

• 抗 HLA 抗体专题 •

硼替佐米治疗肾移植术后 AMR 的 用药时机对治疗效果的影响

胡文刚 肖亚 宋亚军 钟晓 许晓婷 范明齐 黄赤兵
陆军军医大学第二附属医院泌尿外科中心, 重庆 400037
通信作者: 黄赤兵, Email: 13808303508@163.com

【摘要】目的 探讨蛋白酶体抑制剂硼替佐米(BZ)治疗肾移植术后抗体介导的排斥反应(AMR)时,用药时机对治疗效果的影响。**方法** 收集 2012 至 2018 年 35 例肾移植术后发生急性 AMR 受者的病例资料,均经静脉注射免疫球蛋白(IVIg)+西罗莫司+BZ 治疗,按确诊 AMR 后开始使用 BZ 时间分为三组:早期用药(ET)组:于 7 d 内用药,16 例;延迟用药(DT)组:于 8~14 d 用药,11 例;晚期用药(LT)组:于 14 d 后开始用药,8 例。观察指标包括治疗效果及相关并发症的发生情况。**结果** 使用 BZ 后 1 个月,ET 组、DT 组和 LT 组的供者特异性抗体(DSA)转阴率分别为 87.5%、45.5%和 25.0%,三组间差异均有统计学意义($P=0.006$);DSA 下降率分别为 93.8%、90.9%和 50%,三组间差异均有统计学意义($P=0.019$);DSA 复发率分别为 6.6%、10%和 75%,差异均有统计学意义($P=0.042$)。使用 BZ 后 1 个月,ET 组、DT 组、LT 组间移植肾血流灌注评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);使用 BZ 后 1、3、12 个月,ET 组血肌酐水平均显著低于 DT 组和 LT 组,且 DT 组显著低于 LT 组,三组差异均有统计学意义($P<0.05$)。使用 BZ 后 1 个月,三组间不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早期使用 BZ 更可能处于其有效治疗急性 AMR 的窗口期,及时改善限制 BZ 使用的病情,尽早用药有助于提高 AMR 的治疗效果。

【关键词】 肾移植; 供者特异性抗体; 排斥反应; 硼替佐米

基金项目: 国家自然科学基金(81570675)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.08.004

Therapeutic dosing timing and efficacy of bortezomib for antibody-mediated kidney transplant rejection

Hu Wengang, Xiao Ya, Song YaJun, Zhong Xiao, Xu Xiaoting, Fan Mingqi, Huang Chibing
Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University of China,
Chongqing 400037, China

Corresponding author: Huang Chibing, Email: 13808303508@163.com

【Abstract】Objective To explore whether therapeutic dosing timing of proteasome inhibitor bortezomib(BZ) would impact its clinical efficacy. **Methods** From 2012 to 2018, 35 biopsy-confirmed cases of acute antibody-mediated kidney transplant rejection (AMR) were collected. They received intravenous immunoglobulin (IVIg) plus sirolimus (Sir) plus bortezomib (BZ). Three groups were assigned according to dosing timing of BZ. After a diagnosis of AMR, ET (early treatment) group began BZ dosing within 7 days ($n=16$) while DT (delayed treatment) group within 8-14 days ($n=11$) and LT (late treatment) group >14 days ($n=8$). Their clinical parameters and incidence of complications were analyzed. **Results** DSA reversal rate of ET, DT and LT groups was 87.5%, 45.5% and 25.0% ($P=0.006$) while DSA declining rate 93.8%, 90.9% and 50% respectively ($P=0.019$); recurrent rate of AMR was lower in ET/DT group than LT group (6.6% vs 10% vs 75%, $P=0.042$). No significant differences existed in blood perfusion score of allograft at 1 month post-dosing among three groups. In three groups, creatinine (Cr) of ET group was lower than DT group at month 1/3/12 while DT group was lower than LT group. No significant difference existed in the incidence of adverse reactions among 3 groups. **Conclusions** More likely to enter the window period, early dosing of BZ is more effective for treating acute AMR. An earlier intervention yields a better efficacy.

