

肾移植前后群体反应性抗体变化与急性排斥反应*

张鹏, 马麟麟, 张小东, 王勇, 王玮, 胡小朋, 尹航

Changes of panel reactive antibody after kidney transplantation and acute rejection

Zhang Peng, Ma Lin-lin, Zhang Xiao-dong, Wang Yong, Wang Wei, Hu Xiao-peng, Yin Hang

Abstract

OBJECTIVE: Panel reactive antibody (PRA) can induce acute rejection following kidney transplantation, however, it is poorly understood which PRA is more associated with rejection. Therefore, the aim of this study is to analyze the correlation between PRA and rejection by observing the change of PRA I and PRA II prior to and after the kidney transplantation.

METHODS: Levels of PRA I and PRA II were observed in 100 patients received kidney transplantation at the Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to the Capital Medical University. During these 100 patients, 18 patients had PRA changes after operation. The relationship between PRA changes after kidney transplantation and acute rejection were analyzed.

RESULTS: Totally 18 patients were included in the final analysis. Nine of them occurred acute rejection with obviously increased PRA II ($P=0.040$), however, the PRA I had no significant changes ($P=0.707$). The changes of PRA I and PRA II had no significance in the remaining 9 patients prior to and after kidney transplantation. The overall level of PRA increased in 7 patients, in 5 patients with increased PRA II, 4 patients suffered acute rejection, 1 of which was renal allograft failure; 2 cases with PRA I increasing did not occur acute rejection. The overall level of PRA declined in 11 patients, including 5 patients with PRA II decreased, 1 patient occurred acute rejection; 4 patients in 6 patients with PRA I declined suffered acute rejection.

CONCLUSIONS: The increased PRA II after transplantation easily result in acute rejection, which has definite correlation to acute rejection, however, the PRA I changes has no impact on acute rejection.

Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100020, China

Zhang Peng★, Master, Attending physician, Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100020, China seabottlezp@sina.com

Zhang P, Ma LL, Zhang XD, Wang Y, Wang W, Hu XP, Yin H. Changes of panel reactive antibody after kidney transplantation and acute rejection. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(5): 891-894. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Received:2009-07-01 Accepted:2009-09-16

摘要

目的: 群体反应性抗体可诱导肾移植后急性排斥反应的发生, 但群体反应性 I、II 类抗体哪一种同排斥反应关系更密切, 目前国内报道较少。观察肾移植前后群体反应性 I、II 类抗体变化, 分析不同抗体变化与排斥反应的关系。

方法: 选择 2008-01/12 于北京朝阳医院泌尿外科施行肾移植 100 例患者中移植前后群体反应性 I、II 类抗体水平发生变化 18 例。通过秩和检验统计移植前后群体反应性 I、II 类抗体水平变化, 分析抗体变化同移植后急性排斥反应之间的关系。

结果: 18 例患者均进入结果分析。18 例中 9 例发生急性排斥反应, 移植后群体反应性 II 类抗体水平较移植前显著升高 ($P=0.04$), 群体反应性 I 类抗体水平无明显变化 ($P=0.707$); 9 例未发生急性排斥反应患者其移植前后群体反应性 I、II 类抗体水平变化均无显著性意义。移植后群体反应性抗体总体水平升高者 7 例, 其中以群体反应性 II 类抗体升高为主 5 例, 发生急性排斥反应 4 例, 该 4 例患者中 1 例因急性排斥反应导致移植肾丢失; 以群体反应性 I 类抗体升高为主 2 例均未发生急性排斥反应。移植后群体反应性抗体总体降低 11 例, 以群体反应性 II 类抗体降低为主 5 例, 发生急性排斥反应 1 例; 以群体反应性 I 类抗体降低为主 6 例, 发生急性排斥反应 4 例。

结论: 群体反应性 II 类抗体升高易导致急性排斥反应, 移植后群体反应性 II 类抗体升高与急性排斥反应有明确的相关性, 与群体反应性 I 类抗体水平变化无关。

关键词: 群体反应性 I 类抗体; 群体反应性 II 类抗体; 急性排斥反应; 肾移植

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.031

首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科, 北京市 100020

张鹏★, 男, 1976 年生, 河北省容城市人, 汉族, 2002 年首都医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事肾移植, 尿流动力学研究。 seabottlezp@sina.com

中图分类号:R617
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)05-00891-04

张鹏, 马麟麟, 张小东, 王勇, 王玮, 胡小朋, 尹航. 肾移植前后群体反应性抗体变化与急性排斥反应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5):897-894. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

