维普资讯 http://www.cqvip.com



临床研究 文章编号:0253-3626(2007)07-0743-03

# 静脉滴注免疫球蛋白对肾移植患者群体反应抗体的影响

梁思敏,吴小候,尹志康,刘 航

(重庆医科大学附属第一医院肾移植中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究静脉滴注免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin,IVIG)对肾移植患者群体反应抗体(Panel reactive antibody,PRA)作用及治疗效果。方法:57 例等待肾脏移植的 PRA 致敏患者,年龄 21~65 岁,PRA 值为 35%~91%,平均为 46.7%±29.5%。采用静脉滴注 IVIG 5g/d,两周为 1 个疗程。两个疗程之间,间隔 1 周时间。用药开始前检测 1 次 PRA,疗程结束立即再检测 1 次 PRA。结果:57 例中有 36 例患者(63.2%)用药 1 个疗程,15 例患者(26.3%)用药 2 个疗程,6 例患者(10.5%)用药 3 个疗程。应用免疫球蛋白后 PRA 降为非致敏 48 例(84.2%),完全未降 3 例(5.2%),部分下降 6 例(10.6%)。用药后 PRA 下降 0~61%(平均 38.4%±16.3%),与用药前比较差异显著($P<0.01$)。57 例患者均进行肾脏移植手术,术前淋巴细胞毒试验(CDC)<10%,均未出现超急性排斥反应。2 例患者(3.5%)术后发生急性排斥反应(AR),加用 MP 及 FK506 治疗后,急性排斥逆转,肾功能逐渐恢复正常。结论:IVIG 能有效降低高敏肾移植患者的 PRA 值,提高肾移植的成功率。

【关键词】肾移植;群体反应抗体;免疫球蛋白

【中国图书分类法分类号】R699.2;R392.4 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-01-23

# Impact of intravenous immunoglobulin on the panel reactive antibody in renal transplantation

*LIANG Simin, et al*

(*Renal Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) on the panel reactive antibody(PRA)in renal transplantation. *Methods*: 57 highly sensitized patients awaiting renal transplantation, age 21 to 65 years, the value of PRA were 35% to 91%(mean46.7%±29.5%). All received the treatment by IVIG 5g/d, iv, gtt, period of treatment was 2 weeks. We examined the value of PRA before treatment and after treatment of IVIG. *Results*: 36 patients used one period of treatment, 15 patients used two period of treatment, 6 patients used three period of treatment. After treatment of IVIG, the value of PRA decreased to non-sensitivity in 48 patients, completely no decreased in 3 patients, partly decreased in 6 patients. The patients resulted in reduction in PRA of 0~61%(mean decrease: 38.4%±16.3%), there were significant difference in patients with treatment of IVIG. All patients received renal transplantation which CDC less than 10%, there were no hyperacute rejection appearance. After operation, there were 2 patients (3.5%)occurred acute rejection and treated with MP plus FK506, the renal function returned normal gradually. *Conclusion*: Intravenous injection of high dose of IVIG could reduce the value of PRA in some highly sensitized patients and could increased the rate of succeed in renal transplantation.

【Key words】Renal transplantation; Panel reactive antibody; Intravenous immunoglobulin

等待移植的患者中,有超过 30%的患者因为输血、生育、再次移植等原因而出现群体反应性抗体(PRA)增高,这些患者较 PRA 正常的患者有更大的移植危险性,表现在术中或术后排斥反应的发生率较高及移植物存活率较低[1~3]。为了获得合适的移植器官,这些患者往往需要等待很长时间。目前降低肾脏移植患者术前 PRA 的方法主要有:术前血浆置换和免疫吸附,但效果并不满意。我院自 2003 年 1 月~2006 年 11 月对部分术前 PRA 值增高的患者,应用国产 IVIG 进行治疗,取得了较满意的效果,现报告如下。

作者介绍:梁思敏(1968- ),男,主治医师,
主要研究方向:泌尿外科肾移植。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

57 例等待肾脏移植的 PRA 致敏患者,其中男 39 例,女

维普资讯 http://www.cqvip.com



18 例,年龄 21~65 岁,其中 55 例为首次移植,2 例为二次移植。受者 ABO 血型为 A 型者 22 例,B 型 17 例,O 型 16 例,AB 型 2 例。术前 57 例均行血液透析。PRA 值为 35%~91%,平均为 46.7%±29.5%。

1.2 方法

1.2.1 PRA 检测 采用美国 One Lambda 公司的莱姆德抗原板(LAT1240),检测用酶联免疫吸附分析法(ELASA),完全按试剂盒操作说明进行。用药开始前检测 1 次 PRA,疗程结束立即再检测 1 次 PRA,动态观察受者的 PRA 水平。

