论著

文章编号:1000-5404(2008)10-0986-03

无功能移植肾切除对群体反应抗体的影响

刘 宏,李 敛,余荣杰,赵洪雯,吴雄飞 (第三军医大学西南医院肾内科,重庆 400038)

摘 要:目的 观察无功能移植肾切除对肾移植受者群体反应抗体(panel reactive antibody, PRA)及再次肾移植的影响。**方法** 收集我院2004-2007年收治的15例移植肾切除患者,分别于肾移植前,移植肾切除前,移植肾切除后1个月、半年、1年检测其PRA水平,同时行移植肾病理检查。部分患者经HLA配型检查后进行再次肾移植。**结果** 肾移植后受者PRA高于移植前,移植肾切除后1个月PRA水平进一步升高,在移植后半年及1年后逐渐降低。采用LAT板检查可发现新的HLA致敏位点,肾脏病理检查肾间质有多量C4d沉积。通过HLA配型避开致敏位点选择供肾,7例患者行再次肾移植均获成功。**结论** 移植肾切除可导致血清中PRA水平显著升高,PRA检查可发现新的HLA致敏位点,经良好HLA配型不影响再次肾移植。

关键词: 肾移植;群体反应抗体;移植免疫

中图法分类号: R392.1;R617;R699.2 **文献标识码:** A

Impact of transplant nephrectomy on panel reactive antibodies

LIU Hong, LI Lian, YU Rong-jie, ZHAO Hong-wen, WU Xiong-fei (Department of Kidney, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the impact of transplant nephrectomy on panel reactive antibodies and a secondary renal transplantation. Methods Panel reactive antibodies in 15 patients with a failed renal transplant admitted in our hospital between 2004 to 2007 were measured before transplantation, before and 1 month, 6 months, 12 months after transplant nephrectomy, and the pathological changes were observed after transplant nephrectomy. Results Panel reactive antibodies was increasing after renal transplantation, and reached the highest level one month after transplant nephrectomy, then grandually got down. New HLA allosensitization sites were discovered after transplant nephrectomy. Large amount of C4d was stained in failed transplant. Conclusion Serum PRA increased after transplant nephrectomy. New HLA allosensitization sites were found, which may be useful in HLA matching.

Key words: kidney transplantation; panel reactive antibody; transplantation immunity

再次肾移植的人/肾存活率显著低于首次肾移植,首次肾移植引起的预致敏是造成这一结果的主要原因[1,2]。从理论上讲,再次肾移植前无功能移植肾的切除可清除供体抗原对受者免疫系统的刺激,减少抗人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)抗体的产生,导致群体反应抗体(panel reactive antibody, PRA)的下降,有利于再次肾移植的顺利进行。但多家临床研究显示[3,4],移植肾切除可导致PRA的进一步升高,其原因不明。现对我科2004-2007年施行的15例移植肾切除患者的PRA水平进行动态观察,报告如下。

作者简介: 刘 宏,男,湖北省襄樊市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事急性肾衰及肾移植方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68754210,E-mail: lhzhm12@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-09-20;**修回日期:** 2007-12-10

1 资料与方法

1.1 临床资料

15例患者中男性11例,女性4例,年龄20~58岁,平均36.65岁。其中行同种异体尸体肾移植14例,活体亲属肾移植1例。术后免疫抑制方案:强的松、骁悉、环孢素或普乐可复三联免疫抑制治疗。移植肾功能衰竭后行血液透析治疗,于移植肾切除后2周内逐渐撤减免疫抑制剂至仅使用强的松10~20 mg/d维持,对1例仍有局部症状的患者加用低剂量环孢素,25 mg/d,口服,2次/d。10例患者于移植肾切除后立即停止使用免疫抑制剂,另5例仍继续使用强的松10~20 mg/d,于1个月内逐渐减量、停用。移植肾切除前、后透析频率2~3次/周,每次4 h,每个月间断行血液灌流或血液透析滤过1~2次。

分别于移植前,移植肾切除前,移植肾切除后1个月、半年、1年采血,采用LAT板,ELISA法行PRA检测,计算PRA阳性率,采用LAT软件计算阳性抗体特异性。

切除移植肾常规行肾脏病理学观察,按 1997 年 Banff 分期评估移植肾病理改变。采用冰冻切片,鼠抗人 C4d 单抗(美国 Quidel 公司),FITC 标记二抗染色,荧光显微镜下观察。采用血清学方法进行供、受 HLA 配型。

1.2　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行单因素方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　临床观察结果

移植肾切除原因:移植后 1 个月内因加速性或急性排斥反应行移植肾切除 3 例,移植后远期切除的 12 例均经临床诊断为慢性移植肾病伴移植肾功能衰竭。移植肾进展至肾功能衰竭的时间:3 例为移植后 2 年,8 例为移植后 3 ~5 年,1 例为移植后 8 年。均于肾功能衰竭后 0.5 ~1 年行移植肾切除。11 例采用包膜下肾切除,4 例采用包膜外肾切除。术后除 1 例出现局部血肿再次手术治疗外,其余均顺利康复。其中 7 例患者于移植肾切除后 1 ~1.5 年经术前免疫吸附治疗、ATG 诱导、HLA 避开致敏位点,行再次肾移植获得成功。

