

· 短篇论著 ·

预存DSA强阳性患者二次肾移植诊治经验

孙玉洁 马锡慧 韩永 毕丽丽 张文慧 肖漓

【摘要】 预存供体特异性抗体(DSA)阳性是肾移植的禁忌证。预存DSA增加排斥反应发生率,使致敏患者存活率降低,直接影响肾移植结果。本文总结1例预存DSA强阳性患者,在二次肾移植前采用血浆置换、利妥昔单抗输注、持续抗胸腺细胞球蛋白滴注,并大剂量静脉注射免疫球蛋白等联合用药方案,抗HLA类抗体滴度显著降低。术后动态监测该受者群体反应性抗体(PRA)和DSA水平,早期发现排斥反应,及时采用地塞米松冲击、抗胸腺细胞球蛋白、大剂量静脉注射免疫球蛋白治疗排斥反应,取得良好效果,患者DSA消失。术后随访5个月,移植肾功能良好。

【关键词】 肾移植;供体特异性抗体(DSA);群体反应性抗体(PRA);排斥反应;抗体介导的排斥反应(AMR)

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2017)03-0012-04

肾移植是治疗终末期肾病最有效的手段^[1]。既往认为,患者体内预存供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)是肾移植的禁忌证。Lefaucheur等^[2]已证实,DSA是术后发生抗体介导的排斥反应(AMR)和移植肾失功的危险因素。大量研究表明,预存DSA会增加排斥反应发生率和降低致敏患者存活率,对肾移植结果有不良影响^[3-10]。受者免疫系统识别供者人类白细胞抗原(HLA)引发免疫应答,从而导致排斥反应^[11]。在肾移植前后对DSA水平进行动态监测,有利于掌握患者体内DSA水平,对于制定个体化治疗方案和改善预后具有重要意义。2016年6月,解放军第309医院对1例预存DSA强阳性患者行二次肾移植,在肾移植前后,采用Luminex xMAP技术动态监测该受者群体反应性抗体(PRA)和DSA水平,并通过背景校正平均荧光强度(background corrected mean fluorescence intensity, BCM)值评估抗体强度^[12],采用免疫组织化学法和苏木素-伊红(HE)染色检查移植肾组织的病理形态学改变及C4d沉积。该患者在术前进行脱敏治疗,术后发生排斥反应时给予及时治疗,

取得良好效果,现报道如下。

1 临床资料

患者,女,50岁,原发病为慢性肾功能不全。患者于2010年3月行首次同种异体肾移植术,术后1周因外科原因导致移植肾破裂出血,行移植肾切除术。移植失败后患者长期透析治疗,PRA持续阳性。2016年6月二次肾移植术前检查PRA阳性,其中I类抗体为59%,II类抗体为34%。供者为心脏死亡器官捐献(DCD)者,HLA组织配型良好。患者存在DSA,为抗HLA-B抗体和抗HLA-DR抗体,DSA B位点抗体BCM值为15 097(强阳性);DSA DRB位点抗体BCM值为13 540(强阳性)。流式细胞仪检测补体依赖淋巴细胞毒性实验(CDC)为阴性(<10%)。为将此次术中出现超急性排斥反应,或术后出现加速性排斥反应以及不可逆排斥反应的风险降至最低,术前进行针对性血浆置换(plasma exchange, PE)1次,同时应用利妥昔单抗清除受者体内B细胞,持续滴注抗胸腺细胞球蛋白(ATG),静脉滴注大剂量人免疫球蛋白以封闭预存抗体。本例患者

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.03.012

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571555);首都卫生发展科研专项项目(2014-2-5071);中国人民解放军第309医院院内课题面上课题(2016MS-002、2014MS-007)

作者单位:100091 北京,解放军第309医院全军器官移植研究所 北京市器官移植与免疫调节重点实验室

通讯作者:肖漓, Email: xiaolilab309@163.com

肾移植术前及术后血清肌酐 (Scr)、尿量、DSA、PRA 的变化见图 1 ~ 3。治疗结束后复查 DSA, 抗体滴度下降, PRA 类抗体为 52%, DSA B 位点抗体 BCM 值为 13 867 (强阳性), 类抗体为 23%, DSA DRB 位点抗体 BCM 值为 8 054 (中阳性)。Scr 由 PE 前的 676 $\mu\text{mol/L}$ 降至 567 $\mu\text{mol/L}$ 。术前复

