

· 专家论坛 ·

## ABO 血型不相容肝移植策略

张晓峰 朱震宇

**【摘要】** 随着器官移植的高速发展，全球性器官短缺问题日益凸显。肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的手段，但供者短缺一直是制约肝移植发展的关键问题，我国是乙型病毒性肝炎大国，供肝短缺问题尤为显著，很多危重症患者往往因为无法及时获得匹配的供肝，而失去最佳时机甚至死亡。ABO 血型不相容（ABOi）肝移植作为一种扩大供者资源的策略，为那些等待合适供者的患者提供了新的希望。然而，由于 ABOi 肝移植术后更容易发生严重感染、抗体介导的排斥反应（AMR）、胆道并发症、血栓性微血管病以及急性肾损伤等并发症，因此备受争议。本文综述了 ABOi 肝移植的术前、术中和术后策略研究进展，旨在为 ABOi 肝移植临床应用及研究提供参考。

**【关键词】** ABO 血型不相容肝移植；感染；抗体介导的排斥反应；胆道并发症；血浆置换；免疫抑制；静脉注射免疫球蛋白；利妥昔单抗

**【中图分类号】** R617, R329.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0005-07

**Strategies for ABO-incompatible liver transplantation** Zhang Xiaofeng, Zhu Zhenyu. Department of Hepatology Surgery, the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Zhu Zhenyu, Email: zhuzy302@163.com

**【Abstract】** With rapid development of organ transplantation, the issue of global organ shortage has become increasingly prominent. At present, liver transplantation is the most effective treatment for end-stage liver disease. Nevertheless, the shortage of donors has been a key problem restricting the development of liver transplantation. China is a country with a larger number of hepatitis B, and the shortage of donor liver is particularly significant. Many critically ill patients often lose the best opportunity or even die because they cannot obtain a matched donor liver in time. As a strategy to expand the donor pool, ABO-incompatible (ABOi) liver transplantation offers new options for patients who are waiting for matched donors. However, ABOi liver transplantation is highly controversial due to higher risk of complications, such as severe infection, antibody-mediated rejection (AMR), biliary complications, thrombotic microangiopathy, and acute kidney injury, etc. In this article, research progress in preoperative, intraoperative and postoperative strategies of ABOi liver transplantation was reviewed, aiming to provide reference for clinical application and research of ABOi liver transplantation.

**【Key words】** ABO-incompatible liver transplantation; Infection; Antibody-mediated rejection; Biliary complication; Plasma exchange; Immunosuppression; Intravenous immunoglobulin; Rituximab

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023187

基金项目: 国家自然科学基金重大计划集成项目 (92159305)

作者单位: 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病外科

作者简介: 张晓峰 (ORCID 0000-0003-1257-6579), 硕士, 主治医师, 研究方向为原发性肝癌的外科治疗, Email: zxf860908@163.com

通信作者: 朱震宇 (ORCID 0000-0002-6926-5141), Email: zhuzy302@163.com



**作者简介:**朱震宇, 博士, 副主任医师, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病外科主任。兼任中国研究型医院学会肝病专业委员会青年委员会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会肿瘤免疫治疗学分会常务委员、中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会器官移植分会委员、中国抗癌协会胆管癌协作组委员、中国研究型医院学会肿瘤介入委员会委员、中国医师协会机器人外科分会青年委员、全军器官移植委员会青年委员、吴阶平医学基金会全国肝胆病咨询专家。兼任《器官移植》《中华器官移植杂志》、*iLiver* 等杂志编委, 《中华临床医师杂志(电子版)》特约编辑。获全国脱贫攻坚奖创新奖。

1963 年美国 Thomas Starzl 教授为 1 例患有先天性胆道闭锁的 3 岁患儿实施了世界首例临床肝移植, 揭开了人类肝移植序幕<sup>[1]</sup>。随着现代移植技术的发展、供受者评估、移植管理水平的提高以及新型免疫抑制药的问世, 肝移植取得了迅猛发展, 已成为终末期肝病唯一有效的治疗手段。肝移植供受者匹配主要原则是血型一致或符合输血原则。然而, 我国是乙型肝炎病毒大国, 同时由于传统风俗习惯等诸多因素的限制, 供者短缺是制约我国肝移植发展的主要原因之一, 也是全球器官移植共同面临的问题。很多急危重症肝病无法及时获得与其血型相合的供肝, 因病情恶化而失去最佳手术时机甚至死亡。在这种情况下, ABO 血型不相容 (ABO-incompatible, ABOi) 肝移植作为一种扩大供者资源的策略, 为那些等待合适供者的患者提供了新的希望。本文旨在探讨 ABOi 肝移植的策略, 为临床医师提供参考。

