

## 肝移植术后免疫耐受相关研究进展

许文犁 郎韧 李先亮 贺强

**【摘要】** 肝移植是目前公认的治疗终末期肝病的最有效措施，而如何让移植受者获得免疫耐受状态则是肝移植科医师追求的最终目标。了解最新的国际多中心临床经验以及相关基础研究结果，有助于我们更深入地认识免疫耐受，从而为移植受者制定更加妥善的治疗方案。本文综合国际核心期刊报道的内容，从临床免疫耐受的可行性、免疫耐受的诱导和维持、免疫耐受诱导方案的制定及寻找合理的免疫状态的相关监测指标等方面作一综述，并对今后的研究方向作出展望。

**【关键词】** 肝移植；免疫抑制；免疫耐受；移植免疫；急性排斥反应；树突状细胞

**【中图分类号】** R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0009-05



**作者简介:**贺强，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师。兼任中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植分会主任委员、中华医学会器官移植学分会全国委员、中华医学会器官移植学分会肝移植学组委员、中华医学会外科学分会手术学组委员、中国医师协会器官移植医师分会委员、中国医师协会器官移植医师分会肝移植专业委员会委员、中国医药教育协会腹部肿瘤专业委员会委员，中国医疗保健国际交流促进会软组织肿瘤分会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会胰腺疾病分会委员、中国研究型医院学会移植医学专业委员会常务委员、中国研究型医院学会普通外科学专业委员会委员、北京医学会器官移植学分会常务委员、北京医师协会器官移植专家委员会委员、中国肝移植注册中心科学委员会委员。担任《器官移植》、《中华肝胆外科杂志》、《中华肝脏外科手术学电子杂志》《实用器官移植电子杂志》、《国际移植与血液净化杂志》、《肝癌电子杂志》、《国际外科学杂志》、《Journal of Organ Donation and Transplantation》等杂志编委。在国内外期刊发表学术论文百余篇，先后主持多项国家级及省部级科研课题。长期从事肝移植及肝胆胰肿瘤的临床与基础研究，在肝移植特别是重症肝病肝移植的围手术期管理方面具有丰富的临床经验。对肝胆胰肿瘤的综合诊治具有较深的造诣。擅长肝胆胰肿瘤的各种根治手术，尤其擅长联合血管切除异体血管移植的复杂疑难肝胆胰肿瘤手术以及体外肝切除自体肝移植手术。

自1967年Thomas Starzl完成世界首例肝移植至今，全世界已完成肝移植手术10万余例。上世纪80年代起，免疫抑制剂的发展使肝移植受者术后的短期生存效果不断改善，因此巩固了肝移植手术在终末期肝病、恶性肿瘤等疾病治疗中不可替代的地位。然而，免疫抑制剂的出现虽然在一定程度上减少了免

疫排斥反应，但也不可避免地带来了一系列不良反应，包括诱发感染、肿瘤复发、肾功能损伤、糖尿病及代谢综合征等，影响了移植术后受者的长期生存率。因此诱导移植受者产生对供者抗原的免疫耐受，逐步减少甚至停用免疫抑制剂，成为了所有临床和科研工作者的最终研究方向。本文综述了近年来肝移植免疫耐

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.009

基金项目: 国家自然科学基金(81571554、81471590、81273270、81571825)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

作者简介: 许文犁, 男, 1986年生, 博士, 主治医师, 研究方向为肝移植与肝胆胰恶性肿瘤, Email: xuwlchaoyang@163.com

通信作者: 李先亮, 男, 1971年生, 博士, 副主任医师, 研究方向为肝移植与肝胆胰恶性肿瘤, Email: lixianliangbjcy@126.com; 贺强, 男, 1964年生, 博士, 主任医师, 研究方向为肝移植与肝胆胰恶性肿瘤, Email: heqiang349@sina.com

