

利妥昔单抗在肾移植后抗体介导排斥反应中的作用*★

刘天来, 刘永光, 李民, 郭颖, 李留洋, 赵明

南方医科大学珠江医院器官移植中心, 广东省广州市 510282

刘天来★, 男, 1985年生, 广东省台山市人, 汉族, 南方医科大学在读硕士, 医师, 主要从事移植免疫研究。
liutianlai0429@126.com

通讯作者: 赵明, 博士, 博士生导师, 主任医师, 教授, 南方医科大学珠江医院器官移植中心, 广东省广州市 510282
zhaoming02@hotmail.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2012)40-07438-06

收稿日期: 2012-06-04
修回日期: 2012-07-12
(20120430002/WJ C)

文章亮点: 文章首次在中国报道利妥昔单抗应用于治疗肾移植后抗体介导的排斥反应, 并验证利妥昔单抗在治疗肾移植后抗体介导的排斥反应中安全且有效。

关键词: 利妥昔单抗; 肾移植; 抗体介导的排斥反应; 移植后免疫; 器官移植; 移植并发症; 移植后存活率

摘要

背景: 国外研究表明, 利妥昔单抗在肾移植后抗体介导的排斥反应中具有良好的安全性及有效性, 但中国尚缺乏此类研究及报道。

目的: 探讨利妥昔单抗在肾移植后抗体介导的排斥反应中的安全性和有效性。

方法: 将肾移植后病理诊断为抗体介导的排斥反应的患者 18 例分为 2 组, 均进行免疫抑制治疗, 药物组 8 例采用单剂利妥昔单抗治疗; 对照组 10 例不使用利妥昔单抗治疗。

结果与结论: 用药后 6, 12 个月, 药物组肌酐水平平均低于同期对照组($P < 0.05$)。用药后随访 6-12 个月, 药物组 1 例患者出现巨细胞病毒血症, 1 例患者出现泌尿系感染, 随访期间无威胁生命的感染发生, 人/肾存活率为 100%。结果证实, 利妥昔单抗在治疗肾移植移植后抗体介导的排斥反应中安全有效。

Clinical application of rituximab in antibody mediated rejection after renal transplantation

Liu Tian-lai, Liu Yong-guang, Li Min, Guo Ying, Li Liu-yang, Zhao Ming

Abstract

BACKGROUND: Foreign literatures show that the application of rituximab in antibody mediated rejection after renal transplantation has significant efficacy and good safety. But there still lacks of report and research of these in China.

OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of rituximab in the treatment of antibody mediated rejection after renal transplantation.

METHODS: Eighteen patients who diagnosed with antibody mediated rejection after renal transplantation were divided into two groups, and all the patients in two groups received immunosuppressive therapy. Patients in the experimental group ($n=8$) received single dose rituximab treatment; patients in the control group ($n=10$) were treated without single dose rituximab treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: After treated for 6 and 12 months, the creatinine level in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 6-12 months follow-up, in experimental group, one patient with cytomegaviruses, one patient with urinary tract infection, no life-threatening infection during the follow-up period, and the patient/graft survival rate was 100%. It indicates that rituximab for the treatment of antibody mediated rejection after renal transplantation has significant efficacy and good safety.

Liu TL, Liu YG, Li M, Guo Y, Li LY, Zhao M. Clinical application of rituximab in antibody mediated rejection after renal transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(40): 7438-7443.

0 引言

抗体介导的急性排斥反应病情进展快、临床诊断困难,对激素及常见的抗T淋巴细胞抗体治疗反应差,常导致移植肾丢失^[1]。利妥昔单抗作为抗CD20的单克隆抗体,可有效消耗B淋巴细胞,以治疗各类自身免疫性疾病;在移植患者中应用,可有效降低抗人白细胞抗原和抗ABO抗体。在国外已经作为预防和治疗抗体介导的排斥反应的一种重要手段,用于跨血型器官移植和逆转体液排斥反应^[2-3]。中国目前尚缺乏此类报道,文章就利妥昔单抗在治疗肾移植后抗体介导的排斥反应的作用作一初步探讨。