## 1 ABOi 肝移植的现状

日本学者 Todo 等于 2000 年首次报道 ABOi 肝移植以来, ABOi 肝移植在临床逐渐开展<sup>[2]</sup>。但是与 ABO 血型相容 (ABO-compatible, ABOc) 肝移植相比, ABOi 肝移植术后更容易发生严重的急性排斥反应、感染、胆道并发症、肝动脉血栓等并发症<sup>[3-5]</sup>。Egawa 等<sup>[6]</sup>对 66 例 ABOi 肝移植的数据进行分析发现, ABOi、ABOc 和 ABO 血型相同肝移植的移植物 5 年生存率分别为 59%、76% 和 80% ( $P < 0.01$ )。ABOi 组中, 年龄  $< 1$  岁、1~7 岁、8~15 岁和  $\geq 16$  岁受者 5 年生存率分别为 76%、68%、53% 和 22%。ABOi 活体肝移植的移植物肝内胆道并发症和肝坏死的发生率 (分别为 18% 和 8%) 显著高于 ABOc 和 ABO 血型相同肝移植的移植物 (分别为 0.6% 和 0)。病死率和并发症发生率增加的预测危险因素是年龄  $> 6$  岁和移植前抗 ABO 抗体滴度升高。

ABOi 肝移植预后差主要与凝集素相关的抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 有关<sup>[7]</sup>。ABO 血型抗原是红细胞膜表面的一类特异性抗原 (凝集原), 根据抗原不同决定血型不同。近年来研究发现, 存在于红细胞上的凝集原 (即血型抗原) 也存在于肝脏的血管内皮、胆管上皮和肝窦内皮细胞表面, 当 ABOi 供肝植入受者体内后, 受者体内的 A 或 B 凝集素可直接与移植物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, 攻击上述的靶细胞并引起肝细胞坏死以及胆道、血管并发症, 最终导致移植物失去功能。

近年来, 随着肝移植技术的不断发展, 针对 ABOi 肝移植的防治策略也在不断改善, 主要从术前、术中、术后三个阶段, 根据不同的特点采取不同的对策。目前研究发现, 通过采用血浆置换、免疫吸附、脾切除、利妥昔单抗、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 和移植物局部灌注等多种防治策略, 可有效地降低 ABOi 肝移植术后 AMR 的发生, 显著改善 ABOi 肝移植的预后。2021 年 Gan 等<sup>[8]</sup>一项 meta 分析中涉及 29 篇报道, 共 10 783 例肝移植受者, 其中 2 137 例为 ABOi 肝移植, 其余 8 646 例为 ABOc 肝移植, 研究发现 ABOi 活体肝移植组与 ABOc 活体肝移植组在 1 年、3 年和 5 年的全因病死率、死亡删失移植物存活率和并发症发生率方面差异无统计学意义。在供者短缺的情况下, ABOi 肝移植可以给急危重症患者带来生命的希望<sup>[9]</sup>。

## 2 ABOi 肝移植术前策略

### 2.1 血浆置换和免疫吸附

ABOi 肝移植术后 AMR 的发生与高滴度的抗血型抗体密切相关, 移植前通过治疗性血浆置换、双重滤过血浆置换和免疫吸附去除抗 ABO 抗体。

血浆置换是最广泛用于清除抗 ABO 抗体的治疗

方案, 双重滤过血浆置换是通过血浆分离器将患者的血浆从全血中分离出来, 去除血浆中的成分, 然后将处理后的血浆与细胞血液成分混合, 再回输回体内<sup>[10]</sup>。双重滤过血浆置换选择性去除高分子量分子, 在血浆置换中只需要 10%~15% 的血浆, 从而最大限度地减少输血量, 减少不良反应的发生。Lee 等<sup>[10]</sup> 分析了 394 例成人活体肝移植受者数据 (ABOc 303 例, ABOi 91 例), ABOi 组均接受脱敏治疗, 包括利妥昔单抗和血浆置换, 结果发现与 IgG 滴度低 ( $\leq 1:64$ ) 的患者相比, IgG 滴度高 ( $\geq 1:128$ ) 的患者在 ABOi 肝移植术后死亡风险更高。因此, 术前降低预存的抗血型抗体滴度是预防术后 AMR 发生的关键所在。血浆置换疗法是降低凝集素的基本方法, 在每次血浆分离置换前后, 使用标准的直接凝集法测定 IgG 和 IgM 的滴度, 凝集素滴度范围为 1:8~1:16<sup>[11-12]</sup>。

