

三级淋巴结构在器官移植排斥反应中的现状与展望

杨麒臻¹, 王 英², 陈 乾¹, 牛玉林¹

(1. 贵州医科大学附属医院 器官移植科, 贵州 贵阳, 550000;
2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科, 贵州 贵阳, 550000)

摘 要: 器官移植后, 移植物的排斥反应是最常见的并发症之一, 无论病因如何都会对移植物产生不良损害。三级淋巴结构(TLS)于病理情况下非淋巴组织内发生。针对调节移植物排斥反应的机制鉴定和表征, 不仅能够促进人们对器官移植物的存活及预后的理解, 而且还为治疗移植物排斥反应提供了思路。

关键词: 三级淋巴结构; 器官移植; 移植物排斥反应; 发病机制

中图分类号: R 458; R 617; R 496 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)05-144-05 DOI: 10.7619/jcmp.20233263

Current status and prospects of tertiary lymphatic structures in organ transplant rejection reactions

YANG Qizhen¹, WANG Ying², CHEN Qian¹, NIU Yulin¹

(1. Department of Organ Transplantation, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000; 2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, 550000)

Abstracts: After organ transplantation, graft rejection is one of the most common complications, which will cause adverse injuries to grafts regardless of etiology. Tertiary lymphoid structures (TLS) occur in non-lymphoid tissues under pathological conditions. Identification and characterization of mechanisms regulating graft rejection can not only promote understanding of the survival and prognosis of organ grafts, but also provide ideas for treating graft rejection reaction.

Key words: tertiary lymphoid structures; organ transplantation; graft rejection reaction; pathogenesis

器官移植是终末期器官衰竭患者最有效的治疗方法^[1-2]。目前接受器官移植医疗的人群不断增加且生存率逐渐提高^[3], 这得益于手术技术层面的提高、免疫抑制剂的优化、围术期监护质量的提升、短期术后并发症发生率的降低^[4]。如何进一步防治器官移植患者的术后并发症, 提高其术后生活质量值得进一步研究。三级淋巴结构(TLS)又称为第三淋巴样器官或异位淋巴样结构, 是存在于非生理条件下的非淋巴组织中后天产生的有组织免疫细胞的聚集体, 通常情况下在炎症组织生长和发育, 例如身体处于慢性感染、身患恶性肿瘤、自身免疫系统紊乱等情况^[5-6]。除了少数例外, 肿瘤中 TLS 的存在与免疫治疗的更好预后和临床结果相关, 但是移植领域的普遍观点是, 同种异体移植中的 TLS 不利于免疫耐受

的建立^[7]。TLS 通过产生和传播局部同种免疫反应来促进移植排斥反应^[8]。研究^[9]证实, 高表达 FOXP3 的 TLS 长期存在于接受器官移植后的移植中。TLS 可以促进免疫反应的局部下调已经在多种疾病中被证实, 这表明在器官移植的受体中诱导 TLS 是有害的, 在这些环境中产生的免疫反应会清除感染、排斥或导致靶器官的自身免疫性破坏^[10]。本文围绕 TLS 在器官移植领域的现状及其对移植物功能的作用与可能机制进行概述, 现报告如下。

1 TLS 及其形成驱动力

1.1 TLS

TLS 与原发性或继发性淋巴结构或器官不同, TLS 在正常情况下不存在, 尽管在没有疾病

的情况下可以发现富含淋巴细胞的结节^[11]。但是 TLS 可能是在慢性发炎部位诱导的,例如持续性病原体感染、自身免疫性疾病、同种异体移植排斥反应和肿瘤细胞中^[12]。

TLS 的解剖结构是高度可塑性和可变的,就像其细胞组成一样,可能包括简单的淋巴细胞群或类似于次级淋巴结构(SLO)中淋巴滤泡的复杂区室结构^[13]。然而 TLS 不像 SLO 那样被纤维胶囊封装,其结构和完整性由基质细胞维持。根据特定标准,发育良好的 TLS 可以包含大量免疫细胞,只是缺乏 SLO 中存在的自然杀伤(NK)细胞,主要分为 CD3 T 细胞和滤泡 CD20 B 细胞^[14]。TLS B 细胞区域类似于淋巴结 B 细胞滤泡,具有活跃的生发中心(GC),周围则穿插着记忆 B 细胞和浆细胞的幼稚 B 细胞^[15]。重要的是,GC 的组织结构和形成取决于免疫反应的环境、阶段和部位^[16]。CD4 滤泡辅助 T 细胞属于 T 细胞区室的主要亚群,存在于 GC-B 细胞附近,并且可能参与调节 GC 发育、血浆、记忆 B 细胞分化的多个步骤。其他 T 细胞亚群包括 CD8 细胞毒性 T 细胞,其被认为是有效抗肿瘤免疫的重要组成部分;CD4⁺ T 辅助 1 细胞,可激活其他免疫细胞,如巨噬细胞、B 细胞、CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 FOXP3 细胞,这可能与抗移植免疫和患者生存率相关^[17]。