【Key words】 Kidney transplantation; DSA; Rejection; Bortezomib

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570675)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.08.004

抗体介导的排斥反应(AMR)是影响移植物长期存活的主要原因之一^[1-2]。目前缺少针对 AMR 的特效药,但其治疗尝试有很多,包括血浆置换、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、利妥昔单抗等,部分受者有一定的疗效,但总体效果欠佳^[3]。作为蛋白酶体抑制剂的典型代表,硼替佐米(BZ)因其作用于活化细胞并抑制浆细胞功能,近年来逐渐用于移植术后 AMR 的治疗,有较好的疗效^[4-5]。前期我科在肾移植术后早期发生急性 AMR 受者中使用了 BZ,结果表明,相对传统 IVIg + 血浆置换, BZ 在干预 AMR 中效果更好,而联合西罗莫司对移植肾的长期存活更有益^[6]。我们在应用 BZ 过程中发现,不同受者使用 BZ 产生的疗效有很大差异,部分受者效果好,部分受者甚至没有效果。文献提示, BZ 主要作用于活化细胞,相当于处于 S 和 G_{2/M} 期的细胞^[7]。因此我们分析可能与用药时机有关。为了观察 BZ 用药时机是否对肾移植后 AMR 的治疗效果产生影响,便于后期更合理地、有效地应用 BZ,故开展了本项回顾性队列研究,对 BZ 的治疗效果进行评估。

对象与方法

一、研究对象

回顾性选取 2012 年至 2018 年因排斥反应在陆军军医大学第二附属医院接受治疗,且病理确诊为 AMR(参照 2007 Banff 标准^[8-9])的肾移植受者作为研究对象。受者纳入标准:(1)首次肾移植;(2)AMR 确诊后使用了 IVIg + 西罗莫司,并早期或晚期联合使用了 BZ。受者排除标准:(1)术前群体反应性抗体(PRA)阳性;(2)AMR 合并 T 淋巴细胞介导的排斥反应或病毒性肾病等;(3)联合使用了血浆置换/美罗华方案治疗。所有受者均签署了应用 BZ 的知情同意书, BZ 的应用获得了医院伦理审核通过。

二、受者分组及其资料

按照确诊 AMR 后开始使用 BZ 的时间不同,将受者分为三组。(1)早期用药(ET)组:于 7 d 内用药, 16 例;(2)延迟用药(DT)组:于 8~14 d 用药, 11 例;(3)晚期用药(LT)组:于 14 d 后开始用药, 8 例。三组受者的一般资料详见表 1。DT 组受者延迟用药原因分别为肺部感染 2 例,骨髓抑制 4 例(白细胞减少 2 例,血小板减少 2 例),以及个人因素 5 例;LT 组受者分别为肺部感染 1 例,白细胞减少 2 例,以及个人因素 5 例。ET 组有 3 例受者因并发症(1 例血小板减少, 2 例周围神经炎)只使用了 2 剂 BZ;DT 组有 1 例

受者因胃肠道症状只用了 1 剂 BZ;LT 组有 2 例受者因个人意愿只使用了 2 剂 BZ, 1 例因血小板减少使用了 3 剂 BZ。其余受者均完成整个疗程。

表 1 各组受者一般资料的比较(Mean ± SD)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	移植后时间(月)	HLA 错配数
ET 组	16	10/6	38.9 ± 7.9	63.3 ± 7.3	7.1 ± 4.2	4.3 ± 1.5
DT 组	11	7/4	39.9 ± 8.2	62.9 ± 7.9	6.5 ± 4.0	3.8 ± 1.3
LT 组	8	4/4	39.4 ± 5.4	63.8 ± 10.4	8.1 ± 4.6	4.4 ± 1.3
P 值		0.804	0.142	0.216	0.695	0.185

