

• 论 著 •

HLA 配型和 PRA 对移植肾功能的影响研究*

贾保祥, 唐雅望, 马威然, 田野

(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿科, 北京 100050)

摘要:目的 研究肾移植患者人白细胞抗原(HLA)配型和群体反应性抗体(PRA)与移植后肾功能的关系。方法 根据肾移植术前 HLA 配型结果, 观察 HLA 配型和 PRA 对肾移植受者术后急性排斥反应发生率和移植肾功能的影响。结果 121 例尸体肾移植受者肾移植术后发生急性排斥反应的有 15 例, 占 12.40%; 6 例 PRA 阳性, 占 4.96%; 29 例目前肾功能下降或丧失, 占 23.97%。HLA-A、B、DR、DQ 位点 4 个抗原错配或以下的 51 例, 肾功能良好者 44 例, 占 86.27%; 大于 4 个抗原错配的 70 例, 肾功能良好者 48 例, 占 68.57%; 两者之间有显著性差异。肾移植患者 HLA-A、B、DR、DQ 错配 4 个抗原或以下的 51 例, 发生急性排斥 2 例, 占 3.92%; HLA-A、B、DR、DQ 错配 4 个抗原以上的 70 例, 发生急性排斥 13 例, 占 18.57%, 两者之间有显著性差异。结论 良好的 HLA 配型可降低移植肾的急性排斥反应发生率。PRA 抗体阳性可导致移植肾功能下降, 但 HLA 配型不影响 PRA 抗体的产生。

关键词: HLA 抗原; 肾功能试验; 群体反应性抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.16.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)16-1802-03

The effect of HLA typing and PRA on graft function of kidney post-transplantation*

Jia Baoxiang, Tang Yawang, Ma Weiran, Tian Ye

(Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of HLA typing and panel reaction antibody(PRA) on graft function of kidney post transplantation. **Methods** According to the test results of pre-transplant HLA typing, the effect of HLA typing and PRA on the incidence of renal acute rejection (AR) and the graft function in recipients post kidney transplantation. **Results** In the 121 recipients, 15(12.40%) cases were with renal AR, 6(4.96%) cases were positive with PRA and 29(23.97%) cases were with the deterioration or loss of graft function. Among the 51 recipients, with four or less mismatches of antigen HLA-A, B, DR and DQ, and 70 recipients, with more than 4 mismatches, 44(86.27%) and 48(68.57%) cases, respectively, were with good graft function, and the percentages of the two groups were statistically different. Of the two groups, mentioned above, the incidences of AR were 3.92% and 18.57%, respectively, and the percentages of the two groups were also statistically different. **Conclusion** Fine HLA matching could significantly reduce the incidence of AR. Functional deterioration of grafted kidney is associated with the positivity of PRA, but HLA matching might not influence the production of PRA.

Key words: HLA antigens; reaction antibody; kidney function tests

人白细胞抗原(HLA)配型是器官移植患者术前最重要的检测之一, 它在肾移植的应用中对提高肾移植的长期存活率及对抗 HLA 抗体高敏感患者的肾移植具有重要意义。本研究对 121 例尸体肾移植受者的 HLA 配型和群体反应性抗体(PRA)与术后肾功能变化进行了研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 1 月至 2008 年 12 月期间 121 例尸体肾移植供受者 HLA 分型配合率进行分析, 并于近期(2010 年 12 月)检测群体反应性抗体(PRA)和血肌酐、尿素氮以此确定肾功能。其中男 72 例, 女 49 例, 年龄 21~71 岁。初次移植患者 109 例, 再次移植患者 12 例。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 HLA-A、B、DR、DQ 分型检测采用美国莱姆德公司(American LymphoDex)和美国 GTI 公司提供的低分辨 SSP-HLA-I、II 类分型试剂, 操作步骤见说明书。

