

• 抗 HLA 抗体专题 •

ABO 血型不相容亲属活体肾移植的脱敏治疗

邱江¹ 陈国栋¹ 阮和欢¹ 邓灿² 李军¹ 邓素雄¹ 黄刚¹ 刘龙山¹ 傅茜¹
王长希¹ 陈立中¹

¹中山大学附属第一医院器官移植科, 广东广州 510080; ²高州市人民医院泌尿外科, 广东高州 525200

通信作者: 王长希, Email: 13600450862@163.com; 陈立中, Email: clz2009@126.com

【摘要】 目的 探讨 ABO 血型不相容(ABOi)亲属活体肾移植术前的脱敏治疗策略。方法 回顾性分析 2015 年 7 月至 2018 年 12 月接受 ABOi 亲属活体肾移植的 14 例受者术前脱敏治疗方案, 比较优化脱敏策略前后受者的临床结果及脱敏治疗费用。结果 经脱敏治疗后, 14 例受者均顺利实施 ABOi 肾移植。术后 2 周内, 1 例受者血型抗体反弹至 1:64, 其余 13 例无反弹。术后 1 周内, 14 例受者的血肌酐水平均下降至 85~165 $\mu\text{mol/L}$, 其中 13 例均在 1 周后趋于平稳, 1 例在术后第 12 天左右血肌酐升高, 经治疗后移植肾功能恢复。2 例出现临床表现诊断的排斥反应, 1 例经病理活检证实; 程序性移植肾穿刺病理活检, 有 5 例 1 年内的病理结果显示为临界性或疑似急性 T 淋巴细胞性排斥反应; 有 13 例 (92.6%) 出现不同程度的管周毛细血管 C4d 沉积。1 例受者术后 1 年内发生 BK 病毒尿症, 4 例受者发生需住院治疗的肺部感染, 经对症治疗后痊愈。早期阶段采用的脱敏方案术后感染发生率为 57.14%, 优化脱敏方案后感染发生率为 14.29%。早期脱敏治疗方案费用为 (27004.86 \pm 10719.85) 元, 优化后费用为 (10612.29 \pm 8143.05) 元, 优化后的脱敏治疗费用显著降低 ($P < 0.05$)。随访期间, 14 例受者肾功能均保持良好, 截至资料统计截点, 受者和移植肾的存活率均为 100%。结论 两种脱敏策略均能达到脱敏目标以实施 ABOi 肾移植, 且移植效果良好; 方案优化后脱敏治疗费用显著降低。

【关键词】 肾移植; 活体供者; ABO 血型不相容; 血型抗体; 脱敏治疗; 抗体介导的排斥反应

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.08.007

Desensitization strategies for ABO-incompatible living related kidney transplantation

Qiu Jiang¹, Chen Guodong¹, Ruan Hehuan¹, Deng Can², Li Jun¹, Deng Suxiong¹, Huang Gang¹, Liu Longshan¹, Fu Qian¹, Wang Changxi¹, Chen Lizhong¹

¹Department of Organ Transplantation, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Department of Urology, Municipal People's Hospital, Gaozhou 525200, China

Corresponding author: Wang Changxi, Email: 13600450862@163.com; Chen Lizhong, Email: clz2009@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the strategies of desensitization treatment for ABO incompatible (ABOi) related living-donor kidney transplantation. **Methods** A retrospective analysis was performed for 14 recipients undergoing ABOi related living kidney transplantation from July 2015 to December 2018. The clinical outcomes and expenditures of desensitization treatment before and after optimizing desensitization were compared. **Results** After desensitization treatment, 14 recipients successfully underwent ABOi-kidney transplantation. Within 2 weeks post-transplantation, blood group antibody rebounded to 1:64 in only 1 recipient. Within 1 week post-transplantation, the serum creatinine levels decreased to 85-165 $\mu\text{mol/L}$ in 14 recipients. Thirteen patients stabilized after 1 week while another patient had an elevated level of serum creatinine at Day 12 post-operation and renal allograft function recovered after treatment. Two cases of rejection were diagnosed by clinical manifestations and 1 case was confirmed by pathological biopsy. Five cases of programmed renal allograft biopsy indicated critical or suspected acute T-lymphocytic rejection within 1 year. Thirteen cases (92.6%) demonstrated varying degrees of peritubular capillary deposition of C4d. One case developed BK viral uropathy within 1 year and four patients of pulmonary infections requiring hospitalization were cured after treatment. During an early stage, the incidence of postoperative infection was 57.14% and declined to 14.29% after optimized desensitization. The expenditure of

