

· 移植前沿 ·

# 新型脱敏措施在 ABO 血型不合肝移植中的应用现状及展望

方腾 张武

**【摘要】** 肝移植领域中由于供肝匮乏，ABO 血型不合供肝作为边缘性供肝的一种类型，拓宽了终末期肝病患者在等待肝移植期间濒临死亡时的供者来源渠道。随着围手术期多种脱敏技术的不断进步，ABO 血型不合肝移植脱敏治疗取得了一定效果，但术后并发症的发生率仍较高。近年来，新型脱敏措施不断涌现，ABO 血型不合肝移植的疗效得到了进一步提升，但其作用机制和药物间的协同作用仍需深入探究。鉴于此，本文就各种新型脱敏措施的作用机制、临床应用现状及未来发展方向做一综述，旨在探讨不同脱敏措施在 ABO 血型不合肝移植中的可行性，为临床应用提供佐证材料，从而改善肝移植受者的预后。

**【关键词】** 新型脱敏措施；ABO 血型不合；肝移植；抗体介导的排斥反应；双重滤过血浆置换；抗体依赖细胞介导的细胞毒作用；骨髓间充质干细胞；脂肪间充质干细胞

**【中图分类号】** R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0003-07

**Current status and prospects of new desensitization measures in ABO-incompatible liver transplantation** Fang Teng\*,

Zhang Wu. \*Medical Department of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Zhang Wu, Email: wu.zhang@shulan.com

**【Abstract】** In the field of liver transplantation, due to the shortage of donor livers, ABO-incompatible donor livers, as a type of marginal donor livers, have expanded the source of donors for end-stage renal disease patients who are on the brink of death while waiting for liver transplantation. With the continuous progress of various desensitization techniques in the perioperative period, desensitization treatment for ABO-incompatible liver transplantation has achieved certain effects, but the incidence of postoperative complications remains high. In recent years, with the emergence of new desensitization measures, the therapeutic effect of ABO-incompatible liver transplantation has been further improved, but the mechanisms of action and the synergistic effects of drugs still need to be further explored. Given this, this article provides a review of the mechanisms of action, current clinical applications and future development directions of various new desensitization measures. It aims to explore the feasibility of different desensitization measures in ABO-incompatible liver transplantation, provide supporting evidence for clinical application, and thereby improve the prognosis of liver transplant recipients.

**【Key words】** New desensitization measure; ABO-incompatibility; Liver transplantation; Antibody-mediated rejection; Double filtration plasmapheresis; Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; Bone marrow-mesenchymal stem cell; Adipose derived-mesenchymal stem cell

肝移植被视为终末期肝病患者唯一有效的治疗方式<sup>[1]</sup>，但可用于移植的肝脏数量往往无法满足需求，

这促使了人们对各种肝脏来源的探索，其中包括 ABO 血型不合肝移植。随着利妥昔单抗、血浆置换

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025127

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2304405)

作者单位: 310000 杭州, 杭州师范大学医学部 (方腾); 树兰 (杭州) 医院肝胆胰外科 (方腾、张武)

作者简介: 方腾 (ORCID 0009-0003-1299-3572), 硕士研究生, 研究方向为肝移植基础研究, Email: 18055983095@163.com

通信作者: 张武 (ORCID 0000-0002-2629-5455), 博士, 主任医师, 研究方向为肝移植基础研究、肝癌发生发展分子机制及其干预, Email: wu.zhang@shulan.com

(plasma exchange, PE)、静脉注射免疫球蛋白、脾切除及免疫吸附等脱敏措施的不断发展和, ABO 血型不合器官移植受者的临床结局得到一定程度的改善<sup>[2]</sup>。然而, 现有的脱敏疗法存在一些缺点, 如操作过程复杂、易导致严重的并发症<sup>[3]</sup>, 急需新的脱敏疗法来进一步改善 ABO 血型不合肝移植受者的结局。近年来, 各种新型脱敏措施在 ABO 血型不合肝移植中的应用均有报道, 但尚未形成标准化方案。因此, 本文将对各种新型脱敏措施在 ABO 血型不合肝移植中应用的相关病例报告及研究进展进行探讨, 希望为各种新型脱敏措施在改善 ABO 血型不合肝移植效果方面提供参考。

