

• 四川大学华西医院实验医学科专题 •

抗 HLA-DP 供者特异性抗体与肾移植术后排斥反应关系的 Meta 分析*

李文来¹, 彭武², 苟悦¹, 黄中力³, 陈捷^{2Δ}

(四川大学华西医院: 1. 门诊部; 2. 实验医学科; 3. 泌尿外科, 四川成都 610041)

摘要: **目的** 通过 Meta 分析综合、系统地评价抗人类白细胞抗原 DP 的供者特异性抗体 (HLA-DP DSA) 与肾移植术后排斥反应关系, 为临床改善肾移植患者和移植肾预后提供循证医学参考。 **方法** 计算机系统检索国内外数据库中关于 HLA-DP DSA 与肾移植排斥反应相关的文献, 包括 PubMed、Embase、中国知网、万方和维普数据库, 检索截止日期为 2019 年 10 月 13 日。按提前制定的纳入排除标准筛选文献和提取相关信息, 并根据纽卡斯-渥太华量表 (NOS) 评价文献质量, 使用 Stata15.0 软件进行 Meta 分析。 **结果** 最终纳入 4 篇文献进行此次 Meta 分析, 共 1 050 例患者。Meta 分析结果显示 HLA-DP DSA 暴露组的肾移植患者产生排斥反应的风险明显高于非暴露组 [$P < 0.05$, 相对危险度 (95% CI) = 2.162 (1.651~2.832)], 纳入文献间不存在明显异质性 ($P = 0.344$, $I^2 \% = 9.8\%$), 也无明显发表偏倚 ($P = 0.089$), 敏感性分析结果提示 Meta 分析合并的结果较可靠、稳定。 **结论** 肾移植患者体内的 HLA-DP DSA 与移植肾排斥反应密切相关, HLA-DP 基因的分型和抗体的检测对肾移植患者的临床治疗和预后都重要意义和指导价值。

关键词: 肾移植; 抗人类白细胞抗原 DP; 排斥反应; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.006 中图法分类号: R392

文章编号: 1673-4130(2020)07-0791-04 文献标识码: A

Relationship between anti-HLA-DP donor specific antibodies and rejection after renal transplantation: a Meta-analysis*

LI Wenlai¹, PENG Wu², GOU Yue¹, HUANG Zhongli³, CHEN Jie^{2Δ}

(1. Department of Outpatient; 2. Department of Laboratory Medicine; 3. Department of Urology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between anti-human leukocyte antigen DP donor specific antibody and rejection in kidney transplantation comprehensively and systematically by Meta-analysis, and to provide evidence-based medicine for clinical improvement of renal transplant patients and prognosis. **Methods** Systematic search of domestic and foreign electronic databases on HLA-DP DSA and renal transplant rejection was conducted before October 13, 2019. PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang and CQVIP databases were included. The literature was screened and relevant information was extracted according to the inclusion and exclusion criteria established in advance, and the quality of the literature was evaluated according to the Newcastle Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed with Stata15.0 software. **Results** 4 articles and a total of 1 050 patients were included for this Meta-analysis. Meta-analysis results showed that the rejection risk of renal transplant patients in the HLA-DP DSA exposed group is significantly higher than in the non-exposed group [$P < 0.05$, relative risk (95% CI) = 2.162 (1.651-2.832)]. There was no significant heterogeneity among the included literatures ($P = 0.344$, $I^2 \% = 9.8\%$), and there was no significant publication bias ($P = 0.089$). The sensitivity analysis results suggested that the combined results of the meta-analysis are reliable and stable. **Conclusion** HLA-DP DSA in renal transplant patients is closely related to renal transplant rejection. HLA-DP gene typing and antibody detection are of great significance and guiding value for clinical treatment and prognosis of renal transplant patients.

Key words: renal transplant; anti-human leukocyte antigen DP; rejection; Meta-analysis

预存或术后新生的抗人类白细胞抗原 DP 的供者 特异性抗体 (HLA-DP DSA) 对患者排斥反应的产生、

* 基金项目: 四川省科技计划项目 (2019YFH0151); 四川省医学研究课题 (S17056); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (18PJ434)。

作者简介: 李文来, 女, 护师, 主要从事肾脏疾病及肾移植相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: chenjie_wch@163.com。

本文引用格式: 李文来, 彭武, 苟悦, 等. 抗 HLA-DP 供者特异性抗体与肾移植术后排斥反应关系的 Meta 分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 791-794.

