

## 体液免疫在肝脏移植排斥反应中的作用

董红锰 张铎贤 李先亮 韩东冬 贺强

**【摘要】** 急性排斥反应是肝移植术后早期严重并发症。许多研究证明 T 细胞是介导急性排斥反应的主要因素,而体液因素则在慢性排斥反应中起到重要作用。但是,随着临床研究的深入,已有明确的证据表明体液免疫在早期急性排斥反应中也起到重要作用,并带来严重的后果。为此,我们有必要重新认识体液免疫在肝脏移植中的重要作用。本文从抗体参与排斥反应的类型及临床证据、目前体液免疫学说存在的争议和相关治疗方案等多方面对体液免疫在肝脏移植排斥反应中的作用进行综述,以便为临床合理治疗肝脏移植术后排斥反应提供理论依据。

**【关键词】** 肝移植; 急性排斥反应; 体液免疫

**The role of humoral immunity in liver graft rejection** Dong Hongmeng, Zhang Duoxian, Li Xianliang, Han Dongdong, He Qiang. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Li Xianliang, Email: lixianliangbjcy@126.com

**【Abstract】** Acute rejection is one of the serious early postoperative complications after liver transplantation. Many studies have shown that acute rejection was mainly mediated by T cells, while humoral factors were responsible for chronic rejection. However, accumulating evidences have demonstrated that humoral immune factors also played an important role in early acute rejection and usually resulted in severe adverse events. Here we clarify the role of humoral immunity in liver transplant rejection, which may help guide the clinical management of such patients with humoral rejection after liver transplantation.

**【Key words】** Liver transplantation; Acute rejection; Humoral immunity

1954 年 Murry 成功完成世界上第一例同卵双生兄弟间的肾移植手术,Starzl 教授于 1963 年成功完成了世界上第一例肝移植手术,他们开辟了器官移植的新时代<sup>[1]</sup>。随着各种新型免疫抑制剂的相继出现,临床上急性排斥反应发生率显著降低,患者生存率明显提高,器官移植技术已成为公认的治疗各种终末期器官疾病的有效手段。然而即使如此,移植术后免疫排斥反应依然是我们需要面对的主要挑战。

早在 1967 年,以 Medawar 为代表的学者即提出了细胞免疫介导急性排斥反应的理论。该理论逐渐得到大家广泛认可,也明确了 T 淋巴细胞在急性排斥反应中的核心作用,

形成了细胞排斥反应理论<sup>[2]</sup>。与此比较,同时代 Gorer 提出的体液免疫排斥反应的观点<sup>[3]</sup>并未受到重视。在相当长的时间内,学者们接受了以 T 细胞为主介导的急性排斥反应理论。2003 年,Terasaki 在系统总结了关于抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)的研究成果后,明确提出了器官移植体液免疫排斥反应理论。细胞排斥反应理论与体液排斥反应理论的根本区别在于造成移植物的损害原因不同。细胞排斥反应理论认为由 T 细胞、NK 细胞或细胞毒作用直接造成移植物损害,而体液排斥反应理论则认为由抗体激活介导移植物的损害<sup>[4]</sup>。近年来越来越多的研究表明体液免疫在器官移植急性排斥反应中具有细胞免疫不可替代的作用。目前体液免疫排斥学说在肾移植领域已经逐渐被人们接受,但该理论在肝移植方面还没有得到足够的重视。了解体液排斥反应在肝移植中的作用机制,有助于我们进一步提高肝移植术后急性体液排斥反应的诊断、治疗水平。

### 一、体液免疫参与肝移植术后各种类型的排斥反应

肝移植术后排斥反应一般分为超急性排斥反应(hyper acute rejection, HAR)、急性排斥反应(acute rejection, AR)和慢性排斥反应(chronic rejection, CR)。

