短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)03-0302-02

双膜滤过治疗降低肾移植患者群体反应性抗体水平的临床观察

曹 勇[1],叶自林[2] (400061 重庆,重庆武警总队医院内一科[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科,全军肾脏病中心,重庆市肾病研究所[2])

[摘要] **目的** 探讨分子筛治疗对移植肾失功患者群体反应性抗体(panel reactive antibody,PRA)含量及再次肾移植排异反应的影响。**方法** 选择2008年1-12月第三军医大学新桥医院肾内科就诊的初次肾移植后慢性移植肾功能不全合并PRA阳性的移植肾失功患者10例进行5次分子筛治疗,检测PRA、配型的变化,再次肾移植的排异反应。**结果** 与分子筛治疗前[(40.8±6.2)%]比较,PRA水平[(18.8±3.4)%]显著下降($P<0.05$)。PRA抗体阳性特异性位点和阳性频率均明显减少。Ⅰ、Ⅱ类抗原配型错配率也显著降低,10例患者接受肾移植均未发生超急性排异反应。**结论** 分子筛治疗可有效减少再次肾移植患者PRA水平和移植肾超急性排异反应。

[关键词] 群体反应性抗体;移植物排斥;血浆置换;肾移植

[中图法分类号] R392.11; R459.52; R692.505 **[文献标志码]** A

近年来,肾脏器官移植前的组织配型大大减少了移植肾的排异反应,显着提高了移植成功率。但仍有部分患者出现慢性排异反应,导致移植肾功能不全,需要再次进行肾移植。群体反应性抗体(panel reactive antibody,PRA)是已经接受器官移植的患者对植入器官某些抗原产生了特异抗体。临床实践结果发现,如果接受再次器官移植的患者体内已经存在PRA,尤其是针对主要组织相容性抗原(human leukocyte antigen,HLA)产生的致敏抗体,这类患者再次移植的器官发生早期急性排斥反应的发生率大大增加,同时,也与移植器官远期存活率密切相关[1-3]。因此,预先对PRA阳性患者进行治疗,减少PRA含量和分布,对于保证移植肾存活具有重要的意义。我们试验性采用双膜滤过技术降低PRA水平,取得了一定效果。

1 资料与方法

1.1 病例资料和治疗方法

选择2008年1-12月第三军医大学新桥医院肾内科就诊的初次肾移植后慢性移植肾功能不全病例10例,均希望再次进行肾移植治疗。其中男性6例,女性4例,年龄28~52(34.5±9.3)岁,均为汉族。移植肾存活时间2~5年,移植肾功能不全时间1~3年,行血液透析,3次/周,3例有反复输血史。原发病为慢性肾小球肾炎8例,多囊肾2例。双膜滤过机器为:PlasautoIQ全自动血液净化仪和EC-20W的血浆成分分离器(AsAhi公司),治疗方法同普通血液滤过,1次/3 d。其他治疗(如降压、促红素等)与普通血液透析相同。

1.2 血清PRA水平检测PRA定性和定量检测方法

根据莱姆德混合抗原板(lambda antigen tray mixed,LATM)(混合HLAⅠ类加Ⅱ类抗原板)和莱姆德抗原板(Lambda antigen tray,LAT)实验原理进行。①LATM:主要用于检测HLA抗体阳性率,具体原理:利用已知HLA混合抗原与患者血清进行抗原抗体反应,再进行显色,若患者血清中存在HLA抗体,则显色为蓝色,否则为无色。②LAT:该板主要用于检测HLA阳性患者特异抗原位点的分布频率。如果测定的血清中存在HLA抗体,相应抗原孔将发生抗原抗体反应。结果包括抗HLAⅠ类、Ⅱ类抗原位点的阳性率及计算机分析出的主要敏感位点。结果解释:PRA=(阳性反应孔数/40)×100%。PRA≤10%,结果为阴性;PRA>10%,结果为阳性。

1.3 血常规及血生化测定

所有患者在治疗前后均抽取空腹静脉血,采用免疫比浊法(仪器为日立HITACHI 7180全自动生化分析仪)测定血清总蛋白(TP,g/L)、血清白蛋白(AL,g/L)、血清尿素氮(BUN,mmol/L)、血清肌酐(Scr,μmol/L)。使用自动分析仪测定血红蛋白(Hb)。

1.4 统计学分析

使用SPSS 13.0软件,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用成对资料 t 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 双膜滤过治疗后患者血清PRA水平动态检测

结果根据双膜滤过的分离原理,分别对10例患者检测进行5次双膜滤过治疗后的PRA水平变化,结果发现,治疗前,患者PRA水平为(40.8±6.2)%,连续治疗5次后,PRA平均水平已降至(18.8±3.4)%,差异显著($P<0.05$)。

2.2 双膜滤过治疗后患者PRA抗体特异性的变化

分析Ⅰ类抗体阳性6例,抗体特异性结果如下:A1、A24(3/6);A26、A32、A33(2/6)B7、B44、B45、B60及B61抗体出现频率均为1次(1/6)。分析Ⅱ类抗体10例,抗体特异性结果为:DR7、DR9及DR13(6/10);DR12、DR10、DR17及DR18

[通信作者] 叶自林,电话:(023)68774340,E-mail:YZLXQYY@126.com

(4/10);DR1、DR8、DRⅡ、DR14及DR15出现频率均为2次(1/10)。经过5次双膜滤过治疗后,PRA抗体特异性出现一定的变化,Ⅰ类抗体阳性3例,其特异性如下:A1、A24、A26、A32、A33(1/3)。Ⅱ类抗体阳性6例:DR7、DR9及DR13(2/6);DR12、DR10、DR17、DR18、DR1、DR8及DRⅡ(1/6)。

