

肝移植术后耐激素性急性排斥反应的诊疗现状

彭华彬 孙丽莹

【摘要】 实体器官移植术后急性排斥反应的发生后常采用大剂量糖皮质激素（激素）冲击治疗，但大剂量激素冲击治疗对部分患者无效，即耐激素性急性排斥反应，易导致移植物丢失，严重影响患者预后。目前认为细胞介导排斥反应和抗体介导排斥反应均参与了耐激素性急性排斥反应的发生发展。肾移植术后耐激素性急性排斥反应的诊断与治疗已比较成熟，而肝移植术后耐激素性急性排斥反应国内以往关注较少，目前尚未形成统一规范的治疗方案。因此，本文就肝移植术后耐激素性急性排斥反应的发病机制、诊断及治疗进行综述，以期为肝移植术后耐激素性急性排斥反应的诊疗提供参考。

【关键词】 肝移植；急性排斥反应；耐激素性；T细胞介导排斥反应；抗体介导排斥反应；供者特异性抗体；他克莫司；吗替麦考酚酯

【中图分类号】 R617, R977.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 01-0017-07

Current status of diagnosis and treatment of steroid resistant acute rejection after liver transplantation Peng Huabin*, Sun Liying. *Department of Intensive Liver Disease, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: Sun Liying, Email: sunlx@outlook.com

【Abstract】 After the occurrence of acute rejection following solid organ transplantation, high-dose glucocorticoid (steroid) pulse therapy is commonly used. However, high-dose steroid pulse therapy is ineffective for some patients, leading to steroid resistant acute rejection, which may easily result in graft loss and severely affect patient prognosis. It is currently believed that both cell-mediated rejection and antibody-mediated rejection are involved in the occurrence and development of steroid resistant acute rejection. The diagnosis and treatment of steroid resistant acute rejection after kidney transplantation have become relatively mature, while the focus on steroid resistant acute rejection after liver transplantation has been relatively low in the past in China, and a unified standardized treatment plan has not yet been formed. Therefore, this article reviews the pathogenesis, diagnosis, and treatment of steroid resistant acute rejection after liver transplantation, in order to provide a reference for the diagnosis and treatment of steroid resistant acute rejection after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Acute rejection; Steroid resistance; T cell-mediated rejection; Antibody-mediated rejection; Donor specific antibody; Tacrolimus; Mycophenolate mofetil

肝移植已成为终末期肝病唯一有效的治疗手段^[1]。近年来，随着手术技术的不断进步，各类新型免疫抑制药应用以及围手术期管理水平不断提高，受者以及

移植物的远期生存率得到了极大的提高^[2]。虽然肝脏是一个“免疫特惠器官”，但同种肝移植排斥反应仍是一个比较常见的现象^[3]。急性排斥反应是临床上最

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024202

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82270685）

作者单位：100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院重症肝病科（彭华彬、孙丽莹）；首都医科大学附属北京友谊医院肝脏移植中心 首都医科大学儿童肝脏移植临床诊疗与研究中心 国家消化系统疾病临床医学研究中心（孙丽莹）

作者简介：彭华彬（ORCID 0009-0006-8413-2378），博士研究生，研究方向为移植感染与免疫，Email: 1148255759@qq.com

通信作者：孙丽莹（ORCID 0000-0003-1101-7994），主任医师，教授，研究方向为肝衰竭、肝脏移植危重症、移植感染与免疫等，Email: sunlx@outlook.com

常见的肝移植排斥反应类型,一旦确诊,临床首选治疗方案为大剂量糖皮质激素(激素)冲击,但仍有 8.8%~13.7% 的患者对大剂量激素冲击治疗不敏感^[4],称为耐激素性急性排斥反应(steroid resistant acute rejection, SRAR),SRAR 若不能及时逆转,将导致移植肝不可逆性功能丢失或发展为慢性排斥反应,严重影响患者近远期预后^[5]。关于肝移植术后 SRAR 目前仅见个案报道,尚未制定统一规范的治疗方案,本文现将其发病机制、诊断及治疗进行综述,以期提高对 SRAR 的认识,早期诊断并及时采取干预措施,进而改善患者预后。