early desensitization treatment was (27004.86 ± 10719.85) yuan and (10612.29 ± 8143.05) yuan after optimization. And the expenditure of optimized desensitization was significantly lowered ($P < 0.05$). During follow-ups, renal allograft function of 14 recipients remained decent. And the survival rate of recipient/allograft was 100% up to the statistical cut-off point. **Conclusions** Both desensitization strategies may achieve the goal of desensitization for ABOi kidney transplantation and the outcomes are excellent. The expenditure of desensitization treatment is significantly lowered after optimization.

【Key words】 Kidney transplantation; Living donor; ABO incompatibility; Blood group antibody; Desensitization therapy; Antibody-mediated rejection

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.08.007

近 30 年的研究和临床经验表明, ABO 血型不相容肾移植(ABOi-KT)的长期效果, 无论是移植存活率还是受者存活率, 均与 ABO 血型相容(ABOc-KT)肾移植接近^[1-3], 这得益于脱敏技术的发展及成熟, 以及新型免疫抑制剂的广泛应用。我国 ABOi-KT 开展起步较晚, 王毅等于 2006 年开展我国首例 ABOi-KT, 之后相继有 20 多家中心陆续开展。有报道指出, 在登记的活体肾移植供、受者中, 约 30% 的供、受者 ABO 血型不相容^[1]。我国亲属间欲实现 ABO 血型不相容的器官捐献, 只能通过跨血型移植这一途径。因此, 脱敏方案的优化是必须长期研究和发展的。我中心从 2015 年 7 月至 2018 年 12 月共实施了 14 例亲属活体 ABOi-KT, 全部获得成功, 同时在早期经验积累的基础上对脱敏治疗方案进行了优化, 报道如下。

资料与方法

一、供、受者一般资料

14 例受者中, 男性 13 例, 女性 1 例, 平均年龄 30.7 岁(19~47 岁); 原发病为慢性肾小球肾炎 10 例, IgA 肾病 2 例, 以及原发病不明 2 例。14 名供

者中, 女性 11 名, 男性 3 名, 平均年龄 50 岁(34~60 岁); B 血型供 O 血型 6 例, AB 血型供 B 血型 3 例, A 血型供 O 血型 2 例, B 血型供 A 血型 2 例, AB 血型供 A 血型 1 例(表 1)。所有受者均为首次肾移植, 术前群体反应性抗体(PRA)均为阴性。

二、术前抗体滴度及脱敏治疗

我中心采用凝胶微柱法检测受者的血型抗体 IgG 的水平。14 例受者中, 6 例初始血型抗体(IgG)滴度 $\geq 1:32$ (最高为 1:256), 8 例 $\leq 1:8$, 均在术前接受了脱敏治疗(表 2)。我中心的脱敏方案经过了两个阶段的调整和优化:

(1)2017 年 10 月之前: 所有受者均于术前 10 d 左右应用标准剂量抗 CD20 抗体利妥昔单抗一剂(375 mg/m²), 并在术前 1 周开始采用他克莫司 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及吗替麦考酚酯(MMF)1 g/d 的维持免疫抑制方案。术前 1 周左右开始采用隔天血浆置换清除血型抗体, 具体方案: 开始的几次血浆置换使用纯白蛋白液作为置换液, 而术前的最后 1-2 次改用全量新鲜冰冻 AB 型血浆, 单次置换量 2000~3000 ml, 每次置换完成后联合小剂量(200 mg·kg⁻¹·d⁻¹)丙种球蛋白输注, 同时复查血型抗体, 至血型抗体滴度降至 1:16 以下。

