

补体抑制剂在改善肺移植预后中的作用：对现有疗法的补充

吴奕辰 刘峰

【摘要】 肺移植是治疗终末期肺病的唯一有效手段，但其长期预后受到早期及晚期并发症影响，如原发性移植物功能障碍、抗体介导的排斥反应及慢性移植肺功能障碍等。近年来，补体系统在上述病理过程中所发挥的核心作用逐渐受到重视。作为一类新型免疫调节策略，补体抑制剂在肺移植中尚处于探索阶段。因此，本文就补体系统在原发性移植物功能障碍、抗体介导的排斥反应及慢性移植肺功能障碍中的病理机制进行综述，结合现有临床案例，分析补体抑制剂在改善肺移植功能中的潜在作用及局限性，并提出未来研究的方向与建议，旨在为肺移植并发症的精准干预，改善肺移植预后提供参考。

【关键词】 肺移植；补体抑制剂；原发性移植物功能障碍；抗体介导的排斥反应；慢性移植肺功能障碍；C5抑制剂；依库珠单抗；C1酯酶抑制剂

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0015-06

Role of complement inhibitors in improving lung transplant outcomes: a complement to existing therapies Wu Yichen, Liu Feng. Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China
Corresponding author: Liu Feng, Email: liufengwuxi@njmu.edu.cn

【Abstract】 Lung transplantation is the only effective treatment for end-stage lung diseases. However, its long-term prognosis is affected by early and late complications, such as primary graft dysfunction, antibody-mediated rejection, and chronic lung allograft dysfunction. In recent years, the central role of the complement system in these pathological processes has gradually gained attention. As a novel immunomodulatory strategy, complement inhibitors are still in the exploratory phase in lung transplantation. Therefore, this article reviews the pathological mechanisms of the complement system in primary graft dysfunction, antibody-mediated rejection, and chronic lung allograft dysfunction. Combined with existing clinical cases, it analyzes the potential role and limitations of complement inhibitors in improving lung allograft function and proposes future research directions and suggestions. The aim is to provide a reference for the precise intervention of lung transplant complications and the improvement of lung transplant outcomes.

【Key words】 Lung transplantation; Complement inhibitor; Primary graft dysfunction; Antibody-mediated rejection; Chronic lung allograft dysfunction; C5 inhibitor; Eculizumab; C1 esterase inhibitor

肺移植是目前公认的治疗限制性肺病、阻塞性肺病、囊性纤维化、肺血管病等终末期肺病的唯一有效手段^[1]。肺移植术后影响移植物功能和受者生存的主

要障碍可分为早期功能障碍和晚期功能障碍。其中，原发性移植物功能障碍（primary graft dysfunction, PGD）和急性抗体介导的排斥反应（antibody-mediated

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025183

基金项目：国家科技重大专项（2023ZD0505900）；“太湖之光”科研攻关项目（Y20222016）

作者单位：江苏无锡 214000，南京医科大学附属无锡人民医院胸外科

作者简介：吴奕辰（ORCID 0009-0007-5354-7543），本科，研究方向为肺移植及供肺损伤机制，Email: 19517583060@stu.njmu.edu.cn

通信作者：刘峰（ORCID 0009-0004-7991-5103），主任医师，硕士研究生导师，研究方向为肺移植及供肺损伤机制，Email:

liufengwuxi@njmu.edu.cn

rejection, AMR) 是重要的早期并发症^[2], 慢性移植肺功能障碍 (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) 则是晚期移植肺功能丧失和受者死亡的主要原因^[3]。由于病理机制的不同, 针对各种肺移植功能障碍的治疗策略迥异, 包括体外膜肺氧合、抗体去除治疗、免疫细胞靶向治疗和再次移植等^[4-5]。补体抑制剂的应用已在肾移植中证明有效^[6], 而在肺移植中主要基于单中心或小规模研究, 仍处于试验性治疗阶段^[7], 本文就使用补体抑制剂改善肺移植功能的可行性和疗效展开讨论。

