

• 临床研究 •

硼替佐米对慢性活动性抗体介导的排斥反应的治疗探索

李雪 陈劲松 程东瑞 谢轲楠 倪雪峰 文吉秋 唐政

南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院) 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 210002

通信作者:文吉秋,Email:wjqdoctor@163.com

【摘要】目的 探讨硼替佐米治疗慢性活动性抗体介导的排斥反应(cABMR)的效果及安全性。**方法** 对2004年1月至2017年7月东部战区总医院收治的符合Banff 2017 cABMR诊断标准的136例受者进行回顾性分析,根据治疗方案将受者分为硼替佐米组和对照组,硼替佐米组29例,对照组97例。使用倾向性评分匹配法对两组受者进行1:1匹配。随访终点定义为估算的肾小球滤过率(eGFR) $<15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ 或再次接受肾脏替代治疗。分析评价两组受者的预后及不良反应。**结果** 两组受者移植肾活检时的年龄、性别比例、免疫抑制方案、活检距移植时间、血清肌酐、eGFR、尿蛋白定量、血白蛋白、血色素、丙型肝炎病毒(HCV)抗体阳性率的差异均无统计学意义($P>0.05$),各项病理指标(g, i, t, v, ah, mm, ci, ct, cv, ptc, c4d)的Banff评分差异也无统计学意义($P>0.05$)。经Kaplan-Meier法计算,硼替佐米组受者的中位存活时间为40.7个月,对照组的中位存活时间为36.9个月,两组相比移植肾存活率差异无统计学意义($P=0.83$)。倾向性评分调整后,两组移植肾存活率差异仍无统计学意义($P=0.29$)。不良反应方面,硼替佐米组恶心、腹泻及血小板减少的发生率均高于对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 硼替佐米并未改善cABMR的预后,且会增加恶心、腹泻及血小板减少等不良反应的发生率。

【关键词】 肾移植; 移植物排斥; 预后; 不良反应

基金项目:国家自然科学基金(81570681)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.007

Bortezomib in chronic active antibody-mediated rejection: a single center experience

Li Xue, Chen Jinsong, Cheng Dongrui, Xie Kenan, Ni Xuefeng, Wen Jiqiu, Tang Zheng

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University, School of Medicine, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wen Jiqiu, Email:wjqdoctor@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of bortezomib in kidney transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection (cABMR). **Methods** A retrospective study was conducted in patients ($n=136$) fulfilling the Banff 2017 criteria for cABMR from January 2004 to July 2017, including 29 patients bortezomib group and 97 patients in control group. Identified cABMR patients were dichotomized into bortezomib and control groups with a 1:1 match using the propensity score matching method. The primary outcome was initiation of replacement therapy or an estimated glomerular filtration rate (eGFR) declined to $<15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$. The prognosis and adverse reactions of two groups were analyzed and evaluated. **Results** No significant inter-group differences existed in age, sex ratio, immunosuppressive regimen, allograft age, serum creatinine, eGFR, urine protein, serum albumin, hemoglobin or HCV positive rate (all $P>0.05$). There were no significant inter-group differences in Banff scores (g, i, t, v, ah, mm, ci, ct, cv, ptc, c4d, all $P>0.05$). The median survival for bortezomib group and control group was 40.7 months and 36.9 months respectively. No statistically significant difference in graft survival between the two groups was observed ($P=0.83$), even after propensity score adjustment ($P=0.29$). The incidence of nausea, diarrhea and thrombocytopenia in bortezomib group was higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusions** Bortezomib does not seem to improve the prognosis of cABMR while is associated with higher incidence of adverse reactions.

【Key words】 Kidney transplantation; Graft rejection; Prognosis; Adverse reaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570681)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.007