根据肾移植的经验看,超急性排斥反应一般为由受者体内抗 ABO 抗体、抗 HLA 抗体介导,补体参与的不可逆性体液免疫排斥反应。移植肝细胞膜表面的抗原与受者体内的特异性抗体结合,激活受者的补体系统,促进血小板的黏附、聚集,促进移植肝血管系统内血栓形成<sup>[5]</sup>。HAR 一般在移植器官血流恢复后数分钟或数小时,甚至术后 1~2 天发生,移植器官迅速缺血坏死、功能衰竭,最终导致移植失败。HAR 在肾移植、心脏移植、肺移植中比较常见。肝脏具有大量 Kupffer 细胞,具有肝动脉及门静脉双重血供、细胞-血液交换面积巨大。一些学者认为这些因素能帮助移植受者及时稀释、清除抗体或抗原抗体复合物,使肝脏成为一个免疫特惠器官,在器官移植方面具有良好的免疫耐受能力<sup>[6-7]</sup>,故 HAR 在肝移植中非常罕见。临床上早期也有在抗供体细胞毒抗体交叉配型试验阳性时进行肝移植手术并获得成功的报道。但是,亦有越来越多的文献报道肝移植也可以发生超急性排斥反应,并且 HAR 的发生可能与供受两者血型不符或术中大量输血相关<sup>[8-10]</sup>。

肝移植术后急性排斥反应的发生率各家报道不一。有中心对移植肝定期活检结果显示移植后 1 周急性排斥发生率高达 80% 左右,但具有临床表现的急性排斥的发生率仅为 20%~50%<sup>[11]</sup>。虽然体液免疫在 AR 中的机制并没有研究清楚,但是越来越多的证据表明体液免疫参与了 AR。B 细胞以及由 B 细胞分化而来的浆细胞是体液免疫的核心。

有研究表明肝移植急性排斥反应组中 CD20<sup>+</sup> B 细胞与 CD138<sup>+</sup> 浆细胞的阳性率明显高于对照组。在慢性排斥组也发现了同样的规律。这说明 B 细胞参与了肝移植术后的急性排斥反应<sup>[12]</sup>。Alexander 对移植肝进行活检组织病理学检查也发现浆细胞参与了肝脏的急性排斥反应<sup>[13]</sup>。有学者认为,目前急性激素抵抗性排斥反应也有抗体介导的免疫因素参与<sup>[14]</sup>。

随着新型免疫抑制剂的应用,以细胞免疫为主的 AR 已经得到了很好的控制,提高了移植术后早期的生存率,而且移植后 5 年内 CR 的发生率也有所降低<sup>[15]</sup>。近期文献报道肝移植 CR 发生率为 0.9% ~ 8%, CR 仍是目前肝衰竭及再次肝移植的主要原因<sup>[16-17]</sup>。目前认为 CR 是由细胞免疫和体液免疫共同介导的。有报告体液免疫排斥反应因素介导的病例在 CR 中高达 60%<sup>[18]</sup>。O'Leary 等报道慢性排斥反应组供者特异性抗体阳性率为 92% 而对对照组抗体阳性率仅为 61% ( $P < 0.05$ ),提示特异性抗体可能与慢性排斥反应有关<sup>[19]</sup>。

## 二、不同类型抗体在肝移植体液排斥反应中的作用机制

体液免疫强调抗体的作用,因为抗体极可能是引发其他连锁反应的关键因素,包括抗原抗体复合物形成及激发细胞免疫反应。抗供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)包括抗 HLA 抗体、抗 ABO 血型抗原抗体、抗 MHC I 类相关 A 链或 MHC I 类相关 B 链(MICA/B 抗体)、抗血管紧张素受体的抗体以及抗血管内皮细胞抗体等。

近年来,有关抗 HLA 抗体与肝移植排斥反应、移植物存活、受者长期生存情况的研究逐渐增多,但两者的关系仍然存在争议<sup>[20]</sup>。据报道肝移植术后抗 HLA 抗体的检出率为 20% ~ 24%<sup>[21]</sup>。有单中心研究报道术后抗 HLA 抗体阳性者 1、5、8 年存活率均为 56.3%,而阴性者分别为 82.1%、79.1%、77.6% ( $P < 0.05$ ),提示抗 HLA 抗体对活体肝移植术后有不良影响<sup>[22]</sup>。Jacqueline 的研究显示,术前 HLA 抗体平均荧光强度大于 5 000 是患者术后死亡的独立危险因素,抗 HLA-II 抗体平均荧光强度大于 5 000 与术后早期急性排斥反应发生有关<sup>[23]</sup>。