## 1 B 细胞靶向调控

### 1.1 新型抗 CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗的问世改善了 ABO 血型不合肝移植受者和移植物的生存结局<sup>[4]</sup>。日本一项多中心研究报告, 引入利妥昔单抗后急性抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 发生率从 23% 降至 6%, 经过多因素分析显示, 利妥昔单抗剂量是影响 AMR 的显著有利因素 ( $P < 0.001$ )<sup>[5]</sup>。但随着其应用的广泛化, 长期使用后的耐药性及抗体反弹等问题逐渐凸显<sup>[6]</sup>。

奥妥珠单抗是一种 II 型抗 CD20 单克隆抗体, 其作用机制与 I 型抗体有所不同, 不会导致细胞膜表面 CD20 分子向脂筏聚集。该药物具有更强的直接细胞死亡效应和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 通过糖基化工程改造, 奥妥珠单抗的 Fc 段实现了岩藻糖基化, 增强了与免疫效应细胞表面 Fc $\gamma$  受体的亲和力, 进而起到更高效的 ADCC 效应<sup>[7]</sup>。临床前研究显示, 奥妥珠单抗比利妥昔单抗有更强的 B 细胞清除能力, 且半衰期更长, 能在体内持续发挥作用<sup>[8]</sup>。一项针对等待肾移植的终末期肾病患者研究表明, 奥妥珠单抗具有良好的 B 细胞耗竭活性和抗浆细胞作用, 提示其在预防和治疗 AMR 方面具有潜在优势<sup>[9]</sup>。在此基础上, 笔者认为奥妥珠单抗在 ABO 血型不合肝移植领域具有独特优势, 其增强的 ADCC 效应和 B 细胞清除能力, 能更有效地减少受者体内预存的血型抗体。较长的半衰期为临床治疗提供了便利, 减少了给药次数, 提高了受者依从性。未来, 有必要设计开展严谨的临床试验, 以深入评估

奥妥珠单抗在这一领域的应用价值, 并探索其最佳治疗方案和应用策略。

### 1.2 蛋白酶体抑制剂

目前, 常用脱敏措施的局限性在于缺乏对抗体产生主要细胞比如成熟浆细胞的直接作用, 导致术后仍有抗体反弹的作用<sup>[10]</sup>。笔者认为有必要解决抗体清除的时效性和记忆性 B 细胞再生能力导致部分受者术后出现迟发型排斥反应的矛盾。

1.2.1 硼替佐米 硼替佐米通过抑制 26S 蛋白酶体诱导浆细胞凋亡, 近年来逐渐被用于移植术后 AMR 的治疗。已有多篇关于硼替佐米在 ABO 血型不合活体肝移植中用于预防或治疗 AMR 的病例报告和系列研究发表<sup>[11]</sup>。Lee 等<sup>[11]</sup>研究表明, 硼替佐米治疗组 AMR 缓解率达 66.7%, 高于传统疗法 ( $P < 0.05$ )。Tajima 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例因胆汁性肝硬化接受 ABO 血型不合活体肝移植术后发生 AMR 的病例, 硼替佐米在移植术后 9 d 给药后, 显著降低了 CD20 细胞和抗体滴度, 仅用两剂硼替佐米便实现了难治性 AMR 的完全缓解, 且受者肝功能稳定超过 3 年, 该效果可能与抑制 AMR 高峰期附近浆细胞的高度增殖期的影响有关。然而, 一项美国的动物实验表明在 8 周的治疗过程中, 硼替佐米减少了脾脏和骨髓中的许多不同 B 细胞亚群, 但边缘区 B 细胞对蛋白酶体抑制存在耐药性, 可能是由于这些细胞在硼替佐米处理后缺乏对末端未折叠蛋白反应的激活作用, 硼替佐米治疗可能对清除天然抗体包括 ABO 血型不合移植中的血型抗体无效, 这些天然抗体很可能是由边缘区 B 细胞分泌的<sup>[13]</sup>, 这也在一定程度上解释了移植术后 AMR 的持续存在, 需联合其他靶点抑制剂以实现全程调控。

