

• 论 著 •

HLA 配型对接受同一供者肾的移植肾功能的影响*

武俊杰¹, 贾保祥^{1△}, 张 栋², 马威然¹, 徐秀红¹

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿科, 北京 100050;

2. 移植耐受与器官保护北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要:目的 研究接受同一供者供肾的成对的患者, HLA 错配数对移植肾功能的影响。方法 对 2008 年前接受同一供者供肾的患者 171 对(342 例), 于近期观察肾其功能(血肌酐/尿素氮)。HLA 分型采用美国 One-Lambda 公司和美国 GTI 公司提供的 SSP-HLA 分型试剂。血肌酐/尿素氮检测数据由该院检验科提供。结果 在 171 对肾移植术后患者中, HLA 错配数小于等于 4 者, 共 162 例, 其中 107 例肾功能良好, 55 例肾功能下降或丧失; HLA 错配数大于 4 者, 共 180 例, 其中 84 例肾功能良好, 96 例肾功能下降或丧失; HLA 错配数小于等于 4 和大于 4, 两者对移植肾功能的影响比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 12.22, P < 0.05$)。结论 良好的 HLA 配型对移植肾长期存活具有重要意义。

关键词:肾移植; HLA 错配; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.05.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)05-0577-02

Influence of HLA typing on renal allograft function in patients receiving kidney from same donor*

Wu Junjie¹, Jia Baoxiang^{1△}, Zhang Dong², Ma Weiran¹, Xu Xiuhong¹

(1. Department of Urology, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University Beijing 100050, China;

2. Beijing Key Laboratory of Tolerance Induction and Organ Protection in Transplantation, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influences of HLA mismatching on renal function in the kidney transplant patients receiving pairs of allograft from the same donor. **Methods** 171 pairs of renal transplant patients receiving the kidneys from the same donors were investigated. They were admitted in our hospital before 2008. Their human leukocyte antigens (HLA) were typed with the commercial polymerase chain reaction (PCR)-sequence-specific primers (SSP) HLA typing kit (One Lambda, Inc., USA; and GTI Diagnostics, USA). The serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were measured in the clinical laboratory of our hospital. **Results** Among 171 pairs of renal transplant patients, there were 162 recipients with HLA mismatch ≤ 4 , in which the renal function was remained stable in 107 recipients and lost or decreased in 55 patients. There were 180 recipients with HLA mismatch > 4 , in which the renal function was stayed normal in 84 recipients and lost or decreased in 96 patients. The difference in influencing the renal function between the HLA mismatch ≤ 4 and HLA mismatch > 4 had statistical significance ($\chi^2 = 12.22, P < 0.05$). **Conclusion** Excellent HLA typing match has important significance for renal long term survival.

Key words: renal transplant; HLA mismatch; renal function

随着肾移植的进展, 供受者间 HLA 匹配程度对移植肾长期存活的临床意义的争论越来越得到统一。选择 HLA 错配数低的供受者, 可以降低肾移植术后供者特异性抗体的产生, 对移植肾功能的恢复和长期存活具有积极意义。本文以接受同一供者供肾的二位受者为对象, 研究供受者间 HLA 错配数对移植肾功能的长期影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2008 年前, 共享同一供者肾源的 171 对(342 例)患者, 于近期观察其肾功能(血肌酐/尿素氮)。其中男性 212 例, 女性 130 例; 肾移植时间为 2000 年 1 月至 2005 年 9 月; 目前年龄为 30~77 岁。根据供受者的 HLA 配合结果进行比对, 按 HLA 的错配数小于等于 4 和大于 4 进行分组比较。

