

移植肝抗体介导排斥反应的研究进展

黄海建, 郑智勇, 余英豪

背景资料
以往的研究认为, 移植肝排斥反应通常由T细胞介导, 但近年来的研究发现, 抗体介导排斥反应(AMR)也在移植肝患者的术后生存率方面发挥了重要作用. 现已公认T细胞介导了移植肝排斥反应, 但是否存在AMR的机制, 人们一直保持怀疑.

黄海建, 福建医科大学福总临床学院 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025
郑智勇, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025
中国人民解放军南京军区面上课题(A类)基金资助项目, No. 2008MA103
作者贡献分布: 本综述由黄海建完成; 郑智勇与余英豪审校.
通讯作者: 郑智勇, 主任医师, v350025, 福建省福州市西二环北路156号, 南京军区福州总医院病理科. 768203566@qq.com
电话: 0591-24937095 传真: 0591-83717703
收稿日期: 2009-11-01 修回日期: 2009-11-14
接受日期: 2009-11-16 在线出版日期: 2009-11-28

Advances in research on antibody-mediated rejection after liver transplantation

Hai-Jian Huang, Zhi-Yong Zheng, Ying-Hao Yu

Hai-Jian Huang, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzong Clinical School of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Zhi-Yong Zheng, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: the Foundation of Nanjing Military Command of Chinese PLA (Type A), No. 2008MA103

Correspondence to: Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 North of West Erhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. 768203566@qq.com

Received: 2009-11-01 Revised: 2009-11-14

Accepted: 2009-11-16 Published online: 2009-11-28

Abstract

T cell- and antibody-mediated immunity are also called cellular and humoral immunity, respectively. Both cellular and humoral immunity are known to mediate the rejection after allogeneic/xenogeneic organ transplantation. Liver transplantation is the most common type of organ transplantation. At present, many studies have shown that antibody-mediated immunity plays an important role in the development of rejection after liver transplantation. In this article, we will review the recent advances in understanding the basic theory, mechanism, pathological diagnosis and treatment of antibody-mediated rejection after liver transplantation.

Key Words: Liver transplantation; Antibody; Complement; Humoral immunity

Huang HJ, Zheng ZY, Yu YH. Advance in research on antibody-mediated rejection after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(33): 3420-3425

摘要

T细胞介导的免疫称为细胞免疫, 而由抗体介导的免疫则称为体液免疫, 与细胞免疫一样, 抗体亦介导了同种/异种移植器官排斥反应. 目前, 肝移植已成为临床上常做的器官移植手术, 新近研究发现移植肝同样存在着抗体介导的排斥反应机制. 本文就近年来关于移植肝抗体介导排斥反应的基本理论、机制、病理诊断及治疗等研究进展进行综述.

关键词: 肝移植; 抗体; 补体; 体液免疫

黄海建, 郑智勇, 余英豪. 移植肝抗体介导排斥反应的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(33): 3420-3425

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3420.asp>

0 引言

尽管采用免疫抑制剂疗法和规范化管理, 使得移植肝患者的术后生存率有了很大提高, 但排斥反应仍然是导致移植肝失功的重要因素. 以往的研究认为, 移植肝排斥反应通常由T细胞介导, 但近年来的研究发现, 抗体介导排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)也发挥了重要作用^[1]. 本文就近年来移植肝AMR的研究进展进行综述.

1 移植肝免疫排斥反应理论

对于器官移植排斥反应曾有激烈的争论, 争论的中心问题在于是T细胞还是抗体介导了移植排斥反应^[2]. 同样移植肝也存在这样的争论. 现已公认T细胞介导了移植肝排斥反应, 但是否存在AMR的机制, 人们一直保持怀疑. 多数学者认为由于下列因素使肝脏成为一个天然免疫“豁免”器官: 肝脏体积巨大, 具有相当丰富的血管床及双重供血系统; 肝Kupffer细胞能够吸

同行评议者
邵升, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院肝胆外科

收游离的免疫球蛋白(Ig)及补体;可分泌可溶性HLA分子中和已产生的游离抗体^[3];另外肝移植术后,采用免疫抑制剂及造血干细胞输注治疗,可以产生局部的微嵌合(chimerism)现象,后者指在移植受者外周血中供受者细胞共同存在的状态,而微嵌合可诱导产生免疫耐受^[4-5]。