2.3 双膜滤过治疗对抗原配型和肾移植排异反应的影响

按6抗原配型标准(HLA-A、B、DR),10例患者双膜滤过治疗前与治疗后相比较,Ⅰ类抗原错配数为(4.46±0.70)/(1.75±0.54),$P<0.05$;Ⅱ类抗原错配数为(2.21±0.88)/(1.01±0.67),$P<0.05$,均有显著性差异。按交叉反应组(CREG)配型标准比较,双膜滤过治疗前与治疗后相比较,Ⅱ类抗原错配数为(1.99±0.23)/(1.05±0.21),$P<0.05$;Ⅱ类抗原错配数为(1.43±0.28)/(0.56±0.07),$P<0.05$,均有显著性差异。10例患者经过双膜滤过治疗后进行再次肾移植,全部未发生超急性排异反应。

2.4 双膜滤过治疗后患者肝肾功能和血红蛋白的变化

观察结果显示,双膜滤过治疗对于清除尿毒症毒素如肌酐、尿素氮同样有效,对血浆白蛋白含量无影响,也不影响促红素的作用(表1)。

表1 双膜滤过治疗对患者血浆蛋白和血红蛋白的影响($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TP (g/L)	ALB (g/L)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	血红蛋白 (Hb)
治疗前	57.2±2.3	36.5±2.8	678±80	10.9±2.7	10.2±1.4
2次滤过	59.5±3.2	36.9±2.2	786±72	11.2±2.3	9.8±1.1
5次滤过	60.2±3.1	37.4±2.9	712±91	11.5±2.2	10.4±1.2

3 讨论

人类白细胞抗原是目前发现的主要组织相容性抗原,一些位点具有个体特异性。同种异体器官移植必然会导入异体抗原,引起器官受者免疫致敏,产生针对异体HLA的抗体(PRA)。移植医学实践表明,PRA是造成超急性排斥反应和移植物丢失的主要原因[3,4]。Terasaki等[5]首先根据PRA产生原理筛选肾移植受者,明显减少了移植后超排及加速性排异的发生,但也因此使部分患者丧失再次肾脏移植的机会,如何降低PRA水平,减少致敏抗体对移植肾的免疫攻击是临床器官移植医学面临的新课题。为高度致敏的患者寻找合适的供者是十分困难的,因此,重点应放在降低患者已形成的抗体水平上。目前已有的方法包括免疫抑制、静脉给予免疫球蛋白和血浆置换等,可单独也可联合使用,但都存在使用成本昂贵和副作用大等缺点。分子筛技术又称为双膜滤过[6],它是通过血浆分离器和血浆成分分离器双重滤过,把血液中的病理性致病因子清除,同时保留自身有用的蛋白质。这种技术是在传统的血浆置换技术基础上发展而来。本研究结果表明,第1次双膜滤过即可明显清除部分PRA抗体,多次滤过后,PRA下降可达55%,效果极为显著。进一步观察双膜滤过对PRA抗体特异性的影响,结果发现,不仅总的Ⅰ类和Ⅱ类抗体阳性率显著下降,其Ⅰ类抗体和Ⅱ类抗体特异位点的阳性分布范围也明显缩小。因此,对供者肾脏的排异位点也相应的大大减少。双膜滤过法(double filtration plasmapheresis,DFPP)的原理是通过膜选择性将血浆中的大分子和小分子分开,含有致病因子的大分子蛋白如高分子免疫球蛋白则留在滤器内被清除,剩余清洁后的血浆与血细胞汇合回输到体内。与血浆离心法和一次膜滤过血浆置换比较,使用DFPP相对选择性清除致病因子,可根据病因选择不同膜孔径的成分分离器,白蛋白丢失量减少,并且减少病毒等感染风险及过敏反应的发生[6]。这是我们选择双膜滤过进行临床观察的理论基础。我们观察显示,10例患者经过分子筛治疗后,配型时抗原错配显著减少,进行肾移植,全部未发生超急性排异反应。一般来说,10%<PRA<40%为轻度致敏、PRA>40%为高度致敏,人们通常将PRA>40%的高致敏患者视为高危人群,术后早期急性排斥反应发生率明显增高,国内有研究发现,当PRA>30%时,90%以上的移植患者都发生了超急性或加速性排斥反应[2,3]。因此,也反证分子筛治疗减少PRA水平对于预防致敏患者再次肾移植发生早期排异反应具有良好疗效。另外,本研究发现,使用双膜滤过法,对患者的血浆白蛋白水平和血红蛋白含量均无显著不良影响,显著由于传统的血浆置换。

参考文献:

[1] Gjertson D W. Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Registry[J]. Clin Transpl,1992, 299-317.

[2] 杨绍娟,张文岚,傅耀文, 等. HLA配型、群体反应性抗体与肾移植术后早期急性排斥反应的关系[J]. 中国免疫学杂志,2003,19(4):273-274.

[3] 帅莉,郭翠华,袁小鹏, 等. 高度致敏受者行肾移植术的临床研究[J]。检验医学与临床,2008,5(7):396-398.

[4] 孟慧林,金讯波,李香铁, 等. 人类白细胞抗原配型对移植肾失功患者群体反应性抗体产生的影响[J]. 中华泌尿外科杂志,2008,29(1):35-38.

[5] Terasaki P I,Cho Y, Takemoto S, *et al*. Twenty-year follow-up on the effect of HLA matching on kidney transplant survival and prediction of future twenty-year survival[J]. Transplant Proc,1996, 28(3):1144-1145.

[6] 岳荣铮,刘霆. 治疗性血浆成分去除的研究进展与临床应用[J]. 中国输血杂志,2006,19(3):249-254.

(**收稿**:2009-05-19;**修回**:2009-10-29)

(编辑 栾 嘉)