1 对象和方法

设计: 回顾性对比观察研究。

时间及地点: 实验于2009-01/2012-01在南方医科大学珠江医院器官移植中心及免疫实验室完成。

对象: 在南方医科大学珠江医院行尸体供肾移植,2009/2012-01临床和病理诊断为抗体介导的急性排斥反应的患者18例。其中药物组患者为8例,原发病均为肾小球肾炎;年龄为23-61岁,中位年龄55岁,男2例,女6例。8例患者中1例为二次肾移植;供受者的ABO血型相同;淋巴细胞毒性交叉配合试验均为阴性;移植前群体反应性抗体阳性患者1例(其I类为36%,抗体细分为A30, B18, B35, II类阴性,文章在选择移植供肾时避开了相关抗原);其他7例移植前群体反应性抗体均为阴性。

其他10例为同期对照组患者,原发病均为肾小球肾炎;年龄为23-67岁,中位年龄为31岁,男6例,女4例;其中1例为二次肾移植;供受者的ABO血型相同;淋巴细胞毒性交叉配合试验均为阴性;移植前群体反应性抗体均为阴性。

根据中华人民共和国国务院颁发的《医疗机构管理条例》^[4],在实验前通过医院移植伦理委员会批准后将实验方案和风险告知患方,并签署知情同意书。

诊断标准: 诊断抗体介导的急性排斥反应主

要是依据临床表现、并结合实验室及组织病理诊断^[5-9]。移植后早期出现严重排斥反应的临床表现,对激素冲击或常规T细胞清除剂类生物制剂抗排斥治疗无效,排除感染、外科并发症等因素外,(和/或)结合以下指标:①急性组织损伤的形态学证据。病理检查示典型的组织学特点,包括肾小管周围毛细血管、肾小球和肾小管的中性粒细胞浸润。②抗体作用的免疫病理学证据。抗体介导排斥反应的免疫荧光特点(C4d在PTC上的沉积)。③外周循环中针对供者的特异性抗体,发生排斥反应时受者血清中出现供者特异性人白细胞抗原抗体或其他供体上皮细胞抗原特异性抗体的血清学证据,本组病例若群体反应性抗体阳性,细分有针对供者抗原位点,则视为供者特异性抗体阳性。

纳入标准: ①年龄18-65岁,性别不限。②诊断为抗体介导的排斥反应的患者。③无其他严重疾病及并发症。④对抗胸腺细胞球蛋白及甲基泼尼松龙治疗反应差。

排除标准: ①活动性感染。②急性肝炎或肝功能异常值大于正常值2倍以上。③过去5年中有恶性肿瘤病史者。④白细胞数低于 $3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或血红蛋白质量浓度低于50 g/L。⑤患有任何类型的精神病疾患。⑥严重的心脏疾患伴心功能异常者。⑦患有严重胃肠道疾患和严重腹泻者,有活动性消化性溃疡病者。⑧同时参加其他研究实验或接受其他禁忌的免疫抑制治疗患者。

方法:

移植后免疫抑制方案: 该18例患者采用以下免疫抑制方案:他克莫司、霉酚酸酯和糖皮质激素(泼尼松)为基础。他克莫司初始量0.1 mg/kg口服,1次/12 h,根据血液中药浓度调整维持用量;霉酚酸酯起始剂量为每天1.5-2.0 g,分2次口服,1个月后改为1.0 g/d;移植时应用甲基强龙0.5 g,移植后1-3 d,分别为0.5, 0.5, 0.25 g;移植后第4天改为泼尼松30 mg/d口服维持,根据免疫情况及移植后时间逐渐减量;抗淋巴细胞球蛋白(即复宁)移植后静脉注射给予25 mg/d,根据不同个体情况给予3-5剂。

药物治疗方法: 18例患者均予以甲强龙冲击治疗及抗胸腺细胞球蛋白治疗,药物组患者均

Department of Organ Transplantation Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Liu Tian-lai★, Studying for master's degree, Physician, Department of Organ Transplantation Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China liutianlai0429@126.com