1 SRAR 的发生机制

1.1 SRAR 的病理学基础

大多数急性排斥反应发生在术后 1 个月内,高达 35% 的患者术后至少发生 1 次急性排斥反应^[6]。移植肝穿刺活组织检查(活检)是确诊急性排斥反应的金标准,根据 Banff 移植肝活检病理学诊断标准,急性排斥反应可分为急性 T 细胞介导排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)和急性抗体介导排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)^[7]。肝脏特有的细胞组分是肝脏特殊免疫的细胞学基础,一直以来对肝移植术后排斥反应发生机制的研究主要集中于 TCMR。TCMR 的本质是 T 细胞在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) II 类分子刺激下的活化^[7],活化的 T 细胞介导多种细胞因子的释放,进一步促进细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)杀伤靶细胞,同时促进 B 细胞产生抗移植抗体介导体液免疫应答,募集中性粒细胞迁移至移植植物,最终引起肝脏及至全身的炎症反应^[8]。近年来,随着研究的深入,肝移植术后 AMR 被陆续报道,虽然发生率低,但其治疗困难,显著影响移植植物的存活^[9]。AMR 是由于同种异体的抗体作用于移植植物内皮细胞表面的抗原所引起的,供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)为参与 AMR 的抗体,主要包括抗 HLA 抗体、抗 ABO 血型抗体等,这些抗体通过与内皮细胞上相应的抗原结合而引起内皮细胞的损伤,表现为血小板聚集,血栓性微血管病和中性粒细胞聚集,最终引起血管内皮坏死和移植肝功能迅速恶化^[7, 10-11]。

当前研究表明,AMR 和 TCMR 均与 SRAR 的发生发展密切相关^[5, 12]。从发病机制上说,肝移植术后

排斥反应,无论是 AMR 还是 TCMR,首先受损的是移植植物血管内皮。内皮破坏后首先是由血小板引起的血栓形成,进而导致血管所供应的组织缺血性损伤;其次是内皮破坏后激活了补体级联反应,各类免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等向受损部位迁移浸润,加之各类细胞因子的释放促进炎症反应,加剧组织损伤^[13]。

激素治疗急性排斥反应的原理主要依赖其广泛而强大的抗炎作用,其在体内通过多种途径抑制相关炎症介质及炎症因子释放、调控免疫细胞功能,进而减轻内皮细胞受损后继发的血管性炎症反应^[12]。然而在临床中,激素治疗并非对所有的急性排斥反应都有效,可能因为虽然其能有效缓解血管炎症反应,但对抗体导致的原发性血管内皮损伤、血栓性微血管病变以及由于血栓形成而导致的缺血性坏死无法有效逆转^[13]。肝移植术后 SRAR 的病理特征主要以小叶中心损伤为主,如中央静脉周围炎,此外,多数患者同时合并存在小叶中心坏死的病理表现^[4, 14];肾移植术后发生的 SRAR 的病理表现主要为血管壁内淋巴细胞浸润,血管内有纤维蛋白和血小板沉积,管腔内不同程度的血栓形成^[7]。这些表现均与激素在治疗急性排斥反应中存在的不足之处相吻合。因此在激素冲击治疗无效的情况下,可以将治疗重心转至清除或中和抗体、抑制抗体产生细胞等方面。

1.2 SRAR 的高危因素

既往研究表明,ABO 血型不合(ABO-incompatible, ABOi)移植与 SRAR 的发生密切相关^[4]。人体存在针对 A 型和 B 型血型抗原的预先形成的抗体,但并不表达。而在 ABOi 的背景下,这些抗原的提呈会诱导强烈的 AMR^[15]。有报道指出,AMR 患者中 41% 为 SRAR,而非 AMR 患者 SRAR 的发生率仅为 19%^[16]。一项关于分析 SRAR 相关机制的研究指出,引起 SRAR 的其中一方面原因可能与微血管系统中的免疫反应有关^[12]。DSA 作用于 HLA,可导致局部补体激活和体液性排斥反应,补体级联反应的激活导致补体 C4d 的形成,进而引发 SRAR。巨细胞病毒感染、合并自身免疫性肝炎亦与 SRAR 的发生发展密切相关^[5],但具体机制目前尚不清楚。值得注意的是,巨细胞病毒感染及自身免疫性肝炎的患者更容易发生 AMR^[17-18]。巨细胞病毒一方面可改变与免疫有关的基因表达使细胞遭到免疫攻击,另一方面可直接感染移植植物造成局部炎症反应进一步诱发