然而, C4d的研究给移植肝存在AMR提供了更多的证据。C4d, C3d及C1q是补体经典激活途径中裂解的片段,这些片段沉积在组织中是肝组织中存在抗体介导的体液免疫反应的直接证据。Colvin *et al*^[6]论述了移植的实质器官(包括肝脏)组织中C4d的沉积可以反映HLA抗体介导排斥反应的存在。Bu *et al*^[7]对移植肝穿刺组织进行C4d标记,发现排斥反应中C4d主要沉积在汇管区血管内皮和肝窦内皮细胞上,与乙型肝炎C4d只沉积在汇管区血管内皮上不同。Dankof *et al*^[8]报道,诊断为移植肝急性细胞排斥(acute cell rejection, ACR)的病例中,大约50%伴有肝汇管区毛细血管内皮细胞的C4d沉积,同时伴有B细胞、浆细胞及巨噬细胞的浸润,说明移植肝急性细胞排斥中有体液免疫反应的机制存在。Troxell *et al*^[9]评价了71例移植肝组织的C4d染色,得出相似的结论。此后移植肝中AMR的机制逐渐成为一个研究热点。

2 AMR类型

2.1 分类依据 移植肝AMR可根据其发生的时间及组织学改变进行分类。Colvin *et al*^[10]认为AMR引起的移植物损伤可分为4种类型:超急性排斥反应(hyperacute rejection, HAR)、急性排斥反应(acute humoral rejection, AHR)、慢性排斥反应(chronic humoral rejection, CHR)和适应状态(accommodation)。据估计,急性AMR占急性排斥的20%-30%,慢性AMR占慢性排斥60%^[11]。排斥反应时攻击的靶细胞包括动脉和静脉内皮细胞、胆管上皮细胞等^[12],其病理表现也与此相关。

2.2 类型

2.2.1 HAR: HAR在移植物血液循环重建后数分钟至数小时内发生。常因ABO血型不合或HLA不合,产生针对ABO, HLA或者胆管内皮抗原抗体^[13]。主要表现为灶性或片状凝固性及出血性坏死,小动脉透明血栓形成及坏死性动脉炎,间质可见中性粒细胞浸润等。免疫组织化学显示,在动脉、静脉、门静脉内皮有IgG和IgM沉积,同时还可可见C4d, C3d和C1q等沉积。

2.2.2 AHR: AHR常发生于移植后数天至数周,大多数发生在3 mo内,也可延迟发生。急性排斥可分为T细胞介导和抗体介导的排斥反应,但一种器官移植的排斥反应往往是二者共同作用的结果^[14]。急性T细胞介导的排斥反应的病理学特点是Snover's三联症:门静脉炎性浸润、胆管炎和血管内皮炎^[12],可见T淋巴细胞(CD4⁺和CD8⁺)、B淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞等浸润。在T细胞和抗体介导的急性排斥反应都可以检测到B细胞和浆细胞,但是只在后者中检测到C4d及C3的沉积。Moeller *et al*^[15]对同种移植肝T细胞和抗体介导的急性排斥反应中Ig重链和轻链的V区基因分析发现,两种排斥反应中IgV区都存在着体细胞的高频突变,并推测其存在选择性的效应性B细胞克隆扩增,局灶性B细胞和浆细胞沉积可能造成了AMR。T细胞和抗体介导的急性排斥反应的临床症状可能不同,但他们却有着相似的组织学表现:淋巴细胞和浆细胞浸润,这使得二者的鉴别比较困难。

2.2.3 CHR: CHR发生在移植后数月到数年内。CHR大多数是由急性排斥反应长期进展的结果,即使采取他克莫司、环孢霉素及OKT3等免疫抑制剂治疗,急性排斥反应仍然可以进展为慢性排斥反应^[16]。CHR的病理学表现为肝细胞空泡样变性、胆管消失和纤维化,常导致移植肝失功。

2.2.4 适应状态: 即表现为亚临床状态,可无任何临床表现,组织学检查常无明显异常。

在AHR或CHR中如发生抗体介导的损伤则为预后不良的标志,因为目前对AMR仍缺乏确切有效的治疗措施^[17]。

3 AMR发生机制

移植肝AMR是由浆细胞产生的抗体及其激活的补体等造成的。抗体可以是宿主体内的预存抗体,亦可以是宿主识别移植物抗原,激活了宿主机体的免疫系统,产生抗原特异性抗体(donor special antibody, DSA)^[18]。抗体主要针对移植物的ABO血型抗原(血型不合时产生HAR)、HLA抗原(HLA不合时产生抗HLA抗体)等产生免疫应答^[13]。