1.2 TLS 形成驱动力

在各种病因学条件下驱动 TLS 生成的确切机制,特别是器官移植中,尚不清楚。为了更好地理解 TLS 形成的过程,需要先对 SLO 的形成过程进行回顾。对产前形成 SLO 的初步理解来自淋巴毒素 α 缺陷小鼠没有淋巴结或 Peyer's 斑块^[18]。程序化 SLO 的形成涉及由小鼠和人类胚胎中造血和非淋巴基质细胞之间的相互作用引起的淋巴细胞信号激活^[18]。此外,各种分子成分,如细胞因子、趋化因子、黏附分子和存活因子,在淋巴结构的形成和定位中起关键作用^[19]。典型的 SLO,包括脾脏、淋巴结、腺样体、阑尾和黏膜相关淋巴组织(MALTs),分布在整个身体中不同的解剖位置,允许淋巴细胞处理来自各种组织的抗原呈递细胞(APC),并启动适应性免疫反应以对抗疾病^[20]。在考虑淋巴结和 Peyer 斑块的产生以及 MALTs 的出生后生成,例如支气管相关淋巴组织(BALT),假设淋巴组织的发育是连续的,从生命早期由遗传因素诱导的 SLO 开始,到后来形

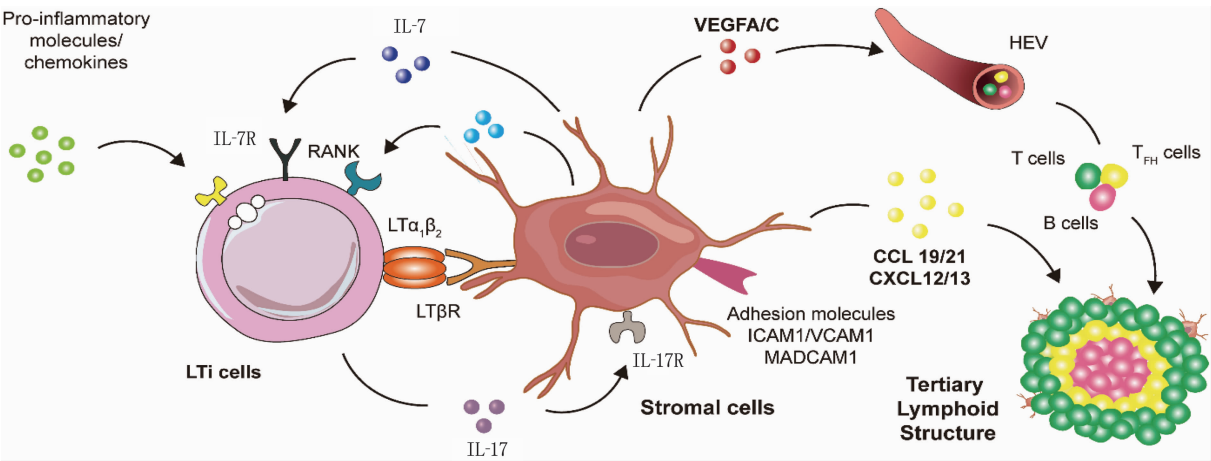
成高度诱导和短暂的淋巴结构以适应慢性炎症。因此, TLS 形成的可能解释是,持续的慢性炎症环境会增加淋巴结外播种淋巴结构的概率,导致病变部位的淋巴细胞聚集^[21],其控制 TLS 形成的细胞和分子信号如图 1 所示,促炎因子和趋化因子的局部积累促进 TLI 细胞募集到炎症部位,促进他们与基质细胞的相互作用,以启动 TLS 的发生和细胞因子及其受体的表达。当 TLI 不存在时,其他免疫细胞,如巨噬细胞、B 淋巴细胞和 Th17 细胞也可以与基质细胞相互作用诱导 TLS 的形成。虽然 SLO 通常精确出现在靶器官,但器官移植的移植物中 TLS 形成在出生后甚至是移植后随机发生,通常在非淋巴部位,并且可能因不同的移植类型而异。移植物新生的 TLS 形成相关过程的特征在慢性免疫活动的背景下与产生解剖学相似,有组织的淋巴细胞聚集体,但缺乏周围的细胞囊膜。没有细胞囊膜可能反映了 TLS 产生的方式,并且这些基质细胞和其他组织细胞填充 TLS 的顺序可能与 SLO 的时空调节不同。细胞囊膜的普遍缺失也可能对运输产生影响,允许 TLS 的细胞成分直接转移到周围组织中以发挥作用,而在淋巴结中, DC 和 T 细胞必须通过周围的髓窦迁移到实质中^[22]。