1 补体抑制剂预防和治疗肺移植功能障碍的理论基础

补体激活作为移植功能障碍重要的发生发展因素, 在 PGD、急性 AMR 和 CLAD 的病理过程中扮演了重要的角色。

1.1 补体激活: PGD 早期损伤的核心机制

PGD 是在肺移植术后迅速发生的供肺功能障碍, 主要特征为肺水肿和低氧血症, 核心病理机制为脑死亡诱导肺损伤和缺血-再灌注损伤^[4]。在缺血-再灌注损伤的过程中, 受损和死亡的细胞释放大量损伤相关分子模式和活性氧等物质, 引起并促进补体激活途径的启动和进行^[8]。在肺移植术后 24 h 内, 局部肺泡灌洗液中补体系统的激活是 PGD 的早期事件, 其中凝集素途径的甘露糖结合凝集素和纤维胶凝蛋白-3 是关键驱动因子^[9]。脑死亡后补体系统被激活, 其中经典途径和凝集素途径起主导作用, 而替代途径作用有限^[10]。以上研究表明在移植前应用补体抑制剂于脑死亡供者、在术后早期和 PGD 发生后应用补体抑制剂于受者, 有望改善供肺质量、减少 PGD 发生和降低病死率。

1.2 补体激活: AMR 介导移植肺急性损伤和进展为 CLAD 的重要桥梁

急性 AMR 是以针对供者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 或非 HLA 的抗体为始动因素的排斥反应^[11], 是引起早期肺移植功能障碍的原因之一。AMR 严重依赖于补体激活, 包括经典途径启动的炎症放大、膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 的细胞毒性作用和凝血系统激活形成微血栓等, 以完成其病理生理效应。例如 IgG 在抗原表面形成六聚体, 激活经典补体途径, 导致肺内皮

补体沉积^[12]。此外, 在发生早期肺移植功能障碍的患者中, 部分经过治疗后肺功能可以恢复, 而部分则会进展为 CLAD 或死亡^[13]。研究表明, 在病情进展患者中, 补体调控功能下降引起抗炎巨噬细胞和活化 CD8⁺T 细胞信号传递失调, 使进展为 CLAD 或死亡风险增加 4.6 倍^[14]。因此, 使用补体抑制剂不仅可以靶向性阻断 AMR 的病理生理效应, 同时也能通过维持细胞相互作用的平衡抑制进展为 CLAD 或死亡, 从而改善肺移植受者的长期生存率和预后。

1.3 慢性补体激活在 CLAD 发生发展过程中的病理作用

CLAD 是导致肺移植受者死亡的主要危险因素, 是以肺功能下降为特点的临床综合征。肺移植术后 5 年内 CLAD 发生率为 50%, 主要包括闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) 和限制性移植肺综合征 (restrictive allograft syndrome, RAS) ^[15-16]。CLAD 是综合了多种免疫效应细胞和因子的复杂病理生理过程, 包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、细胞因子和补体系统, 其中 C3d、C4d 和 C1q 沉积与 CLAD 进展相关, RAS 患者肺泡灌洗液的 C4d 和 C1q 水平更高^[17]。供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 可通过结合补体 C1q 激活经典途径, 极显著加速 CLAD 进展, 且与 CLAD 表型 (BOS 或 RAS) 无关^[18]。因为亚溶解水平的 MAC 攻击更容易激活内皮细胞分泌促纤维化因子 (如白细胞介素-6 和碱性成纤维细胞生长因子), 所以持续性的补体激活和由此产生的促纤维化环境参与了 BOS 的发生发展^[19]。因此, 应用补体抑制剂特异性阻断 CLAD 的发生发展过程, 或许可以预防、延缓 CLAD 的发生, 降低肺移植受者病死率。

2 补体抑制剂在改善肺移植功能方面的探索性应用

补体抑制剂按照其在补体通路的特定作用靶点位置可分为 C1 酯酶抑制剂、C3 抑制剂、C5 抑制剂、旁路途径抑制剂如因子 D 抑制剂和凝集素途径特异的 MASP2 抑制剂^[20], 适应证主要包括遗传性血管性水肿、阵发性睡眠性血红蛋白尿、重症肌无力等^[21-24], 同时也在预防和治疗肾移植 AMR 方面取得了确切的疗效^[25]。而在改善肺移植功能方面, 虽然补体抑制剂治疗肺移植功能障碍仍处于小规模试验性治疗阶