慢性活动性抗体介导的排斥反应(cABMR)发生率高,治疗难度大,是影响移植肾远期预后的最主要原因之一^[1]。硼替佐米属初代蛋白酶抑制剂,对浆细胞、生殖细胞等高代谢细胞均有抑制作用,主要批准用于多发性骨髓瘤患者的治疗^[2]。由于浆细胞是产生抗体的主要细胞,目前有多项研究认为硼替佐米对肾移植后早期抗体介导的排斥反应(ABMR)有较好的治疗效果^[3-5]。但硼替佐米对cABMR的治疗效果仍存在争议。近年来我中心采用硼替佐米治疗cABMR,现将治疗情况报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选择2004年1月至2017年7月于东部战区总医院(原南京军区南京总医院)国家肾脏疾病临床医学研究中心住院行移植肾活检的1742例受者,入组标准:(1)首次移植,年龄>18岁;(2)术前群体反应性抗体(PRA)及淋巴细胞毒试验(CDC)阴性;(3)符合Banff 2017 cABMR诊断标准^[6](图1);(4)活检时估算的肾小球滤过率(eGFR) $>20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;(5)活检后于我院随访时间>1年。排除标准:(1)多器官联合移植;(2)供受者ABO血型不一致;(3)肾组织病理学检查提示合并细胞性排斥反应(TCMR, Banff评分 $i \geq 2$)、复发或新生的肾小球肾炎;(4)活检后予血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、大剂量糖皮质激素治疗者;(5)依从性差,自行停药或减药者。

二、临床资料和实验室检查

记录肾活检时临床资料,包括性别、年龄、免疫抑制方案及活检距移植手术的时间。实验室检查包括:血清肌酐、eGFR、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、血色素及丙型肝炎病毒(HCV)抗体结果。

三、组织病理学评估

用石蜡切片行HE、PAS、PASM、Masson三色染色。观察项目包括急性损伤病理学表现:间质炎

症(I)、小管炎(T)、小球炎(G)、肾小管周毛细血管瘤炎(PTC)和动脉内膜炎(V)等,慢性损伤病理学表现:慢性移植肾小球病(CG)、间质纤维化(CI)、小管萎缩(CT),动脉纤维性内膜增厚(CV)、小动脉透明样增厚(AH)、系膜基质增加(MM)作为慢性损伤的标志。所有损伤的分级依照Banff 2017^[7],根据病变程度(0~3)对病变部位分别计分。

应用冰冻组织切片行IgG、IgA、IgM、C3、C4和C4d免疫荧光染色。肾小管周围毛细血管C4d沉积范围量化评分依照Banff 2017^[7]。

四、治疗及分组

长期随访过程中口服药物的剂量会随着时间和受者的状态调整。受者移植肾穿刺活检前免疫抑制方案以他克莫司(Tac)或环孢素A(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)和糖皮质激素(泼尼松, Pred)为基础,早期少数受者以硫唑嘌呤(AZA)替代霉酚酸酯,另有少数受者在早期临床表现为蛋白尿时,加用雷公藤多甙片。按活检后的治疗方案分为硼替佐米组和对照组。

硼替佐米组治疗方案以口服他克莫司、霉酚酸酯和糖皮质激素为基础,并于活检后1个月内行硼替佐米(1.3 mg/m^2 皮下注射,第1、4、8、11 d)联合地塞米松(40mg静脉推注,第1、4、8、11 d)方案(BD方案)治疗。

对照组治疗方案为他克莫司、霉酚酸酯和糖皮质激素三联免疫抑制方案。

五、随访

两组受者均定期监测血常规、肝肾功能、电解质及群体反应性抗体,以住院、门诊及电话等方式进行随访。随访终点至2018年12月31日或受者死亡或进入终末期肾脏病(ESRD)。ESRD指eGFR $<15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或已行肾脏替代治疗(透析或再次移植)。终点事件为ESRD,死亡受者数据作为删失数据处理。

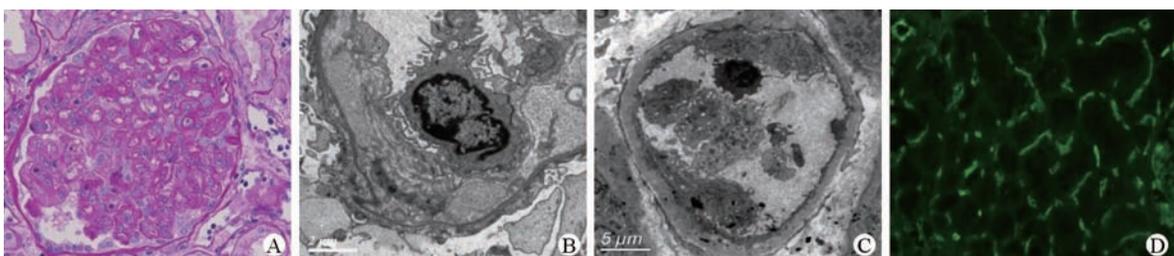


图1 慢性活动性抗体介导的排斥反应的典型病理改变 A为肾小球广泛毛细血管祥分层(Banff cg3),较多单个核细胞浸润(Banff g3),管周围毛细血管瘤炎(Banff ptc2)(PAS染色,×400);B为肾小球毛细血管祥分层(电镜);C为管周毛细血管分层,其内可见浸润的炎细胞(电镜);D为管周毛细血管C4d弥漫阳性(Banff C4d3)(免疫荧光,×400)