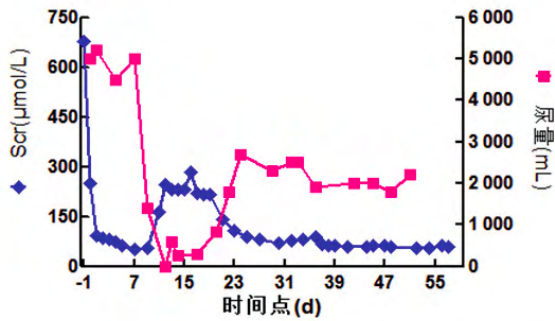


图 1 移植术前后患者 Scr 水平和尿量的变化
Figure 1 Changes of Scr level and urine volume in the patient before and after transplantation

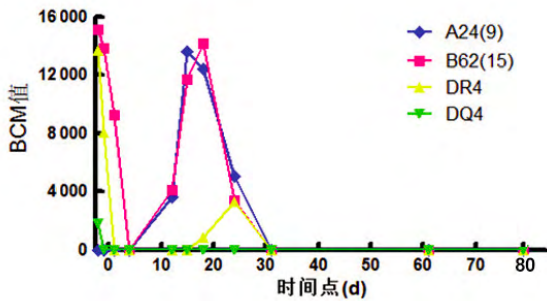


图 2 移植术前后患者血清 DSA 水平的变化
Figure 2 Changes of DSA level in the patient before and after transplantation

查 CDC 仍为阴性。手术当日、术后 1 d 和 2 d 分别给予 ATG 50 mg/d 和甲泼尼龙 40 mg/d。手术当日和术后 1 d 分别静脉注射免疫球蛋白 25 g/d。术后 1 d, 类 DSA 阴性; 术后 3 d, 血清、类 DSA 均阴性。术后 8 d, 受者 Scr 恢复正常。术后 11 d 受者 Scr 突然升至 162.7 $\mu\text{mol/L}$; 尿量减少至 800 mL/d, 移植肾彩色多普勒超声提示阻力指数升高, DSA 结果显示, 新生 A 类和 B 类抗体 BCM 值分别为 3 620 和 4 131。术后 12 d 出现无尿, 术后 13 d 移植肾穿刺活组织检查(活检)提示患者出现体液、细胞混合型排斥反应(图 4)。遂进行 PE 2 次 + 连续 3 d 地塞米松激素冲击(剂量依次为: 30、20、20 mg) + ATG 50 mg/d 连续 3 d, 同时大剂量静脉注射免疫球蛋白 20 g/d。患者 Scr 水平逐渐降至正常。术后 25 d DSA 阴性, 术后 31 d DSA 持续阴性, PRA 抗体水平降低。术后 37 d, 移植肾穿刺活检提示 C4d 阴性。截止至投稿日, 已随访 5 个月, 移植肾功能良好, Scr 水平为 56 ~ 87 $\mu\text{mol/L}$ 。

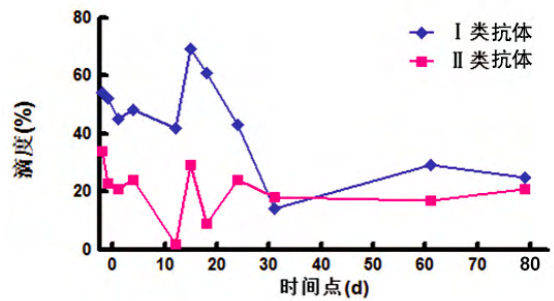
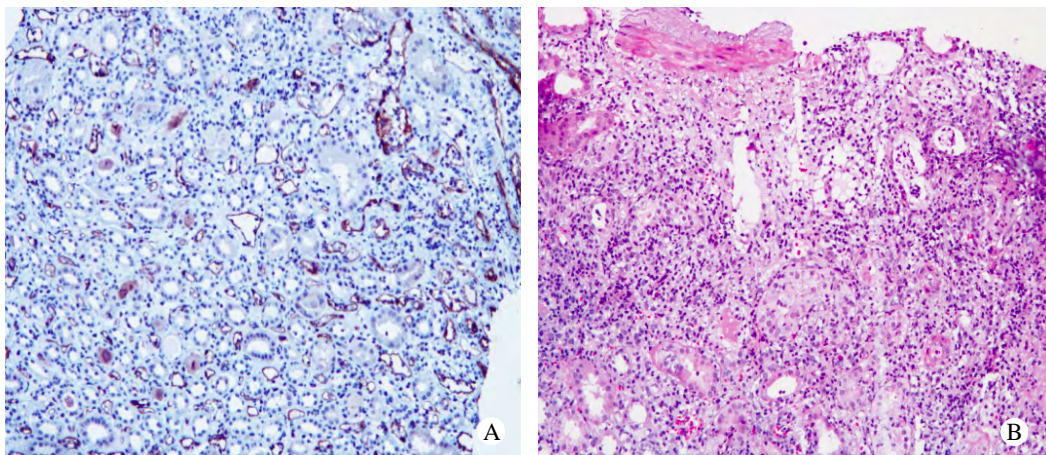