1.2.2 PRA 检测 采用美国莱姆德公司抗原筛选板和美国 GTI 公司提供的 ELISA 筛选 HLA-I、II 类混合抗原板。

1.2.3 血肌酐/尿素氮检测 血肌酐/尿素氮检测数据由检验科提供, 由于肾移植患者术后导致肾功能下降的因素较多, 故把血肌酐/尿素氮正常值 $115 \mu\text{mol}/7.14 \text{ mmol}$ 提升至 $130 \mu\text{mol}/8 \text{ mmol}$, 以此调整肾移植术后患者因调理不当引起的肾功能不正常。凡肾移植术后血肌酐/尿素氮值高于 $130 \mu\text{mol}/8 \text{ mmol}$, 均认为移植肾功能下降。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

121 例尸体肾移植受者肾移植术后发生急性排斥反应的有 15 例, 占 12.4%; 6 例 PRA 阳性, 占 4.96%; 29 例目前肾功能下降或丧失, 占 23.97%。HLA-A、B、DR、DQ 位点 4 个抗原错配或以下的 51 例中 44 例肾功能良好, 占 86.27%; 错配 4 个抗原以上半相合的 70 例中 48 例肾功能良好, 占 68.57%; 两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.149, P < 0.025$)。

2.1 小于 HLA-A、B、DR、DQ 4 个抗原错配 此组肾移植 22 例, 初次移植 21 例, 再次移植 1 例, 肾移植术后未发生急性排

* 基金项目: 北京友谊医院科研启动基金资助项目(No. 2009-24)。

排斥反应。22 例中,4 例目前肾功能下降,其中 3 例出现抗 HLA 抗体。

2.2 HLA-A、B、DR、DQ 抗原 4 个错配 此组肾移植 29 例,术后 2 例发生急性排斥,占 6.9%;4 例为 2 次移植患者,其中 2 例目前肾功能正常,另 2 例中 1 例术后 1 年出现抗 HLA-I 类抗体,目前肾功能丧失,1 例术前抗 HLA 抗体阳性,无抗供者特异性抗体,术后 2 年肾功能正常,目前肾功能呈下降趋势。25 例初次移植患者中目前仅 1 例肾功能下降。

2.3 HLA-A、DR、DQ 3 个抗原错配,有 HLA-B 抗原错配 此组肾移植 20 例,其中 2 例为再次肾移植,目前肾功能良好;3 例术后发生急性排斥,占 15.00%,目前 1 例肾功能良好,1 例肾功能下降,1 例恢复透析;另有 4 例肾功能下降,其中 2 例已恢复透析。其他患者目前肾功能正常,PRA 阴性。

2.4 HLA 抗原错配 3 个抗原以下,无 HLA-B 抗原错配 此组肾移植 16 例(但有其他 HLA 抗原配合缺失),其中二次以上移植 3 例,1 例发生肾移植术后发生急性排斥,目前肾功能正常,1 例肾功能目前下降。初次移植 13 例,其中 1 例血肌酐和尿素氮偏高,1 例目前肾功能基本丧失,出现抗 HLA 抗体。其他患者目前肾功能正常,PRA 阴性。

2.5 HLA 抗原错配 3 个抗原及以上,无 HLA-B 抗原错配 此组肾移植 9 例(有 1 个或 2 个 HLA 抗原配合缺失)。其中 2 例肾移植术后发生急性排斥(占 22.22%),目前 1 例肾功能下降,1 例肾功能正常。另有 3 例肾功能较差,其中 1 例 PRA 阳性。其他 4 例肾功能均正常,PRA 均阴性。

2.6 HLA 抗原错配 3 个抗原以上,有 HLA-B 抗原错配 此组肾移植 25 例,其中初次移植 23 例,二次移植 2 例。术后发生急性排斥 7 例(占 28.00%),目前肾功能下降或重新透析的 9 例。

2.7 小于和等于 HLA-A、B、DR、DQ 抗原 4 个错配与大于 4 个抗原错配发生急性排斥的比较 肾移植受者 HLA-A、B、DR、DQ 抗原 4 个错配以下的 51 例,发生急性排斥的 2 例,占 3.92%;HLA-A、B、DR、DQ 受者抗原 4 个错配以上的 70 例,发生急性排斥的 13 例,占 18.57%,两者之间差异有统计学意义($\chi^2=5.297, P<0.05$)。