血浆置换开始的时间和频率因各移植中心经验和患者个体的不同而不同。血浆置换可能会增加感染和出血风险, 因此, 对于病情较重、全身状况较差、凝血功能差的患者需要慎重考虑。Kim 等<sup>[13]</sup> 对 22 例 ABOi 活体肝移植受者从术前至术后 2 周进行血浆置换治疗, 使术前凝集素 IgM 和 IgG 滴度  $\leq 1:8$ , 术后目标是将抗血型抗体滴度水平始终维持在  $\leq 1:32$ , 结果发现所有受者和移植植物均存活, 平均随访 10 个月, 无 AMR 发生。

免疫吸附疗法是血液净化治疗中的一种, 将抗原、抗体或某些具有特定物理、化学亲和力的物质作为配基与载体结合, 制成吸附柱, 利用其特异性吸附性能, 选择性地清除抗 A 和抗 B 抗体, 其余成分回输体内, 具有特异性结合抗体、选择性高、无需血浆及不良反应较小等优点。Makroo 等<sup>[14]</sup> 报道 3 例 ABOi 肝移植受者术前接受免疫吸附+利妥昔单抗诱导, 术后采用他克莫司、吗替麦考酚酯和糖皮质激素联合免疫方案, 目标术前抗体滴度  $\leq 1:16$ 。术后平均住院时间是 17.3 d, 未发生急性排斥反应, 术后也无需血浆置换治疗。

## 2.2 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的抗 CD20 单克隆抗体, 主要用于淋巴瘤及部分自身免疫性疾病的治疗, 其特异性靶点为 B 细胞表面的 CD20 抗原, CD20 抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞的表面, 而造血干细胞、正常浆细胞或其它正常组织不表达

CD20。利妥昔单抗通过补体依赖性细胞毒性、药物诱导细胞凋亡及抗体依赖性细胞毒性等作用, 选择性清除受者体内的 B 细胞<sup>[15]</sup>。B 细胞在免疫系统中发挥多种作用, 比如抗体生产、细胞因子生成、抗原提呈等, 因此, B 细胞的消耗不仅会中断体液免疫反应, 还会中断 T 细胞介导的免疫反应, 从而降低 ABOi 肝移植术后 AMR 的发生率。此外利妥昔单抗只清除来自脾脏的抗 CD20 阳性 B 细胞, 而脾切除则将体内抗 CD20 阴性的 B 细胞一并清除, 可能造成长期感染风险, 因此多数学者推荐应用利妥昔单抗诱导治疗替代脾切除。

Monteiro 等<sup>[16]</sup> 首次报道了利妥昔单抗在肝移植中的应用。在日本的标准方案中, 于移植前 2 周给予利妥昔单抗 ( $375 \text{ mg/m}^2$ ), 当 B 细胞消耗不足 (大于初始计数的 1%) 时, 可根据患者情况额外加量。Egawa 等<sup>[17]</sup> 比较了 33 例成年 ABOi 肝移植受者的资料, 在利妥昔单抗剂量、局部输注、脾切除、预防性使用 IVIG、术前他克莫司、术前抗代谢药物和血浆置换等因素中, 只有利妥昔单抗剂量是 AMR 的显著有利因素 ( $P < 0.001$ )。同时发现小剂量利妥昔单抗 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 与 AMR 风险增加无关, 因此, 对于感染风险较高的患者, 可考虑降低剂量使用。

利妥昔单抗通常于移植术前 2~3 周应用, 其半衰期较长, 约为 3 周。有研究显示, 在移植前 7 d 之内使用利妥昔单抗预防对 B 细胞耗竭有更显著的影响, 但这一观察结果在其他中心研究中, 无论是 AMR 的发生率还是患者生存率, 都无法证实。建议在肝移植前 2 周给药的主要原因是, 如果 B 细胞耗竭效果无法达到预期, 则可以给予第 2 剂<sup>[18]</sup>。外周血中 B 细胞在 48~72 h 内开始耗竭, 然而完全耗竭可能需要 3 周, 此外利妥昔单抗在给药后 3 d 内可通过血浆置换清除<sup>[19]</sup>。