收稿日期: 2009-07-01
修回日期: 2009-09-16
(20090803010/
GW · Z)

0 引言

群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)是一种针对人类白细胞抗原的免疫球蛋白,对带有相应人类白细胞抗原的有核细胞产生杀伤作用,导致严重的排斥反应,甚至移植丢失。目前由于供体来源不足,患者在等待移植过程中,由于接受透析、输血等治疗易成为致敏状态。移植前存在群体反应性抗体的患者为高致敏状态。文献报道,移植前致敏是影响移植预后的的重要因素,宿主预先致敏可导致移植功能延迟恢复和急性排斥反应^[1-2]。移植前PRA水平越高,移植后排斥反应发生率越高,移植预后越差^[2-4]。移植后,患者体内会生成供体特异性的抗HLA抗体,可诱导急性排斥反应的发生并影响其预后^[5-6]。目前国内在移植前高PRA导致移植后移植成功率降低、如何减少移植前PRA水平及在移植后预防严重并发症方面有较多报告^[7-8]。但PRA分为I类和II类抗体,究竟PRA I类、II类抗体中哪一种变化同移植后排斥反应更密切国内文献报道较少。2008-01/12首都医科大学附属北京朝阳医院共行100例同种异体肾移植,所有患者均行移植前后PRA检查,其中18例移植前后PRA水平发生变化。作者统计该18例患者临床资料,分析PRA水平变化同移植后急性排斥反应之间的关系。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2008-01/12在北京朝阳医院泌尿外科完成。

对象: 选择2008-01/12施行肾移植患者100例。

纳入标准: 行移植前后淋巴毒、群体反应性抗体检查,群体反应性抗体水平发生变化患者。100例患者中移植前后PRA I类和II类抗体水平发生变化者18例,其余病例移植前后群体反应性抗体总体及分类水平均为阴性。纳入18例患者,男11例,女7例,年龄27~59岁,平均43.9岁,其中4例为2次肾移植患者(男2例,女2例),1例为3次肾移植女性患者。18例患者淋巴毒检查阴性12例,0~10% 4例, > 10% 2例。

排除标准: 移植前存在急性感染、明显心肺功能不全,肿瘤,凝血功能异常等严重影响手术成功率者。

方法:

PRA检测及判断: 所有患者移植前均行PRA检查。移植后无临床可疑排斥反应发生者移植后14 d复查PRA,移植后临床出现或怀疑存在急性排斥反应,立即复查PRA。采用购自美国One Lambda公司的莱姆德淋巴细胞板,采用酶联免疫吸附(ELISA)方法进行PRA测定,

并进行PRA I类和II类抗体的标准分类,PRA < 10%为无致敏,PRA 10%~40%为轻度致敏,PRA > 40%为高度致敏。

免疫方案: 移植当天给予环孢素或他克莫司、吗替麦考酚酯免疫诱导,术中予以环磷酰胺、甲基泼尼松龙(常规冲击)治疗。移植后起始免疫抑制剂方案为环孢素A+吗替麦考酚酯+泼尼松龙者14例,他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松龙 2例,他克莫司+硫唑嘌呤+泼尼松龙1例,环孢素A+硫唑嘌呤+泼尼松龙1例。应用抗体诱导治疗12例,其中应用抗淋巴细胞球蛋白6例,应用抗胸腺淋巴细胞球蛋白4例,应用巴利昔单抗(舒莱)2例,未使用抗体诱导治疗者6例。

急性排斥反应临床诊断标准: 参照夏穗生^[9]主编《临床移植医学》,出现体温突然升高,尿量减少,移植肾肿大、质硬、压痛,血压升高,心肌酶升高,全身乏力等症。

主要观察指标: 主要观察手术前后的PRA结果及其变化(包括:PRA I类和II类)同移植后发生急性排斥反应之间的关系。

设计、实施、评估者: 设计、实施和评估者均为第一作者。

统计学分析: 应用SPSS 10.0统计学软件,对18例患者数据进行正态分析,显示数据不符合正态分布($P < 0.05$),因此对移植前后PRA I类和II类抗体水平分别进行秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。统计学处理由第一作者完成。