1.2 方法

1.2.1 HLA 分型 采用美国 One-Lambda 公司和美国 GTI 公司提供的 SSP-HLA 分型试剂, 操作步骤见文献[1]。

1.2.2 血肌酐/尿素氮检测 本研究以血肌酐/尿素氮水平高于正常值为移植肾功能下降指标^[2], 检测数据由检验科提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者非同性别 31 对接收同一供者的患者中, 11 对肾功能良好; 另 20 对肾功能情况如下, 为了便于说明, 下文把供受者间 HLA 错配数小于等于 4 者简称 A 侧, 错配数大于 4 者简称 B 侧: (1) 10 对, A 侧患者肾功能良好, B 侧患者肾功能下降(7 例失功, 3 例下降)。(2) 4 对, A 侧患者肾功能不正常(3 例下降, 1 例丧失), B 侧患者肾功能正常。(3) 另外 6 对, A 侧 1 例肾功能下降, 5 例肾功能丧失; B 侧 2 例肾功能下降, 4 例肾功能丧失。

2.2 受者同为男性 30 对患者中 11 对肾功能良好; 另 19 对患者肾功能情况如下: (1) 9 对, A 侧患者肾功能良好, B 侧患者肾功能丧失; (2) 2 对, A 侧患者肾功能不正常(1 例下降, 1 例丧失), B 侧患者肾功能正常; (3) 另有 8 对患者肾功能均下降(A 侧患者下降 6 例, 丧失 2 例; B 侧患者下降 1 例, 丧失 7 例)。

2.3 受者同为女性 13 对患者中 3 对肾功能良好; 另 10 对

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273271)。作者简介: 武俊杰, 女, 主管技师, 主要从事器官移植相关的临床与基础免疫方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: baoxiangjia@sina.com。

肾功能情况如下:(1)7对,A侧患者7例肾功能良好,B侧患者1例肾功能下降,6例丧失;(2)3对,A侧患者肾功能下降1例,丧失2例;B侧患者肾功能正常。

2.4 错配数小于等于4者 (1)23对男性中,9对肾功能正常;另11对中,有11例肾功能正常;9例肾功能下降,2例肾功能丧失;其余3对中,有1例肾功能下降,5例肾功能丧失。(2)9对女性患者中,5对肾功能正常,另外4对中,4例肾功能正常,4例肾功能下降。

2.5 错配数大于4者 (1)19对男性患者中,2对肾功能正常;另13对中,有13例肾功能正常,另13例肾功能下降或丧失;其余4对患者肾功能均下降(3例)或丧失(5例)。(2)9对女性患者中,4对肾功能正常,另5对中,5例肾功能正常,1例肾功能下降,4例肾功能丧失。

2.6 A侧的男和女共享一供者 12对患者中,3对患者肾功能正常;2对肾功能下降(2例)或丧失(2例);另7对中男性肾功能正常者5例,肾功能丧失者2例;女性肾功能正常者2例,下降者2例,丧失者3例。

2.7 B侧的男和女共享一供者 25对患者中,3对肾功能正常;22对中男性中5例肾功能正常,7例肾功能下降,10例丧失。22对中女性中9例肾功能正常,3例肾功能下降,10例丧失。

2.8 HLA错配数与移植肾功能 以上171对患者中,HLA错配率低(错配数小于等于4)的患者162例,其中肾功能良好者107例,占66.05%(107/162);移植肾功能下降或丧失者55例,占33.95%(55/162);HLA错配率高(错配数大于4)的患者180例,其中肾功能良好者84例,占46.67%(84/180);移植肾功能下降或丧失者96例,占53.33%(96/180);两者间具有统计学意义($\chi^2=12.22, P<0.05$)。

3 讨 论

研究表明HLA供受者配合率越高,移植肾排斥率越低而移植肾长期存活率越高^[3-4],Paramesh等^[5]对肾移植术后群体反应性抗体(PRA)高致敏患者结合HLA配型进行长期存活研究,根据HLA错配数把142例患者分为3组。结果表明,高错配组与其他组比较有较高的排斥发生率。5年移植肾存活率在第1、2、3组分别为100%、81%和74%($P=0.14$)。由于一个供者的两只肾脏给予两个受者是否具有同样的存活率等鲜见报道,因此本研究对此进行了初步的探讨。通过本研究发现,在171对肾移植术后患者中,肾功能正常患者51对,肾功能一侧正常另一侧不正常或丧失患者89例,肾功能同时下降或丧失患者31对。由此可见,成对移植肾并不能完全同步保持良好的肾功能,可能与个体差异和个体免疫状态等因素相关。