三组受者肾移植术后均采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯(MMF) + Pred 的基础免疫抑制方案。血他克莫司浓度在术后 6 个月内维持在 6~12 μg/L, 术后 7~12 个月维持在 5~9 μg/L, 术后 12 个月后维持在 5~8 μg/L;MMF 用量为 1.5 g/d;Pred 起始量为 30mg/d, 于术后 2 个月左右逐渐减为 5~10 mg/d。

三、BZ 的治疗方案

确诊 AMR 后当天,所有受者开始使用 IVIg, 剂量为 10~15 g/d,持续 10~14 d;口服西罗莫司 0.5~1 mg/d,他克莫司和 MMF 的剂量不变。出现不耐受(包括骨髓抑制、感染等情况)时,先减少或临时停用西罗莫司,之后视情再减少他克莫司或 MMF 的剂量,1 年累计停药 1 个月以上或未坚持此方案的受者,不纳入本研究。

BZ 的给药时间为第 1、4、8、11 天,不耐受时(出现腹泻、周围神经炎、血小板减少等并发症)停用,单次给药剂量为 1.3 mg/m²。影响受者使用 BZ 的因素:(1)受者病情和身体条件,发生限制用药的疾病时(严重感染、明显骨髓抑制等),BZ 用药时间推迟,经积极处理病情缓解后(感染控制的判断:感染相关检查及指标下降,体温恢复正常 > 5 d;骨髓抑制纠正的判断:白细胞计数 > 4.0 × 10⁹/L;血小板计数 > 80 × 10⁹/L,且连续 3 d 检测均稳定在上述范围),再行使用;(2)受者对药物的接受程度和依从性。

四、资料收集及观察项目

1. 药物干预 AMR 前临床资料(Sir + IVIg 用药前):(1)移植肾病理评分:肾周毛细血管炎(pte),肾小球炎(g),肾小管炎(t);(2)DSA 类型及强度(采用 Luminex HLA 抗体检测,用最高 DSA 的平均荧光强度 MFI 值表示);(3)血清肌酐;(4)B 型超声下移植肾血流灌注评分,按血流灌注程度分为 4 级:Ⅰ级(1 分)为肾内散在点状或短条状血流,Ⅱ级(2 分)

为不完全显示段动脉或叶间动脉,Ⅲ级(3分)为Ⅱ级基础上可见弓形动脉,但距离包膜 2 mm 以内实质无明显血流信号,Ⅳ级(4分)为细小血管可显示,血流信号丰富充满全肾^[10]。

2. 使用 BZ 前的临床资料:包括 DSA 强度、血清肌酐、移植肾血流灌注评分等。

3. 使用 BZ 后的临床资料:使用 BZ 后 1 个月,检测 DSA 强度,统计 DSA 转阴率(MFI 值低于 1000)^[11],DSA 下降率,移植肾血流灌注评分,不良反应发生情况(包括感染、腹泻、骨髓抑制、周围神经炎);使用 BZ 后 1、3、12 个月的血清肌酐;用药后随访期间 DSA 抗体复发情况(1 年内每 1~3 个月复查 DSA,若稳定则每 3~6 个月复查,之后每 1~2 年复查;复发是指抗体转阴后再次出现或抗体强度下降后再次升高至既往水平)。

五、统计学分析

采用 SPSS(18.0 版)软件对上述数据进行统计分析,对于计量资料方差齐性采用单因素方差分析,方差不齐,采用秩和检验;对于计数资料采用 R×C 表卡方检验;计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组受者 AMR 干预前一般资料及移植肾病理评分的比较

AMR 干预前,三组受者间性别、年龄、体重、移植术后时间、HLA 错配数的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1);移植肾病理评分(ptc 评分、g 评分及 t 评分)的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

