

器官移植体液免疫理论

Paul Terasaki

根据移植排斥体液免疫理论,抗体会引起同种移植排斥。相关报道显示:(1)抗体引起肾移植的超急排斥;(2)导致与早期肾移植失败相关的 C4d 在肾小球沉积;(3)抗体是早期急性肾移植排斥的良好指标;(4)在 826 例发生肾移植排斥的患者中有 96% 的人群出现抗体;(5)33 个不同的研究表明,抗体与肾移植、心脏移植、肺移植及肝移植的慢性排斥相关;(6)3 个报道证实肺移植患者血液循环中的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体出现在细支气管炎性闭塞之前,以及 HLA 抗体出现在肾移植排斥前。就现阶段来说,如果移植排斥体液免疫理论是成立的,那么带有抗体的移植患者可通过免疫抑制的治疗,直到抗体消失,以此防止慢性排斥的发生。同理,如果患者体内没有 HLA 抗体,免疫抑制的用量可以减少。

一、器官移植体液免疫理论的形成

20 世纪 50 年代,有关器官移植的一个重要的问题是:移植排斥到底是因为抗体(体液免疫)还是因为细胞免疫所引起。

现在关于此问题的争论已很少听到了,因为在过去的 40 年中,细胞免疫理论已被认为是正确的理论而被广泛接受。此结论是由 Peter Medawar 提出,可能因为他的学术威望,很少有人提出与他的理论不同的学说。另外一个可能的原因是,当前人们已经广泛承认体液免疫和细胞免疫都参与了移植排斥的过程。但事实到底怎样呢?

抗体是由细胞产生的。因此也可以说所有排斥都是细胞造成的。两种理论的关键区别在于:(1)移植器官的损害是由抗体的活动所造成;(2)细胞毒直接作用,即由 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK)或迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)等细胞毒所造成的。

有关 HLA 抗体直接导致移植器官排斥的报道越来越多。在此,我将提出我对这些报道的综述意见。本文的目地并不是要达到观点的“平衡”(balanced review),而是希望能引起读者对移植排斥体液免疫理论的重视,毕竟读者已经对移植排斥是由细胞免疫所引起的相关文献有过充分的接触,例如在肾移植过程中, DTH 免疫反应和肾移植中由 T 细胞引起的肾小管损伤。当今不同的免疫抑制治疗已经成功地抑制了细胞免疫,但体液免疫反应亟待给予重视并找出改善的方法。

Gorer 等^[1]首先检测出鼠体内的针对 H-2 组织相容性位点抗原的不同抗体。基于这些研究,国际研究机构进行了大规模的合作,最终发现和证实了人体内含有针对 HLA 抗原的抗体。这样,对体液免疫理论的接受自然导致对引起移植反应的抗原的研究。当然,作为此项研究的一些追随者,他们是以纯科研为目的,而我的研究工作的前期是基于以下的论点:抗体是移植

抗原预见性的指标。通过它,我们就可以直达问题的根源所在。

二、HLA 抗体迅速毁灭移植肾脏:超急性排斥

当接受肾移植的患者体内存在针对移植物的特异性抗体时,移植的肾脏会很快被排斥,即整个肾脏在几分钟之内被抗体毁灭。由此显示出 HLA 抗体惊人的破坏力^[2]。针对 B 细胞的 HLA 抗体有时会导致超急排斥^[3]。最近的研究显示,抗体介导的超急排斥在肺移植和心脏移植患者中更为明显^[4-6]。

如果排斥反应发生在手术切口缝合前数分钟内,超急排斥可很容易被观察到。值得注意的是隐匿性的超急排斥可出现在手术切口缝合后。此时,移植的肾脏是无功能的。1987年,在 7788 例首次接受尸肾移植的患者中,移植器官原发性无功能发生率(primary nonfunction rate)为 8%,而两次肾移植的患者(1471 例)为 14%,3 次肾移植的患者(224 例)为 20%^[7]。如此大的发生率差异的原因是由于首次移植器官排斥后形成的高敏感状态在两次移植时诱发了隐匿性超急排斥。现在,由于交叉配型方法的改进,这种比率差别已经消失,首次移植与再次移植患者的器官存活率也基本相同^[8]。

静脉输入高滴度的 HLA 抗体可使患者在数小时内死亡。1970 年有作者首次报道静脉输入高度致敏的孕妇血清会引起输血相关性急性肺损伤,相关的综述于 1985 年和 2001 年被屡次发表^[9-11]。