急慢性排斥反应^[18]；而自身免疫性肝炎的患者发生 AMR 的原因则是因为更容易形成 DSA，新生 DSA 通过与移植血管内皮表面抗原结合，激活补体系统，最终导致 SRAR 的发生^[19]。

李平等^[5]研究发现，原位肝移植受者术前总胆红素水平是 SRAR 发生的主要危险因素之一。但高胆红素水平与肝移植术后 SRAR 的发生之间的作用机制目前了解甚少^[20]。此外，该研究同时指出，术前患者行气管插管及使用升压药亦与术后发生 SRAR 有关^[5]。由此看来，SRAR 的发生可能是多种因素共同作用的结果，包括肝脏原发病类型、患者免疫状态以及个体化治疗措施、相关实验室指标等，在未来可能需要纳入更多的样本量深入探索相关因素与 SRAR 之间潜在的因果联系。

2 SRAR 的诊断

据报道，肝移植术后急性排斥反应的发生率为 25%~50%，通常发生在术后 3 个月内^[21]。患者一般表现为发热、黄疸、腹泻、右上腹压痛阳性，生化检查常提示血清胆红素和（或）转氨酶、碱性磷酸酶及谷氨酰转氨酶水平升高和（或）凝血酶原时间减少^[22]。目前对肝移植急性排斥反应的诊断主要借助于对移植肝的病理学检查，目前国际上公认的是 Banff 移植肝活检病理学诊断标准^[17]。其典型的病理学特征包括 3 个方面：（1）门管区明显的炎症细胞浸润；（2）胆管损害和肝小叶中央区周围胆汁淤积；（3）小叶间静脉或中央静脉的血管内皮炎。而无论是急性 AMR 或急性 TCMR，一旦发生，临床经典的治疗方案即为激素冲击治疗^[4]。一般认为，肝移植术后急性排斥反应（病理学符合 Banff 标准）经大剂量激素冲击治疗（甲泼尼龙 500 mg 或 1 g/d，静脉连续应用 3 d）后无临床、生化以及病理学改善即可诊断为 SRAR^[23]。

近年来，随着人们对 SRAR 发生机制研究的不断深入，以特异性细胞和分子标志为基础的更精确的 SRAR 诊断也在不断探索中。Wozniak 等^[24]研究发现，肝移植术后 SRAR 患者血清 DSA 水平明显增加，C4d 染色呈阳性反应。Rekers 等^[25]研究了一批广泛的免疫标记物，包括既往报道的与激素治疗反应相关的分子标记物，采用聚合酶链反应测定相关分子标记物水平，发现活化 T 细胞标记物 CD25 : CD3e 比值联合淋巴细胞活化基因-3（lymphocyte activation

gene-3，LAG-3）是急性排斥反应患者激素耐药风险评估的最佳预测模型，这些分子标记物均参与 SRAR 的发生发展过程。此外，一项关于活体肝移植术后 SRAR 的研究表明，调节性 T 细胞主要调节 Foxp3 的基因多态性，与 SRAR 的发生显著相关，Foxp3 的 rs3761548 A/C 单核苷酸多态性可能是肝移植术后 SRAR 的诱发因素^[4]。这可能将给临床医师提供一个诊断参考，即发生急性排斥反应的患者在激素治疗无效时应检测该基因位点，从而为临床上 SRAR 的预防和精确诊断提供分子水平上的指导。

3 SRAR 的治疗

目前 SRAR 的治疗以预防为主，国内外尚未制定统一规范的治疗方案，随着各类新型免疫抑制剂的不断问世、临床治疗方法的不断创新，目前 SRAR 的治疗呈现出多样化的特点。

3.1 他克莫司

他克莫司是一种具有强效免疫抑制特性的大环内酯类药物，由链霉菌产生，与环孢素同属钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI），作用机制主要是通过与 T 细胞内的 FK506 结合蛋白-12（FK506 binding proteon-12，FKBP-12）结合，形成复合体，该复合体与钙调磷酸酶结合，并抑制后者的活化，在分子水平上抑制白细胞介素（interleukin，IL）-2、干扰素（interferon，IFN）- γ 的合成，抑制 CTL 向移植体浸润，从而达到治疗排斥反应的目的^[26]。