图 3 移植术前后患者血清 PRA 类抗体滴度的变化
Figure 3 Changes of the serum PRA antibody titer of class and in the patient before and after transplantation



A 图为 C4d 免疫组织化学染色呈阳性 (弥漫性); B 图为 HE 染色, 显示大量间质内弥漫性淋巴细胞浸润、较多的肾小管炎以及少许动脉的内皮炎表现

图 4 移植术后第 13 d 移植肾穿刺活检 C4d 染色和 HE 染色 ($\times 100$)
Figure 4 C4d and HE staining of renal graft biopsy at 13th d after transplantation

2 讨 论

在肾移植的早期,患者术后死于感染或排斥反应的风险较大^[13]。随着移植技术的提高和免疫抑制剂的发展,移植肾存活率延长,相关并发症的发生率降低。但是,现在越来越多等待肾移植的患者具有 HLA 致敏性,加之 DSA 阳性导致术后发生 AMR 的风险大大提高。即使在移植术前后进行脱敏治疗以及移植术后给予足够的免疫抑制剂,也将导致移植肾失功。过去 15 年已经形成了相应的治疗策略^[4]。然而,当受者携带数量较多的抗 HLA 抗体时,寻找合适供体几乎不可能^[14]。为清除此类抗体,临床尝试了不同的方案,包括术前使用强效的免疫抑制剂和通过分离法(如免疫吸附和血浆置换)清除抗体,以及 B 细胞调控疗法(例如给予大剂量的免疫球蛋白或利妥昔单抗)^[15-16]。Trivedi 等^[17]观察 11 例患者联合使用硼替佐米和血浆置换,其中有 9 例抗 HLA 抗体的平均荧光强度有所降低。

对于本病例,由于患者 PRA 阳性位点过多,选择供者时均出现 DSA 阳性。我们对患者在术前采用血浆置换、利妥昔单抗输注、持续 ATG 滴注,并大剂量免疫球蛋白输注等联合用药方案,抗 HLA 类抗体滴度显著降低。在术后发生急性排斥反应时,采用地塞米松冲击+ATG,同时大剂量静脉注射免疫球蛋白的疗法,取得明显效果,患者体内 DSA 消失。截止至投稿日,已随访 5 个月,移植肾功能良好。本研究提示此治疗方案对 DSA 强阳性且必须进行肾移植受者具有一定指导意义,我们将继续进行随访,定期监测 DSA、肾功能、移植肾彩色多普勒超声等,对其远期移植肾存活情况进行评估。

参考文献:

- [1] 石炳毅,肖漓. 肾移植排斥反应的无创诊断进展及展望[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(9): 513-514. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.09.001.
- Shi BY, Xiao L. Progress and prospect of noninvasive diagnosis of renal allograft rejection[J]. Chin J Organ Transplant, 2015, 36(9): 513-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.09.001.
- [2] 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. DOI:10.1681/ASN.2009101065.
- [3] Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure[J]. Am J Transplant, 2009, 9(11):2520-2531. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x.
- [4] Inui M, Miyazato T, Furusawa M, et al. Successful kidney transplantation after stepwise desensitization using rituximab and bortezomib in a highly HLA-sensitized and ABO incompatible high titer patient[J]. Transplant Direct, 2016, 2(8): e92. DOI:10.1097/TXD.0000000000000603.
- [5] 韩永,蔡明,郭晖,等. 移植肾术后急性抗体介导性排斥反应的诊断与治疗[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(1): 34-36. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.01.012.
- Han Y, Cai M, Guo H, et al. Diagnosis and treatment of acute antibody mediated rejection after renal transplantation[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2015, 29(1): 34-36. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.01.012.
- [6] 徐秀红,贾保祥. 供者特异性抗体对肾移植术后患者急性排斥和肾功能的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(2): 92-95. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2014.02.005.
- Xu XH, Jia BX. Influence of donor-specific antibodies on acute renal transplant rejection and renal function in patients with renal transplant[J]. J Clin Exp Med, 2014, 13(2): 92-95. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2014.02.005.
- [7] Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25 (10):2267-2277. DOI:10.1681/ASN.2013111149.
- [8] Hirai T, Furusawa M, Omoto K, et al. Analysis of predictive and preventive factors for de novo DSA in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2014, 98(4):443-450. DOI:10.1097/TP.0000000000000071.
- [9] Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts[J]. Transplantation, 2013, 95(3):410-417. DOI:10.1097/TP.0b013e31827d62e3.
- [10] Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, et al. Class HLA epitope matching-a strategy to minimize de novo donor-specific antibody development and improve outcomes[J]. Am J Transplant, 2013, 13(12):3114-3122. DOI:10.1111/ajt.12478.
- [11] 李凯群,苗芸. 肾移植和供体特异性抗体[J]. 器官移植, 2016, 7(5):394-398. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.013.
- Li KQ, Miao Y. Renal transplantation and donor specific antibodies[J]. Organ Transplant, 2016, 7(5): 394-398. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.013.