表 1 14 例 ABO 血型不相容亲属活体肾移植供、受者的一般资料

病例	受者										供者					
	性别	年龄(岁)	ABO 血型	身高(m)	体重(kg)	体重指数(kg/m ²)	原发病	透析时间(周)	透析方式	性别	年龄(岁)	ABO 血型	身高	体重	体重指数(kg/m ²)	供受者关系
例 1	男	29	O 型	1.68	55	19.49	IgA 肾病	16	血透	女	56	B 型	1.56	57	23.42	母子
例 2	男	19	B 型	1.6	54	21.09	不明	48	血透	女	42	AB 型	1.54	53	22.35	母子
例 3	男	46	O 型	1.6	55	21.48	CGN	6	血透	女	47	B 型	1.57	62	25.15	配偶
例 4	男	34	O 型	1.68	72	25.51	不明	8	血透	女	34	B 型	1.57	78	31.64	姐弟
例 5	男	31	O 型	1.63	48.5	18.25	IgA 肾病	72	血透	女	54	A 型	1.45	40	19.02	母子
例 6	男	27	A 型	1.7	50	17.30	CGN	36	腹透	女	48	B 型	1.58	55	22.03	母子
例 7	男	24	O 型	1.71	50.5	17.27	CGN	36	血透	男	49	A 型	1.67	50	17.93	父子
例 8	男	30	O 型	1.7	51.3	17.75	CGN	24	血透	女	51	B 型	1.56	52.5	21.57	母子
例 9	男	27	O 型	1.78	76	23.99	CGN	10	血透	女	53	B 型	1.62	65.5	24.96	母子
例 10	男	25	B 型	1.72	56	18.93	CGN	7	血透	女	46	AB 型	1.56	57	23.42	母子
例 11	女	47	B 型	1.48	38.5	17.58	CGN	—	—	男	48	AB 型	1.59	60	23.73	兄妹
例 12	男	31	A 型	1.73	60	20.05	CGN	9	血透	女	56	AB 型	1.57	47	19.07	母子
例 13	男	31	A 型	1.7	53	18.34	CGN	10	血透	女	56	B 型	1.6	56	21.88	母子
例 14	男	29	O 型	1.68	60.5	21.44	CGN	48	血透	男	60	B 型	1.65	50	18.37	父子

注: CGN 为慢性肾小球肾炎

表 2 受者术前抗体滴度及脱敏计划

病例	初始 PRA	初始 血型抗体滴度	利妥昔单抗		血浆置换次数	免疫抑制维持方案 开始使用时间	手术当天 血型抗体滴度
			剂量(mg)	使用时间			
脱敏方案优化前病例							
例 1	阴性	1:64	500	术前 1 周	5	术前 1 周	1:8
例 2	阴性	1:8	500	术前 1 周	0	术前 1 周	1:8
例 3	阴性	1:256	500	术前 1 周	4	术前 1 周	1:4
例 4	阴性	1:256	500	术前 1 周	3	术前 1 周	1:16
例 5	阴性	1:128	500	术前 1 周	4	术前 1 周	1:8
例 6	阴性	1:2	500	术前 1 周	1	术前 1 周	1:1
例 7	阴性	1:128	500	术前 1 周	3	术前 1 周	1:4
脱敏方案优化后病例							
例 8	阴性	1:8	500	术前 4 周	0	术前 1 周	1:16
例 9	阴性	1:8	500	术前 4 周	0	术前 1 周	1:4
例 10	阴性	1:1	500	术前 4 周	0	术前 1 周	1:4
例 11	阴性	1:4	500	术前 4 周	0	术前 1 周	1:4
例 12	阴性	1:4	500	术前 4 周	0	术前 1 周	1:4
例 13	阴性	1:4	200	术前 4 周	0	术前 1 周	1:4
例 14	阴性	1:64	200	术前 4 周	1	术前 1 周	1:8

