

• 论 著 •

活体亲属肾移植患者 HLA 配型配合率的分析

贾佳熹, 张小东[△]

(首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿科, 北京 100020)

摘 要:目的 研究亲属肾移植供受者人白细胞抗原(HLA)配合率,为临床选择良好的供受者 HLA 配型提供参考。方法 收集本院 2006 年 1 月至 2008 年 5 月 106 例亲属肾移植患者进行 HLA 配合率分析。**结果** (1)父母供肾组:42 例大于或等于 HLA 抗原半相合。(2)子女供肾组:2 例 HLA 抗原半相合。(3)兄弟姐妹间供肾组:26 例 HLA 完全相合 9 例,13 例为半相合,其余为低于半相合。(4)其他亲属供肾组:HLA 抗原配合呈多样性。(5)夫妻间供肾组:HLA 配合率均小于或等于 3 个抗原。**结论** 父母、子女及兄弟姐妹间的肾移植供受者 HLA 配合率高于其他亲属。

关键词:HLA 抗原; 组织相容性试验; 活体亲属肾移植

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.16.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)16-1809-02

Analysis of HLA typing incidence in living renal transplantation patients

Jia Jiayi, Zhang Xiaodong[△]

(Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital, Affiliated Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China)

Abstract:Objective To investigate the coincidence of HLA typing between recipients and relative donors of kidney transplantation, and to afford clinical reference for donor choosing. **Methods** The coincidence of recipients and relative donors of 106 cases of kidney transplantation in our hospital were analyzed from January, 2006 to May, 2008. **Results** In group of parents as donors, 42 recipients shared half-match HLA-A, B, DR and DQ with donors. In group of children as donors, 2 recipients shared half-match HLA-A, B, DR and DQ with donors. Among 26 recipients in group of siblings as donors, 9 cases shared the same HLA-A, B, DR and DQ typing with donors, 13 cases were at least half-but not complete match, and others were lower than half-match or mismatch. In group of other relatives with sibship as donors, the match of HLA antigens were with diversity. In group of husbands or wives as donors, there were at most 3 matched antigens between recipients and donors. **Conclusion** HLA typing incidence between the immediate family is higher than that in other relative donation.

Key words:HLA antigens; histocompatibility test; living renal transplantation

人白细胞抗原(HLA)配型是器官移植术前最重要的监测项目之一。HLA 配型对移植患者及移植肾的长期存活、对抗 HLA 抗体高敏感患者的肾移植具有重要意义。在目前移植肾源极其匮乏的情况下,了解亲属肾移植供受者 HLA 配型的配合率的高低,对预测移植肾的存活具有一定的临床意义,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 5 月于本院手术的 106 例亲属肾移植患者,其中男 73 例,女 33 例,年龄 18~58 岁。其中接受父母肾源的患者男 31 例,女 11 例。接受子女肾源的患者 2 例。接受兄弟姐妹肾源的患者男 19 例,女 7 例。接受其他亲属肾源的患者男 7 例,女 3 例。夫妻间移植 26 例,男 14 例,女 12 例。亲属移植供肾者年龄最大 67 岁,最小 21 岁。

1.2 方法 采用瑞典 Olerup 公司提供的低分辨 SSP-HLA-I、II 类分型试剂,德国 Qiagen DNA 提取试剂盒提取 DNA,操作步骤按说明书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析。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

2.1 父母给子女供肾组 42 例患者男 31 例,女 11 例。供肾者男 14 例,女 28 例。30 例肾移植供受者 HLA-A、B、DR、DQ 抗原半相合,12 例抗原配合率高于半相合。此原因为 HLA 的多态性所致,多于半相合抗原的 HLA 抗原多在 A 位点。

2.2 子女给父母供肾组 2 例患者均为男性。供肾者男、女各 1 例。2 例肾移植供受者 HLA-A、B、DR、DQ 抗原均为半相合。

2.3 兄弟姐妹间供肾组 26 例患者男 19 例,女 7 例。供肾者男 9 例,女 17 例。26 例兄弟姐妹间 HLA-A、B、DR、DQ 配型完全相配合有 9 例,占兄弟姐妹供肾的 34.62%;13 例为半相合或大于半相合,占兄弟姐妹供肾的 50.00%,其余为低于半相合或不相合,占兄弟姐妹供肾的 15.38%。

2.4 其他亲属供肾组 10 例患者男 7 例,女 3 例。供肾者男 7 例,女 3 例。10 例中其他亲属移植的供受者间 HLA-A、B、DR 完全不相合的有 1 例,占其他亲属供肾的 10%;虽然 HLA 抗原配合率大于 4 个抗原,但并不是半相合抗原的有 3 例,占其他亲属供肾的 30%;小于或等于 3 个抗原配合的有 6 例,占其他亲属供肾的 60%。

