

• 专家论坛 •



石炳毅,主任医师、教授、博士生导师,第十届全国政协委员,获国务院政府特殊津贴、何梁何利科技进步奖和中国医师奖。现任解放军第三〇九医院全军器官移植研究所所长、国家临床重点专科军队建设项目负责人、北京市器官移植与免疫调节重点实验室主任,兼任中国人体器官捐献与移植委员会委员、中华医学会器官移植学分会候任主任委员(兼肾脏移植学组组长)、中国医师协会器官移植医师分会副会长(兼肾脏移植专业委员会主任委员)、中国研究型医院学会移植医学专业委员会主任委员、中国医疗保健国际交流促进会常务理事等学术职务。长期从事泌尿外科和器官移植的临床与科研工作,创建并推广肾脏移植关键技术体系,创新器官移植学科建设模式,组建集成化综合型器官移植中心,构建国家级肾移植数据平台,主持制定器官移植相关行业标准,推动了我国器官移植事业的规范化进程。先后承担国家 863 课题、科技支撑重大项目、全军科技攻关课题、国家自然科学基金课题 20 余项。以第一完成人获国家科技进步二等奖 1 项,中华医学科技一等奖 2 项,军队医疗成果一、二等奖,军队科技进步二等奖及北京市科技进步二等奖等 5 项,国家发明专利 6 项。主持建立“中国肾脏移植科学登记系统”、“中国肾脏移植质量控制中心”和“军队器官移植科学登记系统”等国家和军队级重点工程。主编国内行业标准《临床诊疗指南》和《临床技术操作规范》器官移植分册等专著 9 部,发表论文 290 余篇,其中 SCI 收录 45 篇,培养博士(后)、博士、硕士研究生 72 人。

器官移植免疫耐受的研究热点追踪^{*}

石炳毅¹ 许晓光¹

〔摘要〕 移植免疫耐受是临床器官移植的最高目标,随着其诱导方法和机制研究的逐步深入,临床免疫耐受的诱导也取得了诸多进展。本文拟简述近年来肾移植免疫耐受机制研究和临床诱导方案的发展变化,并对其今后研究的发展方向进行展望。

〔关键词〕 器官移植;免疫耐受;研究进展

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.001

〔中图分类号〕 R392.4;R699.2 〔文献标识码〕 A

Research hotspots in transplantation tolerance

SHI Bingyi XU Xiaoguang

(Organ Transplantation Institute, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing Key Laboratory of Organ Transplant and Immune Regulation, Beijing, 100091, China)

Corresponding author: SHI Bingyi, E-mail: shibingyi@medmail.com.cn

Abstract Transplantation tolerance is the ultimate goal of transplantation. With the development of the research on mechanisms and induction protocols, the clinical induction of transplantation tolerance has been made much progress recently. Here, the recent development of the mechanisms and clinical induction protocols of renal transplantation tolerance were introduced, and the future research direction was prospected.

Key words organ transplant; immune tolerance; research progress

免疫耐受(immune tolerance)是指机体免疫系统接受某种抗原后产生的特异性免疫无反应状态,可天然形成,亦可后天获得。1945 年,Owen 观察到异卵双生小牛由于共用胎盘而形成天然免疫耐

受现象。1946 年,Medawar 发现血型不相同孪生小牛互相皮肤移植而不发生排斥反应。1959 年,Burnet 提出克隆清除学说解释免疫耐受的形成机制。Burnet 和 Medawar 由于免疫耐受研究的突出贡献而获得 1960 年诺贝尔奖。半个多世纪以来,伴随着人们对免疫应答机制认识的逐步深入,有关免疫耐受的研究取得了诸多进展。

移植免疫耐受(transplantation tolerance)是

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(编号 81370578,81570680)

¹ 解放军第 309 医院全军器官移植研究所,北京市器官移植和免疫调节重点实验室(北京,100091)