此外,不同于 SLO 的感应信号是 TLS 另一形成途径。研究^[23]对 TLS 形成的大部分知识来自自身免疫性疾病和慢性感染的转基因小鼠模型,这些模型异位表达各种趋化因子和细胞因子。因此,这些疾病模型的发现只能作为器官移植背景下 TLS 形成的假设。

2 诱导和维持 TLS 形成的机制

TLS 形成是一个动态过程,涉及广泛的生长和存活因子、细胞因子、趋化因子和产生这些物质的特定细胞。肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员主要是淋巴毒素(LT)- α 1 β 2 TNF- α 与 TLS 的发展有关,见图 1。TNF- α 和 LT α 的结合 1 β 2 对其各自的受体触发几种关键稳态趋化因子的表达^[24]。在 SLO 开发中, LT α 的表 1 β 2 在 CD3 的表面上-CD4CD45 造血淋巴组织诱导细胞可以激活淋巴组织组织组织者细胞释放稳态趋化因子,如 CCL19、CCL21、CXCL12 和 CXCL13,其调节淋巴细胞归巢和区室化^[25]。

虽然一些报告表明淋巴组织诱导细胞在诱导 TLS 中发挥作用,但这个问题仍然存在争议,许多



LTi cell: 淋巴组织诱导细胞; Th17 细胞: 分泌 IL-17 的 T 辅助细胞; LT: 淋巴毒素; RANK: 核因子- κ B 的受体激活剂; ICAM: 细胞间黏附因子 1; VCAM1: 血管黏附分子 1; VEGFC: 血管内皮生长因子; IL: 白细胞介素; CXCL13: 趋化因子配体 13; HEV: 高内皮小静脉。

图 1 TLS 形成的细胞和分子信号

研究已经确定其他细胞是这一过程的启动者。LUO R 等^[26]提出了一种可能性,即产生 IL-17 的 T 细胞而不是 LT 信号可以通过触发基质细胞产生稳态趋化因子来启动肺部淋巴新生的诱导。最近在唾液腺炎症的小鼠模型中也报道了 LT 非依赖性诱导 TLS, 在这项研究中, IL-22 可以通过促进 B 细胞化学引诱剂的表达来诱导淋巴滤泡内 B 细胞的积累和自身抗体的产生。例如, 在动脉粥样硬化病变相邻血管的外膜中存在的三级淋巴聚集体的背景下, 血管平滑肌细胞具有通过 LT β R 或 TNFR I / II 信号传导产生稳态趋化因子如 CCL21 和 CXCL13 的能力^[27]。在 CHAURIO R A 等^[28]的研究中, IL-22 分别通过唾液腺中的成纤维细胞和上皮细胞诱导 CXCL13 和 CXCL12 的产生。将野生型调节性 T 细胞注射到 CCR7 缺陷小鼠中导致其肺部 TLS 发育减少, 这表明调节性 T 细胞的 CCR7 依赖性归巢下调了这些结构的形成。

3 器官移植的受者移植物中 TLS 促进排斥反应

3.1 TLS 对动物体内移植物排斥的影响

器官移植排斥反应产生的原因之一是受者对供体特异性人类白细胞抗原 (HLA) 产生了异体免疫反应, 进一步引起移植器官损伤和衰竭^[29]。PROP J 等^[30]在大鼠同种异体肺移植排斥反应的机制研究中指出, RT1 不相容肺移植反应中移植物和受体淋巴细胞的迁移模式, 在组织学层面, 肺移植排斥反应分为潜伏期、血管期、肺泡期。在血管期的早期, 受体大鼠的淋巴细胞浸润主要是