2.5 夫妻间供肾组 26 例患者男 14 例,女 12 例。丈夫为供

[△] 通讯作者, E-mail: zxd581@263.net。

肾者 14 例,妻子为供肾者 12 例;HLA 配合率均小于或等于 3 个抗原。

2.6 直系亲属与其他亲属 HLA-A、B、DR、DQ 抗原半相合比较 42 例接受父母,2 例接受子女和 26 例接受兄弟姐妹供肾患者中完全相配合和半相合或大于半相合的 66 例患者,与 36 例接受其他活体移植肾患者中 HLA-A、B、DR、DQ 大于或等于半相合的 3 例患者进行比较差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。

3 讨论

HLA 配型是器官移植术前最重要的检测之一,对提高移植肾的存活率及对抗 HLA 抗体高敏感患者的肾移植具有重要意义。亲属活体肾移植具有非活体肾移植不可替代的诸多优势,比如可以提高 HLA 配型和手术成功率、缩短患者等待的肾源时间、手术时机可选择、供肾质量提高等。在活体肾移植中,在亲属中选择适宜的供体,可以降低术后急性排斥的发生率,提高了人/肾存活率,还可以减少免疫抑制剂的用量,降低药物毒性反应的发生及医疗费用。肾移植供受者 HLA 配合率高,可降低抗 HLA 抗体的生成。在亲属肾移植中的 HLA 配型可见到有些 HLA 稀有抗原在非亲属中很难配合,如 A29、A68、B56、B38、B71、B18、B48、B67、B59、B65、DR1 和 10 等;因为此类 HLA 抗原在肾移植供受者人群中抗原频率分别占 2.56%~2.54%、2.48%~2.10%、1.06%~0.73%、3.80%~2.54%、1.50%~1.64%、0.79%~0.73%、3.27%~3.54%、1.15%~1.36%、0.44%~0.18%、0%、5.13%~5.99%、4.24%~2.36%,而在亲属移植中则显现出能够得到配合。在肾移植供受者人群中 HLA 抗原常见型中 HLA-A2、A11、A24 和 HLA-B13、B35、B60、B61、B51、B62、B46 及 DR15、DR4、DR7、DR12、DR9。其抗原频率分别为 53.05%~52.56%、37.84%~27.88%、30.94%~27.61%;21.84%~22.25%、13.35%~9.81%、18.75%~17.17%、10.17%~10.35%、12.56%~15.17%、12.64%~17.71%、13.70%~15.80%;27.79%~31.24%、22.37%~18.80%、20.96%~25.16%、23.87%~21.16%、24.67%~23.43%。这种常见 HLA 抗原在肾移植配型中的配合率则较高^[1]。

van Kampen 等和 Dilioglou 等^[2-3]认为受者体内预存的特异性抗 HLA 抗体是导致移植肾急性排斥及影响其长期存活的重要因素。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,术前抗群体反应性抗体(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 小于 26%且峰值 PRA 与术前之差大于 37%者预后最好。在本研究中,30 例接受父母供肾的患者 HLA 抗原半相合,12 例抗原配合率高于半相合。2 例子女供给父母的肾移植供受者 HLA 抗原半相合。26 例兄弟姐妹间 HLA 配型完全相配合有 9 例,13 例为半相合或大于半相合,其余为低于半相合或不相合。此结果可见,HLA 抗原的完全配合即使在亲属兄弟姐妹间达到完全配合也较少。良好的 HLA 配型不仅可明显减少排斥反应的发生而且可以提高移植肾的短期和长期存活率。由于 HLA 基因的多态性,对于实体肾移植,获得良好的配型要求势必增加患者术前等待时间,而存在血缘关系的亲属供肾可有效解决这一问题^[5],且可有效避开患者 PRA 抗体谱中抗体^[6]。HLA 错配在初次和

再次的尸体肾移植可降低移植肾存活率,而在亲属肾移植中 HLA 错配的存活率则基本相同^[7]。因此亲属间的器官移植可缩短移植等待时间,而且可得到非亲属肾移植供受者间不易得到的 HLA 配合率。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的发生。袁小鹏等^[8]对 15 例于肾移植术后 1~14 d 发生抗体介导的急性排斥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,因而产生抗供者特异性抗体,加大了急性排斥反应的发生率。可见良好的 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更重要,因为在再移植的受者中,抗 HLA 抗体生成的概率比肾移植术前输血者高得多,两者间有较大的差异^[9]。同时,HLA 的错配可增加再次肾移植受者的致敏性,初次肾移植接受 HLA-A、B、DR 抗原 0 错配或 HLA-A、B 抗原 0 错配的患者 PRA 没有变化。然而,在初次肾移植 HLA 错配数越多,则 PRA 则越显著性增加。HLA-A、B 抗原 0 错配的移植受者仅 10%成为致敏者,增加 HLA 错配则致敏率则可高达 37%^[10]。而存在 HLA-I、II 类抗体的患者存活率明显低于抗体阴性患者^[11]。研究证明肾移植患者体内 PRA 的存在及该抗体的致敏程度对于移植术后发生急性排斥关系甚为密切,手术前后 PRA 抗体的存在是影响移植肾存活率及肾功能的重要因素之一^[12-15]。亲属肾移植供受者之间良好的 HLA 配型关系是维系移植肾长期存活和较少排斥的基础,肾移植术后产生抗 HLA 抗体的概率低,移植肾功能良好,因为在兄弟姐妹之间供肾的亲属肾移植中,无论 HLA 抗原在供受者之间配合有无差异,但亲缘关系密切产生抗 HLA 抗体的概率非常低^[16]。由此可见,亲属肾移植在 HLA 配型中具有特殊的优势,其 HLA 错配率可大大低于非亲属肾移植患者。在本研究中可见,10 例其他亲属移植的供受者间 HLA 完全不相合的有 1 例;虽然 HLA 抗原配合率大于 4 个抗原,但并不是半相合抗原的有 3 例;等于或小于 3 个抗原配合的有 6 例。经过直系亲属与其他亲属 HLA-A、B、DR 半相合相比较,两者间差异显著。由此可见,非直系亲属 HLA 的配合率低于直系亲属。夫妻间移植 26 例,HLA 配合均等于或小于 3 个。而从另一方面证实,HLA 的配合率在人群中达到完全配合实属不易,这是由于 HLA 的多态性所致,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发生,并减少急性排斥的发生率。

