

• 论著 •

双滤过血浆分离清除高敏肾移植受者体内群体反应性抗体的临床疗效观察

王沂芹¹, 柏健鹰², 郭晓霞¹, 唐建英¹, 李慧¹, 黄唯麟¹, 袁发焕¹
(第三军医大学新桥医院①肾内科血液净化中心, ②消化科, 重庆 400037)

【摘要】 目的 观察双滤过血浆分离(DFPP)清除高敏肾移植受者体内群体反应性抗体(PRA)的疗效。方法 使用 Plasauto iQ 全自动血液净化仪和 EC-20W 血浆成分分离器对 26 例高敏肾移植受者进行双膜滤过治疗,每周 2 次,共治疗 4 周,检测治疗前后患者的 PRA 水平,同时观察患者体内免疫球蛋白和白蛋白变化情况。结果 9 例患者 PRA 转阴(<10%),15 例患者 PRA 降至可接受肾移植范围(<40%),2 例患者 PRA 水平仍高于 40%。DFPP 治疗前 PRA 水平为(61.3±15.2)%,治疗后下降至(22.2±12.7)%,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后 IgG、IgM 均显著下降(P 均<0.05),而 IgA、白蛋白水平改变不明显。结论 DFPP 能够有效清除高敏肾移植受者体内的 PRA,同时保留自身蛋白质。

【关键词】 双滤过血浆分离; 高敏受者; 肾移植; 群体反应性抗体
中图分类号:R256.5;R459.5 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.04.019

Clinical research of elimination of panel reactive antibodies with double filtration plasmapheresis in highly sensitive kidney recipients WANG Yi-qin*, BAI Jian-ying, GUO Xiao-xia, TANG Jian-ying, LI Hui, HUANG Wei-lin, YUAN Fa-huan. * Blood Purification Center, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University of PLA, Chongqing 400037, China
Corresponding author: YUAN Fa-huan, Email: yuanfh023@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of elimination of panel reactive antibodies (PRA) with double filtration plasmapheresis (DFPP) in highly sensitive kidney recipients. Methods DFPP was carried out in 26 highly sensitive kidney recipients (PRA>40%). DFPP was conducted by the application of a double-filtration technique with a membrane plasmapheresis apparatus (total automatic Plasauto iQ). EC-20W was used as a plasma fractionator and separator. DFPP was performed twice a week and four weeks later. The PRA levels were detected with Lambda Antigen Tray before and after DFPP. In the meantime the changes in immunoglobulins and albumin in the patients were investigated. Results Approximately 70% of serum IgM and 60% of IgG were removed by DFPP treatment. PRA level was decreased from (61.3±15.2)% to (22.2±12.7)% (P<0.05). In 9 patients, PRA turned negative (PRA<10%). In 15 patients, their PRA levels were sufficiently low (PRA<40%) in the range allowable for undergoing kidney transplantation. In other 2 patients, the PRA level was still more than 40%. The changes in IgA and albumin levels were not significant. Conclusion The PRA of highly sensitive kidney recipients can be efficiently eliminated by DFPP, and in the meantime, it may preserve protein such as albumin in them. Thus, DFPP gives the highly sensitive patients the chance of kidney transplantation.

【Key words】 double filtration plasmapheresis; highly sensitive kidney recipient; kidney transplantation; panel reactive antibody

群体反应性抗体(PRA)主要是针对人白细胞抗原(HLA)的抗体,其在肾移植中的作用越来越受到重视,PRA的增高可导致移植术后的急性排斥和肾功能延迟恢复^[1]。大量等待肾移植的患者因PRA水平高(称为高敏肾移植受者)而不能进行手术治疗,因此术前清除高敏肾移植受者体内的PRA至

关重要^[2-5]。

双滤过血浆分离(DFPP)是在血浆置换(PE)基础上发展而来的一种血液净化技术。治疗过程中,将患者血液引出后先后通过两个滤器,第一个滤器孔径大,将血浆与血细胞成分分开;第二个滤器孔径较小,将分离出来的血浆再滤过,只容许白蛋白滤过,而抗原、抗体及免疫复合物等大分子物质则无法通过而被丢弃,最后将以白蛋白为主的血浆与细胞一

通信作者:袁发焕,Email,yuanfh023@126.com
作者简介:王沂芹(1973-),女(汉族),江苏省人,主治医师。

起回输患者体内^[6-8]。DFPP 能够清除血浆中的球蛋白,而 PRA 主要为免疫球蛋白。本研究中通过对 26 例高敏肾移植受者进行双膜滤过治疗,以清除患者体内的 PRA,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 临床资料:选择 2007 年 2 月—2008 年 4 月 128 例等待肾移植的患者进行术前常规 PRA 检测,男 92 例,女 36 例;初次移植者 95 例,再次移植者 33 例;PRA>40%者 38 例,其中有输血史者 20 例;女性患者中有 2 次以上妊娠者 6 例;2 次移植者 12 例。共 26 例高敏肾移植受者同意接受 DFPP 治疗,男 18 例,女 8 例;年龄 21~55 岁,平均 37.6 岁。

