

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.017

文章编号: 1005-8982(2016)13-0089-03

## 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

许亮,蔡明,李州利,李响,石炳毅

[解放军第 309 医院(全军器官移植研究所)泌尿一科,北京 100091]

**摘要:目的** 探讨群体反应抗体(PRA)阳性肾移植受者应用小剂量人免疫球蛋白(IVIG)后,PRA 的下降程度以及移植肾功能的恢复效果。**方法** ①观察组:A 组术前高 PRA 肾移植患者 4 例;B 组术后出现移植肾功能延迟恢复,监测出 PRA 升高患者 7 例;C 组术后远期出现血肌酐升高,监测 PRA 升高同时病理穿刺证实为体液性排斥反应患者 8 例;②对照组:回顾性、随机挑选既往与 A、B、C 组同样表现的患者。治疗方案:A、B 组血浆置换(PP)联合小剂量 IVIG 持续静脉滴注 0.1 g/(kg·d);C 组内固醇激素冲击联合小剂量 IVIG 持续静脉滴注 0.1g/(kg·d);对照组治疗方案中无 IVIG 的应用。比较观察组与对照组 PRA 下降程度和患者的预后。**结果** 经系统性、阶段性治疗后,A、B、C 组中 PRA 均有不同程度降低,与对照组比较,A 组肾移植术后排斥反应发生率、B 组移植肾功能恢复时间、C 组移植肾血肌酐下降程度高于对照组,差异有统计学意义。**结论** 与传统大剂量 IVIG 比较,小剂量 IVIG 也能有效降低肾移植受者 PRA 水平,其对高 PRA 水平患者的治疗具有积极意义,且大大降低医疗成本。

**关键词:** 肾移植;静注人免疫球蛋白;群体反应抗体

**中图分类号:** R699.2

**文献标识码:** B

## A clinical analysis for low-dose immunoglobulin united with plasmapheresis in high sensitization renal transplantation recipients

Liang Xu, Ming Cai, Zhou-li Li, Xiang Li, Bing-yi Shi

[The First Department of Urology, the 309th Hospital of People's Liberation Army  
(Transplantation Institutes of Chinese PLA), Beijing 100091, China]

**Abstract: Objective** To analyze the role of low-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) united with plasmapheresis in high sensitization renal transplantation recipients. **Methods** Four patients with high levels of panel reactive antibodies (PRA) before transplantation (group A), 7 patients with delayed renal graft function with high PRA levels (group B) and 8 recipients with humoral rejection with high PRA levels (group C) were enrolled into observe group (19 cases); and other 17 patients with the same manifestations were included into control group. Low-dose IVIG united with plasmapheresis was used in the observe group, the aequales treatment without IVIG was used in the control group. The differences in PRA levels and patients' prognosis were analyzed between the observe group and the control group. **Results** The descent of PRA level showed a significant difference between the observe group and the control group. Compared to the control group, the rejection rate after transplantation increased in the group A, the recovery time of transplanted kidney function prolonged in the group B, serum creatinine decreased more obviously in the group C. **Conclusions** Low-dose IVIG united with plasmapheresis can decrease the PRA level in high sensitization renal transplantation recipients.

**Keywords:** renal transplantation; immunoglobulin; panel reactive antibody

收稿日期:2015-07-07

随着移植技术的日益成熟和新型免疫抑制剂的不 断应用,肾移植后移植物的存活时间较以往明显改善<sup>[1]</sup>。但由于多次移植、输血、妊娠等原因所致的高致敏人群 [淋巴细胞群体反应性抗体高群体反应抗体(panel reactive antibodies,PRA)30%]仍是肾移植术后排斥反应发生,并最终导致移植失功的高危人群<sup>[2-4]</sup>,国外研究报道,PRA 人群的移植术后排斥反应等不良事件发生率 >30%<sup>[5]</sup>。为使高 PRA 人群能够顺利的接受移植手术并将术后不良事件发生风险降到最低,目前通用的方式为血浆置换(Plasmapheresis,PP)联合大剂量的人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)静脉滴注,并取得良好的临床效果<sup>[6]</sup>。大剂量的 IVIG 输注存在单次输注液体过多,不利于体液平衡,医疗成本过大的问题。因此,本中心 2012 年 5 月 -2014 年 5 月针对高 PRA 人群采用 PP 联合小剂量的 IVIG 静脉滴注方式,也取得良好的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 观察组** 选取本院全军器官移植研究所 2012 年 5 月 -2014 年 5 月收治的 19 例尿毒症受者为研究对象,年龄 38 ~ 59 岁,平均(43.0 ± 3.5)岁;男性 12 例,女性 7 例。所有患者诊断为慢性肾功能不全尿毒症期,规律血液透析,入院检查一般状况良好,无肾脏移植手术禁忌证,术后常规采用三联免疫抑制剂治疗(环孢素或他克莫司、麦考酚酸酯和醋酸泼尼松)。所有研究对象按不同 PRA 状况分为 3 组。观察组 A 组:肾脏移植术前 PRA>30%尿毒症患者 4 例;B 组:肾脏移植术后移植肾功能延迟恢复,监测 PRA 为阳性或升高患者 7 例;C 组:肾脏移植术后远期出现血肌酐升高,监测 PRA 为阳性或升高,病理穿刺证实为体液性排斥反应患者 8 例。