2.2　移植肾切除前后患者 PRA 观察

肾移植前 PRA 较低,移植肾切除前 PRA 已显著高于移植前水平($P<0.05$);移植肾切除后 1 个月 PRA 较切除前升高,至移植肾切除后 1 年逐渐降低(表 1)。

表 1　移植肾切除对群体反应抗体的影响($\bar{x} \pm s$)

观察时机	n	PRA Ⅰ类(%)	PRA Ⅱ类(%)	发现致敏抗原个数
移植前	15	3.3 ±2.6	3.9 ±2.9	0.07 ±0.05
移植肾切除前	15	32.3 ±28.9[a]	45.7 ±29.8[a]	1.25 ±1.06[a]
移植肾切除后 1 个月	5	56.7 ±42.5[a]	62.4 ±32.1[a]	2.58 ±1.23[b]
移植肾切除后半年	13	44.2 ±32.1[a]	54.4 ±32.1[a]	1.79 ±1.33[a]
移植肾切除后 1 年	10	21.4 ±15.1[a]	27.1 ±16.5[a]	1.43 ±0.88[a]

a:$P<0.05$,与移植前比较;b:$P<0.01$,与移植肾切除前比较

2.3　移植肾病理检查结果

早期切除移植肾表现为明显的急性排斥反应,远期切除的移植肾主要表现为慢性移植肾病的病理改变,与临床诊断相符。

2.4　移植肾 C4d 染色结果

在病理诊断为慢性移植肾病的移植肾行移植肾 C4d 染色见肾小管周毛细血管有多量 C4d 阳性染色,提示存在体液免疫反应参与慢性移植肾病,移植肾对抗体有吸附作用。

3　讨论

再次肾移植患者的成功率、移植物半衰期、移植受者存活率显著低于首次肾移植。目前首次肾移植 5 年生存率已超过 70%,而再次尸体肾移植的 5 年生存率仅达 50%[1]。研究表明,因首次移植引起的 HLA 致敏是造成这一后果的重要原因[2]。因而,如何准确进行再次肾移植的 HLA 配型,切实避开致敏位点是提高再次肾移植成功率和远期存活率的有效途径。

对再次肾移植前无功能移植肾是否须切除长期以来存在争议[3]。外科手术相关的风险,移植肾残存的 EPO 分泌功能,移植肾排水功能是支持保留移植肾的理由;局部慢性炎症、潜在的恶变可能、感染、须长期低剂量免疫抑制剂维持可为再次肾移植提供手术空间是支持肾切除的因素[4,5]。但我们认为对于拟行再次肾移植的患者讨论是否切除移植肾的关键在于无功能移植肾的切除是否有利于提高再次肾移植手术的成功率和远期存活率。

移植肾排斥反应是导致首次肾移植失败的主要因素。本组收集的 15 例移植肾切除的患者均源于移植肾的急性和慢性排斥反应。Zargar 等[6]研究发现,慢性排斥反应占肾切除患者的 88.33%,急性排斥反应占 5%。因而从理论上讲,移植肾切除有利于清除同种异体抗原对受者免疫系统的刺激,减少体内预存抗体水平,防止或减少再次肾移植时排斥反应的发生。但多项临床研究显示,移植肾切除可导致受者 PRA 显著升高。Khakhar 等[3]认为,术后免疫抑制剂的突然停用是导致肾切除后 PRA 升高的主要原因;而 Adeyi 等[7]则认为移植肾切除后失去对供体抗原特异性抗体的免疫吸附作用是导致移植肾切除后血清中抗体水平增高的重要原因。我们的研究显示,在移植肾切除后仍继续免疫抑制治疗 1 个月的 5 例患者术后仍出现显著的 PRA 水平增高,表明移植术后免疫抑制剂的停用并非造成术后 PRA 升高的主要原因。而移植肾 C4d 染色阳性则提示移植肾对抗体特异性吸附作用的存在,支持 Adeyi 等的观点。

我们的研究表明:早期移植肾功能丧失者 PRA 在移植肾切除术前即有明显升高的,则移植肾切除对 PRA 无明显影响;而远期移植肾功能丧失且肾切除术前 PRA 水平较低者,移植肾切除术后 PRA 升高显著。从发现的致敏抗原数量分析,移植肾切除术后 1 个月发现的致敏抗原个数显著高于移植肾切除前。致敏抗原的发现对再次肾移植时进行 HLA 配型提供了便利条件。本组再次肾移植的 7 例患者在 HLA 配型中有针对性地避开致敏位点,均达到了较为理想的长期生存。我们认为,移植肾切除的优势在于:有利于提高患者血清中致敏抗体的水平,及时准确发现致敏抗原位点;移植肾切除消除了 HLA 抗原对受者免疫系统的刺激,有利于远期体内抗 HLA 抗体的根本降低。而保留移植肾则对再次肾移植不利:①由于移植肾内 HLA 抗原的持续刺激,受者抗 HLA 抗体水平不会有显著降低;②由于移植肾的特异性免疫吸附作用,使血清中致