段,但有案例表明其具有潜在的治疗价值,并可能对现有疗法进行有益补充。

2.1 C5 抑制剂

C5 抑制剂靶向作用于补体系统终末通路的关键 C5 蛋白,阻止其被 C5 转化酶裂解为 C5a 和 C5b,抑制 C5a 介导的炎症反应并完全阻断 MAC 的形成^[26]。常用制剂包括依库珠单抗 (eculizumab)、雷夫利珠单抗 (ravulizumab)、泽库珠单抗等 (zilucoplan)。

在 AMR 的治疗方面,现有的标准治疗方案多参照肾移植经验,如糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、利妥昔单抗、硼替佐米等^[27],效果有限且缺乏充分循证依据指导^[28]。Muller 等^[29]发表了一篇使用依库珠单抗作为关键干预措施的病例报告,发现应用 C5 抑制剂不仅能显著改善急性肺移植物功能障碍,在预防 AMR 复发或进展为 CLAD 方面也取得了良好的长期效果。用药后补体功能检测和病理结果表明,终末补体通路活性和 MAC 形成均被显著抑制,验证了 C5 抑制剂治疗 AMR 的机制准确性和临床可行性^[29]。此外, Mallet 等^[30]报道, C5 抑制剂可以作为难治性 AMR 的二线治疗和过渡治疗,以稳定病情,为再移植创造机会。

在治疗肺移植术后罕见并发症方面, C5 抑制剂初步表现出明确的治疗潜力。肺移植术后血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA) 是一种罕见且病死率高的并发症,以急性肾损伤为主要临床症状,传统治疗 (如血浆置换) 效果有限^[31]。Trujillo 等^[32]通过回顾性多中心病例系列研究,发现依库珠单抗短程治疗 (3 周) 在常规治疗无效的重症 TMA 中显示出显著疗效,肾脏和血液学结局明显改善,为临床实践提供了新思路。

在免疫抑制方面, C5 抑制剂尚未出现在诱导治疗的用药方案中。但目前诱导治疗的效益仍不明确,且经常出现包括感染在内的各种并发症^[33]。Kattih 等^[34]报道了 1 例心肺移植术后因使用他克莫司诱发孤立性肾 TMA 的病例,启用依库珠单抗治疗后患者成功脱离透析,表明 C5 抑制剂虽然尚未直接应用在诱导治疗中,但可能成为诱导治疗的某些难治性并发症 (如 TMA) 的有效挽救治疗方法。

2.2 C1 酯酶抑制剂

C1 酯酶抑制剂本质上是一种人体内天然存在的调节蛋白,通过结合并抑制活化的 C1r 和 C1s,负性调控补体系统中的经典和凝集素激活途径^[35]。常用制

剂包括人源性血浆 C1 抑制剂和重组人 C1 抑制剂,前者如贝利那特 (berinert)、新瑞滋 (cinryze)、海嘉达 (haegarda) 等,后者如如可斯 (ruconest) 等。

在 AMR 治疗方面, C1 酯酶抑制剂同样表现出良好的治疗效果。Parquin 等^[36]报道了 2 例 C1 酯酶抑制剂治疗肺移植难治性 AMR 的案例,在标准治疗失效后应用 C1 酯酶抑制剂 (联用或不联用静脉注射免疫球蛋白),显示出显著且迅速的临床和影像学改善,为 C1 抑制剂治疗难治性 AMR 提供了初步证据。