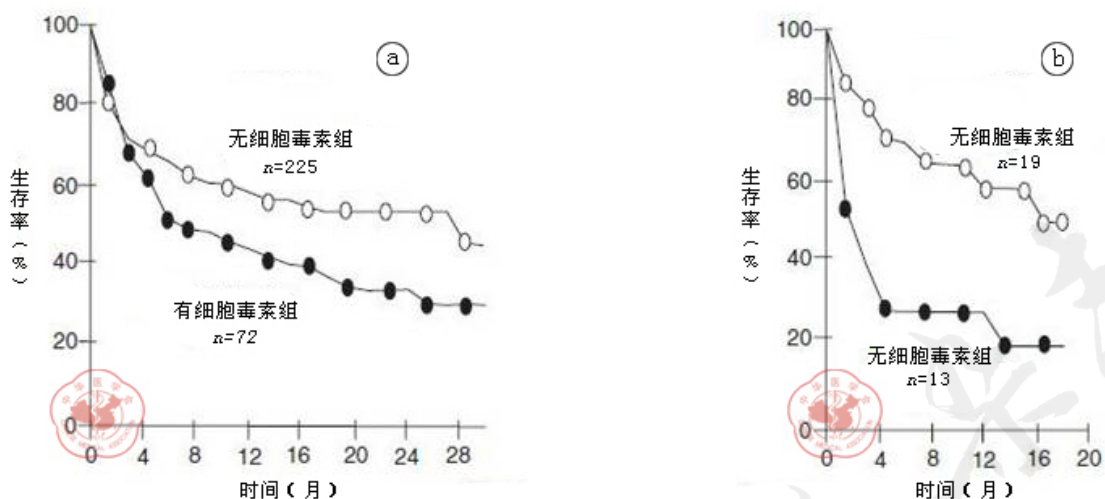
三、通过 HLA 抗体检测免疫前状态

患者在排斥同种异体移植物的过程中被致敏并产生抗体。目前唯一有效的检测免疫状态的方法是体液免疫检测(而不是细胞免疫检测),即检查患者 HLA 抗体的存在。此类抗体可在孕妇体内和曾经输血或接受器官移植后排斥的患者体内发现,也可在接受尸体静、动脉同种异体移植的患者体内发现。以往接受器官移植的患者^[12]。最早证实体液免疫检测患者致敏水平的意义是通过对比两组患者的存活率曲线得到的。根据有无细胞毒抗体,将患者分为两组。移植前已经被致敏的患者,其存活率明显低于移植前未被致敏的患者^[13](图 1)。此外,此种现象在先前已有移植排斥的患者中更明显。在过去的 30 年期间,许多文献重新确认了 HLA 抗体(也作为检测致敏的方法),对于肾脏^[14-26]、心脏^[27-30]、肝脏^[31-34]和肺^[5]移植都是很重要的。

四、HLA 抗体与急性早期排斥相关

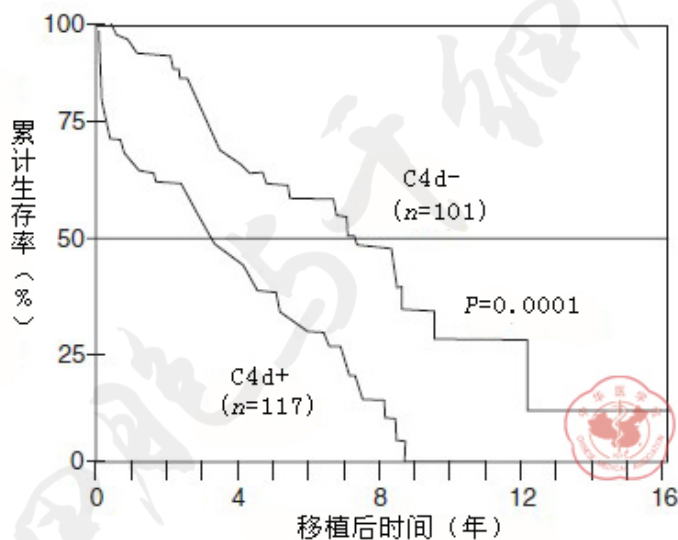
许多年来,患者 HLA 抗体的检测是通过荧光免疫方法从活检组织中检测 IgG 和 IgM 抗体,但该方法敏感性很低。1993 年,Feucht 等^[35]发现肾小管周围有补体的终产物 C4d 的沉积,这一发现为 HLA 抗体的检测奠定了基础。Feucht 报道了在 93 例移植物损伤的患者中有 51 例出现 C4d 沉积。有 C4d 沉积的患者 1 年存活率为 57%,而没有 C4d 沉积的患者存活率为 90%。8 年后,这个研究小组又提供了抗体早期产生造成移植失败的可靠证据^[36]。该研究对 117 例存在 C4d 的移植患者和 101 例没有 C4d 的移植患者进行了比较,前者移植存活率大大降低(图 2)。另一组数据表明,18 例有 HLA 抗体的患者,其中有 14 例同时存在 C4d。而 30 例没有 HLA 抗体的患者中有 11 例存在 C4d($P=0.008$)。表明 C4d 的检测比起血液循环中的抗体检测是一个更敏感的抗体检测指标。

最近由慕尼黑^[37-38]、波士顿^[39-43]、维也纳^[44-47]、巴塞耳^[48]和温哥华^[49]等研究机构的一系



注: a. 第1次移植; b. 第2次移植

图1 移植前已经被致敏患者的存活率



注: 在组织活检中出现 C4d 的时间越早, 移植失败的时间也越早。抗体的作用发生在移植后的早期

图2 存在 C4d 与无 C4d 的移植患者存活率对比

列报道再次证实了通过 C4d 染色检测出的 HLA 抗体与早期和晚期移植失败均有紧密的相关性。

五、HLA 抗体与慢性移植排斥的相关性

慢性排斥被公认为移植的主要问题。然而,慢性排斥的定义似乎很模糊。为此 Halloran 等^[50-51]提出了一个新的定义。因本综述涉及到许多早期的研究结论,无法应用新的定义。在这里,我们依然使用慢性移植排斥这个词的旧定义,该定义特别强调由于免疫排斥造成的移植失败。

移植后出现 HLA 抗体,并被认为与移植失败相关是在 1968 年^[52]和 1970 年^[53]报道的。1978 年^[54], DR 抗体在移植排斥后被发现,随后针对移植后患者的一系列的研究工作便开始了^[55]。

在 2000 年,我们综述了有关 HLA 抗体与急性、慢性排斥相关的 23 篇文章^[56]。其中有 12 篇

是关于肾移植后 HLA 抗体的研究^[19, 57-58]。所有的研究都表明抗体与急性排斥、慢性排斥和移植存活率之间有着很重要的相关性。同样,在 5 篇有关心脏移植的报告中,研究者们都证实有抗体的患者比没有抗体的患者存活率要低^[59, 69-72]。3 篇有关肺移植的研究^[73-75], 1 篇有关肝移植的研究^[76]和 2 篇有关角膜移植^[77-78]的研究均表明有抗体的患者比没有抗体的患者存活率要低^[59-78]。在此综述发表后,另外 10 篇相同类型的有关 HLA 抗体与肾脏、胰肾联合、心脏和肺脏移植的文章也相继发表了^[17, 30, 79-86]。