Corresponding author: Zhao Ming, Doctor, Doctoral supervisor, Chief physician, Professor, Department of Organ Transplantation Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China zhaoming02@hotmail.com

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No.06024438*

Received: 2012-06-04 Accepted: 2012-07-12

给予利妥昔单抗500 mg静脉滴注治疗^[10], 应用前均取得患者及其家属的签字同意; 滴注前均给予芬必得0.3 g口服, 地塞米松5 mg静注预防过敏的发生, 滴入速度为第1小时50 mg, 随后改为100 mg/h。滴注过程中如发生过敏或与输液有关的反应, 立即停止输入。其中2例在应用利妥昔单抗前联合1次血浆置换治疗^[11]。对照组患者维持原免疫抑制方案不变。

移植肾病理学检查: 将取下的移植肾脏组织迅速放置于甲醛溶液内, 仔细观察是否为肾脏组织或为肾周脂肪等无效组织, 必要时选择另一位置再次穿刺以提高穿刺成功率。穿刺标本立刻行病理检查, 每例移植肾穿刺病理标本做光镜检查, 标本需含7-10个以上肾小球, 进行石蜡包埋, 切片厚度1.0-2.0 μm。常规石蜡包埋、切片后行苏木精-伊红染色、PAS、Masson染色及免疫组织化学C4d染色, 光镜下观察移植肾病理改变; 所用活检受者均排除肾前性、肾后性及感染病因。对镜下疑有排斥反应表现标本依据Banff'09标准进行病理分型, 同时常规行C4d免疫组织化学染色, 通过移植肾病理状态明确诊断, 并行相应临床治疗, 观察治疗效果^[12-13]。

主要观察指标:

有效性指标: ①移植肾功能恢复的相关临床表现。②动态观察循环抗体的变化即群体反应性抗体水平变迁(用药前及用药后1周、1, 6, 12个月)。③抗体介导的急性排斥反应的病理学变化的改善(包括C4d沉积情况变化)。

安全性指标: ①观察患者使用药物时及使用药物后的反应。②感染发生率及严重程度。

统计学分析: 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用率表示。所有数据采用SPSS 13.0软件进行统计学处理, 对血清肌酐水平的变化行重复测量设计资料的方差分析, 两组之间肌酐变化的不同时间点分别作两样本t检验或非参数秩和检验。感染事件的发生率行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 受试者数量分析 18例符合条件的患者均进入结果分析, 无脱落及缺失值。

2.2 受试者基线分析 两组各基线指标差异均无显著性意义($P > 0.05$)。具体资料见表1, 2。

2.3 治疗后移植肾功能的变化 药物组8例患者经过单剂利妥昔单抗治疗后一两周尿量逐渐增多, 血清肌酐水平出现不同程度的下降($P=0.003$)。其中病例5例恢复

正常, 至今肾功能良好; 1例肌酐维持在200 μmol/L左右, 2例肌酐维持在300 μmol/L左右, 病情稳定, 尚不需透析治疗。对照组10例患者给予常规免疫抑制药物治疗, 未给予利妥昔单抗治疗, 血清肌酐水平呈上升趋势。除2例肾脏功能维持良好外; 其他8例患者肌酐均逐渐升高, 其中2例恢复血液透析, 其他病例仍处于积极治疗当中。两组患者治疗后的肌酐变化分析见表3。

表1 入组患者的基本资料(计量资料)
Table 1 General information of the patients in the experiment (measurement data) ($\bar{x} \pm s, n=18$)

General information	Experimental group	Control group	t	df	P
Recipient age (yr)	47.00±14.11	38.90±15.14	1.16	16	0.26
Donor age (yr)	25.88±4.12	26.80±5.71	-0.39	16	0.71
Cold ischemia time (min)	6.00±1.41	6.10±1.29	-0.16	16	0.88
Weight (kg)	52.69±10.46	56.40±10.59	-0.74	16	0.47
FK506 concentration (μmol/L)	6.79±2.07	5.92±1.85	0.93	16	0.36

