



器官移植 文献汇编

(版本: V1)

抗人 T 细胞猪免疫球蛋白 (p-ATG)

武汉中生毓晋生物医药有限责任公司

目 录

| | |
|---|----|
| 1. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016 版) | 1 |
| 2. 肾移植排斥反应临床诊疗技术规范(2019 版) | 6 |
| 3. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版) | 14 |
| 4. 肾移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范(2019 版) | 28 |
| 5. 个体化免疫诱导方案在肾移植中的应用进展(2021 年) | 33 |
| 6. 肾移植免疫诱导方案临床应用进展(2021 年) | 40 |
| 7. 肾移植排斥反应免疫风险评估与监测(2021 年) | 45 |
| 8. 影响肾移植后人、肾长期存活的因素分析(2004 年) | 53 |
| 9. 不同 ATG 在肾移植中的应用比较(2008 年) | 58 |
| 10. 淋巴细胞清除剂与 IL-2 受体拮抗剂诱导疗法在活体肾移植中的安 全性比较(2013 年) | 61 |
| 11. 小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人 T 细胞猪免疫球蛋白在肾 移植诱导治疗中的比较(2012 年) | 66 |
| 12. ALG 治疗移植肾急性排斥反应的疗效观察(2011 年) | 72 |
| 13. 小剂量 ALG 在肾移植术后的预防性应用(2009 年) | 73 |
| 14. ALG_P 在免疫高危性肾脏移植受者中应用的临床观察(第十五届全 国泌尿外科学术会议)(2008 年) | 75 |
| 15. 不同免疫抑制诱导治疗对肝移植受者 CD4 ⁺ CD25 ^{high} 细胞的影响(2007 年) | 77 |

| | |
|---|----|
| 16. 不同免疫抑制方案对高龄肾移植受者长期存活的临床研究（2004年） | 81 |
| 17. 高龄肾移植患者预防性应用抗淋巴细胞球蛋白（1998年）..... | 84 |
| 18. 术后短期使用ALG预防移植肾60例急性排斥反应的效应评估（1998 年）..... | 85 |
| 19. Porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin depletes the lymphocyte population to promote successful kidney transplantation(猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白耗尽淋巴细胞群促进肾 移植成功)(2023年) | 87 |
| 20. 不同诱导治疗方案对活体亲属ABO血型不相容肾移植受者术后早期 临床结局的影响(2023年) | 99 |

中国肾移植受者免疫抑制治疗指南 (2016 版)

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会

【摘要】 为提高临床医师对肾移植受者免疫抑制治疗的认识,规范国内肾移植受者管理,帮助医师在肾移植临床实践中做出合理决策,我们组织专家制订了《中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)》。该指南以《2009版改善全球肾病预后组织(KDIGO)肾移植受者管理指南》为主要参考,结合我国的临床经验,希望能为相关临床科室提供工作指引。

【关键词】 器官移植; 免疫抑制治疗; 免疫抑制剂; 指南

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 05-0001-05

2012年《柳叶刀》发表了首个中国慢性肾疾病横断面调查研究结果,数据显示我国慢性肾疾病总患病率为10.8%,预计有1.195亿患者;随着年龄增长,慢性肾病患者率逐渐升高^[1]。肾移植作为终末期慢性肾衰竭患者最理想的肾脏替代疗法,在全球范围内迅速推广。中国肾移植科学登记系统数据中心(Chinese Scientific Registry of Kidney Transplantation Data Center, CSRKT)统计数据表明,2015年我国共完成肾移植手术7131例,仅次于美国居世界第2位。随着手术技术的成熟和新型免疫抑制剂的应用,肾移植的近期存活率得到显著提高,国内大中心1年移植肾存活率已普遍超过95%^[2],但是肾移植的远期存活情况仍然不容乐观,移植后期受者的排斥反应和免疫抑制治疗仍是临床面临的重要问题。

为解决临床实际问题,提高临床医师对肾移植受者免疫抑制治疗的认识,规范国内肾移植受者管理,帮助医师在肾移植临床实践中做出合理决策,我们组织专家制订了《中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)》(以下简称“指南”)。本指南以《2009版改善全球肾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)肾移植受者管理指南》为主要参考,结合我国的临床实践经验,希望能为相关临床科室提供工作指引。

本指南中所涉及的诊断和治疗策略绝大部分有循证医学证据支持。根据循证医学证据的质量等级标准分为:1级为多个随机对照试验的系统综述,2级为单个随机对照试验,3级为单个队列试验或病例对照试验;4级为多个非试验性研究、专家意见、描述性研究。本指南中的推荐意见的推荐等级分为:A级为高质量循证医学证据支持;B级为中等质量循证医学证据支持;C级为低质量循证医学证据支持,或该治疗的不良反应大于其疗效;D级为中等质量循证医学证据反对;E级为高质量循证医学证据反对。

1 免疫抑制诱导治疗

近年来,免疫抑制剂的应用在肾移植临床实践中的问题日益突出。临床应用表明,抗体诱导治疗可减少急性排斥反应,可使术后早期急性排斥反应发生率降低30%~40%^[3],但在什么情况下需要诱导治疗仍是目前尚未统一的问题。对存在高危或高致敏因素的患者[例如群体反应性抗体水平高、再次移植、移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)等]使用诱导治疗的必要性已达成共识^[4]。

1.1 诱导治疗方案

KDIGO指南建议,除受者和供者是同卵双生姐妹或兄弟之外,所有的肾移植受者都需要接受诱

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001

基金项目: 国家自然科学基金(81370578、81570680)

通讯作者: 石炳毅,解放军第309医院,Email: shibingyi@medmail.com.cn

导治疗以预防排斥反应。目前的诱导治疗方案是在移植术前、术中或术后立即给予生物制剂——白细胞介素-2 受体拮抗剂 (interleukin-2 receptor antagonist, IL-2RA) 或淋巴细胞清除性抗体。

推荐 1: 推荐在肾移植术前或术中即开始联合应用免疫抑制剂 (1A)。

推荐 2: 推荐将使用抗体诱导治疗纳入肾移植受者的初始免疫抑制方案中 (1A)。

(1) 推荐将 IL-2RA 作为诱导治疗的一线用药 (1B)。

(2) 对排斥反应风险较高的肾移植受者, 建议使用淋巴细胞清除性抗体 [如家兔抗胸腺细胞球蛋白 (rabbit antithymocyte globulin, rATG)、抗胸腺细胞球蛋白-Fresenius (antithymocyte globulin-Fresenius, ATG-F)] 进行诱导治疗 (2B)。

1.2 急性排斥反应的危险因素

根据上述推荐内容, 给予诱导治疗方案应考虑肾移植受者排斥反应的风险。

推荐 3: 基于临床研究证据, 肾移植受者的急性排斥反应危险因素如下:

(1) 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 错配位点较多 (A 级)。

(2) 受者较年轻 (B 级)。

(3) 供者年龄较大 (B 级)。

(4) 群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) > 0 (B 级)。

(5) 术前存在或术后出现供者特异性抗体 (B 级)。

(6) 血型不匹配 (B 级)。

(7) 移植肾功能延迟恢复 (B 级)。

(8) 冷缺血时间 > 24 h (C 级)。

2 免疫抑制治疗的初始方案

免疫抑制维持治疗是一个长期的治疗方案, 在移植术前或术中即开始启动。初始治疗用药可与诱导治疗用药合并或不合并使用。起始方案普遍使用联合药物治疗以达到充分的免疫抑制疗效, 同时降低单个药物的毒性。由于急性排斥反应风险在移植术后 3 个月内最高, 所以在这一时间段内应给予充足的剂量, 待移植肾功能稳定后再逐渐减量以降低药物毒性。

国内外普遍采用钙神经蛋白抑制剂

(calcineurin inhibitor, CNI) 联合一种抗增殖类药物加糖皮质激素的三联免疫抑制方案作为维持治疗的初始方案^[5]。确定 CNI 的最佳使用剂量十分重要, 但目前并无明确的研究数据。诱导治疗方案联合应用霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物可降低 CNI 用量, 继而减少后者可能的肾损伤作用, 并且不增加早期排斥反应发生率^[6]。

推荐 4: 推荐在维持方案中联合使用免疫抑制剂 (包括 CNI 和抗增殖类药物), 包括或不包括糖皮质激素 (1B)。

推荐 5: 建议在肾移植术前或术后使用他克莫司或环孢素 (CsA) (2B)。

(1) 选择他克莫司作为 CNI 用药方案 (2B)。口服初始剂量应为 0.05 ~ 0.25 mg/(kg·d), 分 2 次口服, 维持治疗根据血药浓度调整剂量。

(2) 选择 CsA 作为 CNI 用药方案 (2C)。CsA 的使用剂量为 6 ~ 8 mg/(kg·d), 维持治疗根据血药浓度调整剂量。

推荐 6: 建议将 MPA 类药物作为抗增殖类的一线用药 (2B)。

(1) 吗替麦考酚酯 (mycophenolate, MMF) 剂量为肾移植术前 12 h 或移植术后 24 h 内开始口服, 剂量一般为每次 0.5 ~ 1.0 g, 每日 2 次, 维持治疗根据临床表现或血药浓度调整剂量。

(2) 麦考酚钠肠溶片推荐的起始剂量为 360 ~ 720 mg, 每日 2 次。

(3) 排斥反应不会引起 MPA 药代动力学改变, 无需减少剂量或中断治疗。DGF 的受者无须调整剂量。

推荐 7: 抗增殖类二线用药。肾移植术前巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染高危受者, 建议选择咪唑立宾作为抗增殖二线用药, 推荐剂量为 150 ~ 200 mg/d (2B)。

推荐 8: 如使用西罗莫司, 推荐在移植肾功能完全恢复、手术伤口愈合之后开始使用 (1B)。

3 免疫抑制剂的长期维持治疗

目前国内外最常用的免疫抑制维持治疗方案是以 CNI 为基础的三联免疫抑制方案, 即环孢素或他克莫司联合一种抗增殖类药物 (如 MPA 类药物或咪唑立宾等) 加糖皮质激素。主张肾移植免疫抑制方案中撤除 CNI 或糖皮质激素的观点尚存在很大争议^[7]。

总之,肾移植术后免疫稳态的建立是一个动态过程,鉴于个体差异性和免疫系统复杂性,不可能采用统一免疫抑制模式,应遵循选择性、协调性和特异性的用药原则。

推荐9:如未发生急性排斥反应,建议移植术后2~4个月采用低剂量的免疫抑制维持方案(2C)。

推荐10:建议持续应用以CNI为基础的免疫抑制方案,如无特殊情况,不建议停用CNI(2B)。

推荐11:出现MPA类药物相关的腹泻、腹胀等消化道症状、骨髓抑制、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制活跃或CMV、BK病毒(BK virus, BKV)感染等情况时,推荐减量或停用MPA类药物或转换应用二线抗增殖类药物,如咪唑立宾(2B)。

4 免疫抑制剂血药浓度的监测

个体化用药原则要求根据受者的病情变化来调整治疗方案,医师通过分析血药浓度等检查结果决定方案中联合用药的组合和具体剂量。

过去30年,免疫抑制剂的应用已有效降低了移植肾的排斥反应发生率,并有效改善了受体的存活率,近60%的成人肾移植受者存活超过10年^[8]。由于移植受者个体存在年龄、体重、胃肠道功能等差异,并受遗传因素、环境因素和药物间相互作用等诸多因素影响,所以药物在受者体内的代谢过程差异较大^[9]。因此,定期进行免疫抑制剂血药浓度监测,优化给药剂量,确保有效预防排斥反应,对于移植受者具有十分重要的意义。

推荐12:免疫抑制剂血药浓度的监测

(1) 推荐检测CNI的血药浓度(1B)。检测频率至少应该达到:移植术后短期内隔日检测,直至达到目标浓度(2C);在更改药物或受者状况出现变化可能影响血药浓度时,随时测定(2C);出现肾功能下降提示有肾毒性或排斥反应时,随时测定(2C)。

(2) 建议用于监测CsA血药浓度的指标(2D):服药后12h谷浓度;服药后2h血药浓度或浓度时间曲线下面积(area under the curve, AUC)。

(3) 在CsA + MPA类药物 + 激素的三联方

案中CsA的血药谷浓度与峰浓度(C_2),CsA的目标谷浓度参考值:术后1个月内200~350 ng/ml,1~3个月150~300 ng/ml,3~12个月100~250 ng/ml,1年以上大于50 ng/ml。CsA的目标血药峰浓度参考值:术后1个月内1000~1500 ng/ml,1~3个月800~1200 ng/ml,3~12个月600~1000 ng/ml,1年以上大于400 ng/ml。

(4) 建议用于监测他克莫司血药浓度的指标(2C):服药后12h谷浓度。在他克莫司 + MPA类药物 + 激素的三联方案中,他克莫司的目标谷浓度参考值:术后1个月内10~15 ng/ml,1~3个月8~15 ng/ml,3~12个月5~12 ng/ml,1年以上5~10 ng/ml。

(5) 对于新生抗供体特异性抗体(*de novo* donor specific antibody, dnDSA)阳性且肾功能稳定的肾移植受者,建议维持他克莫司血药谷浓度大于6 ng/ml^[10-11]。

推荐13:如果使用IL-2RA或淋巴细胞清除性抗体作为诱导治疗用药,CNI类药物目标药物浓度可适当减低。

推荐14:建议监测MPA类药物的血药浓度(2D)。

推荐15:建议监测西罗莫司血药浓度(2C)。

5 急性排斥反应的治疗

急性排斥反应是肾移植后1年内最常见的并发症,是导致慢性排斥反应和移植肾失功的最重要的危险因素,是影响肾移植受者生存的主要因素之一^[12]。受者出现血清肌酐水平上升,在排除导致移植肾失功的其他因素后,就要考虑急性排斥反应。一旦出现急性排斥反应就需及早给予抗排斥反应治疗,否则将发展为不可逆的移植肾损害。

免疫抑制治疗是预防急性排斥反应的主要措施^[13]。选择不良反应较小、特异性较高、作用较强的免疫抑制方案以减少急性排斥反应是提高移植成功率的重要环节^[14]。

推荐16:推荐在治疗急性排斥反应前进行活检,除非活检会明显延迟治疗(1C)。

推荐17:建议对亚临床和临界急性排斥反应进行干预(2D)。

推荐18:推荐使用糖皮质激素作为急性细胞性排斥反应的初始用药(1D)。

(1) 建议对发生急性排斥反应时未使用皮质

激素的受者加用或恢复维持剂量的泼尼松 (2D)。

(2) 对于激素冲击治疗效果不佳或复发的急性细胞性排斥反应, 建议使用淋巴细胞清除性抗体或者抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗 (mouse monoclonal antibody against human CD3 antigen, OKT3) (2C)。

推荐 19: 建议使用如血浆置换、静脉应用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)、抗 CD20 单克隆抗体、淋巴细胞清除性抗体等单一或联合方案治疗急性抗体介导的排斥反应 (antibody mediated rejection, AMR), 可联用或不联用糖皮质激素 (2C)。

推荐 20: 发生急性排斥反应的受者, 如未使用 MPA 类药物, 则建议加用 MPA 类药物。正在使用硫唑嘌呤者建议换用 MPA 类药物 (2D)。

6 慢性移植肾损伤的治疗

慢性移植肾损伤 (chronic allograft injury, CAI) 既往曾被称为“慢性排斥反应”或“慢性移植肾肾病”, 是影响移植肾长期存活的主要因素, 在临床上表现为移植肾功能渐进性下降的移植肾病变, 主要是肾间质纤维化和肾小管萎缩, 其他可能出现的临床症状包括亚临床排斥反应、移植肾小球病或移植肾血管病变。CAI 的发病因素包括高血压、CNI 药物毒性、慢性 AMR 以及其他因素。

推荐 21: 推荐对于所有不明原因肾功能下降的受者进行移植肾活检, 以发现潜在的可能原因 (1C)。

推荐 22: 有 CAI 以及 CNI 毒性反应的组织学证据的受者, 建议减量、撤除或替代 CNI (2C)。对有 CAI, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $> 40 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 尿蛋白/尿肌酐比值 $< 500 \text{ mg}/\text{g}$ (或其他等效蛋白尿评估方法) 的受者, 建议使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi) 替代 CNI (2D)。

7 药物之间的相互影响

移植术后给予免疫抑制剂治疗是维持移植肾功能和肾移植远期良好疗效的关键。然而, 免疫抑制剂治疗范围窄, 药代动力学个体差异大是其临床合理用药的主要难题; 其血药浓度与疗效和毒性密切

相关, 安全合理用药极为重要。影响血药浓度的重要因素是药物的相互作用。研究表明, 钙通道阻滞药 (calcium channel blocker, CCB) 可能促进 CsA 的吸收、增加生物利用度、减少容积分布、抑制肝脏微粒体氧化酶, 从而抑制了 CsA 的代谢, 减慢了 CsA 在肝脏的分解, 增加 CsA 血药浓度。临床上当 CsA 与 CCB 合用时可明显减少 CsA 的用量。CsA 与 MMF 之间存在相互作用, CsA 可使 MMF 的血药浓度平稳增加, 而 MMF 却不影响 CsA 的血药浓度。我国学者发现, 护肝中成药五酯胶囊亦可使他克莫司的血药浓度显著提高。此外, 肾移植受者除免疫抑制剂外有时需联用抗感染药 (如抗真菌药、抗结核药)、非甾体镇痛药、利尿药、降压药、降糖药、 H_2 -受体阻滞剂等, 使治疗药物趋于复杂。由于药物的相互作用、用药品种增加, 不良反应的发生率亦会随之增高。因此, 发挥好临床药师的作用, 对肾移植受者加强用药审查、进行药学监护很有必要。

8 总结

本指南立足于循证医学证据, 兼顾了全球的肾移植临床现状。在今后的临床诊疗过程中需结合我国国情探寻适合中国的诊疗规范, 临床医师们要积极地行动起来, 多学科联合进行多中心、前瞻性的随机对照临床研究, 以提供更多中国人的循证医学证据。

利益声明: 本指南的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突

审稿会: 2015 年 9 月 4 日上海

审稿专家 (按汉语拼音字母排序):

| | |
|-----|--------------|
| 敖建华 | 解放军总医院 |
| 蔡明 | 解放军第 309 医院 |
| 陈江华 | 浙江大学附属第一医院 |
| 陈正 | 广州医科大学附属第二医院 |
| 傅耀文 | 吉林大学附属第一医院 |
| 韩文科 | 北京大学第一医院 |
| 黄赤兵 | 第三军医大学附属新桥医院 |
| 林涛 | 四川大学华西医院 |
| 彭龙开 | 湘雅大学附属第二医院 |
| 石炳毅 | 解放军第 309 医院 |
| 孙煦勇 | 解放军第 303 医院 |
| 王长希 | 中山大学附属第一医院 |

薛武军 西安交通大学附属第一医院
 袁 铭 解放军第309医院
 张伟杰 华中科技大学附属同济医院
 张小东 首都医科大学附属朝阳医院
 赵 明 南方医科大学附属珠江医院
 周江桥 武汉大学人民医院
 朱同玉 上海复旦大学附属中山医院
 朱有华 上海长征医院
 执笔作者: 石炳毅 解放军第309医院
 袁 铭 解放军第309医院

参考文献:

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [2] 王汀, 江金财, 俞志勇, 等. 2013 中国器官移植大会会议纪要 [J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*, 2014, 8 (1): 42-46.
 Wang T, Jiang JC, Yu ZY, et al. Organ transplantation conference in 2013 [J/CD]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2014, 8 (1): 42-46.
- [3] Hammond EB, Taber DJ, Weimert NA, et al. Efficacy of induction therapy on acute rejection and graft outcomes in African American kidney transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2010, 24 (1): 40-47.
- [4] Ji SM, Li LS, Cheng Z, et al. A single-dose daclizumab induction protocol in renal allograft recipients: a Chinese single center experience [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39 (5): 1396-1401.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155.
- [6] Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, et al. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (1): 82-87.
- [7] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (25): 2562-2575.
- [8] Ekbal NJ, Holt DW, Macphee IA. Pharmacogenetics of immunosuppressive drugs: prospect of individual therapy for transplant patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9 (5): 585-596.
- [9] Utecht KN, Hiles JJ, Kolesar J. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63 (23): 2340-2348.
- [10] Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, et al. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013: 849835.
- [11] Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12 (5): 1157-1167.
- [12] Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX, et al. Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts [J]. *Transplantation*, 1998, 66 (5): 562-566.
- [13] Girlanda R, Kirk AD. Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (8): 2242-2251.
- [14] Laftavi MR, Sharma R, Feng L, et al. Induction therapy in renal transplant recipients: a review [J]. *Immunol Invest*, 2014, 43 (8): 790-806.

(收稿日期: 2016-05-25)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

肾移植排斥反应临床诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范肾移植排斥反应的临床诊断与治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家，总结各移植中心的肾移植临床经验，在《中国肾脏移植排斥反应临床诊疗指南（2016版）》的基础上，并依据 Banff 标准，从超急性排斥反应、急性加速性排斥反应、急性排斥反应、慢性排斥反应等方面，制订本规范。

【关键词】 器官移植；肾移植；超急性排斥反应；急性加速性排斥反应；急性排斥反应；慢性排斥反应；抗体介导的排斥反应；供体特异性抗体

【中图分类号】 R617, R392.4, R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 05-0008-08

终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）是影响人类健康的重大疾病，最有效的治疗手段是肾移植。自从1954年美国Murry医师成功地进行了世界第1例临床肾移植以来，已经历了65年的发展历程，全球有百余万ESRD患者接受肾移植手术而获得第2次生命。随着肾移植外科技术的日臻成熟、组织配型技术的普遍开展、围手术期抗体诱导治疗和新型强效免疫抑制剂的广泛应用，急性排斥反应发生率在逐年下降，但排斥反应仍然是影响移植肾长期存活的主要威胁和首要独立危险因素^[1]。

解决排斥反应的关键是正确的诊断与合理的治疗，正确诊断的“金标准”是病理学，即移植病理学。1991年，世界范围内多个移植中心的移植外科、移植病理学和移植免疫学专家在加拿大Banff国家公园（Banff National Park）召开了第1届关于移植肾病理学诊断会议，即Banff移植病理学会议（Banff Conference on Allograft Pathology），旨在建立一个国际统一的移植肾活组织检查病理学诊断标准，其后会议形成了常态化，每两年举行1次，制定和修改的标准称为“Banff标准”。

临床上，根据排斥反应的发生机制、病理改变、发病时间与临床特点将其分为4种类型，即超急性排斥反应（hyperacute rejection, HAR）、急性加速性排

斥反应（acute accelerated rejection, AAR）、急性排斥反应（acute rejection, AR）和慢性排斥反应（chronic rejection, CR）。为更好地指导临床治疗，又将排斥反应分为T细胞介导的排斥反应（T cell mediated rejection, TCMR）和抗体介导的排斥反应（antibody mediated rejection, AMR）^[2]，二者在发病机制、病理改变和临床预后等方面存在明显不同，前者临床较多见，及时处理多可以逆转，而后者却常可导致移植物失功。随着多种有效的免疫抑制剂的应用，显著降低了急性T细胞介导移植物损伤的发生率，然而，急性和慢性AMR在移植物丢失过程中发挥着越来越重要的作用，被认为是限制其长期结局的最重要障碍^[3-7]。移植肾排斥反应除了以上典型类型之外还可表现为亚临床排斥反应（subclinical rejection, SCR）、细胞和体液免疫反应同时存在的混合性排斥反应、CR合并AR等。同时，几种不同的免疫介导机制和排斥反应类型可同时存在，特别是在进行性或晚期急性移植肾功能障碍时^[8]。

中华医学会器官移植学分会组织国内专家，总结各移植中心的肾移植临床经验，在《中国肾脏移植排斥反应临床诊疗指南（2016版）》的基础上^[9]，并依据Banff标准制订本规范。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008

基金项目：国家自然科学基金（81570680、81571555）

执笔作者单位：100091 北京，中国人民解放军总医院第八医学中心（石炳毅）；山西省第二人民医院（李宁）

通信作者：石炳毅，Email: shibingyi666@126.com；李宁，Email: sxytlining666@126.com

1 超急性排斥反应

HAR 是临床表现最为剧烈且后果最为严重的一类排斥反应, 多为体内预存的供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 所致, 属于 II 型变态反应。未经特殊处理接受 ABO 血型不相容的供肾是 HAR 发生的重要原因, 其它重要的致敏因素包括多次妊娠、反复输血、长期血液透析、再次肾移植、细菌或病毒感染致敏等。

1.1 发病机制

HAR 的发病机制为受者循环中预存 DSA 与移植血管内皮细胞表面抗原结合, 激活补体级联反应, 形成膜攻击复合体 (membrane attack complex, MAC), 导致内皮活化。此过程发生极快, 来不及发生基因表达的上调作用及新的蛋白质的合成, 称为 I 型内皮细胞活化, 表现为: (1) 内皮细胞相互分离, 导致血管内液体和红细胞外渗, 组织水肿和出血; (2) 内皮细胞内肝素亚硫酸盐丢失导致细胞表面凝血酶原的改变, 进而发生血管内凝血, 形成血栓。

1.2 病理表现

HAR 的特征性病理学表现为动脉管壁纤维素样坏死和 (或) 广泛微血栓形成, 导致移植肾缺血性或出血性坏死, 间质内明显水肿及大量中性粒细胞浸润。

1.3 临床表现

HAR 多发生在移植术后数分钟至数小时内, 一般发生在 24 h 内, 也有个别延迟至 48 h。发生在术中, 当供肾重新恢复血供时, 移植肾逐渐充盈饱满, 呈鲜红色, 然而数分钟后, 移植肾出现花斑, 体积增大, 色泽由鲜红出现紫纹, 渐变呈暗红色, 乃至呈紫褐色并失去光泽, 移植肾由饱胀变柔软, 体积缩小, 肾动脉搏动有力, 而肾静脉塌陷, 继而肾脏搏动消失, 泌尿停止; 发生在术后, 可出现血尿、少尿或无尿, 肾区疼痛, 血压升高, 少数病例可出现寒颤、高热等全身危重症表现。

1.4 诊断

根据典型的临床表现, 发生于术中 HAR 的诊断并不困难, 在除外吻合口狭窄、血栓形成、血管扭曲等外科因素后, 需要与肾动脉痉挛造成的肾缺血和色泽改变相鉴别, 后者经热敷、普鲁卡因封闭等处理后多能好转, 确实难以确诊时可行移植肾活组织检查 (活检)。

发生于术后的 HAR 应与其它原因造成的术后早期无尿的情况相鉴别, 例如肾动脉、肾静脉血栓形成等血管性并发症、输尿管梗阻、移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 等。首选彩色多普勒超声 (彩超) 进行鉴别, 彩超可提示移植肾有否血栓、供血情况和有否尿路梗阻。DGF 最常见的原因是急性肾小管坏死, 彩超可见肾皮质血流阻力指数 (resistance index, RI) 升高, 但肾脏血流灌注正常, 临床上不存在 HAR 的全身和局部表现。

1.5 预防

HAR 一旦发生, 则移植肾损伤极为严重且难于救治, 常在极短时间内导致移植肾功能丧失, 因此关键是预防。预防措施如下。

移植前进行补体依赖淋巴细胞毒性试验 (complement dependent cytotoxicity, CDC)、流式细胞仪交叉配型 (flow cytometry crossmatch, FCXM)、群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 和抗人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 抗体的检测可有效地降低 HAR 的发生风险^[10-11]。(1) 常规行 FCXM 可检测出受者体内预存的 DSA, 阴性有助于减少 HAR; 避免使用 CDC > 10% 的供肾, 可使多数受者避免发生 HAR。(2) PRA 测定有助于发现高致敏受者, 以利于采取相应的干预措施, 减少或预防 HAR; 需要指出, PRA 阴性并不能排除 HAR 的可能性, 甚至在亲属供肾移植受者中也不例外。(3) 通过检测受者体内抗 HLA 抗体的种类和抗体滴度, 选择适合的供者以避免预存 DSA, 可减少或预防 HAR 的发生。

对于肾移植高致敏受者, 移植前给予脱敏治疗可减少或预防 HAR 的发生。包括: 血浆置换或免疫吸附以清除抗 HLA 抗体; 大剂量静脉注射用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 有助于降低抗体水平; 清除 B 细胞的方案 (多采用利妥昔单抗或包括利妥昔单抗的联合方案)^[11]。

1.6 治疗

迄今为止 HAR 尚无有效治疗方法, 确诊后应尽早切除移植肾, 防止其危及受者生命。

2 急性加速性排斥反应

AAR 多发生在移植术后 2~5 d 内, 发生越早, 程度越重, 严重时可致移植肾破裂出血, 移植肾功能迅速丧失。其病因与 HAR 类似, 参与的抗体可能有 3 种,

即预存低浓度抗体、记忆 B 细胞新产生的抗体以及供者抗原诱导的新生 DSA (*de novo* DSA, dnDSA) 所致。

2.1 发病机制

AAR 的发病机制与移植物血管内皮细胞活化有关,此种内皮活化与 HAR 不同,其不需要补体的参与,发生较缓慢,有充分的时间允许内皮细胞新的基因转录和蛋白质合成,称为 II 型内皮细胞活化,与 HAR 的 I 型活化相对应。因此,AAR 并非是 HAR 的迟发形式,而是完全不同的病理过程,也就是说,HAR 的内皮活化由补体级联反应所启动,而 AAR 的内皮活化则由早期的抗原抗体反应所引起。

受者循环中抗供者抗体与移植物血管内皮的结合是启动 II 型内皮细胞活化的最重要因素。II 型内皮活化激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B 启动一系列基因转录从而导致新的蛋白质合成。其生理学效应主要有两点:(1)活化内皮细胞的合成作用和多种促炎性介质的表达,包括细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1、白细胞介素(interleukin, IL)-2 和选择素-E,后者是黏附分子的主要成份。

(2)通过组织因子和其它血栓调节因子的增加表达以及血栓调节素的丢失而产生促凝血环境。此两种效应与 AAR 的病理学表现密切相关,包括血管内血栓、纤维素沉积和炎性细胞浸润,其中主要为自然杀伤(natural killer, NK)细胞和巨噬细胞。

2.2 病理表现

组织病理学主要呈血管性排斥反应,以小血管炎、肾小球炎和动脉纤维素样坏死为主要特征。光学显微镜下可见血管壁内淋巴细胞浸润,血管内纤维蛋白和血小板沉积,管腔内不同程度的血栓形成,小动脉中层纤维素样坏死,肾实质不均匀梗死、出血,间质可有水肿及不同数量的淋巴细胞浸润;免疫荧光和免疫组化可见动脉壁和毛细血管壁 IgM、IgG 及 C3 和纤维粘连蛋白沉积,肾小管周围毛细血管(peritubular capillary, PTC)基底膜 C4d 沉积。

2.3 临床表现

主要为术后移植肾功能恢复过程中突然出现少尿或无尿,移植肾肿胀、疼痛,原已下降的血清肌酐水平又迅速回升,可伴有体温上升、血压升高、血尿,病情严重,进展迅速,甚至导致移植肾破裂。

2.4 诊断

(1)移植后 2~5 d 内早期出现上述临床表现,

应高度怀疑 AAR 的可能性。(2)彩超是首选的辅助检查手段,可提示移植肾血流灌注明显不足,肾皮质 RI 升高,并排除血管栓塞和急性肾后性梗阻等外科因素。由于超声检查对机器的分辨率和操作者的依赖性较强,很难做到标准化,且 RI 本身也相对缺乏特异性,如 DGF、AAR 和肾后性梗阻均可造成 RI 值的升高,故彩超检查并不能作为确诊的依据。(3)最终确诊需行移植肾穿刺活检,病理改变主要为血管病变。

2.5 治疗

AAR 治疗困难,一旦明确诊断应尽早应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti human immunothymocyte globulin, ATG)治疗,一般疗程为 5~7 d,可联合应用血浆置换或免疫吸附和 IVIG 治疗;DSA 阳性者尽早使用血浆置换,以清除循环中的抗体和免疫复合物,同时可行持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)清除炎性因子,减轻对移植肾的损害。

应用抗体治疗期间,需密切观察相关的不良反应,如细胞因子释放综合征、过敏反应、骨髓抑制等,可在首次应用前给予小剂量肾上腺皮质激素(激素)和抗组胺类药物以减少血清反应;同时警惕发生严重感染,如巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和真菌感染等,经过抗体冲击治疗不能逆转或挽救者,需综合评估继续冲击所承担的致命感染风险,以决定是否停用上述免疫抑制剂或切除移植肾。

2.6 预防

与 HAR 的预防相同。

3 急性排斥反应

AR 是最常见的排斥反应类型,多发生在移植术后早期,由于各种新型免疫抑制剂的不断推出,其发生率在逐步下降,目前 1 年内 AR 发生率低于 15%。由于移植后远期(如 5 年、10 年以上)偶可发生 AR 且症状多不典型,如不能及时发现和处理可导致移植肾严重损害甚或失功^[12],因此,及时诊断和恰当治疗 AR 仍然是现阶段的重要课题。移植肾穿刺活检是确诊 AR 的金标准,病理诊断分类采用国际统一的 Banff 标准,根据该标准将 AR 分为急性 TCMR 和急性 AMR 两大类。

3.1 急性 TCMR

TCMR 是急性排斥反应最常见的临床类型,约

占 90%，多发生在移植术后的前 3 个月内，移植 1 年后偶尔发生。危险因素包括：供受者 HLA 错配数较多、移植物损伤、免疫抑制不足、再次或多次肾移植、DGF、高血压、受者服用免疫抑制剂的耐受性和依从性差等。

3.1.1 发病机制 急性 TCMR 发病机制是由细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、活化的巨噬细胞以及 NK 细胞介导的细胞毒性免疫损伤，本质是在异抗原刺激下 T 细胞的活化、IL-2 的产生和致敏 T 细胞大量的克隆增殖。TCMR 是早期移植肾失功的独立危险因素，可增加 AMR 发生风险，并影响受者预后^[13]。

3.1.2 病理表现 急性 TCMR 特征性病理学表现包括 3 个方面：移植肾组织间质内单个核炎性细胞浸润；肾小管上皮炎和（或）血管内皮炎。间质内弥漫性炎性细胞的浸润对诊断急性 TCMR 仅具有提示作用，其确定诊断还需要在此基础上有肾小管上皮炎和（或）血管内皮炎的表现，严重的 TCMR 可出现血管内皮炎，导致移植肾动脉分支血液循环障碍甚至肾组织缺血坏死。

3.1.3 临床表现 (1) 急性 TCMR 最常发生于移植术后 1 个月内，典型的临床表现为无明显原因的尿量减少、连续几日体质量增加、已下降的血清肌酐又持续回升、移植肾肿胀和压痛、出现蛋白尿和血尿，突发的不可解释的血压升高、发热（以低热为主）、乏力、关节酸痛、食欲减退、心动过速、烦躁不安等。随着新型免疫抑制剂的开发应用以及临床经验的积累和丰富，急性 TCMR 常常程度较轻且多被早期纠正，上述典型临床表现已很少出现，往往表现平缓 and 隐蔽。

(2) 如果出现明显的重度 TCMR 并伴有肾实质梗死以及动脉或小动脉的血栓形成，受累的移植肾多数将在 1 年内丧失功能。

3.1.4 诊断 (1) 出现上述临床表现需要高度怀疑急性 TCMR。(2) 移植肾彩超提示肾血管 RI 升高，并排除血管及输尿管等外科并发症。(3) 确诊需行移植肾穿刺活检，Banff 病理学分级中将 TCMR 按轻重程度分为 3 级。(4) 对于有预致敏史受者应及时检测 PRA 水平和 DSA 排除急性 AMR 的可能。

3.1.5 治疗和预后 激素冲击疗法仍是急性 TCMR 的一线治疗方案，对激素难治性 TCMR，应尽早给予 ATG 或抗人 T 细胞免疫球蛋白 (anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG) 治疗^[14-15]。移植

肾病理活检证实排斥反应的诊断，对其组织学类型和严重程度进行分类是治疗的关键，轻中度急性 TCMR (Banff 分级 ≤ I B 级)，如激素冲击疗法有效，静脉滴注后，可口服激素维持；重度急性 TCMR (Banff 分级 ≥ II A 级) 常需要 ATG 或 ALG 治疗，同时给予抗生素以预防感染，并根据免疫抑制剂的血液浓度调整口服药物剂量和治疗方案。

成功治疗的急性 TCMR 既不会导致移植肾组织病理学后果，也不会导致移植肾失功，但是，反复发生或程度严重的急性 TCMR 可导致移植肾功能不全，难能完全恢复^[16]。

3.2 急性 AMR

AMR 又称体液性排斥反应 (humoral rejection)，主要由抗体、补体等多种体液免疫成分参与所致的免疫损伤。随着对 TCMR 的有效控制，以及对 AMR 发病机制及移植肾病理学特征研究的深入，AMR 已成为排斥反应预防和诊治的核心内容。AMR 是导致移植肾急性或慢性失功的重要原因，显著降低移植肾的近期和长期存活率^[17]。

3.2.1 发病机制 目前已对 AMR 发病机制的研究做了大量的工作。急性 AMR 均由 DSA 所介导^[18]，包括预存 DSA 和 dnDSA，绝大多数由 HLA 产生，少数由针对 ABO 血型抗原和其它多态性非 HLA 抗原产生。当受者因输血、妊娠以及前次肾移植等原因导致对同种 HLA 和（或）非 HLA 抗原致敏，而预存 DSA 水平较低或淋巴毒作用很弱时，受者体内的抗原特异性记忆性 B 细胞可在接触相应供者抗原后被激活，迅速产生大量 dnDSA，从而介导严重的体液性损伤。

近年来，调控 AMR 的细胞学和分子学机制得以深入研究，DSA 由 B 细胞活化产生，DSA 与内皮细胞表面的抗原分子结合后，通过补体依赖和非补体依赖两条途径激活淋巴细胞，使 NK 细胞、多形核中性粒细胞和巨噬细胞聚集，从而导致毛细血管炎和最终的组织损伤^[19-21]。急性 AMR 内皮细胞损伤表现为血小板聚集，血栓性微血管病和中性粒细胞聚集，导致早期内皮细胞坏死和同种异体移植肾功能迅速下降^[8]。

3.2.2 病理表现 急性 AMR 的主要靶位为移植肾实质内广泛的微血管床，其典型病理改变包括肾小球炎 (glomerulitis)、PTC 炎和动脉内膜炎甚至动脉管壁纤维素样坏死，后者提示病变严重。免疫荧光或免疫酶组织化学染色可见 PTC 内皮线样的 C4d 阳性沉积。

3.2.3 临床表现 (1)突然尿量显著减少并进行性加重, 伴体重增加; (2)已经恢复正常或正在恢复中的血清肌酐水平快速回升; (3)绝大多数发生在术后 2 周内, 尤其是术后 1 周内; (4)如未及时诊断及处理常在 2~3 d 内进展到需要血液透析治疗的程度; (5)大剂量激素冲击治疗或 ATG、ALG 治疗效果均不佳; (6)移植肾彩超提示早期移植肾无明显增大, 血流尚丰富, RI 正常或轻度增高, 随着排斥反应病理损伤的进展, 移植肾常常出现肿胀, 血流减少, RI 增高, 甚至无明显血流。