六、几乎所有的肾移植失败患者都发现存在 HLA 抗体

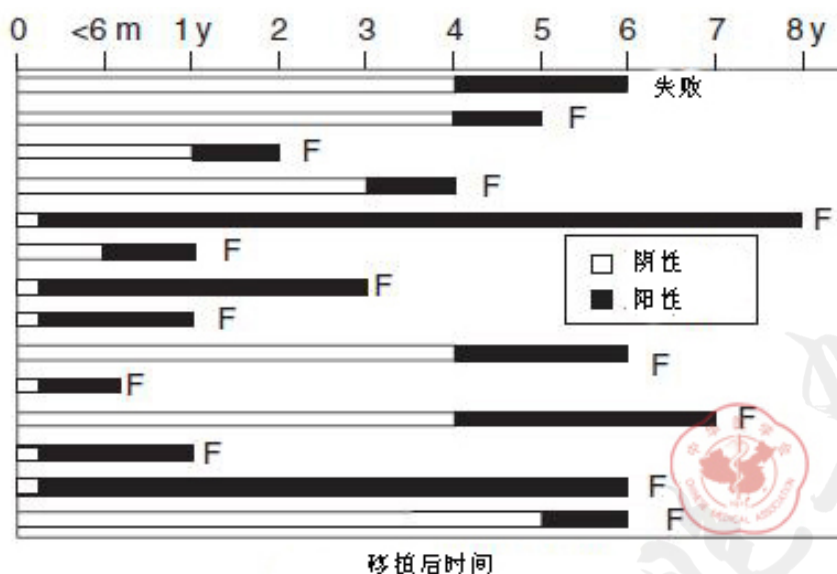
如果 HLA 抗体引起移植失败,那么它们应该在移植失败的所有患者血清中被找到。我们早期的研究表明,54% 的肾移植失败患者体内有 HLA 抗体^[52]。当 II 类(Class II) 抗体可以被检测后^[54],肾移植失败患者体内存在 HLA 抗体的比率上升到 72%^[55]。随着检测 HLA 抗体方法的灵敏度进一步提高,82% 出现排斥情况的患者体内发现有抗体^[87]。在灵敏度更高的流式细胞仪检测方法应用到临床后,Harmer 等^[88]发现 100 例肾移植排斥患者 95% 存在抗体。我们最近总结了 826 例来自 5 个不同移植中心的出现移植排斥患者的检测结果^[89]。通过 AHG(羊抗人抗体)增强细胞毒方法检测 HLA 抗体,发现约 90% 的患者存在 HLA 抗体。以往检测没有显示有 HLA 抗体的患者在应用 ELISA(酶联免疫法)或流式细胞仪方法检测后,存在 HLA 抗体的患者比率上升到 96%。由此可见,几乎所有的移植排斥患者都带有 HLA 抗体。我尚未看到有关细胞免疫的类似研究,例如 100 例移植排斥的患者是否都存在细胞免疫反应。尽管这并不能肯定抗体与移植排斥的因果关系,但如果体液免疫理论是正确的话,那么抗体引起移植失败的结果是可以被预见的。当然有人可能会提出,HLA 抗体是移植排斥的结果,而不是诱因。以下将提供 HLA 抗体为移植排斥之诱因的证据。

七、HLA 抗体出现在肾移植排斥前

如果 HLA 抗体引起慢性排斥,它们应在移植排斥前被发现。我们发现在 15 例患者中有 10 例患者的 HLA 抗体出现在细支气管炎性闭塞前。而 12 例未出现 HLA 抗体的患者,没有一例发生细支气管炎性闭塞($P < 0.001$)^[75]。很显然细支气管炎性闭塞的发生与 HLA 抗体相关。在一项对 76 例肾移植患者的研究中发现移植后产生抗体的 12 例患者中,有 11 例移植失败,失败率达 92%。而术后未产生抗体的 64 例患者中仅有 7 例移植失败,失败率为 11% ($P < 0.001$)^[81]。因此,HLA 抗体可成为慢性排斥的前兆,并可在移植失败前被发现。另一项类似的研究表明 150 例肾移植患者中,25% 的患者存在抗体;带有抗体的患者在移植 3 年后有 6 例移植失败;而不带有抗体的患者中只有 1 例失败 ($P < 0.001$)^[90]。

Lee 等^[91]的研究清楚地告诉我们,抗体在移植排斥前就已经出现(图 3)。8 年期间, Lee 每年对他的患者进行 HLA 抗体的监测,其中有 14 例患者在肾移植前没有 HLA 抗体。图 3 列出了这 14 例患者移植后产生 HLA 抗体的时间以及移植物丢失的时间。可以清楚地看到,移植物丢失与 HLA 抗体的出现明显相关,既移植失败前均发现抗体的产生。许多病历显示,从抗体出现到排斥的发生需要几年的时间。这表明抗体的破坏作用具有不稳定的时间长度,可长可短。

在一项包括 24 个中心的有关肾移植慢性排斥的前瞻性国际合作研究中研究人员对 1629 例移植前 HLA 抗体阴性的患者进行 HLA 抗体的监测。移植 6 个月后各研究中心提供了移植



注：排斥和失功通常发生在抗体出现后几年

图3 对移植前抗体阴性的 14 例患者的每年监测结果

失败的详细报告。在 212 例出现 HLA 抗体的患者移植失败率为 3.3%，而没有出现 HLA 抗体的 1417 例患者移植失败率为 1.3% ($P < 0.05$)。如果以死亡来作为移植失败的指标，那么没有抗体的患者移植失败率为 1.8%，而带有抗体的患者其失败率则为 3.8% ($P < 0.05$)。因此可以断定存在 HLA 抗体的移植患者其移植失败率明显高于没有 HLA 抗体的患者。这项前瞻性的研究还在继续，并通过监测 HLA 抗体提示移植失败的发生。