TLS 组织的浸润, 引起局部反应。HALLORAN K 等^[31]指出在大鼠肺移植的模型中 TLS 促进了肺移植物和受体之间的相互作用, 这可能会加速移植物局部和受体淋巴器官全身排斥反应的诱导。

3.2 TLS 对实体器官移植排斥的影响

器官移植排斥反应的一个重要特点便是免疫细胞(包括浆细胞、B 细胞)的浸润。对于移植器官, 免疫浸润细胞在急性排斥反应中无法快速建立, 但在慢性排斥反应中, 可以在 TLS 中被逐步建立^[32]。移植宿体内 TLS 的启动和组织过程, B 细胞可能在其中发挥着核心作用。特别是 B 细胞可能取代表达淋巴毒素- α 1 β 2 的淋巴组织诱导细胞启动 TLS^[33]。对肾移植患者组织活检的研究^[34]表明, B 细胞是通过特定趋化因子与其受体 (CXCL10 及其受体 CXCR3、CXCL13 和 CXCR5) 等来实现的。经过慢性排斥反应的人类心脏和肾脏移植手术切除中发现了 TLS^[35], 非典型抗 HLA 抗体已被证明会对移植物的存活率产生不利影响。HEIDT S 等^[36]研究表明, CD20⁺ B 细胞在异体移植排斥反应中的存在可作为较差肾脏异体移植结果的预测指标, 因为其与移植物丢失风险的增加有关。然而, 最近有证据^[37]表明, 产生 IL-10 的 B 细胞在调节供体特异性 T 细胞反应和促进长期移植物耐受方面发挥了作用。但 ZHAO J 等^[38]报告指出, 急性排斥肾脏和心脏移植中的内皮细胞用 MECA-79 染色, 反映外周淋巴结相关蛋白的表达, 这是高内皮小静脉的特征。值得注意的是, 对于心脏来说, 这种染色的强度与排斥的严重程度相关。同样, KIM H 等^[39]发现异位淋巴组织与已故心脏移植受

者的心脏同种异体移植血管病变非常接近。总体而言,这些研究形成一种观点,即实体移植器官内 TLS 的新生形成会传导有害的局部免疫反应,从而导致排斥反应。

3.3 TLS 对造血干细胞移植排斥的影响

造血干细胞移植(HSCT)是一种高效且独特的医疗程序,用于治疗大多数血液系统恶性肿瘤^[40]。第1次同种异体移植是由 E. Donnell Thomas 于 1957 年进行的^[41]。从那时起,该领域在全球范围内发展和扩展。目前,同种异体造血干细胞移植(allo-HSCT)是广谱血液系统恶性肿瘤的唯一治疗方法,包括急性和慢性白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、淋巴瘤以及免疫或代谢紊乱。移植排斥反应是造血干细胞移植的一种鲜为人知的并发症^[42]。一项包括 9 例造血干细胞移植排斥反应患者的研究^[43]发现,相较于未发生排斥反应的患者,其趋化因子配体 5(CXCL5)及 TLS 的浸润更加显著。此外,抑制 LT β R 途径破坏 TLS 会减弱体液免疫反应,但不能阻止移植到 B12 受体后的造血干细胞移植中血管病变的发展^[44]。有趣的是,增殖的 B 细胞在这些造血干细胞移植中聚集,从而产生针对供体 MHC I 类分子的抗体。因此,靶向 TLS 可能是预防造血干细胞移植排斥的新途径。

4 靶向 TLS 治疗用于器官移植领域的展望

在肿瘤、器官移植、自身免疫疾病等许多疾病的治疗上, TLS 的相关形成机制是新的研究方向^[9]。在器官移植方面, TLS 通过与 B 细胞或幼稚 T 细胞活化等多途径来延续排斥过程^[45]。由于与外来抗原持续存在的非淋巴部位的慢性炎症反应,是有组织淋巴聚集体从头发展的先决条件,在组织和器官同种异体移植中常见这些结构也就不足为奇了。因此,需要更多的机制研究来阐明各种移植中的 TLS 在质量上如何变化以及如何调节同种免疫反应,靶向 TLS 是一种非常希望的治疗器官移植排斥的新机制,但还需要进一步研究和探索。