受的研究进展, 为未来开展免疫耐受诱导研究提供资料。

## 1 临床免疫耐受是可以实现的目标

上世纪 90 年代, 美国匹兹堡大学最先报道了免疫耐受现象, 他们发现约 20% 的肝移植术后受者因无法耐受或依从免疫抑制剂治疗, 停用免疫抑制剂后在短期内未出现免疫排斥反应。在他们的研究基础上, 各移植中心开始关注这一现象。目前临床研究认可的免疫耐受是指免疫系统成熟的受者在没有免疫抑制剂维持下, 未产生对供者器官移植免疫攻击的状态; 而当移植受者仅在低剂量免疫抑制剂维持治疗下, 即可避免排斥反应和慢性移植失功的状态称为部分免疫耐受。在过去 20 年间全世界各移植中心均有免疫耐受现象的报道, Devlin 等<sup>[1]</sup>在 90 年代的同期研究中发现约 20% 的肝移植受者可彻底停用免疫抑制剂, 而没有完全停药的移植受者中也有部分受者可以降低免疫抑制剂的用量<sup>[1]</sup>。2012 年, Feng 等<sup>[2]</sup>尝试了对 20 例儿童活体肝移植术后情况稳定的受者逐步进行免疫抑制剂的停药试验, 高达 60% 的病例最终完全停药, 达到免疫耐受的状态。而术后停药时机越晚, 达到免疫耐受状态的可能性越高。另一项关于 102 例成人肝移植的国际多中心研究结果表明, 41.8% 的随访超过 5 年的移植受者成功停用所有免疫抑制剂, 而 de la Garza 等<sup>[3]</sup>的关于成人肝移植报道中更是高达 63% 的移植受者成功停用了免疫抑制剂。越来越多的研究数据表明, 在肝移植受者中, 能够达到免疫耐受状态的比例可能远远高于我们的原有预期<sup>[4]</sup>。可以预见, 有计划地、主动地诱导临床免疫耐受未来是可实现的。

## 2 免疫耐受的诱导和维持需要多个免疫细胞亚群参与

肝脏作为一个免疫调节器官或者免疫特惠器官, 更容易出现免疫耐受, 而其富含的大量免疫细胞可能参与并诱导了这一现象<sup>[5]</sup>。因此, 深入了解肝脏免疫细胞的作用, 为诱导临床免疫耐受起到助力作用。

### 2.1 肝窦内皮细胞

肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cell, LSEC) 是肝脏内广泛存在的一类非实质细胞, 通过表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I、MHC II、共刺激分子 (CD80

和 CD86) 和细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM) 等, 将抗原提呈给 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 并且能阻止初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞向辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 分化<sup>[6]</sup>; 另一方面, 在与同源性 T 细胞接触中, LSEC 能增加表达程序性死亡因子配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), 进而抑制 T 细胞的活化, 促使 T 细胞的耐受<sup>[7]</sup>。

### 2.2 枯否细胞及自然杀伤细胞

枯否细胞 (Kupffer cell, KC) 存在肝血窦间隙内, 占人体巨噬细胞 50% 以上。其主要作用是捕获和清除微生物及病原菌; 作为抗原提呈细胞可提高 MHC I、MHC II 的表达。研究发现, KC 能通过 Fas/FasL 途径识别迁移至肝脏的受者 T 细胞并与其相互作用, 从而诱导 T 细胞凋亡<sup>[8]</sup>。在脂多糖的刺激因素下, KC 还能分泌一些抑制性细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-10, 以利于诱导免疫耐受。而一旦清除 KC 后, 则会导致调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分泌 IL-10 的水平大幅下降。

在肝移植术后, 受者来源的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞会定植在供者肝脏上, 分泌大量的干扰素 (interferon, IFN), 一旦消耗或减低 NK 细胞或者 IFN, 则会明显提高移植肝脏的存活率。除此之外, 在肝移植免疫耐受受者体内发现高表达的 13 种基因同时也在 NK 细胞内高表达, 验证了其免疫耐受有一定的联系<sup>[9]</sup>。

### 2.3 肝星状细胞及髓源性抑制细胞

肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 在肝脏内的主要功能是诱导肝脏纤维化, 但目前研究发现其还具有一定的免疫调节作用。将 HSC 与胰岛细胞联合移植时, 能有效保护胰岛细胞不被排斥, 主要是通过诱导效应性 T 细胞凋亡并且选择性扩增 Treg 实现的。而对 T 细胞的抑制和 Treg 扩增并不是由 HSC 直接产生, 而是其通过诱导髓源性抑制细胞 (myeloid derived suppressor cell, MDSC) 的产生间接发挥了免疫调节作用<sup>[10]</sup>, 并最终诱导了肝脏的免疫耐受。

### 2.4 树突状细胞

在肝脏抗原提呈的过程中, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 同样因其表面显著表达 MHC 分子、共刺激分子和 ICAM 等, 成为导致移植排斥反应的关键环节之一。按成熟度将其分为成熟 DC (mature DC, mDC) 和未成熟 DC (immature DC, imDC)。在 imDC 表面的黏附分子和共刺激分子会呈现明显低表

