

• 临床检验研究论著 •

抗 HLA-Ⅱ 类抗体与 HLA 配型对移植肾长期存活的研究*

贾保祥¹, 林俊¹, 苏建荣², 马威然¹, 田野¹

(首都医科大学附属北京友谊医院:1. 泌尿科;2. 检验科, 北京 100050)

摘要:目的 研究肾移植术后抗 HLA-Ⅱ 类抗体阳性患者 HLA 配型与移植肾长期存活的关系。方法 肾移植供受者 HLA 分型及群体反应性抗体检测均采用美国莱姆德公司提供试剂。血肌酐为判断肾功能的指标,检测数据由检验科提供。结果 2007 年检测出的 143 例抗 HLA-Ⅱ 类抗体阳性患者中,HLA-A、B、DR 抗原 3 个以下错配的患者 54 例,目前肾功能较差患者 11 例,36 例患者肾功能正常。7 例患者移植肾失功。HLA-A、B、DR 抗原 3 个错配的患者(非半相合)14 例,目前 8 例患者移植肾功能正常,1 例患者肾功能较差,5 例患者移植肾功能丧失。HLA-A、B、DR 抗原 4 个错配的患者 48 例,目前 27 例患者移植肾功能正常,11 例患者肾功能较差,10 例患者移植肾功能丧失。HLA-A、B、DR 抗原 5~6 个错配的患者 27 例。目前 6 例患者移植肾功能正常,8 例患者肾功能较差,13 例患者移植肾功能丧失。HLA-A、B、DR 抗原 3 个错配以下与错配 4 个抗原以上的患者,5 年后移植肾功能下降或丧失的比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 抗 HLA-Ⅱ 类抗体是移植肾功能丧失的重要因素之一,但良好的供受者 HLA 配型可提高移植肾长期存活。

关键词:肾移植; HLA 抗原; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)07-0793-02

A study of influence of HLA-Ⅱ antibody and HLA match to renal long term survival*

Jia Baoxiang¹, Lin Jun¹, Su Jianrong², Ma Weiran¹, Tian Ye¹

(1. Department of Urological; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital

Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To study the relation between HLA match and renal long term survival in HLA-Ⅱ antibody positive patients. **Methods** Anti-HLA-Ⅱ class antibodies and HLA typing was detected in 143 patients by ELISA and SSP. Serum creatinine and urea nitrogen level was offered by clinical laboratory. **Results** 143 HLA-Ⅱ antibody positive patients, in which, 54 patients showed no more than 3 locus mismatch, renal function was normal in 36 patients, renal function was in bad condition in 11 patients, 7 patients lose renal function, 14 patients showed 3 locus mismatch(half match), in which 8 patients showed good condition of renal function, 1 patients showed bad condition of renal function, 5 patients lose renal function, 48 patients showed 4 locus mismatch, in which 27 patients showed normal renal function now, 11 patients with bad condition of renal function, 10 patients lose renal function, 27 patients showed 5—6 locus mismatch, in which 6 patients with good renal function, 8 patients with bad condition of renal function, 13 patients lose renal function. There was significant difference between now more than 3 locus mismatch and more than 4 locus mismatch in renal function lose and decrease after 5 years transplantation, the difference was statically significant($P<0.05$). **Conclusion** HLA-Ⅱ antibody was one of the important factors causing graft function lose, however, perfect HLA match could improve renal long term survival rate.

Key words: kidney transplantation; HLA antigens; antibodies

肾移植术前供受者 HLA 配型和群体反应性抗体已是肾移植术前常规检测项目之一,因此本研究根据 HLA 供受者分型和抗 HLA-Ⅱ 抗体并结合移植肾功能进行研究,以此了解 HLA 分型和抗 HLA-Ⅱ 类抗体对移植肾的长期存活,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2007 年前的 765 例肾移植患者进行了抗 HLA 抗体检测,检测出的 143 例具有供-受者 HLA 配型和肾移植术后抗 HLA-Ⅱ 类抗体阳性患者,随后每年检测同样患者 1~2 次群体反应性抗体检测(PRA),并连续 5 年随时观测移植肾功能。143 例抗 HLA-Ⅱ 类抗体阳性患者中,目前最大

年龄 74 岁,最小年龄 24 岁。

1.2 方法

1.2.1 PRA 检测 采用美国 One lambda 公司提供的 ELISA 筛选 HLA-I 类、Ⅱ 类混合抗原板,鉴定抗体类型采用美国 One lambda 公司鉴定抗原板(LAT-1240),其抗原板包含 21 种 HLA-A 抗原特异性,29 种 HLA-B 抗原特异性,15 种 HLA-Cw 抗原特异性,14 种 HLA-DR 抗原特异性,7 种 HLA-DQ 抗原特异性。操作步骤按说明书。

1.2.2 HLA 配型 HLA-A、B、DR、DQ 分型检测采用美国莱姆德公司和美国 GTI 公司提供的低分辨 SSP-HLA-I 类、Ⅱ 类分型试剂,操作步骤见说明。

* 基金项目:北京友谊医院科研启动基金资助项目(2009-24)。 作者简介:贾保祥,男,主任检验技师,主要从事器官移植配型、抗 HLA 抗体检测和移植肾存活研究。

1.2.3 血肌酐/尿素氮检测 凡肾移植术后血肌酐/尿素氮值高于 $130(\mu\text{mol/L})/8(\text{mmol/L})$, 均认为移植肾功能下降。