3.2.4 诊断 出现上述临床表现, 尤其是有致敏史的受者应高度警惕急性 AMR。

诊断急性 AMR 三联征: 急性组织损伤的形态学证据、抗体活性的免疫病理学证据、针对 I 类和(或) II 类 HLA 抗原和(或)非 HLA 抗原的循环 DSA^[22-23]。急性 AMR 诊断必须具备的组织损伤形态学特征包括 PTC 炎、肾小球炎、动脉纤维素样坏死; 急性 AMR 诊断可基于 DSA 阳性与活检组织病理学检查结果, 其重要标志是 PTC 补体成分 C4d 的广泛沉积, C4d 沉积在 PTC 基底膜的胶原上, 是 AMR 有关的补体激活的标志之一。因此, 移植术后早期 DSA 监测联合活检组织 C4d 沉积, 有助于及时确诊 AMR^[24]; 然而, 仅凭 C4d 染色的诊断标准可能会漏诊部分 AMR^[25], C4d 阴性的受者可结合其它分子生物学指标(C1q、C3d)诊断 AMR。

C4d 阳性 AMR 诊断标准: 移植肾功能减退; 血清学 DSA 抗体阳性; PTC 基底膜 C4d 沉积; 明显的组织损伤形态学特征。

C4d 阴性 AMR 诊断标准: 移植肾功能减退; 血清学 DSA 抗体阳性; PTC 未见 C4d 沉积; 内皮细胞活化[W/F、PECAM、SELE 等信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)水平增高]和(或)肾小管和(或)毛细血管内皮细胞 CD31⁺Ki67⁺; 明显的组织损伤形态学特征^[26]。

事实上, 并非当前所能检测到的 DSA 和 C4d 等生物标志物都可以导致移植物的损伤甚至快速失功^[27]。因此, DSA 检测、C4d 评估和组织学检查的局限性促进了人们探索诊断 AMR 其它方法的热情。分子病理学技术就是其中一个热点, 研究发现, 在 AMR 的组织中不论 C4d 表达与否, 均有内皮细胞相关转录因子(endothelial cell-associated transcripts, ENDATs)的表达。相比于 C4d, ENDATs 表达能更

好地预测移植物丢失, 灵敏度高, 但特异度较差。此外, 系统生物学(转录组学、蛋白组学、代谢组学)、血液尿液细胞因子检测和影像学技术在 AMR 的诊断方面已显示出了良好的应用前景^[28]。现代影像学技术作为一项无创性检查手段能够评估肾移植术后 AR 发生时肾内的氧合情况, 目前血氧水平依赖功能磁共振成像(blood-oxygen-level-dependent MRI, BOLD-MRI)已成为功能磁共振成像中的主流方法, 而超声造影技术的诊断价值也在临床研究中为临床医师提供了新的诊断思路 and 手段; 分子分型有助于识别移植肾失功的高风险, 可纳入 AMR 的诊断标准^[29]; 微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)亦对 AMR 诊断有一定价值^[30]。

3.2.5 预防 急性 AMR 一旦发生, 移植肾损伤往往较重且治疗困难, 常可导致早期移植肾失功。因此, 积极预防是其关键。已知 AMR 主要由 DSA 所介导, 因此避开预存 DSA 及有效预防和抑制 dnDSA 的产生是减少 AMR 的关键, 具体措施如下: (1)肾移植前重视受者抗 HLA 抗体的动态检测, 了解受者的致敏程度、特异性抗体位点及其滴度, 为移植前供、受者免疫学选择提供重要的依据。(2)肾移植前重视供受者 HLA 配型, 按交叉反应或氨基酸残基配型策略选择可接受性错配抗原和(或)错配抗原较少的供者, 可有效预防 dnDSA 的产生, 从而减少急性 AMR; 对于高致敏肾移植受者选择避开预存 DSA 的供者可有效预防 AMR 的产生。(3)对 DSA 弱阳性受者可进行脱敏治疗, 采用抑制体内 B 细胞活性制剂(如静脉滴注人源性 CD20 单克隆抗体)、IVIG、免疫吸附或血浆置换治疗^[30]、抗浆细胞活性制剂(如蛋白酶抑制剂)等; 清除体内产生的 DSA, 减轻 AMR 对移植物的损害; 避免对不经处理的高致敏受者进行肾移植; 移植术前尽量避免或减少输血; 对 DSA 较强和(或)CDC 显著阳性受者, 脱敏治疗效果往往不理想, 实施肾移植风险较大。

3.2.6 治疗 治疗急性 AMR 的主要目的是去除现有抗体并抑制其再生。与单纯的细胞介导的 TCMR 治疗相比, 前者治疗效果较差^[31]。早期诊断和积极治疗对于挽救移植肾至关重要^[8], 基于不同 AMR 受者的临床病理特点, 采取相应的个体化免疫治疗方案, 减轻或延缓其对移植肾功能的损害, 对提高 AMR 救治成功率具有重要的现实意义^[15, 32-34]。可采用的治疗措施包括: (1)清除受者体内已有的抗体, 血浆置

换和免疫吸附等。(2) 阻断或延迟抗体介导的初级和次级组织损伤作用, IVIG 等。(3) 抑制或清除体内抗体的继续产生, 抗 B 细胞药物(CD20 单克隆抗体, 如利妥昔单抗)、抗浆细胞活性制剂(如蛋白酶体抑制剂硼替佐米)、抗 C5 单抗(依库利单抗)等。

由于治疗策略尚缺乏标准化, 使用剂量和频率亦不一而同, 且常与其他药物联合应用, 因此对于以上这些治疗措施的相对重要性仍难以评估^[27]。

4 慢性排斥反应

随着新型免疫抑制剂的不断问世, 移植肾近期存活率得到稳步提高, 但远期存活率却不尽人意, 近半数的移植肾功能在 10 年内逐渐丧失^[35]。尽管原因是多方面的, 但影响移植肾长期存活的主要障碍仍为 CR, 如何维持长期良好的移植肾功能和受者生活质量是目前移植领域的研究热点。

4.1 危险因素

CR 是移植肾或组织功能逐渐而缓慢恶化的一种排斥反应, 一般发生于移植手术 3 个月之后, 持续 6 个月以上, 并且有特征性组织学和影像学变化。大多数 CR 的病因是多重性的, 同时包括免疫性和非免疫性的肾脏损伤机制。

(1) 免疫因素: 急性排斥反应、组织相容性差、既往致敏史、DSA (HLA 和非 HLA 抗体)、免疫抑制剂剂量不足等。(2) 非免疫因素: 缺血-再灌注损伤、DGF、老年和扩大标准的尸体供者、心脏死亡器官捐献供肾、供者和受者肾脏大小不匹配、钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 肾毒性、高血压、高血脂、吸烟及 CMV 感染等。

4.2 病理表现

CR 典型的病理学特点: 移植肾血管内膜、管壁平滑肌和纤维母细胞明显增生, 管壁呈同心圆状明显增厚, 典型时出现“洋葱皮样”外观, 最终导致管腔部分或完全阻塞, 肾实质缺血坏死、萎缩及纤维化。

4.3 临床诊断

目前对移植肾 CR 临床及病理特点的认识尚不充分, 一些受者的移植肾功能化验检查结果正常, 却已存在与 CR 相似的病理学变化。因此, 必须确定严格的 CR 临床诊断标准^[36]。移植肾 CR 的诊断标准应包括以下 4 个方面: (1) 移植肾的组织学变化符合 Banff 标准中的 CR 组织学表现, 肾血管、肾小球和肾小管间质变化的性质和程度的诊断; (2) 移植肾

功能进行性减退, 应当至少连续 10 次检测 Scr 水平, 或以 3 个月为期限动态观察 Scr 的变化, 并以 Scr 的倒数来评价移植肾功能的减退; (3) 发生时间应在肾移植术后 3 个月以上; (4) 排除其他原因造成的移植肾功能异常。

4.4 预防

由于移植肾 CR 尚无理想的治疗手段, 因此, 重点在于预防。移植肾 CR 的高危因素包括既往 AR、HLA 非匹配移植、受者年龄 <14 岁、供者和受者年龄差异大(如年轻受者老年供者)和高血压^[37]、免疫抑制剂剂量不足、受者依从性不良和术后 dnDSA 阳性等, 采取相应措施将有利于 CR 的预防。由于 CR 病因复杂、机制不甚明确以及治疗较为棘手, 建立肾移植受者免疫状态的实时监测、识别与评价指标体系, 将有助于 CR 的发现; 肾移植术后定期进行 DSA 检测, 及时清除或灭活 DSA、抑制移植术后 dnDSA 生成可有效预防 CR 发生^[38-39]。

4.5 治疗

对于已经进展为慢性活动性排斥反应, 目前尚缺乏有效的治疗手段。临床上常采用在移植肾穿刺病理组织学结果的基础上, 结合其临床表现, 积极寻找引起 CR 的原因, 制定针对性的治疗方案, 部分病例的病情可能会得到缓解和稳定, 甚至好转。对于明确的 DSA 升高的 CR 受者, 如尚处于病变的早期, 可采用血浆置换联合 IVIG 等措施, 或许收获一定的疗效, 但缺乏大样本研究的证据。对于肾移植术后代谢性疾病或 CNI 肾毒性等非免疫因素导致的移植肾功能下降, 应加强血压、血糖、血脂、血尿酸等的管理, 调整和优化免疫抑制剂治疗方案。

5 小结

排斥反应是影响移植肾长期存活的主要并发症, 其危险因素是多方面的, 临床和病理表现亦呈多样化。移植肾穿刺活检是诊断排斥反应的重要方法, 为临床制定有效的治疗措施提供可靠的依据。临床上 TCMR 较多见, 及时处理多可以逆转, 而 AMR 却能导致移植失功。AMR 的发病机制、病理表现和防治措施的研究正在进一步深入。近年来, 国外的免疫组织学与分子生物学研究发现, 移植肾排斥反应病理损伤在一定时限内存在逆转的可能性, 这对进一步探索肾移植术后排斥反应的发生机制、提高移植物的长期存活具有重要意义。

执笔作者: 石炳毅 李 宁

主审专家:

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

朱有华 海军军医大学长海医院

参考文献:

- [1] NANKIVELL BJ, ALEXANDER SI. Rejection of the kidney allograft[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15):1451-1462. DOI: 10.1056/NEJMra0902927.
- [2] BROECKER V, MENGEL M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(2):136-143. DOI: 10.1111/tri.12446.
- [3] JORDAN SC, PESCOVITZ MD. Presensitization: the problem and its management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(3):421-432.
- [4] STEGALL MD, GLOOR J, WINTERS JL, et al. A comparison of plasmapheresis 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.
- [5] EL-ZOGHBY ZM, STEGALL MD, LAGER DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(3):527-535. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x.
- [6] SELLARÉS J, DE FREITAS DG, MENGEL M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(2):388-399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
- [7] WIEBE C, GIBSON IW, BLYDT-HANSEN TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(5):1157-1167. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.
- [8] NANKIVELL BJ. Clinical allograft rejection syndromes in kidney transplantation[M]// KIRK AD, KNECHTLE SJ, LARSEN CP, et al. *Textbook of organ transplantation*. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2014.
- [9] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植排斥反应临床诊疗指南 (2016版) [J]. *器官移植*, 2016, 7(5): 332-338. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.002.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on clinical diagnosis and treatment for rejection of renal transplantation in China(2016 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(5): 332-338. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.002.
- [10] YAICH S. ABO-incompatible kidney transplantation[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(3):463-472.
- [11] MURAMATSU M, GONZALEZ HD, CACCIOLA R, et al. ABO incompatible renal transplants: good or bad? [J]. *World J Transplant*, 2014, 4(1):18-29. DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.18.
- [12] JALALZADEH M, MOUSAVINASAB N, PEYROVI S, et al. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome[J]. *Nephrourol Mon*, 2015, 7(1):e24439. DOI: 10.5812/numonthly.24439.
- [13] RANDHAWA P. T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: diagnostic challenges and clinical significance[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(3):325-332. DOI: 10.1097/MOT.000000000000189.
- [14] ZHANG RB. Clinical management of kidney allograft dysfunction[J]. *Open J Organ Transpl Surg*, 2014, 4(2): 7-14. DOI: 10.4236/ojots.2014.42002.
- [15] GABER AO, FIRST MR, TESI RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1998, 66(1):29-37.
- [16] MCDONALD S, RUSS G, CAMPBELL S, et al. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(5):1201-1208.
- [17] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [18] SALVADORI M, BERTONI E. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplantation: clinical and therapeutic aspects[J]. *J Nephrol Ther*, 2013, 4(1):146. DOI:10.4172/2161-0959.1000146.
- [19] FARKASH EA, COLVIN RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(5):255-257. DOI: 10.1038/nrneph.2012.61.
- [20] SIS B, HALLORAN PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(1):42-48. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283352a50.
- [21] HIDALGO LG, SIS B, SELLAES J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients

- with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(8):1812-1822. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03201.x.
- [22] SIS B, MENGEL M, HAAS M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(3):464-471. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x.
- [23] COLVIN RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(4):1046-1056.
- [24] ALLEN U, HUMAR A, LIMAYE A, et al. Discipline of transplant infectious diseases (ID). foreword[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4): S1-S2. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02886.x.
- [25] TERASAKI PI, OZAWA M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial[J]. *Am J Transplant*, 2004,4(3):438-443.
- [26] DJAMALI A, KAUFMAN DB, ELLIS TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2): 255-271. DOI: 10.1111/ajt.12589.
- [27] VALENZUELA NM, REED EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: manifestations, mechanisms, and therapies[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2492-2504. DOI: 10.1172/JCI90597.
- [28] HARIRIAN A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(6): 576-581. DOI: 10.1097/MNH.000000000000167.
- [29] MORATH C, ZEIER M. Transplantation: molecular diagnosis of kidney transplant rejection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(8): 429-430. DOI: 10.1038/nrneph.2014.106.
- [30] WILFLINGSIEDER J, REINDL-SCHWAIGHOFER R, SUNZENAUER J, et al. MicroRNAs in kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(6): 910-917. DOI: 10.1093/ndt/gfu280.
- [31] LUCAS JG, CO JP, NWAOGWUGWU UT, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4):579-592. DOI: 10.1517/14656566.2011.525219.
- [32] SINGH N, PIRSCH J, SAMANIEGO M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2009, 23(1):34-46. DOI: 10.1016/j.ttre.2008.08.004.
- [33] PUTTARAJAPPA C, SHAPIRO R, TAN HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review[J]. *J Transplant*, 2012:193724. DOI: 10.1155/2012/193724.
- [34] KIM M, MARTIN ST, TOWNSEND KR, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):733-744. DOI: 10.1002/phar.1426.
- [35] NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24):2326-2333.
- [36] HEEMANN U, LUTZ J. Pathophysiology and treatment options of chronic renal allograft damage[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(10):2438-2446. DOI: 10.1093/ndt/gft087.
- [37] BHATTI AB, USMAN M. Chronic renal transplant rejection and possible anti-proliferative drug targets[J]. *Cureus*, 2015, 7(11): e376. DOI: 10.7759/cureus.376.
- [38] TANABE K, INUI M. Desensitization for prevention of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(Suppl 26): 2-8. DOI: 10.1111/ctr.12260.
- [39] TAIT BD, SÜSAL C, GEBEL HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(1):19-47. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc.

(收稿日期: 2019-06-28)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

· 诊疗规范 ·

器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范器官移植免疫抑制剂的临床应用，中华医学会器官移植学分会组织全国31家移植中心的器官移植专家，从器官移植免疫诱导药物应用技术规范、器官移植维持期免疫抑制剂应用技术规范、器官移植常用免疫抑制方案技术规范、器官移植免疫抑制剂血药浓度监测技术规范、器官移植药物性肝肾损伤治疗技术规范等方面，制订本规范，以帮助器官移植工作者规范和优化器官移植免疫抑制剂的临床应用。

【关键词】 器官移植；免疫抑制剂；免疫诱导；钙神经蛋白抑制剂；环孢素；他克莫司；抗细胞增殖类药物；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；麦考酚钠肠溶片；咪唑立宾；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂；西罗莫司；糖皮质激素

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2019)03-0001-14

器官移植是迄今治疗终末期器官功能衰竭最为理想的手段。如何提高移植物和移植受者的长期存活率是移植学研究的主要课题，其中，对于免疫抑制剂的研究占据着重要的地位，而免疫抑制剂又是一把“双刃剑”，一面是其抗排斥反应疗效，另一面则是其不良反应，为了更加科学合理地应用免疫抑制剂，全国31家移植中心经过认真讨论制定了本规范。

免疫抑制剂是一类对机体的免疫反应具有抑制作用的药物，能抑制与免疫反应相关细胞（主要是T细胞和B细胞）的增殖和功能，降低免疫应答。由于各种免疫抑制剂的作用机制不同且其不良反应的程度多与使用剂量有关，因此，针对移植排斥反应发生的不同靶点和关键步骤常采用多种免疫抑制剂联合的方案，这样既可协同增强免疫抑制效果，又可降低各种免疫抑制剂的剂量和不良反应的发生率。合理的免疫抑制方案是最大程度发挥其抗排斥反应作用的同时减少其不良反应，保障移植受者长期高质量生存的重要基础。

目前临床应用的免疫抑制剂分为免疫诱导药物和维持治疗药物两类，常用的免疫抑制剂及其作用环节见图1。

一、器官移植免疫诱导药物应用技术规范

排斥反应是影响同种异体器官移植术后移植器官长期存活的独立危险因素，移植后早期发生急性排斥反应的风险较高，而免疫诱导治疗的目的就是针对这一关键时期提供高强度的免疫抑制，从而有效减少急性排斥反应的发生，提高移植手术成功率。诱导的开始时间通常是在术前或术中，术后数日内结束。诱导治疗并非受者免疫抑制治疗必不可少的部分，依据器官移植的种类而有所不同。临床药理学上将诱导治疗用药分为两类：即多克隆抗体和单克隆抗体。

1 多克隆抗体

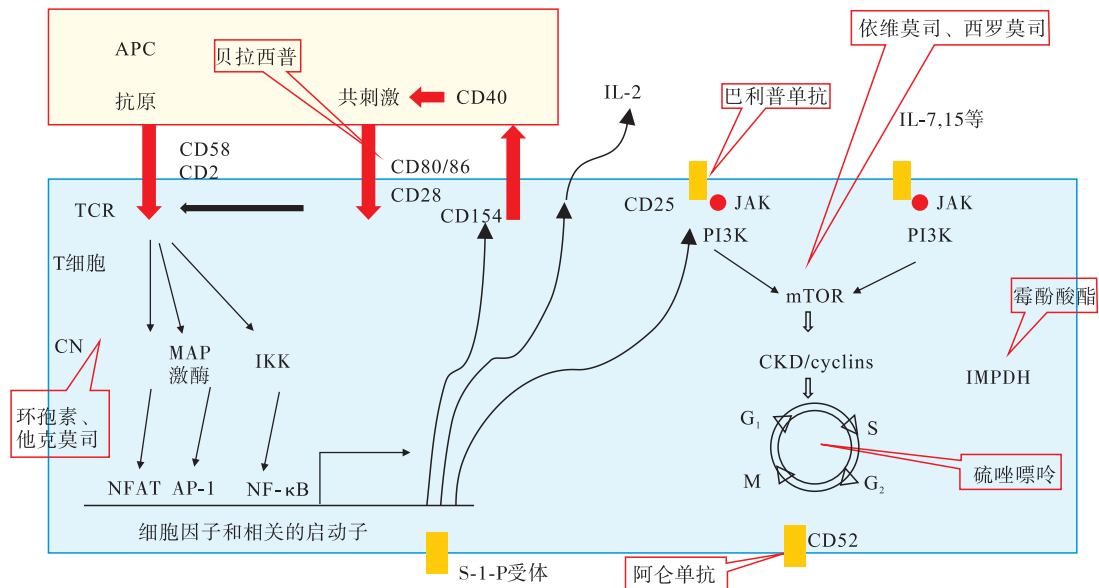
多克隆抗体是将不同来源的人类淋巴细胞作为免疫原，致敏鼠、兔、猪或马等动物，激活其B淋巴细胞分泌特异性抗体（免疫球蛋白）后，采集并纯化这些抗体而制成。目前临床应用的多克隆抗体有两类：抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin, ATG）和抗人T细胞免疫球蛋白（anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG），前者有兔抗人胸腺细胞免

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001

基金项目：国家自然科学基金（81570680）

执笔作者单位：710061 西安交通大学医学院第一附属医院（田普训）；中国人民解放军总医院第一医学中心（敖建华）；山西省第二人民医院肾移植中心（李宁）；中国人民解放军总医院第八医学中心（石炳毅）

通信作者：石炳毅，Email: shibingyi666@126.com



APC 为抗原提呈细胞；IL 为白细胞介素；TCR 为 T 细胞受体；JAK 为 Janus 激酶；PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶；mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；CN 为钙调磷酸酶；MAP 激酶为有丝分裂原活化蛋白激酶；IKK 为核因子- κ B 激酶抑制剂；NFAT 为活化 T 细胞核因子；AP-1 为激活蛋白因子；CKD/cyclins 为周期蛋白依赖激酶；IMPDH 为次黄嘌呤核苷酸脱氢酶。图引自 HALLORAN PF, KREPALA C, EINECKE G, et al. Therapeutic approaches to organ transplantation [M]// LI XC, JEVIKAR AM. Transplant Immunology. Hoboken: Wiley Online Library, 2015

图 1 各种免疫抑制剂的作用环节示意图

Figure 1 Schematic diagram of the action of various immunosuppressive agents

疫球蛋白 (rATG)，后者有免抗人 T 细胞免疫球蛋白 (ALG-F)，国内产品有猪抗人 T 细胞免疫球蛋白。

1.1 作用机制

多克隆抗体是作用于 T 淋巴细胞的选择性免疫抑制剂，基本机制是致使 T 淋巴细胞耗竭。抗体与淋巴细胞结合后在补体协助下对后者产生细胞溶解作用，再由单核细胞和吞噬细胞作用形成的 Fc- 依赖性调理素机制从循环中清除，消除时间约 6 h。

1.2 临床应用

1.2.1 适应证 (1) 预防急性排斥反应的诱导治疗；(2) 激素抵抗性急性排斥反应治疗；(3) 活组织检查 (活检) 证实为急性血管性排斥反应 (Banff 2 级或 3 级)；(4) 怀疑排斥反应引起的血清肌酐迅速升高或无尿；(5) 在移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 时应用可以减少钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 类药物的剂量，减轻 CNI 对移植肾的不良反应，预防急性排斥反应，缩短移植肾功能恢复的时间。

1.2.2 用法用量 (1) 以 rATG 为例，预防排斥反应的剂量为 0.04~1.50 mg/(kg·d)，治疗急性排斥反应的剂量为 1.5~3.0 mg/(kg·d)，稀释后经外周静脉滴注，

时间在 6 h 以上，疗程 3~7 d；(2) 每日给药或间隔给药对 T 细胞抑制作用相似，均能达到有效的免疫抑制作用^[1]；(3) 可通过监测移植受者血液循环中 T 淋巴细胞的数量来调节剂量，以控制在外周血中 CD3⁺ 细胞 (成熟 T 淋巴细胞) 占淋巴细胞比例 < 10% 为宜，与固定剂量方案相比，基于 CD3⁺ 的监测进行剂量调整在一定程度上可以降低药物的成本^[2]。

1.2.3 禁忌证 既往使用同类制剂发生严重的全身性过敏反应、存在严重感染者。

1.3 不良反应

(1) ATG、ALG 均为异种血清产品，具有强烈的抗原性，可能会引起不同程度的过敏反应，故使用前要询问既往过敏史，根据说明书注射前需预防性应用抗组胺药物、退热药及糖皮质激素，使用期间以及停药两周内均应进行密切观察，某些不良反应可能与滴速过快有关；(2) 白细胞减少和血小板减少较常见，治疗结束后应继续观察 2 周血细胞计数；(3) 使用多克隆抗体可能会增加巨细胞病毒感染的发生率；(4) 反复多次应用可增加淋巴组织增生性疾病和恶性肿瘤的发生率。

2 单克隆抗体

单克隆抗体是由单一 B 淋巴细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的具有高度特异性的抗体。目前临床应用的白细胞介素-2 受体拮抗剂(interleukin-2 receptor antagonists, IL-2RA) 是 T 细胞活化第 3 信号的阻滞剂, 国内常用药物为巴利昔单抗。

2.1 作用机制

IL-2RA 是一种人鼠嵌合的、针对 IL-2 受体的 α 链(CD25)的 IgG1 单克隆抗体。其以高亲和力、特异性竞争性封闭限制 IL-2 受体, 阻断 T 细胞活化的第 2 信号, 使 T 细胞分化停滞在 G_0 期或 G_1 期而不能进入 S 期, 随之发生凋亡, 从而抑制急性排斥反应。

2.2 临床应用

2.2.1 适应证 IL-2RA 用于排斥反应的预防。

2.2.2 用法用量 以巴利昔单抗为例, 标准总剂量为 40 mg, 分两次给予, 每次 20 mg, 首次应于移植术前 2 h 内给予, 第 2 次于术后第 4 日给予。经配制后的巴利昔单抗可一次性静脉注射, 亦可在 20~30 min 内静脉滴注。如果术后出现对巴利昔单抗严重的过敏反应或移植物丢失等, 则应停止第 2 次给药。

2.2.3 禁忌证 对巴利昔单抗或处方中其它任何成分过敏者均禁用。

2.3 不良反应

IL-2RA 不良反应较少。少见的不良反应包括发热、乏力、头痛、胸痛、咳嗽、呼吸急促、心率加快、血压升高、血糖升高、恶心、呕吐、便秘、腹泻、皮肤切口愈合缓慢等。用药前和用药期间需监测血糖, 血常规, 肝、肾功能和生命体征。未见细胞因子释放综合征, 故不必使用糖皮质激素预防。妊娠期、哺乳期妇女慎用。

二、器官移植维持期免疫抑制剂应用技术规范

器官移植维持期免疫抑制剂的应用是预防急性排斥反应, 在预防排斥反应与免疫抑制剂逐步减少剂量方面获取平衡, 以获得受者和移植物的长期存活。目前常用的药物有 4 类: (1) CNI, 包括环孢素(ciclosporin, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506); (2) 抗细胞增殖类药物, 包括硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯

(mycophenolate mofetil, MMF)、麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)、咪唑立宾(mizoribine, MZR)和来氟米特(leflunomide, LEF); (3) 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi): 西罗莫司(sirolimus, SRL); (4) 糖皮质激素。

1 环孢素

CsA 是第 1 种 CNI 制剂, 1983 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市, 从此器官移植领域正式进入“CsA 时代”, 1995 年采用微乳化技术进一步改善了药代动力学特性和提高了临床疗效。

1.1 作用机制

CsA 主要通过选择性抑制 T 淋巴细胞活化而发挥免疫抑制作用。主要机制如下: (1) 抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化、增殖, 阻断淋巴细胞生长周期使其停滞在 G_0 期或 G_1 期, 使白细胞介素(interleukin, IL)-2、干扰素(interferon, IFN)- γ 分泌抑制; (2) 选择性作用于 B 淋巴细胞的某些亚群; (3) 不仅阻断巨噬细胞中 IL-2 的释放, 使其与细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的活力完全抑制, 还通过抑制 T 淋巴细胞和促炎因子进而影响巨噬细胞产生和释放 IL-1。

1.2 用法用量

(1) CsA 与其他免疫抑制剂合用时, 口服用药起始量通常为 3~6 mg/(kg·d), 分 2 次服用, 每 12 h 口服 1 次, 根据受者免疫状态及血药浓度变化调整剂量, 具体用量与 CsA 剂型及免疫抑制方案有关; (2) CsA 可出现于母乳中, 故接受本药治疗的母亲不应哺乳, CsA 在动物实验中无致畸作用, 但在孕妇中使用的经验仍有限; (3) 当 CsA 与有肾毒性的药物如氨基苷类、两性霉素 B、环丙沙星、美法仑及甲氧苄啶等合用时, 会增加 CsA 的肾毒性, 应严密监测肾功能。

1.3 药物相互作用

已知可以提高 CsA 血药浓度的药物有: 抗真菌类药物(如酮康唑、氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑等)、某些大环内酯类抗生素(如红霉素、阿奇霉素、交沙霉素和克拉霉素等)、某些钙通道阻滞药(如地尔硫草、尼卡地平 and 维拉帕米等)、多西环素、口服避孕药、五酯胶囊等。

已知可以降低 CsA 血药浓度的药物有：抗结核药（如利福平、异烟肼等）、巴比妥酸盐、卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、安乃近、奥曲肽、萘夫西林钠、磺胺二甲嘧啶静脉注射剂（非口服剂）和甲氧苄啶等药物。

1.4 药物不良反应

(1) 约 1/3 的患者可出现与剂量相关的肾功能损伤，可致血清肌酐增高，肾小球滤过率下降等，慢性、进行性肾毒性多发生于 CsA 治疗后 12 个月；(2) 较常见的不良反应包括肝毒性及神经毒性；(3) 高钾血症；(4) 部分服用者有厌食、恶心、呕吐等胃肠道反应及多毛、牙龈增生伴出血、疼痛等；(5) 过敏反应、胰腺炎、白细胞减少、雷诺综合征、糖尿病、血尿等较少见。

2 他克莫司

FK506 为一种大环内酯类抗生素，是继 CsA 后的又一 CNI 类药物。1994 年被美国 FDA 批准用于肝移植临床，1997 年被批准用于肾移植，1999 年在我国上市。2011 年 FK506 缓释剂型在我国上市，为移植受者带来方便，提高了服用药物的依从性。

2.1 作用机制

FK506 和体内 FK506 结合蛋白 12 (FK506 binding protein 12, FKBP12) 相结合形成复合物，该复合物专一性地与钙调磷酸酶结合并抑制钙调磷酸酶的活性，从而抑制 T 细胞中产生钙离子依赖型信号转导通路，阻止淋巴因子基因的转录，影响 IL-2 和其他细胞因子如 IL-3、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 等的表达和 CD25 的表达，抑制 CTL 的生成^[3]。

2.2 用法用量

与 CsA 相比，FK506 具有有效剂量小和对正在发生的排斥反应有效的优点，已成为器官移植的一线基础药物之一。

FK506 包括静脉和口服两种剂型。FK506 起始用量为 0.05~0.15 mg/(kg·d)；儿童的起始剂量应是成人推荐量的 1.5~2.0 倍，以达预期的血药浓度；老年人使用 FK506 可以适当减少剂量。

FK506 对胚胎和婴幼儿具有毒性，并且能够分泌进入乳汁，在育龄妇女中应用 FK506 应充分权衡利弊，处于哺乳期的妇女服用 FK506 则不应哺乳^[4]。

使用 FK506 时应避免与布洛芬、氨基苷类抗生

素及其他肾毒性药物联合使用。

2.3 药物相互作用

FK506 通过细胞色素酶系统进行代谢，因此诱导或抑制细胞色素酶 CYP3A5 的药物，均可对其代谢产生影响。已知可以提高、降低 FK506 血药浓度的药物与 CsA 相类似。

2.4 药物不良反应

(1) 神经毒性和消化道不良反应较明显，临床表现有头痛、失眠、无力、恶心、呕吐、腹泻等；(2) 肝、肾功能损伤，高钾血症及低镁血症；(3) 常见的不良反应还有高血压、白细胞增多等；(4) 胰岛细胞毒性，导致胰岛素的合成和分泌减少继发高血糖。

FK506 的不良反应与其血药浓度密切相关，大部分不良反应在停药或减量后均能缓解，故使用时应加强 FK506 血药浓度监测。

3 吗替麦考酚酯

MMF 为几种青霉菌的发酵作用产物，霉酚酸 (mycophenlic acid, MPA) 是 MMF 的活性成分。1995 年 MMF 被美国 FDA 批准用于肾移植排斥反应的预防治疗。在与 CsA 和糖皮质激素联合使用时，MMF 比 AZA 更为有效地预防排斥反应的发生。

3.1 作用机制

MPA 抑制 T、B 淋巴细胞，平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖。MPA 是次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) 的非竞争性、可逆性抑制剂，而 IMPDH 是鸟嘌呤核苷酸合成的限速酶，抑制 IMPDH 便可导致鸟嘌呤核苷酸的耗竭，进而阻断 DNA 的合成。

MPA 抑制 T、B 淋巴细胞在有丝分裂原和同种异体抗原刺激下所引起的增殖，抑制 B 淋巴细胞生成抗体。MPA 抑制与内皮细胞黏附有关的淋巴细胞和单核细胞表面黏附分子的糖基化，从而阻断淋巴细胞和单核细胞向排斥反应和炎症部位的迁移^[4]。

3.2 用法用量

临床肾移植推荐口服 MMF 初始剂量为 0.75~1.00 g (剂型包括胶囊和片剂，分别为每粒 250 mg 和每片 500 mg)，每日 2 次，于移植术前 12 h 或移植术后 24 h 内开始口服。维持治疗根据临床表现或 MPA 血药浓度曲线下面积 (area under curve, AUC) 调整剂量。

静脉滴注 MMF 的剂量为每瓶 500 mg，建议

0.75~1.00 g, 每12 h 1次, 采用5%葡萄糖盐水两步稀释法配制, 稀释浓度建议为6 mg/mL, 静脉缓慢滴注应超过2 h, 速度为84 mL/h左右。静脉滴注MMF的疗程一般为7~14 d, 主要适用于胃肠道功能异常, 或不能进食的患者, 如无禁忌应改为口服。

大剂量MMF(2 g/d)可用于持续性或难治性急性排斥反应的挽救性治疗, 其逆转疗效优于大剂量糖皮质激素, 可减少移植肾丢失, 改善肾功能, 降低患者病死率或治疗失败率。随着MMF剂量的增大, 应警惕药物不良反应的发生率相应增加。

3.3 药物相互作用

(1) MMF与干扰肠肝循环的药物同时联用, 后者会降低MMF的药效, 而与FK506合用, 会使血药浓度升高。(2) MMF与阿昔洛韦或更昔洛韦合用时, 二者的血药浓度均高于单药服用; 当肾功能不良时两药竞争性地通过肾小管排泄, 使两种药血药浓度进一步升高, 增加发生药物不良反应的危险^[5]。

(3) MMF与抑酸剂、氢氧化镁、氢化铝同时服用时会降低MMF的吸收。(4) MMF不会影响CsA的药代动力学。

3.4 药物不良反应

MMF无肝毒性、肾毒性和神经毒性, 较适用于肾功能不全的患者。对有严重慢性肾功能损害的患者, 除移植麻醉恢复后使用以外, 应避免每日剂量超过2 g。

常见的不良反应包括: (1) 机会性感染, 尿路感染、巨细胞病毒及疱疹病毒感染等, 会增加巨细胞病毒性肺炎的发生率; (2) 骨髓抑制, 如外周血白细胞减少, 服药期间中应当密切复查血常规, 尤其是刚开始服药阶段; (3) 消化道症状, 恶心、呕吐、腹泻、便秘、胃肠道出血等, 胃肠道不良反应多为剂量依赖性, 降低剂量多能缓解; (4) 与其他免疫抑制剂联合应用时, 可能会增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤(特别是皮肤癌)发生的风险。

4 麦考酚钠肠溶片

EC-MPS是肠衣片型的MPA钠盐, 其活性成分同样是MPA, 与MMF在分子结构上的差异在于以钠盐替代了酯基团。MMF需要在胃内酸性条件下分解为MPA和羟乙基吗啉, 后者对胃肠道具有刺激作用, 而EC-MPS在酸性环境下会保持相对稳定, 其在胃内保持片剂状态, 进入非酸性环境的小肠, 片剂破裂释放出的MPA被吸收, 与MMF体内代谢的结果是相

同的。EC-MPS肠溶剂型的主要作用是能够改善MPA的胃肠道不良反应, 多项临床研究结果显示与MMF治疗组比较, EC-MPS治疗组患者由于胃肠不良反应或感染所致的剂量调整和停药的发生率均低于MMF。同时MMF需要在胃内酸性条件下才能分解成MPA和羟乙基吗啉, 而器官移植受者术后多需要服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI), PPI影响胃内酸性环境, 因此MMF与PPI联用, MPA暴露量会下降, 而EC-MPS的药代动力学并不受此影响, 故使用PPI类药物时, EC-MPS较MMF更有优势^[1,3]。针对服用MMF胃肠道不耐受的患者, 换用EC-MPS后胃肠道症状可得到改善, MPA耐受剂量会增加。

由于MPA衍生物与其他免疫抑制剂联用时效果良好, 且无肾毒性, MMF和EC-MPS已基本替代AZA, 是目前AZA的首选替代药物。

4.1 作用机制

与MMF相同。

4.2 用法用量

EC-MPS为片剂, 每片180 mg, 免疫抑制效力相当于MMF 250 mg, 推荐初始剂量360~720 mg, 每日2次。

4.3 药物不良反应

与MMF相同。

5 硫唑嘌呤

5.1 作用机制

AZA为嘌呤类抗代谢剂, 干扰细胞分裂, 抑制核酸生物合成, 进而抑制活化的T、B淋巴细胞的增殖, 以及其他细胞类型如红细胞前体的增殖, 并可引起DNA损害。

5.2 临床应用

AZA对初次免疫反应具有很强的抑制作用, 但对再次反应几乎无任何作用, 故其仅适用于器官移植术后排斥反应的预防性治疗; 近20年来临床上AZA已被MPA类衍生物替代。较多见于早期(MPA类药物在我国未上市时)的肾移植受者小剂量应用。对不耐受MPA或多瘤病毒(BK病毒)感染等的受者仍可考虑选择性应用。

5.3 药物不良反应

(1) 骨髓抑制, 白细胞、血小板减少和贫血; (2) 胆汁淤积和肝功能损伤; (3) 可发生皮疹, 偶见肌萎缩。

6 咪唑立宾

MZR 早期作为抗真菌药物开发, 以后发现其具有免疫抑制效应, 1984 年 MZR 获日本厚生省批准用于肾移植术后排斥反应的预防治疗, 1999 年在我国上市。可替代 AZA 与其他免疫抑制剂构成不同的组合方案。

6.1 作用机制

MZR 是一种嘌呤类似物, 在细胞内通过腺苷激酶磷酸化形成有活性的 5-磷酸 MZR, 后者是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶和鸟苷酸合成酶的竞争性抑制物, 故 MZR 能竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成。阻止增殖的淋巴细胞由 G₀ 期进展为 S 期, 抑制抗体的产生及记忆性 B 淋巴细胞和记忆辅助性 T 淋巴细胞的产生, 延长移植物的存活。体外试验证明, MZR 具有以下免疫抑制作用: (1) 抑制淋巴系统的细胞增殖; (2) 抑制各种致有丝分裂因子引起的母细胞化反应; (3) 抑制初次应答及二次应答的抗体产生。

6.2 临床应用

MZR 为片剂, 初始剂量为 2~3 mg/(kg·d), 每日早晨顿服或分两次服用, 以后逐渐减量至维持剂量 1~3 mg/(kg·d)。MZR 的使用方案包括与其他免疫抑制剂联合使用, 作为器官移植后初始免疫抑制剂, 也可在发生 AZA 或 MPA 类药物引起的白细胞减少、肝功能异常或腹泻等严重消化道不良反应时, 作为替代药物治疗。MZR 不要求进行血药物浓度监测, 主要根据受者对其的耐受性来调整剂量。

既往对本剂有严重过敏症史患者、白细胞计数 $< 3 \times 10^9/L$ 的患者、孕妇或可能妊娠的妇女禁用。

6.3 药物不良反应

(1) 高尿酸血症为常见不良反应; (2) 与 AZA 或 MPA 类抗增殖类相比, 骨髓抑制作用较轻, 也可出现血小板减少、红细胞减少等, 必要时可减量、停药, 加服升白细胞药物等对症治疗; (3) 偶可出现食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