1.2 DFPP 技术与方法:采用 Seldinger 方法进行右侧颈内静脉或右侧股静脉插管留置单针双腔导管,或直接进行动静脉内瘘穿刺。使用日本旭化成公司生产的 Plasauto iQ 全自动血液净化仪和 EC-20W 血浆成分分离器对高敏肾移植受者进行双膜滤过治疗。治疗时常规肝素或低分子肝素抗凝,控制血流量为(QB)120 ml/min,血浆分离流量(QF1)为 35~50 ml/min,废弃液量为置换量的 10%,每次治疗 3.0~3.5 h;患者血浆容量的计算参照文献[8]方法,单次置换量为总血浆量的 1.5 倍。每次置换液使用生理盐水,置换量为 300~500 ml。每周治疗 2 次,共治疗 4 周,治疗结束后 1 周复查 PRA 水平。

1.3 PRA 测定方法:取静脉血,采用标准微量淋巴细胞毒试验和酶联免疫吸附法(ELISA)检测,抗原板由美国莱姆德公司生产,具体操作按照试剂盒说明书进行。根据蓝色孔所占比例计算 PRA 数值。结果判断:PRA<10%为阴性,10%~40%为中度致敏,>40%为高度致敏。分别在 DFPP 治疗前及治疗后 1 周检测 PRA。

1.4 统计学处理:数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 SPSS 10.0 软件进行数据分析,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 128 例肾移植受者术前血清 PRA 水平:术前 PRA<10%者 50 例,占 39.1%;PRA 10%~40%者 40 例,占 31.2%;>40%者 38 例,占 29.7%。肾移植术前男性患者抗体阳性率显著低于女性患者[21.7%(20/92)比 36.1%(13/36), $P<0.05$]。初次肾移植患者抗体阳性率为 30.5%(29/95),再次移植前患者抗体阳性率为 45.4%(15/33),两者比较差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 DFPP 治疗的 26 例高敏肾移植受者 PRA 的

变化(表 1);每例患者进行 DFPP 治疗 8 次,治疗结束后 1 周复查 PRA 水平。2 例患者治疗后 PRA 水平下降,但仍高于 40%;24 例患者治疗后 PRA 显著下降,9 例转阴,余 15 例患者 PRA 降至可接受移植范围(<40%)。DFPP 治疗后 PRA 明显下降($P<0.05$)。

表 1 26 例 DFPP 患者治疗前后 PRA、免疫球蛋白及白蛋白水平变化($\bar{x}\pm s$)

时间	PRA(%)	IgG(g/L)	IgM(mg/L)	IgA(mg/L)	白蛋白(g/L)
治疗前	61.3±15.2	14.7±4.5	1 400±700	2 500±1 300	42.1±5.6
治疗后	22.2±12.7*	6.7±2.7*	900±300*	1 600±600	43.0±7.2

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 26 例高敏肾移植受者免疫功能指标变化(表 1):治疗后 IgG、IgM 均较治疗前显著下降(P 均<0.05);而 IgA、白蛋白则无明显变化(P 均>0.05)。

2.4 并发症:DFPP 治疗期间患者未出现畏寒、寒战、溶血、低血压、出血等并发症。

3 讨论

本研究中,使用双膜滤过对 26 例高敏肾移植受者进行治疗,结果发现,DFPP 能够有效清除高敏肾移植受者体内的 PRA,同时保留自身蛋白质。

PRA 增高与术后移植肾功能延迟、急性排斥发生率增高和移植物存活的降低有关^[9-10]。PRA 在肾移植中的作用越来越受到重视,然而对高敏患者,药物治疗的效果常不十分满意^[11-14]。近几年人们在不断地探索新的治疗方法,而血液净化便是其中之一。在这类方法中,单纯的 PE 因无选择性,且需补充大量血浆,效果差、价格昂贵,临床应用受到限制。蛋白 A 免疫吸附主要是利用蛋白 A 对免疫球蛋白的 FC 段有很强的吸附作用来清除抗体,这种免疫吸附价格非常昂贵,并且不能清除免疫复合物,所以临床使用不多^[15]。

在国外,DFPP 与免疫抑制药物联合主要用于血型不符的器官移植手术的术前准备,并取得了良好的效果^[7,16]。然而 DFPP 用于肾移植术前清除 PRA 的研究并不多。在本研究中,26 例高敏肾移植受者 DFPP 治疗后 PRA 水平下降明显,为等待肾移植的高敏肾移植受者提供了可以进行手术治疗的机会。另外,在检测部分患者标本时我们发现,单次 DFPP 治疗后免疫球蛋白下降超过 50%,然而隔日复查时发现免疫球蛋白上升至治疗前水平,并且每周治疗 2 次和每周治疗 3 次的患者,1 周后复查免疫球蛋白下降水平相差并不明显,因此在本研究中