AMR主要通过以下方式发挥效应:(1)激活补体^[19];(2)抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[11];(3)调理作用;(4)中和游离抗原, IgG

研发前沿
随着人们对C4d、C3d及C1q在肝组织中的深入研究使移植肝中AMR的机制逐渐成为一个研究热点。

相关报道

Colvin *et al*论述了移植的实质器官(包括肝脏)组织中C4d的沉积可以反映HLA抗体介导排斥反应的存在。Dankof *et al*报道,诊断为移植肝急性细胞排斥(ACR)的病例中,大约50%伴有肝汇管区毛细血管内皮细胞的C4d沉积,同时伴有B细胞、浆细胞及巨噬细胞的浸润,说明移植肝急性细胞排斥中有体液免疫反应的机制存在。

和IgE能够结合移植受者体内游离的ABO血型抗原、HLA抗原等,从而中和体内游离抗原^[15]。然而,激活补体是抗体介导的免疫效应的主要方式。因此,浆细胞、抗体、补体片段出现在组织中是AMR存在的证据。尤其是抗体、补体是AMR的直接证据。AMR中补体C3和C4的mRNA基因表达(主要是基因的转录)是上调的,往往和排斥反应的强弱呈平行关系^[20]。同时,血浆中炎症介质表达也上调,如TNF, IL-2及血清蛋白酶和组织因子(tissue factor, TF)等,TF是肝胆管上皮细胞表面的跨膜糖蛋白,受到排斥损伤时表达增加。TF为VII-VIIa因子的共受体和辅助因子,运用RT-mRNA检测显示,排斥反应时TF的表达增强^[12]。

4 AMR诊断与鉴别诊断

4.1 诊断 目前,移植肝AMR尚没有为大多数病理医生所接受的病理诊断标准,移植肝病理诊断仍依照Banff国际会议的移植肝急性排斥反应(1997年)和慢性排斥反应(2000年)诊断标准^[21-22]。

Colin *et al*^[23]认为移植肝AMR的诊断要点包括:(1)供体特异性抗体;(2)移植肝组织中C4d的沉积;(3)组织学证据;(4)移植器官失功的证据。Moeller *et al*^[15]观察到移植肝汇管区有B细胞、浆细胞浸润同时伴有补体沉积,并认为C4d和C3可作为移植肝AMR的组织学标记物。Kruke-meyer *et al*^[24]进一步提出肝组织中反映AMR的一些标志物:C4d, CD20, CD38, CD138及巨噬细胞炎性蛋白-3 α (macrophage inflammatory protein 3 α , MIP-3 α)及趋化性细胞因子受体(chemokine receptor, CCR-6),作为辅助诊断的标志物。最近,还有应用DNA微阵列(DNA microarrays)分析穿刺标本的报道,在发生AMR的病例中, TNF, IL-2及TF基因表达有上调,可助诊断AMR^[12]。

4.2 鉴别诊断 移植肝AMR主要需与复发的病毒性肝炎相鉴别。复发的肝炎尤以乙型、丙型及巨细胞病毒型肝炎为多见,其组织学表现和移植肝的排斥反应有相似之处^[25]。可通过免疫组织化学、分子病理等技术检测组织中病毒抗原进行鉴别诊断^[26]。

5 AMR预防与治疗

5.1 预防 AMR是可以预防的。主要措施有:(1)临床上肝移植供者须符合一定标准,以增加肝移植成功率和减少术后并发症^[27];(2)ABO血型和HLA组织相容性配型,可避免HAR的发生。通常

移植的组织交叉配型的阳性率在8%-12%,其中30%才会发生HAR^[28]。但是Rydberg *et al*^[29]曾回顾性的研究了400例ABO血型不相容的肝移植病例,认为ABO血型不相容的肝移植成功率较低。所以现在肝移植通常都要求做组织配型;(3)正常人体内含一定量的预存抗体,含高滴度的预存抗体才被视为致敏,通常是一些妊娠、输血史和再次移植的人。因此检测预存抗体是预防AMR发生的重要措施。目前检测预存抗体的方法有以下几种:淋巴细胞交叉毒实验、酶联免疫吸附测定法和流式细胞仪分析方法等^[30]。

5.2 治疗

5.2.1 HAR治疗: HAR发生迅速,能很快的导致移植失功,一般治疗很难逆转^[31];有效的治疗方法就是进行再次肝移植^[27]。但是也有成功治疗的个例报道,国外学者Hanto *et al*^[32]观察了14例ABO血型不合的肝脏移植患者,在经过血浆置换、脾切除、四联免疫抑制剂治疗后,抗体介导HAR被成功逆转。