注: PRA 为群体反应性抗体; 术前免疫抑制维持方案为他克莫司 + MPA

术前常规进行微量淋巴细胞毒试验(CDC),若血型抗体滴度 IgG 低于 1:16 且 CDC 试验阴性,则可以行 ABOi-KT 手术。术后常规使用低分子肝素抗凝治疗 3 d。

(2)2017 年 11 月之后:根据前期临床经验积累和文献学习优化了脱敏方案,主要为:利妥昔单抗的计划开始使用时间提前至术前 4 周;同时,如果受者初始血型抗体滴度 < 1:32,使用利妥昔单抗后不常规进行血浆置换,仅在术前 1 周开始持续服用他克莫司 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及 MMF 1.0 g/d,术后不用抗凝药物。

三、免疫抑制方案及其他处理措施

1. 免疫抑制方案:免疫诱导方案为手术当天及术前后 2 d 给予甲泼尼龙 500 mg/d 和兔抗人胸腺免疫球蛋白(ATG)50 mg/d 静脉滴注。维持方案采用他克莫司 + MMF + 激素的常规三联方案。术后 3 个月内维持他克莫司浓度在 8~10 μg/L,术后 1 年内维持在 5~10 μg/L,1 年以后维持在 4~6 μg/L;MMF 剂量为 1.5 g/d;术后第 3 天开始服用激素,剂量为 30 mg/d,并逐渐减量,至术后 1 个月后递减到 5~10 mg/d,并长期维持。

2. 排斥反应治疗方案:若病理活检证实为急性细胞性排斥反应,予甲泼尼 500 mg/d 冲击治疗,连续 3 d;若冲击治疗无效,则静脉滴注 ATG 50 mg/d 治疗,连续 3 d。若病理活检证实为急性体液性排斥反应,予连续数次血浆置换联合小剂量(200 mg·kg⁻¹·d⁻¹)丙种球蛋白静脉输注(IVIG),或单用大剂量 IVIG(1~2 g·kg⁻¹·d⁻¹);必要时加用一剂利妥昔单抗(375 mg/m²)。

3. 术后预防感染方案:术后 1 周开始使用复方磺胺甲恶唑(0.48 g/d)预防耶氏肺孢子菌,持续到术后 4 个月;术后 1 周开始口服更昔洛韦(1.0~2.0 g/d)预防巨细胞病毒(CMV)感染,持续 3 个月。

四、术后监测指标

包括血清肌酐、血型抗体以及程序性移植肾病理活检。血清肌酐及血型抗体水平的检测时间为术后 1 周内隔天一次,1 周后每周检测一次直到术后 30 d,此后每个月检测一次直至术后 1 年。程序性移植肾病理活检的计划时间点为:零点、术后 10 d 左右及术后 1、3、6 和 12 个月,术后 1 年后每年一次(除外受者有穿刺活检禁忌证),病理结果根据 Banff 2013 标准进行描述和诊断。零点穿刺即受者接受移植术前对供肾的穿刺活检,目的是获得移植肾的基础情况,为术后监测移植肾的病理活检提供参照起点。此外,若受者血型抗体滴度 3 周内反弹超过 3 倍(>1:64)或排除外科因素的不明原因的血肌酐升高,也进行症状性移植肾穿刺活检。

结 果

一、血型抗体滴度

经脱敏治疗,14 例受者术前血型抗体滴度从脱敏前的 1:256~1:8 降至手术当天的 1:16~1:1。有 1 例受者在术后 2 周时血型抗体滴度反弹至 1:64,血肌酐较前轻度升高,移植肾穿刺病理结果未见明显排斥反应,但可见较明显的小管上皮细胞微钙化,注意急性钙调磷酸酶抑制剂(CNI)药物毒性的可能。予调整免疫抑制剂剂量。术后 2 个月时再行