7 来氟米特

LEF 为人工合成的异噁唑衍生物类抗炎及免疫抑制剂。

7.1 作用机制

LEF 具有抗增殖活性, 能高效、特异、非竞争性

抑制线粒体内二氢乳酸脱氢酶的活性, 通过抑制嘧啶的全程生物合成, 影响活化的淋巴细胞嘧啶合成, 使 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖停止在 G₁ 期, 从而抑制淋巴细胞介导的细胞性和体液性免疫应答。

7.2 临床应用

LEF 与目前使用的免疫抑制剂在化学结构上无任何相似性, 近年来, 有学者尝试将其用于肾移植临床, 预防排斥反应的发生。在国内外研究中证实, LEF 确实可延长移植植物生存, 可替代 MMF 或 AZA, 但是在实际临床应用中, LEF 通常不作为临床各移植中心的首选免疫抑制联合方案, 主要是由于其不良反应较多, 长期应用患者耐受性差。但是, LEF 对巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、BK 病毒复制亦具有一定的抑制作用。故临床上移植科医师可在确认 BK 病毒感染或 BK 病毒性肾病时更换 LEF 维持治疗, 可获良好的效果。

用法用量: LEF 为片剂, 每片 10 mg。半衰期较长, 24 h 给药 1 次。使用方法为前 3~5 d, 每日 50 mg 的负荷剂量, 之后每日 20 mg 维持。

禁忌证: 孕妇和哺乳妇女禁用。

7.3 药物不良反应

较常见的有腹泻、瘙痒、可逆性丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高、脱发、皮疹、白细胞下降等。

8 西罗莫司

SRL 又称雷帕霉素, 为大环内酯类抗生素。1999 年由美国 FDA 批准上市用于肾移植受者预防器官排斥反应, 2000 年 SRL 口服液在中国上市, 2008 年 SRL 片剂在我国上市, 与口服液相比, 片剂的保存和服用更为方便。

8.1 作用机制

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种多功能激酶, 在淋巴细胞的共刺激活化和细胞周期中均存在, 主要作用机制: 与 FKBP12 相结合形成复合物 (SRL-FKBP12-mTOR) 能抑制钙依赖性和非钙依赖性的 IL-2R 后转导信号, 以及由非淋巴性细胞因子如纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、干细胞因子 (stem cell factor, SCF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等因子所传递的增殖信号, 从

而阻断 T 淋巴细胞及其它细胞周期中由 G₁ 期至 S 期的进程, 在转录水平上抑制蛋白质的合成。

SRL 抑制丝裂原诱导的 T 淋巴细胞增殖但不影响细胞因子和细胞因子受体的表达, SRL 也抑制外源性细胞因子 (IL-2、IL-4 和 IL-15) 激发 T 淋巴细胞的活化和增殖, 以及抑制 B 淋巴细胞产生抗体^[4,6]。

SRL 与 CNI 免疫抑制的重要区别在于, SRL 只影响 IL-2R 的信号传递, 并不像 CNI 那样干扰 IL-2 的转录与合成。因此 SRL 虽可抑制由 IL-2 介导的 T 淋巴细胞增殖, 但并不抑制由 IL-2 所介导的 T 淋巴细胞凋亡过程, 而后者对于免疫耐受或免疫低反应性的诱导和维持起着重要的作用。

8.2 临床应用

目前, 国内外 SRL 在器官移植术后的应用包括以下两种方式: 在器官移植的受者中立即使用, 即为初始治疗; 在稳定期的受者中替换其他免疫抑制剂, 包括在器官移植术后发生肿瘤的受者, 又称为转换治疗。

器官移植术后初始治疗包括以下 3 种方案:

(1) SRL+CNI+ 糖皮质激素, 加用或者不加用诱导治疗; (2) CNI (慢撤离或低剂量长期合用)+SRL+糖皮质激素治疗; (3) 不含 CNI 的两联方案 (SRL+糖皮质激素) 或者三联方案 (SRL+MPA+糖皮质激素), 多数加用诱导治疗, 本方案多用于老年受者或者边缘性供者的器官移植, 以减少 CNI 的肾毒性。不含 CNI 方案不推荐作为初始治疗方案。

器官移植术后转换治疗包括以下 3 种方案:

(1) 减量使用 CNI, 在原有 CNI+MPA+ 糖皮质激素三联方案中减少 CNI 的用量, 加用 SRL, 构成低剂量的四联方案, 此方案需要适当减少抗增殖药物的剂量, 以免增加感染的风险; (2) 替代 MPA, 将原有 CNI+MPA+ 糖皮质激素三联方案中的 MPA 撤除, 换为 SRL; (3) 替代 CNI, 在原有 CNI+SRL+ 糖皮质激素三联方案中撤除 CNI 后, SRL 单独与糖皮质激素两联应用或者加用 MPA 构成三联方案。

8.3 药物不良反应

(1) 最常见的不良反应为高脂血症, 机制尚不清, 现已证明 SRL 血药谷浓度与血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯水平显著相关; (2) SRL 与蛋白尿的发生密切相关, 合并糖尿病的受者较易在转换后出现蛋白尿; (3) 可能会引发与 SRL 相关性间质性肺炎; (4) 可导致骨髓抑制及切口愈合不良。

9 糖皮质激素类药物

糖皮质激素是器官移植中最常用的免疫抑制剂, 在器官移植的免疫抑制治疗中占有重要的地位。

9.1 作用机制

糖皮质激素免疫抑制作用的具体机制主要包括: (1) 诱导 IL-10 等抗炎因子的合成; (2) 抑制树突状细胞成熟及抗原提呈功能; (3) 抑制促炎因子的合成; (4) 抑制单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位募集; (5) 诱导炎症细胞凋亡^[7]。

9.2 临床应用

各大移植中心糖皮质激素使用经验不一样。常规诱导方案采用移植术中经静脉使用甲泼尼龙 500~1 000 mg (10~15mg/kg), 术后前 3 日每日静脉滴注 250~500 mg, 在使用多克隆抗体进行免疫诱导时, 一般应减少甲泼尼龙的剂量。术后第 4 日起改为泼尼松顿服, 起始为 10~30 mg/d, 术后第 30 日逐渐递减为 10~15 mg/d, 进入维持治疗阶段后多数移植中心采用小剂量维持, 通常 2~3 个月时为 10 mg/d, 6 个月时为 5~10 mg/d, 半年后为 5.0~7.5 mg/d。

9.3 药物不良反应

(1) 增加感染和恶性肿瘤的发生, 增加病毒性肝炎和肝癌的复发率; (2) 易引起移植后糖尿病及代谢性骨病; (3) 可致伤口愈合延迟; (4) 长期使用可致白内障、高血压、肥胖、骨质疏松、消化道溃疡、儿童生长抑制、肾上腺皮质功能减退等。

三、器官移植常用免疫抑制方案技术规范

器官移植受者免疫抑制方案应用的基本原则包括: (1) 在有效预防排斥反应的前提下, 尽量减少不良反应; (2) 采用免疫抑制剂联合用药方案, 利用免疫抑制剂协同作用, 增加药物的免疫抑制效果, 同时减少各种药物的剂量, 降低其不良反应; (3) 遵循个体化的用药原则, 制定个体化的用药方案, 即根据不同的个体, 或同一个体不同时段以及个体对药物的顺应性和不良反应调整用药种类和剂量; (4) 由于存在个体的药代动力学差异, 某些药物如 CNI 类需要通过监测血药浓度来调整用量; (5) 关注药物间相互作用以平衡其免疫强度, 从而降低受者因免疫功能降低所致的继发感染和肿瘤的发生率。

为移植受者制定合理的免疫抑制方案应结合供受者组织配型免疫学特点、供受者器官匹配程度、供受

者年龄、供器官缺血-再灌注损伤程度、受者依从性以及个体对药物的敏感性和不良反应等因素进行综合评估。

免疫抑制方案在各种器官移植及联合移植(胰肾、肝肾等联合移植)虽有不同,但基本原则却大同小异,包括免疫诱导方案、维持方案和排斥反应治疗时方案,现以肾移植为例介绍如下。

1 肾移植的免疫诱导方案

免疫诱导治疗是指移植围手术期短期使用的单克隆或多克隆抗体类免疫抑制治疗。诱导治疗有以下 3 个目的:(1)降低移植物排斥反应的发生率及严重程度,以直接改善移植的效果;(2)免疫维持治疗方案中的 CNI 类药物或糖皮质激素安全减量甚至停用,以降低其长期服用所带来的不良反应;(3)可能诱导受者产生针对移植物特异性的临床免疫耐受状态,以大幅减少维持治疗的总体免疫抑制剂所需剂量。

1.1 免疫诱导治疗方案的原则

对于诱导治疗方案的选择,需要根据供受者的诸多危险因素进行综合考虑。通常对于发生 DGF 及排斥反应高风险者多选择 T 淋巴细胞清除性抗体进行诱导治疗。主要包括:(1)免疫因素,预存供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)、群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)水平显著升高,以及再次移植等情况;(2)供者因素,扩大标准或边缘性供肾、心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)、供肾脏冷保存时间过长超过 12 h;(3)受者因素,心血管疾病史、体质量指数(body mass index, BMI) > 35 kg/m²、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)阳性、年龄 > 60 岁、不同种族。

1.2 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白

rATG 是家兔接受儿童胸腺组织免疫刺激而产生的多克隆抗体,其中包含针对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及其他胸腺组织抗原的多种特异性抗体。在人体内使用后, rATG 能很快诱导 CD2⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD16⁺、CD25⁺ 及 CD45⁺ 淋巴细胞的显著清除,甚至能杀伤部分浆细胞,因而 rATG 被认为是作用较强的免疫诱导药物。

目前对于 rATG 诱导治疗的最佳使用剂量及方法尚缺乏全球共识,不同国家及移植中心对 rATG 的使用方法也存在较大的差异。我国使用较多的方

案包括:(1) rATG 50 mg/d, 使用 3 d(第 0~2 日,以移植当日为第 0 日);(2) rATG 首剂 50 mg(第 0 日),之后 25 mg × 4 d(第 1~4 日);(3) rATG 25 mg/d, 使用 3 d(第 0~2 日)。前两种方案 rATG 使用总量为 150 mg,一般用于免疫高危受者的诱导治疗。第 3 种方案仅用 rATG 总量为 75 mg,属于小剂量诱导治疗方案,可作为免疫低危初次移植的诱导治疗选择。

1.3 兔抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白

ATG-F 是采用人 T 淋巴母细胞样细胞系免疫刺激兔而产生的多克隆抗体,其所针对的特异性抗原谱较 rATG 窄,主要针对 T 淋巴细胞,具有良好的清除作用。

目前 ATG-F 也广泛用于肾移植的诱导治疗,其使用方案与 rATG 类似,每支 100 mg 的 ATG-F 用于替换每支 25 mg 的 rATG。

1.4 猪抗人 T 细胞免疫球蛋白

猪抗人 T 细胞免疫球蛋白是用 T 淋巴细胞免疫猪后,取其血浆经去除杂抗体、纯化、浓缩后得到,主要用于临床器官移植排斥反应预防和治疗,由我国武汉生物制品研究所生产,中国国家食品药品监督管理总局批准临床应用。与上述 rATG 和 ATG-F 的作用机制类似,对 T 淋巴细胞具有短期清除作用。

药物不良反应:发热、寒战、荨麻疹、血清病、严重者出现过敏性休克。

禁忌证:异种蛋白过敏,严重的病毒、寄生虫、全身性霉菌感染,血小板严重缺乏者。

1.5 巴利昔单抗

见第 215 页。

2 肾移植的免疫维持方案

随着免疫学的发展,新型免疫抑制剂的应用,可供选择的维持免疫治疗方案日益增多。虽然目前临床肾移植已有国际公认的首选免疫抑制维持方案,但由于不同免疫抑制剂在作用机制、免疫抑制强度以及不良反应等方面存在差异,维持治疗方案的选择还是应该遵循科学、个体、合理化的用药原则。目前临床上常用的口服免疫抑制剂主要分为 3 大类:CNI、抗细胞增殖类抑制剂及糖皮质激素。一般情况下,分别选择上述 3 大类中的一种药物进行组合,形成预防排斥反应的维持治疗“三联免疫抑制方案”。临床肾移植常用的维持方案为以下 4 种。

2.1 足量 CNI 三联免疫抑制方案

CNI 类药物是最重要的基础免疫抑制剂,其问世对器官移植具有划时代的重要意义,极大地提高了移植物的短期存活率。CsA 和 FK506 两种药物相比,FK506 的免疫抑制作用更强且不良反应相对更低,因而成为现阶段肾移植术后首选的核心基础免疫抑制剂。美国 FDA 及改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南均建议 FK506+MPA+糖皮质激素为肾移植术后标准免疫抑制方案。

在以 CNI 为基础的三联免疫维持方案应用过程中需要注意以下事项:(1) CNI 类免疫抑制剂早期血药浓度不达标是 T 细胞介导排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)发生的危险因素。因此,初始用药应保证绝大多数受者第 1 次血药谷浓度达到所需要的安全范围。对于 FK506 而言,移植前检测受者的 CYP3A5 基因型有助于更合理的初始用药剂量选择。(2) 早期足量抗增殖药物 MPA 的使用也有利于预防急性 TCMR 的发生,其使用剂量也需要因人而异,具体用量要根据受者的性别、体质量、外周血白细胞计数及对药物的耐受性而定;因人种差异,中国人对抗增殖类药物的总体耐受性比欧美白种人低,需要适当降低初始剂量(如 MMF 为 1~2 g/d);在长期维持用药阶段,抗增殖类药物的剂量往往选择受者能长期耐受而不至于引起骨髓抑制不良反应的适宜剂量。(3) 早期使用糖皮质激素对预防急性 TCMR 是必要的,各移植中心均有其糖皮质激素使用常规,通常遵循递减的原则,一般减至 5.0~7.5 mg/d 维持。

2.2 无 CNI 免疫抑制维持方案

虽然 CNI 为基础的免疫维持方案在预防排斥反应方面效果良好,但长期使用(特别是血药浓度长期偏高)会带来明显的不良反应,尤其是慢性肾毒性,表现为慢性移植肾功能减退。因此无 CNI 免疫抑制维持方案得以临床应用,其中最主要的是 mTORi+MPA+糖皮质激素方案,特殊情况下也有单用 mTORi 或 MPA 与糖皮质激素组合。

CNI 转换为 SRL 治疗所需的 SRL 的目标浓度:(1) 早期转换为 SRL+MPA+糖皮质激素(CNI 慢撤除或直接撤除),SRL 血药谷浓度控制在 4~10 ng/mL;(2) 晚期转换为 SRL+MPA+糖皮质激素(CNI 慢撤除或直接撤除)方案,将 SRL 血药谷浓度控制在 4~8 ng/mL。

CNI 转换为 SRL 治疗的用法用量:(1) SRL 由于其半衰期长,通常采用每日顿服的给药方案,可固定饭前或饭后服药。(2) SRL 说明书中给药方法为负荷剂量 6 mg,维持剂量 2 mg,每日 1 次,因给予负荷剂量有利于快速达到稳定血药浓度(3~4 d),否则需要 7~14 d。临床应用时需注意给予负荷剂量可能造成血药浓度过高,引起与血药浓度相关不良反应,可根据受者的免疫情况、是否合并应用 CNI 类药物等,考虑是否给予负荷剂量及具体应用剂量。

虽然无 CNI 免疫维持治疗方案可以改善因 CNI 长期服用导致的移植肾功能损伤,但以下问题应引起关注:(1) 安全性问题,免疫抑制不足可能导致急性排斥反应的发生率增加。(2) 耐受性问题,mTORi 与 MPA 类药物均有骨髓抑制不良反应,联合应用时易导致较多患者不能长期耐受;单用 mTORi 或 MPA 对药物的剂量或血药浓度要求较高,也存在患者长期服用的耐受性问题。

因此,目前无 CNI 免疫抑制方案使用并不普遍,尤其是不建议肾移植术后初始使用。在长期服用 CNI 为基础免疫抑制方案未发生过排斥反应的低危患者中,如出现血清肌酐慢性升高,且有明确证据证实其与 CNI 肾毒性相关者,可以考虑转换为无 CNI 免疫抑制维持治疗方案。

2.3 减量 CNI 免疫抑制维持方案

由于 CNI 类药物的肾毒性具有剂量依赖性,降低 CNI 用量而不完全撤除可能成为一种较好的选择,既减轻了慢性肾毒性,又不至于让免疫抑制强度下降过多。目前减量 CNI 免疫抑制方案包括两类:小剂量 CNI+mTORi+糖皮质激素;小剂量 CNI+MPA+糖皮质激素。

2.3.1 小剂量 CNI+mTORi+糖皮质激素 SRL 几乎没有肾毒性,且具有独特的诱导耐受的免疫学优势,其联合 CNI 的理由包括:(1) 从药理机制上,CNI 在 T 细胞周期的较早阶段(G 期到 G₁ 期)发挥阻断作用,而 mTORi 在 T 细胞增殖周期中 G₁ 期向 S 期发挥阻断作用。由于两者作用在 T 细胞激活的不同阶段,因而可能具有良好的协同免疫抑制作用;(2) CNI 的毒性作用呈剂量相关性,减量 CNI 能显著减少其慢性肾毒性;(3) 与 CNI 联用时,mTORi 的谷值不必过高,控制在 5~7 ng/mL 即可,有利于减轻 mTORi 的不良反应。

2.3.2 小剂量 CNI+MPA+糖皮质激素 小剂量

CNI+MPA+糖皮质激素是另一类减剂量 CNI 免疫抑制方案。由于 MPA 的总体免疫抑制强度可能弱于 mTORi, 即使患者能够较好地耐受足量 MPA, CNI 的剂量也不宜减过多(一般减 30% 以内)。由于考虑排斥反应的风险, 建议这种方案仅用于长期稳定的免疫低危患者。

2.4 CNI 类药物相互间转换方案

CNI 类药物主要包括 CsA 和 FK506, 肾移植受者对两种药物的耐受情况往往不同。目前国内外均提倡优先选择 FK506, 但 BMI 高、糖尿病或胰岛功能异常、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和 HCV 携带的受者可选择 CsA。

CNI 类药物之间的转换一般出现在对已用药物不耐受或者出现明显不良反应时。原因包括:(1) CsA 转换为 FK506, 可能因免疫不足而导致血清肌酐升高、高胆红素血症、CsA 所致多毛、齿龈增生等不良反应;(2) FK506 转换为 CsA, 可能因使用 FK506 后出现药物性肾损伤、FK506 血药浓度过低或服药量过大、药物性糖尿病等不良反应时。

转换的方法: CsA 转换为 FK506 时, 转换的剂量按 30~50 mg:1 mg, 建议采用 50 mg:1 mg。反之, FK506 转换为 CsA 也相同。

转换注意事项: 两种药物转换时需要停药 1 顿(12 h) CNI 类药物; 然后服用转换后的 CNI 并于转换后 3~7 d 复查转换药物的血药浓度, 以其尽快达到 CNI 目标浓度。

3 肾移植急性排斥反应冲击治疗方案

肾移植术后早期发生急性排斥反应, 糖皮质激素冲击疗法作为一线治疗方案。大部分细胞介导的急性排斥反应对激素冲击疗法有效。静脉滴注 3~5 d 后, 改为口服糖皮质激素维持。

重度细胞介导的急性排斥反应(Banff 分级 \geq II A 级)常需要 ATG 治疗, ATG 治疗同时给予抗生素, 以预防感染。

急性抗体介导的排斥反应对单纯激素冲击疗法或单纯 ATG 治疗疗效不佳。此时应尽早采用以下方案:(1)清除受者体内已有的抗体, 包括血浆置换和免疫吸附等;(2)阻断或延迟抗体介导的初级和次级组织损伤作用, 包括大剂量静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)等;(3)抑制或清除体内抗体的继续产生, 如应用抗 B

细胞药物利妥昔单抗(rituximab)和抗浆细胞活性的蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib)等。

四、器官移植免疫抑制剂血药浓度监测技术规范

免疫抑制剂血药浓度监测意义重大, 其检测的数据受多种因素影响:(1)受者因素, 术后时间、状态、术后用药尤其是增加或降低其他免疫抑制剂;(2)检测设备的性能和检测方法;(3)各移植中心检验质控体系。故在分析受者的免疫抑制剂血药浓度时应综合考虑。

1 环孢素血药浓度监测

1.1 临床意义

CsA 在治疗剂量下, 其生物利用度和药代动力学的个体差异及机体对 CsA 的敏感性和差异性很大, 治疗过程中进行血药浓度监测可以降低排斥反应和药物不良反应的发生率, 提高移植器官的存活率。相关研究表明, 移植受者 CsA 的浓度-时间 AUC 是移植存活和急性排斥反应发生的敏感预测因素, 而个体内 CsA 的 AUC 变异性则是慢性排斥反应的危险因素之一。

1.2 检测方法

准确的 AUC 测定方法, 操作复杂、费用昂贵、不便临床应用。研究发现, CsA 服药后 2 h 的血药峰浓度(C_2)与 AUC 相关性最大, 此时 CsA 达到最高浓度, 因此, 临床上主要依靠患者 CsA 服药后 12 h 的血药谷浓度(C_0)和 C_2 来指导临床用药。

CsA 血药浓度检测法有酶放大免疫测定技术(enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT)、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)、放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)、荧光偏振免疫测定(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)、高效毛细管电泳(high performance capillary electrophoresis, HPCE)、高效液相色谱技术(high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱-串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)等。EMIT 法和 FPIA 法是目前临床上采用的主要方法, 具有灵敏、快速、自动化程度高的优点, 检测过程在 1 h 以内, 当测试完毕后, 检测仪器可自动

根据标准曲线计算待测样本的 CsA 血药浓度。HPLC 法和 LC-MS/MS 法检测结果准确, 可区分 CsA 母药和代谢产物, 但耗时较长, 操作过程复杂, 技术要求高, 不能进行批量样品操作, 在临床应用上受到限制。RIA 采用放射性核素 ^3H 或 ^{125}I 标记 CsA 作为示踪剂, 也具有灵敏度高、精确度高的特点, 在具有放射性核素检测资质的中心, 也是可选用的检测方法。

1.3 监测频率

移植术后短期内隔日检测, 直至达到目标浓度; 在更改药物或受者状况出现变化可能影响血药浓度时, 随时测定; 出现肾功能下降提示有肾毒性或排斥反应时, 随时测定。

1.4 目标血药浓度

移植术后要监测 CsA C_0 、 C_2 或浓度-时间 AUC^[3,8]。CsA 血药浓度治疗窗详见表 1。

2 他克莫司血药浓度监测

2.1 临床意义

FK506 是属于狭窄治疗指数药物, 即药物的疗效、毒性与血药浓度密切相关。

2.2 检测方法

FK506 在血液中绝大部分分布于红细胞, 血浆药物浓度与全血药物浓度不一致, 目前使用全血样本检测受者体内的血药浓度。血药浓度检测血样采集时间为移植受者次日晨服药前(谷值), 抽取全血 1 mL 置于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA)抗凝试管中, 采用校准品制作标准曲线, 以此为基础计算结果。

目前临床常用的血药浓度监测方法为免疫分析法, 因试剂商品化、自动化程度高、准确性和重复性较好、检测速度快、操作方便等特性, 在临床常规检测中得

表 1 中国肾移植受者应用 CsA 联合 MPA 和糖皮质激素三联方案的目标浓度 (ng/mL)

Table 1 Target concentration of triplet regimen of CsA combined with MPA and glucocorticoid in Chinese renal transplant recipients

| 移植后时间 | C_0 | C_2 |
|---------|---------|-------------|
| <1 个月 | 150~300 | 1 000~1 500 |
| 1~3 个月 | 150~250 | 800~1 200 |
| 4~12 个月 | 120~250 | 600~1 000 |
| >12 个月 | 80~120 | >400 |

以广泛应用。比较常用的几种免疫分析方法: 化学发光微粒子免疫法(chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA)和 EMIT 法有自动化程度高、操作简单、测试速度快(1 h)、所需样品量较少的特点, 临床应用较成熟, 均是国内广泛使用的检测方法。受者的个别情况会干扰 FK506 浓度测定结果, 应注意分析: 以 CMIA 法为例, 当总胆红素(total bilirubin, TB) >684 $\mu\text{mol/L}$ 、甘油三酯 >20.8 mmol/L 或尿酸 >2 380 $\mu\text{mol/L}$ 时, 实际结果 <测定值 12%; 如有胆汁淤积时, 实际结果 <测定值; 经小鼠单抗治疗的受者, 血中可能产生了抗鼠抗体, 会影响测定结果。

2.3 目标血药浓度

详见表 2。对于有新生抗供体特异性抗体(*de novo* donor specific antibody, dnDSA)阳性且肾功能稳定的肾移植受者, 建议维持 FK506 血药浓度 >6 ng/mL。

3 霉酚酸类衍生物血药浓度监测

3.1 临床意义

MPA 类药物包括 MMF 和 EC-MPS。两者进入体内后, 虽吸收时间及效率不同, 在体内的有效成分均是 MPA。MPA 在人体内药代动力学个体差异大, 对服用 MPA 的移植受者进行血药浓度监测, 可防止或减少药物的毒性及不良反应, 延长移植存活期。98% 的 MPA 与血浆蛋白结合, 送检样本最好是 EDTA 抗凝管全血。MMF 的监测时间为次日清晨服药前 30 min (C_0 谷值)、服药后 0.5 h ($C_{0.5}$) 及服药后 2 h (C_2); EC-MPS 的监测时间根据联合服用 CNI 的不同而异。

3.2 检测方法

主要包括 EMIT 法和 LC-MS/MS 法。后者操作

表 2 中国肾移植受者应用 FK506 联合 MPA 和糖皮质激素三联方案的目标浓度 (ng/mL)

Table 2 Target concentration of triplet regimen of FK506 combined with MPA and glucocorticoid in Chinese renal transplant recipients

| 移植后时间 | C_0 |
|---------|-------|
| <1 个月 | 8~12 |
| 1~3 个月 | 6~10 |
| 3~12 个月 | 4~10 |
| >12 个月 | 4~8 |

复杂、耗时较长,因此临床应用较少;EMIT法是最常用的方法,可采用商业化仪器及试剂检测,批量操作,快速准确。

3.3 影响MPA清除的因素

影响因素包括肝、胃肠道和肾组织中葡萄糖醛酸转移酶,MPA的肠肝循环,MPA的游离部分比例,急、慢性肾功能损伤,其他免疫抑制剂的影响,移植后的时间及种族因素等。

4 西罗莫司血药浓度监测

4.1 临床意义

SRL有效血药浓度范围窄,血药浓度易受药物影响,因此,临床要求对其血药浓度进行监测,制订个体化治疗方案。

4.2 检测方法

SRL的血浆蛋白结合率>92%,最好采集全血置于抗凝管内进行检测,采样时间为次日清晨服药前(谷值)。

检测SRL血药浓度的方法有CMIA法、微粒子免疫测定(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)法、HPLC法和LC-MS/MS法等。CMIA法和MEIA法是临床广泛采取的免疫学检测方法,检测速度快、方便快捷。HPLC法和LC-MS/MS法检测结果准确,但需要时间长,操作程序复杂,不利于临床开展。

4.3 目标血药浓度

SRL联合CNI类及糖皮质激素作为初始治疗的血药谷浓度8~12 ng/mL;早期转化SRL+MPA+糖皮质激素方案是可行的,建议SRL血药谷浓度4~10 ng/mL;晚期转换SRL+MPA+糖皮质激素方案,SRL血药谷浓度控制在4~8 ng/mL。

五、器官移植药物性肝肾损伤治疗技术规范

器官移植受者(尤其是肾移植受者)常联合应用多种药物,加之受者自身的遗传因素、非遗传因素以及环境因素等作用,可导致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)和药物性肾损伤(drug-induced kidney injury, DKI)。其中,CNI类药物是最主要和最常见的具有肾毒性和肝毒性的免疫抑制剂,除了可直接造成毒性损伤效应之外,还可在一定程度

上加重移植器官的其他损伤,如缺血-再灌注损伤等。此外,抗生素类药物、降糖调脂药物、部分中草药、抗肿瘤的化疗药物、抗结核药物、解热镇痛药物等均可导致DILI;抗生素类药物、非甾体抗炎药、造影剂、铂类抗肿瘤药物、渗透剂、利尿药、部分中草药等均可导致DKI。

1 药物性肝损伤

DILI是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等诱发的肝损伤。DILI是最常见的和最严重的药物不良反应之一,重者可致急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)甚至死亡。

1.1 发生机制

药物及其中间代谢产物对肝脏的直接毒性作用。机体对药物的特异质反应,包括过敏性(免疫特异质)和代谢性(代谢特异质)。

1.2 诊断标准

当ALT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及TB等指标升高合并或不合并腹腔积液、静脉曲张等门静脉高压表现时,可考虑DILI。鉴于部分患者表现为药物性自限性轻度肝损伤,此后可自行完全恢复,为避免不必要的停药,国际严重不良反应协会(International Serious Adverse Event Consodium, SAEC)于2011年将DILI的血清生化学诊断指标建议调整为出现以下任一情况^[9]:(1)ALT升高达正常上限5倍以上(≥ 5 ULN);(2)ALP ≥ 2 ULN,特别伴有5'-核酸酶或 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, γ -GT)升高且排除骨病引起的ALP升高;(3)ALT ≥ 3 ULN且TB ≥ 2 ULN。

1.3 临床分类

按照病程特征分类:急性药物性肝病(肝脏炎症在6个月内消退);慢性药物性肝病(>6个月或再次肝损伤)。

按照临床表现特征分类:肝细胞损伤型(ALT ≥ 3 ULN,且R ≥ 5);胆汁淤积型(ALP ≥ 2 ULN,且R ≤ 2);混合型(ALT ≥ 3 ULN,ALP ≥ 2 ULN,且2<R<5)。若ALT和ALP达不到上述标准,则称为“肝脏生化学检查异常”。R=(ALT实测值/ALT ULN)/(ALP实测值/ALP ULN)。在病程中的不同时机计算R值,有助于更准确地判断DILI的临床类型及其演变。

1.4 治疗原则

(1) 及时停用可疑损伤药物, 尽量避免再次使用可疑或同类药物; (2) 应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险; (3) 根据 DILI 的临床表型选用适当的药物治疗; (4) ALF 和亚急性肝衰竭 (subacute liver failure, SALF) 等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。

1.5 药物治疗

(1) 较轻者以选抗炎类 (如复方甘草酸单铵) 和利胆药物为主, 可加用解毒类药物如还原型谷胱甘肽减轻药物毒性, 促进药物排出; 单一药物无法控制时, 应选用不同机制的护肝药物进行联合治疗^[10]。(2) 重症者须应用 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC), NAC 可清除多种自由基, 临床应用越早越好。(3) 糖皮质激素对 DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究, 应严格掌握治疗适应证, 宜用于超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显甚或继续恶化的患者, 并应充分权衡治疗受益和可能的不良反应。(4) 如肝损伤仍无法缓解, 可以调整免疫抑制方案。(5) 存在胆汁淤积的 DILI, 可选用熊脱氧胆酸, 抗炎类护肝药物因具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用, 也可用于药物引起的胆汁淤积, 尤其是对于伴有明显炎症的患者有较好的疗效。对于急性淤积性肝病, 糖皮质激素对部分患者有较好疗效。开始可用泼尼松每日 30~40 mg, 黄疸明显消退后可逐渐减量。使用 1 周后如胆汁淤积无下降趋势或上升时应立即停药。

2 药物性肾损伤

DKI 是指由于药物治疗导致新出现的肾损伤或现有肾损伤加重。

2.1 发生机制

(1) 剂量依赖直接肾药物毒性; (2) 免疫反应相关非剂量依赖肾药物毒性; (3) 药物引起肾血流量减少和电解质紊乱等导致间接肾毒性; (4) 低溶解度药物结晶小管内沉淀导致尿路梗阻; (5) 肾功能减退、低蛋白血症等诱发因素加重药物性肾损伤。

2.2 诊断标准

(1) 可疑药物给药后新出现的肾损伤; (2) 排除所有其他原因, 停用可疑药物后肾损伤改善或终止进展。

2.3 治疗原则

根据 DKI 发病机制及时治疗对肾功能恢复非常重要。基础治疗是停用可疑药物。如果停用可疑药物后仍存在肾功能障碍, 可以考虑使用类固醇类药物。

2.4 免疫抑制剂相关性肾损伤的防治措施

2.4.1 定期血药浓度监测 2016 年日本药物相关性肾损伤临床实践指南提出^[11], 应定期对 CNI 类药物进行血药浓度监测, 预防药物急性毒性所致近端肾小管损伤, 同时预防慢性毒性所致微血管病变和间质病变。必要时经肾活检组织学评估长期使用 CNI 所致的潜在肾毒性。

2.4.2 保护肾功能原则 改善微循环、扩张肾血管、保证肾脏灌注、适当利尿。

2.4.3 调整免疫抑制方案 (1) 将 CsA 改为 FK506 治疗: 两药虽同属 CNI, 但有研究认为, CsA 可诱导转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β_1 过度表达, 从而引起慢性移植肾肾病, 而 FK506 则没有这种作用。因此, 将 CsA 替换为 FK506 进行免疫抑制治疗, 可减轻或延缓肾功能损伤。(2) 加用 mTORi 进行治疗: mTORi 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是参与细胞内多个信号通路的重要物质, 影响细胞生长、增殖、代谢、自噬和血管生成等诸多重要过程。多项研究均证明由 CNI 转换为 mTORi 可以改善移植肾功能。

致谢: 全国31家肾移植中心在“肾移植免疫抑制剂方案与剂量调查问卷”中给予大力支持与帮助, 特此感谢!