通信作者:石炳毅,E-mail: shibingyi@medmail.com.cn

指免疫系统成熟的受者在没有免疫抑制剂作用下(停用免疫抑制剂 1 年以上)接受 MHC 不匹配供者器官移植物的状态,或称为操作性免疫耐受(operational tolerance)。有效诱导移植免疫耐受是临床器官移植的最高目标。免疫耐受可分为完全免疫耐受(full immune tolerance)和部分免疫耐受(partial immune tolerance)。当移植受者仅在低剂量免疫抑制剂维持治疗下即可避免急性排斥反应和慢性移植物失功的状态称为几乎免疫耐受(almost immune tolerance 或 prope immune tolerance)。完全免疫耐受在器官移植临床中非常少见,但肝脏移植、肾移植和心脏移植免疫耐受均已报道。根据 2016 年 DESCARTES-Nantes 调查欧洲 256 个移植中心肾移植数据显示,肾移植完全免疫耐受率为 3/10 000,几乎免疫耐受率为 1.5/10 000^[1]。现就肾移植免疫耐受的研究进展和热点问题做一综述。

1 肾移植免疫耐受机制的研究热点从 T 细胞向 B 细胞转变

近年来,大量研究致力于寻找肾移植免疫耐受受者共有的转录和细胞模式以探索移植免疫耐受的发生机制。研究显示,肾移植免疫耐受受者表达较低的免疫活化信号和促炎细胞因子,表达较高的免疫调节信号,例如 Foxp3 等^[2];移植肾组织中的调节性 T 细胞(Treg)的数量与移植物存活时间正相关^[3,4]。动物实验表明 Foxp3⁺ Treg 细胞能够诱导免疫耐受,但目前尚无发表的临床数据证明其能够诱导人的肾移植免疫耐受,相关研究目前仍处于临床试验阶段^[5]。不均一性和不稳定性是 Treg 细胞有效诱导免疫耐受的两大障碍^[6]。有研究者提出假说,认为 Treg 细胞本身不能诱导免疫耐受,仅仅是免疫耐受的一种细胞模式的标记物^[7]。新近,在小鼠模型中发现微嵌合能够单独诱导和维持抗原特异性 Treg 细胞,《CELL》发表的这一研究结果使上述假说得到了更广泛的关注^[8]。

B 细胞是介导体液性排斥反应的关键细胞,是增强细胞免疫应答的重要效应细胞,在慢性排斥反应发生、发展中发挥重要作用。大量研究表明,肾移植免疫耐受受者中总 B 细胞、过渡性 B 细胞、天然 B 细胞和调节性 B 细胞(Breg)及其相关的基因转录增加^[9~13]。新近研究发现,B 细胞可能是启动肾移植免疫耐受的主要机制^[11,14]。这可能与免疫抑制剂撤除后的免疫重建所导致的天然 B 细胞和过渡性 B 细胞增加有关,这些 B 细胞能够通过受体编辑(receptor editing)、克隆删除(clonal deletion)和克隆无功能(clonal anergy)参与免疫调节。Breg 则通过分泌抑制性细胞因子和天然抗体促进 Treg 产生并抑制 Th1 和 Th17 细胞分化参与移植免疫耐受发生^[15,16]。最近,Chesneau 等^[12]发现肾

移植免疫耐受受者中存在一群颗粒酶 B 阳性并具有浆细胞表型的调节性 B 细胞,这种调节性 B 细胞能够抑制 CD4⁺CD25⁻效应 T 细胞的增殖和细胞因子分泌,这种抑制作用呈现 IL-21 和 B 细胞数量的依赖性。进一步研究 Breg 细胞诱导移植免疫耐受的机制、增强体内 Breg 细胞作用并避免其耗竭,对移植免疫耐受的诱导具有重要意义。

2 移植免疫耐受的诱导从实验室研究向临床应用转化

已开展的诱导移植免疫耐受的方式包括诱导同种异基因嵌合体、应用供者抗原主动诱导移植免疫耐受、阻断共刺激通路诱导同种反应性 T 细胞失能、调控免疫细胞功能亚群分化、诱生和过继输注调节性免疫细胞、封闭同种反应性 TCR、阻断效应细胞向移植物局部浸润等。这些主动诱导免疫耐受的方式大部分处于临床试验或动物实验阶段,近年来,已从动物实验研究转向临床实际应用。