C1 酯酶抑制剂不仅在术后具有应用前景,在围手术期的治疗中也有病例报告。具有高水平预存 HLA 抗体,即高度致敏的肺移植候选者,器官分配困难 (供者匹配少)、等待期间死亡风险高,且在移植后发生超急性和急性抗体 AMR 风险显著增加。Devaquet 等^[37]报道了 3 例高度致敏且常规脱敏方案失败的双肺移植受者围手术期应用 C1 酯酶抑制剂的经验,在常规免疫抑制的基础上加用 C1 酯酶抑制剂,3 例受者均成功进行了双肺移植手术,其中 2 例在移植过程中出现了超急性 AMR 或严重 PGD 的表现 (二者早期临床症状和影像学表现难以区分),给予第 2 剂 C1 酯酶抑制剂后病情稳定。表明在传统脱敏方案无效的高度致敏肺移植受者围手术期以及术后出现严重 PGD 或超急性 AMR 时,应用 C1 酯酶抑制剂可行。

3 应用补体抑制剂治疗的局限性

3.1 案例量少,证据等级不足

从以上病例报告中不难看出,补体抑制剂在肺移植应用的临床证据仍相对有限。补体抑制剂在改善肾移植预后的作用已经成为共识,且经过严格设计的、大规模的随机对照试验验证^[38]。而证明补体抑制剂在肺移植术前术后治疗价值的的数据主要来源于小型的回顾性分析、病例系列和单个病例报告。

此外,现有病例报告显示并非全部治疗有效,存在部分患者病情改善,而另一部分患者效果不佳的情况, Mallet 等^[30]研究显示,2 例使用依库珠单抗作为肺再移植桥接治疗的患者中,1 例成功桥接至 2 次移植 (术后肺功能显著改善);而另 1 例虽补体活性抑制,但临床仍恶化死亡,反映了患者的个体差异性和病情复杂性。

最后,目前没有任何一种补体抑制剂获得美国食品药品监督管理局或欧洲药品管理局正式批准用于

治疗肺移植术后并发症如 AMR, 其使用大多是在标准疗法失败后的挽救性治疗。

3.2 定位补体激活途径, 无法覆盖完整病理机制

补体抑制剂特异性地阻断补体激活, 而肺移植 PGD、AMR 和 CLAD 的病理机制远不止于补体激活。以 AMR 为例, 传统肺移植 AMR 应满足 C4d (+) [39], 而近年临床实践表明 C4d 染色对于肺移植 AMR 的特异性较肾移植 AMR 低得多 [40], 即 C4d 阴性并不能排除肺移植 AMR。这可能是由于肺移植 AMR 存在补体依赖和非补体依赖双重机制, 其中 CD16⁺ 自然杀伤细胞通过抗体依赖的细胞毒性直接杀伤移植物, 最终表现为部分致死性 AMR 病例无 C4d 沉积 [41]。

3.3 感染风险显著增加

补体系统, 特别是 MAC, 在防御有荚膜的细菌感染中至关重要 [42]。应用补体抑制剂显然会增加诸如脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等有荚膜细菌的感染风险。此外, 鉴于移植受者本身就处于严重的免疫抑制状态, 使用补体抑制剂后, 其他机会性感染的发生率进一步增加, 如 EB 病毒、巨细胞病毒和真菌感染等, 其中 EB 病毒感染还能引起移植后淋巴组织增殖性疾病 [43]。Kleiboeker 等 [44] 报道, 在使用依库珠单抗作为肺移植术后 AMR 治疗的 33 例受者中, 第 1 年内 26 例发生临床显著感染 (细菌血症 21.2%, 真菌血症 9.1%, 细菌性呼吸道感染 63.6%, 真菌性呼吸道感染 27.3%)。因此, 强调疫苗接种和长期抗生素预防至关重要。

4 对未来应用补体抑制剂治疗肺移植植物功能障碍研究的建议

4.1 设计严谨的前瞻性研究

现有补体抑制剂在肺移植应用案例均为小型的回顾性分析、病例系列和单个病例报告。应进行严谨的前瞻性对照试验, 以达到确立确切疗效标准、全面评估安全性、确定最佳剂量方案和疗程的研究目的。

