论著

文章编号:1000-5404(2006)13-1424-03

蛋白A免疫吸附治疗高致敏肾移植受者1例报告并文献复习

陈 昊,聂海波,胡卫列,朱云松,赵永斌,张小明,肖远松 (广州军区广州总医院泌尿外科,广州军区泌尿外科研究所,510010 广州)

提 要: 目的 肾脏移植的致敏性是目前临床面临的一大难题,高致敏受者接受移植的机会大大减少,我们对1例高致敏受者肾移植围手术期采用蛋白A免疫吸附疗法配合免疫抑制治疗,观察其临床效果,结合文献评估疗效。**方法** 受者采用蛋白A免疫吸附成功进行肾移植病例,同时回顾通过国内外文献检索得到的蛋白A免疫吸附治疗肾移植高致敏受者的病例。**结果** 结合我们目前的病例,分析已被报道的66例(国内30例,国外36例)蛋白A免疫吸附治疗肾移植高致敏受者的病例,发现大部分患者采用了蛋白A免疫吸附可以明显降低IgG、IgM、IgA等,PRA从术前30%~100%降低到术后30%以下,65例成功进行了肾移植。**结论** Protein A免疫吸附可以清除体内免疫球蛋白疗效明显,结合免疫抑制治疗使肾移植高致敏受者成功接受肾移植,提高移植肾远期存活率。

关键词: 群体反应性抗体;高致敏受者;肾移植;排斥反应;免疫吸附

中图法分类号: R392.8; R617; R699.2 **文献标识码**: A

Peri-operative protein A immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients: a case report and literature review

CHEN Hao, NIE Hai-bo, HU Wei-lie, ZHU Yun-song, ZHAO Yong-bin, ZHANG Xiao-ming, XIAO Yuan-song (Department of Urology, Guangzhou General Hospital, Guangzhou Military Command Area, Guangzhou 510010, China)

Abstract: Objective Recipients with high levels of panel reactive antibodies (PRA) are at increased risk of early immunologic graft loss. We study the protein A immunoadsorption (IA) in one patient and review literatures to investigate its effect and safety. **Methods** A re-transplanted recipient was treated with protein A IA before transplantation and during the early post-transplantation period. Literatures were reviewed to evaluate the effect of this therapy. **Results** Sixty-six high levels of PRA (range 30% – 100%) recipients, after treated with IA (protein A) immediately before transplantation and during the early post-transplantation period, IgG, IgM, IgA were decreased and PRA was decreased to postoperative 30%. Sixty-five patients received a successful transplantation. **Conclusion** Protein A IA and anti-lymphocyte antibody therapy might be an effective and safe therapeutic strategy for the highly sensitized patients awaiting renal transplantation. The treatment can prevent early graft failure and increase the graft survival in the recipients.

Key words: panel reactive antibodies; hypersensitized patients; kidney transplantation; renal graft rejection; immunoadsorption

自1985年蛋白A免疫吸附疗法在瑞典进行首次临床使用以来,蛋白A免疫吸附(immunoadsorption, IA)已经在欧洲、美国、加拿大和亚洲等地进行了大量的临床试验,其安全性和有效性已得到证实,临床适应证涵盖了所有的自身免疫性疾病和原来血浆置换治疗的疾病。国内外的各大型医院也用免疫吸附针对高致敏肾移植受者进行了一系列临床试验,积累了宝贵的临床经验,但只是小样本经验,我们于2004年10月针对1例高致敏受者肾移植围手术期采用蛋白A免疫吸附疗法配合免疫抑制治疗,取得了良好的近期效果,同时综合文献复习探讨高致敏受者处理基本原则。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 有关蛋白A免疫吸附治疗肾移植高致敏受者的临床研究病例资料。

1.1.2 检索策略 计算机检索美国医学索引(MEDLINE)1966–2004年1月文献,中国生物医学文献数据库1994–2004年12月文献及手工检索卫生类核心期刊1999–2005年5月文

作者简介:陈 昊(1976–),男,四川省新津县人,硕士,医师,主要从事肾移植和泌尿外科学方面研究。电话:(020)36653531

收稿日期:2005-05-25;修回日期:2005-09-25

献,近 10 年国内有关蛋白 A 免疫吸附治疗肾移植高致敏受者学术会议论文集,以及检索到的论文和综述所列相关文献,并与有关论文作者联系,检索主题词为群体反应性抗体(panel reactive antibodies, PRA)和高致敏受者(hypersensitized patients),肾移植(kidney transplantation),排斥反应(renal graft rejection),免疫吸附(immunoadsorption),语种不限。