## 2.3 静脉注射免疫球蛋白

IVIG 是预防 ABOi 肝移植术后 AMR 发生的一种非常有效的手段。IVIG 是从正常人血浆中分离提取的免疫球蛋白组合, 目前已被应用于免疫缺陷疾病和全身炎症反应等。IVIG 作为一种免疫调节剂, 在实体器官移植受者中具有多种作用, 包括移植同种异体反应性 T 细胞, 阻断活化 B 细胞上 CD19 的表达, 阻断中和同种异体抗体, 此外还能阻断单核吞噬细胞上的 Fc 受体, 引起补体抑制<sup>[20]</sup>。

Kim 等<sup>[21]</sup> 分析了 43 例 ABOi 成人活体肝移植受

者数据, 采用了简化治疗方案, 术前使用利妥昔单抗 ( $300 \text{ mg/m}^2$ ), 术后 1 d 和 4 d 使用 IVIG ( $0.8 \text{ g/kg}$ ), 而未使用血浆置换、脾切除及移植物局部灌注, ABOi 组和 ABOc 组在包括急性排斥反应、胆道并发症和感染在内的总体并发症发生率方面差异无统计学意义。ABOc 组和 ABOi 组受者 3 年累积生存率分别为 82.4% 和 85.9% ( $P=0.115$ )。因此推论, 针对凝集素滴度  $\leq 1:64$  的患者, 使用利妥昔单抗和 IVIG 治疗 ABOi 活体肝移植的简化方案能够实现足够的脱敏, 并且是安全有效的。

### 3 ABOi 肝移植术中策略

脾切除是 ABOi 肝移植方案的一个重要组成部分。脾脏是人体最大的免疫器官, 占全身淋巴组织总量的 25%, 含有大量的淋巴细胞和巨噬细胞, 是机体细胞免疫和体液免疫的中心。1985 年 Alexandre 等提出脾切除术是成功实施 ABOi 肾移植的先决条件<sup>[22]</sup>。从 1989 年到 1994 年, 日本大部分 ABOi 肾移植是按照 Alexandre 等的原始方法进行的, 1 年存活率从 33% 提高到 81%。此后, 在尸体器官供应极少的日本, ABOi 肾移植迅速开展, 截止至 2006 年底, 已在 92 家机构进行了 1 025 例<sup>[23]</sup>。因此脾切除术已经成为许多中心的 ABOi 肝移植方案的一个组成部分。但肝移植本身手术创伤较大, 脾切除会进一步增加机体创伤, 若手术时间延长、术中出血等, 则更易导致术后并发症的发生, 尤其在长期使用免疫抑制药的情况下, 受者易发生不可控制的严重感染, 小儿尤其要慎重。随着抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的应用, 脾切除术相对于利妥昔单抗已无明显优势, 反而会增加感染风险。Raut 等<sup>[24]</sup>研究表明, 在同样应用利妥昔单抗的基础上, 脾切除术和非脾切除术组的抗 ABO 抗体反应差异无统计学意义。

## 4 ABOi 肝移植术后策略

### 4.1 移植物局部灌注

移植物局部灌注是通过留置在移植物肝动脉或门静脉中的导管在术后连续灌入甲泼尼龙、前列腺素  $E_1$  和甲磺酸加贝酯等药物。在 ABOi 肝移植后, 必须使用具有广泛作用的药物来控制“单器官弥散性血管内凝血”, 这是一种强烈的免疫炎症反应。此外, 局部预防性治疗可能比全身治疗更为有效。在这种情况下, 无论是从技术角度还是从解剖学上的特殊角度来

看, 门静脉流入都有利于局部给药。而且经门静脉灌注的药物抑制了由针对供者抗原的预制抗体触发的“单器官弥散性血管内凝血”中的不同关键反应<sup>[23]</sup>。甲泼尼龙具有广泛的抗炎和免疫抑制作用, 前列腺素  $E_1$  通过血管舒张和抑制血小板聚集来改善微循环, 全身大剂量甲泼尼龙和前列腺素  $E_1$  已在交叉匹配阳性的肝移植中得到证实<sup>[23]</sup>。甲磺酸加贝酯是一种用于全身弥散性血管内凝血的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 主要抑制凝血酶、凝血因子 Xa 和血小板聚集。这 3 种药物的联合使用在理论上可抑制 ABOi 肝移植术后的复杂反应, 以达到预防和治疗 ABOi 肝移植术后 AMR 发生的目的。通过联合移植物局部灌注治疗的方案, 日本 ABOi 成人活体肝移植术后 2 年生存率由 40% 提高到 60%<sup>[23]</sup>。然而, 有文献报道约 37% 接受门静脉输注治疗的患者、22% 接受门静脉和肝动脉输注治疗的患者以及 16% 接受肝动脉输注治疗的患者出现导管相关并发症, 包括血管血栓形成、感染、出血和脱位<sup>[25]</sup>, 因此需要有经验的机构实施该方案。