表2 入组患者的基本资料(计数资料)
Table 2 General information of the patients in the experiment (enumeration data) (Mean Rank, $n=18$)

General information	Experimental group	Control group	Z	P
Mismatch site	8.81	10.05	-0.57	0.63
Transfer times	9.63	9.40	-0.16	0.97
ATG use times	8.88	10.00	-0.54	0.70
AMR occurrence time (mon)	9.13	9.80	-0.27	0.83

ATG: antitubercule globulin; AMR: antibody mediated rejection

表3 诊断为抗体介导的急性排斥反应的群体反应性抗体阳性患者7例治疗前后群体反应性抗体的变化
Table 3 Changes of panel reactive antibody in seven antibody mediated rejection-panel reactive antibody positive patients ($\bar{x} \pm s, \%,$ all with HLA-I)

Group	Experimental (n=10)	Control (n=8)	Total	t	P
Times after D0	433.6±195.7	380.7±108.9	404.2±150.9	0.69	0.51
rituximab w-1	370.3±205.5	352.7±149.0	360.5±170.9	0.21	0.86
application m-1	233.0±128.5	359.6±166.1	303.3±160.0	-1.77	0.09
m-6	181.6±103.5	385.1±190.0	294.7±185.3	-2.71	0.02
m-12	155.3±78.7	424.6±211.3	304.9±212.5	-3.72	0.00
Total	276.5±180.4	380.7±163.4	334.4±178.0		
F	4.914	0.276	5.548 ^a	-	9.040
P	0.003	0.892	0.012 ^a	-	0.001 ^b

^a $P < 0.05$: main effect; ^b $P < 0.05$: interaction effect. D0 as the time rituximab applied; w-1 as rituximab applied after 1 wk; m-1 as rituximab applied after 1 mon; m-6 as rituximab applied after 6 mon; m-12 as rituximab applied after 12 mon

从表3可以看出, 不同时间之间各组肌酐变化差异有显著性意义($P < 0.05$); 时间与分组之间存在交互效应($P < 0.05$); 用药前(D0)两组的肌酐水平差异无显著性

意义($P < 0.05$), 说明了用药前两组患者肌酐水平的一致性较好; 用药后6, 12个月, 药物组肌酐水平均较对照组低($P < 0.05$)。

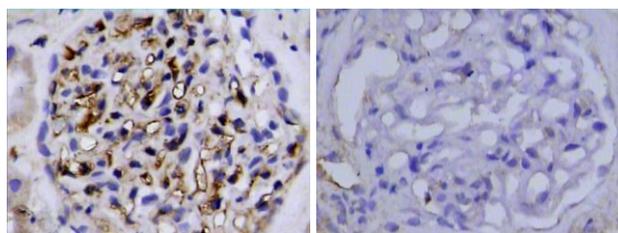
2.4 治疗后患者群体反应性抗体水平的变迁 药物组病例2和病例5移植后群体反应性抗体细分发现有针对供者位点抗体, 经过治疗后消失。病例1, 2, 3, 5治疗后群体反应性抗体滴度水平出现下降趋势。对照组病例2, 6, 7治疗时群体反应性抗体升高, 未见明显下降趋势。见表4。

表4 诊断为抗体介导的急性排斥反应的群体反应性抗体阳性患者7例治疗前后群体反应性抗体的变化
Table 4 Changes of panel reactive antibody in seven antibody mediated rejection-panel reactive antibody positive patients (% , all with HLA-I)

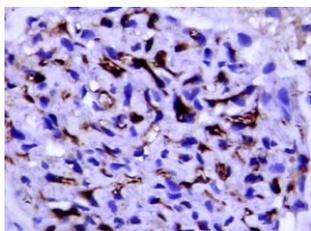
Number of patient	Before transplantation	D0	w-1	m-1	m-6	m12
Experimental group						
1	0	65	45	25	25	25
2	35.71	35.71	35.71	35.71	35.71	0
3	0	71.43	46.30	46.30	46.30	46.30
5	0	14.29	9.09	3.57	0	0
Control group						
2	0	7.14	14.29	14.29	14.29	14.29
6	0	10.71	10.71	10.71	10.71	10.71
7	0	92.86	92.86	92.86	92.86	92.86