4.2 评估新型补体抑制剂的应用

目前的病例报告使用的补体抑制剂多为依库珠单抗等成熟药物, 而对于长效 C5 抑制剂、C5 基因沉默疗法、旁路途径抑制剂等新型治疗手段很少涉及; 此外, 新型补体抑制剂亟待发掘, 如 Li 等 [45] 开发了一种新型靶向抑制剂, 可同时抑制自体反应性天然

IgM 抗体结合肺缺血后暴露的损伤相关 C2 表位和补体激活, 为新型补体抑制剂的研发提供了新的思路。

4.3 尝试性使用补体抑制剂进行预先治疗

恰当的干预时机是改良肺移植预后的重要因素。以预防 CLAD 为例, 预先治疗亚临床新生 DSA 可预防 AMR 发生, 从而阻断发展为 CLAD 的连锁反应; 若延迟治疗至 AMR 症状出现, 则可能错过逆转早期损伤的关键时机 [46]。目前补体抑制剂在肺移植领域的应用场景多为标准疗法失败后的挽救性治疗, 尚未尝试通过预先治疗改善肺移植植物功能, 或许早期使用补体抑制剂能够取得更理想的治疗效果。

5 小结

补体抑制剂在肺移植围手术期和术后的应用均有病例报告, 包括作为肺移植手术的术前桥接治疗、治疗术后难治性 AMR 和罕见并发症等, 虽多为小规模研究, 但也表明其具有一定的应用前景。目前的主要局限包括证据等级不足、自身药理机制限制和显著增加的感染风险。未来应开展严谨的前瞻性研究、开发和评估新型药物以及尝试预防性使用, 以证明补体抑制剂在肺移植领域的治疗价值。

参考文献:

- [1] VALAPOUR M, LEHR C J, SCHLADT D P, et al. OPTN/SRTR 2023 annual data report: lung[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(2): S422-S489. DOI: 10.1016/j.ajt.2025.01.025.
- [2] SNELL G I, YUSEN R D, WEILL D, et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction, part I: definition and grading—a 2016 consensus group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10): 1097-1103. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.021.
- [3] VERLEDEN S E, RUTTENS D, VANDERMEULEN E, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: where are we now?[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(5): 625-630. DOI: 10.1016/j.healun.2014.11.007.
- [4] NATALINI J G, DIAMOND J M. Primary graft dysfunction[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(3): 368-379. DOI: 10.1055/s-0041-1728794.
- [5] NEUHAUS K, HOHLFELDER B, BOLLINGER J, et al. Antibody-mediated rejection management following lung transplantation[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(1): 60-64. DOI: 10.1177/10600280211012410.
- [6] AZOULAY E, ZUBER J, BOUSFIHA A A, et al. Complement system activation: bridging physiology, pathophysiology, and therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(11): 1791-1803. DOI: 10.1007/s00134-024-07611-4.
- [7] PELED Y, DUCHARME A, KITTLESON M, et al. International society for heart and lung transplantation