**1.1.2 对照组** 回顾性、随机挑选既往与 A、B、C 组同样临床或病理表现的患者。其中,D 组 5 例,E 组 6 例,F 组 6 例。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 观察组** ①A 组血浆置换治疗 3 ~ 6 次,联合小剂量 IVIG 0.1g/(kg·d)持续静脉滴注 2 周;②B 组血浆置换治疗 1 ~ 2 次,联合小剂量 IVIG 0.1g/(kg·d)持续静脉滴注 2 周;③C 组内固醇激素冲击 3 d,联合小剂量 IVIG 0.1g/(kg·d)持续静脉滴注 1 周。

**1.2.2 对照组** D 组、E 组、F 组治疗方案中无 IVIG

的应用。

### 1.3 PRA 监测方法

采用美国莱姆德公司的莱姆德抗原板,采用酶联免疫吸附法,检测孔出现蓝色反应判定为 PRA 阳性。

### 1.4 统计学方法

观察组与对照组 PRA 下降程度以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 CHISS 软件进行 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

经系统性、阶段性治疗后,A、B、C 组中 PRA 有不同程度降低。其中,A 组 PRA 转阴 2 例,4 例术后 1 个月内未出现急性排斥反应;B 组 PRA 转阴 4 例,7 例移植肾功能恢复时间为(13 ± 3.6)d;C 组 PRA 转阴 4 例,7 例中 3 例血肌酐下降至排斥前水平。

对照组中,D 组仅有 PRA 下降,无 PRA 转阴。E 组 PRA 转阴 1 例,移植肾功能恢复时间为(18 ± 4.8)d。F 组 PRA 转阴 1 例,6 例中 2 例血肌酐下降至排斥前水平。

与对照组比较,A 组术后排斥反应发生的几率、B 组移植肾功能恢复时间、C 组移植肾血肌酐下降程度高于对照组。经 *t* 检验,观察组 PRA 的下降程度高于对照组( $t = 3.882, P = 0.032$ )。

## 3 讨论

高致敏患者是指在等待移植的过程中,患者由于既往多次移植、输血、妊娠等原因导致交叉致敏,引发体内产生各种抗体,主要包括抗人淋巴细胞组织相容性位点 A 抗原(human lymphocyte histocompatibility antigen locus A,HLA-A)、HLA-B、HLA-C、HLA-DR 等抗体,统称为淋巴细胞群体反应性抗体<sup>[7]</sup>。高 PRA 患者在肾脏移植后,可能会导致体内的特定抗体针对移植物发生剧烈免疫反应,引起超急性排斥和急性排斥反应的发生,从而严重影响移植物的存活时间<sup>[8]</sup>。对于高致敏患者常用的处理方法有血浆置换、免疫吸附以及 PRA 阳性位点过筛等,但远期效果不佳<sup>[9]</sup>。近年来,利用血浆置换联合大剂量的免疫球蛋白静脉滴注来降低高敏患者的 PRA 水平得到广泛应用。TYAN 等<sup>[10]</sup>报道在高致敏患者中应用大剂量免疫球蛋白能减少 PRA 的绝对值。MONTGOMERY 等<sup>[11]</sup>报道采用 PP 和大剂量 IVIG 联合治疗后,成功地施行供、受体交叉反应不相容的器官移植。CASADEI 等<sup>[12]</sup>研究报道大剂量的免疫球蛋