Haddad 等^[27]发现，与环孢素相比，他克莫司可以降低肝移植术后 SRAR 的发生率，与基础免疫抑制方案为激素+环孢素+吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）的 1 914 例受者比较，基础免疫抑制方案为激素+他克莫司+MMF 的 1 899 例受者 SRAR 发生率降低了 43%。Platz 等^[28]的研究亦有类似的发现，基础免疫抑制方案为激素+他克莫司的受者，肝移植术后急性排斥反应和 SRAR 的发生率均低于基础免疫抑制方案为激素+环孢素+硫唑嘌呤的受者。基础免疫抑制方案中将环孢素转变为他克莫司可能是 SRAR 的一种合理的治疗方式。

3.2 MMF

MMF 是一种细胞增殖抑制剂，其活性成分可抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖、分化，发挥免疫抑制作用^[29]。MMF 在治疗 SRAR 方面的作用不容小觑，其作为辅助用药，一般不单独使用。

Akamatsu 等^[30]总结了 MMF 治疗活体肝移植术后 SRAR 的疗效, 54 例在以 CNI 和激素为基础免疫抑制方案的患者发生 SRAR 后有 44 例在原免疫抑制方案的基础上接受了 MMF 的联合治疗, 预后良好, 提示 MMF 是一种安全有效的免疫抑制剂, 可用于活体肝移植后 SRAR 的挽救治疗。Aw 等^[31]同样发现 MMF 在治疗儿童肝移植后 SRAR 方面疗效显著, 在他们的研究中, 共有 26 例儿童接受 28 例次肝移植手术, 其中 22 例次采用激素+环孢素+硫唑嘌呤的免疫抑制方案, 其余 6 例次接受激素+他克莫司的免疫抑制方案, 除 1 例患儿外, 所有患儿在加用 MMF 治疗前均已转为以他克莫司为基础的治疗方案, 加用 MMF 治疗后, 28 例次 SRAR 发作中 21 例次对 MMF 治疗有反应, 效果显著。

MMF 有两个主要优势, 其一在于与之相关的不良反应相对少见, 且通常是轻微的; 其二在于 MMF 挽救疗法是维持治疗的一种选择, 不同于只能在短时间内使用的免疫抑制药, 它可以用于持续治疗某些特定患者。

3.3 抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗

抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗 (mouse monoclonal antibody against human CD3 antigen of T lymphocyte, OKT3) 是一种鼠源性抗人 CD3 的单克隆抗体, 可特异性结合人 CD3 抗原, 并因此阻断 T 细胞对抗原的识别以及抗原引起的细胞内信号传导, 使得效应 T 细胞无法产生和发挥相应的效应, 从而发挥免疫抑制作用^[32]。OKT3 自 1981 年起便被用于治疗肾移植术后 SRAR, 其治疗 SRAR 的有效性同样在肝移植受者中得到了验证。Andreu 等^[33]报道发生 SRAR 的 23 例肝移植受者接受 OKT3 治疗后, 63% 得到了有效缓解。

需要注意的是, OKT3 虽然可有效缓解 SRAR, 但会使患者巨细胞病毒、真菌感染的风险增加, 加之其常见的如恶心、呕吐、腹泻、血压升高等不良反应, 经常使许多患者无法耐受, 故临床上 OKT3 的使用应非常谨慎^[34]。鉴于其在使用期间出现的一系列并发症, 如细胞因子释放综合征、继发恶性肿瘤、严重感染甚至急性肺水肿等, 部分移植中心目前已不再使用该药^[35]。

3.4 抗胸腺细胞球蛋白

抗胸腺细胞球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG) 是一种多克隆抗体, 主要破坏循环池中的淋巴细胞,

通过补体介导的血管内裂解、次级淋巴组织中的细胞凋亡和吞噬作用以及抗体依赖性细胞介导的细胞毒性耗竭体内的 T 细胞, 同时还可阻断释放细胞因子, 封闭抗原识别受体, 达到免疫抑制效应^[36]。ATG 与 OKT3 作用机制相似, 近年来, 有学者对二者疗效做过对比, 相较之下, OKT3 治疗的不良反应多, ATG 似乎在风险和获益方面取得了一个更加平衡的点^[35]。此外, 我国卢新军等^[37]研究指出, 使用 ATG 挽救治疗 OKT3 治疗后病情未逆转的 SRAR 患者效果依然显著。目前, ATG 治疗 SRAR 的效果已得到国际上多个移植中心的认可, 不少移植中心已将 ATG 视为 SRAR 的一线治疗选择^[4, 35, 37-40]。