我们中心也观察到高滴度抗 HLA-I 类和 HLA-II 类抗原抗体在肝移植术后患者介导超急性排斥反应的病例。我们认为,抗 HLA 抗体参与肝移植的排斥反应的证据已经越来越充足,HLA 配型也必与肝移植的排斥反应相关。虽然目前还没有统一的结论,但是可以预见:随着研究的深入,抗 HLA 抗体及 HLA 配型在肝移植排斥反应中的作用将逐渐明确。

A 和 B 抗原是血型抗原最重要的一种,广泛表达于血管内皮细胞和胆管上皮细胞等。当血型不合的供者器官植入后,受者体内的天然抗体-A、B 凝集素与移植血管内皮细胞上的抗原结合,形成抗原抗体复合物,激活补体系统,迅速破坏移植血管网,引起广泛血管栓塞(超急性排斥反应),或引发一系列的急性和慢性排斥反应,最终导致移植功能丧失。这是典型的 AMR<sup>[24]</sup>。所以供体与受体之间 ABO 血型相符是目前实施器官移植的公认的基本条件。早在上世纪 80 年代末关于 ABO 血型不符肝移植(ABO-incompatible liver transplantation, ABO-ILT)临床试验就开始进行了。尽管

ABO-ILT 术后严重排斥反应、动脉血栓形成、胆道损伤等的发生使得临床结果并不理想,但是由于器官来源短缺、肝脏的免疫特殊性加之免疫抑制治疗的发展,世界范围内还是开展了许多例 ABO-I,众多研究中心报告预后情况差异也很大。

陈新国等报道了 9 例 ABO-ILT,其中 3 例出现急性排斥反应,AR 发生率较高<sup>[25]</sup>。Wu 等报道在 14 例激素抵抗性急性排斥反应病例中有 13 例为 ABO-ILT,仅 1 例为 ABO-CLT, ABO-ILT 发生激素抵抗性急性排斥反应的概率明显高于 ABO-CLT<sup>[26]</sup>。Kim 等报告了 22 例 ABO-I 成功案例,22 例无一例术后 10 个月内发生排斥反应,目前移植肝功能良好<sup>[27]</sup>。金磊等分析了 26 例血型不相容肝移植病例与血型相同、血型相符肝移植的 AR、CR 发生率,虽然差异并没有统计学意义( $P < 0.05$ ),但前者胆道并发症发生率明显升高<sup>[28]</sup>。近年来血浆置换治疗、免疫抑制方案的完善以及手术技巧、围手术期管理等方面的进步使得 ABO-ILT 排斥反应发生率及患者长期生存都得到了很大的改善。我们认为 ABO-ILT 是在紧急情况下拯救患者生命的可行办法,但并不应当在常规情况下应用。

其他非 HLA 抗体包括 MICA/B、抗血管紧张素 I 类受体抗体(AT1R-Ab)以及抗血管内皮细胞抗体在肾移植中的重要性已经逐渐被学者认识。它们可能导致免疫系统二次激活,产生体液排斥反应。但是其在肝移植中的作用现在研究并不深入,现有研究结论也存在争议<sup>[29]</sup>。Ciszek 关于抗 MICA 抗体的研究表明阳性组移植长期生存率与阴性组并无统计学差异( $P > 0.05$ )<sup>[15]</sup>。Ge 等于肝移植术前进行抗胆道上皮抗体进行筛查,结果提示术前抗胆道上皮细胞抗体阳性组 AR 的发生率明显高于阴性组( $P < 0.05$ )<sup>[30]</sup>。有研究表明肾移植术后 AT1R-Ab 阳性提示可能发生血管或微血管的 AMR,但 AT1R-Ab 在肝移植方面的影响目前仍在研究中<sup>[31]</sup>。