(下转第 237 页 to page 237)

- [3] Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC, et al. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(2):176-182. DOI:10.1111/tid.12501.
- [4] Mason GM, Lombardi G. Exploring a role for IL-7-induced homeostatic reconstitution of regulatory T cells postbasiliximab therapy: implications for transplantation tolerance[J]. *Transplantation*, 2016, 100(9): 1797-1798. DOI:10.1097/TP.0000000000001277.
- [5] Lal G, Kulkarni N, Nakayama Y, et al. IL-10 from marginal zone precursor B cells controls the differentiation of Th17, Tfh and Tfr cells in transplantation tolerance [J]. *Immunol Lett*, 2016, 170:52-63. DOI:10.1016/j.imlet.2016.01.002.
- [6] Durand J, Chiffolleau E. B cells with regulatory properties in transplantation tolerance [J]. *World J Transplant*, 2015, 5(4): 196-208. DOI:10.5500/wjt.v5.i4.196.
- [7] Hock K, Mahr B, Schwarz C, et al. Deletional and regulatory mechanisms coalesce to drive transplantation tolerance through mixed chimerism[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9):2470-2479. DOI:10.1002/eji.201545494.
- [8] Tang J, Yang R, Lv L, et al. Transforming growth factor- β -expressing mesenchymal stem cells induce local tolerance in a rat liver transplantation model of acute rejection[J]. *Stem Cells*, 2016, DOI:10.1002/stem.2437[Epub ahead of print].
- [9] Lee KM, Stott RT, Zhao G, et al. TGF- β -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(6):1728-1736. DOI:10.1002/eji.201344062.
- [10] Scalea JR, Tomita Y, Lindholm CR, et al. Transplantation tolerance induction: cell therapies and their mechanisms[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:87. DOI:10.3389/fimmu.2016.00087.

(收稿日期: 2017-03-30)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

(上接第234页 from page 234)

- [12] Böhmig GA, Kikic Z, Wahrmann M, et al. Detection of alloantibody-mediated complement activation: a diagnostic advance in monitoring kidney transplant rejection?[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(4/5):394-403. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2015.05.024.
- [13] 肖漓, 白剑, 何秀云, 等. 巨细胞病毒感染的肾移植受者中性粒细胞表面黏附分子的表达及意义 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(20):1562-1565. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.003.
Xiao L, Bai J, He XY, et al. Expression and significance of neutrophil surface adhesion molecules in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection[J]. *Natl Med J China*, 2016, 96(20):1562-1565. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.003.
- [14] Rostaing LP, Malvezzi P. HLA-incompatible kidney transplantation-- worth the risk?[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10):982-984. DOI:10.1056/NEJMe1601379.
- [15] Kloprogge F, Piola P, Dhorda M, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant and nonpregnant women with uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Uganda[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2:e83. DOI:10.1038/psp.2013.59.
- [16] 许亮, 蔡明, 李州利, 等. 小剂量静脉滴注人免疫球蛋白在群体反应抗体阳性肾移植患者中的临床应用分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(13): 89-91. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.017.
Xu L, Cai M, Li ZL, et al. A clinical analysis for low-dose intravenous infusion of human immunoglobulin in patients with positive panel reaction antibody for renal transplantation[J]. *Chin J Mod Med*, 2016, 26(13): 89-91. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.017.
- [17] Trivedi HL, Terasaki PI, Ferozetal A. Abrogation of Anti- HLA antibodies via proteasome inhibition[J]. *Transplantation*, 2009, 87(10): 1555-1561. DOI:10.1097/TP.0b013e3181a4b91b.

(收稿日期: 2017-02-23)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)