

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.025

群体反应性抗体对再次肾移植患者的影响研究

张 磊¹ 朱一辰 张 超 张 健 解泽林

(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科 北京 100050)

摘要 目的:研究群体反应性抗体(PRA)对再次肾移植患者移植肾长期存活和肾功能的影响。**方法:**采用美国 GTI 公司提供的 ELISA 筛选 HLA-I 类、II 类混合抗原板,对 59 例再次肾移植患者进行 PRA 检测。鉴定抗体类型采用美国 One lambda 公司鉴定抗原板(LAT.1240)。同时检测移植肾功能。**结果:**59 例再次肾移植患者中,抗体阳性患者 16 例,占 27.12%(16/59),其中抗 HLA-I 类抗体 3 例,占 5.08%(3/59),抗 HLA-II 类抗体 9 例,占 15.25%(9/59),抗 HLA-I+II 类抗体 4 例,占 6.78%(4/59)。抗体阳性与抗体阴性患者比较,肾功能下降或丧失具有显著性差异($\chi^2=33.634$, $P<0.001$)。**结论:**抗 HLA 抗体阳性是影响再次肾移植患者移植肾长期存活的重要因素。

关键词:再次肾移植;群体反应性抗体(PRA);肾功能

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6496-03

Correlation Study of Panel Reaction Antibody and the Second Renal Transplantation

ZHANG Lei, ZHU Yi-chen, ZHANG Chao, ZHANG Jian, XIE Ze-lin

(Department of urinary surgery, Beijing Friendship Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To study the influence of the panel reaction antibody on the survival of the renal transplantation and renal function of patients of second renal transplantation. **Methods:** PRA expressions in 59 cases of the second renal transplantation patients were examined using the enzyme linked Immunosorbent HLA-I, HLA-II hybrid screening antigen plate provided by the United States GTI company(LAT.1240), the renal function was also examined. **Result:** In 59 cases of second renal retransplantation patients, there were 16 cases of antibody positive patients, accounting for 27.12% (16/59), including 3 cases of anti HLA-I antibody, accounting for 5.08% (3/59), 9 cases of anti HLA-II antibody, accounting for 15.25% (9/59) and 4 cases of anti HLA-I+II antibody, accounting for 6.78% (4/59). To compare the renal function decline or loss in patients of antibody positive and antibody negative, there was significant difference ($\chi^2=33.634$, $P<0.001$). **Conclusion:** The anti HLA antibody is an important factor affecting the long-term survival of the second renal transplantation.

Key words: Second renal transplantation; Panel reaction antibody; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6496-03

前言

群体反应性抗体水平(panel reactive antibodies, PRA)是指受者体内的抗组织相容性抗原(human leucocyte antigen, HLA)抗体的水平^[1-3]。研究表明,其与移植排斥反应和存活率密切相关, PRA 水平的增高影响着移植肾的近期存活率^[4,5]。影响肾移植患者能否长期存活和术后恢复肾功能的一个重要因素是良好的组织配型,输血、妊娠、移植失败均可产生较强的抗性,不利于器官移植配型^[6,7]。因此,检测肾移植患者术前术后的 PRA 水平,可及时预测排斥(特别是体液性排斥)反应。本文旨在探讨 PRA 对再次肾移植患者移植肾长期存活和肾功能的影响,报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院 1997 年 9 月-2010 年 6 月再次肾移植患者 59 例,年龄 25-59 岁,男 45 例,女 14 例。长期处于随访中,再次检测群体反应性抗体(PRA)水平及血肌酐水平。

1.2 方法

PRA 检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)筛选 HLA I 类、II 类混合抗原板(由美国 GTI 公司提供),鉴定抗体类型采用鉴定抗原板(由美国 One lambda 公司提供, LAT 1240)。检测血肌酐水平以判断肾功能。血肌酐值标准参考的文献^[8]