参考文献

- [1] 贾保祥,田野,马威然.分析肾移植供受者 HLA 抗原的分布频率[J].中华器官移植杂志,2008,29(2):119-120.
- [2] van Kampen CA, Roelen DL, Versteeg-van der voort Maarschalk MF, et al. Activated HLA class I-reactive cytotoxic T lymphocytes associated with a positive historical crossmatch predict early graft failure[J]. Transplantation, 2002, 74(8): 1114-1119.
- [3] Dilioglou S, Cruse JM, Lewis RE, et al. High(下转第 1813 页)

(志谢:PCR 引物由无锡市克隆遗传技术研究所糜祖煌老师根据 2010 年 10 月 1 日之前已在 PUBMED 登录的各种序列的保守区域完成设计,并获授权使用,在此表示感谢!)

参考文献

[1] Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection[J]. N Engl J Med, 2008, 358(12):1271-1281.

[2] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-582.

[3] Mugnier PD, Prirel L, Naas T, et al. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of acinetobacter baumannii [J]. Emerging Infectious Diseases, 2010, 16(1):35-40.

[4] Doi Y, Husain S, Potoski BA, et al. Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(6):980-982.

[5] 糜祖煌, 秦玲. 多药耐药鲍氏不动杆菌对 5 类抗菌药物耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7):901-904.

[6] 黄支密, 糜祖煌, 储秋菊, 等. 鲍曼不动杆菌 16S rRNA 甲基化酶基因及氨基糖苷类修饰酶基因研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2008, 28(8):727-728.

[7] Poole K. Efflux-mediated antimicrob resistance[J]. J Antimicrobi-

al Chemother, 2005, 56(1):20-51.

[8] Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multi-drug resistance efflux pumps in bacteria[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(2):382-402.

[9] 翁幸璧, 糜祖煌. 大肠埃希菌尿液分离株 7 种抗菌制剂外排泵基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6):759-762.

[10] Fourmier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in acinetobacter baumannii[J]. PLoS Genet, 2006, 2(1):e7.

[11] Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in acinetobacter baumannii[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(6):1210-1215.

[12] Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(5):1001-1004.

[13] Edgar R, Bibi E. MdfA, an Escherichia coli multidrug resistance protein with an extraordinarily broad spectrum of drug recognition[J]. J Bacteriol, 1997, 179(7):2274-2280.

(收稿日期:2011-05-09)

(上接第 1810 页)

panel reactive antibody against cross reactive group antigens as a contraindication to renal allotransplantation [J]. Exp Mol Pathol, 2001, 71(1):73-78.

[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] 罗敏, 肖露露. 群体反应性抗体与器官移植[J]. 免疫学杂志, 2010, 2(2):167-170.

[6] 于立新, 叶俊生, 邓文峰, 等. 高度致敏受者肾移植的临床处理 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29(3):185-187.

[7] Mizutani K. HLA mismatches and PRA in kidney retransplants [J]. Clin Transpl, 2007:19-27.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, et al. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients[J]. Transplantation, 2009, 88

(1):23-29.

[11] 张明, 顾勇, 陆福明, 等. 肾移植术后 HLA 抗体对移植肾预后的影响[J]. 中国临床医学, 2009, 4(2):235-238.

[12] Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, et al. Long-term kidney re-graft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center[J]. Transplantation, 2008, 86(8):1084-1089.

[13] Premasathian N, Panorchon K, Vongwiwatana A, et al. The effect of peak and current serum panel-reactive antibody on graft survival[J]. Transplant Proc, 2008, 40(7):2200-2201.

[14] van den Berg-Loonen EM, Billen EV, Voorter CE, et al. Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients [J]. Transplantation, 2008, 85(8):1086-1090.

[15] Vasilescu ER, Ho EK, Colovai AI, et al. Alloantibodies and the outcome of cadaver kidney allografts[J]. Hum Immunol, 2006, 67(8):597-604.

[16] 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.

(收稿日期:2011-05-09)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序, 可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键, 包括医学专业设计和统计学设计, 医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查, 要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析, 包括进行统计描述和统计推断。