5.2.2 AHR治疗: 移植肝AMR的治疗方法,许多来自于移植肾AMR的治疗经验。目前,主要通过以下几种途径防止和抑制移植肝急性AMR的发生:(1)清除或中和循环中的各种抗体,如血浆置换术和免疫吸附等^[33];(2)通过抑制淋巴细胞的分化过程而抑制抗体的生成^[34],其代表是抗代谢药物,如甲氨蝶呤、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)、美罗华(rituximab,一种B细胞表面膜分子CD20单克隆抗体)和神经钙抑制剂如环孢霉素(Cyclosporine, CsA)、他克莫司(FK506)、西罗莫司等。抗代谢药物是早期用于移植的免疫抑制剂,他通过抑制嘌呤核苷酸合成,能有效地抑制淋巴细胞的生成,从而抑制抗体的产生。但是其不良反应较大,最常见的就是骨髓抑制,使其使用受到限制。MMF是常用的免疫抑制剂,其在体内代谢成活性产物酶酚酸(mycophenolic acid, MPA),后者和硫唑嘌呤的作用机制相似。有报道称MMF联合他克莫司和激素可以有效地治疗移植肝急性AMR^[35]。神经钙抑制剂的作用机制主要是通过抑制IL-2基因的表达而抑制T细胞的分化和成熟,T细胞分化受阻,抗体的产生也会受到抑制,因为B细胞分化为浆细胞后产生抗体需要T细胞提供共刺激信号^[36]。目前,应用较多的是环孢霉素、FK506和西罗莫司。环孢霉素对肾功能的影响很大。有大样本的研究证实,FK506的长期效果和环孢霉素没有显著性差异,但前

者的长期不良反应明显小于后者, 这项研究使得人们更倾向于使用FK506. 以往推荐联合几种免疫抑制剂合用以减少排斥反应造成的损伤, 但是Maheshwari *et al*^[37]的小组通过对60例肝移植患者的穿刺标本进行了前瞻性研究, 认为西罗莫司单体疗法与西罗莫司加激素或MMF疗法之间没有太大的差别. 有实验报道血浆置换、静脉内注射免疫球蛋白(intravenous immune globulin, IVIg)及美罗华能够有效的治疗难治性AMR^[33]; (3)免疫调节剂, 如免疫球蛋白等; (4)抗体疗法, 常用的是抗胸腺细胞抗体(anti-thymocyte globulin, ATG)^[38]和抗淋巴细胞球蛋白(anti-lymphocyte globulin, ALG)及抗淋巴细胞血清抗体(anti-lymphocyte serum, ALS). ATG已用于治疗移植肾AHR和CHR. OKT3是T细胞膜表面分子CD3的拮抗物, 能够抑制T细胞分化成熟, 已经用于移植排斥的治疗^[39]. Campath 1H(一种抗CD52抗体)能诱导异种器官移植免疫耐受, 可能会用于肝移植治疗, 但仍需进一步的试验^[40]. 最近Hasegawa *et al*^[41]报道应用新型药物抗A抗体K7508可减少血型不合者HAR造成的损伤, 尚需大样本研究来支持.

5.2.3 CHR治疗: 一旦发生抗体介导的慢性排斥反应, 常规的免疫抑制剂疗法很难逆转, 只有再次移植.

5.2.4 选择药物时应注意的问题: 选用治疗方案时要考虑患者的年龄、原有疾病、免疫抑制剂的不良反应及肾脏功能等. 如激素能够抑制淋巴细胞的分化, 从而促进了病毒的复制, 所以对于病毒感染者, 应慎用激素疗法. 另外停用激素后, 自身免疫性肝炎会有复发的可能. 因此需要权衡利弊, 采取个体化疗法或联合用药.

6 结论

移植肝排斥反应中存在着AMR, 但病理工作者仍面临诸多问题: 一是既然移植肝可发生AMR, 那么就要确定哪些种类的抗体介导了排斥反应, 因为正常人体内就有预存抗体, 但是就群体而言移植肝AMR并不常见; 二是移植肝AMR的诊断标准该如何确立? 三是以C4d作为诊断AMR的依据是否可靠? 有学者报道观察到C4d在一些炎症性反应(如乙型肝炎、丙型肝炎等)中也有较多的阳性表达, 用C4d标记AMR可能存在一定的误区^[42-43]. 这些问题仍有待进一步的研究.