移植肾存活率及抗排斥治疗都有重要的影响的指导意义。相比于经典的抗人类白细胞 II 类抗原(HLA-II)抗体,抗人类白细胞抗原 DP(HLA-DP)抗体在移植排斥反应中的免疫作用未得到充分研究和重视,随着单抗原磁珠法的出现,HLA-DP 基因分型和 HLA-DP 抗体的检测得以实现和普及^[1]。至今,越来越多的研究和案例分析结果显示 HLA-DP DSA 也对移植肾短期和长期存活率有影响^[2-8]。但目前的相关文献多为单中心小样本研究,不能充分反映其研究结论的实际情况,且有的研究设计未能有效体现出 HLA-DP DSA 对肾移植效果的直接影响。故本研究拟通过 Meta 分析来系统评价 HLA-DP DSA 与肾移植术后排斥反应关系,为临床预防肾移植排斥反应,提高移植肾远期存活率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 研究对象:暴露组为有预存或术后新生 HLA-DP DSA 的肾移植患者,非暴露组为无预存和术后新生 HLA-DP DSA 的肾移植患者。(2) 暴露因素:HLA-DP DSA。(3) 结局指标:患者对移植肾产生排斥反应,包括抗体介导的急性排斥反应、细胞急性排斥反应、移植肾失去功能和移植肾功能恢复延迟。(4) 研究类型:队列研究或病例对照研究。

1.2 排除标准 (1) 包括肾脏在内的多器官移植;(2) 数据不完整或不清楚的文献;(3) 无法获取全文;(4) 纽卡斯-渥太华量表(NOS)评分<6 分;(5) 非中文和英文文献。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库,以“Renal Transplantation/Kidney Grafting/Kidney Transplantation/肾移植”等和“HLA-DP/HLA-PL/HLA-SB”等为主题词或自由词检索数据库收录的相关文献,截止至 2019 年 10 月 13 日,并查找相关参考文献,具体检索式见下(英文数据库以 PubMed 为例、中文数据库以 CNKI 为例)。Pubmed:Search((((Renal Transplantation) OR Kidney Grafting) OR Kidney Transplantation)) AND(((HLA-DP) OR HLA-SB) OR HLA-PL)。

CNKI;SU = 肾移植 AND(SU = HLA-DP OR SU = HLA-SB OR SU = HLA-PL)。

1.4 文献质量评价和数据提取 2 名研究者分别独立地检索和筛选文献,并通过 NOS 量表对文献进行质量评价。如遇不一致应通过讨论并达成一致,若不能统一则由第 3 名研究者与前 2 名研究者协商来判定。对每篇满足要求的文献提取所需的基本信息:作者姓名、发表年份、人群、种族、样本量、HLA-DP 基因分型和抗体检测方法,同时提取暴露、非暴露组产生排斥反应例数的数据。

1.5 统计学处理 纳入研究的异质性由基于 χ^2 的 Q 检验来统计,当 $P > 0.10$ 时采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则采用随机效应模型。合并的效应量由 Z 检验判断统计学差异,检验水准 $\alpha = 0.05$,并使用相对危险度(RR)及其 95% 置信区间(95%CI)评价 HLA-DP DSA 与肾移植术后排斥反应关系。使用 Egger 检验评价文献的发表偏倚($P < 0.05$ 时表明存在明显发表偏倚)。使用 Stata15.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程 通过数据库最初检索得到文献 982 篇(PubMed=146 篇,EMBASE=96 篇,CNKI=722 篇,万方=12 篇,维普=6 篇),剔除重复文献 51 篇,接着通过阅读题目、摘要的方式进一步剔除不相关的(综述、案例分析、会议投稿及动物研究等)文献 916 篇。随后通过阅读全文复筛剩余的 15 篇文献,因未研究抗供者特异性 HLA-DP 抗体或未提供有效数据而分别剔除 5 篇和 6 篇文献,最终符合纳入标准的文献共 4 篇。

2.2 纳入文献的一般情况与质量评分 最终纳入此次 Meta 分析定量数据合并的原始文献共 4 篇^[2-5],其中设计类型为队列研究的文献共 3 篇^[2,4-5],病例对照研究文献 1 篇^[3]。HLA 基因分型方法包括 PCR 序列特异性引物分析法和单抗原磁珠法,HLA 抗体检测方法主要为单抗原磁珠法。NOS 评分均 ≥ 7 分,纳入文献的基本信息及 NOS 评分见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息及 NOS 评分