1.2　研究内容

按预先制定的数据提取表,由 2 名评价员采用盲法收集入选病例的观察人数、性别、平均年龄、致敏原因、术前和/或术后 PRA 值、CDC 结果及移植肾功能状况等资料,对于同一单位观察病例,如有数篇文章发表,则统计独立的和最近更新的观察结果。

1.3　统计学分析

所有资料均在计算机上建立数据库,运用 Excel 2000 与 SAS 6.03 软件进行 χ^2 检验。

2　结果

2.1　本例病例报告

患者,男性,52 岁,首次肾移植 2 个月失败重新行血液透析,术前 PRA 85%,CDC(－),HLA 配型无错配。吸附治疗使用国产(浙江科锐)彤新蛋白 A 免疫吸附柱,采用 1～3 倍预计血浆量处理:平均 4 800 ml(3 100～10 200 ml),血液循环用立迈青(低分子肝素钠)持续抗凝,分离血浆以 30～35 ml/min 的流速进入吸附柱,吸附时间为 10～15 min,循环吸附(回浆－洗脱－平衡－二次预冲－下个循环的吸附)10～15 次为 1 疗程,术前 10 个疗程,免疫抑制方案:MMF＋FK506＋Pred,甲基强的松龙 0.5 g 冲击 3 d,PRA 测定选用美国莱姆德公司提供的抗原板,酶联免疫法(ELISA)测定。监测结果显示:IgG 明显下降(清除率 95%)的同时,IgM(清除率 70%)、IgA(清除率 67%)亦较治疗前明显下降;PRA 从 IA 前 85% 降至 15%,成功进行肾移植手术,术后第 3 天突发无尿,血肌酐迅速上升,病理显示:肾小管周围毛细血管内补体裂解片段 C4d 沉积和中性粒细胞积聚,毛细血管纤维蛋白沉积、血栓形成,动脉内膜炎和血管炎,血管壁免疫球蛋白和其他补体片段沉积,诊断为移植肾加速性排斥反应,重复 5 疗程并结合 OKT3 成功逆转,重复肾活检见排斥反应明显减轻,疗程结束 PRA 再次升至 96%(无特异性),但移植肾功能一直稳定于 SCr 150 μmol/L 左右。

2.2　文献复习

国内报道[1-5] 30 例患者共实施 136 次免疫吸附治疗,24 例患者经 1～2 次吸附治疗后,PRA 水平明显降低($P<0.01$),淋巴毒实验 <10%,3～4 次治疗后,PRA 全部转阴,未发生超急或加速排斥反应,肾功能得以恢复。移植术后配合药物治疗,到目前还没有 1 例发生急性和慢性排斥反应,肾移植后的器官存活期最长已经达到 3 年,6 例患者肾移植后发生抗糖皮质激素排斥反应伴急性肾功能衰竭,经血液透析加免疫吸附治疗后 5 例好转;9 例实施再次移植患者,5 例经 3～7 次免疫吸附后,淋巴毒性实验由 20%～60% 降低到 10%;PRA 从 30%～80% 降低到 20% 以下,术后配合激素、CsA/FK506、MMF 或 ATG 等治疗,未发生超急或加速排斥反应。有 1 例患者在 IA 过程中出现严重的过敏反应(表现面颊潮红,心率增快及血压下降),立即予停止治疗,经查证该患者为蛋白质高敏感体质,对血浆置换同样过敏,其他不良反应包括轻微体温异常、乏力等,适当休息后即可恢复正常,不需进行特殊的医疗处理。

