YP, et al. Antibody ligation of human leukocyte antigen class I molecules stimulates migration and proliferation of smooth muscle cells in a focal adhesion kinase-dependent manner [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72 (12) : 1150–1159.
- [27] Sis B. Endothelial molecules decipher the mechanisms and functional pathways in antibody-mediated rejection [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1218–1225.
- [28] Trayssac M, Negre-Salvayre A, Thomsen M. Mechanisms of human smooth muscle cell proliferation and transplant vasculopathy induced by HLA class I antibodies : in vitro and in vivo studies [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1253–1260.
- [29] Zhang X, Valenzuela NM, Reed EF. HLA class I antibody-mediated endothelial and smooth muscle cell activation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17 (4) : 446–451.
- [30] Tsai EW, Reed EF. MHC class I signaling : new functional perspectives for an old molecule [J]. *Tissue Antigens*, 2014, 83 (6) : 375–381.
- [31] Valenzuela NM, McNamara JT, Reed EF. Antibody-mediated graft injury : complement-dependent and complement-independent mechanisms [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19 (1) : 33–40.
- [32] Sarma NJ, Tiriveedhi V, Angaswamy N, et al. Role of antibodies to self-antigens in chronic allograft rejection : potential mechanism and therapeutic implications [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1275–1281.
- [33] Tiriveedhi V, Takenaka M, Sarma NJ, et al. Anti-major histocompatibility complex-induced obliterative airway disease : selective role for CD4 and CD8 T cells in inducing immune responses to self-antigens [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (7) : 714–722.
- [34] Takenaka M, Tiriveedhi V, Subramanian V, et al. Antibodies to MHC class II molecules induce autoimmunity : critical role for macrophages in the immunopathogenesis of obliterative airway disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8) : e42370.
- [35] Fukami N, Ramachandran S, Saini D, et al. Antibodies to MHC class I induce autoimmunity : role in the pathogenesis of chronic rejection [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (1) : 309–318.
- [36] Charreau B. Signaling of endothelial cytoprotection in transplantation [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73 (12) : 1245–1252.
- [37] Berry G, Burke M, Andersen C, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection : 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (1) : 14–21.
- [38] Roden AC, Maleszewski JJ, Yi ES, et al. Reproducibility of complement 4d deposition by immunofluorescence and immunohistochemistry in lung allograft biopsies [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (12) : 1223–1232.
- [39] Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report : new diagnostic insights and standards [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (10) : 1562–1566.
- [40] Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (2) : 127–133.
- [41] Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30 (3) : 252–269.
- [42] Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (7) : 1033–1041.
- [43] Astor TL, Galantowicz M, Phillips A, et al. Pulmonary capillaritis as a manifestation of acute humoral allograft rejection following infant lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (2) : 409–412.
- [44] Girmi AL, McCurry KR, Yousem SA, et al. Antibody-mediated rejection in lung transplantation : case reports [J]. *Clin Transpl*, 2006 : 508–510.
- [45] Haves D Jr, DiPaola N, Baker PB, et al. Antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient after acute stroke [J]. *Transpl Immunol*, 2012, 27 (4) : 171–174.
- [46] Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody-mediated rejection [J]. *J Clin Apher*, 2013, 28 (4) : 301–308.
- [47] Todd LA, Haves D Jr. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection following pediatric lung transplantation. In : Goldfarb S, Benden C, Sweet S, Kirklin JK, editors [J]. Elsevier Inc., New York ISHLT Monograph on Pediatric Lung Transplantation, 2013 : 137–149.
- [48] Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15 (1 Pt 1) : 1–15.
- [49] 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 Heart Lung Transplant*, 2007, 26 (12) : 1229–1242.
- [50] Haves D Jr, Naguib A, Kirkby S, et al. Comprehensive evaluation of lung allograft function in infants after lung and heart-lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (5) : 507–513.