纳入研究	发表年份 (年)	人群	样本量(n)		检测方法	研究类型	NOS 评分 (分)
			暴露组	非暴露组			
GILBERT 等 ^[2]	2011	里昂(法国)	11	176	HLA 基因分型-PCR 序列特异性引物分析法; HLA 抗体-单抗原磁珠法(博富瑞)	队列研究	7
邱建新等 ^[3]	2012	法国、中国台湾和美国	70	114	流式细胞单抗原磁珠法(One Lambda)	病例对照研究	7
HORMANN 等 ^[4]	2016	格林维尔(美国)	81	85	HLA 基因分型-PCR 序列特异性引物分析法; HLA 抗体-单抗原磁珠法(One Lambda)	队列研究	7
REDONDO-PACHON 等 ^[5]	2016	巴塞罗那(西班牙)	17	255	单抗原磁珠法(博富瑞)	队列研究	8

2.3 Meta 分析结果 纳入的 4 篇文献的暴露组患者合并共 236 例,非暴露组共 814 例。所有研究数据合并效应量的结果显示,研究间不存在明显异质性

($P = 0.344, I^2 \% = 9.8\%$),采用固定效应模型进行数据合并。HLA-DP DSA 暴露组的肾移植患者产生排斥反应的比例明显高于非暴露组 [$P < 0.05$, 合并的

$RR(95\%CI) = 2.162(1.651 \sim 2.832)$], 见图 1。

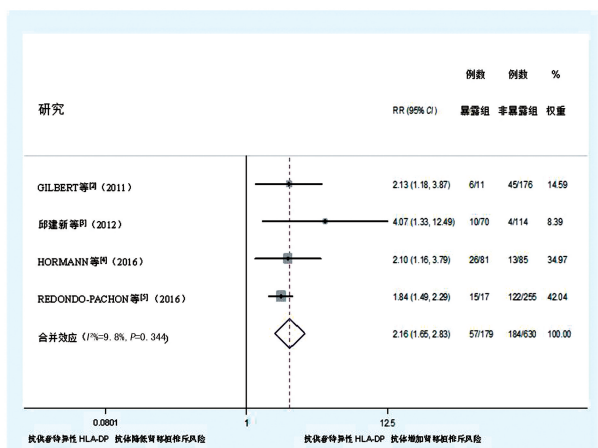


图 1 森林图

2.4 发表偏倚和敏感性分析 Egger 检验结果显示, 本研究进行 Meta 分析的 4 篇文献不存在明显发表偏倚 ($P=0.089, t=3.12, 95\%CI = -0.458 \sim 2.875$), 见图 2。敏感性分析结果显示, 依次剔除纳入文献后再次进行 Meta 分析, 发现剔除后的 OR 值、95%CI 与未剔除时的结果非常接近, 见表 2 和图 3。

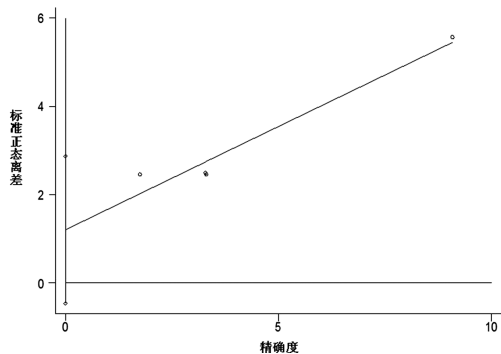


图 2 Egger 检验

表 2 敏感性分析

文献	发表年份 (年)	合并的 RR 值	RR 的 95%CI
剔除纳入文献			
GILBERT 等 ^[2]	2011	2.17	1.61~2.92
邱建新等 ^[3]	2012	1.99	1.52~2.60
HORMANN 等 ^[4]	2016	2.20	1.68~2.87
REDONDO-PACHON 等 ^[5]	2016	2.39	1.57~3.64
未剔除纳入文献		2.16	1.65~2.83