二、各组受者 DSA 抗体的变化与比较

发生 AMR 时,ET 组、DT 组及 LT 组 HLA I 类抗体和 II 类抗体阳性发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。药物干预前,三组 DSA 抗体强度的差异均无统计学意义($P>0.05$);使用 BZ 前,ET 组抗体强度显著低于 DT 组和 LT 组,差异

均有统计学意义($P=0.024$);使用 BZ 后 1 个月,ET 组和 DT 组抗体强度显著低于 LT 组,差异有统计学意义($P=0.025$);使用 BZ 后 1 个月,ET 组 DSA 转阴率显著高于 DT 组和 LT 组,ET 组、DT 组 DSA 下降率显著高于 LT 组($P=0.019$),ET 组、DT 组 DSA 复发率显著低于 LT 组($P=0.042$,表 4)。

表 2 各组受者干预前移植肾病理评分(Mean±SD)

组别	例数	移植肾病理评分		
		ptc 评分	g 评分	t 评分
ET 组	16	1.63±0.62	2.00±0.52	1.31±0.95
DT 组	11	1.73±0.79	1.91±0.70	1.00±0.89
LT 组	8	1.63±0.74	1.88±0.83	1.25±0.89
P 值		0.923	0.889	0.678

注:ptc 为肾周毛细血管炎,g 为肾小球炎,t 为肾小管炎

表 3 各组受者干预前 DSA 阳性情况的比较(Mean±SD)

组别	例数	DSA 阳性例数		
		I 类	II 类	I 类合并 II 类
ET 组	16	9	5	2
DT 组	11	5	5	1
LT 组	8	2	4	2
P 值		0.624		

三、各组间移植肾血流灌注评分的比较

干预前,三组间移植肾血流灌注评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);使用 BZ 前,ET 组、DT 组的移植肾血流灌注评分显著高于 LT 组($P=0.024$);使用 BZ 后 1 个月,三组间移植肾血流灌注评分的差异均无统计学意义($P=0.352$,表 5)。

四、各组受者血清肌酐水平的变化与比较

干预前,三组受者血清肌酐水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);使用 BZ 前,ET 组受者的血清肌酐水平均显著低于 DT 组和 LT 组($P<0.01$);使用 BZ 后 1、3 和 12 个月,三组受者血清肌酐水平的差异均有统计学意义($P<0.01$,表 6)。

五、各组受者使用 BZ 后的并发症发生情况

使用 BZ 后,ET 组有 3 例受者出现并发症(1 例为血小板减少,2 例为周围神经炎),发生率为 18.8%

表 4 各组受者各时间点 DSA 强度及相关指标的变化与比较(Mean±SD)

组别	例数	DSA 强度(MFI 值)			DSA 转阴率(%)	DSA 下降率(%)	DSA 复发率(%)
		干预前	使用 BZ 前	使用 BZ 后 1 个月			
ET 组	16	11049.7±1252.5	11300.0±1168.0	2765.2±3904.7	87.5(14/16)	93.8(15/16)	6.6(1/15)
DT 组	11	11054.4±1619.6	12334.7±1273.9	3832.4±4399.1	45.5(5/11)	90.9(10/11)	10.0(1/10)
LT 组	8	11063.7±1527.3	12703.0±1354.4	9333.5±5728.5	25.0(2/8)	50.0(4/8)	75.0(3/4)
P 值		0.066	0.024	0.025	0.006	0.019	0.042
			0.042 ^a	0.610 ^a	0.027 ^a	0.658 ^a	0.650 ^a
			0.014 ^b	0.009 ^b	0.005 ^b	0.028 ^b	0.016 ^b
			0.529 ^c	0.033 ^c	0.337 ^c	0.071 ^c	0.041 ^c

注:MFI 为荧光强度值;^a为 ET 组与 DT 组比较,^b为 ET 组与 LT 组比较,^c为 DT 组与 LT 组比较

(3/16),DT 组 1 例发生胃肠道症状,发生率为 9.1% (1/11),LT 组 1 例发生血小板减少,发生率为 12.5% (1/8)。三组受者并发症(包括感染、腹泻、骨髓抑制、周围神经炎)发生率的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