也许有人会问“为什么产生抗体的患者移植失败率不是 100% 呢？”原因是，我们只对这些患者跟踪调查了 6 个月。我们从文献报道中发现迄今为止只有上述 Lee 等人的研究对 HLA 抗体监测达到 8 年的时间。该研究也显示即便有的患者移植后长期带有 HLA 抗体，但最终还是无法避免移植失败（图 3）^[91]。我们的假设是，抗体与内皮细胞结合后引起的损害 - 修复过程可以持续数月，甚至数年。此时血管壁会缓慢及逐渐增厚。值得注意的是，所有涉及移植后 HLA 抗体的研究，移植患者中大约有 30% 存在 HLA 抗体。这与体液免疫理论并不矛盾。因为体液免疫理论的假设是抗体对移植物的损害是逐渐的，并最终导致移植失败。遗憾的是，到现在为止我们还不知道移植抗体自然产生的规律。例如，在一些病例中，抗体会因免疫抑制剂的应用而消失，而后又会重现。希望我们的前瞻性研究会为此提供更多的信息。

八、抗体特异性

迄今为止，我们所谈的 HLA 抗体都是通过特殊群体细胞或抗原检测出来的。并且许多研究所用的细胞并非直接来自供者。近期发展的流式细胞仪磁珠法使得研究血清中抗体的特异性成为可能。通过基因重组技术该方法可从细胞获得单一抗原，并包被到微磁珠上，然后通过流式细胞仪检测抗体的特异性^[92]。有趣的是，发生肾移植排斥的患者所拥有抗体的特异性并不同于被动免疫所获得的抗体特异性。实际上，该现象已经受到重视。例如，Ceppellini 根据其免疫计划，仔细挑选受体和供体。希望能获得单价特异性血清。然而，尽管付出了大量努力，几乎没有获得直接针对供者错配所产生的特异性的“纯净”血清。而通过对数千孕妇的血清进

行筛查,却获得了单价特异性血清。免疫或致敏常常产生额外的抗体特异性。其原因尚不清楚。

Lee 和 Pei 等^[91-92]也发现,通常发生移植排斥的患者,其机体产生的抗体并非是针对供者的特异性抗体,而且此类抗体在排斥后便出现在血清中。我们提出的假设是:针对供者的特异性抗体在排斥发生的过程中被移植物所吸收,而在外围血液循环中出现的抗体为额外抗体。因此,在 Lee 等的研究尽管检测出来的是供体的非特异性抗体,仍证实了抗体与排斥之间的紧密的关系。

非特异性反应现象可以解释为抗体仅仅是机体免疫应答的指标,它们可能与排斥反应无直接关系。然而针对供者的特异性抗体可在移植排斥后被检测出^[92],提示抗体未必只单纯地起到反应指标的作用。

九、接受体液免疫理论的结果

接受体液免疫理论的一个重要结果就是我们现在可以通过降低抗体水平和监控抗体来为患者治疗。3例接受活体供者移植并发生急性排斥的患者通过血浆置换和静脉 IgG (intravenous immunoglobulin G, IV IgG) 获得了成功的治疗^[93]。用血浆置换与 IV IgG 治疗 5 例用流式细胞仪检测出特异性抗体的患者也是很成功的。在 6 例 PRA 抗体水平的平均值为 65% 的患者中,利用富含蛋白 A 的层析柱进行抗体免疫吸收治疗后,其中的 5 个患者在跟踪 54 个月后证明是有效的^[94]。

IV IgG 治疗已被证实能降低 HLA 抗体水平^[95-96]。经过用 IV IgG 抗体进行抗体脱敏治疗的 15 例中有 13 例患者是有效的^[97]。尽管确切的机理尚不清楚^[98],但可以假定抗体是造成损害的主要元凶。

4 例在移植后 4~16 年经历慢性体液免疫排斥的患者,在应用 FK506 和吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 治疗后获得显著疗效^[99]。经过治疗,供者特异性抗体的滴度明显下降,血清肌酐水平保持稳定。同样,MMF 方法对于 ABO 血型不匹配的肾脏移植患者在降低抗 A、抗 B 抗体的滴度是有效的^[100]。某些药物是否可以影响体液免疫还需进一步的临床研究。在一项对 86 例心移植患者的研究中,用 MMF 方法治疗后抗体产生量要比用硫唑嘌呤方法治疗形成的少^[101]。

Aranda 等^[102]在 2002 年的报道显示,采用直接针对 B 细胞的抗 CD20 单克隆抗体方法治疗 1 例急性心移植体液排斥的患者是有效的。这个患者的排斥反应得到了控制,并在治疗后至少一年内没有发生排斥的指征。

十、仍待解决的问题

(一) HLA 抗体型

有关 HLA 一类抗体和二类抗体相对重要性的问题仍待解决^[103]。至于 HLA 抗体型,大部分实验涉及的抗体为 IgG。监测 5 例存在 IgM 抗体交叉配型阳性的移植患者,并未发现急性排斥,并且患者早期功能状态良好^[104]。另一项研究表明通过流式细胞仪检测出 IgM 交叉配型阳性的患者其存活率比 IgM 抗体阴性交叉配型的患者反而略高一些^[105]。而移植前 IgA 抗体的出现与高的移植存活率具有密切联系^[106-108]。

(二) 非 HLA 抗体

影响移植的抗体也可能是针对非 HLA 抗原的抗体。在发生排斥的肾移植患者血清中

发现的 MICA 抗体引起了人们的关注,因这些抗体是在内皮细胞而非淋巴细胞上检测到的^[109-112]。在排斥同种异体移植物的患者体内,抗体也有针对上皮细胞,单核细胞和内皮细胞系的^[113-116]。此外针对内皮细胞的抗体未必是多态性的,且可能是继发于损伤之后^[117]。有关抗内皮细胞抗体引起的超急排斥也有相应的报道^[118]。