补体激活是体液因素活化的标志之一,而 C4 则是补体经典激活途径的重要组成部分。当体液免疫介导的排斥反应发生时,C4 通过经典补体激活途径被裂解为 C4a、C4b, C4b 再次被裂解为水溶性的 C4c 和 C4d。已有很多文献报道肝移植急性排斥发生后在汇管区间质或门脉毛细血管有 C4d 沉积,但敏感度仅 33% ~ 67.7%<sup>[32-36]</sup>。C4d 并不是 AMR 的特异性表现,在其他情况下也可能出现 C4d 染色阳性,例如细胞免疫介导的急性排斥反应,肝移植术后 HBV、HCV 的复发及自身免疫性肝炎<sup>[37]</sup>。对于肝脏 C4d 的染色方法、形式及分布仍有争论至今尚无统一的判定标准,所以 C4d 染色阳性目前仅作为移植肝 AMR 的辅助诊断标准。

## 三、肝脏移植后体液免疫排斥反应的防治

肝移植体液免疫排斥反应的后果相对严重,诊断与治疗经验较少,所以应该采取防治结合的原则,尽量避免 ABO 血型不符、大量输血等高危因素。

脾是人体最大的免疫器官。有报道认为脾切除能减少抗体滴度,从而减少体液排斥反应发生,提高移植物的生存率<sup>[38]</sup>。为此,有很多学者支持对成人 ABO-ILT 行预防性脾切除术,但是对于 ABO 血型不合肝移植受者是否行脾切除尚存争议<sup>[39]</sup>。脾切除可造成永久的免疫缺陷,可能是术后

感染的危险因素,目前很多移植中心已不再常规使用。

血浆置换和免疫吸附是减少抗体滴度的有效手段。术前高滴度的抗体是体液免疫排斥反应发生的高危因素。有研究表明,术前减少抗体滴度,维持术后最初几周低水平滴度,对预防 ABO-I 出现排斥反应非常重要<sup>[40]</sup>。通常血浆置换应用与供体血型相同或 AB 型新鲜冰冻血浆。一般认为血细胞凝集素水平在 1:16 以下能有效降低移植体失活的概率,但并不能完全避免排斥反应的发生<sup>[41]</sup>。免疫吸附是血液净化的一种。亦即将血液引出体外后,通过特异性吸附装置清除抗体,其余成分回输体内。已有在术后使用血浆置换后抗体滴度仍继续升高的情况下使用免疫吸附获得良好疗效的报道<sup>[42]</sup>。

肝动脉或门静脉灌注加强龙、前列腺素 E1、加贝酯三种药物能改善局部微循环,抑制血小板聚集,控制局部弥散性血管内凝血,减轻肝脏内抗体介导的排斥反应<sup>[43-44]</sup>。Kim 等报道,采用血浆置换+美罗华+肝动脉灌注(前列腺素 E1、甲基强的松龙及甲磺酸加贝酯)治疗方案可有效预防肝移植 AMR 甚至可以治疗轻度的 AMR<sup>[45]</sup>。肝动脉灌注所致血管并发症少于门静脉,但是肝动脉一旦发生血栓将是致命的<sup>[46]</sup>。

利妥昔单抗(美罗华)是人鼠嵌合分化群(CD)20 的单克隆抗体。它能与前 B 细胞及成熟 B 细胞表面的 CD20 结合,抑制 B 细胞转化为浆细胞,使 B 细胞失能,从而抑制 AMR。日本学者对来自多个移植中心的活体肝移植患者进行多因素分析,结果显示术前应用利妥昔单抗的患者 AMR 的发生率显著降低<sup>[47]</sup>。Kamar 通过临床病例观察认为患者诊断 AMR 后尽快予以血浆置换及利妥昔单抗治疗方案可能会改善患者的预后<sup>[48]</sup>。