移植肾穿刺活检,结果提示无明显排斥反应病理改变。术后 4 个月余移植肾穿刺活检显示,移植肾临界性 T 淋巴细胞性排斥反应,及 CNI 药物毒性的可能。血清肌酐无明显上升,予他克莫司减量,后血肌酐稳定在 130~140 $\mu\text{mol/L}$,复查血型抗体滴度下降至 1:8。其余 13 例受者术后 2 周内血型抗体滴度均未出现明显反弹,均在 1:32 以下(表 2)。

二、术后移植肾功能恢复情况

14 例受者术后 1 周内血肌酐均下降至 85~165 $\mu\text{mol/L}$,其中 13 例均在 1 周后趋于平稳,1 例在术后第 12 天无明显原因开始出现血肌酐渐行性升高,最高达 464 $\mu\text{mol/L}$,予甲泼尼龙 500 mg/d 冲击治疗 3 d 后血肌酐仍未下降,后续静脉应用 ATG (1 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 连续 5 d,期间联合 IVIG、血浆置换治疗,血肌酐逐渐下降至 140 $\mu\text{mol/L}$ 左右,治疗期间移植肾穿刺病理未见明显排斥反应病理改变,管周毛细血管 c4d 阴性。所有病例均未出现移植肾功能恢复延迟(DGF)。

三、术后排斥反应发生情况及其治疗和转归

术后 1 年内共有 5 例受者的移植肾穿刺病理结果显示临界性或疑似急性 T 淋巴细胞性排斥反应。

5 例受者中,2 例术后 1 个月内行术后第一次移植肾穿刺活检,病理结果显示疑为移植肾临界性 T 淋巴细胞性排斥反应,未出现血肌酐明显变化,1 例有尿量减少趋势即使用 ATG 连续冲击治疗 3 d,后好转,随访情况稳定;1 例予甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗 3 d,术后 3 个月余第二次活检结果显示移植肾未见明显排斥反应病理改变,随访情况稳定。2 例受者术后第一次移植肾穿刺的病理结果显示移植肾临界性 T 淋巴细胞性排斥反应,其中 1 例术后 1 个半月血肌酐由 121 $\mu\text{mol/L}$ 升高至 152 $\mu\text{mol/L}$,予甲泼尼龙 500 mg/d 冲击治疗 3 d,ATG 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 连续冲击治疗 4 d 后,血肌酐逐渐下降至 130 $\mu\text{mol/L}$ 左右,术后半年余再行移植肾穿刺活检,病理结果显示移植肾急性细胞性排斥反应(Banff IA)。由于其血清肌酐没有明显上升,仅调整免疫抑制剂剂量,未予特殊处理;另 1 例术后 12 d 进行第一次移植肾穿刺,病理结果显示移植肾急性肾小管损伤及移植肾临界性 T 淋巴细胞性排斥反应,受者血清肌酐小幅上升,予甲泼尼龙 500 mg/d 冲击治疗 3 d,术后 1 个半月第二次穿刺活检结果显示急性 T 淋巴细胞性排斥反应 IB,予 ATG 50 mg + 甲泼尼龙 250 mg/d 冲击治疗 2 d,第 3 天单用甲泼尼龙 250 mg;术后 4 个月余再次穿刺活检显示移植肾急性小管间质炎,考虑为急性 T 淋

细胞性排斥反应(Banff IB),以及移植肾小球炎伴管周毛细血管炎,结合 DSA 情况除外有无合并急性体液性排斥反应。复查 PRA 阴性,予甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗 3 d,调整 MMF 剂量由 1.5 g/d 减量至 1.0 g/d,之后肾功能稳定。1 例受者术后 4 个月余进行第二次移植肾穿刺活检,结果显示移植肾临界性 T 淋巴细胞性排斥反应及 CNI 毒性的可能,受者血清肌酐并无明显上升,予他克莫司减量后血肌酐稳定在 130~140 $\mu\text{mol/L}$ 。