患者每周进行 2 次 DFPP 治疗。治疗后,患者免疫球蛋白水平逐渐下降;而部分患者复查 PRA 时发现,PRA 阳性率与免疫球蛋白的量相关性不明显。因此我们建议高敏肾移植受者进行 DFPP 治疗后,手术前仍需复查 PRA。DFPP 操作简便,安全性好,患者并发症少,因此可以用于清除高敏肾移植受者体内的 PRA。然而这种方法能否降低肾移植排斥率仍需多中心的临床观察。

在本研究中我们发现,DFPP 治疗后患者体内白蛋白水平下降不明显。理论上讲,白蛋白是不能丢弃的,因为白蛋白相对分子质量为 66 000,远远低于 IgG(146 000)和 IgM(97 000)的相对分子质量。本研究结果也证实,DFPP 可以有效清除免疫球蛋白而保留白蛋白,因此白蛋白的置换液需要量也少。有报道使用 0.5~1.0 L 8% 的白蛋白液作为置换液,就相当于用 2.5~5.0 L 的新鲜血浆进行 PE^[16]。而我们在治疗患者过程中并没有使用白蛋白置换液,只使用了生理盐水替代,患者的生命体征平稳,无不适主诉,这可能与治疗过程中分浆速度慢、每次置换量少(约为 1.5 倍的血浆量)有关。

总之,DFPP 可使血浆 PRA 水平降低到用药物无法达到的水平,这为高敏肾移植受者的治疗拓展了新的领域。

参考文献

[1] Li X, Ishida H, Yamaguchi Y, et al. Poor graft outcome in recipients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies after living related kidney transplantation [J]. *Transpl Int*, 2008, 21(12):1145-1152.

[2] Ward FE, MacQueen JM. Immunogenetic factor that may contribute to ethnic differences in renal allograft survival [J]. *Clin Transplant*, 1996, 10(6 Pt 2):620-624.

[3] Premasathian N, Panorchan K, Vongwiwatana A, et al. The effect of peak and current serum panel-reactive antibody on graft survival [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(7):2200-2201.

[4] Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, et al. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute

rejection [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(4):832-841.

[5] Sezer S, Ozdemir FN, Turan M, et al. Comparison of panel reactive antibody levels with clinical and laboratory parameters in end-stage renal disease patient [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(3):844-845.

[6] Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(3):367-386.

[7] Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4(12):682-692.

[8] 黎磊石, 季大玺. 连续性血液净化 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2004:318-322.

[9] Patel SJ, Duhart BT Jr, Krauss AG, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function in deceased donor renal transplant patients receiving antithymocyte globulin induction [J]. *Transplantation*, 2008, 86(2):313-320.

[10] Cardarelli F, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation [J]. *Transpl Int*, 2005, 18(5):532-540.

[11] Thibaudin O, Alamartine E, de Filippis JP, et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients, a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(3):711-715.

[12] Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, et al. Post-transplant anti-HLA class I antibodies as risk factor for late kidney allograft failure [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(10):2316-2320.

[13] Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, et al. Development of post-transplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction [J]. *Transplantation*, 2005, 79(5):591-598.

[14] Darby CR, Moore RH, Shrestha B, et al. Reduced dose OKT3 prophylaxis in sensitized kidney recipients [J]. *Transpl Int*, 1996, 9(6):565-569.

[15] 陶静, 谢红浪, 季大玺. 葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附的临床应用 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15(3):273-276.

[16] Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis [J]. *Transplantation*, 2007, 84(12 Suppl):S30-32.

(收稿日期:2009-02-10 修回日期:2009-04-10)
(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》投稿须知

为缩短稿件修改时间,提高效率,加快文稿刊发速度,请作者在投稿时注意以下问题:①来稿须实事求是、数据可靠,具有科学性、逻辑性和时效性,文字精练,引用资料应给出文献依据。②论著类文章在正文前应有内容、格式完全相同的中英文摘要[按目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusions)4个部分分别说明]以及关键词(3~8个),全部作者的中、英文姓名及单位,中、英文摘要均一式2份。③文稿作者顺序排名(不排并列作者),作者单位及邮政编码在作者姓名后注明。英文的作者顺序及单位写法与中文完全相同。④在文稿首页下脚注明第一作者姓名(出生年),性别(民族),籍贯,硕士以上学位,职称,主要研究方向、研究成果及业绩,发表论文数,国外进修情况及学术地位等。⑤如文稿属科研基金资助项目或重点攻关、研究课题,请在文稿首页的脚注中一并注明,出示课题号,并务必同时寄上述证明复印件(A4复印纸)。⑥投稿须提供纸质文稿2份,同时交付电子版文稿(软盘、光盘或Email)。⑦审稿费每篇100元。(本刊编辑部)