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂。它通过泛素-蛋白酶体系统参与细胞的基本生命活动,如蛋白质的反转、细胞周期和细胞凋亡、转录以及细胞信号传导,从而在免疫应答、抗原提呈、炎症反应等环节发挥调节作用。与传统的抗体液免疫治疗不同的是,硼替佐米的免疫抑制作用主要针对产生抗体的成熟浆细胞<sup>[49]</sup>。Lee 等回顾性地对 247 例原位肝移植患者进行研究,结果证实硼替佐米对急性体液免疫排斥反应具有良好的效果<sup>[50]</sup>。Paterno 等在 370 例肝移植患者中发现 3 例激素抵抗性排斥反应确诊为 AMR。3 例患者在使用硼替佐米后 GGT、DSA 值均大幅度下降,C4d 染色均转阴,有力地支持了上述观点<sup>[51]</sup>。

静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可以调节机体的免疫功能。其调节机制可能包括:抑制免疫细胞的增殖与活化,调节免疫细胞的凋亡,抑制补体系统的活性,中和抗原对免疫细胞的激活作用等<sup>[52]</sup>。有报道表明应用 IVIG 及利妥昔单抗能有效预防 ABO-IL 后 AMR 的发生<sup>[53-54]</sup>。

#### 四、结论

我们认为,虽然体液免疫在肝移植的排斥反应中的具体作用机制并没有明确,但综合以上证据看,体液免疫参与了肝移植排斥反应是毋庸置疑的。本文对支持肝移植体液免疫理论的大量证据进行了综述,期望能够引起肝移植研究者重视体液免疫的作用。特别是针对高危因素的移植患者,

积极预防治疗体液排斥反应,能够给患者带来一定的益处。

#### 参 考 文 献

- [1] Staral TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans[J]. Surg Gynecol Obstet, 1963,117: 659-676.
- [2] Brent L, Medawar P B. Cellular immunity and the homograft reaction[J]. Br Med Bull, 1967,23(1):55-60.
- [3] Gorer PA, Kaliss N. The effect of isoantibodies in vivo on three different transplantable neoplasms in mice [J]. Cancer Res, 1959,19:824-830.
- [4] Terasaki P I. Humoral theory of transplantation[J]. Am J Transplant, 2003,3(6):665-673.
- [5] Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation; a review [J]. J Transplant, 2012, 2012:193724.
- [6] Hubscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012,17(3):280-286.
- [7] Cunningham EC, Sharland AF, Bishop GA. Liver transplant tolerance and its application to the clinic; can we exploit the high dose effect? [J]. Clin Dev Immunol, 2013,2013:419692.
- [8] 黄顺伟, 管向东, 何晓刚, 等. 原位肝移植术后超急性排斥反应一例[J]. 中华器官移植杂志, 2005,26(4):209.
- [9] Della-Guardia B, Almeida MD, Meira-Filho SP, et al. Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report [J]. Transplant Proc, 2008, 40(3): 870-871.
- [10] Gubernatis G, Kemnitz J, Bornscheuer A, et al. Potential various appearances of hyperacute rejection in human liver transplantation [J]. Langenbecks Arch Chir, 1989,374(4):240-244.
- [11] 罗春妹, 郑琴. 肝移植后急性排斥反应的诊断及防治[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008(53):10543-10546.
- [12] 宋继勇, 石炳毅, 杜国盛, 等. 肝脏移植术后体液性排斥反应的诊断与治疗[J]. 解放军医学杂志, 2008,33(1):12-14.
- [13] Alexander J, Chu W, Swanson PE, et al. The significance of plasma cell infiltrate in acute cellular rejection of liver allografts[J]. Hum Pathol, 2012,43(10):1645-1650.
- [14] 沈恬, 耿磊, 郑树森. 肝移植术后急性激素拮抗性排斥反应的诊治现状分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(11): 877-880.
- [15] Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection[J]. Hepatology, 2000,31(3):792-799.
- [16] Yilmaz F, Aydin U, Nart D, et al. The incidence and management of acute and chronic rejection after living donor liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2006,38(5):1435-1437.
- [17] Sarma N J, 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.
- [18] Michaels PJ, Fishbein MC, Colvin RB. Humoral rejection of human organ transplants[J]. Springer Semin Immunopathol, 2003, 25(2):119-140.
- [19] O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant[J]. Am J Transplant, 2011, 11(9):1868-1876.
- [20] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2014,14(4):779-787.
- [21] Fontana M, Moradpour D, Aubert V, et al. Prevalence of anti-HLA antibodies after liver transplantation[J]. Transpl Int, 2010, 23(8):858-859.