目前认为诱导同种异基因嵌合体能够通过克隆清除机制删除移植物反应细胞诱导长期移植免疫耐受,因此最有临床应用前景^[17]。目前已有三个医学中心,包括 Northwestern University Medical Center(NW)、Massachusetts General Hospital Harvard University(MGH)和 Stanford University Medical Center(SU),通过肾移植联合应用骨髓移植、供者干细胞移植或输注特殊辅助细胞等造血干细胞移植方法诱导形成了暂时或稳定嵌合体,并能够有效诱导 HLA 匹配/不匹配临床肾移植的长期免疫耐受^[18~22]。这种诱导移植免疫耐受的混合嵌合体需要诱导多谱系造血细胞嵌合体,依赖于外周免疫调节机制而非胸腺清除机制(thymic deletion),并具有明确的器官特异性,能够成功诱导肾移植和肺移植耐受,但尚不能用于诱导心脏移植免疫耐受^[23]。

输注 Treg 细胞是近年来研究最广泛的一种能够诱导免疫耐受的细胞治疗方法。大量动物实验证实,输注 Treg 细胞能够诱导移植免疫耐受,人肾移植免疫耐受受者的外周血和移植肾中也被证实存在更多的 Treg 细胞^[24]。Treg 细胞应用于实体器官移植的多项临床试验正在进行(如 the ONE study (NCT02129881)和 ThRIIL (NCT0216617-7)),这些研究将为临床移植免疫耐受的诱导提供关于细胞剂量、纯度和有效性的参考^[5]。Yamashita 等^[25]初步研究显示,应用供体特异性 Treg 细胞能够诱导肝移植免疫耐受。新近,日本 Todo 等^[26]报道,通过输注体外培养的供者特异性调节性 T 细胞,7 例活体肝移植受者成功诱导了移植免疫耐受。Leventhal 等^[24]报道了 2014 年后期进行的 I 期临床试验中期的初步结果,12 例活体肾移植受者接受供者多克隆扩增的 Treg 细胞治疗 1 个月

后,程序性活检未观察到排斥反应、DSA、感染等并发症,初步免疫细胞表型分析显示,外周血 $CD4^+CD127^-CD25^{High}Foxp3^+Treg$ 细胞数量增加了 9~20 倍。然而,Treg 细胞的临床应用仍存在许多问题,其存活时间、如何迁移、不均一性和不稳定性需要进一步研究和优化。

近年来,国际上各移植中心采用不同的策略来诱导临床免疫耐受。目前美国肾移植临床免疫耐受研究十分“活跃”的五个研究中心受到了重点关注,包括: NW、MGH、SU、Terasaki Foundation Laboratory (UCLA) 和 Jonhs Hopkins hospital。这五个研究中心应用各自的临床免疫耐受策略取得了较好的诱导效果。MGH 肾脏移植临床免疫耐受方案是:①移植前进行胸腺照射(7 Gy, -d1);②抗 CD2 单抗治疗(-d2, -d1, d0, +d1);③抗 CD20 单克隆抗体(Rituximab)治疗(-d7, -d2, +d5, +d12);④环磷酰胺治疗(Cyclophosphamide, CTX)(-d5, -d4);⑤使用 CNI 类免疫抑制剂(d0~9m)。SU 肾脏移植临床免疫耐受方案是:① HLA 匹配移植受者给予抗胸腺球蛋白(Anti-thymocyte globulin, ATG)治疗 5 次(d0, d1~d4);②全淋巴区照射(total lymphoid irradiation, TLI)10 次(120 cGy, d1~d9);③术后第 11 天静脉输注供者 $CD34^+$ 细胞($>4 \times 10^6/kg$, d11)和供者 $CD3^-$ 细胞($1.0 \times 10^6/kg$);④CNI 类免疫抑制剂治疗(d1~d180);⑤霉酚酸酯(MMF)治疗(d11~d60);对于 HLA 不匹配移植受者,输注供者 $CD34^+$ 细胞和 $CD3^-$ 细胞的剂量增加,CNI 使用延长至肾移植后 15 个月,MMF 使用延长至肾移植后 12 个月,其余诱导方式与 HLA 匹配移植受者相同。Terasaki Foundation Laboratory 的肾脏移植临床免疫耐受方案是:①活体供肾肾移植;②克隆清除+TLI 或克隆清除+蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib);③不用免疫抑制剂或仅用低剂量强的松。NW 肾移植临床免疫耐受方案是:①氟达拉滨(Fludarabine)治疗(30 mg/kg, -d4, -d3, +d2);②CTX(50 mg/kg, -d3, +d3);③全身照射(total body irradiation, TBI)1 次(200 cGy, -d1);④基于 CD8/TCR 辅助细胞的造血干细胞(FCRx)输注(+d1);⑤TAC 治疗(-d2~+14m);⑥MMF 治疗(-d2~+12m)^[27]。