### 4.2 免疫抑制

在 ABOi 肝移植中, 移植术后免疫抑制方案与 ABOc 肝移植相似, 都是标准的三联用药方案: 在无肝期给予初始 500~1 000 mg 的甲泼尼龙, 术后 1 d 静脉注射 100 mg 甲泼尼龙, 随后在 1 周内缓慢减量, 在第 1 周结束时改为口服泼尼松龙, 通常持续 3 个月, 然后缓慢减量后停止。他克莫司和吗替麦考酚酯 (500~1 000 mg) 在术后 1 d 开始使用, 最初他克莫司谷浓度水平维持在 10~12 ng/mL<sup>[19]</sup>。于利妥昔单抗给药前, 给药后 2~3 d、3~5 d, 移植前, 移植后 1 个月进行单核细胞计数, 直到 B 细胞数量恢复。同种凝集素滴度  $>1:256$  或  $1:512$  的患者, 在移植前需接受 2 次或 3 次血浆置换治疗。在移植术后 2 周内, 每日测量同种凝集素滴度, 然后在接下来的 2 周, 每周测量 2 次, 同时测定异凝集素 IgG 和 IgM 的滴度<sup>[26]</sup>。

## 5 特殊情况下的 ABOi 肝移植

### 5.1 紧急肝移植

当危重症患者需要紧急接受 ABOi 肝移植时候, 由于脱敏时间有限, 移植术后发生 AMR 的风险增加, 另外使用利妥昔单抗及血浆置换也会增加感染相关死亡的风险<sup>[27-28]</sup>。Skogsberg 等<sup>[29]</sup>报道了尸体供肝

肝移植中 ABOi 肝移植的成功经验, 其方案为在移植当日给予单剂量的利妥昔单抗, 并在尸体供肝肝移植术后立即开始血浆置换或免疫吸附。无论 ABO 抗体滴度水平如何, 移植术后 2、5、8 d 均进行血浆置换或免疫吸附。移植物和患者存活率与 ABOc 肝移植组相似, 只有 1 例发生 AMR<sup>[29]</sup>。Lee 等<sup>[30]</sup>设计了一种快速准备方案, 其中包括硼替佐米 (3.5 mg) 注射以消耗浆细胞和血浆置换以在肝移植前达到异凝集素滴度 $\leq 1:64$ , 在术后 1 d 使用利妥昔单抗 (375 mg/m<sup>2</sup>) 消耗 B 细胞, 50 例患者通过这种快速准备方案, 接受 ABOi 活体肝移植治疗急性肝衰竭。准备时间为 (4.8±1.6) d, 所有患者均成功进行肝移植, 但 3 例患者在术后 6 个月死于 AMR。3 个月、6 个月和 1 年移植物存活率分别为 100%、87.5% 和 75.0%。该研究认为, 这种方案可以快速降低异凝集素滴度, 用于 ABOi 紧急肝移植的术前脱敏。目前关于 ABOi 紧急肝移植的报道大多数为小样本, 数据有限, 还需进一步大样本的证据来验证安全有效的脱敏方案。