1.2.2 卡非佐米 卡非佐米作为第 2 代浆细胞耗竭剂, 能够不可逆地结合 26S 蛋白酶体并永久抑制其活性<sup>[14]</sup>。既往有研究报道了卡非佐米治疗 2 例对硼替佐米耐药的儿童肾移植受者发生 AMR, 2 例受者分别完成了 3 个和 2 个周期的卡非佐米治疗, 结果显示, 受者体内的供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 水平均有所下降, 其中 1 例受者在治疗后 1 年所有 DSA 均消失, 肾功能恢复正常, 另外 1 例受者在治疗后 1 年肾活组织检查显示排斥反应缓解, 但 DSA 仍持续存在<sup>[15]</sup>。

笔者认为未来关于蛋白酶体抑制剂在 ABO 血型不合肝移植中更深层次的应用研究可聚焦以下 3 个方面: 深入研究蛋白酶体抑制剂的作用机制, 尤其是对

不同类型 B 细胞亚群的影响, 找到更精准的治疗靶点; 开展大范围临床试验, 明确其在预防和治疗 AMR 的最佳策略; 探索蛋白酶体抑制剂与其他新型免疫调节措施的联合应用, 以期实现更理想的免疫调节效果。

## 2 细胞工程干预

以免疫调节细胞为基础的细胞疗法正成为一种创新的治疗方案, 以促进实体器官移植物的接受, 同时可能减少因药物性免疫抑制而引发的不良反应。

### 2.1 间充质干细胞

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是存在于成人和胎儿组织骨髓中的多能祖细胞<sup>[16]</sup>。已有研究证实<sup>[17]</sup>, MSC 具有免疫抑制作用, 通过分泌可溶性因子、抑制免疫细胞的增殖和功能以及影响树突状细胞的分化和成熟等发挥免疫调节作用, 基于此, MSC 为预防和治疗血型不合器官移植排斥反应提供了新的选择。在我国, 一项研究纳入 22 例 ABO 血型不合肝移植受者并随机分为 MSC 组和利妥昔单抗组, 证实了应用 MSC 可达到利妥昔单抗的抗排斥反应效果, 且 MSC 组胆道并发症及感染的发生率均降低<sup>[18]</sup>。另一项关于 MSC 治疗急性肝移植排斥反应的研究表明, MSC 输注以减少肝移植术后急性排斥反应是可行的, 可能发挥治疗性免疫抑制作用, 未观察到其出现并发症或不良反应<sup>[19]</sup>。

然而, 关于 MSC 在器官移植中的应用存在的争议性问题值得深思。首先是关于 MSC 的安全性和耐受性, MSC 具有免疫抑制和多向分化的能力, 理论上具有发生感染和肿瘤风险<sup>[20]</sup>。Vandermeulen 等<sup>[21]</sup>研究发现, 骨髓间充质干细胞 (bone marrow-MSC, BM-MSC) 移植不仅不能改善肝功能, 而且增加了供、受者之间人类白细胞抗原-II 类错配的概率, 提高了 T 细胞介导的急性排斥反应的风险。Lalu 等<sup>[22]</sup>进行的一项随机对照试验发现, 单次输注 BM-MSC 后, 对照组和 MSC 组之间的炎症因子水平和组织病理学变化均无差异, 表明 MSC 移植对肝移植受者无效。笔者认为这些结果可能与样本量较少以及不同肝脏基础疾病有关。其次, MSC 的组织来源及使用剂量问题也存在一定争议。Detry 等<sup>[23]</sup>发现肝移植术后受者更倾向于输注 BM-MSC, 而脂肪间充质干细胞 (adipose derived-MSC, AD-MSC) 与 BM-MSC 相比, 能减少细胞凋亡及促进纤维化和炎症相关因子

分泌, 且 AD-MSC 高表达免疫球蛋白超家族成员细胞间黏附分子-1 在炎症反应刺激时表达水平上调<sup>[24]</sup>。此外, MSC 在临床中使用剂量也存在争议, 标准治疗剂量尚未形成共识, 既往研究中不同的 MSC 给药剂量相应结局也不同<sup>[25-26]</sup>。