3 肾移植从供受者 ABO 血型相容向 ABO 血型不相容转变

目前,美国等待肾移植的患者超过 10 万人^[28],我国尿毒症患者超过 100 万人,且以每年 12 万人的速度递增。近年来,尸体肾源的减少和等待肾移植人数的不断增长使肾源极度短缺和活体肾移植需求增加。供受者之间 ABO 血型不相容(ABO incompatible, ABOi)的情况形成了亲属活

体供肾移植的重要障碍。

1955 年,Chung 等首次报道了 ABOi 的肾移植。1987 年,Alexandre 等通过引入血浆置换等脱敏疗法将 ABOi 活体肾移植的移植肾 1 年存活率提高到 75%。从 1989 年开始,ABOi 肾移植在日本得到大规模临床推广,但直到 2000 年以后,欧洲和美国才开始临床应用。新近,Opelz 等^[29]对全球 101 个移植中心共 1 420 例 ABOi 肾移植的随访结果进行了总结,发现血型不相容移植的 1 年受者存活率较血型相容者略低,但两组的 3 年移植肾存活率、受者存活率和血清肌酐水平相似。我国专家也从 2007 年开始通过实施早期脱敏、减少血液中的 B 细胞、血浆置换及新型免疫抑制方案,成功开展了 ABOi 肾移植手术,有效降低了 ABOi 肾移植受者术后早期移植物失功与早期排斥反应的发生率,明显提高了移植物的存活能力^[30,31]。随着脱敏治疗方案的不断优化,ABO 不相容肾移植的免疫抑制剂最小化、临床效果接近与 ABO 相容肾移植的目标将逐步实现,这将拓宽供肾的来源,缩短患者的待肾时间。

4 肾移植从 HLA 匹配向 HLA 不匹配拓展

许多患者因为体内存在由 HLA 抗原致敏导致的特异性抗体而延长等待时间甚至失去肾移植的机会,美国有 32 000 例等待肾移植的尿毒症患者存在 HLA 抗体^[32]。1994 年, Jordan 等首次报道了通过静注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)脱敏治疗进行 HLA 不匹配肾移植。目前,IVIG 依然是 HLA 抗体脱敏的主要疗法。IVIG 联合应用抗 B 细胞(rituximab)的脱敏治疗在肾移植临床中取得了非常好的疗效。但针对浆细胞(bortezomib)和抑制补体(eculizumab)的脱敏治疗在临床上的应用还十分有限^[33]。

抗体介导的排斥反应(antibody mediated rejection, AMR)是移植肾失功的主要原因。HLA 不匹配肾移植发生 AMR 的风险较高,加之脱敏治疗导致的感染风险使其在临床应用中受到限制。多中心研究表明,HLA 不匹配的肾移植受者和移植肾存活率均低于 HLA 匹配的肾移植^[34]。虽然有单中心报道脱敏治疗后成功进行了 HLA 不匹配肾移植^[35],但至今仍然不能确定 HLA 不匹配肾移植是否真正能够让致敏患者从中获益。2016 年,新英格兰医学杂志报道了 Orandi 等的多中心调查结果,文章对 HLA 不匹配活体肾移植受者与等待或进行尸体肾移植患者以及不能进行肾移植的尿毒症患者的生存率进行了对比分析,结果显示 HLA 不匹配活体肾移植受者 1 年、3 年、5 年和 8 年存活率分别为 95.0%、91.7%、86.0% 和 76.5%,显著高于等待或进行尸体肾移植患者(94.0%、83.6%、74.4%和 62.9%)和不能进行肾

移植的尿毒症患者(89.6%、72.7%、59.2%和43.9%),说明HLA不匹配活体肾移植的确能够提高致敏患者的生存率^[32]。

5 调节性免疫细胞在肾移植免疫耐受中的作用

研究表明,抑制性/调节性免疫细胞对效应细胞的优势作用导致的外周免疫耐受是诱导和维持移植免疫耐受的主要机制^[36]。参与肾移植免疫耐受的调节性免疫细胞主要包括Treg、Breg和调节性髓系细胞(regulatory myeloid cells,RMCs)等。