白可以逆转 82%耐激素的难治性排斥反应。以上研究均表明 PP 联合大剂量 IVIG 的脱敏方案的临床疗效较好。

IVIG 是从正常人血浆中提取的免疫球蛋白,半衰期为 21 ~ 33 d。IVIG 含 >90%的完整免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG), 仅含少量免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM), 大剂量免疫球蛋白治疗的适应证包括免疫缺陷病、神经系统疾病、血液系统疾病、结缔组织疾病等<sup>[13]</sup>。但近几年 IVIG 正逐步应用于器官移植的高敏患者处理中。IVIG 用于肾移植治疗主要有以下几种作用<sup>[13-15]</sup>: ①IgG 可以封闭体内巨噬细胞及网状内皮细胞的 Fc 受体, 抑制其介导的免疫反应; ②IVIG 中高滴度的抗自身抗体的抗独特型抗体, 可以直接中和清除血液循环中引起超排的预存抗体; ③IVIG 可以选择性的降低骨髓中 B 细胞系列, 同时通过 IVIG 的 Fc 段与对末梢循环中 B 细胞表面的 Fc 受体结合, 从而抑制 Fc 受体介导的细胞内游离钙升高, 阻断信号传递, 导致 B 细胞合成抗体能力下降等。

目前, 临床上强调大剂量应用是期望通过提高免疫球蛋白的浓度, 达到有效的拮抗作用, 从而可以迅速地降低 PRA。研究报道, 大剂量应用推荐的剂量为 2 g/(kg·d) 静脉滴注, 连续应用 7 ~ 10 d<sup>[16]</sup>。但对于国内情况, IVIG 标准规格为 2.5g/(50ml·瓶)。单次大剂量 IVIG 输注会造成患者入液量过多, 不利于体液平衡并有引发心血管疾病并发症的风险, 且医疗成本过高, 造成患者过重的经济负担。本研究针对高 PRA 人群, 采用 PP 联合小剂量的 IVIG, 剂量为 0.1 g/(kg·d) 静脉滴注, 连续应用 7 ~ 14 d。结果表明, 联合应用小剂量 IVIG 的 A、B、C 组, 其排斥反应发生率、移植肾功能恢复时间、移植肾血肌酐下降程度均高于对照组, 取得良好的临床疗效。因病例数有限, 无法进行统计学分析, 但在 PRA 下降程度的比较中, 观察组高于对照组。

综上所述, 与传统大剂量 IVIG 比较, 小剂量 IVIG 的临床应用也能有效降低肾移植受者的 PRA 水平, 其对高 PRA 水平患者的治疗具有积极意义, 且大大降低医疗成本。

#### 参 考 文 献:

[1] MEIER-KRIESCHE H U, SCHOLD J D, KAPLAN B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it

time to rethink our analytic and therapeutic strategies[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4: 1289.

- [2] OPELZ G. Collaborative transplant study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies[J]. *Lancet*, 2005, 365: 1570-1576.
- [3] COLVIN R B, SMITH R N. Antibody-mediated organ-allograft rejection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 807-817.
- [4] LEECH S H, LOPEZ-CEPERO M, LEFOR W M, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin[J]. *Clin Transplant*, 2006, 20(4): 476-484.
- [5] JORDAN S C, TYAN D, STABLEIN D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 3256-3262.
- [6] VO A A, TOYODA M A, BUNNAPRADIST S, et al. Effect of induction therapy protocols on transplant outcomes in crossmatch positive renal allograft recipients desensitized with IVIG[J]. *American Journal of Transplantation*, 2006, 6: 2384-2390.
- [7] 于立新, 肖露露, 白喜文, 等. 供、受者 PRA 高敏感性对肾移植术后的影响[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1997, 18(9): 533-535.
- [8] GLOOR J. Kidney transplantation in the hyperimmunized patient[J]. *Contrib Nephrol*, 2005, 146(7), DOI: 10.1159/000082057.
- [9] 尧凯. 静脉注射用免疫球蛋白在器官移植应用进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26(4): 460-464.
- [10] TYAN D B, LI V A, CZER L, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ[J]. *Trans Plantation*, 1994, 57: 553.
- [11] MONTGOMERY R A, ZACHARY A A, RACUSEN L C, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients[J]. *Transp Lantion*, 2000, 70(6): 887.
- [12] CASADEI D, RIAL M, ARGENTO J, et al. Preliminary results from a randomized and prospective study of high-dose immunoglobulin versus monoclonal antibody in the rescue of steroid-resistant rejections[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30: 2164.
- [13] 梁思敏, 吴小候, 尹志康. 静脉滴注免疫球蛋白对肾移植患者群体反应抗体的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(7): 743-745.
- [14] JORDAN S C, VO A A, PENG A, et al. Intravenous gamma globulin (IVIG): a new approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-Sensitized patients[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(3): 459-466.
- [15] STEGALL M D, GLOOR J, WINTERS J L, et al. A Comparison of plasma-pheresis versus high-dose ivig desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(2): 346-351.
- [16] LUKE P P W, SCANTLEBURY V P, JORDAN M L, et al. IVIG rescue therapy in renal transplantation[J]. *Transplantation Proceedings*, 2001, 33: 1093-1094.

(童颖丹 编辑)