早在上世纪90年代初Opelz等^[6]总结了多家移植单位的初次肾移植患者HLA-A、B和DR配型与移植肾5年存活率进行了回顾性分析,HLA-0错配5年存活率可达70%,而HLA错配率越高则5年存活率就越低。贾保祥等^[7]对128例供者特异性抗体(DSA)抗体阳性和阴性的肾移植患者HLA错配数与近期肾功能进行的比较中发现,在免疫抑制剂抗排斥的作用下,HLA错配的多寡在DSA阳性的患者中并不严重影响移植肾近期的肾功能。而在DSA阴性的患者中,则表现出HLA错配率高的患者,肾功能不正常的例数增加,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。可见DSA阴性患者的HLA错配率影响移植肾近期功能。薛武军等^[8]报道,HLA-0错配组移植肾1、5、10年存活率分别为97%、90%和88%;而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。贾保祥等^[9]对121例尸体肾移植供受者HLA配合率与移植肾功能和急性排斥反应进行分析,发现HLA半相合或以上的患者肾功能良好率高于低于半相合的患者;两者间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.149, P<0.025$)。同样在发生急性排斥中的比较中,两者差异有统计学意义($\chi^2=5.297, P<0.05$)。本研究171对(342例)肾移植术后患者中,同样表现为HLA错配率低的患者肾功能良好率高于错配率高的患者;两者比较差异有统计学意义($\chi^2=12.22, P<0.05$)。因此良好的HLA配型不仅减少肾移植的排斥反应的发生、而且对提高移植肾长期存活具有重要临床意义。目前随着高效免疫抑制剂的广泛应用,肾移植手术后发生急性排斥反应的患者随之降低,因此呈现肾移植供受者HLA配型的重要性不似以往突出,而更关注PRA,特别是DSA^[10-12]。通过本研究表明,肾移植供受者HLA配型仍是一项有重要意义的检测,良好的供受者HLA配型,有助于减少HLA抗体的生成,特别是减少供者特异性抗体的产生,以降低移植肾的排斥反应,对移植肾的长期存活具有重要临床指导意义。

参考文献

- [1] 贾保祥,马威然,田野.再次肾移植患者HLA与PRA的关系研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(17):2060-2064.
- [2] 贾保祥,田野.亲属肾移植中供者年龄对移植肾功能的影响[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1297-1298.
- [3] Ceaka JM. Kidney transplantation the United States [J]. Clin Transpl, 2008, 23(1): 1-18.
- [4] Martins L, Fonseca I, Sousa S, et al. The influence of HLA mismatches and immunosuppression on kidney graft survival: An analysis of more than 1 300 patients [J]. Transplant Proc, 2007, 39(8): 2489-2493.
- [5] Paramesh AS, Zhang R, Baber J, et al. The effect of HLA mismatch on highly sensitized renal allograft recipients [J]. Clin Transplant, 2010, 24(6): 247-252.
- [6] Opelz G, Wujciak T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match [J]. Transplant Proc, 1995, 27(1): 93-99.
- [7] 贾保祥,马威然,田野. HLA配型和DSA对移植肾功能的影响研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2012,32(4): 315-317.
- [8] 薛武军,侯军,田普训,等. HLA配型对肾移植长期效果的影响(2508例次总结)[J].中华器官移植杂志,2010,31(11): 654-656.
- [9] 贾保祥,唐雅望,马威然,等. HLA配型和PRA对移植肾功能的影响研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(16): 1802-1804.
- [10] Kuo HT, Huang E, Emami S, et al. Effects of antibody induction on transplant outcomes in human leukocyte antigen zero-mismatch deceased donor kidney recipients [J]. Transplantation, 2012, 93(5): 493-502.
- [11] Moudgil A, Puliya D. Induction therapy in pediatric renal transplant recipients: an overview [J]. Paediatr Drugs, 2007, 9(5): 323-341.
- [12] Terasaki PI. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of transplantation [J]. Transplantation, 2012, 93(8): 751-756.

(收稿日期:2014-10-08)