3 讨 论

HLA 是目前已知的具有最复杂多态性的人类基因系统。HLA 作为人体组织细胞的遗传标志,在抗原识别、递呈、免疫应答与调控、破坏外来抗原靶细胞等方面发挥重要作用。肾脏的所有组织上均有 HLA-I 类抗原的表达,而在肾小球、肾小管、内皮等部分组织中均有 HLA-II 类抗原表达,因此有关 HLA 配型对肾移植的影响越来越受到研究者的重视。在肾移植中移植存活率很大程度上取决于供者与受者之间 HLA 配型相合程度,因此 HLA 配型能显著改善移植物的长期存活,同时肾移植中 HLA 配合率高,可降低抗 HLA 抗体的生成。本研究显示,由 HLA 抗原多态性所致,未有移植受者 HLA 抗原完全相配合的移植受者,同时本研究对部分患者的 HLA 抗原相配合率虽然已达 4 个抗原,但并不是 HLA-A、B、DR、DQ 抗原各有 1 个抗原配合,而可能是 A 位点 2 个抗原配合,无 B 位点配合等,因此归入 HLA-A、DR、DQ3 个抗原相合或以上相合组。薛武军等^[1]对 2 508 例肾移植受者的 HLA 配型与肾移植长期存活进行了研究,结果表明,2 508 例肾移植术后急性排斥反应发生率为 8.9%。0 个抗原错配组移植肾急性

排斥反应发生率为 5%,显著低于其他各组(16.5%, $P<0.05$)。而 6 个抗原错配组的急性排斥反应发生率为 23%,显著高于其他各组。同样从本研究中可见,121 例尸体肾移植受者肾移植术后发生急性排斥反应的患者 15 例,占 12.4%。肾移植受者 HLA-A、B、DR、DQ 错配 4 个抗原或以下的患者发生急性排斥率仅占 3.92%;而高于 4 个抗原错配的患者发生急性排斥率(18.57%),两者间具有显著性差异。在 HLA 配型上,薛武军等^[1]报道,HLA 0 个抗原错配组移植肾 1、5、10 年存活率分别为 97%、90%和 88%;1 个抗原错配组存活率分别为 94%、86%和 83%;2 个抗原错配组存活率分别为 94%、84%和 82%;3 个抗原错配组存活率分别为 93%、85%和 81%;4 个抗原错配组存活率分别为 91%、82%和 74%;5 个抗原错配组存活率分别为 90%、81%和 72%;6 个抗原错配组存活率分别为 88%、80%和 70%。因此认为 HLA 抗原错配越少,移植肾的长期存活率越高。本研究也可见,HLA-A、B、DR、DQ 错配 4 个抗原或以下的患者肾移植患者肾功能良好者,占 86.27%;高于 4 个抗原错配的肾移植患者肾功能良好者,占 68.57%;两者之间有显著性差异。显示出 HLA 配型良好者肾功能良好率高于 HLA 配合率低者。

Meng 等^[2]对 73 例术前 PRA 阳性肾移植患者和 81 例 PRA 阴性的术后 2 年肾存活率及肾功能情况做了比较,发现术前 PRA 阳性患者的肾存活率及肾功能明显低于 PRA 阴性患者,且术前抗 HLA-I、II 类同时阳性的患者的肾存活率更低。