某些抗体,例如自身抗体可能对移植有帮助^[119]。如果在移植前出现抗 Fab 的抗体则是有益的^[120]。近期显示,抗 Fab 的 IgA 自身抗体可提高移植存活率^[108]。它们也许可以中和传统的细胞毒抗体的活性。HLA 的抗独特型抗体也可能具有相反的作用^[121-123]。

(三) 次要组织相容性位点

次要组织相容性位点并不是 HLA,他们在移植中也很重要。在骨髓移植中,来自 HLA 完全相同的近亲供者的移植器官会发生缓慢的排斥以及移植物抗宿主反应。而针对次要组织相容性位点的抗体还未被发现。

(四) 可溶性抗原

血清中可溶性 HLA 抗原可能与血清中 HLA 抗体结合,干扰了 HLA 抗体的测量^[68-124]。肝移植患者体内的可溶性抗原可能会抑制抗体的活动^[125]。

(五) 抗体活动的机制

抗体是体液免疫理论中关键的激发因素,但抗体是怎样通过一系列活动来产生损害尚待查明。有关 HLA 抗体粘附在内皮细胞及传递激活信号的研究也有许多报道^[126-127]。

(六) 抗原决定簇

最引人注目且仍然是悬而未决的研究是找到与抗体发生反应的抗原决定簇。与我们现在所用的抗原相比,这些抗原决定簇能给我们提供更加精确的器官移植供体与受体的配型检测。

十一、结论

本文对支持器官移植体液免疫理论的大量证据进行了综述,目的是激发这个领域的进一步研究,以证实该理论的正确。从 1959 年起^[128],作者一直在此假设的前提下进行相关的研究。尽管在体外抗体可以在数分钟内杀死细胞,但是理解以下一点至关重要,那就是抗体可能会用数月或数年的时间使血管内壁增厚,最终使移植器官栓塞。移植术后有的患者体内出现 HLA 抗体,但移植的器官功能良好。对此的第一反应是似乎 HLA 抗体并不重要。只有通过一段时间的随访才能看到抗体的重要性。

希望这篇综述的发表能起到抛砖引玉的作用,引来其他研究人员对细胞免疫理论的类似的综述。例如,是否存在细胞的直接活动而造成超急排斥或慢性排斥。如果细胞免疫能够引起急性排斥,它们之间的因果关系的强度到底有多大呢?

志谢 由衷地感谢 Dr Michael Cecka 为此综述所提供的帮助和建议;感谢美国莱姆德公司北京代表处的中文翻译

参 考 文 献

- 1 Gorer PA. Some recent work on tumor immunity[J]. Adv in Cancer Res, 1956, 4:149-186.
- 2 Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 1969,

280(14):735-739.

- 3 Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC, et al. Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells[J]. *Transplantation*, 1992, 54(1):61-64.
- 4 Frost AE, Jammal CT, Cagle PT. Hyperacute rejection following lung transplantation[J]. *Chest*, 1996, 110(2): 559-562.
- 5 Scornik JC, Zander DS, Baz MA, et al. Susceptibility of lung transplants to preformed donor-specific HLA antibodies as detected by flow cytometry[J]. *Transplantation*, 1999, 68(10):1542-1546.
- 6 Higuchi ML, Bocchi E, Fiorelli A, et al. Histopathologic aspects of hyperacute graft rejection in human cardiac transplantation. A case report [J]. *Arq Bras Cardiol*, 1989, 52(1):39-41.
- 7 Iwaki Y, Terasaki PI. Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation: evidence for hidden hyperacute rejection[J]. *Clin Transplantation*, 1987, 1:125-131.
- 8 Nishikawa K, Terasaki PI. Annual trends and triple therapy: 1991-2000[J]. *Clinical Transpl*, 2001:247-269.
- 9 Ward HN. Pulmonary infiltrates associated with leukoagglutinin transfusion reactions[J]. *Ann Intern Med*, 1970, 73(5):689-694.
- 10 Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury[J]. *Transfusion*, 1985, 25(6):573-577.
- 11 Engelfriet CP, Reesink HW. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) [J]. *Vox Sang*, 2001, 81(1): 269-270.
- 12 Lopez-Cepero M, Sanders CE, Buggs J, et al. Sensitization of renal transplant candidates by cryopreserved cadaveric venous or arterial allografts[J]. *Transplantation*, 2002, 73(5):817-819.
- 13 Terasaki PI, Kreisler M, Mickey RM. Presensitization and kidney transplant failures[J]. *Postgrad Med J*, 1971, 47(544):89-100.
- 14 O'Rourke RW, Osorio RW, Freise CE, et al. Flow cytometry crossmatching as a predictor of acute rejection in sensitized recipients of cadaveric renal transplants[J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(2):167-173.
- 15 Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, et al. Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching[J]. *Transplantation*, 1998, 66(12):1827-1832.
- 16 O'Malley KJ, Cook DJ, Roeske L, et al. Acute rejection and the flow cytometry crossmatch[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(1):1216-1217.
- 17 El Fettouh HA, Cook DJ, Bishay E, et al. Association between a positive flow cytometry crossmatch and the development of chronic rejection in primary renal transplantation[J]. *Urology*, 2000, 56(3):369-372.
- 18 Bryan CF, Shield CF, Pierce GE, et al. Successful cadaveric renal transplantation of patients highly sensitized to HLA Class I antigens[J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(1):79-84.
- 19 Kerman RH, Orosz CG, Lorber MI. Clinical relevance of anti-HLA antibodies pre and post transplant[J]. *Am J Med Sci*, 1997, 313(5):275-278.
- 20 Gebel HM, Bray RA, Ruth JA, et al. Flow PRA to detect clinically relevant HLA antibodies[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2):477.
- 21 Gebel HM, Bray RA. Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patient[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7):1370-1374.
- 22 Susal C, Opelz G. Predictive power of ELISA-detected anti-HLA class I antibodies in pediatric kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1):1730-1731.
- 23 Dilioglou S, Cruse JM, Lewis RE. High panel reactive antibody against cross-reactive group antigens as a contraindication to renal allotransplantation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2001, 71(1):73-78.
- 24 Emonds MP, Herman J, Dendievel J, et al. Evaluation of anti-human leukocyte antigen allo-immunization in pediatric cadaveric kidney transplantation[J]. *Pediatric Transplant*, 2000, 4(1):6-11.
- 25 Karpinski M, Rush D, Jeffery J, et al. Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative antihuman globulin enhanced cytotoxicity crossmatch[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(12):2807-2814.
- 26 Mahoney RJ, Taranto S, Edwards E. B-cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States