2 结果

2.1 参与者数量分析 18例患者均进入结果分析。

2.2 急性排斥反应发生及与PRA I、II类变化的关系 18例患者中9例未发生急性排斥反应,移植后14 d复查PRA,此9例移植后肾功能全部恢复;另外9例移植后4~12 d(平均8.6 d)发生急性排斥反应,符合急性排斥反应临床诊断标准^[9],急性排斥反应急性期后、移植肾水肿不明显时,7例行移植肾穿刺活检,病理证实为急性排斥反应,无超急性排斥反应和加速性排斥反应发生,此9例移植后复查PRA时间为5~12 d(平均9.1 d)。9例发生急性排斥反应患者中,1例肾功能未恢复,恢复透析治疗;8例经综合治疗后肾功能恢复。发生急性排斥反应9例患者移植后PRA II类抗体较有明显升高($P = 0.04$),见表1。

移植前后PRA I类抗体水平变化差异无显著性意义。9例无急性排斥反应患者移植前后PRA I、II类抗体水平变化差异均无显著性意义。说明移植后急性排斥反应发生与否同移植后PRA II类抗体水平明显升高关系更密切,而同PRA I类抗体水平变化无关。

表1 移植前后PRA I、II类抗体统计学数据
Table 1 Statistical analysis of pre/post-operation panel reactive antibody (PRA) I and PRA II antibody ($\bar{x}\pm s$, %)

Item	n	Pre-op PRA I	Pre-op PRA II	Post-op PRA I
Total	18	14.10±19.60	6.01±9.40	21.10±24.70
AR(+)	9	22.07±17.64	4.63±3.36	27.24±26.10
AR(-)	9	6.18±8.02	7.40±6.36	15.08±10.84

Item	n	Post-op PRA II	$P_{\text{pre-post PRA I}}$	$P_{\text{pre-post PRA II}}$
Total	18	20.80±13.20	0.337	0.092
AR(+)	9	33.28±23.42	0.707	0.040
AR(-)	9	8.33±6.66	0.189	0.906

Pre-op: pre-operation; post-op: post-operation

2.3 急性排斥反应与移植后PRA变化趋势的关系 所有18例患者中, 移植后PRA I类、II类抗体较移植前升高者7例, 以PRA II类抗体升高为主5例, 其中发生急性排斥反应4例(80%), 以PRA I类抗体升高为主者2例, 未发生急性排斥反应。移植后PRA I类、II类抗体较移植前降低者11例, 以PRA II类抗体降低为主5例, 其中1例发生急性排斥反应(20%), 以PRA I类抗体降低为主6例, 其中发生急性排斥反应4例(67%)。以上数据说明移植后PRA抗体水平升高者中, 以PRA II类升高为主的易发生排斥反应; 而移植后PRA抗体水平降低者中, 以PRA II类减低为主的不易发生排斥反应。

3 讨论

随着肾移植工作的普及和发展, 预致敏肾移植受者的增加已成为影响肾移植成功的重要因素^[10-12]。目前, 国际上普遍采用PRA水平来评估肾移植受者是否处于预致敏状态。器官共享联合网把PRA作为影响移植肾长期存活的5个最重要因素之一, 甚至认为比人类白细胞抗原B, DR的配型还重要^[13]。同时由于供体总体供应不够, 这就导致了很高PRA患者在等待移植过程中, 一旦遇到配型匹配较好的供体时, 选择余地较小, 只能在PRA较高的情况下行肾移植, 从而导致移植后急性排斥反应风险发生率较高。本组对100例患者进行移植前后PRA测定, 其中移植前PRA介于10%~40%之间16例, >40% 2例(其中1例为79%, 1例为59%), 总体上讲, 移植前PRA明显升高患者比例仍为少数, 且移植前PRA抗体为59%的患者移植后未发生排斥反应, 说明高PRA患者移植后不一定肯定发生排斥反应。

McKenna等^[5]认为PRA I类和II类抗体升高可诱导移植后急性排斥反应的发生, 并在血肌酐发生变化前预示慢性排斥反应的发生。Supon等^[1]报道移植前高度致敏的患者移植后随着PRA的升高, 较术前无明显致敏的患者更易发生急性或慢性排斥反应, 同时还发现移植