Nicknam 等^[3]的研究也显示,术前 HLA-I 类抗体阳性患者的肌酐高于正常水平。Singh 等^[4]分析 406 例抗体高敏感患者术前抗 HLA 抗体与术后排斥反应发生率的关系发现,术前 PRA 显著下降的患者移植肾存活率显著高于术前 PRA 保持峰值水平者。其中术前 PRA<26%且峰值 PRA 与术前 PRA 之差大于 37%者预后最好。本研究显示,凡是出现 PRA 抗体阳性的患者目前均出现肾功能下降,因此 PRA 抗体阳性是影响移植肾功能的重要因素之一。HLA 的配合率的降低,更容易在肾移植术后产生抗供者特异性抗体,从而导致抗体介导的急性排斥反应的发生。特别是肾移植患者预存供者特异性抗体(DSA)可增加抗体介导的同种移植损伤^[5-6]。袁小鹏等^[7]对 15 例于肾移植术后 1~14 d 发生抗体介导的急性排斥(AMR)进行抗供者特异性抗体检测,发现 15 例患者术后出现抗供者特异性 HLA-I 类抗体的有 9 例,抗 HLA-II 类抗体的有 4 例,同时出现抗 HLA-I 和 II 类抗体 2 例。经抗排斥治疗 14 例逆转,1 例术后 10 d 切除移植肾。15 例患者的供受者 HLA 配型均有不同程度的 HLA 错配,故而产生抗供者特异性抗体,加大了急性排斥反应的发生率。在长期的移植肾存活的研究中,Lefaucheur 等^[8]发现存在 HLA-DSA 的患者中 8 年移植存活率(61%)低于已致敏但没有 HLA-DSA 的患者(93%)和非致敏的患者(84%)。而在亲属肾移植中由于接受直系亲属供肾,因此术后产生抗 HLA 抗体的概率低,移植肾功能良好,提示亲属肾移植供受者之间良好的 HLA 配型关系是维系移植术后长期存活和较少排斥反应的基础^[9]。可见良好 HLA 配合的重要性在于可避免产生抗供者特异性抗体,降低移植肾的急性排斥反应发生率。同时,对于再次移植的患者 HLA 供受者间的配合率尤其显得重要,因为在再移植的受者中,抗 HLA 抗体生成的概率比输血患者高得多,两者间有

显著的差异^[10]。因此,笔者认识到群体反应性抗体在器官移植中,特别是在肾脏移植中应得到广泛的重视。当受者体内预存 HLA 抗体,特别是有供者特异性 HLA 抗体时,若移植前能够及时检测出此类抗体,在选择供者上可避开具有相应抗原的供者,则可避免潜在的免疫反应的发生。而在肾移植术后出现 HLA 抗体时,大多会发生排斥反应,如治疗延缓则可导致移植失败,特别是移植后产生新的抗供者特异性抗体,引起强烈的排斥反应^[11-12]。而在亲属肾移植供受者之间的血缘关系是维系肾移植术后移植肾长期存活和较少发生排斥反应的关键因素。贾保祥等^[13]对 54 例肾移植术后亲属肾移植患者检测抗 HLA 抗体,发现有 7 例移植后产生了抗体,占 12.96%。其中 6 例产生了抗 HLA-Ⅱ类抗体,仅 1 例产生了抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体。在此 7 例患者中 6 例为初次肾移植,且肾移植前群体反应性抗体均阴性;1 例为再次肾移植,移植前抗 HLA-Ⅱ抗体阳性。1 例具有抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体和 2 例高强度抗 HLA-Ⅱ类抗体的患者血肌酐和尿素氮浓度均超过正常水平,而另外 4 例患者出现低水平抗 HLA-Ⅱ类抗体的患者血肌酐和尿素氮浓度则在正常水平。结果提示,具有抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体和高效价抗 HLA-Ⅱ类抗体影响亲属肾移植患者的肾功能,而低效价的抗 HLA-Ⅱ类抗体并不影响亲属移植肾功能。在本研究中发现,某些肾移植术后患者 HLA 配型即使良好,同样在肾移植术后产生抗 HLA 抗体,并不是 HLA 配合率越高,PRA 抗体产生的概率越低。因此,本研究认为移植受者的个体差异所致某些患者更易致敏。移植肾的长期存活有赖于移植免疫抑制剂的应用,FK-506 是目前临床中常规的免疫抑制剂,服用 FK-506 2 h 后,对肾移植患者的 Th1 细胞有明显的抑制作用,FK-506 有很强的抑制效果且不良反应较小,最终可能使移植肾更为长期存活^[14]。