1.2.4 抗排斥治疗 抗排斥治疗采用三联免疫抑制剂用药方案。此外, 辅助用药由百令胶囊、雷公藤及复方丹参等。对耐激素性排斥反应采用多克隆抗体抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)或单克隆抗体(OKT3)治疗。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 抗 HLA-II 类抗体与肾功能 2007 年检测出的 143 例抗 HLA-II 类抗体阳性患者中, 95 例患者移植肾功能正常占 66.43%(95/143)。48 例移植肾功能下降患者占 33.57%(48/143)。

2.2 2007 年抗体阳性患者 2012 年肾功能情况 在 2007 年肾功能正常、肾功能下降和肾功能丧失的患者分别占 63.27%(95/143), 35.57%(48/143) 和 0% 例, 经过 5 年后肾功能正常、肾功能下降和肾功能丧失的患者分别为 55.24%(79/143), 21.68%(31/143) 和 23.08%(33/143)。

2.3 2007 年抗体阳性患者近期抗体变化 2007 年抗 HLA-II 类抗体阳性患者肾功能正常的患者 95 例, 5 年后在肾功能正常组, 抗体仍阳性患者 32 例, 转阴 41 例。肾功能下降组, 抗体仍阳性患者 12 例, 转阴 4 例和肾功能丧失组, 均为阳性。而在肾功能非正常组, 5 年后在肾功能正常组, 抗体仍阳性患者 5 例, 转阴 1 例。肾功能下降组, 抗体仍阳性患者 9 例, 转阴 6 例和肾功能丧失组, 27 例患者仍为阳性。抗 HLA-II 类抗体阳性患者移植肾功能正常者与移植肾功能丧失和下降者, 5 年后两者间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2007 年抗体阳性患者 HLA 配型与移植肾存活 HLA-A、B、DR 抗原配合 3 个抗原以上与配合 3 个抗原以下的患者, 5 年后移植肾功能下降或丧失的比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明 HLA 配合率高, 移植肾功能存活率高。

3 讨 论

肾移植患者中 PRA 的产生主要由术前输血、妇女妊娠和移植后所致, 且影响移植肾长期存活^[1-4]。本研究 2007 年检测出的 143 例抗 HLA-II 类抗体阳性患者中, 5 年后肾功能正常、下降和失功患者分别为 79 例、31 例和 33 例。有些患者移植肾功能没下降, 说明抗体可能对移植肾呈现为渐进性损伤, 或肾移植患者在免疫抑制剂的调控下, 已从抗体阳性转为阴性。研究表明抗 HLA-II 抗体阳性患者经过长期免疫抑制剂的调理和患者免疫状态的改变, 抗体阳性可转成阴性, 且大多患者肾功能可正常, 而在肾功能下降的患者中, 逆转的概率则较低。

本研究没有专注抗供者特异性抗体(DSA), 则不能确定移植肾失功患者是否由 DSA 所导致, 因为存在 DSA 的患者发生急性排斥和在移植物存活率中发挥重要作用^[5-8]。Paramesh 等^[9]对高致敏的患者结合 HLA 配型进行长期存活研究表明, 高错配(MMM)组与其他组比较有较高的排斥发生率和移植肾功能下降。

在移植肾长期存活的研究中, 抗 HLA-II 类抗体阳性与 HLA 配合率的关系国内研究较少。本研究通过 5 年的研究, 表明抗 HLA-II 抗体阳性患者 HLA 配合率高, 移植肾功能存活率高。HLA 错配是移植肾失功患者致敏的重要原因^[10-11]。然而 Terasaki^[12]最近提出的新的观念是任何错配都可考虑移植。重要的是, 移植后需要监测抗体的生成。但错配应该避免, 因其与抗体形成相关。HLA 配型目前仍然是一项重要的检测项目, 对移植肾的长期存活具有重要意义, 特别是对抗 HLA 抗体的生成。

参考文献

- [1] 贾保祥, 武俊杰, 孙利宁, 等. 2429 例尿毒症患者致敏因素的分析[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(7): 429-432.
- [2] Hyun J, Park KD, Yoo Y, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients[J]. Transplant Proc, 2012, 44(1): 222-225.
- [3] Lee PC, Chen YL, Chou TC, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen antibody development in kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2012, 44(1): 264-266.
- [4] Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival[J]. Am J Transplant, 2007, 7(2): 408-415.
- [5] 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.
- [6] 贾保祥, 唐雅望, 田野. 群体反应性抗体与供者特异性抗体在肾移植患者中的比较研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(18): 1401-1406.
- [7] Krishnan NS, Zehnder D, Briggs D, et al. Human leukocyte antigen antibody incompatible renal transplantation[J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(6): 409-414.
- [8] Lobashevsky A, Rosner K, Goggins W, et al. Subtypes of immunoglobulin (Ig)-G antibodies against donor class II HLA and cross-match results in three kidney transplant candidates[J]. Transpl Immunol, 2010, 23(1/2): 81-85.
- [9] 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): E247-252.
- [10] 孟慧林, 金讯波, 李春铁, 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.
- [11] 贾保祥, 马威然, 田野. 亲属肾移植患者术后肾功能与 HLA 配型和 PRA 相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(6): 838-842.
- [12] Terasaki P. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of Transplantation[J]. Transplantation, 2012, 93(8): 751-756.

(收稿日期: 2012-12-09)