D0 as the time rituximab applied; w-1 as rituximab applied after 1 wk; m-1 as rituximab applied after 1 mon; m-6 as rituximab applied after 6 mon; m-12 as rituximab applied after 12 mon

2.5 移植肾穿刺组织病理变化 见图1。



a: 4 wk after transplantation b: 6 wk after transplantation and 2 wk after rituximab application



c: 9 wk after transplantation and 5 wk after rituximab application

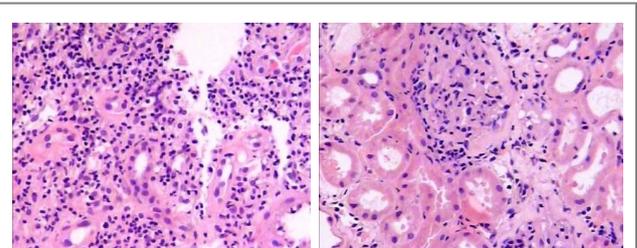
Figure 1 C4d disappeared gradually in case 3 (C4d immunohistochemical staininf, x400)

图1 病例3 病理提示曾经出现的 C4d 逐渐消失(C4d 免疫组织化学染色, x400)

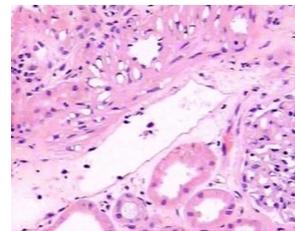
以药物组病例3为例, 女, 54岁, 首次肾移植, 但有多次妊娠病史, 移植前群体反应性抗体阴性, 移植后

群体反应性抗体阳性, 但血肌酐水平持续升高, 穿刺活检发现C4d强阳性, 病理诊断抗体介导的急性排斥反应, 文章对该患者应用了利妥昔单抗治疗并进行了系列穿刺活检, 发现经过治疗曾经出现的C4d基本消失。

移植肾系列病理穿刺同时显示淋巴细胞浸润逐渐减少, 病理损伤趋于改善。见图2。



a: 4 wk after transplantation b: 6 wk after transplantation and 2 wk after rituximab application



c: 9 wk after transplantation and 5 wk after rituximab application

Figure 2 Histological changes of graft renal biopsy in case 3 (Hematoxylin-eosin staining, x200)

图2 病例3 移植肾穿刺组织病理变化(苏木精-伊红染色, x200)

2.5 治疗的安全性评价 8例患者在利妥昔单抗的静脉滴注过程中无发热、寒颤、恶心等过敏性反应。治疗后无出血性不良反应、无严重的血小板减少和中性粒细胞减少、严重贫血等。所有患者治疗后均采用了3-6个月的预防感染措施。药物组1例患者出现巨细胞病毒血症, 1例患者出现泌尿系感染, 随访期间无威胁生命的感染发生, 人/肾存活率为100%。对照组2例出现肺部感染, 1例出现泌尿系感染, 均治愈。药物组中血清肌酐有下降趋势的患者在随访期内无新发排斥反应及复发排斥反应, 而对照组中血清肌酐无下降趋势的患者在随访期内排斥反应未见好转, 并有患者出现移植肾失功。

3 讨论

抗体介导的排斥反应的治疗无比较特异的方法, 选择适当的方法往往可以避免移植肾的丢失。抗体介导的排斥反应常见的治疗措施有^[14]: ①T细胞的清除和抑制(如抗淋巴细胞抗体、霉酚酸酯、钙调神经蛋白抑制剂类药物、他克莫司+霉酚酸酯)。②B细胞的清除和抑制(如

利妥昔单抗, 霉酚酸酯)。③循环抗体的清除(如血浆置换或者其他免疫吸附方法)。④抗体的封闭(如人免疫球蛋白的滴注)。⑤浆细胞的清除^[15]: 蛋白酶体抑制剂-硼替佐米为最新的治疗方法。实验在T细胞清除和抑制的基础上, 增加了利妥昔单抗清除和抑制B细胞的方法, 在中国来说, 比以往单一的进行T细胞清除的治疗方法多了一种新的选择, 更好的避免移植肾的丢失。