### 2.2 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 在免疫调节中发挥着重要作用, 通过旁观者抑制和感染性抑制两种方式抑制机体的免疫反应<sup>[27]</sup>。Treg 通过分泌抑制性细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL) - 10、IL-35 等发挥免疫抑制作用, 减少促炎因子的产生。IL-2 对效应 T 细胞的增殖与活化至关重要, Treg 可摄取并消耗周围环境中的 IL-2, 这一行为限制了效应 T 细胞获取 IL-2, 进而抑制其功能发挥<sup>[28]</sup>。有研究也报道 Treg 还可借助细胞表面分子相互作用以及诱导其他免疫细胞表型改变等多种机制发挥免疫调节作用<sup>[29-30]</sup>。基于上述, 针对 ABO 血型不合肝移植术后 AMR 的发生, 今后可通过一些动物实验来验证 Treg 用于降低 AMR 的可行性, 探索其最佳给药途径、剂量和治疗时间, 从而为后续的临床研究提供基础。

### 2.3 基因修饰

近年来, 基因修饰技术在器官移植中逐渐兴起, 展现出巨大的潜在应用价值。成簇规律间隔短回文重复序列及其相关核酸酶 9 (CRISPR/Cas9) 系统作为目前最常用的基因修饰工具, 由单向导 RNA (single guide RNA, sgRNA) 和 Cas9 核酸酶组成, 其工作原理是利用 Cas9 核酸酶在 sgRNA 的引导下, 特异性地识别并切割目标基因, sgRNA 与目标 DNA 序列互补配对, 引导 Cas9 核酸酶到特定位置, 实现对基因的精确修饰<sup>[31]</sup>。通过同源定向修复和非同源末端连接修复机制, 对切割后的基因进行修复, 从而实现基因的插入、删除或替换<sup>[32]</sup>。在我国, 窦科峰院士团队利用基因修饰巴马小型猪 (敲除主要的糖类抗原半乳糖  $\alpha$ -1, 3-半乳糖基因以及另外两种主要异种抗原基因 Neu5Gc 和 Sda, 同时联合转入 hCD46 / hCD55 和 hTBM) 作为供体, 成功实施了国际首例 6-基因修饰猪-恒河猴腹腔异位肝移植+原位肾移植术, 受体猴术后 5 d 出现急性排斥反应, 最终存活 14 d<sup>[33]</sup>。国外也有研究报道了利用基因修饰技术敲除小鼠和猪胚胎细胞 HHEX 基因, 使小鼠、猪肝脏无法正常发育, 再利用囊胚互补技术将人诱导多能干细胞补充至胚胎

同步发育来进行器官孵化,这种新型种间嵌合体能避免肝移植术后排斥反应的发生<sup>[34]</sup>。

基于上述研究,笔者认为可以尝试将基因修饰技术应用于 ABO 血型不合肝移植中,通过基因修饰技术对供肝或受者细胞中的 ABO 血型基因进行修饰,使其表达与受者血型相匹配的抗原,从而减少排斥反应的发生。也可通过对免疫调节相关基因进行修饰,增强受者对血型不合移植肝脏的免疫耐受。然而,目前尚无相关临床研究进行报道,这或许是今后又一研究方向。

目前基因修饰技术的脱靶现象仍较为常见,基因修饰工具可能在非目标位点进行切割,导致非预期的基因突变<sup>[35]</sup>。今后还需更进一步的研究来阐明该技术运用于血型不合器官移植的具体机制及可行性,相关的一系列伦理及法律问题也不容忽视。

### 3 体液免疫调节

#### 3.1 双重滤过血浆置换

PE 是 ABO 血型不合肝移植围手术期常用的脱敏措施,能降低抗体滴度,从而防止 AMR 发生<sup>[36]</sup>。传统的 PE 因其需要较大体积的置换液以及存在过敏反应、感染和出血相关风险而令人担忧,韩国的一项回顾性研究对比了术前 PE 数量多的患者与 PE 数量少的患者术后发生细菌感染的风险和菌血症的风险,表明高 PE 组细菌感染的风险是低 PE 组的 2.4 倍,该组患者的 5 年生存率也有所降低,过量的 PE 清除了人体内的保护性抗体,过度的体液免疫抑制也容易导致细菌感染的发生<sup>[37]</sup>。