3.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 参与调节多种生命活动, 如细胞生长、代谢、增殖和自噬。mTOR 抑制剂兼具免疫抑制作用和抗肿瘤特性。临床常见的 mTOR 抑制剂包括西罗莫司和依维莫司。它们通过结合和抑制 mTOR, 阻断 T 细胞对 IL-2 的反应, 从而发挥免疫抑制效应^[41]。

早些年, Campsen 等^[42]报道, 与以 CNI 和 MMF 为基础免疫抑制方案的肝移植受者相比, 使用西罗莫司作为基础免疫抑制方案的受者 SRAR 发生率下降了 50%。近年来, Song 等^[43]亦报道, 基础免疫抑制方案为激素+他克莫司+MMF 的患者发生 SRAR 后, 从他克莫司部分转化为西罗莫司 (即西罗莫司用药后他克莫司剂量减少一半), 可使部分 SRAR 得到逆转。Hwang 等^[44]报道了 1 例肝移植术后诊断 SRAR 的儿童, 基础免疫抑制方案为激素+他克莫司, 发生 SRAR 后给予联合依维莫司治疗, 维持血药浓度在 3 ng/mL, 不久后受者肝功能即有显著改善, 随访 44 个月后各指标均无明显异常样改变。

3.6 IL-2 受体拮抗剂

IL-2 受体拮抗剂主要包括巴利昔单抗和达利珠单抗。IL-2 已被证明可以通过与 IL-2 受体结合促进 T 细胞增殖, 从而在介导同种异体移植排斥反应中发挥关键作用。巴利昔单抗和达利珠单抗是一种与 IL-2 受体具有高度亲和力的单克隆抗体, 它们通过与 T 细胞上 α 链 (CD25 抗原) 结合阻止正常 T 细胞的增殖, 发挥免疫抑制作用^[45]。

相较于达利珠单抗, 巴利昔单抗在临床上应用更为广泛。如 Shigeta 等^[46]评估了巴利昔单抗作为儿童

肝移植术后 SRAR 挽救疗法的安全性, 研究纳入 7 例确诊为 SRAR 的患儿, 所有患儿在 CNI 免疫抑制的基础上均给予巴利昔单抗治疗, 其中 6 例 SRAR 得到有效缓解, 肝功能恢复良好, 另外 1 例因静脉闭塞性疾病出现移植物丢失需要再次移植。研究充分显示了巴利昔单抗作为儿童 SRAR 后的一种挽救疗法发挥着举足轻重的作用。

3.7 抗 CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗是针对 CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体, 由人 IgG1 抗体 Fc 段和鼠 CD20 单克隆抗体 Fab 段构成, 介导 B 细胞溶解免疫反应, 从而抑制免疫复合物的形成^[47]。近年来, 随着抗体介导的免疫应答在移植免疫中的作用被持续关注, 利妥昔单抗在临床上的应用也不断增多。从 ABOi 肝移植的诱导治疗到 SRAR 的挽救治疗均有报道^[48-49]。

3.8 血浆置换和静脉注射免疫球蛋白

AMR 被证明参与了 SRAR 的发生发展, 因此, 血浆置换和静脉注射免疫球蛋白也被推荐应用于 SRAR 的治疗。如袁远宏等^[50]报道了 1 例因先天性胆道闭锁性亲体肝移植术后 1 个月内出现急性 AMR 的 7 月龄患儿, 使用激素治疗后效果欠佳, 遂联合血浆置换治疗, 治疗 1 个月后患儿肝功能逐渐恢复正常, 在随后的定期复查随访过程中始终未见 AMR 复发。Casade 等^[51]研究了免疫球蛋白和 OKT3 逆转 SRAR 的疗效, 使用免疫球蛋白治疗的 11 例患者中 8 例得到逆转; 使用 OKT3 治疗的 12 例患者中 10 例得到逆转, 表明免疫球蛋白在逆转 SRAR 方面与 OKT3 相当, 疗效肯定。