- guidelines for the evaluation and care of cardiac transplant candidates-2024[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(10): 1529-1628. e54. DOI: 10.1016/j.healun.2024.05.010.
- [8] MARKIEWSKI M M, LAMBRIS J D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(3): 715-727. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070166.
- [9] KULKARNI H S, RAMPHAL K, MA L, et al. Local complement activation is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17): 138358. DOI: 10.1172/jci.insight.138358.
- [10] VAN ZANDEN J E, JAGER N M, SEELEN M A, et al. Brain death-induced lung injury is complement dependent, with a primary role for the classical/lectin pathway[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 993-1002. DOI: 10.1111/ajt.16231.
- [11] LOUPY A, HAAS M, SOLEZ K, et al. The Banff 2015 kidney meeting report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(1): 28-41. DOI: 10.1111/ajt.14107.
- [12] KULKARNI H S. Hexamerization: explaining the original sin of IgG-mediated complement activation in acute lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(11): e181137. DOI: 10.1172/JCI181137.
- [13] BEECKMANS H, BOS S, VOS R, et al. Acute rejection and chronic lung allograft dysfunction: obstructive and restrictive allograft dysfunction[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 137-157. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.011.
- [14] CALABRESE D R, EKSTRAND C A, YELLAMILI S, et al. Macrophage and CD8 T cell discordance are associated with acute lung allograft dysfunction progression[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(7): 1074-1086. DOI: 10.1016/j.healun.2024.02.007.
- [15] VERLEDEN G M, GLANVILLE A R, LEASE E D, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—a consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(5): 493-503. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.009.
- [16] SINGH T P, HSICH E, CHERIKH W S, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 2025 annual report of heart and lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, DOI: 10.1016/j.healun.2025.04.014[Epub ahead of print].
- [17] BOS S, FILBY A J, VOS R, et al. Effector immune cells in chronic lung allograft dysfunction: a systematic review[J]. *Immunology*, 2022, 166(1): 17-37. DOI: 10.1111/imm.13458.
- [18] IASELLA C J, ENSOR C R, MARRARI M, et al. Donor-specific antibody characteristics, including persistence and complement-binding capacity, increase risk for chronic lung allograft dysfunction[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(12): 1417-1425. DOI: 10.1016/j.healun.2020.09.003.
- [19] BUDDING K, VAN DE GRAAF E A, KARDOLHOEFNAGEL T, et al. A promoter polymorphism in the CD59 complement regulatory protein gene in donor lungs correlates with a higher risk for chronic rejection after lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(3): 987-998. DOI: 10.1111/ajt.13497.
- [20] RICKLIN D, MASTELLOS D C, LAMBRIS J D. Therapeutic targeting of the complement system[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019: 55. DOI: 10.1038/s41573-019-0055-y.
- [21] 中国医师协会变态反应医师分会, 中华医学会变态反应学分会, 中国罕见病联盟北京罕见病诊疗与保障学会变态反应学分会, 等. 中国遗传性血管性水肿诊断与治疗专家共识(2024版)[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2025, 19(1): 1-10. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2025.01.001.
- Chinese College of Allergy and Asthma of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Allergology of Chinese Medical Association, Academy of Allergy of China Alliance for Rare Diseases, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hereditary angioedema (2024 edition)[J]. *Chin J Allerg Clin Immun*, 2025, 19(1): 1-10. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2025.01.001.
- [22] GAVRIILAKI E, DE LATOUR R P, RISITANO A M. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond[J]. *Blood*, 2022, 139(25): 3571-3582. DOI: 10.1182/blood.2021012860.
- [23] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(2): 109-114. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20230927-00145.
- Red Blood Cell Diseases (Anemia) Group of Branch of Hematology of Chinese Medical Association. Expert consensus on clonal screening and monitoring of complement inhibitor therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024)[J]. *Chin J Hematol*, 2024, 45(2): 109-114. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20230927-00145.
- [24] 刘爽, 刘畅, 江丹沁, 等. 重症肌无力治疗药物 zilucoplan[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(24): 2546-2549. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.24.002.
- LIU S, LIU C, JIANG D Q, et al. Myasthenia gravis treatment drug: zilucoplan[J]. *Chin J New Drug*, 2024, 33(24): 2546-2549. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.24.002.
- [25] HUANG E, AMMERMAN N, VO A, et al. Back-table intra-arterial administration of C1 esterase inhibitor to deceased donor kidney allografts improves posttransplant allograft function: results of a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Am J Transplant*, 2025, DOI: 10.1016/j.ajt.2025.05.003[Epub ahead of print].
- [26] RICKLIN D, LAMBRIS J D. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 3831-3838. DOI: 10.4049/jimmunol.1203487.
- [27] HALVERSON L P, HACHEM R R. Antibody-mediated rejection: diagnosis and treatment[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 95-103. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.008.
- [28] WODAJO A, SARODE R, DE SIMONE N, et al. Efficacy of a standardized regimen of therapeutic plasma