BZ 是一种可逆性蛋白酶体抑制剂,最先应用于多发性骨髓瘤、白血病等恶性肿瘤性疾病的治疗,它可以通过调控 NF- κ B 的表达诱导浆细胞凋亡^[12],近 10 年来对于肾移植术后 AMR 的治疗受到越来越多的关注,临床上单独使用 BZ,或者联合血浆置换、IVIg、联合利妥昔单抗等方案都有尝试,效果得到肯定,但存在差异。部分研究报道 BZ 的有效率低于 50%,但部分研究报道有效率甚至可达 100%,其原因尚需进一步探讨^[13-15]。

表 5 各组各时间点移植肾血流灌注评分的比较(Mean \pm SD)

组别	例数	干预前	使用 BZ 前	使用 BZ 后 1 个月
ET 组	16	2.31 \pm 0.70	2.07 \pm 0.57	3.37 \pm 0.72
DT 组	11	2.64 \pm 0.67	1.91 \pm 0.54	3.00 \pm 0.89
LT 组	8	2.63 \pm 0.74	1.38 \pm 0.52	3.14 \pm 0.88
P 值		0.419	0.024	0.352
			0.482 ^a	
			0.007 ^b	
			0.045 ^c	

注:^a为 ET 组与 DT 组比较,^b为 ET 组与 LT 组比较,^c为 DT 组与 LT 组比较

前期研究发现,BZ 联合西罗莫司干预 AMR 是安全、有效的,分析可能与西罗莫司的免疫调节及协同 BZ 的作用有关,但其具体机制尚不清楚。而在临床应用中,往往许多受者因病情、依从性及个人意愿等原因,不能在确诊 AMR 后立即使用 BZ,为了帮助受者能更好地度过用药等待期,减少等待期抗体对移植肾功能的损害,我们将西罗莫司 + BZ 方案与 IVIg 方案进行了联用。理论上两者互补,前者减少抗体的产生,后者为中和封闭已经产生的抗体^[16],并且使用 IVIg 还能被动增加受者的免疫力,

降低受者发生感染的风险。本研究中,各组受者均未出现严重感染。

现有研究表明,BZ 作用于几乎所有的活化细胞,而对于非活化状态的细胞不产生作用^[17-18]。AMR 早期大量 B 淋巴细胞活化并产生抗体,之后在细胞因子、T 淋巴细胞等作用下成熟,活化状态下降,后期形成长寿命浆细胞,进入静息期(G_0/G_1 期)^[2,19]。理论上,AMR 启动到形成长寿命浆细胞之间的时间段可能为 BZ 有效干预急性 AMR 的窗口期,该段时间内使用 BZ 对高度活化的供者抗原特异性的 B 淋巴细胞/浆细胞可实现克隆清除或克隆抑制。ET 组在 AMR 启动后早期用药,转阴率高、作用时间长、复发率显著降低是上述理论推测的有力证据,该组 6 例受者随访 4 年以上(最长的 6 年),PRA 仍处于阴性,移植肾功良好。随着用药时间的延迟,DT 组和 LT 组 DSA 转阴率下降,尤其 LT 组中 4 例受者在发生急性 AMR 2 个月后(最长 2 年)使用 BZ,抗体强阳性,使用 4 剂 BZ 后,抗体未观察到任何下降,提示 2 个月后窗口期可能已关闭,用药无效。而在窗口期之前用药也是无效的,国外有资料显示利用 BZ 对 AMR 进行预防性治疗没有价值^[4,20],这进一步说明了在 B 淋巴细胞/浆细胞活化期用药的重要性。本研究中,观察到窗口期存在差异,其原因可能为窗口期受多种因素影响,包括排斥反应强度、个体体质差异等。但总体上,早期使用更可能进入 BZ 有效干预急性 AMR 的窗口期,更能发挥好的效果。