执笔作者: 田普训 敖建华 李 宁 石炳毅

主审专家: 石炳毅

审稿专家:

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心

蔡 明 中国人民解放军总医院第八医学中心

陈 刚 华中科技大学附属同济医院

陈 正 广州医科大学附属第二医院

陈静瑜 无锡市人民医院

陈忠华 华中科技大学附属同济医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

付绍杰 南方医科大学南方医院

傅耀文 吉林大学第一医院

宫念樵 华中科技大学附属同济医院

郭 晖 华中科技大学附属同济医院
 黄 洁 中国医学科学院阜外医院
 黄赤兵 陆军军医大学新桥医院
 霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院
 鞠卫强 中山大学附属第一医院
 巨春蓉 广州医科大学附属第一医院
 李 宁 山西省第二人民医院
 李新长 江西省人民医院
 林 涛 四川大学华西医院
 刘 龙 中国人民解放军北部战区总医院
 马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院
 门同义 山东大学附属千佛山医院
 明长生 华中科技大学附属同济医院
 彭龙开 中南大学湘雅二医院
 齐海智 中南大学湘雅二医院
 曲青山 郑州人民医院
 石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心
 睦维国 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院
 孙启全 中山大学附属第三医院
 孙煦勇 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院
 田普训 西安交通大学第一附属医院
 王 钢 吉林大学第一医院
 王 莉 四川大学华西医院
 王 毅 南华大学附属第二医院
 王洪伟 山东大学第二医院
 王彦峰 武汉大学中南医院
 王长希 中山大学附属第一医院
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
 武小桐 山西省第二人民医院
 薛武军 西安交通大学第一附属医院
 张伟杰 华中科技大学附属同济医院
 张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院
 赵 明 南方医科大学珠江医院
 郑 瑾 西安交通大学第一附属医院
 周江桥 武汉大学人民医院

参考文献:

[1] DJAMALI A, TURC-BARON C, PORTALES P, et al· Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation:

daily versus intermittent administration based on T-cell monitoring[J]· Transplantation, 2000, 69(5):799-805·

[2] UBER WE, UBER LA, VANBAKEL AB, et al· CD3 monitoring and thymoglobulin therapy in cardiac transplantation: clinical outcomes and pharmacoeconomic implications[J]· Transplant Proc, 2004, 36(10):3245-3249·

[3] 石炳毅, 郑树森, 刘永峰· 中国器官移植临床诊疗指南 [M]· 北京: 人民卫生出版社, 2017·

[4] WANG X, QIN X, WANG Y, et al· Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]· Transplantation, 2013, 96(4):361-367· DOI: 10·1097/TP·0b013e31828c6dc7·

[5] BRENNAN DC, LEGENDRE C, PATEL D, et al· Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials[J]· Am J Transplant, 2011, 11(11):2453-2462· DOI: 10·1111/j·1600-6143·2011·03674·x·

[6] VEROUX M, TALLARITA T, CORONA D, et al· Sirolimus in solid organ transplantation: current therapies and new frontiers[J]· Immunotherapy, 2011, 3(12):1487-1497· DOI: 10·2217/imt·11·143·

[7] THOMUSCH O, WIESENER M, OPGENOORTH M, et al· Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]· Lancet, 2016, 388(10063):3006-3016· DOI: 10·1016/S0140-6736(16)32187-0·

[8] 陈实· 移植学 [M]· 北京: 人民卫生出版社, 2011·

[9] AITHAL GP, WATKINS PB, ANDRADE RJ, et al· Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury[J]· Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6):806-815· DOI: 10·1038/clpt·2011·58·

[10] 何晓顺, 朱晓峰· 多器官移植与器官联合移植 [M]· 广州: 广东科技出版社, 2009·

[11] USUI J, YAMAGATA K, IMAI E, et al· Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016: digest version[J]· Clin Exp Nephrol, 2016, 20(6):827-831· DOI: 10·1007/s10157-016-1334-0·

(收稿日期: 2019-02-20)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

肾移植术后移植物功能延迟恢复 诊疗技术规范 (2019版)

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范肾移植术后移植物功能延迟恢复 (DGF) 的诊断与治疗, 中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家从 DGF 的发病机制、危险因素、诊断、预防、治疗、预后等方面, 制订本规范。

【关键词】 器官移植; 肾移植; 移植物功能延迟恢复 (DGF); 急性肾损伤 (AKI); 缺血-再灌注损伤 (IRI); 血清肌酐 (Scr); 急性肾小管坏死 (ATN)

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 05-0010-05

移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 是肾移植术后最常见的早期并发症, 是移植肾早期急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的一种表现, 可引起移植术后少尿, 增加移植物免疫原性及急性排斥反应发生的风险, 具有肾移植过程特有的特性, 是影响移植肾长期存活的独立危险因素。1997年至2007年的数据显示尸体供肾肾移植 DGF 的发生率约为 24.3%, 活体供肾肾移植 DGF 的发生率为 4%~10%^[1]。目前, 心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 虽然在一定程度上扩大了供体来源, 但 DGF 发生率却显著增加。

DGF 的定义一般为肾移植术后 1 周内至少需要进行透析 1 次^[2-3], 这种定义方式虽较为简单方便并有利于在不同移植中心之间进行比较和流行病学研究, 但也存在一定的主观性, 因此, 可结合客观的以移植肾功能为标准的 DGF 定义^[4], 即在同一医院内, 术后第 1 周内连续 3 d 每日血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 下降幅度少于前 1 日的 10%, 或术后 1 周 Scr 未降至 400 μmol/L。

1 DGF 的发病机制

DGF 是一种涉及多个致病因素和多种发病机制的

复杂病理过程, 发病机制至今仍未十分明确。器官获取前、保存中和移植术后缺血、缺氧引起的肾小管缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是导致 DGF 的主要因素, 再灌注后细胞毒性介质的产生、固有免疫以及适应性免疫反应的激活等均可造成肾小管细胞损伤和坏死^[5-6], 主要包括以下几方面。

1.1 氧化反应

肾脏细胞在缺血缺氧时会产生大量氧自由基和活性氧族, 导致细胞膜磷脂降解, 产生大量炎性介质, 趋化中性粒细胞黏附于血管内皮或进入细胞, 在参与炎症反应时细胞本身又释放趋化因子, 激活的中性粒细胞氧爆发增加, 释放大量的自由基或溶酶体, 加重组织损伤。此外, 肾脏 IRI 诱导一氧化氮合酶合成, 促使一氧化氮产生, 与超氧阴离子自由基经过一系列反应, 形成具有强氧化性的羟自由基、一氧化氮自由基, 使细胞膜脂质过氧化, 损害组织。

1.2 细胞凋亡

IRI 激活细胞坏死、凋亡以及自噬相关性细胞死亡程序, 近年来提出的“坏死性细胞凋亡”机制亦参与了 IRI 的损伤过程。

1.3 免疫反应

IRI 是由适应性和固有免疫系统介导的炎症性疾

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.010

基金项目: 国家自然科学基金 (81570680、81571555)

执笔作者单位: 100091 北京, 中国人民解放军总医院第八医学中心 (石炳毅、陈莉萍); 山西省第二人民医院 (李宁)

通信作者: 石炳毅, Email: shibingyi666@126.com; 李宁, Email: sxtlylining666@126.com

病。固有免疫反应作为第一道应答防线通过中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、NKT 细胞和 T 细胞发挥作用。IRI 后此类细胞被激活, 释放大量的氧自由基、细胞因子、趋化因子等, 激活补体系统, 引起肾脏非特异性损伤。此后, IRI 启动强烈的适应性免疫应答, T 细胞抗原特异性或非特异性反应起到关键作用。

2 DGF 的危险因素

许多高危因素被认为和 DGF 的发生有关, 表 1 为预测 DGF 的相关危险因素模型, 该模型预测 DGF 的准确率约为 70%, 虽然没有显示出供者管理和器官保存方面的危险因素, 但特别指出冷缺血时间、DCD 供肾、供者年龄、供者体质量指数、供者 Scr 是 DGF 发生的危险因素^[7]。

3 DGF 的诊断

根据 DGF 定义, 诊断 DGF 的主要依据包括术后是否需要透析和 Scr 下降幅度^[8]。

3.1 临床表现

术后少尿或无尿, 或早期开始尿量增多、随后尿量骤减, 经透析替代治疗后尿量逐渐恢复正常, 可伴有低血压或高血压、水肿、胸闷等症状。

3.2 实验室检查

Scr 下降缓慢或不降反升, 术后连续 3 d 每日 Scr

下降幅度少于前 1 日的 10% 或术后 1 周 Scr 未降至 400 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.3 影像学检查

超声检查显示移植肾动静脉血流通畅, 皮质血流阻力指数升高。CT 及 MRI 检查对移植肾和肾周情况的判断有一定帮助。

3.4 病理学检查

移植肾穿刺活组织检查 (活检) 是诊断 DGF 和鉴别诊断的金标准, 表现为肾小管上皮细胞不同程度的浊肿、空泡变性或刷状缘脱落等。临床怀疑 DGF 的受者中有部分实际是急性排斥反应, 且发生 DGF 时也可伴发急性排斥反应, 因此 DGF 在肾移植术后 2~3 周无恢复迹象时, 建议行移植肾穿刺活检。

3.5 生物标志物

有关 DGF 的生物标志物检测仍处于临床验证中, 需要结合传统指标进行判断。

3.6 病因及鉴别诊断

DGF 最常见的病因是急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN)。除 ATN 之外, 还有多种因素可引起 DGF (表 2), 同时需排除外科并发症和急性排斥反应等, 因为这些原因需要特殊的针对性处理, 而 DGF 除规律透析外并不需要特殊的处理。

4 DGF 的预防

通常情况下, DGF 的预防比治疗更为重要, 预

表 1 DGF 发生的危险因素

Table 1 Risk factor for the occurrence of DGF

| 分类 | 危险因素 |
|------|--|
| 供者因素 | 高龄 高血压或糖尿病 终末 Scr 上升 死因为缺氧或脑血管病 DCD 体质量指数高 |
| 受者因素 | 男性 糖尿病病史 透析病程长 体质量指数高 虚弱 群体反应性抗体高 多次移植 术前输血 |
| 其他 | 冷缺血时间延长 热缺血时间延长 人类白细胞抗原错配数高 |

表 2 DGF 的病因

Table 2 The cause of DGF

| 分类 | 病因 |
|-----------|---|
| 肾前性因素 | 血容量不足 心输出量减少 外周血管扩张 肾血管严重收缩 |
| 肾实质或肾血管因素 | 急性肾小管坏死 急性加速性或急性排斥反应 血管性微血管病 移植肾原发性肾小球疾病复发 间质性肾炎 肾动脉或静脉血栓形成 肾动脉狭窄 |
| 肾后性因素 | 输尿管受压 (受水肿或引流管压迫) 输尿管梗阻 (血块堵塞、输尿管扭曲、输尿管膀胱吻合口狭窄) 神经性膀胱 |

防的重点应针对可能存在的 DGF 危险因素, 从而降低 DGF 的发生风险。

4.1 供肾功能维护

对捐献器官的功能进行及时、准确的评估和维护是器官安全利用、保证捐献器官功能和获得良好移植效果的关键因素之一。脑死亡通常伴随着免疫、血流动力学、神经-体液调节失常等一系列病理生理改变, 常表现为血流动力学的不稳定和全身器官组织的灌注不足, 全身器官的结构和功能受到不同程度的影响。临床可参考美国器官获取组织制定的供者维护目标量表对供器官进行维护, 表中明确了治疗终点和供者维护目标, 特别是兼顾所有待捐献器官的功能维护需求(表3)。临床经验常常掌握“4个100”的原则, 即捐献者过渡期的医疗干预目标动脉收缩压、血氧分压、血红蛋白和尿量最低应分别达到 100 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa)、100 mmHg、100 g/L 和 100 mL/h。

4.2 供肾保存与修复

4.2.1 热缺血时间 在心脏停搏的情况下, 热缺血时间 >20 min 则肾移植效果较差, 应尽可能保证器官获取过程快速顺利地顺利完成, 最大限度缩短肾脏的热缺血时间。

4.2.2 冷缺血时间 冷缺血(冷保存)时间过长可增加肾移植术后 DGF 和多种并发症的发生率, 保存时间一般不超过 24 h。

4.2.3 优选器官保存液 威斯康星大学保存液(University of Wisconsin solution, UW 液)和组氨酸-色

氨酸-酮戊二酸盐液(histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液)是最常用的保存溶液, UW 液和 HTK 液在大多数供肾类型中具有相同的效果^[9-10], 供肾保存通常采用 HTK 液, 高渗枸橼盐腺嘌呤溶液(hypertonic citrate adenine solution, HC-A 液)也具有较好的供肾保存效果。而冷缺血时间 >24 h 的供肾灌注 UW 液时, DGF 发生率相对较低^[11]。

4.2.4 保存方式 低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)的应用可降低移植术后 DGF 的发生率, 但肾脏原发无功能的发生率和长期评价指标未见明显改善。目前临床所采用的 LifePort 持续机械灌注保存可检测肾脏灌注的阻力指数, 同时对肾脏急性损伤和水肿具有一定的修复功能, 相比单纯冷保存可降低 DGF 的发生率。

4.3 受者处理

(1) 术前应充分改善受者的机体状况。(2) 肾移植过程应尽可能缩短血管吻合时间并减少外科并发症。(3) 肾移植前的透析应注意适当少脱水, 以避免移植手术时低血容量状态导致移植肾再灌注不足; 移植术后维持出入量平衡, 避免容量不足或负荷过重导致移植肾缺血或水肿。(4) 终末期肾病患者术前常合并高血压, 术中开放移植肾血流前将血压保持在高出正常血压 10~20 mmHg 的水平, 并在术后早期依然保持此水平, 以保证移植肾的充分灌注, 不可一味要求血压降至完全正常。(5) 对于急性排斥反应风险指数较高及 DCD 供肾肾移植的受者, 可应用抗人 T 细胞免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG)或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti human immunothymocyte globulin, ATG)等作为诱导治疗, 降低 DGF 的发生风险。

4.4 其它预防措施

(1) 再灌注后经肾动脉直接注入钙通道阻滞药, 可以直接舒张肾血管及减轻脂质过氧化反应, 从而改善初期肾功能。(2) 前列地尔(前列腺素 E₁)能使血管平滑肌舒张, 阻止小血管收缩, 改善微循环, 可降低术后 DGF 发生率, 对移植肾功能恢复具有促进作用。(3) 抗氧化剂、抗炎治疗、生长因子等对 DGF 的预防作用也正处于研究中。

5 DGF 的治疗

DGF 发生后应排除外科并发症及急性排斥反应等需要及时处理的危险因素, 其临床治疗主要包括以

表3 美国器官获取组织制定的器官维护目标

Table 3 The target of organ maintenance set by Organ Procurement Organization in America

| 指标 | 维护目标 |
|---------|---|
| 平均动脉压 | 60~110 mmHg |
| 中心静脉压 | 6~11 cmH ₂ O |
| 射血分数 | ≥50% |
| 血管升压类药物 | 低剂量, ≤1种[多巴胺≤10mg/(kg·min), 肾上腺素≤1 mg/(kg·min), 去甲肾上腺素≤0.2 mg/(kg·min)] |
| 动脉血气分析 | pH 值 7.3~7.5 |
| 氧合指数 | ≥300 mmHg (吸入氧浓度 100%, 呼气末正压 5 cmH ₂ O 条件下测定) |
| 血钠 | ≤155 mmol/L |
| 血糖 | ≤10 mmol/L |
| 尿量 | 过去 4 h 内, ≥0.5 mL/(kg·h) |

1 cmH₂O=0.098 kPa

下几方面。

5.1 透析治疗

伴少尿或无尿的 DGF 受者术后需进行透析治疗,以维持水、电解质和酸碱平衡,清除体内炎性介质,减轻移植肾代谢负担,促进损伤肾小管的再生与功能恢复,常采用血液透析及血液滤过治疗,在移植前进行规律性腹膜透析的受者,也可选择腹膜透析。

5.2 调整免疫抑制剂

调整免疫抑制剂是 DGF 治疗的关键。在早期移植恢复期间,维持使用钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 不会导致 DGF 或影响 DGF 的恢复,无需推迟 CNI 的使用或代之以西罗莫司。DGF 发生后使用抗淋巴细胞免疫球蛋白对 DGF 本身并无治疗作用,但可以降低急性排斥反应发生率,并最大限度地减少与 DGF 相关的急性排斥反应的负面影响^[12]。环孢素对急性肾小管坏死的恢复具有不良影响,可酌情减量或改为他克莫司。

5.3 其它治疗

DGF 期间应监测移植肾彩色多普勒超声结果,血流阻力指数下降是 DGF 恢复的重要标志;应监测群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 和供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA),及时发现体液因素对肾脏的损伤作用,及时采取相应的干预措施;如 DGF 在移植后 2~3 周无恢复迹象,可行肾穿刺活检术;可应用血管扩张药物以改善移植肾微循环;精细的容量管理有利于移植肾功能恢复。

6 DGF 的预后

发生 DGF 的肾移植受者中,50% 在术后 10 d 开始肾功能逐渐恢复,33% 的受者在术后 10~20 d 肾功能恢复,10%~15% 的受者则在术后 20 d 以后肾功能恢复,而原发性移植肾无功能的发生率为 2%~15%^[13-14]。DGF 不仅增加排斥反应和移植肾丢失的风险,而且明显增加肾移植受者术后 6 个月内的病死率^[15],是影响肾移植长期存活的重要因素。与未发生 DGF 者相比,DGF 者急性排斥反应的发生风险增加 38%^[16-17]。在尸体肾移植中,DGF 受者术后 1 年的带功死亡发生率增加 13.5%。术后第 1 周内需要多次透析治疗的受者日后易发生移植肾丢失^[18]。在活体肾移植中,DGF 是 5 年移植肾丢失的最强预测因子,其与慢性移植肾肾病之间的相关性可能是影响移植肾存活率的主要原因。此外,DGF 还可使肾

移植受者术后病程复杂化、延长住院时间、增加住院费用等^[19-23],是影响预后的重要危险因素。

7 小结

肾移植术后 DGF 对移植物和移植受者的存活均构成不利影响。对氧化应激、血管痉挛、细胞因子信号传导、内皮细胞损伤、固有免疫和适应性免疫等分子机制的研究提高了我们对 DGF 的认识。DGF 复杂的病理机制为其治疗提供了许多潜在的靶点,包括抑制氧化应激、促进血管舒张和抑制免疫反应等。

执笔作者:石炳毅 陈莉萍

主审专家:

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

朱有华 海军军医大学长海医院

参考文献:

- [1] PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447):1814-1827.
- [2] YARLAGADDA SG, COCA SG, FORMICA RN JR, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3):1039-1047. DOI: 10.1093/ndt/gfn667.
- [3] MALLON DH, SUMMERS DM, BRADLEY JA, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best[J]. *Transplantation*, 2013, 96(10):885-889. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a19348.
- [4] PALOYO S, SAGESHIMA J, GAYNOR JJ, et al. Negative impact of prolonged cold storage time before machine perfusion preservation in donation after circulatory death kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(10):1117-1125. DOI: 10.1111/tri.12818.
- [5] SIEDLECKI A, IRISH W, BRENNAN DC. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11):2279-2296. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
- [6] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment[J]. *World J Transplant*, 2015, 5(2):52-67. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
- [7] SHARIF A, BORROWS R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(1):150-158. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.050.

- [8] 朱有华, 石炳毅. 肾脏移植手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [9] AGARWAL A, MURDOCK P, FRIDELL JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts[J]. *Transplantation*, 2006, 81(3):480-482.
- [10] DE BOER J, DE MEESTER J, SMITS JM, et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins[J]. *Transpl Int*, 1999, 12(6):447-453.
- [11] STEVENS RB, SKORUPA JY, RIGLEY TH, et al. Increased primary non-function in transplanted deceased-donor kidneys flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(5):1055-1062. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02624.x.
- [12] HUMAR A, JOHNSON EM, PAYNE WD, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival[J]. *Clin Transplant*, 1997, 11(6):623-627.
- [13] 阮东丽, 张更, 刘克普, 等. 心脏死亡器官捐献扩展标准供体肾移植早期临床效果分析 [J]. *器官移植*, 2018,9(3):222-226.DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.010.
RUAN DL, ZHANG G, LIU KP, et al. Analysis of early clinical efficacy of renal transplantation from extended criteria donor of the donation after cardiac death[J]. *Organ Transplant*, 2018,9(3):222-226.DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.010.
- [14] MIGLINAS M, SUPRANAVICIENE L, MATEIKAITE K, et al. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4):1363-1367. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.014.
- [15] HALLORAN PF, HUNSICKER LG. Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA[J]. *Am J Transplant*, 2001, 1(2):115-120.
- [16] TAPIAWALA SN, TINCKAM KJ, CARDELLA CJ, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1):153-161. DOI: 10.1681/ASN.2009040412.
- [17] OUNISSI M, CHERIF M, ABDALLAH TB, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(2):243-246.
- [18] IRISH WD, ILSLEY JN, SCHNITZLER MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(10):2279-2286. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x.
- [19] MASSET C, BOUCQUEMONT J, GARANDEAU C, et al. Induction therapy in elderly kidney transplant recipients with low immunological risk[J]. *Transplantation*, 2019, DOI: 10.1097/TP.0000000000002804 [Epub ahead of print].
- [20] CARVALHO JA, NUNES P, ANTUNES H, et al. Surgical complications in kidney transplantation: an overview of a portuguese reference center[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5):1590-1596. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.05.001.
- [21] GORAYEB-POLACCHINI FS, CALDAS HC, GAUCH CR, et al. Factors that influence delayed graft function in kidney transplants: a single-center paired kidney analysis[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5):1568-1570. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.040.
- [22] MELIH KV, BASAK B, MUSTAFA C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(4):1096-1100. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.02.013.
- [23] KORAYEM IM, AGOPIAN VG, LUNSFORD KE, et al. Factors predicting kidney delayed graft function among recipients of simultaneous liver-kidney transplantation: a single-center experience[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(6):e13569. DOI: 10.1111/ctr.13569.

(收稿日期: 2019-06-28)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

· 综述 ·

个体化免疫诱导方案在肾移植中的应用进展

朱焱 徐鸿 梁国标

【摘要】 肾移植术后早期急性排斥反应发生的风险较高，严重影响受者的生存质量。2009年，改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）建议将免疫诱导药物纳入肾移植术前免疫诱导方案中，其目的就是针对这一关键时期提供一定强度的免疫抑制，从而有效减少术后急性排斥反应的发生。目前全球各移植中心对于免疫诱导药物的选择及其有效性、安全性仍不确定。本文通过汲取国内外学者的研究成果，对比分析单克隆抗体包括白细胞介素-2受体拮抗剂、阿伦单抗、利妥昔单抗及多克隆抗体抗胸腺细胞球蛋白在肾移植术前免疫诱导中的应用效果，旨在为推动肾移植免疫诱导药物的个体化选择，提高受者的生存质量提供参考。

【关键词】 肾移植；免疫诱导；多克隆抗体；单克隆抗体；白细胞介素-2受体拮抗剂；阿伦单抗；利妥昔单抗；抗胸腺细胞球蛋白

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 06-0015-07

Application progress of individualized immune induction therapy in kidney transplantation Zhu Han, Xu Hong, Liang Guobiao.

Department of Urology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Liang Guobiao, Email: lgb1111@126.com

【Abstract】 The risk of early acute rejection after kidney transplantation is relatively high, which severely affects the quality of life of the recipients. In 2009, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recommended that immune inducers should be included in the immune-inducing regime before kidney transplantation, aiming to provide certain strength of immunosuppression during this critical phase and effectively reduce the incidence of acute rejection following kidney transplantation. At present, the selection, efficacy and safety of immune inducers remain controversial among transplantation centers around the world. In this article, clinical efficacy of monoclonal antibodies including interleukin-2 receptor antagonist, alemtuzumab, rituximab and polyclonal antibody antithymocyte globulin in immune induction therapy before kidney transplantation were compared and literature review was performed at home and abroad, aiming to provide reference for promoting the individualized selection of immune inducers for kidney transplantation and improving the quality of life of recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Immune induction; Polyclonal antibody; Monoclonal antibody; Interleukin-2 receptor antagonist; Alemtuzumab; Rituximab; Antithymocyte globulin

终末期肾病是指各种慢性肾病的终末阶段，肾移植是最有效的治疗方法^[1]。1954年美国的Murry医师成功进行了第1例纯合双生子间的肾移植手术，

并因此获得了1990年的诺贝尔医学奖^[2]。自20世纪60年代开始，肾移植术后逐渐应用硫唑嘌呤、糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.015

基金项目：国家自然科学基金（81460135）；贵州省教育厅创新群体重大项目（黔教合KY字[2017]045）；遵义市科技计划项目[遵市科合HZ字（2020）210]

作者单位：563000 贵州遵义，遵义医科大学附属医院泌尿外科

作者简介：朱焱，男，1995年生，硕士研究生，住院医师，研究方向为肾脏移植，Email:hanzhu1995@163.com

通信作者：梁国标，男，1970年生，博士研究生导师，主任医师，研究方向为肾脏移植，Email:lgb1111@126.com

CNI) 等药物对抗排斥反应, 但急性排斥反应 (acute rejection, AR) 的发生仍较为常见。在同排斥反应展开搏斗的过程中, 人们先后开展了组织配型、免疫抑制剂维持治疗以及围手术期免疫诱导治疗等方法。随着免疫抑制方案的更新发展, 目前肾移植术后 1 年内 AR 发生的风险不到 15%, 然而一旦发生排斥反应, 后果较为严重^[3]。AR 仍是影响肾移植手术效果首要的独立危险因素。肾移植术后早期发生 AR 的风险较高, 而免疫诱导治疗的目的是针对这一关键时期提供一定强度的免疫抑制, 从而有效减少 AR 的发生^[4]。

根据药理学分类, 可将免疫诱导药物分为单克隆抗体与多克隆抗体, 也可根据是否导致受者淋巴细胞耗竭分为耗竭型诱导剂和非耗竭型诱导剂^[5]。单克隆抗体是由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的具有高度特异性的抗体, 目前临床应用较为广泛的是白细胞介素-2 受体拮抗剂 (interleukin-2 receptor antagonist, IL-2RA)^[4], 除此之外还有抗 CD52 单克隆抗体阿伦单抗 (alemtuzumab) 以及抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗 (rituximab)。而多克隆抗体主要以抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 为主。本文就目前常用的免疫诱导药物在肾移植术前免疫诱导中的应用展开讨论, 以推动个体化免疫诱导方案在肾移植中的应用。

1 单克隆抗体在肾移植个体化免疫诱导中的应用

1.1 IL-2RA

白细胞介素 (interleukin, IL) -2 又称 T 细胞生长因子, 主要生理作用是刺激和维持 T 细胞的增殖, 其靶细胞主要包括 T 细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、B 细胞及单核巨噬细胞等可表达 IL-2 受体 (IL-2 receptor, IL-2R) 的免疫细胞^[6]。IL-2RA 是一类 21 世纪初才进入临床应用的非耗竭型诱导剂, 其特异性结合并阻断仅存在于活化的 T 细胞表面的 α 链 (CD25), 从而调节免疫, 根据抗体类型以及给药方案的不同, 竞争性阻断 IL-2R, 进而阻断 IL-2 介导的活化作用^[7]。目前市面上销售的 IL-2RA 都是抗 CD25 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 的单克隆抗体。达利珠单抗 (dalizumab) 是一种人源化抗体, 由寡核苷酸全基因合成^[8], 而巴利昔单抗 (basiliximab) 是一种鼠人嵌合抗体^[9]。IL-2RA 目

前应用较为广泛, 中华医学会器官移植学分会推荐将 IL-2RA 作为肾移植受者免疫诱导治疗的一线用药^[10]。欧洲泌尿外科学会 (European Association of Urology, EAU) 推荐将 IL-2RA 作为低免疫风险和正常肾移植受者的免疫诱导药物^[11]。

IL-2RA 作为低免疫风险受者的首选用药, 巴利昔单抗的标准用法为总量 40 mg, 分 2 次静脉注射, 分别于肾移植术前 2 h、术后 4 d 给药。但有研究发现, 采用单剂量巴利昔单抗进行免疫诱导 (术前给予 20 mg) 的效果与标准用法相同, 并显著减少了受者的治疗费用^[12-13]。而关于达利珠单抗的给药方法, 国外多为 5 剂疗法 (术前 24 h 内给药, 术后每 2 周 1 次给药, 共 5 次), 而国内则多采用 1 剂或 2 剂疗法, 即术前 24 h 内以及术后 14 d 分别给药 50 mg, 且无论使用 1 剂或 2 剂均能降低受者 AR 的发生率^[14]。

IL-2RA 不良反应包括发热、乏力、头痛、胸痛、咳嗽、呼吸急促、心率加快、血压升高、血糖升高、恶心、呕吐、便秘、腹泻、皮肤切口愈合缓慢等, 受者用药前及用药期间需监测血糖、血常规、肝功能、肾功能和生命体征^[10]。

1.2 阿伦单抗

阿伦单抗 (alemtuzumab) 是一种人源化的鼠抗 CD52 单克隆抗体, 其与 CD52 表面抗原相结合可触发细胞的抗体依赖性裂解, 从而导致 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞和 NK 细胞的耗竭。2001 年, 阿伦单抗被美国食品与药品监督管理局批准用于慢性淋巴细胞白血病的治疗, 2014 年被批准用于多发性硬化病的治疗, 其商品名为 Lemtrada^[15-16]。由于其较强的淋巴细胞消耗特性而被认为可以产生持久的供者特异性低反应性, 在过去十年中, 阿伦单抗在肾移植中的应用逐渐增多, 各种研究均证明阿伦单抗诱导治疗可以促进免疫抑制维持药物剂量最小化方案的实施^[17]。

阿伦单抗的常规用法为静脉注射或皮下注射, 根据适应证的不同, 其使用剂量不同。由于暂未批准用于肾移植受者, 故无说明书推荐使用剂量, 使用最为广泛的经验性给药方案是术中给药 30 mg^[18-20], 大剂量给药方案 (总量 60 mg, 分别于术中和术后 1 d 给药) 以及小剂量给药方案 (术中给药 20 mg) 也同样具有良好的安全性及有效性^[21-22]。

阿伦单抗常见的不良反应为感染, 主要为呼吸道感染和继发性自身免疫反应, 包括甲状腺疾病、免疫性血小板减少症、抗肾小球基底膜病和膜性肾小球肾

炎,可能在首次治疗多年后才发生^[23]。此外,还有学者报道阿伦单抗可导致以呼吸困难为主的非感染性呼吸道不良反应,主要为弥漫性肺泡损伤^[24-25]。

1.3 利妥昔单抗

利妥昔单抗(rituximab,商品名美罗华)是一种人鼠嵌合型 CD20 单抗。CD19 和 CD20 是人 B 细胞表面特有的标志,存在于前 B 细胞、未成熟 B 细胞和成熟 B 细胞表面,其主要功能是调节 B 细胞的活化。在中国,年均新增透析人数超过 5 万,而目前年肾移植例数才刚刚过万,供需比仍在持续扩大,跨血型肾移植可解决部分器官短缺问题。目前,利妥昔单抗的应用已经在 ABO 血型不相容肾移植(ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT)中替代脾切除,成为常规的手段^[26]。除此之外,致敏患者的器官移植一直以来是一项重大难题,在当前器官短缺的形势下,致敏患者获得器官移植的机会越来越渺茫,如何有效降低致敏患者面临的超急性排斥反应及 AR 风险具有重大意义。目前的方法包括单用静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、免疫吸附及使用抗体诱导^[27]。有研究显示,利妥昔单抗联合 ATG 在高致敏受者中具有优势,可明显抑制淋巴细胞增殖,受者短、中期生存率和移植存活率与低免疫风险受者相当,表明其具有良好的脱敏治疗效果^[28]。

当用于 ABOi-KT 时,中华医学会器官移植学分会建议可在使用利妥昔单抗过程中根据 CD19⁺B 细胞比例变化对方案做适当调整:(1) CD19⁺B 细胞的比例为 10%~15% 时,按受者体表面积 1.73 m² 计算,术前 4 周、2 周和术前 24 h 推荐分别使用 100 mg;(2) CD19⁺B 细胞的比例 >15% 时,按受者体表面积 1.73 m² 计算,术前 4 周、2 周和术前 24 h 推荐分别使用 200、100、100 mg;(3) CD19⁺B 细胞的比例 < 10% 时,按受者体表面积 1.73 m² 计算,术前 4 周、2 周推荐分别使用 100 mg,儿童及体质量低的受者酌情减量^[26]。对于群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)阳性者,建议术前予以联合血浆置换和(或)双重滤过血浆置换,必要时也可联合使用其他单克隆抗体或 ATG 等多克隆抗体诱导治疗,术前及术后监测抗 A-IgG、抗 A-IgM、抗 B-IgG 和抗 B-IgM 血型抗体是重中之重^[29]。

在利妥昔单抗的不良反响报道中,给药后 20~40 min 内出现的不良反响较多,多发生于首次注射利妥昔单抗后,其中大部分症状较轻,包括胸闷、气促、呼吸

困难、口唇紫绀、寒战畏冷、发热、皮疹、瘙痒、胸闷、气促、呼吸困难、口唇紫绀、关节疼痛及抽搐等,严重者可引起过敏性休克和乙型肝炎病毒再激活^[30]。

2 多克隆抗体在肾移植个体化免疫诱导中的应用

ATG 是一种通过免疫人胸腺细胞或 T 细胞获得的针对淋巴细胞及其功能的特异性生物免疫抑制剂,它能够有效清除以 T 细胞为代表的免疫细胞,可使 T 细胞耗竭,并持续诱导 T 细胞亚群的变化,在肾移植、心脏移植、肝移植、骨髓移植及重型再生障碍性贫血的治疗方面均具有较好的效果^[31]。根据免疫动物种类不同,可分为 h-ATG、p-ATG、r-ATG。其中通过人胸腺细胞免疫兔得到的产品 r-ATG(商品名为即复宁),是肾移植免疫诱导中最常用的多克隆抗体^[32]。中华医学会器官移植学分会推荐 r-ATG 或 ATG-Fresenius(ATG-F)用于高致敏肾移植受者^[10],EAU 推荐将 ATG 作为高致敏肾移植受者的免疫诱导药物^[11]。最近的研究结果表明,ATG 还可促进再次肾移植受者移植肾的短期功能恢复,是再次肾移植受者首选的免疫诱导药物^[33]。

以目前最常用的 r-ATG 为例,预防排斥反应的常用剂量为 0.04~1.50 mg/(kg·d),疗程为 3~7 d^[4]。长期使用 r-ATG 会导致包括感染在内的不良反响发生率增高,并且在低免疫风险受者中,使用较低剂量[1.50 mg/(kg·d),共 3 d]的 r-ATG 与常规剂量巴利昔单抗相比,受者和移植肾的存活率、AR 发生率以及肾功能恢复情况方面差异均无统计学意义^[34]。有研究使用 3 种不同剂量的 r-ATG 进行对比,发现低剂量并且多次的使用 r-ATG[1.50 mg/(kg·d),共 3 d]效果最佳,受者术后感染发生率最低^[35]。ATG 具有强烈的抗原性,容易导致过敏反应,还会导致白细胞减少及血小板减少,故使用期间及停药 2 周内均需密切观察^[4]。

3 不同免疫诱导药物在肾移植个体化免疫诱导中的应用比较

3.1 ATG 与 IL-2RA

ATG 与 IL-2RA 是目前应用最广泛的两种免疫诱导药物,针对两者比较的研究一直是移植领域的热门话题。目前,绝大多数的研究表明,使用 ATG 与

IL-2RA 作为免疫诱导药物的受者生存率及移植物存活率比较, 差异均无统计学意义^[36-37]。但是在 AR 发生率及其他并发症, 如感染、肿瘤发生率等方面存在争议。最近的一项 Meta 分析表明, 与 IL-2RA 相比, 使用 ATG 的高致敏受者 AR 发生率较低, 其安全性更高^[36]。Pilch 等^[38] 在其随机对照试验中, 纳入了 200 例肾移植受者且其中 PRA 较高的受者较多, 其中 IL-2RA 组 PRA>20% 占 29%, rATG 组 PRA>20% 占 34%; IL-2RA 组 PRA>80% 占 7%, rATG 组 PRA>80% 占 13%。该研究发现, 无论受者的 PRA 如何, r-ATG 组和 IL-2RA 组术后 1 年 AR 发生率和血清肌酐清除率差异均无统计学意义, 表明 IL-2RA 同样可以安全地用于高致敏受者^[38]。尽管目前大多数研究及指南均将 ATG 作为高致敏肾移植受者的首选免疫诱导药物, 但也有研究表明了其相对于 IL-2RA 的劣势。使用 ATG 导致受者术后感染的风险增加, 特别是低 PRA 受者的 BK 病毒感染和巨细胞病毒感染风险^[36, 38]。并且最近的一项 Meta 分析显示, 使用巴利昔单抗的受者肿瘤发生率及长期不良反应发生率均低于使用 ATG 的受者^[37]。总的来说, 建议高致敏受者将 ATG 作为免疫诱导药物, 并在术后加强对感染的控制以及对肿瘤发生的监测。对于免疫风险正常的受者, 则建议将 IL-2RA 作为免疫诱导药物, 因为相比 ATG 来说, 其在感染发生率及肿瘤发生风险方面似乎具有更好的安全性。

3.2 ATG 与阿伦单抗

大多数的研究表明, 使用 ATG 和阿伦单抗受者的 AR 发生率差异无统计学意义^[39-40], 少数研究则认为使用阿伦单抗相对使用 ATG 表现出更低的 AR 发生率。Hill 等^[41] 的研究表明, 阿伦单抗组与 ATG 组受者在术后早期均停用糖皮质激素, 当术后随访时间超过 1 年时, 阿伦单抗组受者的 AR 发生率明显较低; 但当只有阿伦单抗组术后早期停用糖皮质激素时, 这种优势则消失。在一项关于阿伦单抗和 ATG 的随机对照试验中, 术后阿伦单抗组仅使用他克莫司 (tacrolimus, Tac) 单药作为免疫抑制维持治疗方案, 而 ATG 组则应用常规三联免疫抑制维持治疗方案, 即 Tac+ 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) + 糖皮质激素, 随访 1 年的结果显示, 阿伦单抗 + Tac 维持治疗的方案对高致敏肾移植受者是安全的^[42]。目前对阿伦单抗的研究多集中在其是否可成为减少免疫抑制维持药物剂量或种类的有效方法, 具有

方案主要分为以下几种: 阿伦单抗 + Tac + 糖皮质激素, 仅使用 1 次; 阿伦单抗 + Tac + MMF + 糖皮质激素, 仅使用 1 周; 阿伦单抗 + Tac + MMF (减少使用剂量) + 糖皮质激素。Ciancio 等^[43] 评估了阿伦单抗在肾移植受者中的有效性及安全性, 在最初 15 个月的随访中, 其有效性和安全性与 ATG 组比较差异无统计学意义, 但在随访达 27 个月时出现差异, 当中位随访时间达到 95 个月时, 与 ATG 组比较, 阿伦单抗组慢性移植物损伤较重、血清肌酐清除率较差。在感染发生率方面, Hao 等^[44] 的 Meta 分析结果显示, 术后早期阿伦单抗组并未表现出更易发生感染, 但是当行亚组分析仅纳入术后随访 >36 个月的受者时, 阿伦单抗组感染发生率较 ATG 组更低。Schadde 等^[45] 认为阿伦单抗诱导治疗可导致巨细胞病毒、BK 病毒和细菌感染发生率增加。

总的来说, 与 ATG 相比, 阿伦单抗的疗效仍有待进一步证实, 我们认为在肾移植术后早期, 阿伦单抗可作为减少免疫抑制维持药物种类和剂量的有效方案, 尽管它是一种耗竭型诱导剂, 但并不会导致感染率升高, 不过仍需监测巨细胞病毒及 BK 病毒感染的发生情况。由于样本量的关系, 阿伦单抗的长期疗效仍不清楚, 仅少量的研究表明阿伦单抗的使用似乎导致了更差的预后。

3.3 阿伦单抗与 IL-2RA

一项系统评价报道了关于阿伦单抗对比 IL-2RA 在 AR 发生风险上的结果, 给予了阿伦单抗积极的评价, 无论是总体的合并结果还是亚组分析 (仅纳入随访时间 >12 个月的受者) 结果, 均表明阿伦单抗较 IL-2RA 在 AR 发生风险上具有明显的优势^[40]。《Lancet》上发表的一项大样本、多中心的前瞻性研究表明, 在肾移植术后前 6 个月内, 与标准方案的巴利昔单抗诱导治疗相比, 基于阿伦单抗的诱导治疗 (即减少 CNI、MMF 剂量并停用糖皮质激素) 的受者 AR 发生风险减半, 且感染的发生风险未增加, 在其他结局指标评价中两者间均未表现出明显的差异, 阿伦单抗的有效性和安全性均优于 IL-2RA^[22]。但 Ciancio 等^[43] 的研究表明, 与使用 IL-2RA 相比, 使用阿伦单抗进行免疫诱导治疗的肾移植受者长期预后更差, 移植肾损伤发生率更高, 血清肌酐清除率更低。

总的来说, 在肾移植术后 6~12 个月, 阿伦单抗的有效性和安全性均优于 IL-2RA, 阿伦单抗可降低 AR 发生的风险, 且不会增高感染的发生率, 但是其

长期疗效却有待验证。由于样本量的缺乏以及临床用药的不一致性,阿伦单抗的有效性及安全性仍需要进一步证实。

4 小结

综上所述,对于高致敏肾移植受者,建议使用ATG作为免疫诱导药物,术后应加强对感染的控制以及对肿瘤发生的监测。对于低免疫风险受者或正常受者,则建议使用IL-2RA作为免疫诱导药物,其安全性更高。阿伦单抗的有效性和安全性仍有待进一步证实,但在术后早期,可作为减少免疫抑制维持药物剂量及停止糖皮质激素使用的有效方案。在ABOi-KT中,术前可予以利妥昔单抗联合血浆置换和(或)双重滤过血浆置换,必要时联合使用其他单克隆抗体或ATG等多克隆抗体诱导治疗。对于高致敏受者,利妥昔单抗联合ATG使用具有优势,受者短、中期生存率和移植存活率与低免疫风险受者相当。未来我们还需要更多的研究来规范免疫诱导药物的使用,为肾移植受者提供个体化的免疫诱导方案,以期减少药物不良反应和治疗费用。

参考文献:

- [1] JU A, JOSEPHSON MA, BUTT Z, et al. Establishing a core outcome measure for life participation: a standardized outcomes in nephrology-kidney transplantation consensus workshop report[J]. *Transplantation*, 2019,103(6):1199-1205. DOI: 10.1097/TP.0000000000002476.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 肾移植排斥反应临床诊疗技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019,10(5):505-512. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specifications for the diagnosis and treatment on rejection of renal transplant[J]. *Organ Transplant*, 2019,10(5):505-512. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.008.
- [3] COOPER JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020,15(3):430-438. DOI: 10.2215/CJN.11991019.
- [4] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019,10(3):213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical application of immunosuppressive agents in organ transplantation (2019 edition) [J]. *Organ*

- Transplant*, 2019,10(3):213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- [5] WEBSTER AC, WU S, TALLAPRAGADA K, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,7(7):CD004756. DOI: 10.1002/14651858.CD004756.pub4.
- [6] ABBAS AK. The surprising story of IL-2: from experimental models to clinical application[J]. *Am J Pathol*, 2020,190(9):1776-1781. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.05.007.
- [7] GOLDBERG R, CLOUGH JN, ROBERTS LB, et al. A Crohn's disease-associated IL2RA enhancer variant determines the balance of T cell immunity by regulating responsiveness to IL-2 signaling[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab103[Epub ahead of print].
- [8] COHAN SL, LUCASSEN EB, ROMBA MC, et al. Daclizumab: mechanisms of action, therapeutic efficacy, adverse events and its uncovering the potential role of innate immune system recruitment as a treatment strategy for relapsing multiple sclerosis[J]. *Biomedicines*, 2019,7(1):18. DOI: 10.3390/biomedicines7010018.
- [9] 侯杰. 巴利昔单抗在心脏移植免疫诱导治疗中的应用[J]. *天津药学*, 2020,32(3):59-63. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2020.03.021.
HOU J. Application of basiliximab for immune induction therapy in heart transplantation[J]. *Tianjin Pharm*, 2020,32(3):59-63. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2020.03.021.
- [10] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J]. *器官移植*, 2016,7(5):327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on immunosuppressive therapy of recipients with renal transplantation in China (2016 edition) [J]. *Organ Transplant*, 2016,7(5):327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.001.
- [11] RODRÍGUEZ FABÁ O, BOISSIER R, BUDDE K, et al. European Association of Urology Guidelines on renal transplantation: update 2018[J]. *Eur Urol Focus*, 2018,4(2):208-215. DOI: 10.1016/j.euf.2018.07.014.
- [12] 邱涛, 周江桥, 刘修恒, 等. 标准双剂与单剂巴利昔单抗用于肾移植的对比研究[J]. *器官移植*, 2015,6(4):230-234. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.04.005.
QIU T, ZHOU JQ, LIU XH, et al. Comparative study of