## 5.2 儿童肝移植

目前多数研究证明, 儿童 ABOi 肝移植预后优于成人。在一项基于美国器官与移植共享网络数据库的回顾性研究表明, 婴儿 (0~1 岁)、儿童 (2~17 岁) ABOi 肝移植与 ABOc 肝移植存活率相似, 而成人 ABOi 肝移植的移植物存活率显著降低<sup>[31]</sup>。首个 ABOi 尸体供肝移植儿童队列研究揭示了年龄对 AMR 发生率和严重程度的影响。在引入利妥昔单抗之前, 儿童患者像成人一样会患上致命的 AMR, 导致大量肝坏死或广泛肝内胆道破坏及硬化, 8~15 岁儿童发生率为 37% (10/27), 1~7 岁儿童发生率为 22% (13/60)。相比之下, 在该队列中, 1 岁以下儿童的 AMR 发生率为 1% (1/68)<sup>[6]</sup>。Mysore 等<sup>[31]</sup>为接受 ABOi 肝移植的患儿实施了一项新的免疫抑制方案, 移植前同种凝集素滴度高 ( $\geq 1:32$ ) 的儿童接受了增强的免疫抑制方案, 包括血浆置换、利妥昔单抗、IVIG 和吗替麦考酚酯, 而同种凝集素滴度 $\leq 1:16$  的儿童接受了糖皮质激素和他克莫司, 两组移植后 1 年和 3 年的并发症 (排斥反应、感染、胆道和血管并发症) 发生率相似, 中位随访时间为 3.3 年, 移植物存活率为 100%。不成熟的免疫系统导致 AMR 风险降低可能是儿童预后较好的原因之一。另外, 有证据表明, 在移植后数周或数月的时间内, 移植物血管内皮上的供者 ABO 血型表达会降低, 并呈

现受者 ABO 血型的表型<sup>[32]</sup>。因此, 部分表达或显示 ABOi 的细胞损失可改善 ABOi 肝移植的预后。

## 6 ABOi 肝移植的最新进展和未来展望

目前新的脱敏策略已安全广泛应用于 ABOi 肝移植, Lee 等<sup>[33]</sup>分析了 20 例 ABOi 活体肝移植病例, ABOi 活体肝移植方案涉及利妥昔单抗给药 (375 mg/m<sup>2</sup>, 移植前 2~3 周), 随后进行血浆置换 (异凝集素滴度目标为 $\leq 1:8$ )、巴利昔单抗给药 (20 mg 手术当日和术后 4d) 和 IVIG (从手术当日至术后 7d, 2 g/d), 未进行移植局部输液治疗或脾切除术, 所有患者均未发生 AMR。

目前仍有治疗失败和 AMR 的发生, 移植术后也存在抗体反弹的风险, 因此迫切需要针对移植术后体液免疫反应和清除新生抗体的新型药物。浆细胞消耗剂, 如蛋白酶抑制剂硼替佐米, 已被美国食品与药物监督管理局批准用于治疗浆细胞病变, 可谨慎用于 ABOi 肝移植受者。硼替佐米选择性诱导浆细胞凋亡, 减少抗体产生<sup>[34]</sup>。Tajima 等<sup>[35]</sup>报道 1 例 44 岁胆汁性肝硬化女性患者接受 ABOi 肝移植, 移植术前接受利妥昔单抗, 术后 6 d 发生 AMR, 尽管给予患者利妥昔单抗、IVIG、血浆置换, 但是 AMR 仍无法控制。移植术后 9 d 给予硼替佐米 (1.0 mg/m<sup>2</sup>), 患者 CD20 细胞和抗体滴度立即改善, 仅通过 2 剂硼替佐米治疗, 患者 AMR 完全缓解。Lee 等<sup>[36]</sup>证实术前异凝集素滴度高的患者术后异凝集素反弹率较高。异凝集素滴度反弹 $\geq 1:1024$  有发生临床抗生素耐药的风险。在应用硼替佐米的 12 例患者中, 异凝集素滴度仅反弹至 1:128, 未发生临床 AMR。因此该研究团队认为, 在脱敏方案中加入硼替佐米可以减轻异凝集素反弹, 避免 AMR 的发生。另外, 如补体抑制剂 eculizumab、白细胞介素-6 受体拮抗剂、IgG 降解酶、B 细胞活化因子、新型抗 CD20 抗体 (obinutuzumab)、T 细胞共刺激剂贝拉西普 (belatacept), 这些药物在 ABOi 肝移植中的经验有限, 还需要进一步的数据验证。细胞治疗通过输注特定的细胞群体来抑制免疫反应, 为 ABOi 肝移植提供了一种新的策略; 基因治疗可以通过修饰特定细胞的基因来抑制免疫反应, 为 ABOi 肝移植提供了新的可能性<sup>[37-38]</sup>。然而, 这些新型治疗手段仍处于研究阶段, 其安全性和有效性仍需进一步验证。