总之,对抗 HLA 抗体高敏感患者更应注重 HLA 的配合率,HLA 错配数越低,所产生抗供者特异性抗体的概率越低,从而保证移植肾长期存活。因此,选择理想的 HLA 配型、PRA 阴性的供受者是提高长期存活率的关键,可杜绝超急性排斥反应,并减少急性排斥的发生率,提高移植肾的长期存活率。

参考文献

[1] 薛武军,侯军,田普训,等. HLA 配型对肾移植长期效果的影响(2

(上接第 1801 页)

[J]. Hypertension, 2011, 57(2): 231-237.

[6] Markuszewski L, Pietruszynski R, Wojdyn M, et al. High sensitivity C-reactive protein as a complement to classical methods in the evaluation of coronary event's risk[J]. Pol Merkur Lekarski, 2006, 20(118): 448-452.

[7] Yip HK, Wu CJ, Chang HW, et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction[J]. Chest, 2004, 126(5): 1417-1422.

[8] Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation(HOPE) study[J]. Circulation, 2006, 114(3): 201-208.

508 例次总结)[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(11): 654-656.

[2] Meng HL, Jin XB, Li XT, et al. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(4): 420-426.

[3] Nicknam MH, Torkashvand A, Ghods A, et al. Evaluation of anti-HLA class I antibodies in chronic rejection of kidney transplantation[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2004, 3(2): 65-69.

[4] Singh D, Kiberd BA, West KA. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients[J]. Transplant Proc, 2003, 35(7): 2395-2397.

[5] Gloor JM, Winters JL, Comell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2010, 10(3): 582-589.

[6] Amico P, Hönger G, Mayr M, et al. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads[J]. Transplantation, 2009, 87(11): 1681-1688.

[7] 袁小鹏, 王长希, 陈立中, 等. 肾移植术后急性体液性排斥反应的治疗[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(5): 268-270.

[8] Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation[J]. J AM Soc Nephrol, 2010, 21(8): 1398-1406.

[9] 贾保祥, 孙立宁, 田野. 亲属肾移植患者术后群体反应性抗体与肾功能的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 675-676.

[10] 贾保祥, 孙利宁, 武俊杰, 等. 肾移植患者术前输血与再次移植致抗体生成的比较[J]. 国际外科学杂志, 2009, 36(10): 668-671.

[11] Spriewaid BM, Hugo C. De novo production of donor-specific anti-HLA alloantibodies in early acute humoral renal allograft renal allograft rejection[J]. Clin Transol, 2006: 469-472.

[12] Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss[J]. Am J Transplant, 2009, 9(5): 1063-1071.

[13] 贾保祥, 徐秀红, 田野. 亲属肾移植后群体反应性抗体的调查[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5): 799-802.

[14] 高勇, 于卫建, 安石新, 等. FK506 对肾移植患者 Th 细胞亚群分化的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 121-122.

(收稿日期: 2011-05-09)

[9] Whitman SC, Ravisankan P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma[J]. Circ Res, 2002, 90(2): E34-38.

[10] Hernesniemi JA, Heikkilä A, Raitakari OT, et al. Interleukin-18 gene polymorphism and markers of subclinical atherosclerosis. The cardiovascular risk in young finns study[J]. Ann Med, 2010, 42(3): 223-230.

[11] Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, et al. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6[J]. Atherosclerosis, 2006, 188(2): 450-454.

(收稿日期: 2011-05-09)