综上所述, TLS 在慢性发炎组织的异位部位发展,例如在自身免疫和器官同种异体移植物的排斥反应中,器官移植排斥的治疗重点是通过各种靶向免疫细胞,降低免疫细胞活性。具体而言,同种异体移植中的 TLS 不仅被视为慢性低度炎症的附带现象,相反 TLS 作为免疫反应的场

所,若存在于同种异体移植中,会对移植的组织或器官产生损害。TLS 加深了研究者对器官移植排斥反应的机制及发生模式的理解,将来靶向 TLS 的治疗势必成为终末期需行器官移植患者发生排斥时的另一种可替代的治疗选择。

参考文献

[1] VANHOLDER R, DOMÍNGUEZ-GIL B, BUSIC M, *et al.* Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(8): 554–568.

[2] DUNETON C, WINTERBERG P D, FORD M L. Activation and regulation of alloreactive T cell immunity in solid organ transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 663–676.

[3] PELOSO A, MOECKLI B, DELAUNE V, *et al.* Artificial intelligence: present and future potential for solid organ transplantation[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10640.

[4] BOTTOMLEY M J, BROOK M O, SHANKAR S, *et al.* Towards regulatory cellular therapies in solid organ transplantation[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(1): 8–21.

[5] SCHUMACHER T N, THOMMEN D S. Tertiary lymphoid structures in cancer[J]. *Science*, 2022, 375(6576): eabf9419.

[6] MUNOZ-ERAZO L, RHODES J L, MARION V C, *et al.* Tertiary lymphoid structures in cancer - considerations for patient prognosis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 570–575.

[7] BERY A I, SHEPHERD H M, LI W J, *et al.* Role of tertiary lymphoid organs in the regulation of immune responses in the periphery[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 359.

[8] KOENIG A, THAUNAT O. Lymphoid Neogenesis and tertiary lymphoid organs in transplanted organs[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 646.

[9] HSIAO H M, LI W, GELMAN A E, *et al.* The role of lymphoid Neogenesis in allografts[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(4): 1079–1085.

[10] FRIDMAN W H, MEYLAN M, PETITPREZ F, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441–457.

[11] SAUTÈS-FRIDMAN C, PETITPREZ F, CALDERARO J, *et al.* Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 307–325.

[12] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561–565.

[13] ARROZ-MADEIRA S, BEKKHUS T, ULVMAR M H, *et al.* Lessons of vascular specialization from secondary lymphoid organ lymphatic endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2023, 132(9): 1203–1225.

[14] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549–555.

[15] OVERACRE-DELCOFFE A E, BUMGARNER H J, CILLO A R, *et al.* Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal

