

肾活检病理诊断和抗排斥治疗反应综合分析确定。发生 AR 后常规采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗。符合以下 3 项者即可确诊为 AHR^[2]:(1)严重排斥反应的临床表现,对激素和(或)抗淋巴细胞制剂治疗无效。(2)典型的组织学特点和抗体介导排斥反应的免疫荧光特点(补体 C4d 在肾小管周围毛细血管沉积)。(3)发生排斥反应时受者血清中出现供者特异性抗体(DSA)。对诊断为 AHR 患者采用 ATG、PP、静脉注射大剂量免疫球蛋白(IVIG)联合治疗。ATG 用法为 100~200 mg/d,连用 3~7 d;PP 一般隔日 1 次,根据治疗反应行 1~3 次;IVIG 按每周 0.5 g/kg,分 2~3 次静脉滴注。

1.3 统计学分析 两均数间比较采用 SPSS11.0 统计软件进行独立样本 *t* 检验。

2 结 果

2.1 PRA 动态监测和抗体表位分析结果 高敏受者的抗体谱是比较稳定的,在对患者的连续监测中,如果患者未受到新抗原的再次致敏,一般不会出现新的抗体表位,原有的抗体表位也不会突然消失。在对高敏受者行血浆分离治疗的过程中发现,随着 PRA 值的逐渐下降,抗体表位的分析更加容易,容易得出更有统计学意义的结果。PRA 降至 50% 以下后,可以明确鉴定抗体特异性,PRA 反应格局通常与某一抗体公共表位完全吻合,当 PRA 值小于 30% 后,特异性抗体中可能仅存在相应表位中的某一两个抗原。本组 89.0% 的患者具有抗体公共表位,5 例患者同时具有 3 个公共表位,15 例患者同时具有 2 个公共表位,其余患者仅具有 1 个公共表位。总共发现 15 个抗体公共表位,分别为:163E、142-145TTKH、163R、62-66RNTRN、41T、163L、41-45ASPRT、62Q、71-74AQTD、83R、177-180DKLE、127K、62-65GETR、70S 和 149T。

2.2 肾移植结果 81 例患者共行肾移植术 85 例次。术后发生超急性排斥反应(HAR)6 例次,4 例患者在发生 HAR 后 10 d 内行第 2 次肾移植术,2 例再次发生 HAR,2 例移植肾功能良好。AR 17 例(21.0%)中 AHR 9 例(11.1%),3 例经 ATG、PP 治疗逆转,6 例经 ATG、PP、IVIG 治疗逆转。急性细胞性排斥反应(ACR)8 例,经 ATG 治疗逆转。

2.3 HAR 和 AR 与 HLA 配型的关系 发生 HAR 的 4 例受者(6 次)尽管术前采用 PP/IA 治疗,T 细胞交叉配型阴性,但并未避开 HLA 特异性抗体。AR 组术前峰值 PRA(58.6±12.4)%,抗原错配(2.9±1.3)个;未发生 AR 组术前峰值 PRA(60.5±14.5)%,抗原错配(1.9±0.8)个。两组 PRA 值差异无统计学意义($P>0.05$),抗原错配数差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨 论

3.1 高敏受者 HLA 配型的要求 HLA 配型的主要目的是避开已致敏的氨基酸残基和已产生的 HLA 抗体,并减少能导致再次产生供者特异性抗体的氨基酸残基的错配数。对 HLA 抗体的鉴定是高敏受者组织配型的关键,但是部分高敏受者不能鉴定抗体特异性,尤其是当受者的 PRA 值大于 80% 时,此时进行抗体公共表位分析很有指导意义^[1]。本组中 89.0% 的高敏受者具有抗公共表位的抗体,这些表位与其他作者报道的结果基本一致^[3]。说明对少数高频率、高免疫原性残基的致敏是高敏受者致敏的主要原因,明确鉴定抗体特异性或抗体表位是 HLA 配型的基础。本组未发生 AR 受者 HLA 配型的特点是:避开 HLA 抗体,抗原错配较少,错配抗原与受者抗原通常属于同一个交叉反应组(CREG)。发生 AR 受者 HLA 配型的