国外报道[6,7] 26 例肾移植患者,男性 20 例,女性 6 例,平均年龄 47.5(20～71)岁,其中 2 次移植 13 名,3 次移植 5 名,5 次移植 2 名,14 例 PRA 80%～100%,12 例 PRA 50%～80%;25 例患者 CDC(－),1 例阳性患者经 3 h IA 治疗后转阴。经过 IA 治疗,所有患者的血清 IgG 浓度均显著下降至正常范围($P<0.01$),其中 24 例患者在进行最后 1 次 IA 治疗之后的 IgG 水平低于检测水平(<1.95 g/L),在 22 例患者中,PRA 水平与 IgG 水平同时改变(治疗前平均 89%,治疗后 <30%,$P<0.01$)。20 例患者移植物 1 年存活率为 80%,患者 1 年存活率为 95%,出院时血清肌酐为 1.6 mg/dl,1 年后为 1.5 mg/dl。11 例患者(55%)出现 DGF,至少需要进行 1 周的血液透析。2 例患者在移植 4 周后的肾活检中出现急性血管排斥(Banff IIA),而在前 2 次的活检中未发现任何急性排斥的征兆。除了 1 例患者死于严重的败血症外,没有其他严重的感染事件发生;2 例患者发生轻微巨细胞病毒感染,经静脉滴注更昔洛韦得到改善,2 例尿路感染的患者和 2 例菌血症患者经抗体治疗好转。Bohmig 等[8] 报道 10 例肾移植术后(18.9±17.5) d 被诊断为急性体液性排斥反应的患者接受了平均 9 次的 IA 治疗,末次治疗肌酐平均水平为(2.2±1.2)mg/dl,远期保持良好肾功能。

3　讨论

肾移植是终末期肾病的主要治疗手段之一,但对于一些高致敏(PRA 高)患者,存在很大危险性,术后常发生超急性排斥反应(HAR)或急性排斥反应(AR),影响移植肾存活,甚至危及患者生命[9-11]。在移植前检测受者的抗体水平,可以作为选择供者的参考;移植后检测受者抗体水平,能够准确判断患者体内预存的 HLA 抗体特异性,客观反映患者致敏状态,指导临床医师预防排斥反应的发生[12]。

高 PRA 致敏途径包括器官移植、妊娠和输血,初次移植患者 PRA 阳性率有明显性别差异,男∶女＝8∶36.6,有两种或多种致敏经历的患者通常 PRA 峰值高居不下,两次肾移植敏感患者的比例几乎是 100%。高 PRA 所针对的免疫原可以是 HLA 抗原,也可以是非 HLA 成分,这就是为什么部分高 PRA 受者有良好移植效果的原因。HLA 抗体有很多类型,但只有 IgG 和 IgG、IgM 混合类型的高 PRA 被确信是诱导移植后 HAR 的重要因素,由其引起的排斥程度最为严重。HLA 表型为先天遗传,难以改变,女性患者妊娠经历亦无法干预,目前针对高致敏肾移植患者采用的手段包括肾移植术前静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、小剂量生物制剂(ATG/ALG、OKT3)诱导治疗、免疫抑制剂[13]、血浆置换、免疫吸附;肾移植术中 MP 0.5～1.0 g静脉滴注及术后采用常规三联＋生物免疫抑制

剂、血浆置换等。免疫吸附与血浆置换均是通过清除体内致病因子而达到病情的缓解，二者临床适应证基本相同，但与血浆置换相比，免疫吸附法在安全性和有效性等方面具有明显优势，血浆置换只是简单地将血液循环中的抗体弃去，而无法去除体液抗体，所以对总抗体的去除量只有25% ~50%；而免疫吸附的一次治疗进行多个循环，在两个循环的间隙期，即吸附柱的再生过程中，一部分体液抗体会转移到血管内，在间歇后的循环中被除去。因此IA克服了病原抗体在体内的重新分布，它既可以去除血管抗体，又可以去除体液抗体，疗效自然要优于血浆置换。同时在IA治疗中，患者的自身血浆被回输，无须补充外源性血浆及置换液，可以防止传染病的传播，安全，副作用小。此外，IA具有高度的选择性和特异性，对正常血浆成分包括凝血因子影响极微，不影响同时进行的药物治疗，耗材少，价格相对便宜等优点。