- cancer[J]. *Immunity*, 2021, 54(12): 2812–2824. e4.
- [16] HOREWEG N, WORKEL H H, LOIERO D, *et al.* Tertiary lymphoid structures critical for prognosis in endometrial cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1373.
- [17] CRAVEDI P, LI X C. Control of tertiary lymphoid tissue revealed[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1509.
- [18] BERTELOOT L, MOLINA T J, BRUNEAU J, *et al.* Alternative pathways for the development of lymphoid structures in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(29): e2108082118.
- [19] JACQUELOT N, TELLIER J, SL N, *et al.* Tertiary lymphoid structures and B lymphocytes in cancer prognosis and response to immunotherapies[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1900508.
- [20] DRAYTON D L, LIAO S, MOUNZER R H, *et al.* Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(4): 344–353.
- [21] BAR-EPHRAÏM Y E, MEBIUS R E. Innate lymphoid cells in secondary lymphoid organs[J]. *Immunol Rev*, 2016, 271(1): 185–199.
- [22] ROSALES I A, YANG C, FARKASH E A, *et al.* Novel intra-graft regulatory lymphoid structures in kidney allograft tolerance[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(3): 705–716.
- [23] ALSUGHAYYIR J, PETTIGREW G J, MOTALLEBZADEH R. Spoiling for a fight: B lymphocytes As initiator and effector populations within tertiary lymphoid organs in autoimmunity and transplantation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1639.
- [24] CZEPIELEWSKI R S, ERLICH E C, ONUFER E J, *et al.* Ileitis-associated tertiary lymphoid organs arise at lymphatic valves and impede mesenteric lymph flow in response to tumor necrosis factor[J]. *Immunity*, 2021, 54(12): 2795–2811. e9.
- [25] CHEN J, LIU K, LUO Y K, *et al.* Single-cell profiling of tumor immune microenvironment reveals immune irresponsiveness in gastric signet-ring cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(1): 88–103.
- [26] LUO R, CHENG Y C, CHANG D, *et al.* Tertiary lymphoid organs are associated with the progression of kidney damage and regulated by interleukin-17A[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 117–131.
- [27] CONLON T M, JOHN-SCHUSTER G, HEIDE D, *et al.* Inhibition of LT β R signalling activates WNT-induced regeneration in lung[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 151–156.
- [28] CHAURIO R A, ANADON C M, LEE COSTICH T, *et al.* TGF- β -mediated silencing of genomic organizer SATB1 promotes Tfh cell differentiation and formation of intra-tumoral tertiary lymphoid structures[J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 115–128. e9.
- [29] MONTGOMERY R A, TATAPUDI V S, LEFFELL M S, *et al.* HLA in transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9): 558–570.
- [30] PROP J, WILDEVUUR C R, NIEUWENHUIS P. Lung allograft rejection in the rat. II. Specific immunological properties of lung grafts[J]. *Transplantation*, 1985, 40(2): 126–131.
- [31] HALLORAN K, PARKES M D, TIMOFTE I, *et al.* Molecular T-cell mediated rejection in transbronchial and mucosal lung transplant biopsies is associated with future risk of graft loss[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(12): 1327–1337.
- [32] CORSIERO E, DELVECCHIO F R, BOMBARDIERI M, *et al.* B cells in the formation of tertiary lymphoid organs in autoimmunity, transplantation and tumorigenesis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 57: 46–52.
- [33] HAN B, FRANCIPANE M G, CHEIKHI A, *et al.* Fat-associated lymphoid clusters as expandable niches for ectopic liver development[J]. *Hepatology*, 2022, 76(2): 357–371.
- [34] KWAK M, ERDAG G, LEICK K M, *et al.* Associations of immune cell homing gene signatures and infiltrates of lymphocyte subsets in human melanomas: discordance with CD163⁺ myeloid cell infiltrates[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 371.
- [35] 姜英, 王业华, 贾筱琴, 等. 外周血淋巴细胞 FasL 在大鼠肾移植急性排斥的表达及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2005, 9(9): 71–74, 82.
- [36] HEIDT S, VERGUNST M, ANHOLTS J D H, *et al.* Presence of intra-graft B cells during acute renal allograft rejection is accompanied by changes in peripheral blood B cell subsets[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(3): 403–414.
- [37] KONG G C, CHEN Y Q, LIU Z T, *et al.* Adenovirus-IL-10 relieves chronic rejection after mouse heart transplantation by inhibiting miR-155 and activating SOCS5[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(2): 172–185.
- [38] ZHAO J, JUNG S, LI X F, *et al.* Delivery of costimulatory blockade to lymph nodes promotes transplant acceptance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(24): e159672.
- [39] KIM H, CHEE H K, YANG J, *et al.* Outcomes of alpha 1, 3-GT-knockout porcine heart transplants into a preclinical nonhuman primate model[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(8): 3085–3091.
- [40] MERI S, BUNJES D, COFIELL R, *et al.* The role of complement in HSCT-TMA: basic science to clinical practice[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 3896–3915.
- [41] OHMOTO A, FUJI S, SHULTES K C, *et al.* Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(6): 874–880.
- [42] HISKEY L, MADIGAN T, RISTAGNO E H, *et al.* Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: a review[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1039938.
- [43] QIN Y Z, CHEN Y, XU L P, *et al.* Outcome and minimal residual disease monitoring in patients with t(16; 21) acute myelogenous leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(1): 163–168.
- [44] DATTA R R, SCHRAN S, PERSA O D, *et al.* Post-transplant malignancies show reduced T-cell abundance and tertiary lymphoid structures as correlates of impaired cancer immunosurveillance[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1712–1723.
- [45] OHM B, JUNGRAITHMAYR W. B cell immunity in lung transplant rejection - effector mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845867.