近年来,随着 PE 技术的不断发展,相对于单重 PE,双重滤过血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)是一种半选择性血液净化装置,使用了两种不同孔径的过滤器:等离子体分离器和等离子体组分分离器,使用血浆分离机将血液分离为血浆和血细胞,分离后的等离子体通过等离子体组分分离器分离成大、小分子量组分,包括致病物质在内的大分子量组分被丢弃。小分子量组分包括有价值的物质如白蛋白等归还给患者,DFPP 因其具有较高安全性和较强针对性、能够有选择性地高效清除血浆中的致病因子及减少外源性血浆的使用等优点而被应用于 ABO 血型不合器官移植<sup>[38]</sup>。国外一项研究报道了在 ABO 血型不合肾移植前使用 DFPP 作为脱敏剂时 IgG 和 IgM 的清除性能,当处理血浆体积为 5 L 时, IgG 和 IgM

的去除率分别约为 60% 和 70%,纳入的 39 例患者中仅 1 例患者因抗 ABO 抗体滴度未降至可接受标准而无法进行肾移植,该方案移植前预处理的脱敏成功率为 97%<sup>[39]</sup>。我国一项研究同样发现,经 DFPP 处理过的血型不合组和对照组的急性排斥反应发生率和病死率差异无统计学意义,DFPP 能安全有效地降低血型抗体水平,降低肝移植术后急性排斥反应的发生率<sup>[40]</sup>。

总的来说,DFPP 是近年来一种安全且有效的脱敏措施,目前已有的临床研究均收获了良好的结果。今后,需要进一步的研究和临床试验来确定 DFPP 降低抗体滴度的标准化流程,包括明确不同血型组合、不同抗体滴度水平下 DFPP 的最佳治疗次数和时间间隔等,还需在预防不良反应和排斥反应之间找到更精准的平衡点,以实现个体化治疗。

#### 3.2 补体调控系统

补体系统的过度激活可导致 AMR 和移植物损伤。补体抑制剂依库珠单抗可抑制补体蛋白 C5 裂解为 C5a 和 C5b,并抑制膜攻击复合物 C5b-9 的形成,从而减轻补体介导的移植物损伤<sup>[41]</sup>。韩国一项研究表明,短期依库珠单抗治疗有望挽救 PE 治疗失败的抗 ABO 抗体高效价的 ABO 血型不合肾移植受者<sup>[42]</sup>。近年来,新型补体抑制剂如 C1s 抑制剂通过特异性阻断补体经典途径的起始步骤,可能更精准地调控补体激活,减少炎症反应和组织损伤,但其长期疗效和安全性仍需进一步临床试验进行验证。

#### 3.3 IgG 降解酶

IgG 降解酶通过特异性切割 IgG Fc 段,为抗体清除提供了新思路。Imlifidase 是一种源于化脓性链球菌的重组半胱氨酸蛋白酶,通过将 IgG 切割为 F(ab')<sub>2</sub> 和 Fc 片段,抑制其激活补体介导的细胞毒性或 ADCC 而发挥特异性免疫抑制作用,然而移植术后抗体的反弹、潜在免疫原性及其不良反应等问题仍面临挑战<sup>[43]</sup>。结合文献资料分析,笔者认为未来可以通过酶工程化改造(如结构修饰)开发针对 ABO 血型不合肝移植的特异性 IgG 降解酶以及探索联合治疗方案,进一步降低排斥反应发生风险。

### 4 其他新型脱敏措施

IL-6 作为介导炎症反应和体液免疫的关键细胞因子,能通过激活 JAK/STAT 等信号通路参与 B 细胞活化和抗体产生过程<sup>[44]</sup>。托珠单抗是一种人源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体,通过减少 B 细胞活化和抗

体产生、抑制补体介导的移植物损伤及调节辅助性T细胞(helper T cell, Th) 17/Treg平衡来发挥免疫调节作用<sup>[45]</sup>。以往研究表明了托珠单抗在不同器官移植中治疗DSA和慢性AMR的有效性及安全性<sup>[46-47]</sup>，笔者认为，在ABO血型不合肝移植中IL-6受体拮抗剂具有显著的临床价值，可有效减少针对供者的抗体产生，而且其调节Th17/Treg平衡的能力有助于营造有利于移植物存活的免疫微环境。