达,进而介导免疫耐受现象。这种影响可能是由于 imDC 能诱导 T 细胞无能,调节 Th 1/Th 2 比例,有利于减轻移植物的急性排斥反应<sup>[11]</sup>;介导 T 细胞克隆清除/克隆无反应;通过诱导 Treg 细胞介导免疫耐受。因而关于 DC 的研究主要是维持其未成熟状态进而诱导供者特异性免疫耐受的状态。

## 2.5 调节性 T 细胞

Treg 是另一类维持机体免疫平衡的重要免疫细胞,分为 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>Treg 两类,而其中研究最多的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 在诱导和维持肝移植后免疫耐受中起着重要的作用<sup>[12-13]</sup>。首先,CD4<sup>+</sup>Treg 会持续性高表达细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen, CTLA)-4 (CD152),与初始 T 细胞表面的 CD28 分子竞争性地结合别藻蓝蛋白 (allophycocyanin, APC) 表面的 B7 分子,从而减弱甚至阻断 T 细胞活化的信号。其次,CD4<sup>+</sup>Treg 细胞可通过分泌转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、IL-10 和 IL-35 等细胞因子抑制排斥反应<sup>[14]</sup>。除此之外,CD4<sup>+</sup>Treg 还可以持续表达高亲和力的 IL-2 受体,消耗周围环境中效应性 T 细胞赖以生存的 IL-2,从而诱导效应性 T 细胞凋亡。

另一类 CD8<sup>+</sup>Treg 因其起源不同分为来自胸腺的自然型 CD8<sup>+</sup>Treg (naturally Treg, nTreg) 和在外周血中经诱导转化的诱导型 CD8<sup>+</sup>Treg (induced Treg, iTreg)。CD8<sup>+</sup>Treg 通过不同的机制介导免疫调节反应,包括释放非特异性的细胞因子、细胞接触机制及特异性杀伤机制等。在同种异体抗原刺激下髓源性 DC 及 TGF- $\beta$  诱导的 CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>Treg 可分泌的 IFN- $\gamma$  和 IL-6,并与效应性 T 细胞接触,通过细胞毒作用抑制其增殖。此外 CD8<sup>+</sup>Treg 还可通过 IL-10、TGF- $\beta$ 、肾上腺皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体及 CTLA-4 发挥部分免疫抑制作用。在诱导排斥的肝移植模型中,研究发现 CD8<sup>+</sup>Treg 在局部组织中所占的比例甚至要比 CD4<sup>+</sup>Treg 高,也验证了其在参与诱导免疫耐受过程中起到更为关键的作用。

## 3 免疫耐受的相关诱导方案需要个体化制定

近 20 年间,免疫抑制剂的不研发升级明显改善移植受者术后的生存状况。目前临床上常用的术后免疫抑制方案有:(1)钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI),代表药物有环孢素 (cyclosporin,

CsA) 和他克莫司 (tacrolimus, FK506),两者作用机制相似,是目前肝移植术后的最重要的免疫抑制剂;(2)哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂,其代表药物有西罗莫司和依维莫司,与 FK506 和 CsA 相比,其优势在于对肾脏的毒性更低和具有一定的抗肿瘤作用,有时临床上也会在一些不能耐受 CNI、急性排斥反应激素冲击治疗无效及发生慢性排斥反应时作为转换药物使用;(3)抗代谢药物,如硫唑嘌呤和霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA),其优点主要在于低肾毒性和低神经毒性,一般作为辅助用药;(4)糖皮质激素类药物,此类药物曾是核心免疫抑制剂,近年来则充满争议,越来越多的中心已采取无激素方案,并证实可行<sup>[15]</sup>;(5)生物抗体制剂,包括单克隆抗体 (巴利昔单抗和达利珠单抗) 和多克隆抗体 (抗淋巴细胞球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白) 等。目前经典的肝移植术后免疫抑制策略仍是以 CNI 类为主,辅以 MPA 类和糖皮质激素<sup>[16]</sup>。较之传统的三联用药,无激素方案和早期激素撤离方案也被广泛接受和应用,逐步减少和限制过度用药成为了新的治疗趋势<sup>[17]</sup>。