1.3 抗排斥治疗

术中及术后第 1、2 天常规静脉给予甲基泼尼松龙 500 mg 及环磷酰胺 200 mg, 术后第 3 天始采用他克莫司(或 CsA)+FK506+Pred 三联口服抗排斥治疗, CsA 全血浓度 Co 维持在 200~300 ng/mL, FK506 维持在 4~32 ng/mL(TDX 法测定)。

作者简介:张磊(1974-),男,硕士,医师,从事肾脏移植、泌尿外科方面的研究, E-mail: Zhanglei225@126.com

(收稿日期:2014-05-11 接受日期:2014-06-08)

1.4 统计学分析

采用 SPSS11.5 统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组的临床基本特征比较(见表 1)

2.2 再次肾移植患者术后抗体类型和几率

在 59 例再次肾移植患者中, 抗体阳性患者 16 例, 占 27.12%(16/59), 其中抗 HLA-I 类抗体 3 例, 占 5.08%(3/59),

抗 HLA-II 类抗体 9 例, 占 15.25%(9/59), 抗 HLA-I+II 类抗体 4 例, 占 6.78%(4/59)。而占抗体阳性患者, 抗 HLA-I 类抗体为 18.75%(3/16), 抗 HLA-II 类抗体为 56.25%(9/16), 抗 HLA-I+II 类抗体为 25%(4/16)。

2.3 再次肾移植患者 PRA 阳性与性别的关系

59 例再次肾移植患者中, 抗体阳性患者 16 例, 其中男性患者 12 例, 女性 4 例。抗体阴性患者 43 例, 其中 33 例男性, 10 例女性。男性与女性在抗体阳性间的无差异($\chi^2=0.020$, $P=0.889$)。

2.4 再次肾移植患者 PRA 与肾功能比较

表 1 实验组与对照组基本临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparision of the basic clinical characteristics between two groups

指标 Indexes	例数(n) Number (n)	性别 (男 / 女, n) Gende(M/F,n)	年龄(岁) Age(years)	热缺血时间 (min) Warm ischemia time (min)	冷缺血时间 (h) Cold ischemia time(h)	随访时间(d) Follow up time(d)	免疫抑制方案(环孢素 A/ 他克莫司 + 骁悉 + 强的松 Immunosuppressive regimen(Cyclosporine A/Tacrolimus+CellCept+Prednisone)
实验组 Experimental group	16	12/4	42.62 $\pm$ 8.84	4.67 $\pm$ 1.87	8.81 $\pm$ 2.81	1273 $\pm$ 827	10/6
对照组 Control group	43	33/10	43.02 $\pm$ 12.40	5.05 $\pm$ 1.77	8.67 $\pm$ 2.32	1420 $\pm$ 956	30/13
χ^2/t	-	0.020	0.118	0.722	0.195	0.543	0.282
P	-	0.889	0.906	0.473	0.847	0.589	0.595

59 例再次肾移植患者中, 抗体阳性患者 16 例(其中有 2 例 II 类抗体阳性, 此抗体为移植患者术前已存在), 肾功能正常患者 2 例, 肾功能下降 10 例, 肾功能丧失患者 4 例; 抗体阴性患者 43 例, 肾功能正常患者 39 例, 肾功能下降患者 2 例, 肾功能丧失患者 2 例, 抗体阳性与抗体阴性患者比较, 肾功能下降或丧失具有显著性差异($\chi^2=33.634$, $P < 0.001$)。