T细胞共刺激剂贝拉西普是一种细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4-Ig融合蛋白，通过选择性阻断CD28-CD80/86共刺激信号通路、有效抑制T细胞的增殖和细胞因子的分泌发挥免疫抑制作用<sup>[48]</sup>。继贝拉西普在肾移植中取得良好的早期结果后，美国一项评估显示贝拉西普在成人肝移植中的新发2期临床试验，尽管贝拉西普治疗的肝移植受者肾功能显著得到改善，但与接受钙调磷酸酶抑制剂方案治疗的受者相比，贝拉西普组的急性排斥反应发生率增加<sup>[49]</sup>。结合分析相关文献，笔者认为未来仍需进行基础研究与临床实践，以证明贝拉西普在ABO血型不合肝移植中应用的安全性及联合用药策略。

## 5 小结与展望

近年来，围手术期脱敏措施的持续发展与创新推动了实体器官移植供者来源的显著扩展，使得ABO血型不合器官移植的效果日益优化<sup>[50]</sup>，然而，目前针对新型脱敏措施在此领域的研究仍显不足，尤其是缺乏大型多中心的长期研究数据。面临诸多挑战，笔者认为其原因主要在于ABO血型相同器官移植仍是各大移植中心的主流方式，血型不合器官移植多用于紧急情况或在无法获取匹配供者时的替代方案；尽管脱敏措施取得一定进展，但术后并发症如排斥反应、胆道并发症和感染等依然常见，其发生机制尚不明确，限制了血型不合器官移植脱敏措施的进一步发展。

当下各种新型脱敏措施包括上述提及的各种方法、B细胞活化因子、IL-6受体拮抗剂、IgG降解酶及补体抑制剂等仍应用有限，需要通过进一步的研究来积累以上措施在ABO血型不合肝移植的应用经验。未来有望开发更多应用于血型不合器官移植的新型脱敏措施，解决抗体清除时效性与记忆性B细胞再生能力的矛盾、系统性免疫抑制与感染风险的矛盾及短期疗效与长期耐受的矛盾，同时开发个性化治疗策略，实现精准医疗。虽然现阶段血型不合肝移植面

临诸多未知与挑战，但随着不断的探索和完善，相信未来能为患者带来更多福祉。

## 参考文献:

- [1] SCHWENK L, RAUCHFUß F, ALI-DEEB A, et al. Individualized curative treatment for malignant diseases through liver transplantation[J]. *Chirurgie (Heidelb)*, 2024, 95(2): 122-128. DOI: 10.1007/s00104-023-01973-z.
- [2] HONG S K, LEE K W, KIM J Y, 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.
- [3] 张英才, 姚嘉, 邓宜南, 等. 联合间充质干细胞简化方案在ABO血型不符肝移植患者中的应用[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2016, 5(6): 380-384. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.06.009. ZHANG Y C, YAO J, DENG Y N, et al. Application of simplified protocol combining with mesenchymal stem cell in ABO-incompatible liver transplant patients [J/OL]. *Chin J Hepatic Surg (Electr Edit)*, 2016, 5(6): 380-384. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.06.009.
- [4] SHIZUKU M, KURATA N, JOBARA K, et al. Clinical outcomes of administration of rituximab for desensitization in liver transplant patients with preformed donor-specific antibodies: a single-center experience[J]. *Ann Transplant*, 2023, 28: e941456. DOI: 10.12659/AOT.941456.
- [5] 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. DOI: 10.1111/ajt.12520.
- [6] FREEMAN C L, SEHN L H. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29-45. DOI: 10.1111/bjh.15232.
- [7] FURIE R A, ROVIN B H, GARG J P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(15): 1471-1483. DOI: 10.1056/NEJMoa2410965.
- [8] LOONEY C M, SCHROEDER A, TAVARES E, et al. Obinutuzumab effectively depletes key B-cell subsets in blood and tissue in end-stage renal disease patients[J]. *Transplant Direct*, 2023, 9(2): e1436. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001436.
- [9] REDFIELD R R, JORDAN S C, BUSQUE S, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(11): 3035-3045. DOI: 10.1111/ajt.15514.
- [10] EVERLY M J, EVERLY J J, SUSSKIND B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection[J]. *Transplantation*, 2008, 86(12): 1754-1761. DOI: 10.1097/TP.0b013e318190af83.
- [11] LEE C F, ELDEEN F Z, CHAN K M, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(2): 529-

531. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.051.
- [12] 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.
- [13] REDFIELD R R, LOU Y, RODRIGUEZ E, et al. Sustained reduction of alloantibody secreting plasma cells and donor specific antibody with proteasome inhibition in mice [J]. *Transpl Immunol*, 2013, 29(1/2/3/4): 11-16. DOI: 10.1016/j.trim.2013.09.010.
- [14] ARSENI L, SIGISMONDO G, YAZDANPARAST H, et al. Longitudinal omics data and preclinical treatment suggest the proteasome inhibitor carfilzomib as therapy for ibrutinib-resistant CLL [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1041. DOI: 10.1038/s41467-025-56318-7.
- [15] CODY E M, VARNELL C JR, LAZEAR D, et al. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(7): e14534. DOI: 10.1111/ptr.14534.
- [16] ZHANG P, DONG J, FAN X, et al. Characterization of mesenchymal stem cells in human fetal bone marrow by single-cell transcriptomic and functional analysis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 126. DOI: 10.1038/s41392-023-01338-2.
- [17] GAO M, GUO H, DONG X, et al. Regulation of inflammation during wound healing: the function of mesenchymal stem cells and strategies for therapeutic enhancement [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1345779. DOI: 10.3389/fphar.2024.1345779.
- [18] ZHANG Y, ZHANG J, YI H, et al. A novel MSC-based immune induction strategy for ABO-incompatible liver transplantation: a phase I/II randomized, open-label, controlled trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 244. DOI: 10.1186/s13287-021-02246-4.
- [19] SHI M, LIU Z, WANG Y, et al. A pilot study of mesenchymal stem cell therapy for acute liver allograft rejection [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(12): 2053-2061. DOI: 10.1002/sctm.17-0134.
- [20] SHI Y, ZHANG J, LI Y, et al. Engineered mesenchymal stem/stromal cells against cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 113. DOI: 10.1038/s41419-025-07443-0.
- [21] VANDERMEULEN M, MOHAMED-WAIS M, ERPICUM P, et al. Infusion of allogeneic mesenchymal stromal cells after liver transplantation: a 5-year follow-up [J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(4): 636-646. DOI: 10.1002/lt.26323.
- [22] LALU M M, MCINTYRE L, PUGLIESE C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47559. DOI: 10.1371/journal.pone.0047559.
- [23] DETRY O, VANDERMEULEN M, DELBOUILLE M H, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.001.
- [24] KOCAN B, MAZIARZ A, TABARKIEWICZ J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1653254. DOI: 10.1155/2017/1653254.
- [25] EGGENHOFER E, RENNER P, SOEDER Y, et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model [J]. *Transpl Immunol*, 2011, 25(2/3): 141-147. DOI: 10.1016/j.trim.2011.06.002.
- [26] PLOCK J A, SCHNIDER J T, ZHANG W, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells prolong graft survival in vascularized composite allotransplantation [J]. *Transplantation*, 2015, 99(9): 1765-1773. DOI: 10.1097/TP.0000000000000731.
- [27] 轩娟娟, 白鸿太, 张继翔, 等. 调节性 T 细胞亚群在肝移植中的作用及临床应用进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(7): 1143-1148. DOI: 10.12307/2022.158.
- XUAN J J, BAI H T, ZHANG J X, et al. Role of regulatory T cell subsets in liver transplantation and progress in clinical application [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(7): 1143-1148. DOI: 10.12307/2022.158.
- [28] GOLDMANN O, NWOFOR O V, CHEN Q, et al. Mechanisms underlying immunosuppression by regulatory cells [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1328193. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1328193.
- [29] PIAO W, WU L, XIONG Y, et al. Regulatory T cells crosstalk with tumor cells and endothelium through lymphotoxin signaling [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10468. DOI: 10.1038/s41467-024-54874-y.
- [30] WARDELL C M, BOARDMAN D A, LEVINGS M K. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(2): 93-111. DOI: 10.1038/s41573-024-01089-x.
- [31] AZEEZ S S, HAMAD R S, HAMAD B K, et al. Advances in CRISPR-Cas technology and its applications: revolutionising precision medicine [J]. *Front Genome Ed*, 2024, 6: 1509924. DOI: 10.3389/fgeed.2024.1509924.
- [32] WANG M, FU P, CHEN Z, et al. Recruitment and rejoining of remote double-strand DNA breaks for enhanced and precise chromosome editing [J]. *Genome Biol*, 2025, 26(1): 53. DOI: 10.1186/s13059-025-03523-8.
- [33] 韩士超, 马帅军, 戚若晨, 等. 国际首例 6-基因编辑猪-猴肝肾联合移植围术期治疗研究 [J]. *空军军医大学学报*, 2024, 15(1): 9-14. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.003.
- HAN S C, MA S J, QI R C, et al. Perioperative treatment of the first international 6-gene-edited pig-to-rhesus macaque combined liver and kidney transplantation [J]. *J Air Force Med Univ*, 2024, 15(1): 9-14. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.003.
- [34] RUIZ-ESTEVEZ M, CRANE A T, RODRIGUEZ-VILLAMIL P, et al. Liver development is restored by blastocyst complementation of HHEX knockout in mice and pigs [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 292. DOI: 10.1186/s13287-021-02348-z.
- [35] LOUGHRAN A J, NARINA S, KLEIN J, et al. Rapid and robust validation of pooled CRISPR knockout screens using Celfi [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 13358.