## 7 小 结

ABOi 肝移植为等待肝移植的患者提供了新的机会。通过不断的研究和技术进步, 预处理方案、免疫抑制药和新型治疗手段为移植提供了不同的解决方案。ABOi 肝移植策略在提高移植成功率、降低排斥反应和出血风险等方面取得了一定的进展, 但仍存在诸多问题需要进一步解决。未来研究应关注以下几个方面: 一是深入探讨预处理方案的具体实施方案和对免疫反应的影响; 二是寻找更安全、有效的免疫抑制药, 以降低感染和肿瘤等风险; 三是积极开展新型治疗手段的研究, 为 ABOi 肝移植提供新的解决方案。总之, ABOi 肝移植策略仍有很大的改进空间, 需要进一步研究和探索。此外, 研究生物标志物和遗传因素对移植结局的影响可为个体化治疗提供依据。

### 参考文献:

- [1] HILL AL, KHAN M, KIANI AZ, et al. Global liver transplantation: emerging trends and ethical challenges[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 418. DOI: 10.1007/s00423-023-03144-4.
- [2] 朱志军. ABO 血型不相容肝移植的免疫抑制策略[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(8): 981-986. ZHU ZJ. Immunosuppressive strategies for ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2021, 28(8): 981-986.
- [3] 韩环立, 戴小科, 李英存, 等. ABO 血型不相容儿童活体肝移植临床分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(5): 777-781. HAN HL, DAI XK, LI YC, et al. Clinical analysis of ABO-incompatible living-donor liver transplantation in children[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(5): 777-781.
- [4] JADAUN SS, SAIGAL S, AGARWAL S, et al. Practice of ABO-incompatible living donor liver transplant in India: an initial experience based on a survey[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(5): 927-929. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.04.007.
- [5] XIAO M, WAN Z, LIN X, et al. ABO-incompatible liver transplantation under the desensitization protocol with rituximab: effect on biliary microbiota and metabolites[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 141. DOI: 10.3390/jcm12010141.
- [6] EGAWA H, OIKE F, BUHLER L, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2004, 77(3): 403-411. DOI: 10.1097/01.TP.0000110295.88926.5C.
- [7] HONG SK, LEE KW, KIM JY, et al. Factors associated with rituximab-mediated B cell depletion in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation[J]. *Korean J Transplant*, 2023, 37(3): 170-178. DOI: 10.4285/kjt.23.0031.
- [8] GAN K, LI Z, BAO S, et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transpl Immunol*, 2021, 69: 101476. DOI: 10.1016/j.trim.2021.101476.
- [9] CHENG CH, LEE CF, WANG YC, et al. ABO-incompatible liver transplantation: state of art and future perspectives[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(28): 3406-3417. DOI: 10.2174/1381612826666200506094539.
- [10] LEE J, KIM EJ, YANG SJ, et al. Impact of the baseline anti-A/B IgG titer on the clinical outcome in ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(S3): S526. DOI: 10.1097/01.tp.0000701344.29242.43.
- [11] SASAKI K, KOBAYASHI S, IWAGAMI Y, et al. Rituximab administration one week before ABO-incompatible liver transplantation due to drug-induced acute liver failure with hepatic coma: a case report[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2023, 16(5): 709-714. DOI: 10.1007/s12328-023-01827-5.
- [12] HIRUKAWA K, SHINODA M, HASEGAWA Y, et al. Long-term outcomes following ABO-incompatible living donor liver transplantation for acute liver failure: a single-center experience of over 20 years[J]. *Surg Today*, 2023, 53(10): 1160-1172. DOI: 10.1007/s00595-023-02678-w.
- [13] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.035.
- [14] MAKROO RN, AGRAWAL S, CHOWDHRY M, et al. Efficacy of single, extended and goal directed immunoadsorption in ABO incompatible living related donor liver transplantation[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 55(3): 329-332. DOI: 10.1016/j.transci.2016.08.007.
- [15] USUI M, ISAJI S, MIZUNO S, et al. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(1): 24-31. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00572.x.
- [16] MONTEIRO I, MCLOUGHLIN LM, FISHER A, et al. Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 76(11): 1648-1649. DOI: 10.1097/01.TP.0000082723.02477.87.
- [17] EGAWA H, UMESHITA K, UEMOTO S. Optimal dosage regimen for rituximab in ABO-incompatible living donor liver transplantation[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017, 24(2): 89-94. DOI: 10.1002/jhbp.419.
- [18] EGAWA H. Challenge to ABO blood type barrier in living donor liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(4): 342-348. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.06.017.
- [19] JADAUN SS, AGARWAL S, GUPTA S, et al. Strategies