14 例受者中有 13 例(92.6%)术后程序性移植肾穿刺活检结果显示有不同程度的管周毛细血管 C4d 沉积,但没有明显组织损伤,考虑为免疫适应现象。有 3 例受者移植肾零点穿刺及术后程序性病理穿刺结果显示供肾存在轻度 IgA 沉积,但在术后的移植肾病理检查中均未见 IgA 肾病进一步进展。

四、术后其他并发症发生情况

术后无受者发生出血、CMV 感染、移植后肾病复发、新发糖尿病及肿瘤。4 例受者分别于术后 7、8、9 个月余及 1 年余发生肺部感染,其中 1 例为耶氏肺孢子菌感染,均入院治疗后痊愈。1 例受者术后 1 年内出现尿 BK 病毒 DNA 检测阳性,血 BK 病毒 DNA 均为阴性,考虑为单纯 BK 病毒尿症,予调整免疫抑制方案,减低免疫抑制剂强度,尿 BK 病毒 DNA 拷贝数降低或转阴,肾功能未出现波动;1 例受者在术后 1 个半月左右出现粒细胞缺乏症,白细胞最低为 $0.67 \times 10^9/L$,予以调整免疫抑制方案及使用粒细胞刺激因子后白细胞升至正常范围。供肾 IgA 沉积 2 例,肝功能损害 1 例。

五、随访情况

随访资料截取至 2019 年 3 月,截至资料统计时,最长随访时间为 43 个月,随访中位数为 15.5 个月。随访期间,未出现受者死亡和移植肾功能丧失,受者及移植肾存活率均为 100%。两种脱敏治疗策略术前均顺利达到设定目标,实施 ABOi-KT 的效果良好;方案优化后血浆置换次数明显减少,脱敏治疗费用显著降低,且感染发生率有降低趋势(表 3)。

表 3 脱敏方案优化前排斥反应发生率、感染发生率、移植肾存活率及脱敏费用的对比

指标	优化前	优化后	P 值
血浆置换人次	6/7	1/7	
排斥反应发生率(%)	42.86(3/7)	28.57(2/7)	-
总体感染发生率(%)	57.14(4/7)	14.29(1/7)	-
移植肾存活率(%)	100(7/7)	100(7/7)	-
脱敏费用(元)	27004.86 ± 10719.85	10612.29 ± 8143.05	0.006

注:排斥反应为病理检查证实

讨 论

从我中心开展 ABOi-KT 的经验来看,虽然术后发生病理穿刺报告的急性/临界性细胞性排斥的发生率较高(35.7%),但出现临床排斥反应表现的发生率并不高,且经积极抗排斥反应治疗或调整药物后受者的移植肾功能均维持良好,移植效果同 ABOc-KT 相当,与美国和日本的报道一致^[4-5]。

与 HLA 致敏不同,ABOi-KT 术后体液性排斥反应的发生风险主要在术后 2~3 周内,此后由于“免疫适应”(accommodation)的发生,其远期发生排斥反应风险与普通肾移植相当。因此,术前脱敏治疗是成功实施 ABOi-KT 的关键。肾移植术后的急性体液性排斥反应主要由供者特异性抗体(DSA)引起,而 DSA 包括 HLA 类抗体和非 HLA 类抗体,供者特异性的血型抗体则属于非 HLA 类的 DSA。因此脱敏治疗的核心在于针对供者特异性的血型抗体 DSA 的处理:清除预存血型抗体 DSA、抑制新生血型抗体 DSA 和抑制术后血型抗体 DSA 反弹^[6]。目前主流的脱敏策略都是基于这三方面的联合方案:抗体清除或中和、B 细胞清除、基础免疫抑制剂维持。在抗 CD20 抗体应用于临床之前,主要的 B 细胞清除手段是脾切除,对受者带来的创伤和风险都是较大的,因此除日本外,当时 ABO 跨血型移植在国际上并没有得到大规模开展。这种情况在抗 CD20 抗体常规应用于临床后得到了根本变化。日本从 2001 年以后已经完全用抗 CD20 抗体代替脾切除,而且临床效果也得到显著提升^[7]。其他国家也开始广泛开展 ABOi-KT。