参考文献

- Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, Okuno T, Koyanagi I, Takada Y, Manabe T. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 457-464
- Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 665-673
- Colvin RB. C4d in liver allografts: a sign of antibody-mediated rejection? *Am J Transplant* 2006; 6: 447-448
- Mineo D, Ricordi C. Chimerism and liver transplant tolerance. *J Hepatol* 2008; 49: 478-480
- ten Hove WR, Verspaget HW, Barge R, Lamers CB, van Hoek B. Liver chimerism after allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 231-236
- Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 807-817
- Bu X, Zheng Z, Yu Y, Zeng L, Jiang Y. Significance of C4d deposition in the diagnosis of rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1418-1421
- Dankof A, Schmeding M, Morawietz L, Gunther R, Krukemeyer MG, Rudolph B, Koch M, Krenn V, Neumann U. Portal capillary C4d deposits and increased infiltration by macrophages indicate humorally mediated mechanisms in acute cellular liver allograft rejection. *Virchows Arch* 2005; 447: 87-93
- Troxell ML, Higgins JP, Kambham N. Evaluation of C4d staining in liver and small intestine allografts. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1489-1496
- Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-1056
- Michaels PJ, Fishbein MC, Colvin RB. Humoral rejection of human organ transplants. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 25: 119-140
- Usui M, Kuriyama N, Kisawada M, Hamada T, Mizuno S, Sakurai H, Tabata M, Imai H, Okamoto K, Uemoto S, Isaji S. Tissue factor expression demonstrates severe sinusoidal endothelial cell damage during rejection after living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 513-520
- Neuman UP, Neuhaus P. C4d immunostaining in acute humoral rejection after ABO blood group-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 356-357
- Fehr T, Rüsi B, Fischer A, Hopfer H, Wüthrich RP, Gaspert A. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation* 2009; 87: 1837-1841
- Moeller J, Krukemeyer MG, Morawietz L, Schmeding M, Dankof A, Neumann U, Krenn V, Berek C. Molecular case report: IgVH analysis in acute humoral and cellular liver allograft rejection suggests a selected accumulation of effector B cells and plasma cells. *Virchows Arch* 2005; 446: 325-332
- Perrella O, Sbriglia C, Arenga G, Perrella A, Ferrara A, D'Antonio A, Di Costanzo G, Atripaldi L, Alone C, Sciano D, Cuomo O. Acute rejection after liver transplantation: Is there a specific immunological pattern? *Transplant Proc* 2006; 38: 3594-3596
- Sakashita H, Haga H, Ashihara E, Wen MC, Tsuji

同行评价

本文全面、详细综述了移植肝抗体排斥反应的研究这个崭新的研究领域, 有重要的临床治疗指导意义.