- exchange and IVIG for treatment of antibody-mediated rejection in lung transplant recipients[J]. *J Clin Apher*, 2024, 39(6): e22151. DOI: 10.1002/jca.22151.
- [29] MULLER Y D, AUBERT J D, VIONNET J, et al. Acute antibody-mediated rejection 1 week after lung transplantation successfully treated with eculizumab, intravenous immunoglobulins, and rituximab[J]. *Transplantation*, 2018, 102(6): e301-e303. DOI: 10.1097/TP.0000000000002165.
- [30] MALLET H, RAZAT L, PERRIER Q, et al. Effectiveness of complement inhibitors against refractory antibody-mediated rejection of lung transplantation: two clinical cases[J]. *Transpl Immunol*, 2025, 89: 102174. DOI: 10.1016/j.trim.2025.102174.
- [31] CONNELLY-SMITH L, ALQUIST C R, AQUI N A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the ninth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2023, 38(2): 77-278. DOI: 10.1002/jca.22043.
- [32] TRUJILLO H, HUERTA A, ALONSO R, et al. Eculizumab as salvage treatment for thrombotic microangiopathy after lung transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(9): e15443. DOI: 10.1111/ctr.15443.
- [33] PATTERSON C M, JOLLY E C, BURROWS F, et al. Conventional and novel approaches to immunosuppression in lung transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 121-136. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.009.
- [34] KATTIH Z, IACONO A, SAIKUS C, et al. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy (TMA) after heart and lung transplantation successfully treated with eculizumab[J]. *Transpl Immunol*, 2025, 88: 102169. DOI: 10.1016/j.trim.2024.102169.
- [35] SIM R B, LAICH A. Serine proteases of the complement system[J]. *Biochem Soc Trans*, 2000, 28(5): 545-550. DOI: 10.1042/bst0280545.
- [36] PARQUIN F, CUQUEMELLE E, CAMPS E, et al. C1-esterase inhibitor treatment for antibody-mediated rejection after lung transplantation: two case reports[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4): 1902027. DOI: 10.1183/13993003.02027-2019.
- [37] DEVAQUET J, COIFFARD B, DEMANT X, et al. Perioperative C1-esterase inhibitor therapy to allow transplantation in a highly sensitized lung transplant candidate: three case reports[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(7): 1540-1546. DOI: 10.1016/j.ajt.2025.02.009.
- [38] VIVARELLI M, BARRATT J, BECK L H JR, et al. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(3): 369-391. DOI: 10.1016/j.kint.2024.05.015.
- [39] COLVIN R B, SMITH R N. Antibody-mediated organ-allograft rejection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(10): 807-817. DOI: 10.1038/nri1702.
- [40] CHRISTIE J D, VAN RAEMDONCK D, FISHER A J. Lung transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(19): 1822-1836. DOI: 10.1056/nejmra2401039.
- [41] CALABRESE D R, CHONG T, SINGER J P, et al. CD16⁺ natural killer cells in bronchoalveolar lavage are associated with antibody-mediated rejection and chronic lung allograft dysfunction[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(1): 37-44. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.10.006.
- [42] BAYLY-JONES C, BUBECK D, DUNSTONE M A. The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1726): 20160221. DOI: 10.1098/rstb.2016.0221.
- [43] ATALLAH-YUNES S A, SALMAN O, ROBERTSON M J. Post-transplant lymphoproliferative disorder: update on treatment and novel therapies[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(3): 383-395. DOI: 10.1111/bjh.18763.
- [44] KLEIBOEKER H L, PROM A, PAPLACZYK K, et al. A complement to traditional treatments for antibody-mediated rejection? use of eculizumab in lung transplantation: a review and early center experience[J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 58(9): 947-955. DOI: 10.1177/10600280231213112.
- [45] LI C, PATEL K, TU Z, et al. A novel injury site-natural antibody targeted complement inhibitor protects against lung transplant injury[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(6): 2067-2078. DOI: 10.1111/ajt.16404.
- [46] KELLER M, YANG S, PONOR L, et al. Preemptive treatment of de novo donor-specific antibodies in lung transplant patients reduces subsequent risk of chronic lung allograft dysfunction or death[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(4): 559-564. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.12.019.

(收稿日期: 2025-06-24)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)