4 小 结

随着目前新型免疫抑制药的问世, 肝移植术后 SRAR 的发生率较前明显下降, 但一旦发生, 预后较差, 严重影响受者及移植物的近远期预后。国内以往对于肝移植术后 SRAR 的关注较少, 国际上尚未制定统一标准的诊疗方案, 因此, 对 SRAR 患者的临床管理应从多方面入手, 深入研究其始动环节, 从细胞及分子水平上做到精确诊断, 同时结合患者的实际情况, 制定个体化的治疗方案, 以改善患者预后, 提高患者生存率。

参考文献:

[1] REARDON L C, LIN J P, VANARSDELL G S, et al. Orthotopic heart and combined heart liver

transplantation: the ultimate treatment option for failing fontan physiology[J]. *Curr Transplant Rep*, 2021, 8(1): 9-20. DOI: 10.1007/s40472-021-00315-4.

- [2] JIANG Y Z, ZHOU G P, WEI L, et al. Long-term clinical outcomes and health-related quality of life in patients with isolated methylmalonic acidemia after liver transplantation: experience from the largest cohort study in China[J]. *World J Pediatr*, 2024, DOI: 10.1007/s12519-023-00780-0 [Epub ahead of print].
- [3] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2021, 12(1): 8-14,28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(1): 8-14,28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002.
- [4] 张晋平, 朱志军, 孙丽莹, 等. 抗胸腺细胞球蛋白治疗肝移植术后耐激素急性排斥反应 1 例报告并文献复习 [J]. *精准医学杂志*, 2022, 37(5): 396-399,403. DOI: 10.13362/j.jpmed.202205005.
- ZHANG J P, ZHU Z J, SUN L Y, et al. Antithymocyte globulin in treatment of steroid-resistant acute rejection after liver transplantation: a case report and literature review[J]. *J Precis Med*, 2022, 37(5): 396-399,403. DOI: 10.13362/j.jpmed.202205005.
- [5] 李平, 樊华, 贺强, 等. 原位肝移植术后耐激素急性排斥反应的临床诊治分析 [J]. *广东医学*, 2017, 38(12): 1880-1882. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.12.024.
- LI P, FAN H, HE Q, et al. Clinical diagnosis and treatment of steroid-resistant acute rejection after orthotopic liver transplantation[J]. *Guangdong Med J*, 2017, 38(12): 1880-1882. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.12.024.
- [6] 宋世飞. 肝移植术后急性排斥反应及移植物抗宿主病的免疫监测及生物标志物研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [7] MAURICE J B, NWAOGU A, GOUDA M, et al. Acute antibody-mediated rejection in liver transplantation: impact and applicability of the Banff working group on liver allograft pathology 2016 criteria[J]. *Hum Pathol*, 2022, 127: 67-77. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.06.015.
- [8] ZORN E. Autoantibodies as drivers of T-cell-mediated allograft rejection: the plot thickens[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(9): 1288-1289. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.05.024.
- [9] KIM S C, FOLEY D P. Donor-specific antibodies in liver transplantation: challenges in diagnosis and determining clinical impact[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(6): 549-554. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000825.
- [10] KONG F, YE S, ZHONG Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of chronic antibody-mediated rejection after renal transplantation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767618. DOI: 10.3389/fimmu.2021.767618.
- [11] NAKAMURA T, SHIROUZU T. Antibody-mediated rejection and recurrent primary disease: two main obstacles in abdominal kidney, liver, and pancreas