- application of standard double- and single-dose of basiliximab in renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2015,6(4):230-234. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.04.005.
- [13] CUNNINGHAM KC, HAGER DR, FISCHER J, et al. Single-dose basiliximab induction in low-risk renal transplant recipients[J]. *Pharmacotherapy*, 2016,36(7):823-829. DOI: 10.1002/phar.1774.
- [14] 陈致远, 邵蓉. 达利珠单抗诱导预防肾移植后急性免疫排斥反应的 Meta 分析 [J]. *中国药物评价*, 2016,33(4): 239-245. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2016.04.014.
- CHEN ZY, SHAO R. Effects of daclizumab used in treatment for the acute rejection after renal transplant: a Meta-analysis[J]. *Chin J Drug Eval*, 2016,33(4):239-245. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2016.04.014.
- [15] VAN DER ZWAN M, BAAN CC, VAN GELDER T, et al. Review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of alemtuzumab and its use in kidney transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018,57(2):191-207. DOI: 10.1007/s40262-017-0573-x.
- [16] EVAN JR, BOZKURT SB, THOMAS NC, et al. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018,18(3):323-334. DOI: 10.1080/14712598.2018.1425388.
- [17] GUNDROO A, ZACHARIAH M, SINGH N, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) experience in kidney transplantation what we have learned; current practices; and scope for the future? [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015,20(6):638-642. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000255.
- [18] SCHMITZ R, FITCH ZW, XU H, et al. Kidney transplantation using alemtuzumab, belatacept, and sirolimus: five-year follow-up[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(12):3609-3619. DOI: 10.1111/ajt.16121.
- [19] YAKUBU I, RAVICHANDRAN B, SPARKES T, et al. Comparison of alemtuzumab versus basiliximab induction therapy in elderly kidney transplant recipients: a single-center experience[J]. *J Pharm Pract*, 2021,34(2):199-206. DOI: 10.1177/0897190019850934.
- [20] FLORESCU DF, SEAMAN JA, KALIL AC, et al. Opportunistic infections after induction with alemtuzumab or basiliximab: a 3-year kidney transplantation experience[J]. *Transplant Proc*, 2021,53(3):1058-1063. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.08.025.
- [21] GUTHOFF M, BERGER K, ALTHAUS K, et al. Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients[J]. *BMC Nephrol*, 2020,21(1):178. DOI: 10.1186/s12882-020-01767-z.
- [22] 3C Study Collaborative Group, HAYNES R, HARDEN P, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014,384(9955):1684-1690. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61095-3.
- [23] MYRO AZ, BJERKE G, ZARNOVICKY S, et al. Diffuse alveolar hemorrhage during alemtuzumab infusion in a patient with multiple sclerosis: a case report[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018,19(1):75. DOI: 10.1186/s40360-018-0267-5.
- [24] ALNAHDI MA, ALJARBA SI, AL MALIK YM. Alemtuzumab-induced simultaneous onset of autoimmune haemolytic anaemia, alveolar haemorrhage, nephropathy, and stroke: a case report[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020,41:102141. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102141.
- [25] BAYAS A, MENACHER M, SCHWAIBLMAIR M, et al. Alemtuzumab-associated diffuse alveolar damage - a case report[J]. *BMC Neurol*, 2020,20(1):357. DOI: 10.1186/s12883-020-01934-7.
- [26] 中华医学会器官移植学分会. ABO 血型不相容亲属活体肾移植技术操作规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(5):533-539. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.012.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical operation specification for ABO-incompatible kidney transplantation from relative living donor[J]. *Organ Transplant*, 2019,10(5):533-539. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.012.
- [27] STEGALL MD, GLOOR JM. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010,15(1):8-10. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283342712.
- [28] 方佳丽, 陈正, 郭予和, 等. 利妥昔单抗联合 ATG 作为高致敏肾移植受者免疫诱导方案的安全性及有效性 [J]. *中华医学杂志*, 2019,99(16):1232-1236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.008.
- FANG JL, CHEN Z, GUO YH, et al. Clinical efficacy and safety of combined induction therapy with rituximab and ATG in highly sensitized kidney transplant recipients[J]. *Nat Med J China*, 2019,99(16):1232-1236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.008.
- [29] 蒋鸿涛, 秦国庆, 刘罗根, 等. 早期低剂量利妥昔单抗在 ABO 血型不相容肾移植中的应用 [J]. *广东医学*, 2017,38(19):3014-3018. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.19.027.
- JIANG HT, QIN GQ, LIU LG, et al. Early application of low dose rituximab in ABO incompatible kidney transplantation[J]. *Guangdong Med J*, 2017,38(19):3014-

3018. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.19.027.
- [30] 诸慧,周丰,金剑.56例利妥昔单抗不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2018,15(1):52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.01.013.
ZHU H, ZHOU F, JIN J. Literature analysis of 56 cases of adverse reactions induced by rituximab[J]. Chin J Pharmacovigil, 2018,15(1):52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.01.013.
- [31] 徐江峰,张颂,王兰欣.抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白的药理毒理学及其临床研究[J].中国生物制品学杂志,2019,32(8):934-939.
XU JF, ZHANG S, WANG LX. Pharmacological toxicology and clinical studies of anti-thymocyte globulin and anti-lymphocyte globulin[J]. Chin J Biol, 2019,32(8):934-939.
- [32] 朱阳敏.猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的疗效及安全性比较[D].北京:中国医学科学院北京协和医学院,2020.
- [33] 闫晓冬,林俊,张健,等.抗胸腺细胞球蛋白对再次肾移植受者尸体供肾移植免疫诱导的临床有效性和安全性[J].解放军医学杂志,2021,46(2):136-141. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.02.05.
YAN XD, LIN J, ZHANG J, et al. Clinical efficacy and safety of antithymocyte globulin prophylaxis for graft recipients in deceased donor kidney re-transplantation[J]. Med J Chin PLA, 2021,46(2):136-141. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.02.05.
- [34] KIM SJ, RHU J, YOO H, et al. Outcome comparison between low-dose rabbit anti-thymocyte globulin and basiliximab in low-risk living donor kidney transplantation[J]. J Clin Med, 2020,9(5):1320. DOI: 10.3390/jcm9051320.
- [35] NAFAR M, DALILI N, POOR-REZA-GHOLI F, et al. The appropriate dose of thymoglobulin induction therapy in kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2017,31(6):e12977. DOI: 10.1111/ctr.12977.
- [36] ALI H, SOLIMAN KM, SHAHEEN I, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a Meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2020,52(4):791-802. DOI: 10.1007/s11255-020-02418-w.
- [37] WANG K, XU X, FAN M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(3):684-693. DOI: 10.1007/s10157-017-1480-z.
- [38] PILCH NA, TABER DJ, MOUSSA O, et al. Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation[J]. Ann Surg, 2014,259(5):888-893. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000496.
- [39] HWANG SD, LEE JH, LEE SW, et al. Efficacy and safety of induction therapy in kidney transplantation: a network Meta-analysis[J]. Transplant Proc, 2018,50(4):987-992. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.022.
- [40] MORGAN RD, O'CALLAGHAN JM, KNIGHT SR, et al. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and Meta-analysis[J]. Transplantation, 2012,93(12):1179-1188. DOI: 10.1097/TP.0b013e318257ad41.
- [41] HILL P, CROSS NB, BARNETT AN, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017,1(1):CD004759. DOI: 10.1002/14651858.CD004759.pub2.
- [42] THOMAS PG, WOODSIDE KJ, LAPPIN JA, et al. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation[J]. Transplantation, 2007,83(11):1509-1512. DOI: 10.1097/01.tp.0000263344.53000.a1.
- [43] CIANCIO G, GAYNOR JJ, GUERRA G, et al. Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results[J]. Transplantation, 2014,97(11):1128-1138. DOI: 10.1097/01.TP.0000441089.39840.66.
- [44] HAO WJ, ZONG HT, CUI YS, et al. The efficacy and safety of alemtuzumab and daclizumab versus antithymocyte globulin during organ transplantation: a Meta-analysis[J]. Transplant Proc, 2012,44(10):2955-2960. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.085.
- [45] SCHADDE E, D'ALESSANDRO AM, KNECHTLE SJ, et al. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death[J]. Transpl Int, 2008,21(7):625-636. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00642.x.

(收稿日期:2021-07-16)

(本文编辑:方引超 鄂加佳)

肾移植免疫诱导方案临床应用进展

何龙 王博谦

【摘要】 随着免疫抑制剂的发展和免疫抑制方案的优化，肾移植受者和移植物的存活率显著提高，术后急性排斥反应发生率和移植物功能延迟恢复发生率也明显降低。但是标准的三联免疫抑制方案（钙调磷酸酶抑制剂+抗代谢药物+糖皮质激素）仍无法有效控制移植肾排斥反应，因此提出在移植前进行免疫诱导方案。免疫诱导治疗可推迟钙调磷酸酶抑制剂的应用时间，降低其使用剂量，减少术后短期急性排斥反应的发生，改善受者中远期预后。本文将从单克隆抗体为主的免疫诱导方案、多克隆抗体为主的免疫诱导方案以及间充质干细胞为主的免疫诱导方案进行探讨，以期优化肾移植选择免疫诱导方案提供参考。

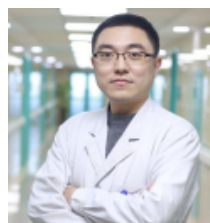
【关键词】 肾移植；免疫诱导；免疫抑制剂；利妥昔单抗；巴利昔单抗；阿仑单抗；抗胸腺细胞球蛋白；间充质干细胞

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 06-0006-05

Clinical application progress of immune induction regimen for kidney transplantation He Long, Wang Boqian. *Organ Transplantation Center, Northern Theater Command General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Shenyang 110000, China*
Corresponding author: He Long, Email: helongyh@vip.qq.com

【Abstract】 With the development of immunosuppressants and optimization of immunosuppressive regimens, the survival rates of kidney transplant recipients and grafts have been significantly increased, whereas the incidence of acute rejection and delayed graft function have also been significantly reduced. However, the standard triple immunosuppressive regimen (calcineurin inhibitor+antimetabolite+glucocorticoid) still cannot effectively control the rejection of transplant kidney. Consequently, immune induction before transplantation has been proposed. Immune induction therapy may delay the application time and reduce the dosage of calcineurin inhibitor, lower the incidence of short-term acute rejection after operation, and improve the middle- and long-term prognosis of the recipients. In this article, research progresses on monoclonal antibody-based immune induction regimen, polyclonal antibody-based immune induction regimen and mesenchymal stem cell-based immune induction regime were investigated, aiming to provide reference for optimizing the immune induction regime for kidney transplantation.

【Key words】 Kidney transplantation; Immune induction; Immunosuppressant; Rituximab; Basiliximab; Alemtuzumab; Antithymocyte globulin; Mesenchymal stem cell



作者简介:何龙, 副主任医师, 医学博士后, 硕士研究生导师。现任中国人民解放军北部战区总医院器官移植中心副主任。兼任中国医疗保健国际交流促进会器官移植学分会委员、全军器官移植学会委员、中华医学会器官移植学分会青年委员、辽宁省医学会器官移植学分会委员。兼任《器官移植》杂志通讯编委。主持国家及省部级科研基金7项, 在国内外杂志发表学术论文40余篇, 主编专著3部, 拥有国家专利3项。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.006

基金项目: 辽宁省民生科技计划 (2021JH2/10300089)

作者单位: 110000 沈阳, 中国人民解放军北部战区总医院器官移植中心

通信作者: 何龙, Email: helongyh@vip.qq.com

肾移植是终末期肾病的有效替代治疗方法,随着肾移植手术技术的完善,移植肾存活率逐渐提高^[1]。据文献报道,急性排斥反应的发生可降低移植肾的存活率,严重时可对受者生命构成威胁^[2]。肾移植术后免疫抑制治疗效果是肾移植成败的关键,但想达到理想的免疫抑制效果并不容易,一方面要有效控制排斥反应的发生,另一方面又要合理减少钙调磷酸酶抑制剂的用量,尽量降低其肾毒性。近年来,随着免疫诱导方案的应用,肾移植术后移植功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)和急性排斥反应的发生率逐渐降低。术后早期抗原数量多,且免疫应答激烈,是移植肾发生排斥反应的高危阶段。为有效提高移植肾的存活率,临床医师一直在进行免疫抑制方案的探索。目前,肾移植免疫抑制治疗方案主要有以下 3 种:术前免疫诱导方案、术后长期的基础剂量维持方案、术中及术后出现排斥反应时的强效抑制方案。

免疫诱导是指在肾移植术前或术中应用强效免疫抑制剂,作用于体液免疫和细胞免疫途径,避免或降低自身免疫应答,从而阻断或减少移植肾急性排斥反应的发生,并达到减少移植术后基础免疫抑制剂维持剂量及推迟给药时间的目的。研究者们自 20 世纪 80 年代末开始探索免疫诱导在器官移植领域的应用情况,根据免疫诱导药物的使用剂量,分为了低剂量诱导期、过渡期和高剂量诱导期。目前普遍认为免疫诱导方案的应用,可使肾移植术后 DGF 和急性排斥反应的发生率明显降低。21 世纪初,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)推荐将免疫诱导方案在肾移植中应用,并制定了相应的指南,免疫诱导药物因此在肾移植中得到广泛应用。随着免疫诱导方案的应用,免疫诱导药物发展迅速,其中单克隆抗体如白细胞介素-2 受体拮抗剂(interleukin-2 receptor antagonist, IL-2RA)和多克隆抗体如抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)临床应用较为广泛。本文从不同免疫诱导方案在肾移植中的应用情况做一探讨,以期优化选择免疫诱导方案提供参考。

1 单克隆抗体为主的免疫诱导方案

单克隆抗体由单一 B 淋巴细胞克隆产生,仅针对某一特定抗原表面的抗体,通常采用杂交瘤技术来制备,具有高度均一性^[3]。1986 年,鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体(CD3 单抗)被批准用于

人类预防肾、心脏和肝移植排斥反应,这是单克隆抗体首次应用于器官移植领域^[4]。

随着时间的发展,利妥昔单抗、巴利昔单抗、阿伦单抗、艾库珠单抗等相继应用于肾移植免疫诱导,并取得了一定的效果。巴利昔单抗主要作用于 T 淋巴细胞表面的 CD25,从而阻断 T 淋巴细胞的增殖过程。有研究报道,使用巴利昔单抗进行肾移植免疫诱导治疗可降低感染的发生率,尤其是尿路感染和特定病毒感染^[5]。利妥昔单抗是一种 CD20 单抗,主要作用于 B 淋巴细胞,在不同疾病中,其药效及血药浓度差异较大^[6-7]。2019 年,方佳丽等^[8]研究了利妥昔单抗联合 ATG 在高致敏肾移植受者中的免疫诱导情况,结果发现高致敏受者肾移植术后排斥反应、移植肾失功发生率较正常受者无明显变化,证明利妥昔单抗联合 ATG 在高致敏受者中安全有效。一项单剂利妥昔单抗的研究显示,肾移植受者接受利妥昔单抗治疗 3 d 后,体内 B 淋巴细胞被清除,1 年内 B 淋巴细胞仍偏低,利妥昔单抗对 B 淋巴细胞的清除作用在 2 年内仍存在^[9]。也有研究报道,利妥昔单抗可以降低高致敏肾移植受者急性排斥反应的发生率^[10];利妥昔单抗联合 ATG 能降低高致敏肾移植受者术后急性排斥反应的发生率^[11],提高移植肾存活率^[12]。

随着单克隆抗体在肾移植中的应用,药物的安全性成为了移植科医师考虑的重点。2020 年, Florescu 等^[13]对比了阿伦单抗与巴利昔单抗免疫诱导后机会性感染的发生情况,结果发现两组受者巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)的短期感染风险不同。而 Hanaway 等^[14]报道使用阿伦单抗与巴利昔单抗进行免疫诱导的肾移植受者术后感染率相似。类似的研究发现,使用阿伦单抗和巴利昔单抗进行免疫诱导的受者 BK 病毒感染率差异无统计学意义^[15]。Descourrouez 等^[16]研究报道,使用阿伦单抗进行免疫诱导的肾移植受者术后 1 年 CMV 感染率为 6.2%,术后 5 年 CMV 感染率为 38.0%。总之,单克隆抗体在肾移植免疫诱导中安全有效。

2 多克隆抗体为主的免疫诱导方案

多克隆抗体是由多种抗原决定簇刺激机体,相应地产生各种各样单克隆抗体的混合,以 ATG 为代表。ATG 是一种 T 淋巴细胞耗竭剂,可以通过识别 T 淋巴细胞表面的 CD25,清除体内多部位存在的 T 淋巴细胞,广泛应用于肾移植免疫诱导治疗。有研究报道,

ATG 可改善移植物缺血 - 再灌注损伤, 降低 DGF 的发生率^[17]。也有研究者认为使用 ATG 进行免疫诱导是减少肾移植术后 DGF 的重要手段之一^[18]。有研究报道, ATG 可延迟器官移植受者钙调磷酸酶抑制剂的使用时间, 但必须同时平衡不良反应的发生风险^[19]。20 世纪 90 年代至 21 世纪初, ATG 的使用剂量较高, 随之并发症发生率也相对较高, 此后临床使用剂量逐渐降低。使用 ATG 进行免疫诱导治疗可导致受者 CMV 感染率增高, 但不增加移植后淋巴组织增生性疾病或肿瘤的发生风险 (总剂量 $\leq 6 \text{ mg/kg}$)^[20-21]。鉴于供者管理、供器官质量、受者风险状况和免疫抑制方案等方面差异, 单一干预措施对受者预后的影响不同。尚无证据表明, 与 IL-2RA 相比, ATG 在预防低风险受者 DGF 方面作用更显著。但有研究表明, 从手术开始使用 ATG 进行免疫诱导, 可以减少高致敏肾移植受者术后急性排斥反应的发生^[22]。2019 年, Qiu 等^[23] 回顾性分析采用 ATG 或 IL-2RA 进行诱导治疗的 188 例中国活体肾移植受者的资料, 比较两组新生供者特异性抗体 (*de novo* donor specific antibody, dnDSA) 的发生率、移植物存活率和受者感染率。结果发现两组急性排斥反应和 dnDSA 发生率差异无统计学意义, 表明在中国高致敏活体肾移植受者中, ATG 可能是一种安全有效的免疫诱导药物。有中心将低风险患者术前定义为供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 阴性, 而不管群体反应性抗体如何, 因为发现在没有 DSA 的情况下, 群体反应性抗体不影响移植结果^[23], 无论预存 DSA 还是 dnDSA, 都是发生抗体介导的排斥反应和移植物衰竭的重要危险因素^[24]。

ATG 可降低肾移植术后急性排斥反应的发生率, 提高移植肾存活率, 减少他克莫司或环孢素的基础免疫维持剂量, 降低移植肾的不良反应发生率, 但较大剂量 ATG 可能增加肾移植受者术后感染率, 甚至威胁受者生命安全^[25]。目前仍需要大样本、多中心研究进一步明确不同免疫诱导药物在肾移植免疫诱导中的应用价值, 做到个体化精确治疗, 避免药物不良反应及术后感染。

3 间充质干细胞为主的免疫诱导方案

间充质干细胞具有显著的抗炎、组织修复和免疫调节特性, 可应用于肾移植免疫诱导治疗^[26-28]。间充质干细胞作为多能祖细胞具有多种功能: 分泌多种生

长因子, 如胰岛素样生长因子 1 和血管内皮生长因子, 减轻肾脏炎症反应, 从而改善缺血 - 再灌注损伤^[29-30]; 抑制 T 淋巴细胞增殖, 调节 B 淋巴细胞功能, 抑制自然杀伤细胞毒性作用^[31-33]; 抑制同种异体移植排斥反应和炎症反应^[34-35]; 抗纤维化和再生治疗^[36]。

2021 年, Zhao 等^[37] 探讨了间充质干细胞在肾移植免疫诱导中的应用效果, 发现使用间充质干细胞进行免疫诱导治疗可减少钙调磷酸酶抑制剂的剂量, 且不影响排斥反应发生率、DGF 发生率及移植物存活率, 表明间充质干细胞在肾移植免疫诱导中安全可行。尽管人类白细胞抗原在静息状态下表达较低, 且具有固有的免疫抑制特性, 但有研究发现间充质干细胞与受者免疫反应的发生风险相关, 可诱导 DSA 的产生^[38]。2011 年, Perico 等^[39] 尝试将间充质干细胞应用于肾移植急性肾损伤的治疗, 2 例肾移植受者在术后 7 d 进行间充质干细胞输注, 输注后 7~14 d 都经历了短暂的血清肌酐升高, 移植肾活组织检查发现间充质干细胞 CD44、CD105 双阳性, 随访期间移植物功能正常。该团队的后续动物模型研究发现, 移植后输注间充质干细胞可导致早期移植物功能障碍, 而移植前输注间充质干细胞可升高移植物存活率, 可能由于术后输注的间充质干细胞随移植性炎症刺激进入肾脏, 变成促炎型细胞而不是免疫调节型细胞^[40]。总之, 短期随访数据表明, 间充质干细胞在肾移植受者免疫诱导治疗中是安全可行的, 可减少免疫抑制剂剂量。

4 小结与展望

随着肾移植的开展, 免疫抑制剂的发展也是日新月异, 在造福肾移植受者的同时也伴随着挑战, 使用最少种类和剂量的药物使移植肾长期带功存活的难题亟待解决。目前, 免疫诱导药物的使用和方案仍存在争议, 但随着研究及应用方案的进一步成熟, 免疫诱导方案已然成为移植领域不可或缺的部分。免疫诱导可以降低 DGF 和急性排斥反应的发生率, 应进一步明确不同免疫诱导药物在肾移植免疫诱导中的应用价值, 做到个体化精确治疗, 进一步延长肾移植受者和移植肾的存活时间, 减少免疫抑制剂的使用种类和剂量, 降低药物的不良反应和并发症的发生率。

参考文献:

- [1] GOLSHAYAN D, PASCUAL M. Burden of end-stage renal disease and evolving challenges in kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2019,32(9):889-891. DOI:

- 10.1111/tri.13490.
- [2] NAGARAJAN M, RAMANATHAN S, DHANAPRIYA J, et al. Impact of acute kidney injury on renal allograft survival[J]. *Ren Fail*, 2017,39(1):40-44. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1244076.
- [3] POSNER J, BARRINGTON P, BRIER T, et al. Monoclonal antibodies: past, present and future[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019,260:81-141. DOI: 10.1007/164_2019_323.
- [4] NELSON PN, REYNOLDS GM, WALDRON EE, et al. Monoclonal antibodies[J]. *Mol Pathol*, 2000,53(3):111-117. DOI: 10.1136/mp.53.3.111.
- [5] 李聪然, 石炳毅, 蔡明, 等. 巴利昔单抗对肾移植排斥反应及移植物存活影响的 Meta 分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2009,34(8):1012-1015. DOI:10.3321/j.issn:0577-7402.2009.08.025.
- LI CR, SHI BY, CAI M, et al. Meta-analysis of the effect of basiliximab on renal graft rejection and survival[J]. *Med J Chin PLA*, 2009,34(8):1012-1015. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2009.08.025.
- [6] WANG X, DU W, ZHANG X, et al. The influence of different disease states on rituximab pharmacokinetics[J]. *Curr Drug Metab*, 2020,21(12):938-946. DOI: 10.2174/1389200221666200719004035.
- [7] OOMEN I, NASSAR-SHEIKH RASHID A, BOUTS AHM, et al. Anti-rituximab antibodies affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of rituximab in children with immune-mediated diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, [Epub ahead of print].
- [8] 方佳丽, 陈正, 郭予和, 等. 利妥昔单抗联合 ATG 作为高致敏肾移植受者免疫诱导方案的安全性及有效性 [J]. *中华医学杂志*, 2019,99(16):1232-1236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.008.
- FANG JL, CHEN Z, GUO YH, et al. Clinical efficacy and safety of combined induction therapy with rituximab and ATG in highly sensitized kidney transplant recipients[J]. *Nat Med J China*, 2019,99(16):1232-1236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.008.
- [9] GENBERG H, HANSSON A, WERNERSON A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2007,84(12 Suppl): S33-S36. DOI: 10.1097/01.tp.0000296122.19026.0f.
- [10] SINANGIL A, UCAR ZA, KOC Y, et al. Outcome of desensitization therapy in immunologically high-risk kidney transplantation: single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(7):2268-2273. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.068.
- [11] PARAJULI S, MANDELBROT DA, MUTH B, et al. Rituximab and monitoring strategies for late antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2017,3(12):e227. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000746.
- [12] JOOSTEN I, BAAS MC, KAMBUROVA EG, et al. Anti-B cell therapy with rituximab as induction therapy in renal transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2014,31(4):207-209. DOI: 10.1016/j.trim.2014.09.011.
- [13] FLORESCU DF, SEAMAN JA, KALIL AC, et al. Opportunistic infections after induction with alemtuzumab or basiliximab: a 3-year kidney transplantation experience[J]. *Transplant Proc*, 2021,53(3):1058-1063. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.08.025.
- [14] HANAWAY MJ, WOODLE ES, MULGAONKAR S, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(20):1909-1919. DOI: 10.1056/NEJMoa1009546.
- [15] HERTIG A, ZUCKERMANN A. Rabbit antithymocyte globulin induction and risk of post-transplant lymphoproliferative disease in adult and pediatric solid organ transplantation: an update[J]. *Transpl Immunol*, 2015,32(3):179-187. DOI: 10.1016/j.trim.2015.04.003.
- [16] DESCOUROUEZ JL, JORGENSON MR, PARAJULI S, et al. Alemtuzumab induction for retransplantation after primary transplant with alemtuzumab induction[J]. *Clin Nephrol*, 2020,93(2):77-84. DOI: 10.5414/CN109934.
- [17] SABAH TK, KHALID U, ILHAM MA, et al. Induction with ATG in DCD kidney transplantation; efficacy and relation of dose and cell markers on delayed graft function and renal function[J]. *Transpl Immunol*, 2021,66:101388. DOI: 10.1016/j.trim.2021.101388.
- [18] GUIRADO L. Does rabbit antithymocyte globulin (thymoglobuline®) have a role in avoiding delayed graft function in the modern era of kidney transplantation? [J]. *J Transplant*, 2018:4524837. DOI: 10.1155/2018/4524837.
- [19] RUAN V, CZER LS, AWAD M, et al. Use of anti-thymocyte globulin for induction therapy in cardiac transplantation: a review[J]. *Transplant Proc*, 2017,49(2):253-259. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.034.
- [20] KOYAWALA N, SILBER JH, ROSENBAUM PR, et al. Comparing outcomes between antibody induction therapies in kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(7):2188-2200. DOI: 10.1681/ASN.2016070768.
- [21] CREMASCHI L, VON VERSEN R, BENZING T, et al. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab after kidney transplantation: a health economic analysis from a German perspective[J]. *Transpl Int*, 2017,30(10):1011-1019. DOI: 10.1111/

- tri.12991.
- [22] LEE KW, PARK JB, CHO CW, et al. The impact of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibody rebound on the risk of antibody mediated rejection in sensitized kidney transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2017,22:166-176. DOI: 10.12659/aot.902266.
- [23] QIU J, LI J, CHEN G, et al. Induction therapy with thymoglobulin or interleukin-2 receptor antagonist for Chinese recipients of living donor renal transplantation: a retrospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2019,20(1):101. DOI: 10.1186/s12882-019-1293-2.
- [24] ZHANG R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018,13(1):182-192. DOI: 10.2215/CJN.00700117.
- [25] LEE H, LEE S, JEON JS, et al. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy in low-risk kidney transplant recipients: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2018,50(5):1285-1288. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.088.
- [26] SAIDI RF, MOGHADASALI R, SHEKARCHIAN S. Utilization of mesenchymal stem cells in kidney transplantation: from bench to bedside[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2019,13(4):213-224.
- [27] WANG X, YANG C, HU L, et al. Tolerance induction with donor hematopoietic stem cell infusion in kidney transplantation: a single-center experience in China with a 10-year follow-up[J]. *Ann Transl Med*, 2020,8(21):1378. DOI: 10.21037/atm-20-2502a.
- [28] PERICO N, CASIRAGHI F, TODESCHINI M, et al. Long-term clinical and immunological profile of kidney transplant patients given mesenchymal stromal cell immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018,9:1359. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01359.
- [29] HAFEZEH L, CHANGIZI-ASHTIYANI S, GHASEMI F, et al. Stem cell therapy ameliorates ischemia-reperfusion induced kidney injury after 24 hours reperfusion[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2019,13(6):380-388.
- [30] ZILBERMAN-ITSKOVICH S, ABU-HAMAD R, ZARURA R, et al. Human mesenchymal stromal cells ameliorate complement induced inflammatory cascade and improve renal functions in a rat model of ischemia-reperfusion induced acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2019,14(9):e0222354. DOI: 10.1371/journal.pone.0222354.
- [31] VOLAREVIC V, GAZDIC M, SIMOVIC MARKOVIC B, et al. Mesenchymal stem cell-derived factors: immuno-modulatory effects and therapeutic potential[J]. *Biofactors*, 2017,43(5):633-644. DOI: 10.1002/biof.1374.
- [32] SONG N, SCHOLTEMEIJER M, SHAH K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020,41(9):653-664. DOI: 10.1016/j.tips.2020.06.009.
- [33] NAJAR M, FAYYAD-KAZAN M, MERIMI M, et al. Mesenchymal stromal cells and natural killer cells: a complex story of love and hate[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019,14(1):14-21. DOI: 10.2174/1574888X13666180912125736.
- [34] GUGJOO MB, HUSSAIN S, AMARPAL, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immuno-modulatory and anti-inflammatory mechanisms in immune and allergic disorders[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2020,14(1):3-14. DOI: 10.2174/1872213X14666200130100236.
- [35] DEBOSSCHERE Y, DEPUYDT E, PAUWELYN G, et al. Safety and immunomodulatory properties of equine peripheral blood-derived mesenchymal stem cells in healthy cats[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2020,227:110083. DOI: 10.1016/j.vetimm.2020.110083.
- [36] 王妮尔, 史明霞. 间充质干细胞旁分泌作用的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2021,37(13):1651-1654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.13.001.
- WANG TE, SHI MX. Research advance in paracrine role of mesenchymal stem cells[J]. *J Pract Med*, 2021, 37(13):1651-1654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.13.001.
- [37] ZHAO L, HU C, HAN F, et al. Induction therapy with mesenchymal stromal cells in kidney transplantation: a Meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):158. DOI: 10.1186/s13287-021-02219-7.
- [38] SANABRIA-DE LA TORRE R, QUIÑONES-VICO MI, FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ A, et al. Alloreactive immune response associated to human mesenchymal stromal cells treatment: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2021,10(13):2991. DOI: 10.3390/jcm10132991.
- [39] PERICO N, CASIRAGHI F, INTRONA M, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(2):412-422. DOI: 10.2215/CJN.04950610.
- [40] CASIRAGHI F, AZZOLLINI N, TODESCHINI M, et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012,12(9):2373-2383. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04115.x.

(收稿日期: 2021-08-18)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)

· 述评 ·

肾移植排斥反应免疫风险评估与监测

郑瑾 薛武军

【摘要】 肾移植是终末期肾衰竭最有效的治疗方法。虽然目前移植肾早期存活率及功能恢复都得到了很大的提高,但是移植肾长期存活仍有待改善。免疫因素所引发的抗体介导的排斥反应(AMR)及T细胞介导的排斥反应(TCMR)仍是导致移植肾衰竭的最主要因素。本文对肾移植受者等待移植期间、肾移植术前和术后3个阶段的免疫风险评估及监测内容进行了综述,通过对肾移植术前受者体内预存人类白细胞抗原(HLA)抗体和非HLA抗体、HLA匹配、淋巴细胞毒交叉配型、免疫记忆细胞等的评估,对肾移植术后受者进行移植肾程序性活组织检查,HLA抗体和非HLA抗体及供者来源性细胞游离DNA(dd-cfDNA)的监测,制定个体化免疫抑制治疗及监测方案,预防排斥反应发生,及时发现和诊断排斥反应,根据免疫监测结果避免无效治疗或过度治疗,从而优化移植肾长期存活。

【关键词】 肾移植;排斥反应;免疫风险评估;免疫监测;抗体介导的排斥反应(AMR);T细胞介导的排斥反应(TCMR);供者来源性细胞游离DNA(dd-cfDNA);群体反应性抗体

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2021)06-0002-08

Assessment and monitoring of immune risk of kidney transplantation rejection Zheng Jin, Xue Wujun. Department of Kidney Transplantation, Nephropathy Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Xue Wujun, Email: xwujun16@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Kidney transplantation is the most efficacious treatment for end-stage renal failure. Although the short-term survival and functional recovery of the kidney graft have been significantly improved, the long-term survival of the kidney graft remains to be enhanced. Antibody-mediated rejection (AMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) caused by immune factors are still the most critical causes of kidney graft failure. In this article, the immune risk assessment and monitoring of kidney transplant recipients during the awaiting period, before and after kidney transplantation were reviewed. Through the evaluation of preexisting human leukocyte antigen (HLA) antibodies and non-HLA antibodies, HLA matching, lymphocytotoxicity cross-matching and immune memory cells in the recipients before kidney transplantation, programmed biopsy of the kidney graft of the recipients after kidney transplantation and monitoring of HLA antibodies, non-HLA antibodies and donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA), individualized immunosuppressive treatment and monitoring regimes could be established, and the incidence of rejection could be prevented, timely detected and diagnosed. According to the immune monitoring results, ineffective treatment or over-treatment could be avoided, thereby improving the long-term survival of kidney graft.

【Key words】 Kidney transplantation; Rejection; Immune risk assessment; Immune monitoring; Antibody-mediated rejection (AMR); T cell-mediated rejection (TCMR); Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA); Panel reactive antibody

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.002

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81670682)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院肾病医院肾移植科

作者简介: 郑瑾,女,1973年生,博士,研究员,研究方向为器官移植,Email: jzheng@xjtu.edu.cn

通信作者: 薛武军,Email: xwujun16@xjtu.edu.cn



作者简介:薛武军,一级主任医师,二级教授,博士研究生导师,长期致力于器官移植的临床和基础研究工作。现任西安交通大学器官移植研究所所长、第一附属医院肾脏病医院院长,兼任中华医学会器官移植学分会候任主任委员、中国人体器官捐献与移植委员会委员、《器官移植》杂志副总编辑。被评为国家重点学科带头人、陕西省“三秦学者”、西安交通大学“领军学者”。入选国家“百千万人才工程”第一层次,为国家突出贡献中青年专家,享受国务院有突出贡献专家特殊政府津贴。获得国家科技进步奖二等奖。

肾移植是终末期肾衰竭最有效的治疗方法。虽然目前移植肾早期存活率及功能恢复都得到了很大的提高,但是长期存活率仍有待改善。导致移植肾衰竭的常见因素包括:同种异体免疫导致的排斥反应,免疫抑制剂毒性作用导致的间质病变以及移植物肾病复发或新发肾病。其中免疫因素导致的抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)及T细胞介导的排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)仍是移植肾衰竭的最主要因素^[1-2]。免疫风险评估与监测不仅是肾移植成功的关键,也是术后个体化免疫抑制治疗的关键。本文对肾移植受者术前及术后排斥反应免疫风险评估与监测进行阐述。

1 肾移植免疫风险评估及监测的重要性

精准的免疫风险评估不仅是肾移植成功的关键,也是肾移植术后受者个体化管理的关键。其作用主要体现在制定和规划致敏受者脱敏治疗方案、免疫诱导方案、维持治疗方案、术后免疫状态监测内容及监测频率。根据免疫风险评估结果,对肾移植等待者进行分层监测,有利于肾移植术后受者进行个体化免疫抑制治疗及免疫监测,及时发现排斥反应。除此之外,还可以根据免疫监测结果避免无效治疗或过度治疗,从而优化移植肾长期存活^[3]。

2 肾移植免疫风险评估及监测内容

2.1 等待肾移植期间的免疫风险评估

肾移植等待者体内可能引发术后移植物排斥反应风险的抗体包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体和非HLA抗体。另外,肾移植受者术前血清CD30水平及B细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)水平的高低和术后早期排斥反应也有着密切的关系。因此,在等待移植期间对患者体内免疫分子进行评估至关重要。

2.1.1 HLA 抗体 体内存在HLA抗体的患者被认为

处于致敏状态,尤其是存在高水平供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)的患者。目前普遍认可的标准以群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)为依据,其中PRA>20%为致敏,PRA>80%为高致敏。2009年美国器官资源共享网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)开始采用校准PRA(calculated PRA, cPRA)来评估受者的致敏程度。cPRA是针对目标人群的HLA频率,计算供者HLA不能被致敏受者接受的百分比^[4]。美国器官获取和移植网络(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)把高致敏定义为cPRA达到98%~100%^[5]。欧洲移植肾脏分配系统自1980年开始采用虚拟PRA(virtual PRA, vPRA),其计算方式近似于cPRA^[6]。研究发现,vPRA和肾移植等待者峰值PRA(peak PRA, pPRA)均为评估移植物致敏作用和预测移植物长期生存提供了可靠的方法^[7]。预存DSA(preformed DSA, pfDSA)的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)值越高,移植术后发生AMR的风险越高^[8]。

2.1.2 非HLA抗体 非HLA抗体主要包括次要组织相容性复合体抗体,如主要组织相容性复合体I类链相关蛋白A(major histocompatibility complex class I-related chain A, MICA)抗体、谷胱甘肽S-转移酶T1(glutathione-S-transferase T1, GSTT1)抗体和抗自身组织抗原抗体,如血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)抗体、蛋白激酶Cζ(protein kinase C zeta, PRKCZ)抗体等^[9]。研究发现,对非HLA抗体水平高的患者术前进行脱敏处理,可以减少围手术期并发症的发生^[10]。

2.2 肾移植手术前免疫风险评估

供、受者HLA匹配程度,淋巴细胞毒交叉配型及受者体内是否存在针对移植肾的免疫记忆细胞是诱发移植物排斥反应的主要危险因素。

2.2.1 HLA 匹配 随着HLA高特异性分子分型方法和等位基因特异性抗HLA抗体的固相分析技术的出现,

组织配型技术也得到了迅速的发展。配型方法有以下几种: HLA 六抗原位点匹配 (HLA-A、B、DR)、基于交叉反应组的氨基酸残基匹配、基于 HLA 功能表位 (epitope) 的 HLA Matchmaker 匹配、基于抗原表位 (epitope) 的 PIRCHE 匹配、基于氨基酸表面静电势的静电匹配及基于 HLA 氨基酸序列的氨基酸序列匹配^[11]。目前国内常用的是 HLA 六抗原位点匹配和氨基酸残基匹配, 其余匹配方法由于需要 HLA 高特异性分子分型结果, 目前尚未被广泛采用。无论采用哪一种方法, 都是遵循少错配的原则。错配数越高, 术后发生移植物排斥反应的风险越高。研究报道, epilet 错配数越高, 肾移植术后 DSA 产生概率越大, 移植物存活率越低^[12-13]。供、受者 HLA II 类抗原位点 (DR、DQ) 的错配, 导致肾移植受者术后发生 AMR 和移植物丢失的概率增高, 说明了供、受者 DR 和 DQ 匹配的重要性^[14]。静电匹配是通过生物信息学方法, 预测 HLA 的结构, 计算氨基酸表面静电势, 定量分析两种 HLA 间的静电势差异, 来预测体液免疫反应^[15]。另外, HLA 的免疫原性, 也是导致移植物排斥反应的重要危险因素。研究发现, 虽然供、受者 HLA 错配数的增加与新生 DSA (*de novo* DSA, dnDSA) 之间存在很强的相关性, 但仍有部分患者, 尽管 HLA 错配数较低, 却仍旧出现 dnDSA。因此, 研究者又提出了产生 DSA 和非 DSA 的等位基因的独特错配和共享错配的观点, 具体机制还有待于进一步的研究验证^[16]。