1.2.2 IVIG 治疗 57 例患者均采用静脉滴注 IVIG 5g/ 天,两周为 1 个疗程。两个疗程之间,间隔 1 周时间。

1.2.3 术后免疫抑制剂治疗方案 术后常规采用三联免疫抑制剂环孢素(CsA)、麦考酚酸酯(MMF)和泼尼松(prednisone,Pred)预防排斥反应。具体用法为:术中静脉滴注甲泼尼龙(MP)500mg,术后第 1~3 天,第 4 天起,Pred 用量为 60mg/ 天,以后逐渐减至 10~15mg/ 天维持。待血肌酐降至 400 μmol/L 以下时开始用 CsA,其起始剂量为 5mg/(kg·d),维持量为 1~3 mg/(kg·d)。术后第 2 天起给予 MMF 1g/ 天。2 例(3.5%)术后发生急性排斥反应后停用环孢素 A,改用甲基强的松龙 (MP)0.5g/ 天×3 天冲击治疗和他克莫司(FK506)0.1mg/(kg·d)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件对数据进行统计学处理。计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 $t$ 检验。

## 2 结 果

57 例中有 36 例患者(63.2%)用药 1 个疗程,15 例(26.3%)用药 2 个疗程,6 例(10.5%)用药 3 个疗程。应用免疫球蛋白后 PRA 降为非致敏 48 例(84.2%),完全未降 3 例 (5.2%),部分下降 6 例(10.6%)。用药后 PRA 下降 0~61% (平均 38.4%±16.3%),与用药前比较差异显著($P<0.01$)。57 例患者均进行肾脏移植手术,淋巴细胞毒试验(CDC)<10%,均未出现超急性排斥反应。2 例患者(3.5%)术后发生急性排斥反应, 加用 MP 及 FK506 治疗后,急性排斥逆转,肾功能逐渐恢复正常。

## 3 讨 论

IVIG 是从正常人血浆中提取的免疫球蛋白,世界卫生组织规定每批制品必须从 1000 人以上的混合血浆中提取, 实际上市场上的产品一般取自 5000~15000 人混合血浆。IVIG 至少含 90%的完整 IgG,仅含少量 IgA 和 IgM 等,而且 IgG 的亚型分布也应与正常人相同,$IgG_1$ 占 60%,$IgG_2$ 29.4%,$IgG_3$ 6.5%,$IgG_4$ 4.1%。大剂量免疫球蛋白治疗的适应证包括免疫缺陷病、神经系统疾病、血液系统疾病、结缔组织疾病等。

Leech[4]报道,PRA>10%被认为是致敏患者,术前需进行 CDC 试验。文献[3]报道,术前患者高致敏状态对移植肾成活率有显著影响,PRA>50%的活体及尸体肾移植患者移植肾半寿期分别为 15.2 年及 9.7 年, 而 PRA≤50%的活体及尸体肾移植患者移植肾半寿期分别为 12.9 年及 9.0 年。本组患者 IVIG 治疗后, 术前 CDC<10%, 均未出现超急性排斥反应。文献[4-6]报道,IVIG 用于肾移植治疗主要有以下几种作用,可以阻断巨噬细胞及网状内皮细胞的 Fc 受体;大量的输注 IgG 可以封闭体内巨噬细胞及网状内皮细胞的 Fc 受体,抑制其介导的免疫反应;抗自身抗体的抗独特型抗体 (抗 idio); 抑制干扰素 r 的产生;IVIG 中高滴度的抗 idio 的存在, 直接中和清除血液循环中引起超排预存抗体; 抗 CD4 活性;抑制补体活性; 可以减少免疫抑制性的抗体;IVIG 可选择性的降低骨髓中 B 细胞系列,同时对末梢循环中的 B 细胞,通过 IVIG 的 Fc 段与 B 细胞表面的 Fc 受体结合从而抑制了 Fc 受体介导的细胞内游离钙的升高,阻断了信号传递,导致 B 细胞合成抗体能力下降等。我们通过临床观察和分析,认为等待肾脏移植的 PRA 致敏患者在应用 IVIG 后, 的确可以显著降低和消除部分患者 PRA 值 (平均降低 38.4%±16.3%),使他们获得移植的机会,应用 IVIG 总有效率为 94.8%(其中 PRA 降为非致敏 84.2%,部分下降为 10.6%)。临床强调大剂量应用,是期望提高免疫球蛋白的浓度,以达到有效的拮抗作用从而获得迅速的降低 PRA 作用。

IVIG 不仅可以降低 PRA 值,同时还可以提高患者被动免疫力。在临床上,部分肾移植患者术后发生肺部细菌、真菌及病毒感染,使用 IVIG 取得了较好的抗感染治疗作用。本组资料中有 2 例患者(3.5%)术后发生急性排斥反应,与文献[7,8]报道术后 AR 发生率在 7.7%~29%相近。Stanley[9]报道 IVIG 治疗后的高敏患者。在 PRA 值下降的同时,其敏感位点也发生变化,但有些位点比较顽固,如 $A_2$+,有些位点如 $B_{17}$、$C_{w8}$ 则比较容易消除。Ralf[10]认为这种现象与不同品种 IVIG 中 IgG 含量不一致有关, 本研究未作此方面检测, 有待今后进一步地观察和研究。近年研究[11]发现在治疗激素抵抗性 AR 中,使用