临床常用清除预存血型抗体的方法包括单纯血浆置换、双重血浆滤过和免疫吸附等,各有优缺点。我中心采用的是血浆置换,缺点是无选择性,血浆成分丢失多,对血浆需求大,对凝血功能影响大;其优点是单次抗体清除率高、费用低。因此我们对其使用方式进行了优化,在开始的几次血浆置换使用纯白蛋白液作为置换液,而术前最后 1~2 次改用全量新鲜冰冻 AB 型血浆,同时监测凝血功能,根据缺乏的凝血因子针对性补充。这样可以大幅度减少对血浆的依赖,同时有效克服因凝血因子丢失导致出血的风险,取得了良好的效果。

目前主流的脱敏策略主要有日本、欧洲和美国的几种方案,以日本经验最多,而且较为激进,而欧美方案则较为谨慎。各种脱敏策略的效果虽然已经

得到验证,但共同缺点仍在于:费用较高、出血风险、术后感染风险较大^[8]。因此近年来对脱敏治疗策略的改良也成为趋势,改良的目标是希望用尽量低的免疫抑制强度可以达到同样的效果^[9-10],这样可以降低脱敏费用和感染风险。代表性的两种改良策略是减弱预存抗体清除力度和减弱 B 细胞清除力度^[11-12]。那么涉及到的争论焦点是,究竟在 ABOi-KT 的排斥反应中是预存血型抗体 DSA 还是术后新生血型抗体 DSA 起主要作用?

我中心在开展 ABOi-KT 的初期,为了确保术后早期顺利度过,采用了强力的脱敏治疗策略,无论其初始血型抗体是否大于 1:16,均采用血浆置换降低血型抗体滴度,联合足量抗 CD20 抗体(利妥昔单抗,375 mg/m²)清除 B 细胞,抑制术后血型抗体反弹。同时在术前 7 d 开始使用足量免疫抑制维持药物(他克莫司 + MMF),以及应用甲泼尼龙和 ATG 的联合诱导方案。

最新的观点认为,导致 ABOi-KT 受者发生排斥反应的是术后新生 DSA,而不是术前的预存 DSA^[11]。目前已知红细胞表面和肾脏血管内皮细胞表面表达的 ABO 血型抗原种类不同,红细胞表面仅表达 ABO 血型抗原,而肾脏血管内皮细胞表面表达的是 ABO 组织型抗原。受体体内预存的主要是针对红细胞产生的 ABO 血型抗体,与供肾血管内皮细胞结合能力较弱;而受者针对供肾产生的主要是供体特异性 ABO 组织型抗体,导致 ABOi-KT 受者发生 AMR 的主要是新生 ABO 组织型 DSA^[8]。基于这一理论,我中心对第一阶段的脱敏治疗方案进行了调整,将利妥昔单抗的使用时间从术前 10 d 提前至术前 4 周,这是基于血型抗体(主要为 IgG)的半衰期约为 3 周左右,使用利妥昔单抗清除 B 淋巴细胞后,有充足的时间让体内的血型抗体自然消耗,可以减少血浆置换的次数,从而降低治疗费用;同时也有充足的时间让抗 CD20 抗体抑制 B 淋巴细胞。从两个阶段的结果来看,优化策略后受者的脱敏治疗费用显著降低,总体感染发生率有降低趋势(由于例数受限未进行统计分析),受者/移植肾存活率和随访期肾功能均保持良好,而排斥反应发生率无显著差异。

“免疫适应”是 ABOi-KT 中一种独特的现象^[13-15]。在 HLA 不相容肾移植中管周毛细血管壁 C4d 沉积,往往预示着存在抗体介导的排斥反应。而处于免疫适应状态的移植肾虽然管周毛细血管壁有 C4d 沉积,但可在宿主体内长期稳定存活,而不