- [22] Ashihara E, Tsuji H, Sakashita H, et al. Antidonor antibody in patients receiving ABO-identical and HLA-mismatched living donor liver transplants; effect on survival [J]. *Transplantation*, 2007, 83(4):506-509.
- [23] O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW, et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(9):973-980.
- [24] 阎冰, 李捷, 郭文治, 等. ABO 血型不合肝移植术后急性抗体介导的排斥反应研究进展 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2014, 3(2):124-126.
- [25] 陈新国, 张庆, 吴凤东, 等. 供受体 ABO 血型不合的肝移植围手术期处理 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2010, 8(12):950-953.
- [26] Wu L, Tam N, Deng R, et al. Steroid-resistant acute rejection after cadaveric liver transplantation: experience from one single center [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(5):592-597.
- [27] Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1215-1222.
- [28] 金磊, 殷浩, 傅宏, 等. 跨血型肝移植 26 例经验 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(10):705-709.
- [29] Dragun D, Philippe A, Catar R. Role of non-HLA antibodies in organ transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(4):440-445.
- [30] O'Leary JG, Klintmalm GB. Impact of donor-specific antibodies on results of liver transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18(3):279-284.
- [31] Dragun 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.
- [32] Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(3):457-464.
- [33] Schmeding M, Dankof A, Krenn V, et al. C4d in acute rejection after liver transplantation--a valuable tool in differential diagnosis to hepatitis C recurrence [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(3):523-530.
- [34] Lorho R, Turlin B, Aqodad N, et al. C4d: a marker for hepatic transplant rejection [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(7):2333-2334.
- [35] Fayek S A. The value of C4d deposit in post liver transplant liver biopsies [J]. *Transpl Immunol*, 2012, 27(4):166-170.
- [36] Hubscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(3):280-286.
- [37] Sun Q, Yang Y. Late and chronic antibody-mediated rejection; main barrier to long term graft survival [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:859761.
- [38] Jeng LB, Lee CC, Chiang HC, et al. Indication for splenectomy in the era of living-donor liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(8):2531-2533.
- [39] Raut V, Mori A, Kaido T, et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab [J]. *Transplantation*, 2012, 93(1):99-105.
- [40] Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression; evidence for accommodation [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(1):22-30.
- [41] Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, et al. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1995, 59(7):986-990.
- [42] Boberg KM, Foss A, Midtvedt K, et al. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody [J]. *Clin Transplant*, 2006, 20(2):265-268.
- [43] Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2002, 73(12):1959-1961.
- [44] Nakamura Y, Matsuno N, Iwamoto H, et al. Successful case of adult ABO-incompatible liver transplantation; beneficial effects of intrahepatic artery infusion therapy: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(8):2269-2273.
- [45] Kim BW, Park YK, Kim YB, et al. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10):3772-3777.
- [46] Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, et al. Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation; experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein [J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(106):503-507.
- [47] Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(1):102-114.
- [48] Kamar N, Lavayssiere L, Muscari F, et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27):3426-3430.
- [49] Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection [J]. *Transplantation*, 2008, 86(12):1754-1761.
- [50] Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(2):529-531.
- [51] Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(9):2526-2531.
- [52] 曹志然, 陈淑兰. 静脉注射免疫球蛋白免疫调节机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2007(13):1026-1028.
- [53] Kim JD, Choi DL, Han YS. Fourteen successful consecutive cases of ABO-incompatible living donor liver transplantation; new simplified intravenous immunoglobulin protocol without local infusion therapy [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(3):754-757.
- [54] Shen T, Lin BY, Jia JJ, et al. A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(4):395-401.

(收稿日期:2015-03-22)