- transplants[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5417. DOI: 10.3390/jcm10225417.
- [12] REKERS N V, DE FIJTER J W, CLAAS F H, et al. Mechanisms and risk assessment of steroid resistance in acute kidney transplant rejection[J]. *Transpl Immunol*, 2016, 38: 3-14. DOI: 10.1016/j.trim.2016.07.005.
- [13] 蔡俊超, 庆欣, 张雷, 等. 抗体介导排斥反应的精准诊疗[J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(1): 1-17. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20231031-00148.
- CAI J C, QING X, ZHANG L, et al. Precision diagnosis and treatment of antibody-mediated rejection[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2024, 45(1): 1-17. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20231031-00148.
- [14] FARAVARDEH A, AKKINA S, VILLICANA R, et al. Efficacy and safety of once-daily LCP-tacrolimus versus twice-daily immediate-release tacrolimus in adult hispanic stable kidney transplant recipients: sub-group analysis from a phase 3 trial[J]. *Ann Transplant*, 2021, 26: e929535. DOI: 10.12659/AOT.929535.
- [15] 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.
- [16] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.11.018.
- SHEN T, GENG L, ZHENG S S. Analysis of the diagnosis and treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2013, 19(11): 877-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.11.018.
- [17] DEMETRIS A J, BELLAMY C, HÜBSCHER S G, et al. 2016 comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10): 2816-2835. DOI: 10.1111/ajt.13909.
- [18] 顾玉姣, 潘耀柱. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染易感因素及防治研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(9): 14113-14121. DOI: 10.12677/ACM.2023.1391974.
- GU Y J, PAN Y Z. Research progress on predisposing factors and prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Adv Clin Med*, 2023, 13(9): 14113-14121. DOI: 10.12677/ACM.2023.1391974.
- [19] 王鹤, 孙丽莹. 肝移植后抗体介导的排斥反应诊治进展[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2022, 10(4): 368-371. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.016.
- WANG H, SUN L Y. Advances in diagnosis and treatment of antibody-mediated rejection after liver transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2022, 10(4): 368-371. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.016.
- [20] GASTACA M, VALDIVIESO A, BUSTAMANTE J, et al. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: results of a single-center cohort[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(10): 1391-1400. DOI: 10.1002/lt.24514.
- [21] CRAIG E V, HELLER M T. Complications of liver transplant[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(1): 43-67. DOI: 10.1007/s00261-019-02340-5.
- [22] SHI B, LIU Y, LIU D, et al. Genotype-guided model significantly improves accuracy of tacrolimus initial dosing after liver transplantation[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 55: 101752. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101752.
- [23] LEE T Y, CHOI H J, SEO C H, et al. Steroid-resistant rejection in liver transplant: a single-center study for risk factor and second-line treatment[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(2): 443-449. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.10.019.
- [24] WOZNIAK L J, NAINI B V, HICKEY M J, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients: case series and review of the literature[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(1): e12791. DOI: 10.1111/petr.12791.
- [25] REKERS N V, BAJEMA I M, MALLAT M J, et al. Quantitative polymerase chain reaction profiling of immunomarkers in rejecting kidney allografts for predicting response to steroid treatment[J]. *Transplantation*, 2012, 94(6): 596-602. DOI: 10.1097/TP.0b013e31825db651.
- [26] FUNG J. Role of pharmacogenetics and tacrolimus dosing in liver transplantation[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1): 1-3. DOI: 10.1007/s12072-022-10437-1.
- [27] HADDAD E M, MCALISTER V C, RENOUEF E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(4): CD005161. DOI: 10.1002/14651858.CD005161.pub2.
- [28] PLATZ K P, MUELLER A R, ZYTOWSKI M, et al. Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation[J]. *World J Surg*, 1996, 20(8): 1052-1059. DOI: 10.1007/s002689900160.
- [29] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会, 上海医药行业协会, 等. 中国肝、肾移植受者霉酚酸类药物应用专家共识(2023版)[J]. *上海医药*, 2023, 44(19): 3-19,47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Shanghai Pharmaceutical Profession Association. Expert consensus on the use of mycophenolic acid in Chinese liver and kidney transplant recipients (2023 edition)[J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2023, 44(19): 3-19,47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.002.
- [30] AKAMATSU N, SUGAWARA Y, TAMURA S, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid-resistant acute rejection after living donor liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(30): 4870-4872. DOI: 10.3748/wjg.v12.i30.4870.
- [31] AW M M, VERMA A, RELA M, et al. Long-term outcome of mycophenolate mofetil rescue therapy for resistant acute allograft rejection in pediatric liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(9): 1303-1308. DOI: 10.1002/lt.21530.
- [32] THAKKAR S, CHOPRA A, NAGENDRA L, et al. Teplizumab in type 1 diabetes mellitus: an updated review[J]. *touchREV Endocrinol*, 2023, 19(2): 22-30. DOI: 10.17925/EE.2023.19.2.7.