敏抗体水平不足,难以有效发现致敏位点,HLA 配型缺乏针对性,再次移植的远期存活率无法有效保障。

移植肾切除后经透析维持治疗,患者 PRA 水平呈进行性下降趋势,移植肾切除术后 1 年已达到进行再次肾移植可接受的水平。因而,于移植肾切除术后 1 年进行再次肾移植是较为适宜、安全的。但是,由于首次移植时的致敏,再次肾移植时出现加速性或急性排斥反应的可能性仍显著高于首次肾移植患者。因而,根据术后 HLA 峰值时检测的致敏位点结果进行供者选择,有效避开致敏位点,同时进行术前免疫吸附、ATG 诱导,可最大限度地提高再次肾移植的围手术期成功率,保障移植肾的远期存活[7,8]。

我们认为对选择再次肾移植的患者进行无功能移植肾的切除可导致术后 PRA 升高。但这一升高主要源于移植肾免疫吸附作用的丧失而非移植肾切除抗原激活所致的供体抗原特异性抗体生成增多;移植肾的切除有利于发现致敏位点,从而有针对性地进行再次肾移植的配型检查,有利于提高再次肾移植的成功率和远期存活率。

参考文献:

[1] Magee J C, Barr M L, Basadonna G P, *et al*. Repeat organ transplantation in the United States, 1996 – 2005[J]. Am J Transplant, 2007, 7(5 Pt 2): 1424 – 1433.

[2] Rao P S, Schaubel D E, Wei G, *et al*. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation[J]. Transplantation, 2006, 82(5): 669 – 674.

[3] Khakhar A K, Shahinian V B, House A A, *et al*. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome[J]. Transplant Proc, 2003, 35(2): 862 – 863.

[4] Langone A J, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences[J]. Semin Dial, 2005, 18(3): 185 – 187.

[5] Bertoni E, Merciai C, Becherelli P, *et al*. Kidney transplant failure and retransplantation[J]. G Ital Nefrol, 2006, 23(5): 471 – 479.

[6] Zargar M A, Kamali K. Reasons for transplant nephrectomy: a retrospective study of 60 cases[J]. Transplant Proc, 2001, 33(5): 2655 – 2656.

[7] Adeyi O A, Girnita A L, Howe J, *et al*. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches[J]. Transpl Immunol, 2005, 14(1): 53 – 62.

[8] 陈 昊, 聂海波, 胡卫列, 等. 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[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(13): 1424 – 1426.

(编辑 王 红)

《现代美容整形外科学》征订启事

由军内外著名美容整形外科专家、第三军医大学西南医院教授领衔主编、国内外数十名经验丰富的美容整形外科专家和学者编撰,系统阐述了以常见经典手术为主的各类美容整形外科手术的基本原则及操作技术等最新知识的专著《现代美容整形外科学》于 2006 年 4 月由人民军医出版社出版,全国发行。本书特点:① 70 余位美容整形专家鼎力奉献,中韩 13 位著名权威专家主编、审定。② 系统介绍了头颅、额颞、面颈、牙颌、五官、胸壁、乳房、四肢、会阴、生殖器等各部位的美容整形手术的适应证、禁忌证、术前准备、麻醉与体位、手术步骤、术中注意要点、术后注意事项、术后处理以及并发症等,并配有大量精细的局部解剖和手术操作示意图或照片。全面阐述了美容整形、显微外科、创伤美容、麻醉、皮肤色斑及体表肿瘤、皮肤软组织扩张、吸脂减肥、组织移植、生物材料、组织工程、瘢痕的预防和治疗的最新知识和冷冻、文刺、计算机、内镜、超声、光子、纳米、激光等技术在美容整形外科的应用。根据当今美容整形外科的发展特点,还特别加入了人体美学、心理学、康复医学以及医学美容法规及医疗纠纷的防范等内容。③ 全书共计 1 848 页,插图 1 160 余幅,其中彩色插图 80 余幅。正 16 开,80 g 双面铜版纸彩色印刷。豪华精装加封面套盒。定价:680 元/册。

本书作者在参阅国内外大量最新文献的基础上,较全面地反映了美容整形外科学的发展水平。《现代美容整形外科学》是一部系统、全面介绍美容整形外科技术的专著,是从事美容整形外科的工作人员案头必备参考书,也是各级各类美容整形医疗单位、医学院校师生、图书馆、资料室重点收藏图书。

地 址:重庆市沙坪坝区高滩岩第三军医大学学报编辑部 **邮 编**: 400038

联系人:王 红 **电 话**: (023)68752782, 68752189-84