3 讨论

群体反应性抗体(PRA)的检测在肾移植术前检测可预防移植肾的排斥反应, 而肾移植术后检测可判断体液性排斥反应, 对预测移植肾排斥反应具有重要意义, 并且对预测移植肾长期存活也具有重要意义, 因为抗体可在移植肾对移植肾损伤前几个月, 乃至几年、十几年就有一定的表现^[9-11]。因此检测 PRA 是目前判断移植肾长期存活的一项重要指标。本研究中的 59 例再次肾移植患者中, 抗体阳性患者 16 例, 占 27.12%(16/59), 其中抗 HLA-I 类抗体 3 例, 占 5.08%(3/59), 抗 HLA-II 类抗体 9 例, 占 15.25%(9/59), 抗 HLA-I+II 类抗体 4 例, 占 6.78%(4/59)。此结果与国内外报道大体相同。贾保祥等^[5]对肾移植已存活 10 年以上的 377 例患者进行了抗 HLA 抗体的研究, 结果发现 76 例患者 PRA 阳性, 其中 HLA-I 类抗体阳性患者有 4 例, 占 5.26%(4/76); HLA-II 类抗体阳性的患者有 56 例, 占 73.68%(56/76); HLA-I+II 类抗体阳性的患者有 16 例, 占 21.05%(16/76)。76 例 PRA 阳性患者中, 66 例患者肾功能下降, 占 86.84%(66/76), 其中 2 例 HLA-I 类抗体阳性, 50 例

抗 HLA-II 类抗体阳性, 14 例抗 HLA-I+II 类抗体阳性。66 例患者肾功能下降中, 7 例患者已恢复透析, 其中 5 例抗 HLA-I+II 类抗体阳性, 2 例患者抗 HLA-II 类抗体阳性。10 例患者肾功能正常, 占 13.16%(10/76)。可见, 抗 HLA 抗体影响移植肾长期存活。而一项众多中心参与的研究表明, 发现对移植植物功能良好患者的抗体阳性率也为 25%。移植后 4 年, 具有抗体的患者, 其存活率明显低于没有抗体的患者^[12-14]。一般来讲, 肾移植患者中女性患者产生的抗体几率高于男性患者, 其原因除输血外, 大多数女性患者曾妊娠或是经产妇, 接受了更多的免疫原刺激。但在再次肾移植中并没有加重女性患者产生抗体的几率, 本研究中再次肾移植男性患者和女性患者在抗体阳性间的无差异($\chi^2=0.04$, $P > 0.5$)。因此再次移植的器官对于抗体的产生强度要高于输血和妇女妊娠, 对于肾移植的女性患者, 在移植前应充分了解是否输血和妊娠^[15-17]。

在本研究中 59 例患者中仅有 6 例移植肾失去功能, 12 例肾功能下降, 肾功能正常患者 41 例, 抗体阳性与抗体阴性患者比较, 肾功能下降或丧失具有显著性差异($\chi^2=30.05$, $P < 0.001$)。可见抗体阳性对移植肾长期存活具有重要意义。Amol 等^[18]的研究结果显示, 初次肾移植和再次肾移植的 1, 5, 10, 15 年存活率无差异。同样 Arce 等^[19]对 71 例再次肾移植患者进行了研究, 结果表明再次移植物的存活率与初次移植患者无差异, 抗 HLA 抗体的产生百分比与初次移植相比增高 (17.23 $\pm$ 27.91% vs. 1.21 $\pm$ 7.43%, $P=0.001$), 但与移植植物丧失无关联($P=0.320$)。在本研究中没有进行抗供者特异性抗体(DSA)检测, 其原因为早期