2.2.2 淋巴细胞毒交叉配型 淋巴细胞毒交叉配型包括补体依赖淋巴细胞毒交叉配型试验 (complement-dependent cytotoxicity crossmatch, CDC-XM)、流式细胞交叉配型试验 (flow cytometry crossmatch, FCXM) 和基于 Luminex 技术的固相抗体筛选的方法^[17]。传统 CDC-XM 可以检测受者体内是否存在可以结合淋巴细胞表面 HLA 并且激活补体的抗体。然而, 此方法灵敏度不高, 对于低抗体滴度的 HLA 抗体容易出现假阴性, 对于存在自身抗体的血清会出现假阳性。FCXM 通过细胞表面标志物, 可以分别结合 T 细胞和 B 细胞的 HLA 抗体, 无论是否与补体结合。此方法灵敏度高于 CDC-XM, 但是对于体内存在自身抗体的受者也会出现假阳性。固相抗体筛选的方法是利用包被单一 HLA 的微球, 检测受者血清抗 HLA 抗体, 被称为单抗原珠 (single antigen bead, SAB) 检测, 灵敏度高。然而, 由于单一-抗原微球上包被的是变性

HLA, 因此此方法有可能导致假阳性结果^[18]。SAB 检测增强了 HLA 抗体检测能力, 虚拟交叉配型 (virtual crossmatch, VXM) 的概念逐渐被接受。VXM 的定义是一种基于受者同种抗体与供者 HLA 的免疫相容性评估。由于 VXM 增强了识别 DSA 的能力, 减少了不必要的交叉配型, 增加了高致敏患者找到交叉配型兼容供者的可能性, 因此在许多情况下 VXM 比 CDC-XM 或 FCXM 具有更显著的优势^[19]。

2.2.3 免疫记忆细胞 目前, 对肾移植受者体内免疫记忆细胞的临床评估还没有成熟的方法, 只能依赖于对受者潜在的同种异体免疫记忆事件的评估, 包括妊娠、输血、移植、支架植入手术等 HLA 致敏事件, 以及可能会增强已有的同种免疫记忆炎症反应事件, 如大的外科手术、感染、近期接种疫苗等。只有那些没有 HLA 致敏事件的受者是同种免疫记忆的低风险人群^[20]。对记忆性 B 细胞的检测目前还局限于实验室检测, 有以下 3 种方法: (1) 利用流式细胞术检测可以结合供者 HLA 的记忆性 B 细胞, 这种方法快速, 但是灵敏度低, 而且不能评价记忆性 B 细胞分泌抗体的能力; (2) 利用酶联免疫斑点试验 (enzyme-linked immunospot assay, ELISPOT) 检测可以分泌抗 HLA 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 的记忆性 B 细胞, 可检测记忆性 B 细胞分泌抗体的能力, 但是对于数量少的记忆性 B 细胞灵敏度低; (3) 利用 ELISPOT 或荧光斑点法 (Fluorospot) 技术检测分泌特异性抗 HLA IgG 的记忆性 B 细胞, 可检测特异性记忆性 B 细胞分泌抗体的能力, 但是实验过程复杂, 耗时且试剂费用昂贵^[11]。记忆性 T 细胞检测采用的方法包括 ELISPOT 和流式细胞术。ELISPOT 可以检测分泌抗 HLA 特异性干扰素 (interferon, IFN) - γ 的记忆性 T 细胞; 流式细胞术通过检测 T 细胞表面标志物来判定是否为记忆性 T 细胞, 但不能确定是否为供者 HLA 反应性记忆性 T 细胞。目前最有可能应用于临床的检测记忆性 T 细胞的方法是流式 HLA 四聚体技术, 将藻红蛋白标记的 HLA 四聚体和异硫氰酸荧光素标记的抗 CD8 抗体及淋巴细胞混合孵育, 最后利用流式细胞术检测出的双阳性细胞为特异性记忆性 T 细胞^[11]。

2.3 肾移植术后免疫状态监测

肾移植术后, 移植肾不仅存在被受者免疫系统排斥的风险, 还存在发生免疫抑制剂不良反应、感染、恶性肿瘤等风险。如何把握免疫抑制治疗的最佳状态,

持续的免疫监测发挥着关键作用。免疫监测是指对移植受者免疫系统针对移植物同种异体抗原的反应程度进行检测。监测内容主要涉及移植肾程序性活组织检查(活检)、免疫细胞、HLA 抗体及非 HLA 抗体、供者来源性细胞游离 DNA (donor-derived cell-free DNA, dd-cfDNA)、外泌体、基因组学等。

2.3.1 程序性活检 移植肾程序性活检在急性排斥反应、免疫抑制剂毒性损伤、病毒感染、原发或继发性肾小球疾病等术后并发症的诊断中发挥重要作用。研究表明,程序性活检有助于明确移植肾对免疫抑制治疗的反应,可早期干预肾移植受者的治疗,延长移植物的存活时间。同时,程序性活检在诊断亚临床排斥反应、轻度慢性移植肾病变以及高危受者术后移植肾状态等方面也具有非常重要的意义^[21-23]。程序性活检还可以鉴别由免疫因素和非免疫因素引起的慢性移植肾失功^[21]。然而,对于程序性活检是否在肾移植受者术后常规开展,还需要大规模、多中心、前瞻性的临床试验,以确定程序性活检的标准和最佳时机。

2.3.2 免疫细胞 在肾移植术后急性排斥反应中,免疫细胞亚群参与抗原识别、免疫调节、细胞毒效应等一系列免疫反应,并发挥了重要作用。T 细胞是免疫抑制剂作用的主要靶细胞,其数量和功能的变化亦反映了免疫抑制程度。研究发现,肾移植术后发生急性排斥反应时,CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,且在逆转后下降,表明监测机体 T 细胞亚群比例的变化情况,不仅对于急性排斥反应的诊断有一定临床意义,而且可以作为抗排斥反应治疗的疗效和预后判定的参考指标之一^[24]。目前,几种细胞疗法已经被引入肾移植受者的临床试验中。研究者探索了几种调节性免疫细胞在肾移植中的保护作用,包括调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、T 调节性 1 型细胞(T regulatory type 1 cell, Tr1)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和调节性巨噬细胞(regulatory macrophage, Mreg)^[25]。近年来,B 细胞在免疫调节中的重要作用已经确立。临床前研究表明,调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg)在动物模型中可以延长同种异体移植物的存活时间,并诱导 Treg,发挥免疫耐受的作用^[26]。这些研究表明,调节性免疫细胞在肾移植术后的免疫监测以及排斥反应治疗中具有重要的意义和较大的潜在应用价值。

2.3.3 HLA 抗体 肾移植术后受者体内产生的 HLA 抗体包括 DSA 和非 DSA。DSA 已经成为预测 AMR 的

一个确定的生物标志物^[27-28]。研究发现,DSA 或非 DSA 与移植物存活率较低、移植物功能较差和尿蛋白升高显著相关^[29]。肾移植术后 HLA 抗体的筛查对于受者术后免疫抑制方案的调整具有非常重要的指导作用。AMR 的发病机制不仅包括补体依赖的细胞毒作用,还包括非补体依赖的抗体介导的细胞毒作用、直接的内皮细胞激活和增殖途径。HLA 抗体特征如所针对的 HLA 类别、特异性、抗体强度、IgG 亚类别和补体结合能力等显著影响 AMR 的类型和机制。致敏受者体内 pfdSA 可诱发超急性排斥反应、加速急性排斥反应和早期活动性 AMR (active AMR, aAMR)。dnDSA 与晚期 AMR、慢性活动性 AMR (chronic active AMR, caAMR) 和移植肾肾小球病变相关。补体 C1q 结合的 DSA 与 aAMR、更严重的移植物损伤和早期移植物衰竭密切相关,而非 C1q 结合的 DSA 与亚临床 AMR 或 caAMR 和晚期移植物丢失相关^[30]。HLA 抗体不同的 IgG 亚型可通过 Fc 受体发挥激活补体和招募效应细胞的能力。补体结合的 IgG3 型 DSA 常与 aAMR 和严重的移植物损伤相关,而非补体结合的 IgG4 型 DSA 则与亚临床 AMR 或 caAMR 和移植肾肾小球病变相关^[31]。对 DSA 特征的深入了解有助于肾移植受者的免疫风险分层,也可以预测 AMR 的不同类型,并有望指导临床治疗方案以改善移植结果。

2.3.4 非 HLA 抗体 研究发现,在发生 AMR 过程中存在直接针对非 HLA 的抗体^[32]。常见的诱发 AMR 的非 HLA 抗体包括 MICA、GSTT1、AT1R 及 PRKCZ 抗体等。MICA 是在应激状态下由内皮细胞、上皮细胞等表达的一种应激标志物,作为自然杀伤(natural killer, NK)细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8⁺T 细胞表面的 NK 细胞活化受体的配体,能够激活细胞毒反应,增加移植物失功的风险^[33]。GSTT1 是催化还原型谷胱甘肽与多种亲电、疏水化合物结合的蛋白质超家族的成员,定位于细胞质,主要在肝脏和肾脏中表达。研究发现,41.7% 的 GSTT1 抗体阳性的肾移植受者发生急性排斥反应,GSTT1 抗体阳性是肾移植受者发生急性排斥反应的危险因素^[9,34]。AT1R 是表达于内皮细胞、足细胞表面的 G 蛋白耦联受体,可与血管紧张素 II 结合并调节水盐平衡及血压。AT1R 抗体定量超过 40 U/mL (阈值 4 倍)时极易发生 AMR。移植术前预存 AT1R 抗体也是术后发生排斥反应的危险因素之一^[35-36]。PRKCZ 是蛋白激酶 C

(protein kinase C, PKC) 家族的成员, 参与细胞增殖、分化和分泌等过程。术前预存的高浓度 PRKCZ 抗体会导致术后发生急性 AMR。术后 PRKCZ 抗体的 MFI 值超过阈值 4 倍的肾移植受者通常会发生 AMR^[37]。

2.3.5 供者来源性细胞游离 DNA 移植物严重损伤(主要是急性排斥反应导致的损伤)将导致部分细胞凋亡, 使大量游离 DNA 脱落到外周血中, 通过检测外周血中 dd-cfDNA 的含量, 可以预测移植物的损伤情况^[38-39]。其基本原理是通过二代测序技术测量受者和供者所有的细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA), 后续通过供、受者单核苷酸多态性的差异, 区分受者 cfDNA 和 dd-cfDNA。dd-cfDNA 含量占总 cfDNA 含量的比例即为最终结果。cfDNA 检测作为一种无创检测, 具有检测风险低、灵敏度高、能够多次实时监测等特点, 逐渐成为一种临床常规检测手段。由于 cfDNA 检测具有无创性, 还可以取代部分活检穿刺的诊断作用, 不少学者将其称之为液态活检。dd-cfDNA 联合 DSA 检测, 其阳性预测值显著上升, 能明确提示 AMR 的发生。

2.3.6 细胞外囊泡 细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 包括外泌体、细胞微泡和凋亡囊泡, 在先天性免疫系统和适应性免疫系统细胞之间的通信中发挥重要作用^[40]。近年来的研究表明, EV 通过将供者主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 抗原转移到受者抗原提呈细胞, 从而促进 T 细胞的同种异体免疫。另一方面, 强有力的间接证据表明 EV 和供者 MHC 的异位参与了同种异体移植免疫耐受^[41]。然而, EV 产生细胞的确切性质及其对排斥反应或免疫耐受的免疫影响机制仍不清楚。但是, 越来越多的证据表明移植物在血液和尿液中释放的 EV 所携带的蛋白质和信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 反映了排斥反应的性质和阶段^[42]。进一步验证 EV 作为排斥反应或免疫耐受的生物标志物, 可以避免侵入性活检的需要, 并有助于调整移植受者的免疫抑制治疗。

2.3.7 基因组学 微小核糖核酸 (micro RNA, miRNA, miR) 是一种小的非编码 RNA, 可以抑制其互补靶 mRNA 的翻译, 从而控制基因的表达。深入了解肾移植术后血细胞中 miRNA 的调控不仅可以发现潜在的生物标志物, 还可以加深对完全不同的病理过程及其进展所涉及的分子机制的理解。研究发现 miR-223-3p 在

移植肾功能稳定受者中的表达显著高于发生 AMR 和 TCMR 受者, miR-424-3p 在发生 TCMR 受者中的表达水平显著低于稳定受者和发生 AMR 受者, 而 miR-145-5p 在间质纤维化和肾小管萎缩 (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA) 组受者的表达水平显著低于其他各组^[43]。另一项研究发现, 与正常的肾移植受者相比, IFTA 受者 miR-148a 表达水平显著降低^[44]。Van Loon 等^[45] 在一项多中心、前瞻性临床研究中鉴定并验证了外周血 8 个基因表达谱试验, 该试验对于 AMR 具有良好的诊断准确性。8 个基因包括 CXC 趋化因子配体 (CXC chemokine ligand, CXCL) 10、IgG Fc 段受体 I A (Fc gamma receptor I A, FCGR1A)、IgG Fc 段受体 I B (Fc gamma receptor I B, FCGR1B)、鸟苷酸结合蛋白 (guanylate binding protein, GBP) 1、GBP4、白细胞介素 (interleukin, IL) -15、杀伤细胞凝集素样受体亚家族 C1 (killer cell lectin like receptor C1, KLRC1)、基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1), 其检测在移植术后 1 年内和 1 年后的移植物功能稳定时和移植物功能障碍时, 都保持了对 AMR 诊断的准确性。然而, 基因组学作为评价移植物免疫状态及功能的标志物, 还需要更大样本的前瞻性研究进一步评估和验证。

3 肾移植免疫风险评估容易混淆的主要术语

免疫风险评估涉及很多专业术语, 其中一些术语在文献交流中常常存在混淆和误用的现象。明确这些术语的概念并且正确地使用, 不仅有利于临床研究结果之间进行比较、归纳和总结, 也有利于促进相关实践指南的制订和改进。下面就免疫风险评估常见易混淆和误用的术语进行介绍。

3.1 抗体 MFI 抗体滴度

一些 MFI 值相对较高的 HLA 抗体通过稀释, MFI 值可能很快下降, 因此不属于高滴度抗体。目前, HLA 抗体 MFI 评估作为定量分析还没有得到美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的许可。

3.2 0%PRA 免疫幼稚状态

肾移植等待者可能通过妊娠或输血暴露于同种 HLA, 并对其产生应答, 但完全有可能在当前的血清中检测不到 HLA 抗体。因此, 没有检测到 HLA 抗体

并不意味着肾移植等待者未接触过 HLA。

3.3 可接受的 HLA 不匹配 免疫幼稚状态

肾移植等待者出现特异性 HLA 抗体时,使用“不可接受的 HLA”一词,以避免由于免疫记忆反应相关的风险而导致移植失败。一般认为,根据可接受抗原可以推断出受者对移植物 HLA 没有免疫记忆,或受者体内没有可接受 HLA 的特异性抗体。但是,在许多情况下 DSA MFI 值低于风险阈值并不意味着 HLA 抗体不存在,或受者未接触过这种 HLA。

3.4 移植前 DSA 滴度 移植后免疫记忆反应

通常认为移植术前 HLA 抗体的滴度可以用来预测术后免疫记忆反应的风险和强度。但是目前还没有有效的方法来确定低效价 HLA 抗体在移植后会持续保持低滴度抗体水平或出现迅速升高的抗体滴度水平。

3.5 体外补体结合活性 体内补体结合活性

补体激活很大程度上是高浓度 DSA 的结果。已经证明 C1q 的激活需要 IgG 六聚体聚集在细胞表面^[46]。然而,血清中 C1q⁻DSA⁺的患者经常会出现 C4d⁺ AMR,这表明 C1q 检测阴性并不意味着 DSA 不能在体内激活补体^[47]。因此,虽然研究发现 C1q⁺DSA⁺是移植物不良结局的潜在风险,但还需要更多的临床研究去考证。

3.6 抗原功能表位 抗原表位

epitope 是指抗体和抗原之间的完全接触区域,由 15~25 种氨基酸组成。eplet 是 epitope 的一部分,是由 2~5 个氨基酸组成的集群,是理论上构成抗体 Ig 可变区重链(CDR H3)的结合位点^[48]。目前,只有一部分 eplet 被证明具有抗原性。

4 小 结

精准的免疫风险评估与监测不仅是肾移植成功的关键,也是术后个体化免疫抑制治疗的关键。但是,目前对肾移植受者免疫风险评估仍然存在很多问题。对记忆性免疫细胞的临床评估尚无有效的方法,应用于临床评估免疫记忆细胞的方法还需进一步研发。另外,随着移植物存活时间的延长,TCMR 发生率逐渐降低,AMR 已经成为同种异体移植物长期预后的主要威胁。这一现象强调了 B 细胞免疫在免疫风险评估中的关键作用,也是未来免疫风险评估的重要内容。

参考文献:

- [1] ALI AA, ALMUKHTAR SE, ABD KH, et al. The causes and frequency of kidney allograft failure in a low-resource setting: observational data from Iraqi Kurdistan[J]. BMC Nephrol, 2021,22(1):272. DOI: 10.1186/s12882-021-02486-9.
- [2] MILLÁN O, ROVIRA J, GUIRADO L, et al. Advantages of plasmatic CXCL-10 as a prognostic and diagnostic biomarker for the risk of rejection and subclinical rejection in kidney transplantation[J]. Clin Immunol, 2021,229:108792. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108792.
- [3] CHOI J, CHANDRAKER A. Immunologic risk assessment and approach to immunosuppression regimen in kidney transplantation[J]. Clin Lab Med, 2019,39(4):643-656. DOI: 10.1016/j.cll.2019.07.010.
- [4] LAN JH, KADATZ M, CHANG DT, et al. Pretransplant calculated panel reactive antibody in the absence of donor-specific antibody and kidney allograft survival[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021,16(2):275-283. DOI: 10.2215/CJN.13640820.
- [5] KEITH DS, VRANIC GM. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016,11(4):684-693. DOI: 10.2215/CJN.05930615.
- [6] SÜSAL C, MORATH C. Virtual PRA replaces traditional PRA: small change but significantly more justice for sensitized patients[J]. Transpl Int, 2015,28(6):708-709. DOI: 10.1111/tri.12572.
- [7] HUBER L, LACHMANN N, NIEMANN M, et al. Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients[J]. Transpl Int, 2015,28(6):710-719. DOI: 10.1111/tri.12533.
- [8] MALHEIRO J, TAFULO S, DIAS L, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation[J]. Transpl Immunol, 2015,32(2):66-71. DOI: 10.1016/j.trim.2015.01.002.
- [9] ALVAREZ-MÁRQUEZ A, AGUILERA I, GENTIL MA, et al. Donor-specific antibodies against HLA, MICA, and GSTT1 in patients with allograft rejection and C4d deposition in renal biopsies[J]. Transplantation, 2009,87(1):94-99. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bd790.
- [10] BUTLER CL, HICKEY MJ, JIANG N, et al. Discovery of non-HLA antibodies associated with cardiac allograft rejection and development and validation of a non-HLA antigen multiplex panel: from bench to bedside[J]. Am J Transplant, 2020,20(10):2768-2780. DOI: 10.1111/ajt.15863.

- [11] TAMBUR AR, CAMPBELL P, CHONG AS, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2019 working group meeting report[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(10):2652-2668. DOI: 10.1111/ajt.15937.
- [12] SENEV A, COEMANS M, LERUT E, et al. Eplet mismatch load and de novo occurrence of donor-specific anti-HLA antibodies, rejection, and graft failure after kidney transplantation: an observational cohort study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(9):2193-2204. DOI: 10.1681/ASN.2020010019.
- [13] PHILOGENE MC, AMIN A, ZHOU S, et al. Eplet mismatch analysis and allograft outcome across racially diverse groups in a pediatric transplant cohort: a single-center analysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020,35(1):83-94. DOI: 10.1007/s00467-019-04344-1.
- [14] TAFULO S, MALHEIRO J, SANTOS S, et al. Degree of HLA class II eplet mismatch load improves prediction of antibody-mediated rejection in living donor kidney transplantation[J]. *Hum Immunol*, 2019,80(12):966-975. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.09.010.
- [15] MALLON DH, KLING C, ROBB M, et al. Predicting humoral alloimmunity from differences in donor and recipient HLA surface electrostatic potential[J]. *J Immunol*, 2018,201(12):3780-3792. DOI: 10.4049/jimmunol.1800683.
- [16] TAMBUR AR, MCDOWELL H, HOD-DVORAI R, et al. The quest to decipher HLA immunogenicity: telling friend from foe[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(10):2910-2925. DOI: 10.1111/ajt.15489.
- [17] ALTHAF MM, EL KOSSI M, JIN JK, et al. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: a comprehensive review[J]. *World J Transplant*, 2017,7(6):339-348. DOI: 10.5500/wjt.v7.i6.339.
- [18] KOEFOED-NIELSEN P, MØLLER BK. Donor-specific anti-HLA antibodies by solid phase immunoassays: advantages and technical concerns[J]. *Int Rev Immunol*, 2019,38(3):95-105. DOI: 10.1080/08830185.2018.1525367.
- [19] MORRIS AB, SULLIVAN HC, KRUMMEY SM, et al. Out with the old, in with the new: virtual versus physical crossmatching in the modern era[J]. *HLA*, 2019,94(6):471-481. DOI: 10.1111/tan.13693.
- [20] TAMBUR AR, CAMPBELL P, CLAAS FH, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 working group meeting report[J]. *Am J Transplant*, 2018,18(7):1604-1614. DOI: 10.1111/ajt.14752.
- [21] UBARA Y, KAWAGUCHI T, NAGASAWA T, et al. Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021,25(4):325-364. DOI: 10.1007/s10157-020-01986-6.
- [22] SCHINSTOCK CA, COSIO F, CHEUNG PASITPORN W, et al. The value of protocol biopsies to identify patients with de novo donor-specific antibody at high risk for allograft loss[J]. *Am J Transplant*, 2017,17(6):1574-1584. DOI: 10.1111/ajt.14161.
- [23] FU MS, LIM SJ, JALALONMUHALI M, et al. Clinical significance of renal allograft protocol biopsies: a single tertiary center experience in Malaysia[J]. *J Transplant*, 2019:9153875. DOI: 10.1155/2019/9153875.
- [24] MUCZYNSKI KA, LECA N, ANDERSON AE, et al. Multicolor flow cytometry and cytokine analysis provides enhanced information on kidney transplant biopsies[J]. *Kidney Int Rep*, 2018,3(4):956-969. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.02.012.
- [25] SAWITZKI B, HARDEN PN, REINKE P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials[J]. *Lancet*, 2020,395(10237):1627-1639. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30167-7.
- [26] BECKETT J, HESTER J, ISSA F, et al. Regulatory B cells in transplantation: roadmaps to clinic[J]. *Transpl Int*, 2020,33(11):1353-1368. DOI: 10.1111/tri.13706.
- [27] ZHANG R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018,13(1):182-192. DOI: 10.2215/CJN.00700117.
- [28] TIMOFEEVA OA. Donor-specific HLA antibodies as biomarkers of transplant rejection[J]. *Clin Lab Med*, 2019,39(1):45-60. DOI: 10.1016/j.cll.2018.10.007.
- [29] HOURMANT M, CESBRON-GAUTIER A, TERASAKI PI, et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005,16(9):2804-2812. DOI: 10.1681/ASN.2004121130.
- [30] MALHEIRO J, TAFULO S, DIAS L, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leukocyte antigen-incompatible kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2017,30(4):347-359. DOI: 10.1111/tri.12873.
- [31] LEFAUCHEUR C, VIGLIETTI D, BENTLEJEWSKI C, et al. IgG donor-specific anti-human HLA antibody subclasses and kidney allograft antibody-mediated injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(1):293-304. DOI: 10.1681/ASN.2014111120.

- [32] RAMPERSAD C, SHAW J, GIBSON IW, et al. Early antibody-mediated kidney transplant rejection associated with anti-vimentin antibodies: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,75(1):138-143. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.06.010.
- [33] CHOWDHRY M, MAKROO RN, SINGH M, et al. Role of anti-MICA antibodies in graft survival of renal transplant recipients of India[J]. *J Immunol Res*, 2018:3434050. DOI: 10.1155/2018/3434050.
- [34] AKGUL SU, OGUZ FS, ÇALIŞKAN Y, et al. The effect of glutathion S-transferase polymorphisms and anti-GSTT1 antibodies on allograft functions in recipients of renal transplant[J]. *Transplant Proc*, 2012,44(6):1679-1684. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.04.004.
- [35] LEFAUCHEUR C, VIGLIETTI D, BOUATOU Y, et al. Non-HLA agonistic anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies induce a distinctive phenotype of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Kidney Int*, 2019,96(1):189-201. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.030.
- [36] CRESPO M, LLINÀS-MALLOL L, REDONDO-PACHÓN D, et al. Non-HLA antibodies and epitope mismatches in kidney transplant recipients with histological antibody-mediated rejection[J]. *Front Immunol*, 2021,12:703457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.703457.
- [37] SUTHERLAND SM, LI L, SIGDEL TK, et al. Protein microarrays identify antibodies to protein kinase Czeta that are associated with a greater risk of allograft loss in pediatric renal transplant recipients[J]. *Kidney Int*, 2009,76(12):1277-1283. DOI: 10.1038/ki.2009.384.
- [38] BLOOM RD, BROMBERG JS, POGGIO ED, et al. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(7):2221-2232. DOI: 10.1681/ASN.2016091034.
- [39] THONGPRAYOON C, VAITLA P, CRAICI IM, et al. The use of donor-derived cell-free DNA for assessment of allograft rejection and injury status[J]. *J Clin Med*, 2020,9(5):1480. DOI: 10.3390/jcm9051480.
- [40] VEERMAN RE, GÜÇLÜLER AKPINAR G, ELDH M, et al. Immune cell-derived extracellular vesicles - functions and therapeutic applications[J]. *Trends Mol Med*, 2019,25(5):382-394. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.02.003.
- [41] BENICHOU G, WANG M, AHRENS K, et al. Extracellular vesicles in allograft rejection and tolerance[J]. *Cell Immunol*, 2020,349:104063. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104063.
- [42] TAKADA Y, KAMIMURA D, JIANG JJ, et al. Increased urinary exosomal SYT17 levels in chronic active antibody-mediated rejection after kidney transplantation via the IL-6 amplifier[J]. *Int Immunol*, 2020,32(10):653-662. DOI: 10.1093/intimm/dxaa032.
- [43] MATZ M, HEINRICH F, LORKOWSKI C, et al. MicroRNA regulation in blood cells of renal transplanted patients with interstitial fibrosis/tubular atrophy and antibody-mediated rejection[J]. *PLoS One*, 2018,13(8):e0201925. DOI: 10.1371/journal.pone.0201925.
- [44] NARIMAN-SALEH-FAM Z, BASTAMI M, ARDALAN M, et al. Cell-free microRNA-148a is associated with renal allograft dysfunction: implication for biomarker discovery[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(4):5737-5746. DOI: 10.1002/jcb.27860.
- [45] VAN LOON E, GAZUT S, YAZDANI S, et al. Development and validation of a peripheral blood mRNA assay for the assessment of antibody-mediated kidney allograft rejection: a multicentre, prospective study[J]. *EBioMedicine*, 2019,46:463-472. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.028.
- [46] DIEBOLDER CA, BEURSKENS FJ, DE JONG RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface[J]. *Science*, 2014,343(6176):1260-1263. DOI: 10.1126/science.1248943.
- [47] LAN JH, TINCKAM K. Clinical utility of complement dependent assays in kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2018,102(1S Suppl 1):S14-S22. DOI: 10.1097/TP.0000000000001819.
- [48] WEITZNER BD, DUNBRACK RL JR, GRAY JJ. The origin of CDR H3 structural diversity[J]. *Structure*, 2015,23(2):302-311. DOI: 10.1016/j.str.2014.11.010.

(收稿日期 : 2021-07-19)

(本文编辑 : 林佳美 鄂加佳)

影响肾移植后人、肾长期存活的因素分析

齐隽 闵志廉 朱有华 王亚伟 任吉忠 郑军华 徐丹枫
周梅生 刘玉杉 陆健 王立明 姚亚成

【摘要】 目的 分析肾移植后影响人、肾长期存活的因素。方法 采用 SAS 软件 统计 2016 例 2105 次肾移植患者中的 33 个相关变量。用 Kaplan-Meier 曲线计算移植肾 1、3、5、10 年存活率及移植肾半生存期,用 Log-Rank 方法进行单变量分析,采用 Cox 模型多元回归计算相对危险度。结果 1986 年以后 移植肾 1、3、5、10 年存活率分别为 82.5 %、75.2 %、65.5 %、48.4 % ,剔除有移植肾功能死亡的病例后,存活率则为 91.0 %、82.0 %、75.9 %、68.5 % ,两者的移植肾半生存期分别为 (8.78 ± 0.14) 年和 (14.09 ± 0.20) 年。与肾移植长期存活关系密切的单变量有 :供肾冷缺血时间,移植次数,免疫抑制用药种类和组合,排斥,移植肾功能恢复正常的时间及术后肌酐水平,急性肾小管坏死,移植肾功能恢复延迟,急性排斥反应的治疗方法,感染并发症等。多变量分析发现,有 18 项危险因素影响肾移植后人、肾长期存活。结论 免疫抑制剂的改进不但提高肾移植后人、肾短期存活,也显示出提高长期存活的趋势,提高供肾质量,减少受者带肾功能死亡是现阶段提高移植肾长期存活率的一个可实现途径。

【关键词】 肾移植 存活率分析 因素分析 统计学

A multivariate analysis of cadaver renal transplantation for long-term survival QI Jun*, MIN Zhilian, ZHU You-hua, et al. * Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To review the kidney transplantation performed in our center and analyze the risk factors affecting long-term allografts survival. **Methods** Thirty two relative variables were analyzed by SAS statistical software. Using Log-Rank method, the influence of these variables on short and long-term grafts survival was investigated. A Kaplan-Meier analysis was used to estimate the 1-, 3-, 5-, 10-year graft survival rate and its half-life. Proportional hazards regression analysis (Cox model) was used to assess and rank the relative risk of potential variables. **Results** The 1-year, 3-year, 5-year, 10-year grafts survival rate was 82.5 %, 75.2 %, 65.5 % and 48.4 % respectively. When excluding the patients died with functioning grafts, the 1-year, 3-year, 5-year, 10-year grafts survival rate was increased to 91.0 %, 82.0 %, 75.9 %, 68.5 %, respectively. The mean half-life was 8.78 ± 0.14 and 14.09 ± 0.20 years, respectively. By Log-Rank analysis, factors affecting short- and long-term grafts survival were identified as: renal function and duration of which become normal, cold-ischemia time, acute rejection, delayed grafts function, immunosuppressive regimen, complication, infection, the method of anti-rejection therapy. A Cox model multivariate analysis showed that there were 18 factors affecting graft survival. **Conclusion** New immunosuppressive agent not only has significantly increased short-term graft survival, but also prolonged the long-term survival. Making assurance to get high quality donor organ and minimizing the death with graft function may be the most feasible way to prolong a graft survival at present.

【Key words】 Kidney transplantation; Survival analysis; Factor analysis; statistical

自从环孢素 A 用于肾移植临床以来,极大地改善了肾移植的近期效果,但移植肾的远期存活并没有得到显著改善^[1]。我们对我院 2016 例(2105 次)肾移植进行了回顾总结,并对影响肾移植长期存活

的原因进行多因素分析。现报告如下。

临床资料

一、临床资料

1. 一般情况:自 1978 年 6 月至 2000 年 12 月,我院共施行尸体肾移植 2016 例(2105 次),其中首次移植 1937 例,占 96.1 %,二次移植 77 例,占 3.8 %,三次移植 2 例,占 0.1 %。

作者单位 200003 上海,第二军医大学附属长征医院泌尿外科 齐隽(E-mail: jun-qin@yahoo.com), 闵志廉、朱有华、王亚伟、任吉忠、郑军华、徐丹枫、周梅生、刘玉杉、王立明、姚亚成] 第二军医大学统计学教研室(陆健)

万方数据

2. 受者资料: 男性 1488 例(73.8%), 女性 528 例(26.2%), 年龄 11~78 岁。年龄构成如下: 30 岁以下 398 例(19.7%), 30~45 岁 1013 例(50.2%), 45~60 岁 508 例(25.2%), 60 岁以上 97 例(4.8%)。原发病: 慢性肾小球肾炎 1907 例(94.6%), 多囊肾 35 例(1.7%), 糖尿病肾病 13 例(0.6%), 肾结核 7 例(0.4%), 肾脏结石 6 例(0.3%), 慢性肾盂肾炎 4 例(0.2%), 下尿路梗阻性疾病 1 例(0.1%), 其它 43 例(2.1%)。除 3 例直接接受移植外, 其余患者术前均行腹膜透析或血液透析。移植等待时间 1~171 个月。54 例接受了抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG)诱导治疗。

3. 组织配型: 组织配型内容主要是 ABO 血型 and 淋巴细胞毒交叉配合试验, 1998 年以后采用群体反应性抗体(PRA)和 HLA 位点的检测。供、受者 ABO 血型相同者 1935 例(96.0%), 血型不同 81 例(4.0%)。供、受者淋巴细胞毒交叉配合试验和 PRA 均以 0.10 为筛选上限, 超过 0.10 者一般不予移植。HLA 配型的数据因受多种因素的限制, 未起到选择受者的作用, 故未进行分析。

4. 供肾的切取与保存: 所有供肾均采用尸体肾, 整块切取^[2], 以我院自制的高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 液)保存^[3]。

5. 免疫抑制治疗: 1986 年以前的 108 例(5.4%)免疫抑制治疗采用硫唑嘌呤(Aza)和泼尼松(Pred), Aza 的用量为 (92.65 ± 22.65) mg/d, Pred 为 (23.00 ± 6.59) mg/d。1986 年以后, 采用以环孢素 A(CsA)为基础的三联免疫抑制方案, 1996 年开始使用微乳化 CsA, 1998 年以后部分患者使用霉酚酸酯(MMF)和他克莫司(FK506), 基本的药物组合为 CsA(或 FK506), Aza(或 MMF)及 Pred。移植术后第 3 d 起使用微乳化 CsA, $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 或 FK506 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 以后根据血药浓度谷值调整用量。移植后 1、3、5 年 CsA 的浓度分别维持在 (0.186 ± 0.041) , (0.129 ± 0.048) 及 (0.105 ± 0.019) $\mu\text{mol/L}$ ($1 \mu\text{mol/L} = 1201.9 \mu\text{g/L}$)。术后第 3 d 起使用 Aza, 50 mg/d, 或 MMF 1.0~2.0 g/d。Pred 初始量为 80 mg/d, 每日递减 10 mg, 至 20 mg/d 维持。术后 1 年左右降至 10 mg/d。急性排斥反应的诊断标准为: 活检证实, 或临床综合判断, 抗排斥治疗有效。急性排斥反应的治疗分别采用甲泼尼龙(MP)或抗淋巴细胞制剂(ATG/ALG/OKT3)冲击。万方数据

治疗。

二、数据处理

对移植人群资料中的受者年龄、性别、冷缺血时间、淋巴细胞毒交叉配合试验、PRA 水平、移植次数、并发症、移植肾功能恢复情况、免疫抑制用药类型(ISA)是否采用 ATG/ALG 诱导治疗、抗排斥治疗药物类型、药物毒性、术后排斥反应等因素, 采用统计软件 SAS 6.12 进行统计学处理。用 Kaplan-Meier 法^[4]估计各种因素下的移植肾半生存期(均数和中位数)、均数的标准误、各年的存活率、生存曲线。用非参数法(Log-Rank 法)比较各种因素的不同水平对移植肾生存曲线的影响。以 $P < 0.05$ 为界值, 采用 Cox 回归模型, 对可能影响移植肾存活率的多个因素进行分析^[5]。用可能的预测因素进行校正, 并以比例风险回归模型进行分析。分别计算影响移植肾长期存活的相对危险度。依据存活率曲线计算本数据库资料中各年份移植肾存活率、总体移植肾存活率及半生存期。为了分析带肾死亡对肾移植失败的影响, 我们计算了剔除移植肾有功能死亡者的移植肾存例数活。

结 果

一、总的情况和随访结果

本组总结时, 随访率为 76.3%, 最长 1 例已存活 23 年。移植肾功能正常的患者中, 近 90% 恢复了正常工作, 有 20 例术后有生育史。76.3% 的患者于术后 1 周内(平均 8.4 d)肾功能恢复正常, 1 周时的血肌酐水平为 (144.74 ± 113.40) $\mu\text{mol/L}$ 。术后 1 个月内移植肾功能恢复延迟(DGF)、急性肾小管坏死(ATN)的发生率分别为 2.9% 和 2.0%。超急性排斥反应、急性血管性排斥反应及急性排斥反应的发生率分别为 3.7%、6.4% 和 23.1%, 75.9% 的急性排斥反应经冲击后逆转。与免疫抑制剂相关的毒副作用, 占首位的是肝功能损害, 发生率为 26.2%, 其它的依次为胃肠道反应(7.9%)、白细胞下降(5.0%)、其它(4.5%)。移植后高血压的发生率较高, 达 49.4%, 其它并发症有感染 19.8%、红细胞增多症 6.2%、糖尿病 2.5%、肿瘤 1.1%、其它 8.2%。感染主要以肺部感染为主, 约占 64.9%, 病原构成依次为细菌 58.1%、真菌 10.0%、巨细胞病毒 10.2%、结核 0.9%、其它 3.2%, 17.6% 为混合感染。术后发生恶性肿瘤 22 例, 其中皮肤癌 9 例, 消化系统肿瘤 7 例, 泌尿系肿

瘤 3 例, 淋巴瘤 2 例, 乳腺癌 1 例。慢性移植肾功能丧失的发生率为 16.2 % , 其中 66.1 % 移植肾功能完全丧失。死亡原因分别为 : 感染(18.1 %)、心血管意外(5.7 %)、肝损伤(3.9 %)、脑血管意外(2.8 %)、肿瘤(1.6 %)和意外死亡(1.8 %)。

二、总体移植效果

在未使用 CsA 的 1978 ~ 1985 年间, 移植肾 1 年存活率在 40 % ~ 50 % , 使用 CsA 后(1986 ~ 1995 年) 移植肾 1 年存活率上升至 70 % ~ 85 % , 1996 年以后达到 85 % 以上, 各阶段移植肾 1 年存活率比

较, 差异均有显著性。若剔除带肾死亡病例, 1986 年以后移植肾 1、3、5、10 年存活率分别为 91.0 %、82.0 %、75.9 %、68.5 % , 若不剔除带肾死亡病例, 移植肾 1、3、5、10 年存活率分别为 82.5 %、75.2 %、65.5 %、48.4 % ; 二者的移植肾半生存期分别为(14.09 ± 0.20)年和(8.78 ± 0.14)年, 二者比较, 差异有高度显著性($P = 0.0000$)。

三、影响移植肾存活单因素(表 1)