- H, Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Takada Y, Maekawa T, Uemoto S, Manabe T. Significance of C4d staining in ABO-identical/compatible liver transplantation. *Mod Pathol* 2007; 20: 676-684
- 18 Cascalho M, Platt JL. Basic mechanisms of humoral rejection. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 9-16
- 19 Imai N, Nishi S, Alchi B, Ueno M, Fukase S, Arakawa M, Saito K, Takahashi K, Gejyo F. Immunohistochemical evidence of activated lectin pathway in kidney allografts with peritubular capillary C4d deposition. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2589-2595
- 20 Peter F, Zipfel. Complement and Kidney Disease. 1sted. London: Birkhäuser Basel Press, 2005: 22-27
- 21 Demetrius AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, Hart J, Hayry P, Hofmann WJ, Hubscher S, Kemnitz J, Koukoulis G, Lee RG, Lewin KJ, Ludwig J, Markin RS, Petrovic LM, Phillips MJ, Portmann B, Rakela J, Randhawa P, Reinholt FP, Reynès M, Robert M, Schlitt H, Solez K, Snover D, Taskinen E, Thung SN, Tillery GW, Wiesner RH, Wight DG, Williams JW, Yamabe H. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-663
- 22 Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hubscher S, Jaffe R, Khetry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinholt F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J, Yamabe H. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000; 31: 792-799
- 23 Wilson CH, Agarwal K, Carter V, Burt AD, Hübscher S, Talbot D, Jaques BC, Manas DM. Late humoral rejection in a compliant ABO-compatible liver transplant recipient. *Transplantation* 2006; 82: 988-989
- 24 Krukemeyer MG, Moeller J, Morawietz L, Rudolph B, Neumann U, Theruvath T, Neuhaus P, Krenn V. Description of B lymphocytes and plasma cells, complement, and chemokines/receptors in acute liver allograft rejection. *Transplantation* 2004; 78: 65-70
- 25 Lorho R, Turlin B, Aqodad N, Triki N, de Lajarte-Thirouard AS, Camus C, Lakehal M, Compagnon P, Dupont-Bierre E, Meunier B, Boudjema K, Messner M. C4d: a marker for hepatic transplant rejection. *Transplant Proc* 2006; 38: 2333-2334
- 26 Jain A, Ryan C, Mohanka R, Orloff M, Abt P, Romano J, Bryan L, Batzold P, Mantry P, Bozorgzadeh A. Characterization of CD4, CD8, CD56 positive lymphocytes and C4d deposits to distinguish acute cellular rejection from recurrent hepatitis C in post-liver transplant biopsies. *Clin Transplant* 2006; 20: 624-633
- 27 Abdullah K, Abdeldayem H, Salama IA, Badah K, Al-Somali B, Abdulkareem A. Retrospective analysis of the causes of rejection of potential donors for living related liver transplantation. *Hepatol Int* 2007; 1: 431-436
- 28 Della-Guardia B, Almeida MD, Meira-Filho SP, Torres MA, Venco F, Afonso RC, Ferraz-Neto BH. Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 870-871
- 29 Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001; 11: 325-342
- 30 Colovai AI, Vasilescu ER, Foca-Rodi A, Kim-Schulze S, Hussaini N, D'agati VD, Markowitz GS, Wang C, Cohen DJ, Hardy MA, Suciu-Foca N. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies. *Hum Immunol* 2005; 66: 501-512
- 31 Troisi R, Noens L, Montalti R, Ricciardi S, Philippé J, Praet M, Conoscitore P, Centra M, de Hemptinne B. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transpl* 2006; 12: 1412-1417
- 32 Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, Valente JF, Whiting JF. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation. *Liver Transpl* 2003; 9: 22-30
- 33 Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 625-633
- 34 Niwa T, Yamamoto S, Saito M, Shiraga T, Takagi A. Effect of cyclosporine and tacrolimus on cytochrome p450 activities in human liver microsomes. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 209-216
- 35 Jain A, Sharma R, Ryan C, Tsoulfas G, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Batzold P, Sauberman L, Safadjou S, Graham M, Bozorgzadeh A. Potential immunological advantage of intravenous mycophenolate mofetil with tacrolimus and steroids in primary deceased donor liver transplantation and live donor liver transplantation without antibody induction. *Liver Transpl* 2008; 14: 202-209
- 36 Sharma R, Rajasekar MR, Raghuvanshi A. Immunosuppression strategies after liver transplantation: a single centre experience in 57 liver transplan recipients. *Indian J Surg* 2007; 69: 187-190
- 37 Maheshwari A, Torbenson MS, Thuluvath PJ. Sirolimus monotherapy versus sirolimus in combination with steroids and/or MMF for immunosuppression after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1677-1684
- 38 Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008; 14: 66-72
- 39 Böhler T, Waiser J, Lichter S, Schumann B, Neumayer HH, Kamar N, Budde K. Pharmacodynamic effects of everolimus on anti-CD3 antibody-stimulated T-lymphocyte proliferation and interleukin-10 synthesis in stable kidney-transplant patients. *Cytokine* 2008; 42: 306-311
- 40 Kato T, Selvaggi G, Panagiotis T, Hernandez E, McLaughlin G, Moon J, Nishida S, Levi D, Thompson J, Halliday N, Ruiz P, Tzakis A. Pediatric liver transplant with Campath 1H induction-Preliminary report. *Transplant Proc* 2006; 38: 3609-3611
- 41 Hasegawa Y, Kato Y, Kaneko MK, Ogasawara

- S, Shimazu M, Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Kitagawa Y, Narimatsu H, Kitajima M. Neutralization of blood group A-antigen by a novel anti-A antibody: overcoming ABO-Incompatible solid-organ transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 378-385
- 42 Bouron-Dal Soglio D, Rougemont AL, Herzog D, Soucy G, Alvarez F, Fournet JC. An immunohistochemical evaluation of C4d deposition in pediatric inflammatory liver diseases. *Hum Pathol* 2008; 39: 1103-1110
- 43 Bellamy CO, Herriot MM, Harrison DJ, Bathgate AJ. C4d immunopositivity is uncommon in ABO-compatible liver allografts, but correlates partially with lymphocytotoxic antibody status. *Histopathology* 2007; 50: 739-749

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人員提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。(科学编辑: 李军亮 2009-11-28)