实验在基础免疫保留的情况下, 利用单剂利妥昔单抗的治疗方法, 取得了良好的效果, 具有良好的安全性及有效性。从有效性来说, 此研究与国外报道一致, Zarkhin等^[16]进行一个包括20位儿童的随机、前瞻性研究, 认为利妥昔单抗与应用对抗胸腺细胞球蛋白和/或联合激素治疗急性排斥比较, 前者有更好的效果和减少排斥后病理评分。Mulley等^[10]对7名经病理诊断为急性抗体介导的急性排斥反应的对常规治疗无效的患者运用单剂低剂量(500 mg)利妥昔单抗治疗, 随访时间平均为21个月, 移植肾及患者生存率达100%, 肌酐水平显著低于排斥高峰期($P=0.028$)。从安全性来说, 此研究虽说随访时期较短, 可以看出短期内安全性良好, 国外同行也进行了对利妥昔单抗安全性的研究, 着重点在于观察它是否增加感染的机会, 最近的研究倾向于认为利妥昔单抗并不增加感染的机会。Genberg等^[17]观察了抗原特异性免疫吸附联合利妥昔单抗运用于血型不合的肾移植患者的长期观察结果, 其中认为单剂移植前应用利妥昔单抗并未发现会增加感染并发症的机会; Tyden等^[18]也报道了利妥昔单抗单剂诱导治疗并不感染的概率, 以上均是低剂量治疗报道, 尚缺乏大剂量及多次运用及长期随访的研究。

本次实验结果显示, 利妥昔单抗的作用重心在于其能有效杀伤B细胞, 从而减少抗体的产生量, 有效的降低群体反应性抗体及供者特异性抗体。但我们此试验出现了群体反应性抗体及供者特异性抗体均为阴性的抗体介导的排斥反应病例, 从相反的角度来说, 群体反应性抗体及供者特异性抗体阴性是否就意味着没有抗体的产生, 利妥昔单抗无法发挥出作用了, 但恰恰相反, 利妥昔单抗仍能发挥出应有的作用。分析其原因有以下3点: ①从抗体介导的排斥反应的发生机制来看, 是抗体的产生对移植物起杀伤作用, 而从移植肾病理来看, 根据Banff'09的标准, 移植肾病理中C4d的出现是抗体介导的排斥反应的诊断金标准, 同时也有淋巴细胞的浸润, 说明其中有抗体的作用也有淋巴细胞的作用, 即使是抗体杀伤作用不明显, 细胞的杀伤作用或多或少也会存在, 而利妥昔能杀伤此B细胞, 某种程度上达到了治

疗效果。②研究表明, 肾小管周围毛细血管C4d沉积, 在抗体介导的排斥反应临床症状出现之前^[19], 在血循环抗体能够检测到之前便已发生^[20]。这说明, 群体反应性抗体及供者特异性抗体阴性可能只是暂时的, 在监测到之前就已经被肾脏吸附及治疗压制了, 而肾脏的吸附只能导致肾脏损伤的加重, 有可能一直监测不到群体反应性抗体及供者特异性抗体的出现, 同时也存在检测方法及试剂上的误差, 群体反应性抗体及供者特异性抗体人为造成阴性结果。③有研究表明, 次要组织相容性抗原在抗体介导的排斥反应中起了一定的作用, 其中并未检测到群体反应性抗体及供者特异性抗体的出现^[21-22]。以上3点可以看出, 抗体的产生是抗体介导的排斥反应的中心环节, 利妥昔单抗恰好作用于这个环节, 但并不一定出现群体反应性抗体及供者特异性抗体。

综上所述, 使用利妥昔单抗逆转治疗抗体介导的急性排斥反应效果好, 随访期内未发现严重的不良反应, 有较好的安全性和有效性, 值得临床推广使用, 对利妥昔单抗应用时机、剂量及远期安全性的观察仍需进一步探讨。