- transplant recipients[J]. *Hum Immunol*, 2002, 63(4):324-335.
- 27 Bishay ES, Cook DJ, El Fettouh H, et al. The impact of HLA sensitization and donor cause of death in heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2000, 70(1):220-222.
- 28 Kerman RH, Susskind B, Kerman D, et al. Comparison of PRASSTAT, sHLA-EIA, and anti-human globulin-panel reactive antibody to identify alloreactivity in pretransplantation sera of heart transplant recipients: correlation to rejection and posttransplantation coronary artery disease[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17(8):789-794.
- 29 Przybylowski P, Balogna M, Radovancevic B, et al. The role of flow cytometry-detected IgG and IgM anti-donor antibodies in cardiac allograft recipients[J]. *Transplantation*, 1999, 67(2):258-262.
- 30 mbur AR, Bray RA, Takemoto SK, et al. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2000, 70(7):1055-1059.
- 31 Saidman SL, Duquesnoy RJ, Demetris AJ, et al. Combined liverkidney transplantation and the effect of preformed lymphocytotoxic antibodies[J]. *Transpl Immunol*, 1994, 2(1):61-67.
- 32 Doran TJ, Geczy AF, Painter D, et al. A large single center investigation of the immunogenetic factors affecting liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7):1491-1498.
- 33 Scornik JC, Soldevilla-Pico C, Van der Werf WJ, et al. Susceptibility of liver allografts to high or low concentrations of preformed antibodies as measured by flow cytometry[J]. *Am J Transplant*, 2001, 1(2):152-156.
- 34 Bishara A, Brautbar C, Eid A, et al. Is presensitization relevant to liver transplantation outcome[J]? *Hum Immunol*, 2002, 63(9):742-750.
- 35 Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int*, 1993, 43(6):1333-1338.
- 36 Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, et al. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int*, 2001, 59(1):334-341.
- 37 Feucht HE, Lederer SR, Kluth B. Humoral alloreactivity in recipients of renal allografts as a risk factor for the development of delayed graft function[J]. *Transplantation*, 1998, 65(5):757-758.
- 38 Behr TM, Feucht HE, Richter K, et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(9):904-912.
- 39 Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients. I. Incidence, serology and clinical characteristics[J]. *Transplantation*, 2001, 71(5):652-658.
- 40 Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(3):574-582.
- 41 Mauiyyedi S, Colvin RB. Humoral rejection in kidney transplantation. new concepts in diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(6):609-618.
- 42 Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation. II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3):779-787.
- 43 Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(10):2208-2214.
- 44 Regele HEM, Watschinger B, Wenter C, et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(10):2058-2066.
- 45 Bohmig GA, Exner M, Habicht A, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4):1091-1099.
- 46 Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, et al. Acute humoral renal allograft rejection[J]. *Curr Opin Urol*, 2002, 12(11):95-99.
- 47 Watschinger B, Pascual M. Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(9):2420-2423.
- 48 Nিকেleit V, Zeiler M, Gudat F, et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts:

- diagnostic and therapeutic implications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1):242-251.
- 49 Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 234-241.
- 50 Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic Allograft Nephropathy – The concept of Accelerated Senescence[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(1):167-181.
- 51 Halloran PF. Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(3):195-200.
- 52 Morris PJ, Mickey MR, Singal DP, et al. Serotyping for homotransplantation. XXII. Specificity of cytotoxic antibodies developing after renal transplantation[J]. *Br Med J*, 1969, 1(5646):758-759.
- 53 Jeannot M, Pinn VW, Flax MH, et al. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man[J]. *N Engl J Med*, 1970, 282(3):111-117.
- 54 Soulillou JP, Peyrat MA, Guenel J. Association between treatment-resistant kidney-allograft rejections and post-transplant appearance of antibodies to donor B-lymphocyte alloantigens[J]. *Lancet*, 1978, 1(8060):354-356.
- 55 Iwaki Y, Terasaki PI, Iwatsuki S, et al. Posttransplant serum analysis in human kidney allografts[J]. *Transplant Proc*, 1981, 13(1):178-180.
- 56 McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti HLA antibodies after solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2000, 69(3):319-326.
- 57 Martin S, Dyer PA, Mallick NP, et al. Posttransplant antidonor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome[J]. *Transplantation*, 1987, 44(1):50-53.
- 58 Scornik JC, Salomon DR, Lim PB, et al. Posttransplant antidonor antibodies and graft rejection. Evaluation by two-color flow cytometry[J]. *Transplantation*, 1989, 47(2):287-290.
- 59 Suci-Foca N, Reed E, Marboe C, et al. The role of anti-HLA antibodies in heart transplantation[J]. *Transplantation*, 1991, 51(3):716-724.
- 60 Halloran PF, Schlaut J, Solez K, et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody[J]. *Transplantation*, 1992, 53(3):550-555.
- 61 al-Hussein KA, Shenton BK, Bell A, et al. Characterization of donor-directed antibody class in the post-transplant period using flow cytometry in renal transplantation[J]. *Transplant Int*, 1994, 7(3):182-189.
- 62 Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, et al. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema[J]. *Transplantation*, 1996, 61(11):1586-1592.
- 63 Monteiro F, Mineiro C, Rodrigues H, et al. Pretransplant and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG1 antibodies by ELISA identifies patients at high risk of graft loss[J]. *Transplantation Proc*, 1997, 29(2): 1433-1434.
- 64 Abe M, Kawai T, Futatsuyama K, et al. Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1997, 63(11):1616-1619.
- 65 Scheonemann C, Groth J, Leverenz S, et al. HLA class I and class II antibodies: monitoring before and after kidney transplantation and their clinical relevance[J]. *Transplantation*, 1998, 65(11):1519-1523.
- 66 Piazza A, Adorno D, Poggi E, et al. Flow cytometry crossmatch: a sensitive technique for assessment of acute rejection in renal transplantation[J]. *Transplantation Proc*, 1998, 30(5):1769-1771.
- 67 Christiaans MH, Overhof-de Roos R, Nieman F, et al. Donor-specific antibodies after transplantation by flow cytometry: relative change in fluorescence ratio most sensitive risk factor for graft survival[J]. *Transplantation*, 1998, 65(3):427-433.
- 68 Suci-Foca N, Reed E, D'Agati VD, et al. Soluble HLA antigens, anti-HLA antibodies, and antiidiotypic antibodies in the circulation of renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1991, 51(3):593-601.
- 69 Smith JD, Danskine AJ, Rose ML, et al. Specificity of lymphocytotoxic antibodies formed after cardiac transplantation and correlation with rejection episodes[J]. *Transplantation*, 1992, 53(6):1358-1362.
- 70 Barr ML, Cohen DJ, Benvenisty AI, et al. Effect of anti-HLA antibodies on the long-term survival of heart and kidney allografts[J]. *Transplantation Proc*, 1993, 25(1): 262-264.
- 71 rge JF, Kirklin JK, Shroyer TW, et al. Utility of posttransplan-tation panelreactive antibody measurements for the