使用不同免疫抑制用药方案, 术后 6 个月内急性排斥反应的发生率分别为 : CsA + Aza + Pred 方案

表 1 影响肾移植患者存活单因素分析

| 分组因素 | 失功/删失例数 | 存活率(%) | | 半生存期均数(年) | 标准误 | Log-Rank 统计量 | P 值 |
|---------------------------|----------|----------|------|-------------|------|--------------|--------|
| | | 1 年 | 10 年 | | | | |
| 移植次数 | | | | | | | |
| 1 次 | 504/933 | 79.4 | 47.4 | 8.39 | 0.19 | 69.3725 | < 0.01 |
| 2 ~ 3 次 | 36/23 | * | 21.7 | 4.39 | 0.62 | | |
| 冷缺血时间(h) | | | | | | | |
| ≤ 12 | 114/297 | 81.2 | 51.9 | 8.79 | 0.30 | | |
| 12 ~ 24 | 191/368 | 79.6 | 47.2 | 7.70 | 0.26 | | |
| 24 ~ 36 | 235/291 | 74.9 | 41.4 | 6.97 | 0.23 | 6.3375 | < 0.05 |
| 免疫抑制治疗方案 | | | | | | | |
| Aza + Pred | 76/32 | 45.7 | 34.0 | 4.63 | 0.76 | 18.6832 | < 0.01 |
| CsA + Aza + Pred | 372/525 | 82.5 | 48.9 | 8.44 | 0.21 | | |
| CaA + MMF + Pred | 25/270 | 92.6 | * | 2.85 | 0.05 | | |
| FK506 + Aza(MMF)+ Pred | 3/49 | 92.8 | * | 2.85 | 0.10 | | |
| 肌酐恢复正常时间(d) | | | | | | | |
| ≤ 7 | 439/703 | 75.7 | 44.7 | 7.99 | 0.21 | 12.0967 | < 0.01 |
| 7 ~ 14 | 55/127 | 86.9 | 49.3 | 7.40 | 0.35 | | |
| 14 ~ 30 | 42/108 | 87.0 | 52.7 | 7.40 | 0.39 | | |
| > 30 | 4/18 | 85.9 | 0 | 3.07 | 0.23 | | |
| 1 个月肌酐水平(μmol/L) | | | | | | | |
| ≤ 140 | 431/697 | 78.2 | 57.2 | 9.83 | 0.48 | 30.6332 | < 0.01 |
| 140 ~ 220 | 63/208 | 85.6 | 44.9 | 7.29 | 0.16 | | |
| > 220 | 46/51 | 59.6 | * | 5.89 | 0.66 | | |
| 术后 1 个月内状况 | | | | | | | |
| 移植肾功能恢复延迟 | 21/17 | 53.2 | * | 3.41 | 0.58 | 17.6548 | < 0.01 |
| 急性肾小管坏死 | 17/9 | 45.8 | * | 2.67 | 0.62 | 28.4983 | < 0.01 |
| 超急性排斥反应 | 48/37 | 50.3 | * | 2.52 | 0.27 | 67.2965 | < 0.01 |
| 急性排斥反应 | 349/1297 | 64.8 | 40.1 | 4.70 | 0.18 | 121.6006 | < 0.01 |
| 急性排斥时的治疗 | | | | | | | |
| MP | 90/72 | 59.6 | 35.3 | 6.26 | 0.52 | 16.9846 | < 0.01 |
| ATG/ALG | 15/39 | * | 0 | 6.32 | 0.52 | | |
| OKT3 | 4/18 | * | 0 | 6.70 | 1.18 | | |
| MP + ATG | 20/9 | 82.5 | 50.3 | 2.40 | 0.42 | | |
| MP + OKT3 | 2/7 | * | 0 | 0.13 | 0.00 | | |
| ATG + OKT | 2/7 | * | 0 | 0.09 | 0.00 | | |
| 并发症 | | | | | | | |
| 1 个月内各种并发症 | 179/253 | 74.2 | 32.9 | 6.6 | 0.28 | 23.7777 | < 0.01 |
| 感染 | 107/148 | 67.7 | * | 5.3 | 0.31 | 27.8076 | < 0.01 |

注 : * 表示软件无法计算 ; 失功 指移植肾功能丧失 ; 删失例数 指至统计截止时间仍存活的例数
 万方数据

23.2% ;CsA + MMF + Pred 方案 16.7% ;FK506 + Aza(MMF)+ Pred 方案 15.4% ,两两比较 ,以 CsA 为基础的三联免疫抑制方案中 ,使用 MMF 组合的急性排斥反应发生率显著低于使用 Aza 组合者($P < 0.05$);使用 CsA + MMF + Pred 和 FK506 + Aza (MMF)+ Pred 方案的移植肾 1 年存活率分别为 92.6% 和 92.8% ,明显高于 CsA + Aza + Pred 方案的 82.5% 。因使用 FK506 的例数较少 ,无法进行两两比较。不同冷缺血时间两两比较 ,结果冷缺血时间 ≤ 24 h 对移植肾的近、远期存活率的影响不显著($P > 0.05$) , > 24 h 则明显影响移植肾的远期存活率($P < 0.05$)。早期发生的急性排斥反应也是影响移植肾远期存活率的一个主要因素($P < 0.01$)。此外 ,移植次数、血肌酐恢复正常时间、术后 1 周及 1 个月的肌酐水平、肾功能恢复延迟、急性肾小管坏死、血管性排斥、抗排斥药物(如 MP)的应用等单个因素 ,均对移植肾存活率产生不同程度的影响。术后早期并发症及感染的发生 ,直接威胁患者的生存。本资料中 ,热缺血时间、受者年龄、供受者性别组合、组织配型及药物毒副作用对移植肾存活率的影响未显示统计学意义。

四、多因素分析结果

对可能影响肾移植存活的所有指标及不同水平进行 Cox 模型多因素回归分析 ,结果见表 2。

表 2 Cox 回归因子筛选结果

| 因素 | 相对危险度 | 回归系数 | 标准误 | Wald 统计量 | P 值 |
|------------------|--------|---------|--------|----------|-------|
| 泼尼松长期使用 | 5.609 | -1.7243 | 0.5700 | 8.840 | <0.01 |
| CsA + MMF + Pred | 0.283 | -1.2628 | 0.2252 | 31.433 | <0.01 |
| CsA + Aza + Pred | 0.826 | -0.1914 | 0.0951 | 4.052 | <0.05 |
| 1 周肌酐水平 | 1.002 | 0.0023 | 0.0003 | 74.269 | <0.01 |
| 1 月肌酐水平 | 1.004 | 0.0035 | 0.0003 | 104.386 | <0.01 |
| 冷缺血时间 | 1.022 | 0.0220 | 0.0102 | 4.670 | <0.05 |
| 术后透析次数 | 1.121 | 0.1140 | 0.0174 | 42.784 | <0.01 |
| 结核 | 1.531 | 0.4259 | 0.1594 | 7.140 | <0.01 |
| 并发症* | 1.606 | 0.4738 | 0.0981 | 23.329 | <0.01 |
| 急性排斥反应 | 1.893 | 0.6379 | 0.1046 | 37.183 | <0.01 |
| 使用 MP | 2.121 | 0.7519 | 0.1201 | 39.228 | <0.01 |
| 移植次数 | 2.280 | 0.8244 | 0.1700 | 23.515 | <0.01 |
| 肾功能恢复延迟 | 2.483 | 0.9094 | 0.2241 | 16.472 | <0.01 |
| 混合感染 | 2.965 | 1.0869 | 0.2220 | 23.970 | <0.01 |
| 血管性排斥反应 | 3.299 | 1.1936 | 0.1543 | 59.818 | <0.01 |
| 急性肾小管坏死 | 3.464 | 1.2424 | 0.2481 | 25.076 | <0.01 |
| 超急性排斥反应 | 17.960 | 2.8881 | 0.1401 | 425.050 | <0.01 |

注 : * 指术后 1 个月内发生者

讨 论

本组结果提示 ,1986 年以前 ,免疫抑制治疗方

万方数据

案主要为 Aza 与 Pred 的组合 ,其移植肾 1 年存活率较低。自 1986 年开始采用 CsA 为基础的三联用药 ,使得移植肾 1 年存活率提高到 80% 以上 ,10 年存活率达到 48.9%。随着肾移植技术的日臻完善、免疫抑制用药经验的不断积累及整体医护水平的进步 ,1995 年后移植肾 1 年存活率达 85% 以上。1997 年后新型免疫抑制药物 MMF 和 FK506 相继进入临床 ,使用 CsA + MMF + Pred 和 FK506 + Aza (MMF)+ Pred 方案的移植肾 1 年存活率进一步提高到 92.6% 和 92.8% ,6 个月内急性排斥反应发生率显著降低 ,与 CsA + Aza + Pred 组合比较 ,差异均有显著性。在两种以 CsA 为基础的三联组合中 ,使用 MMF 组合的相对危险度较 Aza 组合减少了 68.2% ($1 - RR_{MMF}/RR_{Aza}$) ,表明使用 MMF 有利于移植肾的长期存活。由于本组中应用 FK506 的例数较少 ,时间也较短 ,其对肾移植的远期疗效有待于进一步观察。

慢性移植肾功能丧失(CAD)仍是影响移植肾长期存活的重要因素之一。大量的研究表明 ,早期和反复多次发生急性排斥反应是慢性移植肾功能丧失的高危因素。与慢性移植肾功能丧失相关的非免疫因素包括 :供肾的肾单位数量不足、缺血时间延长、缺血-再灌注损伤导致的急性肾功能衰竭(肾功能恢复延迟)、CsA 和 FK506 毒性以及高血压、高血脂等^[6]。本组资料中 ,慢性移植肾功能丧失的发生率为 27.4% ,是肾移植失败的首要原因。鉴于急性排斥反应、冷缺血时间、肾功能恢复延迟、急性肾小管坏死、术后肌酐恢复时间及恢复情况、术后并发症和感染的发生等因素均可对移植肾的早期和远期存活产生重要影响 ,因此 ,我们认为 ,应严格组织配型 ,冷缺血时间控制在 24 h 以内 ,保证移植肾功能早期良好的恢复 ,降低急性排斥反应、急性肾小管坏死以及肾功能恢复延迟的发生率 ,这对移植肾能否长期存活具有重要的意义。

从肾移植失败(指移植肾功能丧失 ,需要透析维持或再次移植 ,或患者死亡^[7])原因的构成分析 ,随着移植术后存活时间的延长 ,受者带肾功能死亡对肾移植失败的影响越来越大 ,并因此影响移植肾的长期存活率^[7,8]。本组资料也显示 ,剔出带肾功能死亡病例 ,其移植肾半生长期为(14.09 ± 0.20)年 ,不剔出者为(8.78 ± 0.14)年 ,差异有显著性。说明在现有的治疗条件和水平下 ,尽可能地减少受者带肾功能死亡 ,是提高肾移植远期存活率的一个可实现的

途径。因此,应强调免疫抑制剂的合理使用,以减少免疫抑制药物的毒副作用及由此引起的慢性心脑血管疾病、肝中毒、高血压、高血脂等,避免过度免疫抑制、免疫系统受损所致的感染、肿瘤发生。

无论是单因素还是多因素分析都表明,使用大剂量 MP 或 MP + ATG 联合治疗急性排斥反应,对移植肾的存活率都具有一定的影响 ($P < 0.01$),临床上应慎重对待。

在本组资料中,未能显示出组织配型(如血型、淋巴细胞毒交叉配合试验、PRA 等)对移植肾长期存活率的影响,这可能是因为本中心对组织配型的匹配标准控制较严的缘故。研究表明,使用 HC-A 保存液,冷缺血时间控制在 24 h 以内,对移植肾的远期存活并无明显影响。

参 考 文 献

1 John R, Silikensen. Long-term complications in renal transplanta-

tion. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11 :1-13.

2 何长民,贺宗理,闵志廉,等.尸肾整块切除低温灌注和保存的体会. *中华器官移植杂志*, 1986, 7 :19-22.

3 何长民,贺宗理,闵志廉,等.尸体供肾保存 50 小时以上的临床观察. *中华器官移植杂志*, 1984, 5 :3-6.

4 Cho YM, Terasaki P. Long-term survival. In: Terasaki P, eds. *Clinical transplants*. Los Angeles: CA UCLA Tissue Typing Laboratory, 1988. 277-282.

5 Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Stat Med*, 1984, 3 :35-44.

6 Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplantation patients. *Transplant Proc*, 1999, 31(suppl 8A) :91-93.

7 Hariharan S, Christopher PJ, Barbara AB, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States 1988 to 1996. *New Engl J Med*, 2000, 342 :603-612.

8 Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, et al. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival($t1/2$) II, 2. *Transplantation*, 1994, 57 :857-859.

(收稿日期:2002-09-23)

· 短篇报道 ·

介绍一款肾移植组织配型管理软件

张治国 周健 王光策 闫天中 彭万岭 陈辉 夏穗生

要在众多的供、受者间根据 HLA 配型原则筛选合适的供、受者,往往需要耗费大量的精力。我们参考近年来国内外相关资料,设计了一套肾移植组织配型管理软件,使临床医师在短时间内迅速分析供受者 HLA 的相配、相容、相斥情况。

软件设计时考虑供、受者 HLA 配型可能出现相配、相容(氨基酸残基配合)和错配,氨基酸残基配型中的错配包含无关错配和致敏错配(具有免疫原性的位点配对),故将错配分为错配和致敏性错配两种情况,在后者中加入组间致敏位点。以 I 类抗原中的 B 位点和 II 类抗原中的 DR 位点至少同时各有一个抗原相合(相配或相容)为起码线,即当 HLA-B 位点的错配(MM)为 1 时,同时 HLA-DR 位点 MM 也等于 1;当 HLA-DR 位点 MM = 2,而 HLA-B 位点 MM = 0,同时 HLA-A 位点 MM = 1 时,也视为达到起码线;当 HLA-B 位点 MM = 2,而 HLA-DR 位点 MM = 0,同时 HLA-A 位点 MM = 1 时,也视为达到起码线。

本配型分析程序中的相容、错配位点参考谭建明等¹报道的 ResM 标准,相斥(具有免疫原性)位点参考 Paul 等报道的“容许性 HLA 错配的鉴定”一文中列出的致敏性位点^[2]。

本软件运行在 Windows 平台,图形界面,并可根据需要设置用户名和口令,分为受者情况、供者情况、配型标准、分子学与血清学对照表、供受者配型、配型分析报告管理、历史情况查询、口令修改、帮助、退出等功能模块。软件编制已经近 3 年时间,通过国内 8 家医院近 500 例肾移植组织配型应用,普遍反映软件简单实用,便于快速分析,选择最佳配对。另外,在设计本软件时充分考虑到配型标准具有争议性,本软件的配型标准可以自行更改,从而大大增加了使用者的开发及研究潜能。由于本软件刚刚问世,尚需要不断完善,欢迎有兴趣者与笔者联系,索取试用版。

参 考 文 献

1 谭建明.人白细胞抗原氨基酸残基配型标准与免疫反应的研究. *中华医学杂志*, 1999, 79 :810-813.

2 Maruya E, Stevetakemoto, Paul I. HLA matching: identification of permissible HLA mismatches. *Clin Transplant*, 1993, 513-520.

(收稿日期:2003-12-08)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所(张治国 E-mail: zyzg@pulbic2.zj.ha.cn) 夏穗生]解放军第 460 医院泌尿外科(周健、王光策、闫天中、彭万岭、陈辉)

不同 ATG 在肾移植中的应用比较

周梅生¹ 朱有华¹ 王立明¹ 王亚伟¹

【摘要】 目的:探讨和比较不同 ATG 在肾移植中的应用效果。方法:回顾性分析我院自 2000 年 1 月~2007 年 7 月进行的 1 200 余例肾移植中,预防和治疗使用不同 ATG 的 225 例患者资料。结果:ALG-P 与进口 ATG 相比,抗排异效果是一致的,而白细胞下降和肺部感染情况与进口药相比,明显降低;预防性和治疗性使用该类药物,肺部感染发生率是不同的,治疗性使用者的肺部感染发生率较高。结论:ALG-P 抗排异效果好,副作用小,在肾移植中,是较好的免疫抑制剂。

【关键词】 肾/移植;抗胸腺淋巴细胞球蛋白

【中图分类号】 R699.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2008)10-0745-03

Comparison of different ATG in renal transplantation

ZHOU Meisheng¹ ZHU Youhua¹ WANG Liming¹ WANG Yawei¹

(¹Renal transplantation center, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai, 200003, China)

Abstract Objective: To investigate effects of different ATG in renal transplantation. **Methods:** To analyze 225 cases of taking different ATG for the purpose of prevention and treatment of rejection from January 2000 to July 2007. **Results:** The effects of anti-rejection Among ALG-P and ATG are similar, but the incidence of leucopenia descend and pulmonary infection were higher in those taking ATG. Either taking ALG-P or ATG, the incidence of pulmonary infection in treatment was higher than in prevention. **Conclusions:** In renal transplantation, ALG-P is a better immunosuppression with its effective anti-rejection and low side effects.

Key words Kidney/transplantation; Antithymocyte/antilymphocyte globulin

在降低移植肾早期排异,诱导免疫耐受,治疗加速性和急性排异反应,多克隆抗体的应用,起到了很好的作用^[1]。进口和国产抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)对控制排异反应均有明确的作用^[1,2],但国产 ATG[抗人淋巴细胞免疫球蛋白(猪),ALG-P,国际通用缩写为 ATG]的副反应相对较小。本文就我院自 2000 年 1 月~2007 年 7 月的 1 200 余例肾移植患者中,预防和治疗使用不同 ATG 的 225 例患者资料进行总结,探讨 ALG-P 在肾移植中应用的体会。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院自 2000 年 1 月~2007 年 7 月的 1 200 余例肾移植患者中,抽选预防和治疗使用 ATG 的患者共 225 例,其中男性 132 例,年龄 18~76 岁,平均 37.26±18.33 岁;女性 93 例,年龄 24~66 岁,平均 34.73±16.17 岁。首次移植 188 例,二次移植 37 例。该 225 例 PRA 均<20%。所统计的抗体均在早期预防和治疗中应用,其中,使用德国费生纽斯 100 mg/d 的 69 例,法国即复宁 50 mg/d 的 87 例,国产武汉 ALG-P 500 mg/d 的 69 例,均连续应用 5~7 天。

1.2 分组和免疫抑制用药情况

¹上海长征医院器官移植中心(上海,200003)

【通讯作者】周梅生(E-mail:zhoumeisheng@hotmail.com)

根据使用 ATG 的目的不同,将 225 例分为预防应用组、术后移植肾功能延迟恢复组(DGF)和排异反应治疗组。预防应用组共 118 例,术中、术后甲强龙和免疫抑制剂用量均比传统用量少。前三天甲强龙用量一般为 500 mg、360 mg、240 mg,环孢素 A(CsA)起步量为 6 mg/(kg·d),普乐可复(FK506)为 0.15 mg/(kg·d),骁悉用量均为 1 g/d。术后发生 DGF 而应用 ATG 诱导免疫过渡的 35 例,ATG 一般在术后第 2~5 天,根据临床表现的判断开始用药。早期应用,当日甲基泼尼龙剂量酌减。免疫抑制方案均为 FK506+MMF+Pred,FK506 浓度维持在 5~8 ng/L,MMF 剂量为 1 g/d。术后发生加速性或急性排异反应而用 ATG 治疗的 72 例,加速性排异反应的患者术后 3 天甲基泼尼松龙均为 0.5 g/d,CsA 起步量为 6~8 mg/(kg·d),FK 506 为 0.15 mg/(kg·d),骁悉用量为 1.0~1.5 g/d;早期急性排异的患者,在 ATG 治疗后,免疫抑制剂酌加量。

2 结果

本组得到随访 170 例,失访 36 例,死亡 19 例,时间为 6 个月~6 年。其中肺部感染死亡 12 例,心脑血管意外死亡 3 例,肝衰竭死亡 2 例,不明原因死亡 2 例。不同 ATG 应用情况详见表 1。

3 讨论

ATG 是用人胸腺淋巴细胞免疫制成的高效

表 1 ATG 的抗排异作用和并发症比较

例(%)

| 组别 | 例数 | 加速性排异 | 早期急排 | 过敏反应 | 骨髓抑制 | 白细胞下降 | 血红蛋白下降 | 血小板下降 | 早期肺部感染 | 感染死亡 |
|-------------|----|-------|------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------|
| 费生纽斯(预防组) | 28 | 3 | 4 | 15(53.57) | 13(46.43) | 13(46.43) | 9(32.14) | 10(35.71) | 8(28.57) | 2 |
| 即复宁(预防组) | 51 | 1 | 5 | 22(43.13) | 30(58.82) | 26(50.98) | 8(15.69) | 23(45.10) | 11(21.57) | 2 |
| ALG-P(预防组) | 39 | 1 | 3 | 6(15.38) ¹⁾ | 6(15.38) ¹⁾ | 6(15.38) ¹⁾ | 1(2.56) ¹⁾ | 6(15.38) ¹⁾ | 2(5.13) ¹⁾ | 0 |
| 费生纽斯(治疗组) | 30 | | | 22(73.33) | 20(66.67) | 18(60) | 12(40) | 15(50) | 16(53.33) | 3 |
| 即复宁(治疗组) | 22 | | | 9(40.91) | 14(63.64) | 12(54.55) | 7(31.82) | 10(45.45) | 9(40.91) | 2 |
| ALG-P(治疗组) | 20 | | | 6(30) ¹⁾ | 4(20) ¹⁾ | 4(20) ¹⁾ | 1(5) ¹⁾ | 4(20) ¹⁾ | 3(15) ¹⁾ | 1 |
| 费生纽斯(DGF组) | 11 | | 2 | 7(63.63) | 6(54.55) | 5(45.45) | 4(36.36) | 5(45.45) | 4(36.36) | 1 |
| 即复宁(DGF组) | 14 | | 2 | 6(42.86) | 6(42.86) | 5(35.71) | 1(7.14) | 3(21.43) | 3(21.43) | 1 |
| ALG-P(DGF组) | 10 | | 2 | 2(20) ¹⁾ | 1(10) ¹⁾ | 1(10) ¹⁾ | 1(10) | 1(10) ¹⁾ | 1(10) ¹⁾ | 0 |

¹⁾与进口药相比差异显著

价、特异性和抗人胸腺淋巴细胞的免疫球蛋白, ALG-P 是以人的淋巴样细胞(包括人的胸腺细胞、胸导管淋巴细胞、脾细胞或培养的 T、B 淋巴细胞)作免疫抗原,使猪、马、兔等动物免疫,然后从免疫动物采血分离抗淋巴细胞血清(ALS),再由 ALS 分离制得 ALG,本品采用的免疫动物为猪,并选用胎儿胸腺细胞作抗原,是一种无骨髓抑制作用的强免疫抑制剂,国际上通用缩写为 ATG。ATG 的免疫机制:杀伤 Ts 细胞,其细胞毒作用的靶细胞可能主要为 Tac⁺ 的 Ts 细胞,并可抑制 Ts 合成 γ -FN, TNF。在同种肾移植术后的临床使用中, ATG/ALG-P 被证明有以下作用:①延迟首次急性排异反应,或使排异反应减轻,病理变化较易逆转;②增加有功能移植肾的存活,尤其对 HLA 抗原错配率高的受者有益。使用多克隆抗体诱导治疗,还可以减少钙调神经抑制剂(CNI)剂量,减少药物的肾毒性^[1,3~10];③在使用 ATG 的同时,可酌减糖皮质激素的用量,从而减少激素引起的不良影响^[11]。经过玫瑰花环试验、淋巴细胞毒性试验和猴同种异体植皮试验测定,证明 ATG 具有较高活力的 T 淋巴细胞毒性和抑制 T 淋巴细胞免疫反应的功能。Cosimi 等(1976)观察到烧伤患者异体植皮术后只用 ATG 而无排异者, T 淋巴细胞数可减至治疗前水平的 10%;他还指出 ATG 治疗停止后, T 淋巴细胞的减少会延续一个时期。

使用不同 ATG 后,周围血象中的淋巴细胞均有大幅度的下降,甚至是零,这是 ATG 的正面作用。在停药后,淋巴细胞的恢复时间和幅度是不同的。使用进口 ATG 1 天后,周围血象中淋巴细胞数急剧下降至用药前水平的 10%~20%,少数患者降至零,停药后 3~7 天开始上升,幅度可达原有水平,甚至超过原有水平;使用 ALG-P 的早期检查结果与 ATG 一致,但降至零的很少,停药后 1~3 天开始上升,上升幅度相对较缓。这提示进口 ATG 杀灭 T 细胞比较彻底,而 ALG-P 的作用相

对弱一些。但控制排异的临床应用效果,我们认为都是肯定的。

预防组用药加速性排异发生率,为移植肾的长期存活提供了可能性^[4~6,8,9]。治疗组均在用药 2~3 天内肌酐上升幅度趋缓,一般 3 天后肌酐开始逐渐下降,除个别难治性的血管性排异外,总体治疗效果良好,而且从预防和治疗效果看,进口药与国产药的疗效没有明显差别。

早期急排我们认为与口服免疫抑制药物浓度不够有关。虽然在使用 ATG 期间,排异反应很少,但口服免疫抑制剂的吸收情况和血浓度存在个体化差异,不能在短期内调整好药物浓度,是随后发生急排的主要原因。对于前期用过 ATG 的早期急排患者,小剂量甲基泼尼松龙[第一天按 6 mg/(kg·d),逐日递减,使用 3 天]即能取得疗效,前期末用过 ATG 的早期急排患者,部分使用甲强龙并不能控制,仍需使用抗体治疗。在使用进口 ATG 出现白细胞、血小板下降的病例中,骨髓抑制进展较快,只能减量或停药。而在使用 ALG-P 的病例中也有少部分患者出现白细胞或血小板下降,但在停用骁悉后,迅速恢复,我们考虑其骨髓抑制现象与 ALG-P 的使用关系不大,而前者即使停用骁悉,并不能得到纠正。白细胞总数的下降给以后的感染埋下了隐患。

虽然说感染的发生还是与机体整体的免疫力有关,并不能与某一个药直接挂钩,但 ATG 的使用与肺部感染确有关系,尤其是进口 ATG 的使用。早期骨髓抑制,尤其是白细胞总数的下降,肝功能损害,免疫抑制剂浓度的上升,都是造成感染,尤其是严重肺部感染的基础。ALG-P 对骨髓抑制影响较小,从统计上看,感染发生率较低。预防性使用和治疗性使用 ATG 因其他免疫抑制剂剂量的不同而发生感染的结果也不同。Abou-Jaoude M M 等提出 ATG 在诱导治疗的预防性用药方面是安全的^[12,13]。在我院预防性使用 ATG

时,随后的激素和免疫抑制剂剂量都较低,对机体的免疫系统损伤相对较小;而在治疗性使用时,先前已经使用了大剂量的激素和其他免疫抑制剂,对免疫功能打击很大。从统计上看,治疗组后期发生感染的比率要高于预防组。

既要降低排异的发生,又要减少免疫抑制剂的肾毒性,是延长移植肾存活的关键^[3~10]。ALG-P 在预防和治疗排异方面,疗效可以与进口 ATG 相媲美,因其无明显骨髓抑制作用,并不会造成后期感染率的明显上升。而且价格上低于进口药,对患者来说,相对容易接受。所以,针对我国国情,ALG-P 是一种有效预防和治理排异反应,而副作用又较小的强效免疫抑制剂。

[参考文献]

- 1 Nikolovski M, Kotsev Iu, Dimitrov S, et al. The role of polyclonal anti-T-lymphocyte antibodies (ATG) in the kidney transplantation [J]. *Khirurgiia (Sofia)*, 2004, 60(4-5):42-45.
- 2 章咏棠,谢复东. 国产抗人胸腺淋巴细胞球蛋白在肾移植中的应用[J]. *中华器官移植杂志*, 1982, 3(2): 56-59.
- 3 Kaihara S, Okamoto M, Akioka K, et al. Improved graft survival in ABO-incompatible living donor kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1804-1805.
- 4 Koga A, Moreso F J, Seron D, et al. Beneficial effect of concomitant induction with antilymphoblast globulin, cyclosporine, and steroids on long-term renal allograft outcome[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(5): 1305-1307.
- 5 Stippel D L, Arns W, Pollok M, et al. ALG versus OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation; ten-year follow-up results of a randomized trial[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(6): 2201

-2202.

- 6 Zaltzman J, McAlister V, Russell D, et al. Tacrolimus, MMF, steroid, and ALG immunotherapy for high immunological risk renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2): 1044-1045.
- 7 Kuypers D R, Malaise J, Claes K, et al. Secondary effects of immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl 2):ii33-9, ii62.
- 8 Gonzalez Molina M, Sola E, Cabello M, et al. Effect of the immunosuppressive treatment on long-term renal graft survival[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 3): iii52-56.
- 9 Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids[J]. *Transplantation*, 2004, 78(4): 584-590.
- 10 Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review[J]. *BioDrugs*, 2005, 19(1): 39-46.
- 11 Monti P, Allavena P, Di Carlo V, et al. Effects of anti-lymphocytes and anti-thymocytes globulin on human dendritic cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2003 3(2): 189-196.
- 12 Abou-Jaoude M M, Almawi W Y. Intraoperative anti-thymocyte globulin-Fresenius (ATG-F) administration as induction immunosuppressive therapy in kidney transplantation[J]. *Mol Immunol*, 2003, 39(17-18): 1089-1094.
- 13 施国海,王祥慧,徐达. 小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白和赛尼哌在肾移植诱导治疗中的应用效果[J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28:284-285.

(收稿日期:2008-06-07)

(上接第 744 页)

- 5 Sean M, Jonathan E, Marina J, et al. Renal Cortical Deterioration in Children With Spinal Dysraphism: Analysis of Risk Factors[J]. *J Spinal Cord Med*, 2007; 30(Suppl 1): 30-34.
- 6 Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, et al. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is followup necessary[J]? *J Urol* 2001; 165: 564-567.
- 7 Gross A, Michael T, Godeman M, et al. Urological findings in patients with neurosurgically treated tethered spinal cord syndrome [J]. *J Urol*, 1993; 149: 1510-1513.
- 8 Fone P, Vapnek J, Litwiller S, et al. Urodynamic

findings in the tethered spinal cord syndrome: does surgical release improve bladder function[J]? *J Urol*, 1997; 157: 604-608.

- 9 Ottolini M, Shaer C, Rushton H, et al. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization[J]. *J Pediatr*, 1995; 127: 368-372.
- 10 Ahmad I, Granitsiotis P. Urological follow-up of adult spina bifida patients[J]. *Neurourol Urodyn*, 2007; 26(7): 978-980.

(收稿日期:2008-5-23)

论 著

淋巴细胞清除剂与IL-2受体拮抗剂诱导疗法在活体肾移植中的安全性比较

秦宁波, 蔡明, 许亮, 李州利, 金海龙, 王强, 詹胜利, 崔瀚文

[摘要] 目的 比较两种抗体诱导剂(淋巴细胞清除剂和IL-2受体拮抗剂)在活体肾移植中的安全性。方法 回顾性分析2007年2月-2012年4月行活体肾移植的191例受者的病例资料,根据接受诱导剂的不同分为3组:淋巴细胞清除剂组(n=56),4例给予兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rATG)、52例给予猪抗人胸腺细胞免疫球蛋白(pATG);IL-2受体拮抗剂组(n=54),40例给予巴利昔单抗、14例给予噻尼哌;对照组(n=81),不给予任何抗体诱导剂。比较3组在1年内的排斥、感染等并发症发生率和人/肾存活率。结果 淋巴细胞清除剂组、IL-2受体拮抗剂组和对照组1年内急性排斥反应的发生率分别为12.5%、11.1%、28.4%,差异有统计学意义($P=0.003$),前两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组移植植物功能延迟恢复(DGF)发生率分别为8.9%、7.4%、13.6%,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组的感染并发率和1年人/肾存活率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 两种诱导疗法均可显著减少术后急性排斥反应的发生,但并不增加感染和不良事件的发生率,且不影响术后人/肾存活,安全有效。

[关键词] 肾移植; 抗人胸腺细胞免疫球蛋白; 受体, 白细胞介素2

[中图分类号] R617

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2013)03-0235-05

Comparison of the effectiveness and safety between lymphocytes scavenger and IL-2 receptor blocking agent induction in living kidney transplantation

QIN Ning-bo¹, CAI Ming^{2*}, XU Liang², LI Zhou-li², JIN Hai-long², WANG Qiang², ZHAN Sheng-li², CUI Han-wen²

¹Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

²Organ Transplantation Center, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China

*Corresponding author, E-mail: caiming@medmail.com.cn

[Abstract] **Objective** To compare the safety of two antibody inductors, namely lymphocytes scavenger and IL-2 receptor blocking agent, in living kidney transplantation. **Methods** The data of 191 patients, who received living kidney transplant in our hospital from Feb. 2007 to Jul. 2012, were retrospectively analyzed, and grouped according to the inductors they received as: a) lymphocytes scavenger group (n=56), with rabbit antithymocyte immunoglobulin (rATG, 4 cases) and porcine antihuman T-lymphocyte immunoglobulin (pATG, 52 cases) served as the inductor; b) IL-2 receptor blocking agent group (n=54), with basiliximab (40 cases) and daclizumab (14 cases) served as the inductor; and c) control group (n=81). The incidence of rejection and infection, and the survival rate of patient/allograft within one year were then compared among the three groups. **Results** Within one year after the transplantation, the incidence of acute rejection in lymphocytes scavenger group, IL-2 receptor blocking agent group and control group was 12.5%, 11.1% and 28.4%, respectively. There was a significant difference between the two inductor groups and control group ($P=0.003$), but no significant difference was found between the two inductor groups ($P>0.05$). The incidence of delayed graft function (DGF) in the three groups was 8.9%, 7.4% and 13.6%, respectively, with no statistical significance ($P>0.05$). Also there was no significant difference among the three groups in the incidence of infection and the survival rate of patient/allograft within one year after transplantation ($P>0.05$). **Conclusion** Both inductors may significantly reduce the incidence of acute rejection within one year without increasing the incidence of infection and other adverse events, nor affect the postoperative patient/graft survival, so they are both safe and effective.