六、不良反应

按照美国国立癌症研究院不良事件通用名(NCI-CTCAE)3.0 版标准进行评价^[8]。不良反应观察时间为活检后一年。

七、统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料用 t 检验,以 Mean \pm SD 表示;非正态分布资料的计量资料用秩和检验,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;计数资料以百分率表示,百分率的比较采用卡方检验;生存分析用 Kaplan-Meier 法,存活率的比较用 Log-rank 检验。倾向评分匹配(PSM)采用 R 语言的 rstudio 软件进行,协变量包括 eGFR、尿蛋白定量、移植肾微循环损伤程度(Banff G + PTC 评分)和慢性化程度(Banff CI + CT 评分)。采用最近邻匹配法对两组受者进行 1:1 匹配,卡钳值(倾向评分值之差)设为 0.1。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、硼替佐米组与对照组基线资料比较

1 742 例受者中符合入组条件受者 126 例,其中硼替佐米组 29 例,对照组 97 例。两组受者移植肾活检时的临床资料如年龄、性别比例、免疫抑制方案、活检距移植时间、血清肌酐、eGFR、尿蛋白定量、血清白蛋白、血色素、HCV 阳性率的差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。病理上,两组受者微循环损伤的程度均较重,均伴有移植肾肾小球病变表现,且移植肾肾小球双轨程度较重。两组各项病理指标(g、i、t、v、ah、mm、ci、ct、cv、ptc、C4d)的 Banff 评分差异也无统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。

二、两组受者预后比较

硼替佐米组(29 例)随访时间为 29(19, 42)个

月,18 例进入 ESRD,2 例死亡;对照组(97 例)随访时间为 30(15, 57)个月,76 例进入 ESRD,7 例死亡;随访期间两组受者的全因死亡率差异无统计学意义(6.9% 和 7.2%, $P = 0.72$),移植肾功能丧失率两组差异无统计学意义(62.1% 比 78.4%, $P = 0.08$)。经 Kaplan-Meier 法计算,硼替佐米组受者的中位生存期为 40.7 个月,对照组的中位生存期为 36.9 个月,两组相比移植肾存活率差异无统计学意义($P = 0.83$, 图 2A)。

三、倾向性评分匹配分析

通过调整对预后有影响的因素(eGFR、尿蛋白定量、Banff g + ptc 评分、Banff ci + ct 评分),倾向性评分匹配出 29 对受者,样本量为原样本量的 46.0%。倾向性评分调整后,对照组(29 例)随访时间为 30(16, 52)个月,21 例进入 ESRD,3 例死亡;随访期间硼替佐米组与对照组的全因死亡率差异无统计学意义(6.9% 和 10.3%, $P = 0.64$),移植肾功能丧失率两组差异也无统计学意义(62.1% 和 72.4%, $P = 0.40$)。经 Kaplan-Meier 法计算,对照组的中位生存期为 45.1 个月,两组相比移植肾存活率差异无统计学意义($P = 0.29$, 图 2B)。

四、不良反应评估

所有病例均可评价不良反应。不良反应主要包括周围神经病变、消化系统反应(恶心、腹泻等)、血液系统反应(血小板减少、白细胞减少)及感染(肺炎、尿路感染、单纯疱疹等)。其中硼替佐米组恶心、腹泻及血小板减少的发生率均高于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组白细胞减少的发生率均较高(15.5% 和 20.7%, $P = 0.51$)。值得注意的是,对照组 1 例受者在穿刺后两年发现肠癌,硼替佐米组 1 例受者在治疗后 1 年重复穿刺时发现 BK 病毒相关性肾病。(表 3)

表 1 硼替佐米组和对照组基础资料比较(Mean \pm SD)