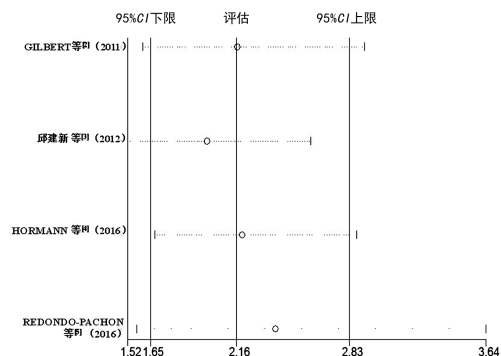


图 3 敏感性分析

3 讨论

HLA-DP 是表达在各种有核细胞(如经典的抗原递呈细胞和肾脏组织细胞等)表面的 HLA-II 类分子, 也是由 α 、 β 两条链组成的异二聚体^[9], 分别由位于 MHC 着丝粒端点的 DPA1 和 DPB1 基因编码^[10]。HLA-DP 基因 2 号外显子的 6 个高变区(HVR)决定了它的多态性^[11], 据全世界超过 90% 人群的数据统计, DPA1 位点上存在两种等位基因, DPB1 共有 12 种等位基因^[12], 组合形成了不同的 HLA-DP 分子, 包括 6 种血清型(DP_w1-6), 27 种基因型。肾移植受者血清中产生的 HLA-DP DSA 主要针对的就是供者 HLA-DP HVR 错配位置。不同于 HLA-DR、DQ 之间及 HLA-I 类分子间存在高度的连锁不平衡, HLA-DP 与 HLA-I 类和其他 HLA-II 类分子连锁关系较弱, 很难通过其他 HLA 位点的检测推测 HLA-DP 的情况^[13]。且如果通过抗原表位的配型策略进行肾移植的配型检查, 则 HLA-DP DSA 还可识别相同抗原表位的其他 HLA-DP 基因型。鉴于以上特点, 若 HLA-DP DSA 对肾移植移植排斥反应有影响的话, HLA-DP 分型、HLA-DP 抗体检测和 HLA-DP DSA 的判断对肾移植患者就显得尤为重要了。

既往单独研究 HLA-DP DSA 和肾移植移植排斥反应关系的文献较少, 相关研究多未严格区分 HLA-DP DSA、非 HLA-DP DSA 和 HLA-DP 非 DSA, 不能充分证明 HLA-DP DSA 在肾移植移植排斥反应中的作用。为排除非 HLA-DP DSA 对结果的影响, 本研究对纳入的 4 篇文献的数据进行严格分组, 尽量以产生 HLA-DP DSA 的肾移植患者作为暴露组, 以未产生任何 HLA DSA 的患者作为非暴露组(包括 HLA 抗体阴性和产生 HLA 抗体但非 DSA 的患者)。本次 Meta 分析的结果显示 HLA-DP DSA 暴露组的肾移植患者产生排斥反应的比例明显高于非暴露组, 这与纳入本研究的 4 篇文献的结果一致。同时, QIU 等^[14]发现移植肾排斥组患者的 HLA-DP 抗体比移植肾有功能组患者的检出率更高; 也有研究者发现 HLA-Cw DSA 和 HLA-DP DSA 和 HLA-A/B/DR/DQ DSA 对移植肾的损害作用一样严重, 这些都间接验证了本研究的结论^[15]。另外, 大量会议投稿的研究结果也直接或间接证明了 HLA-DP DSA 与肾移植排斥反应密切相关^[16-19]。纳入此次 Meta 分析的研究间异质性较小, 且未发现明显发表偏倚, 提示 HLA-DP DSA 很可能是肾移植患者排斥反应发生的危险因素, HLA-DP 基因分型和抗体的检测对肾移植患者排斥反应的预防和抗排斥治疗有重要的价值和指导意义。敏感分析提示此次 Meta 分析合并的结果较可靠、稳定。

研究的局限性:(1) 仅检索和分析了公开发表的中英文文献, 其他语种或未发表的文献未纳入其中, 可能影响了资料的全面性。(2) 目前相关领域的研究成果较少, 此次 Meta 分析仅纳入了 4 篇文献, 且样本量都不大, 结果的代表性有待考证。(3) 虽然本研究

对暴露组和非暴露组的患者进行了严格定义和区分,但由于有的纳入文献分组界限不清,还是在一定程度上存在未严格区分 HLA-DP DSA、非 HLA-DP DSA 和 HLA-DP 非 DSA 的情况,从而影响结论的准确性。(4) 由于纳入文献少,各研究样本量较少,故未对潜在混杂因素(种族、年龄、诊断、术前和术后、预存和术后新生 DSA 等)进行亚组分析,可能影响分析的质量。鉴于上述的局限性,建议后续开展更多设计严谨的大样本、多中心研究对本研究的结论进行验证,以得出更加准确可靠的结论。尽管如此,本研究还是在一定程度上客观反映 HLA-DP DSA 对肾移植患者排斥反应的影响。为临床预防肾移植排斥反应,改善患者和移植肾预后提供参考依据。

4 结 论

本研究通过 Meta 分析的方法来评价 HLA-DP DSA 与肾移植术后排斥反应关系。研究发现肾移植患者血清中的 HLA-DP DSA 会增加排斥反应发生的风险,HLA-DP 基因的分型和抗体的检测对肾移植患者的临床治疗和预后都是很有必要的。

参考文献

[1] TAIT B D, SÜSAL C, GEBEL H M, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(1):19-47.