- DOI: 10.1038/s41598-025-96095-3.
- [36] VANTAIR N, LEISING M, NAJOR M, et al. Predicting the success of antibody removal with therapeutic plasma exchange: the role of serum dilutions[J]. *Am J Transplant*, 2025: S1600613525001613. DOI: 10.1016/j.ajt.2025.03.022.
- [37] CHOI M C, MIN E K, YIM S H, et al. High number of plasma exchanges increases the risk of bacterial infection in ABO-incompatible living donor liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(8): 1760-1768. DOI: 10.1097/TP.0000000000004883.
- [38] LUMLERTGUL D, SUTEEKA Y, TUMPONG S, et al. Double filtration plasmapheresis in different diseases in Thailand[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(1): 99-116. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01105.x.
- [39] TANABE K. Double-filtration plasmapheresis[J]. *Transplantation*, 2007, 84(12 Suppl): S30-S32. DOI: 10.1097/01.tp.0000296103.34735.b8.
- [40] 周婧, 雷联会, 田二云, 等. 双重滤过血浆置换在ABO血型不合肝移植中的应用[J]. *器官移植*, 2016, 7(4): 283-286. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.007.  
ZHOU J, LEI L H, TIAN E Y, et al. Application of double filtration plasmapheresis in ABO-incompatible liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(4): 283-286. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.007.
- [41] THORGERSEN E B, BARRATT-DUE A, HAUGAA H, et al. The role of complement in liver injury, regeneration, and transplantation[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 725-736. DOI: 10.1002/hep.30508.
- [42] HEO G Y, JUNG M, PIAO H, et al. Successful eculizumab treatment as an adjunctive therapy to desensitization in ABO-incompatible living donor kidney transplantation and its molecular phenotypes[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1465851. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1465851.
- [43] KANBAY M, COPUR S, GULDAN M, et al. Imlifidase in kidney transplantation[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(3): sfac033. DOI: 10.1093/ckj/sfac033.
- [44] ZHANG Z, WANG P, LEI T, et al. The role and impact of the IL-6 mediated JAK2-STAT1/3 signaling pathway in the pathogenesis of gout[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1480844. DOI: 10.3389/fphar.2025.1480844.
- [45] JORDAN S C, CHOI J, KIM I, et al. Interleukin-6, a cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: therapeutic implications of IL-6 receptor blockade[J]. *Transplantation*, 2017, 101(1): 32-44. DOI: 10.1097/TP.0000000000001452.
- [46] BOONPHENG B, DE CASTRO I C C, NG Y H, et al. Tocilizumab for treatment of chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(5): e14936. DOI: 10.1111/ctr.14936.
- [47] JANUARY S E, FESTER K A, HALVERSON L P, et al. Tocilizumab for antibody-mediated rejection treatment in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(10): 1353-1357. DOI: 10.1016/j.healun.2023.05.012.
- [48] KITCHENS W H, LARSEN C P, BADELL I R. Costimulatory blockade and solid organ transplantation: the past, present, and future[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(12): 2529-2545. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.037.
- [49] CRISTEA O, KARADKHELE G, KITCHENS W H, et al. Belatacept conversion in kidney after liver transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(11): e780. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001229.
- [50] OH J, KIM J M. 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.

(收稿日期: 2025-03-30)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)