致谢: 感谢珠江医院免疫实验室及器官移植科的各位老师给予的帮助。

4 参考文献

- [1] Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(3):264-271.
- [2] Geyer M, Fischer KG, Drognitz O, et al. ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoabsorption and rituximab-insights and uncertainties. *Contrib Nephrol.* 2009;162:47-60.
- [3] Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(8):621-628.
- [4] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution. 1994-09-01.
- [5] Wu S, Jiang YP, Wang Y. Complement C4d and pathologic diagnosis of antibody-mediated renal allograft rejection. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2008;37(11):768-770.
- [6] Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1046-1056.
- [7] Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3):464-471.
- [8] Gomes AM, Pedrosa S, Martins LS, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc.* 2009;41(3):855-858.
- [9] Gautreaux C, Suberbielle C, Andrade J, et al. Donor-specific antibody detection for diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2006:502.

- [10] Mulley WR, Hudson FJ, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009;87(2): 286-289.
- [11] Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004;4(6):996-1001.
- [12] Yu JY, Zheng Y, Jiang YP, et al. Jilin Yixue. 2011;32(22). 于金宇,郑彦,姜云鹏,等. 移植肾穿刺病理标本染色方法[J]. 吉林医学,2011,32(22).
- [13] Yang JH, Yang GY, Li J. *Zhongguo Shiyong Yikan*. 2011;38(8): 100-101. 杨金花,杨广英,李军. 移植肾穿刺活检50例病理观察[J]. 中国实用医刊,2011,38(8).
- [14] Terasaki PI. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of transplantation. *Transplantation*. 2012;93(8):751-756.
- [15] Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, et al. Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2012;77(3):246-253.
- [16] Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2607-2617.
- [17] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S44-47.
- [18] Tyden G, Genberg H, Tollemar J, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2009;87(9):1325-1329.
- [19] Haas M, Ratner LE, Montgomery RA. C4d staining of perioperative renal transplant biopsies. *Transplantation*. 2002;74(5):711-717.
- [20] Koo DD, Roberts IS, Quiroga I, et al. C4d deposition in early renal allograft protocol biopsies. *Transplantation*. 2004;78(3): 398-403.
- [21] Grafft CA, Cornell LD, Gloor JM, et al. Antibody-mediated rejection following transplantation from an HLA-identical sibling. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):307-310.
- [22] Thammanichanon D, Ingsathit A, Mongkolsuk T, et al. Pre-transplant donor specific antibody and its clinical significance in kidney transplantation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(1):48-54.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 广东省自然科学基金资助项目 (06024438), 课题名称: 肾移植移植后慢性排斥体液免疫发病机理研究。

作者贡献: 实验设计为第一, 二及通讯作者, 实施为第一、五作者, 评估为第一、三、四及通讯作者。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求:

知情同意: 根据中华人民共和国国务院颁发的《医疗机构管理条例》, 本研究得到了南方医科大学珠江医院伦理委员会的批准, 并取得了患者及家属的知情同意, 并签字同意。

文章概要:

文章要点: 肾移植后抗体介导的急性排斥反应 出现早, 进展迅速, 严重影响移植植物功能; 利妥昔单抗能有效降低群体反应性抗体 和供者特异性抗体水平, 用于治疗抗体介导的急性排斥反应, 具有良好的有效性和安全性。

关键信息: 文章通过肾移植后动态监测受者群体反应性抗体 和供者特异性抗体水平, 早期开展移植肾穿刺活检, 为临床及时确诊和科学治疗抗体介导的急性排斥反应奠定了基础。

研究的创新之处与不足: 本文借鉴国外的治疗经验, 首次在中国报道利妥昔单抗应用于治疗肾移植移植后抗体介导的排斥反应, 并取得了良好的效果, 寻求适合中国人治疗方法, 旨在为中国同行提供相关的治疗经验。但是应用利妥昔单抗治疗抗体介导的急性排斥反应的病例数比较少, 观察时间不长, 其长期疗效和安全性有待进一步观察。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。