[2] GILBERT M, PAUL S, PERRAT G, et al. Impact of pre-transplant human leukocyte antigen-C and-DP antibodies on kidney graft outcome[J]. *Transpl Proc*, 2011, 43(9):3412-3414.

[3] 邱建新, 蔡俊超, TERASAKI P I. 肾移植受者单抗原磁珠法检测人类白细胞抗原 DP 抗体[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2012, 20(1):36-39.

[4] HORMANN M, DIEPLINGER G, REBELLATO LM, et al. Incidence and impact of anti-HLA-DP antibodies in renal transplantation[J]. *Clin Transpl*, 2016, 30(9):1108-1114.

[5] REDONDO-PACHON D, PASCUAL J, PEREZ-SAEZ M J, et al. Impact of preformed and de novo anti-HLA DP antibodies in renal allograft survival[J]. *Transpl Immunol*, 2016, 34(1):1-7.

[6] VOJTUSEK I K, JUKIC N B, JELAKOVIC B, et al. Acute antibody mediate rejection due to pre-transplant HLA-DP donorspecific antibodies[J]. *Hla*, 2017, 89(6):404.

[7] THAMMANICHANOND D, PARAPIBOON W, MON-GKOLSUK T, et al. Acute antibody-mediated rejection by De Novo Anti-HLA-DPbeta and-DPalpha antibodies after kidney transplantation: a case report[J]. *Transpl Proc*,

2018, 50(8):2548-2552.

[8] MOUSALI R, KHAYYAT A, ALSURAIHI O, et al. HLA-DP as a risk factor in the setting of renal transplantation[J]. *HLA*, 2019, 93(5):302.

[9] FLEISCHHAUER K. Immunogenetics of HLA-DP — a new view of permissible mismatches[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(7):669-672.

[10] HORTON R, WILMING L, RAND V, et al. Gene map of the extended human MHC[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(12):889-899.

[11] BILLEN E V, CHRISTIAANS M H, DOXIADIS I I, et al. HLA-DP antibodies before and after renal transplantation[J]. *Tissue Antigens*, 2010, 75(3):278-285.

[12] HOLLENBACH J A, MADBOULY A, GRAGERT L, et al. A combined DPA1~DPB1 amino acid epitope is the primary unit of selection on the HLA-DP heterodimer[J]. *Immunogenetics*, 2012, 64(8):559-569.

[13] ROBINSON J, HALLIWELL J A, HAYHURST J D, et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1):423-431.

[14] QIU J, CAI J, TERASAKI P I, et al. Detection of antibodies to HLA-DP in renal transplant recipients using single antigen beads[J]. *Transplantation*, 2005, 80(10):1511-1513.

[15] BACHELET T, MARTINEZ C, BELLO A D, et al. Deleterious impact of donor-specific Anti-HLA antibodies toward HLA-Cw and HLA-DP in kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1):159-166.

[16] MARTÁNEZ J C, GÓMEZ M A, ARRAZOLA M A, et al. Typing of the HLA-DP to establish the clinical importance in the development of antibodies antidp in patients in kidney transplant protocol from the national medical center SXXI, IMSS from 2010 to 2015[J]. *Vox Sanguinis*, 2016, 111(1):303-304.

[17] ZANELLI P F, SGOBBA V, MERLI R, et al. Impact of anti-HLA-DP and DQA antibodies in renal transplantation: a preliminary study[J]. *HLA*, 2018, 91(5):366.

[18] DE LANDAZURI I O, CARO J L, REVUELTA I, et al. The study of alloantibody reactivity patterns against HLA-DP shows frequent sensitization targets in DPA1 and DPB1[J]. *HLA*, 2019, 93(5):291-292.

[19] RAJALINGAM R, GAE D D, LASZIK Z G, et al. Successful kidney transplantation of highly sensitized candidates across positive cross match and strong donor-specific HLA-DP antibodies without desensitization[J]. *Ame J Transpl*, 2019, 19(1):384-385.