项目	例数	男性(例,%)	年龄(岁)	免疫抑制方案(例,%)			活检距移植时间(个月)
				MMF + Tac + Pred	MMF + CsA + Pred	其它	
硼替佐米组	29	20(69.0)	45 \pm 11	10(34.5)	17(58.6)	2(6.9)	98.8 \pm 61.3
对照组	97	77(79.4)	43 \pm 11	42(43.4)	42(43.3)	13(13.4)	83.0 \pm 48.6
P 值		0.24	0.38		0.31		0.15
项目	例数	血清肌酐(mg/dl)	eGFR [ml \cdot min $^{-1}$ \cdot (1.73m 2) $^{-1}$]	尿蛋白定量 [g/24h, M(Q1, Q3)]	血白蛋白(g/L)	血色素(g/L)	HCV 抗体阳性(例,%)
硼替佐米组	29	1.93 \pm 0.76	50.1 \pm 24.8	1.52(0.75, 2.75)	36 \pm 7	105 \pm 17	5(17.2)
对照组	97	2.24 \pm 0.86	42.0 \pm 20.0	1.27(0.63, 2.63)	36 \pm 6	104 \pm 19	20(20.6)
P 值		0.09	0.07	0.75	0.86	0.79	0.69

注:MMF 为霉酚酸酯, Tac 为他克莫司, Pred 为糖皮质激素, CsA 为环孢素, eGFR 为估算的肾小球滤过率, HCV 为丙型肝炎病毒

表 2 硼替佐米组和对照组移植肾穿刺活检病理组织学改变 Banff 评分比较 (Mean \pm SD)

项目(Banff 评分)	例数	g	i	t	v	ah	cg
硼替佐米组	29	2.28 \pm 0.75	1.21 \pm 0.49	0.45 \pm 0.63	0.17 \pm 0.38	1.17 \pm 0.76	2.54 \pm 0.68
对照组	97	2.43 \pm 0.76	1.31 \pm 0.63	0.60 \pm 0.65	0.21 \pm 0.43	1.18 \pm 0.80	2.47 \pm 0.69
P 值		0.33	0.36	0.28	0.71	0.98	0.60

项目(Banff 评分)	例数	mm	ci	ct	cv	ptc	C4d
硼替佐米组	29	1.48 \pm 0.74	1.44 \pm 0.87	1.24 \pm 0.79	1.24 \pm 0.87	1.48 \pm 0.57	2.15 \pm 1.19
对照组	97	1.65 \pm 1.09	1.58 \pm 0.74	1.52 \pm 0.78	1.09 \pm 0.94	1.79 \pm 0.76	2.27 \pm 1.10
P 值		0.35	0.43	0.10	0.45	0.16	0.64

注:g 为小球炎, i 为间质炎症, t 为小管炎, v 为动脉内膜炎, ah 为小动脉透明样增厚, cg 为慢性移植肾小球病, mm 为系膜基质增加, ci 为间质纤维化, ct 为小管萎缩, cv 为动脉纤维性内膜增厚, ptc 为管周毛细血管炎

表 3 硼替佐米组和对照组不良反应发生情况比较(例, %)

不良反应	例数	周围神经病变	恶心	胃炎	消化道出血	腹泻	肺炎
硼替佐米组	29	2(6.9)	5(17.2)	0	1(3.4)	14(48.3)	2(6.9)
对照组	97	0	2(2.1)	1(1.0)	0	10(10.3)	6(6.2)
P 值		0.08	0.01	0.52	0.52	<0.001	0.89

不良反应	例数	尿路感染	单纯疱疹	BK 病毒相关性肾病	血小板减少	白细胞减少	恶性肿瘤
硼替佐米组	29	3(10.3)	2(6.9)	1(3.4)	6(20.7)	6(20.7)	0
对照组	97	4(4.1)	2(2.1)	0	4(4.1)	15(15.5)	1(1.0)
P 值		0.41	0.48	0.52	0.01	0.51	0.52