维普资讯 http://www.cqvip.com



IVIG 500mg/kg×7 天与 OKT3 5mg/天×14 天比较，AR 治愈率并无显著差异（分别为 73%和 87%），而且可以减少 OKT3 的并发症。我们观察到 63.2%患者接受 IVIG 治疗 1 个疗程后，PRA 可以达到最低值。静脉注射大剂量免疫球蛋白的作用还可累加，即如果 1 个疗程后 PRA 降幅不满意，还可进行第 2、第 3 疗程的治疗。本组中即有 26.3%患者接受了 2 个疗程的治疗，并有 10.5%患者接受了 3 个疗程的治疗，第 2、3 疗程结束时的 PRA 较第 1 疗程结束时低。

PRA 检测对了解受者体内抗体水平，预测排斥反应提供了客观依据，而对高致敏肾移植患者，IVIG 能有效降低 PRA 值，提高肾移植的成功率。

## 参 考 文 献


[1] Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection[J]. Nat Rev Immunol, 2005; 5(10): 807-817.

[2] Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody mediated rejection in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2004; 4(7): 1033-1041.

[3] Stanley Jordan, Charlotte Cunningham-Rundles, Robert McEwan. Utility of Intravenous Immune Globulin in Kidney Transplantation: Efficacy, Safety, and Cost Implications[J]. Am J Transplant, 2003; 3(6): 653-664.

[4] Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin[J]. Clin Transplant, 2006; 20(4): 476-484.

[5] Jordan SC, Vo AA, Penga A, et al. Intravenous Gamma globulin (IVIG): A Novel Approach to Improve Transplant Rates and Out comes in Highly HLA-Sensitized Patients[J]. Am J Transplant, 2006; 6(3): 459-466.

[6] Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody[J]. Am J Transplant, 2006; 6(2): 346-351.

[7] Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulin[J]. Am J Transplant, 2002; 2(8): 758-760.

[8] Jordan SC, Vo AA, Bunnapradist S, et al. IVIG inhibits crossmatch (CMX) positivity and allows successful transplantation in liv ing donor and cadaver transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2002; 2(S3): 867.

[9] Stanley C, Adrianus W, Lawrence SC, et al. Posttransplant therapy using high dose human immunoglobulin (intravenous gamma globulin) to control acute humeral rejection in and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action [J]. Transplantation, 1997; 66(6): 800-805.

[10] Ralf, Wassmuth IA, Hauser K, et al. Differential Inhibitory Effects of intravenous Immunoglobulin Preparations on HLA-Alloantibodies In Vitro[J]. Transplantation, 2001; 71(10): 1436-1442.

[11] Golberg JC, Argento JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection[J]. Transplantation, 2001; 71(1): 53-58.


（上接第 675 页）


water channels[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000; 278(1): F13-28.

[2] Borgnia M, Nielsen S, Engel A, et al. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels[J]. Annu Rev Biochem, 1999; 68: 425-458.

[3] Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes[J]. J Neurosci, 1998; 18(7): 2506-2519.

[4] Solenov EI, Vetrivel L, Oshio K, et al. Optical measurement of swelling and water transport in spinal cord slices from aquaporin null mice[J]. J Neurosci Methods, 2002; 113(1): 85-90.

[5] Li J, Patil RV, Verkman AS. Mildly abnormal retinal function in transgenic mice without Muller cell aquaporin-4 water channels[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002; 43(2): 573-579.

[6] Li J, Verkman AS. Impaired hearing in mice lacking aquaporin-4 water channels[J]. J Biol Chem, 2001; 276(33): 31233-31237.

[7] 冉建华，孙善全. AQP4 在大鼠脑垂体中表达的研究[J]. 解剖学杂志，2005; 28(3): 264-266.

[8] 彭雪华，孙善全. 水通道蛋白-4 在大鼠大脑中的定位研究[J]. 解剖学报，2004; 35(2): 132-136.

[9] 汪克建，孙善全，陈 海，等. 水通道蛋白-4 在大鼠甲状腺中的表达[J]. 解剖学杂志，2006; 29(2): 153-156.

[10] Burghardt B, Elkaer ML, Kwon TH, et al. Distribution of aquaporin water channels AQP1 and AQP5 in the ductal system of the human pancreas[J]. Gut, 2003; 52(7): 1008-1016.

[11] Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2003; 4(12): 991-1001.

[12] Hurley PT, Ferguson CJ, Kwon TH, et al. Expression and immunolocalization of aquaporin water channels in rat exocrine pancreas[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001; 280(4): G701-709.