发生移植肾排斥反应损伤。在我们的程序性病理活检中,术后第一次活检(7~14 d)就已经发现 92.6% 存在管周毛细血管壁有 C4d 沉积,但其移植肾活检组织无明显损伤。一个有趣的现象是,一旦 C4d 出现,此后将持续保持阳性。而 1 例初期 C4d 阴性的受者则保持持续阴性。其机制目前尚未清楚,值得进一步探讨。

到目前为止本研究全部病例均获成功治疗,最长随访超过接近 4 年。从优化方案的目标看,有效减少了脱敏治疗的费用,感染发生也有减少趋势。当然还需更多病例积累来进行总结。对于 ABOi-KT 脱敏策略最新趋势是抗 CD20 抗体减量,同时对于是否应该使用强力的诱导治疗方案也存在不同观点,因此下一步优化方案也可以针对这些方面进行尝试。无论如何,在度过早期的危险期后,ABOi-KT 远期效果良好,值得在国内移植中心推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Song SH, Lee J, Kim BS, et al. Successful launch of an ABO-incompatible kidney transplantation program to overcome the shortage of compatible living donors: experience at a single center[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88 (3): 117-123. DOI: 10.5414/CN109114.
- [2] Squifflet J, De Meyer M, Malaise J, et al. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later[J]. *Exp Clin Transplant*, 2004, 2(1): 208-213.
- [3] Kosoku A, Uchida J, Nishide S, et al. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy-A single low-volume center experience in Japan[J]. *PLoS One*, 2018, 13 (12): e208638. DOI: 10.1371/journal.pone.0208638.
- [4] Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. ABO-Incompatible Kidney Transplantation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00234.
- [5] Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-Incompatible Kidney Transplantation in the United States[J]. *Transplantation*, 2012, 93 (6): 603-609. doi: 10.1097/TP.0b013e318245b2af.
- [6] Wongsaroj P, Kahwaji J, Vo A, et al. Modern approaches to incompatible kidney transplantation [J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(3): 354-362. DOI: 10.5527/wjn.v4.i3.354.
- [7] Aikawa A, Saito K, Takahashi K. Trends in ABO-Incompatible Kidney Transplantation [J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13 Suppl 1: 18-22. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.L24.
- [8] Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2013, 27(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.trre.2012.07.003.
- [9] Montgomery RA, Locke JE. ABO-incompatible transplantation: less may be more [J]. *Transplantation*, 2007, 84(12 Suppl): S8-S9. DOI: 10.1097/01.tp.0000296032.12974.bb.
- [10] Kim MH, Jun KW, Hwang JK, et al. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Clin Transplantation*, 2015, 29 (4): 365-372. DOI: 10.1111/ctr.12525.
- [11] Takahashi K, Saito K, Nakagawa Y, et al. Mechanism of acute antibody-mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: which anti-A/anti-B antibodies are responsible, natural or de novo? [J]. *Transplantation*, 2010, 89(5): 635-637. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c89307.
- [12] Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (10): 2570-2575. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01031.x.
- [13] Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, et al. Comparative Study on Signal Transduction in Endothelial Cells After Anti-A/B and Human Leukocyte Antigen Antibody Reaction [J]. *Transplantation*, 2012, 93 (4): 390-397. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182424df3.
- [14] Chen Song S, Zhong S, Xiang Y, et al. Complement Inhibition Enables Renal Allograft Accommodation and Long-Term Engraftment in Presensitized Nonhuman Primates [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (10): 2057-2066. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03646.x.
- [15] Couzi L, Perera R, Manook M, et al. Incidence and Outcome of C4d Staining With Tubulointerstitial Inflammation in Blood Group-incompatible Kidney Transplantation [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (7): 1487-1494. DOI: 10.1097/TP.0000000000000556.

(收稿日期: 2019-05-11)