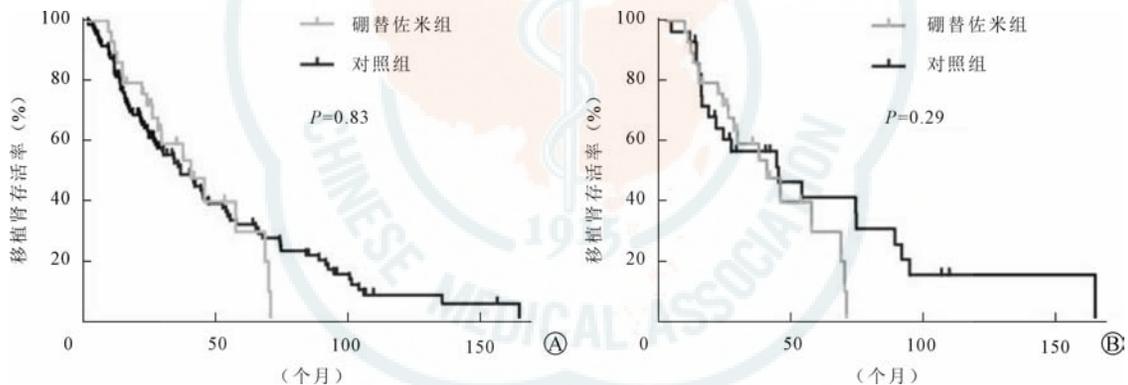


图 2 硼替佐米组和对照组受者的累计移植肾生存曲线 A 为倾向性评分前; B 为倾向性评分后

讨 论

Banff 2017^[7]将存在抗体与血管内皮细胞相互作用证据的慢性抗体介导的排斥反应称为 cABMR。cABMR 起病隐匿, 临床表现各异, 是影响移植肾远期预后的首要原因^[1], 但目前仍缺少确切有效的治疗方法。目前的治疗策略主要是清除预存或新产生的抗体。传统的清除预存抗体的方法包括血浆置换/免疫吸附(PE/IA)和静脉用人免疫球蛋白(IVIG), 而随着对 B 细胞和补体系统的深入研究, 近年来针对 cABMR 的治疗出现了一些新的药物, 包括利妥昔单抗、硼替佐米、依库鲁单抗(eculizumab)等^[9]。

硼替佐米通过非折叠蛋白反应和内质网应激促使浆细胞凋亡。浆细胞分泌免疫球蛋白的速度与其对治疗的反应密切相关, 这也解释了高分泌性恶性

浆细胞肿瘤对硼替佐米的特殊敏感性^[10]。尽管如此, 硼替佐米可导致正常抗体生成的浆细胞凋亡^[11]。2008 年, Everly 等^[12]最早尝试硼替佐米用于 ABMR 的临床治疗, 取得了良好的效果。之后又有多项应用硼替佐米成功治疗早期 ABMR 的报道^[3-5, 13-14]。我中心自 2011 年开始应用硼替佐米治疗 ABMR。

我中心早期的研究^[15]发现, 他克莫司联合霉酚酸酯对排斥反应有较好的治疗效果, 因此在明确 cABMR 诊断后优先采用以他克莫司、霉酚酸酯和糖皮质激素为基础的免疫抑制方案。通过对硼替佐米组和对照组受者较长时间的随访观察, 我们发现在 cABMR 的治疗中, 硼替佐米并未获得预期的效果, 与对照组相比预后差异无统计学意义。另外, 我们最近研究发现, eGFR、尿蛋白定量、移植肾微循环损伤程度和慢性化程度是影响 cABMR 受者预后的

最主要因素^[16],基于此,本研究通过倾向性评分匹配进一步选出更具可比性的人群,再将评分值作为协变量进行回归分析,以增强对混杂因素的调整能力。倾向性评分匹配后与匹配前得出相同的结论。

硼替佐米治疗 cABMR 的相关研究较少。Eskandary等^[17]前瞻性的观察硼替佐米治疗 21 例晚期 ABMR 受者,随访时间为 2 年;与我们的结果类似,该研究未能证明硼替佐米能够防止肾小球滤过率下降,改善组织学特征;但由于此项研究随访时间偏短,发生终点事件少,因此作者未对两组受者的移植肾长期预后进行比较。此外,在非人灵长类动物脱敏模型中^[18],尽管短程硼替佐米可使血清浆细胞大量减少,却未能降低血清中的供者特异性抗体(DSA),这一意外结果可通过 B 淋巴细胞增殖引起的“体液补偿”过程来解释,即在治疗后不久,在次级淋巴器官内产生新的抗体产生细胞,这可能是硼替佐米治疗 cABMR 效果差的原因。联合血浆置换或利妥昔单抗可能会增加硼替佐米的治疗效果^[19]。新型蛋白酶抑制剂卡非佐米不可逆共价结合蛋白酶的催化 $\beta 5$ 亚组和免疫蛋白酶 $\beta 5i$ (LMP7)亚组,相比于硼替佐米具有更好的效力和耐药性,是 cABMR 的潜在治疗药物^[2]。