本研究中,DT 组、LT 组延迟用药主要受受者病情及依从性(意愿)影响,病情主要包括:肺部感染、骨髓抑制(白细胞、血小板明显减少),提示积极改善限制 BZ 使用的病情,提高受者对 BZ 的接受程度,尽早使用 BZ,对于 AMR 治疗有重要价值。

本研究中,我们还观察到早期用药对移植肾有更好的保护作用,在多个时间点监测到 ET 组受者的血清肌酐水平均显著低于 DT 组和 LT 组,分析其

表 6 治疗前后各组血清肌酐(Mean \pm SD)

组别	干预前	使用 BZ 前	1 月后	3 月后	1 年后
ET 组	231.9 \pm 26.3	232.6 \pm 24.8	119.9 \pm 40.2	116.9 \pm 42.7	121.0 \pm 45.7
DT 组	215.5 \pm 28.7	263.8 \pm 30.4	155.2 \pm 32.2	159.5 \pm 37.3	163.2 \pm 41.4
LT 组	214.4 \pm 36.1	358.0 \pm 41.7	332.6 \pm 56.0	344.4 \pm 65.7	365.0 \pm 70.6
P 值	0.256	0.001	0.001	0.001	0.001
	/	0.015 ^a	0.040 ^a	0.028 ^a	0.043 ^a
	/	0.001 ^b	0.001 ^b	0.001 ^b	0.001 ^b
	/	0.001 ^c	0.001 ^c	0.001 ^c	0.001 ^c

注:^a为 ET 组与 DT 组比较,^b为 ET 组与 LT 组比较,^c为 DT 组与 LT 组比较

原因主要有两点:(1)用药的推迟导致清除抗体方面的效率下降(DT组、LT组抗体清除率低于ET组),无法清除的抗体长期地、慢性造成移植肾功能的损害;(2)等待使用BZ过程中,受者体内不断产生新的抗体,时间越长,抗体产生的越多,对移植肾产生的损害越大,这种损害在一定程度上是不可逆的,使血清肌酐保持在较高的水平,正如结果中我们观察到的,随着等待用药的时间延长,抗体强度升高,血清肌酐升高,使用BZ后虽血流改善,但血清肌酐值仍维持在较高水平。但根据本研究中观察到的现象,DSA转阴受者移植肾功能恢复普遍较好,提示前者为主要原因。至于用药后移植肾功能恢复的时间,本研究显示一般为2~4周,观察到的最长的血清肌酐恢复时间为6个月。

本研究也存在一定不足,回顾性队列研究中可能无法完全避免导致选择偏倚的因素,延迟用药和晚期用药组有部分受者是因为有限制BZ使用的病情导致的,这种病情也有可能是影响治疗效果的独立因素。但仔细分析数据发现,(1)因个人意愿导致延迟用药或晚期用药的受者与早期用药相比,仍然观察到了治疗效果的下降,抗体转阴率的下降;(2)DT组大多数受者是因为病情原因导致延迟用药,LT组中大多数是因为个人意愿导致延迟用药,而结果显示DT组受者的效果明显优于LT组。因此,有理由认为限制早期用药的病情不是影响治疗结果的重要因素,研究结果仍然是可靠的。但如果能完全排除这一干扰因素,将更具有说服力。此外,本研究为了尽可能排除干扰因素,未将联合使用了血浆置换或利妥昔单抗的受者纳入研究,我们的目的是旨在明确BZ用药时机对治疗效果的影响,不代表反对联合使用血浆置换或利妥昔单抗来干预AMR,相反临床上观察到一些联合用药(联合血浆置换)的受者也取得了较好效果。因此,不除外在BZ延迟用药期间,使用血浆置换或利妥昔单抗方案会取得更好的效果,后期将进一步观察。另外需要说明的是,本研究中用药后虽然观察到了较低的不良反应发生率,但仅统计了用药1个月内的数据,远期可能产生的不良反应不清楚,血小板减少、胃肠道反应、周围神经炎等^[13]是临床上使用BZ后需长期警惕的不良反应。最后,所得研究结果为单中心数据,BZ使用效果的差异是否普遍存在有待其它移植中心应用效果的验证。