- prediction Humoral Theory of Transplantation of rejection frequency and survival of heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14:856-864.
- 72 McCarthy JF, Cook DJ, Massad MG, et al. Vascular rejection post heart transplantation is associated with positive flow cytometric cross-matching[J]. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*, 1998, 14(5):197-200.
- 73 Schulman LL, Ho EK, Reed EF, et al. Immunologic monitoring in lung allograft recipients[J]. *Transplantation*, 1996, 61(2):252-257.
- 74 Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome[J]. *Transplantation*, 1998, 65(5):648-653.
- 75 Jaramillo A, Smith MA, Phelan D, et al. Development of ELISA detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation[J]. *Transplantation*, 1999, 67(8):1155-1161.
- 76 Kasahara M, Kiuchi T, Takakura K, et al. Postoperative flow cytometry crossmatch in living donor liver transplantation: clinical significance of humoral immunity in acute rejection[J]. *Transplantation*, 1999, 67(4):568-575.
- 77 Roy R, Boisjoly HM, Wagner E, et al. Pretransplant and posttransplant antibodies in human corneal transplantation[J]. *Transplantation*, 1992, 54(3):463-467.
- 78 Hahn AB, Foulks GN, Enger C, et al. The association of lymphocytotoxic antibodies with corneal allograft rejection in high risk patients. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group[J]. *Transplantation*, 1995, 59(1):21-27.
- 79 Muller-Steinhardt M, Fricke L, Kirchner H, et al. Monitoring of anti-HLA class I and II antibodies by flow cytometry in patients after first cadaveric kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(1):85-89.
- 80 Kerman RH, Katz SM, Van Buren CT, et al. Posttransplant immune monitoring of anti-HLA antibody[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1):402.
- 81 Worthington JE, Martin S, Dyer PA, et al. An Association Between Posttransplant Antibody Production and Renal Transplant Rejection[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1):475-476.
- 82 Piazza A, Poggi E, Borrelli L, et al. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques[J]. *Transplantation*, 2001, 71(8):1106-1112.
- 83 Piazza A, Borrelli L, Monaco PI, et al. Posttransplant donorspecific antibody characterization and kidney graft survival[J]. *Transplant Int*, 2000, 13 (Suppl. 1): S439-S443.
- 84 Pelletier RP, Hennessy PK, Adams PW, et al. Clinical significance of MHC-reactive alloantibodies that develop after kidney or kidney-pancreas transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(2):134-141.
- 85 Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D, et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome[J]. *Transplantation*, 2002, 74(6):799-804.
- 86 Lau CL, Palmer SM, Posther KE, et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(5):1520-1524.
- 87 Park MS, Terasaki PI, Lau M, et al. Sensitization after transplantation[J]. *Clin Transplant*, 1987, 1987:393-397.
- 88 Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, et al. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections[J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1):666-667.
- 89 El-Awar N, Terasaki PI, Lazda V, et al. Almost all patients who are waiting for a regrant of a kidney transplant have anti HLA antibodies[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(7):2531-2532.
- 90 Chan L, Terasaki PI, El-Awar N, et al. Chronic failure after 3 years predicted by presence of Class II HLA antibodies[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2 (3):407.
- 91 Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants preceded by development of HLA antibodies. *Transplantation*, 2002, 74(8):1192-1194.