Treg细胞和Breg细胞是目前肾移植免疫耐受机制和临床诱导研究的热点。输注Treg细胞有望成为临床诱导肾移植免疫耐受的重要方法,相关研究已进入临床试验阶段。调节性髓系细胞包括调节性巨噬细胞(regulatory macrophages,Mregs)、调节性树突状细胞(dendritic regulatory cells,DCregs)和髓源性调节性细胞(myeloid derived regulatory/suppressor cells,MDSC)三类细胞。其中,调节性巨噬细胞输注诱导肾移植免疫耐受已进入临床试验阶段(如TAIC-I和TAIC-II临床试验),初步研究显示输注Mreg诱导肾移植免疫耐受是安全的,其有效性尚需进一步研究。目前的ONE STUDY研究旨在确定一系列安全有效的诱导移植免疫耐受的细胞治疗方式,其中包括Mreg和DCreg。有研究显示,DCreg能够诱导Treg细胞形成并抑制CD8⁺T细胞功能,并有助于治疗I型糖尿病^[7]。MDSC能够诱导小鼠肾移植免疫耐受,有效控制移植物抗宿主反应(GVHD),但目前尚缺乏MDSC诱导人实体器官移植免疫耐受的相关研究。

6 展望

生物标记物监测指导的操作性免疫耐受研究是目前研究的热点,但研究需要庞大的财政资源支持,且不会在近几年内得到可靠的研究结果^[37]。一些诱导移植免疫耐受的临床研究取得了令人兴奋的成果,但尚不能在器官移植临床推广应用,美国和欧洲多中心合作研究多种调节性免疫细胞用于诱导肾移植免疫耐受的临床试验“ONE STUDY”(http://www.onestudy.org/)可能为细胞输注诱导肾移植免疫耐受提供更多的临床应用经验^[38,39]。今后移植免疫耐受研究领域还需要在以下三个方面努力:①开展生物标记物监测指导免疫抑制剂撤除的前瞻性临床试验;②更好地研究和理解在免疫抑制剂减量直至撤除并成功诱导操作性免疫耐受的过程中移植物的免疫状态;③积极进行移植免疫耐受诱导方式的临床前研究和临床试验。

【参考文献】

1 Massart A, Pallier A, Pascual J, et al. The DESCARTES-Nantes survey of kidney transplant recipients displaying clinical operational tolerance identifies 35

- new tolerant patients and 34 almost tolerant patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 1002—1013.
- 2 Brouard S, Mansfield E, Braud C, et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39): 15448—15453.
- 3 Bestard O, Cuñetti L, Cruzado J M, et al. Intragraft regulatory T cells in protocol biopsies retain foxp3 demethylation and are protective biomarkers for kidney graft outcome [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2162—2172.
- 4 Bestard O, Cruzado J M, Rama I, et al. Presence of FoxP3+ regulatory T Cells predicts outcome of sub-clinical rejection of renal allografts [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(10): 2020—2026.
- 5 Safinia N, Scotta C, Vaikunthanathan T, et al. Regulatory T cells; serious contenders in the promise for immunological tolerance in transplantation [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 438.
- 6 Braza F, Durand M, Degauque N, et al. Regulatory T cells in kidney transplantation; new directions [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(9): 2288—300.
- 7 Scalea J R, Tomita Y, Lindholm C R, et al. Transplantation tolerance induction: cell therapies and their mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 87.
- 8 Kinder J M, Jiang T T, Ertelt J M, et al. Cross-generational reproductive fitness enforced by microchimeric maternal cells [J]. *Cell*, 2015, 162(3): 505—515.
- 9 Heidt S, Vergunst M, Anholts J D, et al. B Cell markers of operational tolerance can discriminate acute kidney allograft rejection from stable graft function [J]. *Transplantation*, 2015, 99(5): 1058—1064.
- 10 Durand J, Chiffolleau E. B cells with regulatory properties in transplantation tolerance [J]. *World J Transplant*, 2015, 5(4): 196—208.
- 11 Baron D, Ramstein G, Chesneau M, et al. A common gene signature across multiple studies relate biomarkers and functional regulation in tolerance to renal allograft [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(5): 984—995.
- 12 Chesneau M, Michel L, Dugast E, et al. Tolerant Kidney Transplant Patients Produce B Cells with Regulatory Properties [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2588—2598.
- 13 Braza F, Souillou J P, Brouard S. Gene expression signature in transplantation tolerance [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(17-18): 1414—1418.
- 14 Kim J I, Rothstein D M, Markmann J F. Role of B cells in tolerance induction [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(4): 369—375.
- 15 Flores-Borja F, Bosma A, Ng D, et al. CD19 + CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation [J]. *Sci Transl*