一些新型免疫调节治疗的方法逐渐成为了传统免疫抑制疗法的替代方案。其中,现在用于临床开展的 3 种相对成型的方案包括:(1)利用间充质基质细胞;(2)诱导混合嵌合体;(3)调节细胞的过继回输<sup>[18]</sup>。其中混合嵌合体的诱导是通过肝移植的同时输注供者造血干细胞以达到一种相对无免疫抑制剂的免疫耐受状态。目前这种方案相对安全,暂未出现移植植物抗宿主等报道,目前报道的最长不需服用免疫抑制剂的时间可达 5 年。

另外一种替代治疗方案是输注调节性细胞,主要指 Treg、耐受性巨噬细胞以及 DC。2010 年 Li 等<sup>[19]</sup>通过过继回输 CD8<sup>+</sup>Treg,提出重塑受体免疫调节机制,诱导免疫耐受的理念,并在大鼠的心脏移植模型中进行了验证。此后,一个关于输注 Treg 的临床研究发现,在 10 例肝移植受者术后输注 Treg,其中 7 例受者从 3 个月开始逐步减少免疫抑制剂的使用,并在 6 个月后成功停药,持续至今已 33 个月<sup>[20]</sup>。而 DC 在诱导移植免疫耐受的研究主要通过采用供者 imDC 输注给受者诱导移植免疫耐受或者用受者 imDC 负载供者抗原后回输给受者诱导移植免疫耐受。然而,无论是经典治疗策略还是逐渐撤离免疫抑制剂或使用基于细胞疗法主动诱导免疫耐受,在移植受者中并



不能完全起效,这可能是由于免疫耐受过程中涉及多种免疫机制,并且个体免疫状态也存在差异性。在未来免疫耐受的研究中,应该在细胞水平上不断努力,而介导供者特异性的调节性细胞仍然是其中一个重点研究方向。

#### 4 寻找合理免疫状态的相关监测指标是诱导移植后免疫耐受过程的保障

除了机制和药物的研究外,科研学者还期望从出现免疫耐受的移植受者中寻找出稳定的监测指标,以便于移植科医师寻找更为稳定和安全的免疫耐受评估方案。既往研究发现,肝移植术后免疫耐受者外周血中的 Treg、DC、 $\gamma\delta$  T 淋巴细胞等均明显升高<sup>[21]</sup>,预示着这些细胞可作为免疫功能监测的指标。Ruiz 等<sup>[22]</sup>研究发现 Torque Teno 病毒(一种广泛存在于人类的病毒)可用于肝移植术后早期免疫抑制状态的监测。而 ImmunKnow 作为美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FAD)批准的唯一移植术后免疫监测方法,经过多年的验证,发现其并不能完全监测移植术后受者的免疫状态。不同淋巴细胞亚群参与了免疫调节和免疫抑制过程中,淋巴细胞亚群的监测,应该是移植术后免疫状态监测的主要方法。一些中心已经在进行常规的监测,但个别的淋巴细胞亚群和整体的免疫状态之间,还是缺少必然的内在逻辑联系<sup>[23]</sup>。因此,我们需要一个全面的有内在逻辑性的淋巴细胞亚群分析监测方法来指导移植术后的免疫药物管理和免疫状态监测。笔者所在的移植中心针对肝移植受者的外周血淋巴细胞亚群进行了监测,设计了通过免疫预警层面(抗原提呈细胞层面)结合非特异免疫系统(NK、NKT 细胞层面)、细胞免疫(T 细胞层面)和体液免疫系统(B 细胞层面)等层面进行综合分析。具体通过抽取肝移植受者 5 mL 外周血,利用流式细胞仪分析 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等 30 个淋巴细胞亚群指标,经过综合评估,计算出每例特定患者的免疫量化评分,从而全面且客观地了解免疫系统状态。进而建立了相对全面的免疫状态分析体系(mingdao immune cell analysis, MICA)和免疫量化评分标准(mingdao immune system score, MISS),用免疫状态分析和免疫评分指导手术后药物管理,及早个体化地减少免疫抑制剂用量,希望能够为未来临床诱导免疫耐受提供有力的监测手段。在此基础上联合一些其它研究中心的潜在免疫耐受监测

手段,通过前瞻性、多中心的临床研究可以进一步验证其临床应用的有效性,更好地监测移植受者术后免疫耐受状态。

#### 5 结语

器官移植术后免疫耐受状态仍然是目前所有移植科医师追求的最终目标。然而如何筛选潜在的免疫耐受者,如何制定诱导策略,包括如何监测免疫耐受状态,在合适的时机逐步降低甚至停用免疫抑制剂,为所有受者制定适合个体的方案仍是今后研究的热点和方向。