- [33] ANDREU H, RIMOLA A, BRUGUERA M, et al. Acute cellular rejection in liver transplant recipients under cyclosporine immunosuppression: predictive factors of response to antirejection therapy[J]. *Transplantation*, 2002, 73(12): 1936-1943. DOI: 10.1097/00007890-200206270-00016.
- [34] HASAN M, CHOI J G, AKTER H, et al. Antibody-conjugated magnetic nanoparticle therapy for inhibiting T-cell mediated inflammation[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11): e2307148. DOI: 10.1002/advs.202307148.
- [35] 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. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.04.005.
- [36] COPIC D, DIREDER M, KLAS K, et al. Antithymocyte globulin inhibits CD8⁺ T cell effector functions via the paracrine induction of PDL-1 on monocytes[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 382. DOI: 10.3390/cells12030382.
- [37] 卢新军, 陈颖华, 马毅, 等. 原位肝移植术后耐激素性急性排斥反应的临床诊治策略[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(4): 297-301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.04.011.
- LU X J, CHEN Y H, MA Y, et al. Strategies in clinical diagnosis and treatment of steroid-resistant acute rejection after orthotopic liver transplantation[J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(4): 297-301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.04.011.
- [38] SHENOY M, ROBERTS D, PLANT N D, et al. Antithymocyte treatment of steroid-resistant acute rejection in renal transplantation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(5): 815-818. DOI: 10.1007/s00467-011-1798-9.
- [39] AYDOGAN C, SEVMIS S, AKTAS S, et al. Steroid-resistant acute rejections after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8(2): 172-177.
- [40] ALASFAR S, KODALI L, SCHINSTOCK C A. Current therapies in kidney transplant rejection[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 4927. DOI: 10.3390/jcm12154927.
- [41] CHEN Y, XU Z, SUN H, et al. Regulation of CD8⁺ T memory and exhaustion by the mTOR signals[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(9): 1023-1039. DOI: 10.1038/s41423-023-01064-3.
- [42] CAMPSÉN J, ZIMMERMAN M A, MANDELL S, et al. A decade of experience using mTOR inhibitors in liver transplantation[J]. *J Transplant*, 2011: 913094. DOI: 10.1155/2011/913094.
- [43] SONG J, DU G, CHEN W, et al. The advantage of sirolimus in amplifying regulatory B cells and regulatory T cells in liver transplant patients[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 869: 172872. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172872.
- [44] HWANG S, NAMGOONG J M, OH S H, et al. Effect of everolimus rescue therapy for acute cellular rejection following pediatric living donor liver transplantation: report of one case[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2020, 24(2): 216-220. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.2.216.
- [45] EBERHARDT T E, KIM D H, NETHERSOLE S, et al. Assessment of immunosuppression induction with basiliximab compared to antithymocyte-globulin in adult heart transplant patients[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(6): e15332. DOI: 10.1111/ctr.15332.
- [46] SHIGETA T, SAKAMOTO S, UCHIDA H, et al. Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(8): 860-867. DOI: 10.1111/ptr.12373.
- [47] PAULO GUZMAN J, MAKLAD M, OSMAN M, et al. Updates in induction immunosuppression regimens for intestinal transplantation[J]. *Hum Immunol*, 2024, 85(3): 110800. DOI: 10.1016/j.humimm.2024.110800.
- [48] TAJIMA T, HATA K, HAGA H, et al. Risk factors for antibody-mediated rejection in ABO blood-type incompatible and donor-specific antibody-positive liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(7): 711-723. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000084.
- [49] HANKS J, GIRARD C, SEHGAL S. Acute rejection post lung transplant[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2024, 30(4): 391-397. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001078.
- [50] 袁远宏, 张慧, 肖政辉, 等. 血浆置换治疗儿童亲属活体肝移植术后抗体介导排斥反应的疗效分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(5): 425-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202012-006.
- YUAN Y H, ZHANG H, XIAO Z H, et al. Therapeutic effect of plasma exchange on antibody mediated rejection after living relative donor liver transplantation in children[J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2022, 21(5): 425-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202012-006.
- [51] CASADEI D, RIAL M, ARGENTO J, et al. Preliminary results from a randomized and prospective study of high-dose immunoglobulin versus monoclonal antibody in the rescue of steroid-resistant rejections[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(5): 2164. DOI: 10.1016/s0041-1345(98)00575-2.

(收稿日期: 2024-08-08)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)