近年来有关吸附材料的研究很多，但实际疗效相对肯定，且已广泛应用的仅有蛋白A吸附柱[14]。其原理是将蛋白A和基质按一定比例和密度混合后制成吸附柱，当患者血浆通过时，基质中蛋白A可与血浆中致病性抗体，特别是IgG型抗体结合，这是一种可逆的、pH敏感的结合，将pH降至2.3 ~2.5时，蛋白A与所结合的抗体解离，抗体被洗脱清除，将pH恢复至7.0时，蛋白A又恢复吸附能力，这样可不断重复循环吸附抗体，从而达到缓解和治疗疾病的目的。采用蛋白A免疫吸附能迅速清除患者体内抗HLA-Ⅰ及HLA-Ⅱ抗体，降低PRA水平（主要为IgG型PRA），提高移植肾存活率。目前有两种IA治疗方案：一种是一次性强化IA治疗，使患者短期内达到交叉配型阴性，IA后48 h内接受移植；另一种是多次IA治疗，创造一个交叉配型阴性、低PRA的“窗口”时间，并在此期间进行移植。如果移植后早期1 ~3个月患者平稳度过，即使PRA回升，对其远期存活无明显影响[15]。当然，IA只是清除了受者外周血中预存的致敏抗体，对受者体内合成和分泌抗体的免疫致敏细胞和免疫记忆细胞并未清除，若再次受到相同抗原刺激，可再次发生免疫应答，因此综合文献复习我们认为对于高致敏受者处理基本原则：①肾移植围手术期采用蛋白A免疫吸附降低PRA；②避免供体具有致敏抗体的靶抗原；③选择CDC阴性的供者；④在CDC阴性的前提下，寻找HLA匹配的供肾；⑤同时配合完善的免疫抑制方案，这些是高致敏患者肾移植成功并长期存活的根本措施。我院采用IA对1例高致敏患者顺利进行肾移植，术后配合药物治疗成功逆转急性排斥反应，移植后复查肾功能稳定。

Protein A免疫吸附可以清除体内免疫球蛋白疗效明显，尤其为IgG，其次IgA，IgM，具有无需补充血浆制品和处理性感染机会极微等优点。我们通过Protein A吸附去除肾移植高致敏受者体内致敏物质可以获得成功肾移植，随着免疫吸附血液净化技术发展，国内能更大范围地应用，国产化，低成本的吸附柱成功的临床运用是今后的发展方向。

参考文献：

[1] 沙国柱，尹 广，季大玺，等. 免疫吸附和他克莫司、霉酚酸酯及甲泼尼龙联合治疗移植肾加速性排斥反应[J]. 医学研究生学报，2004，17(3)：251 -255.

[2] 江建清，闫铁昆，林 珊. 免疫吸附疗法治疗肾移植前受者高群体反应性抗体(附3例报告)[J]. 中国血液净化，2003，2(4)：208 -209.

[3] 于 颖，孟建中. 群体反应性抗体(PRA)高的免疫吸附治疗[J]. 透析与人工器官，2003，14(1)：21 -23.

[4] 刘文渊，孟建中. 血浆置换和免疫吸附预防肾移植超急排斥反应的效果比较[J]. 山东医药，2004，44(27)：39 -40.

[5] 季大玺，龚德华，任 冰，等. 免疫吸附的临床应用及疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2004，13(5)：408 -413.

[6] HASS M，BOHMIG G A，LEKO-MOHR Z，*et al*. Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients[J]. Nephrol Dial Transplant，2002，17(8)：1503 -1508.

[7] HICKSTEIN H，KORTEN G，BAST R，*et al*. Immunoadsorption of sensitized kidney transplant candidates immediately prior to surgery[J]. Clin Transplant，2002，16(2)：97 -101.

[8] BOHMIG G A，REGELE H，EXNER M，*et al*. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection：effective treatment by immunoadsorption[J]. J Am Soc Nephrol，2001，12(11)：2482 -2489.

[9] TURKA L A，GOGUEN J E，CAPENTER C B，*et al*. The effect of historical crossmatches and sensitization of renal allograft survival[J]. Transplant Proc，1989，21(1 Pt 1)：696 -967.

[10] LOBO P I，SPENCER C E，STEVENSON W C，*et al*. Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin[J]. Transplantaion，1995，59(3)：357 -360.

[11] MARTIN S，DYER P A，MALLICK N P，*et al*. Posttransplant anti-donor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome[J]. Transplantation，1987，44(1)：50 -53.

[12] 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(4)：234 -236.

[13] 袁小鹏，吴兆祥，胡 伟，等. 高度致敏肾移植受者的脱敏治疗[J]. 临床泌尿外科杂志，2004，19(8)：491 -492.

[14] 季大玺，龚德华，谢红浪. 免疫吸附疗法[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2002，11(5)：463 -467.

[15] MASTRANGELO F，PRETAGOSTINI R，BERLOCO P，*et al*. Immunoadsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants：multicenter experience[J]. Transplant Proc，1995，27(1)：892 -895.

（编辑 王 红）