Schmidt 等^[8]前瞻性地观察硼替佐米在肾移植受者排斥治疗相关的副作用,如胃肠道,血液学和神经系统毒性。我们的研究得出了类似的结果,发现恶心、腹泻等胃肠道毒性是最常见的副作用,其次是血液学毒性。值得注意的是,与药物相关的毒性,特别是胃肠道毒性,可能对维持免疫抑制的剂量有显著影响。长期慢性腹泻会直接导致移植肾损伤,也迫使移植医生调低免疫抑制剂强度和剂量,这可能也是硼替佐米治疗未取得预期效果的原因之一。

本研究的局限性:作为一项回顾性研究,入组受者无统一的 DSA 检测方案,且近一半受者不能明确 DSA 的情况,因此,本研究未能明确硼替佐米对 DSA 变化的影响。但由于本研究样本量相对较大,随访时间长,电子病历记录完整,多数受者达到随访终点,通过对硼替佐米组和对照组进行生存分析,本研究认为:硼替佐米并未改善 cABMR 的预后,却会增加恶心、腹泻及血小板减少等不良反应的发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts[J]. N Engl J Med, 2018, 379(12): 1150-1160.

DOI: 10.1056/NEJMra1802677.

- [2] Manasanch EE, Orłowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(7): 417-433. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.206.
- [3] 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.
- [4] Everly MJ. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers[J]. Clin Transpl, 2009; 323-337.
- [5] 卢峡, 朱兰, 明长生, 等. 肾移植后早期抗体介导排斥反应的临床特点与治疗四例报道[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(4): 216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.04.006.
- [6] Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology[J]. Transplantation, 2018, 102(11): 1795-1814. DOI: 10.1097/TP.0000000000002366.
- [7] Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials[J]. Am J Transplant, 2018, 18(2): 293-307. DOI: 10.1111/ajt.14625.
- [8] Schmidt N, Alloway RR, Walsh RC, et al. Prospective evaluation of the toxicity profile of proteasome inhibitor-based therapy in renal transplant candidates and recipients [J]. Transplantation, 2012, 94(4): 352-361. DOI: 10.1097/TP.0b013e318257acf6.
- [9] 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.
- [10] Cenci S. The proteasome in terminal plasma cell differentiation [J]. Semin Hematol, 2012, 49(3): 215-222. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2012.04.005.
- [11] Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production[J]. Am J Transplant, 2009, 9(1): 201-209. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02461.x.
- [12] Everly MJ, Everly JJ, 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.
- [13] Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation[J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1486-1492. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fdd9b0.
- [14] Walsh RC, Brailey P, Girmata A, et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition[J]. Transplantation, 2011, 91(11): 1218-1226. DOI: 10.1097/TP.0b013e318218e901.
- [15] Sun Q, Liu ZH, Cheng Z, et al. Treatment of early mixed cellular and humoral renal allograft rejection with tacrolimus and mycophenolate mofetil[J]. Kidney Int, 2007, 71(1): 24-30. DOI: 10.1038/sj.ki.5001870.
- [16] Li X, Chen J, Cheng D, et al. Proteinuria, estimated glomerular filtration rate and urinary retinol-binding protein as clinical predictors of long-term allograft outcomes in transplant glomerulopathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(6):

- 1842-1851. DOI: 10.1159/000495816.
- [17] Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2): 591-605. DOI: 10.1681/ASN.2017070818.
- [18] Kwun J, Burghuber C, Manook M, et al. Humoral compensation after Bortezomib treatment of allosensitized recipients[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(7): 1991-1996. DOI: 10.1681/ASN.2016070727.
- [19] 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.

(收稿日期:2019-03-04)

· 消息 ·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容,包括但不限于版面设计、数字资源、文字报导、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、版面设计、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国商标法》、《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及/或其它财产所有权法律的保护,为《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人专属所有或持有。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非盈利、非广告目的而纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、盈利、广告性目的时,需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其它侵权法律责任。

《中华医学杂志》社有限责任公司

2019 年 8 月

中华医学会