肾移植受者没有完整的供受者 HLA 分型资料或部分患者抗体呈多样性,而不能正确的分析出 DSA。但是不可否认的是,DSA 在移植肾排斥中发挥重要作用,因为移植肾的排斥和长期存活与供者特异性抗体有关,抗体介导的排斥反应发生率与 DSA 的增加有关,但并不与非 DSA 的 PRA 有关^[20]。高效新型免疫抑制剂的不断应用,移植肾存活率的大幅提高,因此显现出肾移植供受者 HLA 分型不再作为重要移植的指标,但是作为再次肾移植患者仍具有重要作用,因为良好的 HLA 配型可降低抗 HLA 抗体的产生,特别是减少 DSA 的产生,对提高再次肾移植患者的长期存活率具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Mishra MN, Baliga KV. Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(3): 495-499
- [2] Resse M, Paolillo R, Casamassimi A, et al. Anti-HLA-A, -B, -DR, -DQB1 and -DQA1 antibodies reactive epitope determination with HLAMatchmaker in multipare awaiting list for heart transplant [J]. Hum Immunol, 2013, 74(8): 937-941
- [3] Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, et al. Heart transplant graft survival is improved after a reduction in panel reactive antibody activity [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(2): 555-64; discussion 564-565
- [4] 武俊杰,贾保祥,田野,等.初次等待肾移植患者产生群体反应性抗体的因素分析[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(44):8225-8228
Wu Jun-jie, Jia Bao-xiang, Tian Ye, et al. Analysis of factors inducing panel reactive antibodies in patients waiting for first kidney transplantation [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(44): 8225-8228
- [5] 贾保祥,武俊杰,田野,等.肾移植患者群体反应性抗体水平与移植肾急性排斥的关系[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(53): 10423-10426
Jia Bao-xiang, Wu Jun-jie, Tian Ye, et al. Relationship between panel reactive antibody level and renal acute rejection [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(53): 10423-10426
- [6] McMenomy T, Holland M, Meyer K. Safety and efficacy of renal transplantation following lung transplantation [J]. Chest, 2014, 145(3 Suppl):641A
- [7] Al-Mamari SA, Jourdan J, Boukaidi S, et al. Ipsilateral dual kidney transplantation: a monocentric experience about 15 cases and literature review[J]. Prog Urol, 2014, 24(2): 87-93
- [8] 贾保祥,徐秀红,田野,等.再次肾移植患者术后 PRA 与血肌酐的研究[J].河北医药, 2010, 32(5): 515-517
Jia Bao-xiang, Xu Xiu-hong, Tian Ye, et al. Study on the relationship between post-transplantation PRA and serum creatinine in secondary renal transplantation patients[J]. Hebei Medical Journal, 2010, 32(5): 515-517
- [9] Shingai M, Donau OK, Schmidt SD, et al. Most rhesus macaques infected with the CCR5-tropic SHIV (AD8) generate cross-reactive antibodies that neutralize multiple HIV-1 strains [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(48): 19769-19774
- [10] Chang D, Kobashigawa J. The use of the calculated panel-reactive antibody and virtual crossmatch in heart transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(4): 423-426
- [11] Yang XG, Lu XL, Xu LH, et al. Effect of thalassemia panel reactive antibody on proliferation and apoptosis of cord blood CD34 (+) cells [J]. Journal of Experimental Hematology, 2012, 20(1): 125-128
- [12] 李胜玲,刘国莲,程雪涛,等.蛋白支持在肾移植早期患者中的应用(附 34 例报告)[J].宁夏医学院学报, 2008, 30(3): 351-352
Li Sheng-ling, Liu Guo-lian, Cheng Xue-tao, et al. Protein support in the early in patients with renal transplantation (report of 34 cases)[J]. Journal of Ningxia Medical College, 2008, 30(3): 351-352
- [13] Martino S, Daguindau E, Ferrand C, et al. A successful renal transplantation for renal failure after dasatinib-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukaemia on nilotinib [J]. Leuk Res Rep, 2013, 2(1): 29-31
- [14] Moktefi A, De Parades V, Flé jou JF. Anal verruciform xanthoma in a transplant background for primary hyperoxaluria. Anal verruciform xanthoma after a combined hepato-renal transplantation [J]. Ann Pathol, 2013, 33(5): 335-338
- [15] Samsky MD, Patel CB, Owen A, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(6): 1230-1238
- [16] hakker HA, Chang YH, Ayub A, et al. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation [J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 2881-2886
- [17] Fraile P, Muñoz-Bellvis L, Cacharro LM, et al. Respiratory distress syndrome caused by influenza H1N1 in a patient with a simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2013, 45(9):3429-3431
- [18] Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, et al. Long-term kidney re-graft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center[J]. Transplantation, 2008, 86(8): 1084-1090
- [19] Arce J, Rosales A, Caffaratti J, et al. Renal retransplantation: risk factors and results[J]. Actas Urol Esp, 2011, 35(1): 44-50
- [20] Dunn TB, Noreen H, Gillingham K. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2011, 11(10): 2132-2143