- 92 Pei R, Lee JH, Shih NJ, et al. Single HLA antigen flow cytometry beads for accurate identification of HLA antibody specificities[J]. *Transplantation*, 2003, 75(1):43-49.
- 93 Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients[J]. *Transplantation*, 2000, 70(6):887-895.
- 94 Hickstein H, Korten G, Bast R, et al. Immunoabsorption of sensitized kidney transplant candidates immediately prior to surgery[J]. *Clin Transplant*, 2002, 16(2):97-101.
- 95 McIntyre JA, Higgins N, Britton R, et al. Utilization of intravenous immunoglobulin to ameliorate alloantibodies in a highly sensitized patient with a cardiac assist device awaiting heart transplantation. Fluorescence-activated cell sorter analysis[J]. *Transplantation*, 1996, 62(5): 691-693.
- 96 Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action[J]. *Transplantation*, 1998, 66(6):800-805.
- 97 Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg) [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(8):758-760.
- 98 Jordan SC. Management of the highly HLA- sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(8):691-692.
- 99 Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection[J]. *Transplantation*, 2001, 72(1):77-83.
- 100 Ishida H, Tanabe K, MF, et al. Mycophenolate mofetil suppresses the production of anti-blood type antibodies after renal transplantation across the ABO blood barrier: Elisa to detect humoral activity[J]. *Transplantation*, 2002, 74(8):1187-1189.
- 101 Rose ML, Smith J, Dureau G, et al. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(2):282-285.
- 102 Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report[J]. *Transplantation*, 2002, 73(8):907-910.
- 103 Susal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens[J]. *Transplantation*, 2002, 73(8):1269-1273.
- 104 McCalmon RT Jr, Tardif GN, Sheehan MA, et al. IgM antibodies in renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 1997, 11(6):558-564.
- 105 Kerman RH, Susskind B, Buyse I, et al. Flow cytometry-detected IgG is not a contraindication to renal transplantation: IgM may be beneficial to outcome[J]. *Transplantation*, 1999, 68(12):1855-1858.
- 106 Koka P, Chia D, Terasaki PI, et al. The role of IgA anti-HLA class I antibodies in kidney transplant survival[J]. *Transplantation*, 1993, 56(1):207-211.
- 107 Lim EC, Chia D, Gjertson DW, et al. In vitro studies to explain high renal allograft survival in IgA nephropathy patients. *Transplantation*, 1993, 55(5):996-999.
- 108 Susal C, Dohler B, Opelz G. Graft-protective role of high pretransplantation IgA-anti-fab autoantibodies confirmatory evidence obtained in more than 4000 kidney transplants[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7): 1337-1340.
- 109 Zwirner NW, Fernandez-Vina MA, Stastny P. MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes[J]. *Immunogenetics*, 1998, 47(2):139-148.
- 110 Zwirner NW, Dole K, Stastny P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes[J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(4):323-330.
- 111 Zou YMF, Lazaro A, Zhang Y, et al. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies[J]. *Hum Immunol*, 2002, 63(1):30-39.
- 112 Sumitran-Holgersson SWH, Holgersson J, Soderstrom K. Identification of the nonclassical HLA molecules. MICA, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts[J]. *Transplantation*, 2002, 74(2):268-277.

- 113 al-Hussein KA, Talbot D, Proud G, et al. The clinical significance of post-transplantation non-HLA antibodies in renal transplantation[J]. *Transplant Int*, 1995, 8(3):214-220.
- 114 Smith JD, Crisp SJ, Dunn MJ, et al. Pre-transplant anti-epithelial cell antibodies and graft failure after single lung transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 1995, 3(1):68-73.
- 115 Dunn MJ, Crisp SJ, Rose ML, et al. Anti-endothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation[J]. *Lancet*, 1992, 339(8809):1566-1570.
- 116 Ferry BL, Welsh KI, Dunn MJ, et al. Anti-cell surface endothelial antibodies in sera from cardiac and kidney transplant recipients: association with chronic rejection[J]. *Transpl Immunol*, 1997, 5(1):17-24.
- 117 Faulk W, Rose ML, Meroni P, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts[J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(9):826-832.
- 118 Sumitran-Karuppan S, Tyden G, Reinholt F, et al. Hyperacute rejections of two consecutive renal allografts and early loss of the third transplant caused by non-HLA antibodies specific for endothelial cells[J]. *Transpl Immunol*, 1997, 5(9):321-327.
- 119 Terness PI, Navolan D, Dufter C, et al. Immuno- suppressive anti-immunoglobulin autoantibodies. specificity, gene structure and function in health and disease[J]. (Noisy-legrand) *Cell Mol Biol*, 2002, 48(3): 271-278.
- 120 Horimi T, Chia D, Terasaki PI, et al. Association of anti-F (ab0) 2 antibodies with higher kidney transplant survival rates[J]. *Transplantation*, 1982, 33(6): 603-605.
- 121 Mohanakumar T, Rhodes C, Mendez-Picon G, et al. Antiidiotypic antibodies to human major histocompatibility complex class I and II antibodies in hepatic transplantation and their role in allograft survival[J]. *Transplantation*, 1987, 44(4):54-58.
- 122 Hardy MA, Suci-Foca N, Reed E, et al. Immun- omodulation of kidney and heart transplants by anti-idiotypic antibodies[J]. *Ann Surg*, 1991, 214(4): 522-528.
- 123 Chauhan B, Phelan DL, Marsh JW, et al. Character- ization of antiidiotypic antibodies to donor HLA that develop after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 1993, 56(2):443-448.
- 124 Reed EF, Hong B, Ho E, et al. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease[J]. *Transplantation*, 1996, 61(4):566-572.
- 125 Mathew JM, Shenoy S, Phelan D, et al. Biochemical and immunological evaluation of donor-specific soluble HLA in the circulation of liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1996, 62(2):217-223.
- 126 Bian H, Harris PE, Reed EF. Ligation of HLA class I molecules on smooth muscle cells with anti-HLA antibodies induces tyrosine phosphorylation, fibroblast growth factor receptor expression and cell proliferation[J]. *Int Immunol*, 1998, 10(9):1315-1323.
- 127 Jin Y, Du Singh RZ, Rajasekaran A, et al. Ligation of HLA class I molecules on endothelial cells induces phosphorylation of Src, paxillin, and focal adhesion kinase in an actin-dependent manner[J]. *J Immunol*, 2002, 168(9):5415-5423.
- 128 Terasaki PI. Antibody response to homografts II. Preliminary studies of the time of appearance of lymphoagglutins upon homografting[J]. *Am Surg*, 1959, 25(5):896-899.