综上,BZ联合西罗莫司+IVIg方案是治疗肾

移植术后AMR安全、有效的方法,确诊AMR后早期使用BZ更可能处于其有效治疗急性AMR的窗口期,及时改善限制BZ使用的病情,尽早用药有助提高AMR的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale [J]. *Transpl Int*, 2012, 25(6):623-632. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01453.x.
- [2] Baldwin WM 3rd, Valujskikh A, Fairchild RL. Mechanisms of antibody-mediated acute and chronic rejection of kidney allografts[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(1):7-14. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000262.
- [3] Requiao-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, et al. Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(12):1136-1146. DOI: 10.2174/1389200218666171121100716.
- [4] Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, et al. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(11):1067-1074. DOI: 10.1038/ki.2011.502.
- [5] Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2010, 89(3):277-284. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c6ff8d.
- [6] 许晓婷, 范明齐, 黄赤兵. 肾移植后早期抗体介导排斥反应治疗的42例临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(7):397-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.07.003.
- [7] Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Transplantation*, 2018, 102(4):557-568. DOI: 10.1097/TP.0000000000002049.
- [8] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(4):753-760. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x.
- [9] 黄亚冰, 郭晖, 钟伟雄. 2017年Banff移植病理学会议纪要及移植肾病理诊断分类修订[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(9):565-570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.09.011.
- [10] 郭安民, 邝慧瑜, 何淑娟, 等. 肾移植后肾功能测值与肾血流灌注相关性分析[J]. *中国医学工程*, 2004, 12(5):73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2019.2004.05.027.
- [11] 王宁, 李卫, 张盛. 肾移植术前供者特异性抗体强度对术后的体液排斥反应和移植功能的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(5):513-519. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.05.011.
- [12] 黄耿文, 丁翔, 雷鹏. 硼替佐米对大鼠肾移植AMR的保护作用及机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(12):1560-1563.
- [13] Ejaz NS, Alloway RR, Halleck F, et al. Review of bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in renal transplantation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(17):2401-2418. DOI: 10.1089/ars.2014.5892.

- [14] 李雪. 移植肾抗体介导的排斥反应的诊治新进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(5): 481-486.
- [15] Barbari A, Chehadi R, Kfoury Assouf H, et al. Bortezomib as a Novel Approach to Early Recurrent Membranous Glomerulonephritis After Kidney Transplant Refractory to Combined Conventional Rituximab Therapy [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15 (3): 350-354. DOI: 10. 6002/ect. 2016. 0350.
- [16] Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work? [J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(3):. DOI: 10. 1111/ctr. 12886.
- [17] Kwun J, Burghuber C, Manook M, et al. Successful desensitization with proteasome inhibition and costimulation blockade in sensitized nonhuman primates [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (24): 2115-2119. DOI: 10. 1182/ bloodadvances. 2017010991.
- [18] Woodle ES, Tremblay S, Driscoll J. Targeting Plasma Cells with Proteasome Inhibitors: Principles from Primates [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (7): 1951-1953. DOI: 10. 1681/ ASN. 2017040443.
- [19] Weisel FJ, Zuccarino-Catania GV, Chikina M, et al. A Temporal Switch in the Germinal Center Determines Differential Output of Memory B and Plasma Cells [J]. *Immunity*, 2016, 44 (1): 116-130. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2015. 12. 004.
- [20] Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 333-343. DOI: 10. 1056/NEJMoa1506027.

(收稿日期: 2019-06-11)