特点是:尽管已避开抗体,但抗原错配较多(3~5 个),或供-受者错配抗原氨基酸残基序列差异太大,例如 A2 与 A11 的错配、163E 残基与 163L 残基的错配。对高敏受者较为理想的 HLA 配型方案是:避开特异性抗体,HLA-A、B、DR 抗原错配不多于 2 个。

3.2 高敏受者的免疫抑制治疗 免疫抑制治疗的目的是有两方面:一是抑制体液免疫反应,预防 DSA 的产生和体液性排斥;二是抑制细胞免疫反应,预防致敏淋巴细胞介导的细胞性排斥。FK506、MMF、泼尼松三联免疫抑制方案被认为是目前效力最强的方案。Theruvath 等^[4]报道,FK506、MMF 挽救治疗能明显降低慢性排斥反应患者的 DSA 滴度,活组织检查证实能减轻体液免疫造成的损害并改善肾功能。本研究也观察到 FK506、MMF 挽救治疗及与 PP 联合应用能有效治疗肾移植术后 HLA 抗体介导的 AHR^[5]。本组患者在术后的长期随访中也发现,采用 FK506、MMF 维持治疗的患者 PRA 水平能够逐渐降低。

3.3 术前 PP/IA 治疗的有效性和局限性 黄洪锋等^[6]报道 PP 可降低肾移植高敏受者的排斥发生率,提高人/肾存活率。但是,由于目前常规用于术前交叉配型的标准淋巴细胞毒试验敏感性欠佳,如果没有良好的 HLA 配型,术后仍有发生超急性排斥或加速性排斥的可能。PP 不能降低高敏受者对 HLA 配型的要求。当患者的 HLA 抗体特异性分析清楚时,没有必要进行 PP/IA 治疗。当患者 PRA 值大于 80% 且不能鉴定抗体特异性时,可以通过 PP/IA 治疗降低 PRA 水平。据观察,连续 5 次以上(隔日 1 次)的 PP 联合 IVIG(1 g/kg,疗程 2 周)治疗能有效清除循环 HLA 抗体并抑制抗体的再生^[7]。当 PRA 值降至 40%~60% 时,通常可以准确鉴定抗体特异性,并根据抗体分析结果寻找与 HLA 相容的供肾,可减少盲目交叉配型的次数,更有利于肾移植手术的安排和有效地利用供肾。

3.4 AHR 的治疗 AHR 表现为术后早期(多见于术后 1 周内)严重的耐激素性排斥反应,治疗困难。近年来发现 IVIG 能够中和 HLA 抗体,抑制抗体再生,降低 PRA 水平,且有稳定的抗 AR 作用^[8]。PP 能快速降低 PRA,但不能防止 PRA 反弹,由于非选择性地清除血浆蛋白,有降低患者抗感染能力的不良反应;IVIG 既可抑制 HLA 抗体再生,防止 PRA 反弹,又能增强患者的抗感染能力;PP 和 IVIG 具有互补作用。本组资料显示 PP、IVIG 联合治疗能有效治疗高敏受者的 AHR。

参考文献

- 1 袁小鹏,高伟,叶启发,等.高致敏肾移植受者 HLA-I 类抗体表位分析[J].中华器官移植杂志,2004,25(5):302-304.
- 2 袁小鹏,焦伟华.肾移植急性体液性排斥反应的诊断及治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2000,9(5):482-484.
- 3 Papassavas AC, Iniotaki-Theodoraki A, Boletis J, et al. A limited number of HLA epitopes are recognized from HLA class I-specific antibodies detected in the serum of sensitized patients[J]. Hum Immunol, 2000, 61(7):705-710.
- 4 Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, et al. Control of antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection[J]. Transplantation, 2001, 72(1):77-83.
- 5 袁小鹏,李杰,高伟,等.他克莫司、霉酚酸酯和血浆置换联合应用治疗肾移植术后急性体液性排斥反应[J].中华器官