- [ 51 ] Astor TL, Weill D, Cool C, et al. Pulmonary capillaritis in lung transplant recipients : treatment and effect on allograft function [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24 ( 12 ) : 2091–2097.
- [ 52 ] Baum C, Reichenspurner H, Deuse T. Bortezomib rescue therapy in a patient with recurrent antibody-mediated rejection after lung transplantation [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 ( 12 ) : 1270–1271.
- [ 53 ] Beaty CA, Yang A, George TJ, et al. Unilateral humoral rejection after reoperative single-lung transplant [ J ]. *Ann Thorac Surg* 2013, 95 ( 4 ) : e79–81.
- [ 54 ] Chen F, Chibana N, Kanematsu A, et al. Antibody-mediated rejection of a unilateral donor lung in bilateral living-donor lobar lung transplantation : report of a case [ J ]. *Surg Today*, 2012, 42 ( 8 ) : 808–811.
- [ 55 ] Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation : a retrospective case series [ J ]. *Transpl Immunol*, 2013, 28 ( 1 ) : 1–5.
- [ 56 ] Morrell MR, Patterson GA, Trnlock EP, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28 ( 1 ) : 96–100.
- [ 57 ] Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A, et al. Acute humoral rejection in a lung recipient : reversion with bortezomib [ J ]. *Transplantation*, 2010, 89 ( 1 ) : 125–126.
- [ 58 ] Rummler S, Maier K, Barz D. Therapeutic apheresis in transplantation medicine, experience with cardiac and lung transplantation in Jena [ J ]. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14 ( 1 ) : 33–38.
- [ 59 ] Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies : utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction [ J ]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46 ( 1 ) : e2.
- [ 60 ] Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 ( 10 ) : 1034–1040.
- [ 61 ] Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, et al. Pulmonary capillaritis : a possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17 ( 4 ) : 415–422.
- [ 62 ] Hadjiliadis D, Chaparro C, Reinsmoen NL, et al. Pre-transplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24 ( suppl ) : 5249–5254.
- [ 63 ] Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction [ J ]. *Am J Transplant*, 2005, 5 ( 1 ) : 131–138.
- [ 64 ] Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, et al. HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection [ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23 ( 10 ) : 1135–1141.
- [ 65 ] Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome [ J ]. *Transplantation*, 1998, 65 ( 5 ) : 648–653.
- [ 66 ] Jaramillo A, Smith MA, Phelan D, et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation [ J ]. *Transplantation*, 1999, 67 ( 8 ) : 1155–1161.
- [ 67 ] Hachem RR, Tiriveedhi V, Patterson GA, et al. Antibodies to K-alpha 1 tubulin and collagen V are associated with chronic rejection after lung transplantation [ J ]. *Am J Transplant*, 2012, 12 ( 8 ) : 2164–2171.
- [ 68 ] Magee CC, Felgueiras J, Tineckam K, et al. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches : one center's experience [ J ]. *Transplantation*, 2008, 86 ( 1 ) : 96–103.
- [ 69 ] Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival [ J ]. *N Engl J Med*, 2011, 365 ( 4 ) : 318–326.
- [ 70 ] Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation [ J ]. *N Engl J Med*, 2008, 359 ( 3 ) : 242–251.
- [ 71 ] Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation [ J ]. *Transplantation*, 2010, 89 ( 9 ) : 1095–102.
- [ 72 ] Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab [ J ]. *Transplantation*, 2013, 95 ( 6 ) : 852–858.
- [ 73 ] Brugiere O, Suberbielle C, Thabut G, et al. Lung transplantation in patients with pretransplantation donor-specific antibodies detected by Luminex assay [ J ]. *Transplantation*, 2013, 95 ( 5 ) : 761–765.
- [ 74 ] Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al. Impact of pretransplant anti-HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates [ J ]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 ( 10 ) : 1234–1239.
- [ 75 ] Lau CL, Palmer SM, Posther KE, et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients [ J ]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 ( 5 ) : 1520–1524.

(收稿日期: 2017-06-18)

# 本期执行主编

## 陈静瑜

教授、博士生导师，北京中日友好医院肺移植中心副主任、肺移植科主任、南京医科大学附属无锡人民医院副院长、胸外科主任江苏省肺移植中心主任中国人体器官捐献与移植委员会委员，国家卫生和计划生育委员会肺移植数据管理单位负责人，中华医学会江苏省器官移植学会主任委员中华医学会江苏省胸外科学会副主任委员全国人大代表、全国劳模、国务院特贴专家。研究领域：擅长肺部疾病的诊断治疗，肺移植、胸腔镜手术、肺癌扩大根治、肺癌的综合治疗及 ECMO 应用。2002 年 9 月 28 日开始第 1 例肺移植以来，现完成肺移植数 600 余例，其中 2015 年和 2016 年应用公民心脑死亡的供肺肺移植 106 例和 136 例，进入全球三大肺移植中心，2017 年 3 月兼任北京中日医院肺移植科主任，组建中日医院肺移植团队，4 个月完成 28 例肺移植。近年来推动了中国器官转运绿色通道的建立，目前正在努力推动脑死亡立法，2004 年以来连续主办八届国家级继续教育项目：全国心肺移植学习班暨研讨会。发表有关肺移植的中华级论文 100 余篇，SCI 论文 20 余篇，主持编写专著书 3 部。承担国家“十一五”攻关项目 1 项，完成卫生部课题 1 项，江苏省卫生厅课题 2 项。扶持国家 16 个省 30 多家医院开展了肺移植。“肺移植治疗终末期肺病的基础及临床研究”获得中华医学奖二等奖、江苏省科技奖三等奖。“肺动脉高压的基础及临床研究”获得教育部科技奖一等奖，2004 年荣获全国五一劳动奖章，2005 年荣获全国先进工作者，2007 年全国第十一届人大代表，2013 年全国第十二届人大代表。2011 年获江苏省优秀医学人才，2014 年获江苏省第一批医学领军人才。