- Med, 2013, 5(173): 173ra23.
- 16 Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al. Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation[J]. Front Immunol, 2014, 5: 11.
- 17 Fuchs E J. Transplantation tolerance: from theory to clinic[J]. Immunol Rev, 2014, 258(1): 64—79.
- 18 Strober S. Use of hematopoietic cell transplants to achieve tolerance in patients with solid organ transplants[J]. Blood, 2016, 127(12): 1539—1543.
- 19 Kawai T, Sachs D H, Sprangers B, et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression[J]. Am J Transplant, 2014, 14(7): 1599—1611.
- 20 Yolcu E S, Leventhal J R, Ildstad S T. Facilitating cells in tolerance induction for kidney transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(1): 57—63.
- 21 Leventhal J R, Elliott M J, Yolcu E S, et al. Immune reconstitution/immunocompetence in recipients of kidney plus hematopoietic stem/facilitating cell transplants[J]. Transplantation, 2015, 99(2): 288—298.
- 22 Leventhal J, Abecassis M, Miller J, et al. Update on phase 2 clinical trial to induce tolerance in mismatched living donor renal transplant recipients[J]. J Field Ornithol, 2013, 81(4): 349—360.
- 23 Oura T, Hotta K, Cosimi A B, et al. Transient mixed chimerism for allograft tolerance [J]. Chimerism, 2015, 6(1-2): 21—26.
- 24 Leventhal J R, Mathew J M, Salomon D R, et al. Nonchimeric hla-identical renal transplant tolerance: regulatory immunophenotypic/genomic biomarkers[J]. Am J Transplant, 2016, 16(1): 221—234.
- 25 Yamashita K, Goto R, Zaitsu M, et al. Induction of operational tolerance by cell therapy using donor Ag-pulsed tregs in living donorliver transplantation[J]. Transplantation, 2014, 6: 6.
- 26 Todo S, Yamashita K, Goto R, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory t cell-based cell therapy in living donor liver transplantation[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 632—643.
- 27 Anon. 2015 American transplant congress abstracts [J]. Am J Transplant, 2015, 15 Suppl 3: S1.
- 28 Rostaing L P, Malvezzi P. HLA-incompatible kidney transplantation—worth the risk [J]. N Engl J Med, 2016, 374(10): 982—984.
- 29 Opelz G, Morath C, Süsal C, et al. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers[J]. Transplantation, 2015, 99(2): 400—404.
- 30 王显丁, 邱阳, 宋涂润, 等. ABO 血型不相容亲属活体肾移植的个体化预处理[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(8): 477—480.
- 31 王毅, 罗志刚, 桂培根, 等. 供、受者 ABO 血型不相容保留受者脾脏的亲属活体供肾移植一例[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(11): 694—695.
- 32 Orandi B J, Luo X, Massie A B, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors[J]. N Engl J Med, 2016, 374(10): 940—950.
- 33 Wongsaroj P, Kahwaji J, Vo A, Jordan SC. Modern approaches to incompatible kidney transplantation[J]. World J Nephrol, 2015, 4(3): 354—362.
- 34 Orandi B J, Garonzik-Wang J M, Massie A B, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study [J]. Am J Transplant, 2014, 14(7): 1573—1580.
- 35 Montgomery R A, Lonze B E, King K E, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival[J]. N Engl J Med, 2011, 365(4): 318—326.
- 36 Sarwal M M. Fingerprints of transplant tolerance suggest opportunities for immunosuppression minimization [J]. Clin Biochem, 2016, 49(4-5): 404—410.
- 37 Sawitzki B. Liver Transplant patients with operational tolerance: what can the graft itself tell us? [J]. Am J Transplant, 2016, 16(4): 1049—1050.
- 38 Brent L. Transplantation tolerance—a historical introduction[J]. Immunology, 2016, 147(3): 267—268.
- 39 Elias N, Cosimi A B, Kawai T. Clinical trials for induction of renal allograft tolerance[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(4): 406—411.

(收稿日期:2016-08-30)