#### 参考文献:

- [1] DEVLIN J, DOHERTY D, THOMSON L, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 1998, 27(4):926-933.
- [2] FENG S, EKONG UD, LOBRITTO SJ, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants[J]. *JAMA*, 2012, 307(3):283-293. DOI: 10.1001/jama.2011.2014.
- [3] DE LA GARZA RG, SAROBE P, MERINO J, et al. Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(9):937-944. DOI: 10.1002/lt.23686.
- [4] BRANCO JC, MORBEY A, MARTINS A, et al. Tolerance after liver transplantation: where are we?[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(9):1303-1304. DOI: 10.1002/lt.25294.
- [5] DEMETRIS AJ, BELLAMY CO, GANDHI CR, et al. Functional immune anatomy of the liver-as an allograft[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(6):1653-1680. DOI: 10.1111/ajt.13749.
- [6] NEUMANN K, RUDOLPH C, NEUMANN C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells induce immunosuppressive IL-10-producing Th1 cells via the Notch pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(7):2008-2016. DOI: 10.1002/eji.201445346.
- [7] CHEN Y, XIE C, ZHENG X, et al. LIN28/let-7/PD-L1 pathway as a target for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(3):487-497. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0331.
- [8] KARIMI MH, GERAMIZADEH B, MALEK-HOSSEINI SA. Tolerance induction in liver[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2015, 6(2):45-54.

- [9] LI L, WOZNIAK LJ, RODDER S, et al. A common peripheral blood gene set for diagnosis of operational tolerance in pediatric and adult liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(5):1218-1228. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03928.x.
- [10] HIGASHI T, FRIEDMAN SL, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [11] THOMSON AW, EZZELARAB MB. Regulatory dendritic cells: profiling, targeting, and therapeutic application[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(5):538-545. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000565.
- [12] MUCKSOVÁ J, PLACHÝ J, STANĚK O, et al. Cytokine response to the RSV antigen delivered by dendritic cell-directed vaccination in congenic chicken lines[J]. *Vet Res*, 2017, 48(1):18. DOI: 10.1186/s13567-017-0423-8.
- [13] LOTT DG, DAN O, LU L, et al. Decoy NF-kappaB fortified immature dendritic cells maintain laryngeal allograft integrity and provide enhancement of regulatory T cells[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(1):44-52. DOI: 10.1002/lary.20667.
- [14] CHATURVEDI V, COLLISON LW, GUY CS, et al. Cutting edge: human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12):6661-6666. DOI: 10.4049/jimmunol.1100315.
- [15] KNIGHT SR, MORRIS PJ. Steroid sparing protocols following nonrenal transplants; the evidence is not there. a systematic review and Meta-analysis[J]. *Transpl Int*, 2011, 24(12):1198-1207. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01335.x.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2):433-485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [17] THIERRY A, LE MEUR Y, ECOTIÈRE L, et al. Minimization of maintenance immunosuppressive therapy after renal transplantation comparing cyclosporine A/azathioprine or cyclosporine A/mycophenolate mofetil bitherapy to cyclosporine A monotherapy: a 10-year postrandomization follow-up study[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(1):23-33. DOI: 10.1111/tri.12627.
- [18] YARYGIN KN, LUPATOV AY, SUKHIKH GT. Modulation of immune responses by mesenchymal stromal cells[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 161(4):561-565. DOI: 10.1007/s10517-016-3461-8.
- [19] LI XL, MÉNORET S, BEZIE S, et al. Mechanism and localization of CD8 regulatory T cells in a heart transplant model of tolerance[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2):823-833. DOI: 10.4049/jimmunol.1000120.
- [20] 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. DOI: 10.1002/hep.8459.
- [21] ALEXOPOULOS SP, NEKRASOV V, CAO S, et al. Effects of recipient size and allograft type on pediatric liver transplantation for biliary atresia[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(2):221-233. DOI: 10.1002/lt.24675.
- [22] RUIZ P, MARTÍNEZ-PICOLA M, SANTANA M, et al. Torque teno virus is associated with the state of immune suppression early after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(2):302-310. DOI: 10.1002/lt.25374.
- [23] RODRIGO E, LÓPEZ-HOYOS M, CORRAL M, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(10):1245-1253. DOI: 10.1002/lt.23497.

( 收稿日期 : 2019-02-20 )

( 本文编辑 : 王维莘 吴秋玲 )