后PRA I类抗体升高较少见, 而PRA II类抗体升高多见, PRA II类抗体升高的25例患者中, 21例均伴有不同程度的急性排斥反应, 两类抗体均升高者5例, 其移植肾功能最终丧失, 作者认为移植后PRA II类抗体升高同急性排斥反应关系密切。近期的研究还显示: 移植后新产生的供体特异性抗体同移植后早期的排斥反应关系密切, 供体特异性抗体升高排斥反应剧烈, 移植物存活率差, 供体特异性抗体降低则排斥反应轻微, 移植物存活率高^[14-15]。本组资料显示: 发生急性排斥反应的9例患者, 移植后PRA II类抗体水平较术前显著升高($P=0.04$), 而其PRA I类抗体手术前后变化水平则无显著性意义($P=0.707$); 而未发生急性排斥反应的9例患者其手术前后PRA I、II类抗体水平变化均无统计学意义。这说明移植后PRA II类抗体升高同急性排斥反应关系密切, 与文献^[1,14-15]报道结果相同。但本组研究中对于移植后升高的PRA抗体只能分出PRA I类、II类抗体, 无法明确是受者原发存在还是新发的供体特异性抗体, 这有待今后进一步的细致分类证实。

进一步分析表明: 移植后PRA抗体总体水平升高者7例, 其中以PRA II类抗体升高为主5例, 发生急性排斥反应4例(80%), 该4例患者中1例因排斥反应导致移植肾丢失; 以PRA I类抗体升高为主的2例均无急性排斥反应发生。移植后PRA抗体总体降低11例, 其中以PRA II类抗体降低为主5例, 发生急性排斥反应1例(20%); 以PRA I类抗体降低为主6例, 发生急性排斥反应4例(67%)。以上数据表明移植后PRA II类抗体升高为主者易发生急性排斥反应, 移植后PRA II类抗体降低为主者, 不易发生急性排斥反应。

Supon等^[1]发现术后PRA II类抗体升高导致急性排斥反应高发生率, 但未必导致不可逆的肾功能损害。本实验中9例急性排斥反应患者, 尽管其PRA II类抗体移植后升高明显, 但只有1例肾功能未恢复。此例患者移植前PRA II类为0, 移植后PRA II类抗体上升至58%, 移植后第6天发生病理证实的急性排斥反应及移植物功能延迟恢复, 应用他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松龙及抗胸腺淋巴细胞球蛋白冲击治疗后无效, 最终移植物失功恢复透析。本组结果与文献报道结果相同^[1]。

对于高致敏患者, 文献报道应用抗胸腺淋巴细胞球蛋白能有效减低移植后急性排斥反应的发生率并改善其预后^[16-17]。近期文献报道: 对于移植前高致敏患者, 可采用高剂量静脉注射免疫球蛋白或低剂量静脉注射免疫球蛋白联合血浆置换减低移植前后PRA水平, 从而减少排斥反应发生率^[18-22]。本组18例中应用抗体诱导治疗12例, 其中应用抗淋巴细胞球蛋白6例, 应用抗胸腺淋巴细胞球蛋白4例, 应用巴利昔单抗(舒莱)2例, 移植前未采用静脉注射免疫球蛋白及血浆置换疗法, 经治疗后肾功能恢复17例。典型病例为: 一患者移植前PRA I,

II类抗体分别为0和8.3%; 移植后复查PRA I, II类抗体分别上升至64%和100%, 移植后第4天发生病理证实的急性排斥反应, 应用环孢素A+吗替麦考酚酯+泼尼松龙及抗胸腺淋巴细胞球蛋白冲击治疗后肾功能恢复。同文献报道结果相似^[8,16-19]。

以往的研究中对I类抗体与排斥反应的研究较多, 关于II类抗体与排斥反应关系的文章较少。本文中数据显示移植后II类抗体升高与急性排斥反应的发生有明确相关性。但是本组研究未对PRA抗体进行进一步的亚组测定, 以区分移植后升高的PRA是否为供者特异性抗体。这需要今后对PRA I、II类抗体进一步细致分类, 明确是否存在抗体特异性PRA以及PRA水平与排斥反应的关系。