- for ABO incompatible liver transplantation[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(4): 698-706. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.12.008.
- [20] IKEGAMI T, TAKETOMI A, SOEJIMA Y, et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(3): 303-307. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181adcae6.
- [21] KIM SH, LEE EC, SHIM JR, et al. A simplified protocol using rituximab and immunoglobulin for ABO-incompatible low-titre living donor liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2018, 38(5): 932-939. DOI: 10.1111/liv.13614.
- [22] JOHN GT, JACOB CK, SUNDARAM M, et al. The first ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy in India - a review at 12 years[J]. *Indian J Nephrol*, 2023, 33(3): 234-236. DOI: 10.4103/ijn.ijn\_295\_21.
- [23] TANABE M, KAWACHI S, OBARA H, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(10): 943-949. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02339.x.
- [24] RAUT V, UEMOTO S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends[J]. *Surg Today*, 2011, 41(3): 317-322. DOI: 10.1007/s00595-010-4437-3.
- [25] OH J, KIM JM. Immunologic strategies and outcomes in ABO-incompatible living donor liver transplantation[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(1): 1-6. DOI: 10.3350/cmh.2019.0023.
- [26] EGAWA H, OHDAN H, SAITO K. Current status of ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2023, 107(2): 313-325. DOI: 10.1097/TP.0000000000004250.
- [27] 曲伟, 朱志军, 魏林, 等. Rituximab+IVIG 方案预防儿童 ABO 血型不相容肝移植血型抗体介导排斥反应效果的临床研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(8): 987-991.
- QU W, ZHU ZJ, WEI L, et al. Clinical research of effect of rituximab +IVIG regimen to prevent pediatric ABO incompatible living donor liver transplantation[J]. *Clin J Bases Clin Gen Surg*, 2021, 28(8): 987-991.
- [28] MOON DB, LEE SG, KANG WH, et al. Adult living donor liver transplantation for acute-on-chronic liver failure in high-model for end-stage liver disease score patients[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(7): 1833-1842. DOI: 10.1111/ajt.14198.
- [29] SKOGSBERG DAHLGREN U, HERLENIUS G, GUSTAFSSON B, et al. Excellent outcome following emergency deceased donor ABO-incompatible liver transplantation using rituximab and antigen specific immunoadsorption[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57(1): 50-59. DOI: 10.1080/00365521.2021.1976269.
- [30] LEE WC, CHENG CH, LEE CF, et al. Quick preparation of ABO-incompatible living donor liver transplantation for acute liver failure[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(3): e14555. DOI: 10.1111/ctr.14555.
- [31] MYSORE KR, HIMES RW, RANA A, et al. ABO-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: novel titer-based management protocol and outcomes[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(7): e13263. DOI: 10.1111/petr.13263.
- [32] LEMOINE CP, BRANDT KA, KESWANI M, et al. Outcomes after ABO incompatible pediatric liver transplantation are comparable to ABO identical/compatible transplant[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1092412. DOI: 10.3389/fped.2023.1092412.
- [33] LEE TB, KO HJ, SHIM JR, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation with a simplified desensitization and immunosuppression protocol: a single-center retrospective study[J]. *Exp Clin Transplant*, 2021, 19(7): 676-685. DOI: 10.6002/ect.2021.0025.
- [34] PERRY DK, BURNS JM, POLLINGER HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(1): 201-209. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02461.x.
- [35] TAJIMA T, HATA K, OKAJIMA H, et al. Bortezomib against refractory antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-donor liver transplantation: dramatic effect in acute-phase?[J]. *Transplant Direct*, 2019, 5(10): e491. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000932.
- [36] LEE WC, LEE CF, WU TH, et al. Clinical relevance of isoagglutinin rebound in adult ABO-incompatible living donor liver transplantation[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(12): 1300. DOI: 10.3390/jpm11121300.
- [37] YANAGI Y, SAKAMOTO S, YAMADA M, et al. Acute antibody-mediated rejection coexisting with T cell-mediated rejection in pediatric ABO-incompatible transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(9): e1359. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001359.
- [38] HAN CZ, WEI Q, YANG MF, et al. The critical role of therapeutic plasma exchange in ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(6): 538-542. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.06.019.

(收稿日期: 2023-09-25)

(本文编辑: 林佳美 鄢加佳)