4 参考文献

- [1] Supon P, Constantino D, Hao P, et al. Prevalence of donor-specific anti-HLA antibodies during episodes of renal allograft rejection. *Transplantation*. 2001; 71(4):577-580.
- [2] Arias M. Impact of the delayed graft function in hypersensitized kidney transplant patients. *Transplant Proc*.2003; 35(5): 1655-1657.
- [3] Li LY, Jiang S, Sun EW, et al. *Zhonghua Miniao Waikie Zazhi*.2000; 21(6):336-338.
李留洋, 姜松, 孙尔维, 等. 群体反应性抗体检测在肾移植中的应用[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000, 21(6):336-338.
- [4] Yu LX, Xiao LL, Fu SJ, et al. *Zhonghua Miniao Waikie Zazhi*.2000; 21(5): 277.
于立新, 萧露露, 付绍杰, 等. PRA, HLA配型技术在肾移植中的应用[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000, 21(5):277.
- [5] McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation*.2000; 69(3): 319-326.
- [6] Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, López-Hoyos M, et al. Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*.2003; 18(5):990-995.
- [7] Sun LJ, Li YJ, Mao X, et al. *Qingdao Daxue Yixueyuan Xuebao*. 2002; 38(1): 46-48.
孙立江, 李延江, 毛欣, 等. 短期应用单克隆抗体CD3预防肾移植术后早期排斥反应[J]. *青岛大学医学院学报*, 2002, 38(1):46-48.
- [8] Wang ZJ, Li JB, Wei HQ, et al. *Xibu Yixue*.2006; 18(1): 22-24.
王子究, 李静波, 韦慧卿, 等. 诱导治疗对肾移植急性排斥反应的预防作用[J]. *西部医学*, 2006, 18(1): 22-24.
- [9] Xia SS. Hangzhou: Zhejiang Science and Technology Publishing House. 1999:266-275.
夏穗生. *临床移植医学*[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999: 266-275.
- [10] Huang XE, Xia SS, Li LY, et al. Risk factors for graft survival in sensitized recipients of kidney transplantation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004; 24(2):121-125.
- [11] Liu XP, He XZ, Jiang JP, et al. *Fangshe Mianyixue Zazhi*.2004; 17(5): 393-394.
刘息平, 何小舟, 姜建平, 等. 肾移植群体反应性抗体的检测及其临床应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2004, 17(5):393-394.
- [12] Li LY, Gao W, Wang XW. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi*.1997; 18(1): 234-244.
李留洋, 高伟, 王希文. 肾移植受者致敏状态的预测及其临床意义[J]. *中华器官移植杂志*, 1997, 18(1):234-244.
- [13] Ozdemir FN, Sezer S, Akcay A, et al. Panel reactive antibody positivity and associated HLA antibodies in Turkish renal transplant candidates. *Transpl Immunol*. 2004; 12(2):185-188.
- [14] Spriewald BM, Hugo C. De novo production of donor-specific anti-HLA alloantibodies in early acute humoral renal allograft rejection. *Clin Transpl*.2006; 469-472.
- [15] Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *Am J Transplant*. 2009; 9(5):1063-1071.
- [16] Wang D, Wu WZ, Yang SL, et al. Preoperative single-bolus high-dose antithymocyte globulin as induction therapy in sensitized renal transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2006; 119(20):1683-1688.
- [17] Knight RJ, Kerman RH, Schoenberg L, et al. The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation*.2004; 78(6):904-910.
- [18] Akalin E. Posttransplant immunosuppression in highly sensitized patients. *Contrib Nephrol*.2009;162:27-34.
- [19] Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(3):421-432.
- [20] Jordan SC, Peng A, Vo AA. Therapeutic strategies in management of the highly HLA-sensitized and ABO-incompatible transplant recipients. *Contrib Nephrol*.2009; 162:13-26.
- [21] Amante AJ, Ejercito R. Management of highly sensitized patients: capitol medical center experience. *Transplant Proc*.2008; 40(7): 2274-2280.
- [22] Jordan SC, Vo A, Tyan D, et al. Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): applications in solid organ transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc*.2006; 117:199-211.

来自本文课题的更多信息一

文后思考与分析: 群体反应性抗体是一种针对人类白细胞抗原的免疫球蛋白, 其产生的原因与接触了同种异体原有关, 如: 输血、妊娠、(既往)器官移植等。它可以针对带有相应人类白细胞抗原的有核细胞产生杀伤作用; 如果这些高致敏患者接受的移植肾细胞带有与预先存在的群体反应性抗体相应的人类白细胞抗原, 则患者会发生强烈的免疫应答, 导致严重的排斥反应, 甚至移植植物丢失。群体反应性抗体分为I类和II类抗体, 目前国内较多文献对移植前高群体反应性抗体导致移植后移植成功率降低以及如何减少移植前群体反应性抗体水平, 在移植后预防严重并发症方面有较多报告, 但关于群体反应性I类和群体反应性II类抗体那种增加同移植后排斥反应更密切则文献较少, 本实验力图分析移植前后群体反应性I类和群体反应性II类抗体变化同移植发生率之间的关系, 找出那类抗体变化及变化趋势更易引起移植后排斥反应的发生, 以便更好治疗。