[Key words] kidney transplantation; antithymocyte globulin; receptors, interleukin-2

[作者简介] 秦宁波, 硕士研究生。主要从事肾移植、移植免疫学方面的研究

[作者单位] 075000 河北张家口 河北北方学院(秦宁波); 100091 北京 解放军309医院全军器官移植中心(蔡明、许亮、李州利、金海龙、王强、詹胜利、崔瀚文)

[通讯作者] 蔡明, E-mail: caiming@medmail.com.cn

抗体诱导疗法是器官移植过程中的一种特殊治疗手段,旨在减少术后急性排斥反应(acute rejection, AR),预防及治疗移植植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)^[1-2]。据报道,近70%的

肾移植受者接受兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit antithymocyte globulin, rATG)或白介素2受体拮抗剂(interleukin 2 receptor antagonist, IL2Ra)进行诱导治疗^[3]。目前临床批准使用的诱导剂包括rATG、抗人T细胞猪免疫球蛋白(pATG)、巴利昔单抗和抗Tac单抗。rATG能与T细胞表面的多种抗原靶向结合,通过直接淋巴细胞毒性、补体依赖性细胞溶解等途径特异性破坏淋巴细胞,从而对T细胞、B细胞以及NK细胞造成广泛的免疫耗竭^[4]。pATG可通过抑制经抗原识别后的淋巴细胞激活过程,特异性地破坏淋巴细胞。IL2Ra是一种能与IL-2受体结合的单克隆抗体,可特异性地作用于活化T细胞的IL-2受体链(IL-2R α),竞争性地与IL-2受体结合,拮抗IL-2与其受体结合后介导的T细胞增殖,并且下调活化T细胞IL-2受体的表达,抑制IL-2诱导的T细胞增殖^[5]。

目前,上述诱导疗法已经广泛应用于临床,但其对活体肾移植术后急性排斥反应^[6]、感染及预后等的影响鲜见报道。本文回顾性分析了191例活体肾移植患者的临床资料,以术后AR、DGF、感染并发症及1年人/肾存活率为观察指标,对两种抗体

诱导疗法的效果进行比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2007年2月-2012年4月在解放军309医院器官移植研究中心进行活体肾移植的191例患者的临床资料。亲属活体供肾移植术前均经医院伦理委员会讨论通过,供受双方签署供肾志愿书和知情同意书。2009年前、后分别按照国际器官移植学会《2004年活体供肾移植阿姆斯特丹论坛》^[7]和中华医学会《临床诊疗指南——器官移植分册》^[8]标准,严格执行供受者手术体检标准,排除感染等移植禁忌证。其中男146例,女45例,年龄 $37.1 \pm 10.5(15 \sim 60)$ 岁,平均随访时间44个月。根据是否接受诱导治疗及诱导剂的类型将所有患者分为3组。淋巴细胞清除剂组(n=56):4例给予rATG,52例给予pATG; IL-2Ra组(n=54例):40例给予巴利昔单抗,14例给予噻尼哌; 对照组(n=81):常规应用三联免疫抑制方案,不应用任何诱导剂。3组受者在年龄、性别、透析时间和供受者关系等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

1.2 诱导剂给药方案 rATG(健赞公司)50mg,

表1 三组患者临床资料比较(n=191)

Tab. 1 Comparison of clinical data among the three groups (n=191)

| Item | Lymphocyte-deleting agents (n=56) | Interleukin 2 receptor antagonist (IL2-Ra)(n=54) | Control(n=81) | P value |
|---|--------------------------------------|---|--------------------|---------|
| Gender [case(%)] | | | | 0.080 |
| Male | 39(69.6) | 47(87.0) | 60(74.1) | |
| Female | 17(30.4) | 7(13.0) | 21(25.9) | |
| Age (year) | 36.43 ± 11.16 | 35.69 ± 8.98 | 32.75 ± 10.31 | 0.083 |
| Number of transplants [case(%)] | | | | 0.847 |
| =1 | 54(96.4) | 53(98.1) | 79(97.5) | |
| >1 | 2(3.6) | 1(1.9) | 2(2.5) | |
| Duration of dialysis (month) | 11.27 ± 11.45 | 12.11 ± 17.46 | 10.02 ± 12.32 | 0.677 |
| Cause of disease [case(%)] | | | | 0.436 |
| Glomerulonephritis | 15(26.8) | 23(42.6) | 31(38.3) | |
| IgA nephropathy | 4(7.1) | 5(9.3) | 7(8.6) | |
| Other | 6(10.7) | 4(7.4) | 3(3.7) | |
| Unknown | 31(55.4) | 22(40.7) | 40(49.4) | |
| Relationship between donors and recipients[case(%)] | | | | 0.087 |
| Parents-Child | 15(26.8) | 22(40.7) | 44(54.3) | |
| Child-Parents | 9(16.1) | 5(9.3) | 6(7.4) | |
| Siblings | 18(32.1) | 19(35.2) | 16(19.8) | |
| Husband-wife | 2(3.6) | 2(3.7) | 2(2.5) | |
| Other | 12(21.4) | 6(11.1) | 13(16.0) | |
| Cold ischemic time (s) | 41.21 ± 21.38 | 50.94 ± 43.00 | 72.37 ± 109.38 | 0.060 |
| Warm ischemia time (s) | 105.82 ± 109.71 | 110.59 ± 69.30 | 112.38 ± 88.03 | 0.915 |
| Panel reactive antibody (PRA) [case(%)] | | | | 0.087 |
| <5% | 54(96.4) | 54(100.0) | 81(100.0) | |
| $\geq 5\%$ | 2(3.6) | 0 | 0 | |
| Complement-dependent cytotoxicity assay(CDC)[case(%)] | | | | 0.199 |
| <3% | 52(92.9) | 51(94.4) | 80(98.8) | |
| $\geq 3\%$ | 4(7.1) | 3(5.6) | 1(1.2) | |

溶于0.9%氯化钠500ml中，6~8h缓慢静脉滴入，首剂在术中开放循环前、后各应用25mg，术后连续应用3d。抗人T细胞猪免疫球蛋白(武汉生物制品研究所)500mg，溶于0.9%氯化钠500ml，6~8h缓慢滴入，术后连续应用3~5d。巴利昔单抗(诺华公司)20mg溶于0.9%氯化钠100ml，分别于肾移植术前2h和术后第4天静脉滴注，共两剂。达利珠单抗(罗氏公司)1mg/(kg·d)，首剂术前给药，术后第1、14、28天各给药1次，共4次。对照组不用淋巴清除剂或IL-2受体阻断剂诱导治疗，仅给予常规三联免疫抑制剂。

1.3 常规免疫抑制剂给药方案 术前、术中免疫抑制剂的应用：患者在术前口服吗替麦考酚酯胶囊(商品名：骁悉)1g或吗替麦考酚钠肠溶片720mg。rPTG诱导患者在首剂应用前给予静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠40mg，血循环开放前另静脉滴注0.5g，其他患者在开皮及血循环开放前各用0.5g。

术后免疫抑制剂的应用：所有受者于术后第1天起联用三联免疫抑制方案——钙调免疫蛋白抑制剂(CNI)+霉酚酸酯(MMF)+皮质激素。他克莫司(FK506)的起始用量为0.1mg/(kg·d)，最初3个月维持谷浓度8~12ng/ml，此后保持5~10ng/ml。环孢素(CsA)的用量为6mg/(kg·d)，最初3个月维持谷浓度250~300ng/ml，此后保持150~250ng/ml。吗替麦考酚酯胶囊起始用量750mg或500mg，2次/d；吗替麦考酚钠肠溶片720mg，2次/d。术后前3d应用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg，溶于0.9%氯化钠100ml进行冲击治疗，第4天开始改为泼尼松口服，起始剂量40mg，之后每3d减量5mg，维持剂量5~10mg/d。

1.4 感染预防方案 抗巨细胞病毒(CMV)感染预防方案：所有受者术后待肾功能恢复正常且稳定后给予更昔洛韦250mg，2次/d，随后改为口服更昔洛韦250mg，3次/d，连续应用3个月。抗卡氏肺孢子虫感染方案：联磺甲氧苄啶片1次/d，连用30d。

1.5 AR和DGF的诊断及治疗 AR的临床表现包括

发热、肾区肿胀和疼痛、血压升高、尿量减少同时体重增加等，超声检查可见血管阻力升高表现。在疑诊AR时采用甲泼尼龙琥珀酸钠500mg/d进行冲击治疗，连续3d，不能逆转时即行移植肾穿刺活检，根据Banff 97病理学诊断标准对AR进行分类。在发生急性细胞性排斥时给予rATG 50mg/d或pATG 500mg/d，直至肾功能恢复正常。

DGF：移植术后1周内需要透析替代治疗且排除因高钾血症和(或)容量负荷需要透析者，并排除输尿管梗阻、肾血管狭窄、AR等，可确诊为DGF。确诊发生DGF时给予活血化瘀治疗，适量减少液体的静脉输入，维持血压稳定。如肾功能仍未恢复可给予透析治疗。

1.6 观察时间及指标 随访观察1年。观察比较3组患者术后DGF发生率，1年内的AR、感染发生情况，以及人/肾存活情况等。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析，计数资料以率表示，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验，计量资料的组间比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AR发生情况 从表2中可见，共有36例发生排斥反应，其中AR 31例，CR 5例。术后淋巴细胞清除剂组、IL-2Ra组、对照组AR发生率分别为12.5%、11.1%、28.4%，3组间比较差异有统计学意义($P=0.003$)，两个抗体诱导剂治疗组间比较差异无统计学意义($P=0.528$)。淋巴细胞清除剂组、IL-2Ra组、对照组CR发生率分别为0.0%、1.9%、4.9%，各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中，6例患者接受了移植肾穿刺活检，剩余30例经过甲泼尼龙琥珀酸钠500mg/d冲击治疗3d后肌酐均恢复至正常，各组排斥后肾功能恢复时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 DGF发生情况 15例术后发生DGF，其中透

表2 1年内排斥反应发生情况(n=36)
Tab. 2 Occurrence of rejection during the first year after transplantation(n=36)

| Item | Lymphocyte-deleting agents (n=56) | Interleukin 2 receptor antagonist (IL2-Ra)(n=54) | Control(n=81) | P value |
|---|-----------------------------------|--|-----------------|---------|
| Rejection [case(%)] | 7(12.5) | 6(11.1) | 23(28.4) | 0.003 |
| AR | 7(12.5) | 5(9.3) | 19(23.5) | |
| CR | 0 | 1(1.9) | 4(4.9) | |
| Diagnosis [case(%)] | | | | 0.492 |
| Biopsy | 1(1.8) | 0 | 5(6.2) | |
| No biopsy | 6(10.7) | 5(9.3) | 18(22.2) | |
| Duration between transplantation and occurrence of rejection(d) | 36.14 ± 47.92 | 112.17 ± 239.26 | 152.59 ± 342.87 | 0.660 |
| Recovery time(d) | 18.71 ± 18.47 | 5.67 ± 1.75 | 8.86 ± 9.07 | 0.074 |

析者13例,未透析者2例。淋巴细胞清除剂组、IL-2Ra组、对照组DGF发生率分别为8.9%、7.4%、13.6%,各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。除2例患者发生移植术失败外,其余患者进行大剂量激素冲击或血液透析后肾功能均恢复至正常,各组发生DGF后肾功能恢复时间差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 1年人/肾存活率 由表3可见,淋巴细胞清除剂组、IL-2Ra组、对照组患者1年人/肾存活率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 感染并发症情况 44例患者发生感染,总的感染发生率为23.0%,其中上呼吸道感染和肺部感染的发生率最高。特异性感染发生情况在3组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表4)。

表3 DGF发生情况

Tab. 3 Occurrence of delayed graft function (DGF) after transplantation

| Item | Lymphocyte-deleting agents (n=56) | IL2-Ra(n=54) | Control(n=81) | P value |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------|---------------|---------|
| DGF [case(%)] | 3(8.9) | 3(7.4) | 9(13.6) | 0.356 |
| Dialysis | 3(8.9) | 3(8.9) | 7(8.9) | |
| No dialysis | 0 | 0 | 2(8.9) | |
| Time of occurrence(d) | 2.50 ± 0.71 | 5.33 ± 4.04 | 3.63 ± 2.13 | 0.468 |
| Recovery time(d) | 30.0 ± 4.24 | 30.0 ± 26.15 | 43.62 ± 13.10 | 0.369 |
| Graft loss [case(%)] | 1(1.8) | 0 | 1(1.1) | 0.640 |
| Death [case(%)] | 0 | 0 | 0 | |

表4 感染并发症发生情况

Tab. 4 Infection complicated after transplantation

| Item | Lymphocyte-deleting agents (n=56) | IL2-Ra (n=54) | Control (n=81) | P value |
|---|-----------------------------------|---------------|----------------|---------|
| Lung infection [case(%)] | 5(8.9) | 4(7.4) | 5(6.2) | 0.831 |
| Upper respiratory tract infection [case(%)] | 1(1.8) | 6(11.1) | 9(11.1) | 0.106 |
| Urinary tract infection [case(%)] | 0 | 1(1.9) | 5(6.2) | 0.102 |
| CMV infection [case(%)] | 0 | 2(3.7) | 6(7.4) | 0.102 |
| Total | 6(10.7) | 13(24.1) | 25(30.9) | 0.102 |

3 讨论

抗体诱导疗法用于器官移植至今已有30年的历史^[9],它不仅可降低器官移植术后AR的发生率,还可减少免疫抑制维持剂量,从而减少免疫抑制剂的毒性作用^[10]。美国器官移植共享网络(UNOS)的数据资料显示,1993年前只有约30%的肾移植受者接受诱导治疗,而2003年后这一比例增加至84%^[11]。目前临床上应用最广泛的是淋巴细胞清除剂(rATG、pATG)和IL-2Ra(巴利昔单抗、达利珠单抗)。

Brennan等^[3]进行的前瞻性对照研究显示,高风险肾移植受者(冷缺血时间>24h)术后1年内的急性排斥发生率rATG诱导组低于IL-2Ra组(16% vs 26%, $P=0.005$)。Taber等^[12]的研究发现:尽管rATG组有更多群体反应性抗体(PRA)>20%和二次移植的患者,但是其1年内急性排斥发生率明显低于IL-2Ra诱导组(15% vs 28%, $P=0.02$)。Sollinger等^[13]的研究显示接受ATG或巴利昔单抗诱导疗法的低风险肾移植受者1年AR发生率分别为19%和20%,差异无统计学意义($P>0.05$)。在本研究中,术后1年内诱导组的

AR发生率高于对照组($P=0.003$),而淋巴细胞清除剂组与IL-2受体拮抗剂组AR发生率差异无统计学意义($P>0.05$,表2),原因可能是活体肾脏移植供受者之间配型良好,PRA较低,移植风险性较低。

Lebranchu等^[14]和Mourad等^[15]研究发现IL2Ra组和rATG组DGF发生率差异无统计学意义(22% vs 18%和30% vs 29%),本研究中淋巴细胞清除剂组、IL-2Ra组、对照组的DGF发生率分别为8.9%、7.4%、13.6%,组间差异无统计学意义($P>0.05$,表3),但发生率明显低于国外报道,原因可能为国外的研究对象包含更多的尸肾移植,而本研究对象全部为活体肾移植,冷缺血时间更短,所以DGF发生率相对较低。本研究15例DGF患者中有3例供肾动脉有分支且较细,2例患者术后血压较低或波动较大,1例患者心肺功能差。

Kim等^[16]最近的研究显示采用巴利昔单抗诱导治疗后CMV感染的发生率低于ATG诱导(27.9% vs 57.2%),而总的感染率差异无统计学意义。然而Brennan等^[3]的研究发现IL2Ra组的CMV感染率高于rATG组(41.5% vs 21.2%)。本研究结果显示术后感染的总发生率为23.0%,肺部感染和上呼吸道感染发

生率最高, 各组总的感染发生率及特异性感染方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 表4)。本研究共8例发生CMV感染, 其中IL-2Ra组2例, 对照组6例, 该结果明显低于国外报道, 原因可能是本组患者术前进行了规范的抗CMV感染治疗。

总之, 在肾移植术前对受者进行预防性的诱导治疗, 无论是淋巴细胞清除制剂还是IL-2Ra都是安全有效的, 与对照组比较均可降低术后早期AR的发生率, 且不增加各种感染及不良事件的发生, 二者在术后1年AR、DGF、各种感染和1年人/肾存活率方面差异无统计学意义, 表明淋巴细胞清除制剂和IL-2Ra诱导疗法在活体肾移植中的安全性相当。

【参考文献】

- [1] Shi BY, Wang Z, Xiao L, et al. Effects of anti-CD25 monoclonal antibody on CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in recipient of kidney transplantation[J]. Med J Chin PLA, 2009, 34(11): 1273-1275. [石炳毅, 王振, 肖漓, 等. 抗CD25单克隆抗体对肾移植受者CD4⁺CD25^{high}调节性T细胞的影响[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(11): 1273-1275.]
- [2] Shi BY. Progress on the regulatory T cells and immune tolerance in organ transplantation[J]. Med J Chin PLA, 2009, 34(11): 1269-1272. [石炳毅. 调节性T细胞与器官移植免疫耐受的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(11): 1269-1272.]
- [3] Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation[J]. N Engl J Med, 2006, 355(19): 1967-1977.
- [4] Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation[J]. Pharmacother, 2006, 26(12): 1771-1783.
- [5] Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation[J]. Transplantation, 1995, 60(7): 748-756.
- [6] Wang W, Li H, Shi LH, et al. Study on the expression of CD40 in allograft renal biopsies and peripheral blood samples when rejection happened[J]. Acta Acad Med CPAF, 2008, 17(10): 869-872. [王伟, 李辉, 石理华, 等. 排斥反应时肾移植受者移植肾组织及外周血中CD40的表达[J]. 武警医学院学报, 2008, 17(10): 869-872.]
- [7] Delmonico F. A Report of the amsterdam forum on the care of the live kidney donor: Data and Medical Guidelines[J]. Transplantation, 2005, 79(6): 53-66.
- [8] Chinese Medical Association. Guideline for clinical treatment and diagnosis: Organ transplantation section[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010. 313-323. [中华医学会. 临床诊疗指南——器官移植学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010. 313-323.]
- [9] Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview[J]. Drugs, 2008, 68(15): 2113-2130.
- [10] Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in livingdonor kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2010, 24(1): 73-83.
- [11] Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of united network for organ sharing[J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1511-1515.
- [12] Taber DJ, Weimert NA, Henderson F, et al. Long-term efficacy of induction therapy with anti-interleukin-2 receptor antibodies or thymoglobulin compared with no induction therapy in renal transplantation[J]. Transplant Proc, 2008, 40(10): 3401-3407.
- [13] Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection[J]. Transplantation, 2001, 72(12): 1915-1919.
- [14] Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy[J]. Am J Transplant, 2002, 2(1): 48-56.
- [15] Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renaltransplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids[J]. Transplantation, 2004, 78(4): 584.
- [16] Kim JM, Jang HR, Kwon CH, et al. Rabbit antithymocyte globulin compared with basiliximab in kidney transplantation: A single-center study[J]. Transplant Proc, 2012, 44(1): 167-170.

(收稿日期: 2012-12-27; 修回日期: 2013-02-28)

(责任编辑: 李恩江)

小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人 T 细胞猪免疫球蛋白在肾移植诱导治疗中的比较

冯小芳¹ 闵敏¹ 左富姐¹ 周梅生² 王立明²

摘要 目的:比较小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)与抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(ALG-P)在肾移植诱导治疗中的效果。方法:将 120 例首次肾移植受者随机分为小剂量即复宁组(44 例)、ALG-P 组(36 例)和对照组(40 例)。随访 1 年后比较三组血白细胞、血小板、外周血 T 淋巴细胞绝对值、肾功能恢复程度、过敏反应发生情况、继发感染与急性排斥发生率和肾功能延迟恢复(DGF)发生率等。结果:小剂量即复宁组、ALG-P 组与对照组相比,外周血 T 淋巴细胞绝对值下降更明显,尤其是 CD4⁺T 淋巴细胞,在术后 3d、9d、1 月、3 月、6 月均能明显下降($P < 0.05$);同时急性排斥反应发生时间延迟,1 周内无急性排斥反应发生,急性排斥反应及 DGF 发生率更低($P < 0.05$),肾功能恢复情况更好($P < 0.05$);虽过敏反应及血小板严重下降增多($P < 0.05$),但并未导致严重后果。小剂量即复宁组患者在肾移植术后早期(术后 3 月内)外周血 T 淋巴细胞绝对值较 ALG-P 组下降更明显,以 CD4⁺T 淋巴细胞为著($P < 0.05$);小剂量即复宁组急性排斥反应及 DGF 发生率更低,肾功能恢复情况更好;但两组患者继发感染、过敏反应、血小板和白细胞等严重下降的发生率无明显差异。结论:小剂量即复宁和 ALG-P 在肾移植免疫诱导治疗中使用是安全而有效的,小剂量即复宁效果更佳,可作为免疫抑制诱导治疗的更优选择。

关键词 肾移植 诱导治疗 多克隆抗体

Comparison of low dose thymoglobulin and ALG-P in the induction therapy for kidney transplant recipients

FENG Xiao-fang¹ MIN Min¹ ZUO Fu-jie¹ ZHOU Mei-sheng¹ WANG Li-ming²

¹Department of Renal Transplantation Rehabilitation, ZhaBei Central Hospital, Shanghai 200070, China

²Organ Transplantation Institute, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: WANG li-ming (E-mail: wt2530@yahoo.com.cn)

ABSTRACT Objective: To evaluate the effects of low dose of thymoglobulin and ALG-P in the induction therapy for kidney transplant recipients. **Methodology:** One hundred twenty cases with first kidney transplant were randomly divided into 3 group: low dose of thymoglobulin group ($n = 44$); ALG-P group ($n = 36$) and control group ($n = 40$). Follow-up was 1 year. The peripheral T-lymphocyte absolute counts, graft function recovery, allergic reaction, the rates of infection and acute rejection, the rates of delayed graft function (DGF) and the change of leukocytes and platelets were statistically compared among the three groups. **Results:** The peripheral T-lymphocyte absolute counts were decreased more significantly in ALG-P group and low dose of thymoglobulin group, especially CD4⁺T Lymphocyte, at third, 9th, 1, 3, and 6 month postoperative, were decreased more significantly. Compare with control group, the delayed acute rejection and no acute rejection in one week, the rate of acute rejection and delayed graft function were more lower, graft function recovery were better, the rate of allergic reaction, the decrease of platelets were more significantly, but not led to severe consequence. Compare with ALG-P group, in low dose of Thymoglobulin group, the peripheral T-lymphocyte absolute counts were decreased more significantly postoperative early (within three months after transplantation), especially CD4⁺T Lymphocyte, at third, 9th, one and three month postoperative were decreased more significantly ($P < 0.05$). The rate of acute rejection and delayed graft function were more lower ($P < 0.05$), graft function recovery was better, the rate of allergic reaction, and the decrease of leukocytes and platelets were no differences between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** ALG-P and low dose of Thymoglobulin are effective and safe in induction therapy for kidney transplant recipients which can be the optimal choice for induction

[作者单位]¹上海市闸北区中心医院(长征医院闸北分院)肾移植康复科(上海 200070);²上海长征医院器官移植中心

[通讯作者]王立明(E-mail: wt2530@yahoo.com.cn)

© 2012 年版权归《肾脏病与透析肾移植杂志》编辑部所有

therapy. Compare with ALG-P group ,low dose of Thymoglobulin group was decreased more significantly the rate of acute rejection and delayed graft function and graft function recovery was better.

Key words kidney transplantation induction therapy polyclonal antibody

肾移植术血管重建后可能触发个体特异性排斥反应,预防或调节供体特异性排斥反应比阻止已发生的排斥反应更为有效且易于实施。这为临床采用多克隆抗体作为免疫诱导治疗提供了全新思路。抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白多克隆抗体能高效地抑制 T 细胞介导的免疫反应,并选择性的预防各种刺激因子诱发的 B 细胞活化,临床长期应用于预防、治疗器官移植术后受者的排斥反应,可有效降低排斥反应的发生率,减少移植肾功能延迟恢复(DGF)的发生,其中以兔抗人胸腺细胞球蛋白(即复宁)与抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(ALG-P)最为常用。本文比较了首次尸体肾移植患者使用小剂量即复宁(3 mg/kg)或常规 ALG-P 诱导治疗的效果。

对象和方法

研究对象 2009年5月至2011年5月于上海长征医院器官移植中心接受首次尸体肾移植术者120例,其中男性73例,女性47例,平均年龄 39.11 ± 1.05 岁(19~62岁),原发病分别为慢性肾小

球肾炎80例、IgA 肾病13例、高血压肾病10例、多囊肾9例、肾结石3例、慢性肾盂肾炎3例、糖尿病肾病2例。供受者的 ABO 血型相合,术前群体反应性抗体(PRA)和淋巴细胞毒交叉配型试验(CDC)均 $<10\%$ 。

分组 (1)小剂量即复宁组:共36例,普乐可复(FK506)治疗25例,后改用环孢素A(CsA)者4例;CsA治疗11例,后改用FK506者2例。(2)ALG-P组:共44例,FK506治疗30例,后改CsA者5例;CsA治疗14例,后改用FK506者2例。(3)对照组:共40例,FK506治疗27例,后改用CsA者6例;CsA治疗13例,后改用FK506者5例。三组患者性别、年龄、原发病、移植肾冷热缺血时间、CsA和FK506治疗构成比等均无明显差异(表1)。

用药方法

免疫诱导方案 (1)小剂量即复宁组:手术当天至术后2d静脉滴注即复宁 $1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; (2)ALG-P组:手术当天至术后6d静脉滴注ALG-P $500 \text{ mg}/\text{d}$,术后7~8d改为ALG-P $250 \text{ mg}/\text{d}$; (3)对照组:未使用多克隆抗体。

表1 三组患者的基线资料比较

| 组别 | 小剂量即复宁组 | ALG-P组 | 对照组 | P |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|
| 男/女 | 22/14 | 27/17 | 24/16 | $P > 0.05$ |
| 年龄(岁) | 38.91 ± 1.52 | 40.12 ± 0.94 | 38.23 ± 1.85 | $P > 0.05$ |
| 热缺血时间(min) | 3.41 ± 0.62 | 3.53 ± 0.92 | 3.30 ± 0.81 | $P > 0.05$ |
| 冷缺血时间(min) | 420.10 ± 56.21 | 435.12 ± 67.25 | 428.30 ± 61.23 | $P > 0.05$ |
| FK506/CsA(n) | 23/13 | 27/17 | 26/14 | $P > 0.05$ |
| PRA(%) | 5.71 ± 1.69 | 3.95 ± 1.73 | 3.95 ± 1.73 | $P > 0.05$ |
| CDC(%) | 6.07 ± 1.52 | 6.53 ± 1.65 | 5.84 ± 1.35 | $P > 0.05$ |

ALG-P: 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; FK506: 普乐可复; CsA: 环孢素 A; PRA: 群体反应性抗体; CDC: 淋巴细胞毒交叉配型试验

免疫抑制方案 CsA/FK506 + 吗替麦考酚酯(MMF) + 泼尼松,术后当天开始及术后2d,用甲泼尼龙 $500 \text{ mg}/\text{d}$ 冲击治疗,之后快速减量,术后1周口服泼尼松 $40 \text{ mg}/\text{d}$ 维持,术后1月 $10 \sim 15 \text{ mg}/\text{d}$ 维持,术后3月 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{d}$ 维持;MMF用量为 $1 \sim 1.5 \text{ g}/\text{d}$;CsA起始量为 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,FK506为

$0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,并根据血药浓度调整CsA或FK506剂量。

观察指标 术后随访均超过12月,观察白细胞、血小板、外周血 T 淋巴细胞绝对值、肾功能恢复情况、过敏反应发生情况、继发感染、急性排斥发生率和 DGF 发生率等。

肾功能恢复正常定义为:血清肌酐(SCr) < 140 μmol/L 24h 尿量 > 1500 ml。急性排斥诊断标准:根据临床排斥积分表^[1],若积分 ≥ 4 诊断移植肾急性排斥,可疑排斥者通过细针穿刺活检病理判别。DGF 诊断标准^[2]:(1)肾移植术后1周内至少需行1次血液透析治疗;或(2)肾移植术后连续3d SCr 下降幅度少于前日的10%;或(3)术后1周 SCr 仍未将至400 μmol/L;或(4)术后无尿或24h 尿量 < 1 200 ml。

检测方法 外周血 T 淋巴细胞绝对值的测定采用美国 BD 公司 FAcscsJihur 流式细胞仪 美国 BD 公 MultiTESTCD4 ,CD8/CD3/CD45 荧光染色试剂,利用 MultiTEST 自动软件,上样并自动获取及分析数据以检测 T 淋巴细胞绝对值。

统计学分析 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料结果以均数 ± 标准差表示 先行方差齐性检验,方差齐时组间比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用秩和检验;计数资料采用卡方检验 同组治疗

前后均数比较采用配对样本 t 检验 ,P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

外周血 T 淋巴细胞绝对值 术后 CD3⁺T 细胞急剧下降 术后 3d 降至最低 对照组术后 1 月恢复至术前水平,而 ALG-P 组与小剂量即复宁组均于术后半年逐渐恢复至术前水平。与对照组相比,ALG-P 组和小剂量即复宁组术后 3d、9d、1 月、3 月 CD3⁺T 细胞数量均明显降低,其中小剂量即复宁组术后第 3 天及术后第 9 天较 ALG-P 组下降更明显(表 2)。CD4⁺T 细胞在术后也开始急剧下降 小剂量即复宁组术后第 3 天 CD4⁺T 细胞几乎为零,对照组术后 1 月即恢复至术前水平,而 ALG-P 组与小剂量即复宁组术后 1 年才恢复至术前水平。与对照组相比,ALG-P 组和小剂量即复宁组术后 3d、9d、1 月、3 月、6 月 CD4⁺T 细胞数量均明显降低,其中小剂量即复宁组术后 3d、9d、1 月、3 月较 ALG-P 组下降更明显(表 3)。

表 2 三组患者 CD3⁺T 淋巴细胞绝对值的变化

| 时间 | 小剂量即复宁组 | ALG-P 组 | 对照组 |
|---------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 术前 | 758.70 ± 238.05 | 774.80 ± 396.70 | 786.20 ± 306.40 |
| 术后第 3 天 | 14.00 ± 13.93 ^{△★★} | 63.00 ± 18.80 ^{△★} | 190.04 ± 78.07 [△] |
| 术后第 9 天 | 105.40 ± 208.79 ^{△★★} | 210.30 ± 38.58 ^{△★} | 374.80 ± 106.30 [△] |
| 术后第 1 月 | 372.20 ± 271.54 ^{△★} | 397.70 ± 400.44 ^{△★} | 674.80 ± 176.73 |
| 术后第 3 月 | 581.30 ± 344.36 ^{△★} | 586.10 ± 358.67 ^{△★} | 730.16 ± 98.90 |
| 术后第 6 月 | 693.60 ± 422.02 | 702.00 ± 358.45 | 724.23 ± 103.48 |
| 术后第 1 年 | 757.30 ± 431.13 | 732.20 ± 415.14 | 754.80 ± 283.84 |

ALG-P: 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; △: 与术前相比 P < 0.05; ★: 与对照组相比 P < 0.05; ▲: 与 ALG-P 组相比 P < 0.05

表 3 三组患者 CD4⁺T 淋巴细胞绝对值的变化

| 时间 | 小剂量即复宁组 | ALG-P 组 | 对照组 |
|---------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 术前 | 484.50 ± 87.04 | 500.40 ± 251.12 | 510.87 ± 202.14 |
| 术后第 3 天 | 3.90 ± 4.73 ^{△★★} | 22.80 ± 8.27 ^{△★} | 150.30 ± 59.02 [△] |
| 术后第 9 天 | 42.80 ± 67.20 ^{△★★} | 73.30 ± 25.32 ^{△★} | 260.35 ± 110.49 [△] |
| 术后第 1 月 | 111.20 ± 86.20 ^{△★★} | 240.80 ± 160.15 ^{△★} | 451.57 ± 224.23 |
| 术后第 3 月 | 255.90 ± 142.71 ^{△★★} | 373.40 ± 292.95 ^{△★} | 478.37 ± 189.07 |
| 术后第 6 月 | 413.10 ± 165.05 ^{△★} | 397.10 ± 359.13 ^{△★} | 501.05 ± 238.63 |
| 术后第 1 年 | 464.42 ± 142.54 | 471.50 ± 308.23 | 493.58 ± 279.58 |

ALG-P: 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; △: 与术前相比 P < 0.05; ★: 与对照组相比 P < 0.05; ▲: 与 ALG-P 组相比 P < 0.05

肾功能恢复情况 在术后3d、9d、1月、3月、6月、1年三组肾功能恢复正常的比例见表4。从术后9d开始,ALG-P组及小剂量即复宁组肾功能恢复情况高于对照组($P < 0.05$),而小剂量即复宁组在第1月、第3月时肾功能恢复情况优于ALG-P组($P < 0.05$)。

表4 三组患者肾功能恢复正常的时间

| 组别 | 小剂量即复宁组 (n=36) | ALG-P组 (n=44) | 对照组 (n=40) |
|------------|-------------------|------------------|---------------|
| 术后第3天 n(%) | 23(63.9) | 28(63.6) | 24(60.1) |
| 术后第9天 n(%) | 29(80.6)* | 33(76.4)* | 26(65.0) |
| 术后第1月 n(%) | 31(86.1)** | 34(77.3)* | 28(70.0) |
| 术后第3月 n(%) | 32(88.9)** | 36(81.8)* | 30(75) |
| 术后第6月 n(%) | 33(91.7)* | 39(88.9)* | 32(80.0) |
| 术后第1年 n(%) | 33(91.7)* | 33(91.7)* | 32(80.0) |

ALG-P: 抗人T细胞猪免疫球蛋白; *: 与对照组相比 $P < 0.05$; **: 与ALG-P组相比 $P < 0.05$

急性排斥、DGF、感染、过敏反应及对血白细胞、血小板的影响

急性排斥发生情况 对照组3月内共15例发生急性排斥,其中4例发生于术后1周内,12例发生于术后1月内,10例经抗排斥治疗逆转;ALG-P组3月内共11例发生急性排斥,1周内无急性排斥,8例发生于1月内,其中9例经抗排斥治疗逆转;小剂量即复宁组3月内共5例发生急性排斥,1周内无急性排斥,3例发生于1月内,其中4例经抗排斥治疗逆转。ALG-P组及小剂量即复宁组与对照组相比,急性排斥发生率降低,急性排斥发生后经抗排斥治疗逆转率增加($P < 0.05$);小剂量即复宁组与ALG-P组相比,急性排斥发生率降低(表5)。术后3月至1年,对照组共3例发生急性排斥,ALG-P组及小剂量即复宁组各2例发生急性排斥,三组间无明显差异,经抗排斥治疗各有2例发生逆转。

DGF发生情况 ALG-P组及小剂量即复宁组DGF发生率明显低于对照组,而小剂量即复宁组又低于ALG-P组(表5);对照组DGF经治疗后逆转3例(50%),ALG-P组逆转3例(75%),小剂量即复宁组逆转1例(100%),DGF发生后逆转率ALG-P组及小剂量即复宁组高于对照组($P < 0.05$)。

感染率 术后3月内各组具体感染率及发生部位见表5、6。各组感染发生情况无明显区别,其中

每组各2例确诊为巨细胞病毒(CMV)感染;术后3月至1年,对照组感染8例,ALG-P组9例,小剂量即复宁组7例,各组无明显区别。感染患者经积极抗感染及其他对症支持治疗,每组各1例死亡,其他患者好转。

过敏反应、白细胞和血小板的变化 ALG-P组及小剂量即复宁组过敏反应及血小板减少情况高于对照组,经积极治疗后均明显好转;ALG-P组与即复宁组相比无明显区别。术后3月至1年,各组血小板、血白细胞相比无明显区别。

表5 三组患者术后3月内发生不良反应的比较[n(%)]

| | 小剂量 即复宁组 (n=36) | ALG-P组 (n=44) | 对照组 (n=40) |
|--------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| 血小板减少($< 100 \times 10^9/L$) | 12(33.3)* | 13(29.5)* | 8(20.0) |
| 白细胞减少($< 2.5 \times 10^9/L$) | 2(5.6) | 3(6.8) | 2(5.0) |
| 过敏 | 2(5.6)* | 3(6.8)* | 0 |
| 感染 | 8(22.2) | 10(22.7) | 7(17.5) |
| 急性排斥 | 5(14.2)** | 11(25)* | 15(37.5) |
| DGF | 1(2.8)** | 4(9.1)* | 6(15.0) |

DGF: 移植肾功能延迟恢复; ALG-P: 抗人T细胞猪免疫球蛋白; *: 与对照组相比 $P < 0.05$; **: 与ALG-P组相比 $P < 0.05$

表6 三组患者术后3月内发生感染的比较

| | 小剂量即复宁组 | ALG-P组 | 对照组 |
|-----------|---------|--------|-----|
| 呼吸道感染(n) | 4 | 5 | 4 |
| 泌尿系统感染(n) | 3 | 4 | 3 |
| 消化系统感染(n) | 1 | 1 | 0 |
| 切口感染(n) | 0 | 0 | 0 |

ALG-P: 抗人T细胞猪免疫球蛋白; *: 与对照组相比 $P < 0.05$; **: 与ALG-P组相比 $P < 0.05$

讨 论

多克隆抗体作为免疫诱导药物在肾移植中的应用越来越广泛,现已被国外许多移植中心所采用^[3],其主要作用有:(1)延迟首次急性排斥反应或减轻排斥反应,病理变化较易逆转;(2)增加有功能移植肾的存活,尤其对人类白细胞抗原(HLA)抗原错配率高的受者有益,使用多克隆抗体诱导治疗,还可减少钙调神经抑制剂(CNI)剂量,减少药物的肾毒性^[4-11];(3)在使用多克隆抗体的同时,可酌减糖皮质激素的用量,从而减少激素引起的不良影响^[12]。

CD4⁺T 淋巴细胞是启动排斥反应的重要细胞, CD4⁺T 淋巴细胞通过直接或间接途径识别由抗原递呈细胞(APC) 递呈的移植抗原, 启动移植排斥免疫应答^[13]。本研究也发现外周血 T 淋巴细胞绝对值, 特别是 CD4⁺T 细胞绝对值与急性排斥反应的发生密切相关。我们将使用多克隆抗体诱导治疗患者与未使用者相比, 能更明显降低 CD3⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞数量, 从而降低急性排斥反应发生率, 延迟急性排斥反应发生时间, 增加急性排斥发生后经抗排斥治疗逆转率; 降低 DGF 发生率, 增加 DGF 发生后逆转率; 肾功能恢复情况更好。而小剂量即复宁与 ALG-P 相比, 术后早期清除外周血 T 淋巴细胞更彻底, 特别是 CD4⁺T 淋巴细胞, 在术后 1 月及 3 月, 小剂量即复宁组急性排斥反应发生率也更低, 急性排斥发生后经抗排斥治疗逆转率增加; DGF 发生率更低, DGF 发生后逆转率增加; 肾功能恢复更好。

Colovai 等^[14]报道由于抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白多克隆抗体为异种蛋白, 注射后可诱发寒战、发热、恶心呕吐、腹泻等“细胞因子释放综合征”, 并发白细胞减少、血小板减少与急性肺水肿, 严重者可发生血清病、过敏性休克等, 也可能造成过度免疫抑制而发生感染(特别是 CMV 感染及机会感染) 与肿瘤的危险性。剂量过大会导致上述不良反应的增加, 最佳的使用剂量和方法目前仍存在争议。

即复宁在实体器官移植及血液系统疾病中的应用已超过 25 年, 许多临床研究证明即复宁在各种实体器官移植受者中的使用安全有效^[15]。国外常规的诱导方法为 4~6 mg/kg^[16], Khosroshahi 等^[17]通过随机对照研究发现, 使用 4~5 mg/kg 诱导治疗的肾移植受者早期急性排斥反应发生率较未使用组明显降低。为了在降低急性排斥反应的发生率同时减少不良反应, 适当减少即复宁的使用剂量是目前的使用趋势。目前国际上关于小剂量即复宁使用的研究越来越多, Kho 等^[18]将 40 例肾移植受者分别按照总剂量为 1.5 mg/kg(超小剂量组)、3.0 mg/kg(小剂量组) 及 6.0 mg/kg(常规剂量组) 作为诱导治疗, 并观察外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤淋巴细胞绝对值及感染、排斥等情况, 结果发现三组患者肾移植存活率、感染率、排斥率及肾功能恢复情况并无明显差异。Wong 等^[19]也将肾移植受者分别按即复宁总

剂量 3.0 mg/(kg·d) (小剂量组) 与 4.5 mg/(kg·d) (常规剂量组) 作为诱导治疗 6 月, 观察两组间区别结果发现, 除了 CD3⁺T 淋巴细胞值小剂量组较高, 两组在肾功能、感染率等方面均无显著差异。施国海等^[20]也研究发现小剂量即复宁在肾移植诱导治疗中不良反应发生率下降, 且不影响疗效。本研究中即复宁使用剂量为 3 mg/kg, 是一种小剂量使用方法, 小剂量即复宁组与对照组相比, 在排斥反应率下降的同时, 总的感染率并未明显增加($P > 0.05$), CMV 感染率也未增加($P > 0.05$), 虽然有过敏反应发生及血小板减少情况高于对照组, 但经积极治疗后均明显好转。

总之, 本研究发现小剂量即复宁与 ALG-P 在肾移植免疫诱导治疗的使用同样安全有效。与 ALG-P 相比, 小剂量即复宁能更明显减少排斥反应发生率及 DGF 发生率, 肾功能恢复情况更好且不增加感染、过敏、血小板和白细胞严重下降等不良反应发生率, 可作为诱导治疗的常规使用方法。ALG-P 是国内抗人体胸腺细胞球蛋白, 与常规剂量即复宁相比, 其不良反应少、费用低、较适合中国国情^[21], 在将来有必要开展小剂量甚至超小剂量 ALG-P 的临床研究, 以进一步减轻其不良反应, 减少治疗费用。

参 考 文 献

- 1 Bock H, Gallati H, Zürcher RM, et al. A randomized prospective trial of prophylactic immunosuppression with ATG-Fresenius versus OKT3 after renal transplantation. *Transplantation*, 1995, 59(6): 830-840.
- 2 Danovitch GM, Nast C. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: Owen WF, Pereira B, Sayegh MH. *Dialysis and transplantation*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 568-583.
- 3 Boletis J, Balitsari A, Filiopoulos V, et al. Delayed renal graft function: the influence of immunosuppression. *Transplant Proc*, 2005, 37(5): 2054-2059.
- 4 Kaihara S, Okamoto M, Akioka K, et al. Improved graft survival in ABO incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1804-1805.
- 5 Koga A, Moreso FJ, Seron D, et al. Beneficial effect of concomitant induction with antilymphoblast globulin, cyclosporine and steroids on long-term renal allograft outcome. *Transplant Proc*, 2004, 36(5): 1305-1307.
- 6 Stippel DL, Arns W, Pollok M, et al. ALG versus OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation: ten-year follow-up results of a randomized trial. *Transplant Proc*, 2002, 34(6): 2201-2202.
- 7 Zaltzman J, McAlister V, Russell D, et al. Tacrolimus, MMF, steroid, and ATG immunotherapy for high immunological risk renal transplant

- recipients. *Transplant Proc* 2001 33(1-2): 1044-1045.
- 8 Kuypers DR, Malaise J, Claes K, et al. Secondary effects of immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005 20(Suppl 2): ii33-39, ii62.
 - 9 González Molina M, Sola E, Cabello M, et al. Effect of the immunosuppressive treatment on long-term renal graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19(Suppl 3): iii52-56.
 - 10 Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004, 78(4): 584-590.
 - 11 Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 2005 19(1): 39-46.
 - 12 Monti P, Allavena P, Di Carlo V, et al. Effects of anti-lymphocytes and anti-thymocytes globulin on human dendritic cells. *Int Immunopharmacol* 2003 3(2): 189-196.
 - 13 黄鉴, 马超龙, 况应敏, 等. T细胞亚群检测在活体亲属供肾移植中的作用研究. *昆明医学院学报* 2008 3(5): 51-55.
 - 14 Colovai AI, Vasilescu ER, Focal-Rodi A, et al. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies. *Hum Immunol* 2005 66(5): 501-512.
 - 15 Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, et al. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin): 25 Years and New Frontiers in Solid Organ Transplantation and haematology. *Drugs* 2010 70(6): 691-732.
 - 16 Schulz T, Flecken M, Kapischke M, et al. Single-shot antithymocyte globuline and daclizumab induction in simultaneous pancreas and kidney transplant recipient: three-year results. *Transplant Proc* 2005, 37(4): 1818-1820.
 - 17 Khosroshahi HT, Tubbs RS, Shoja MM, et al. Effect of prophylaxis with low-dose anti-thymocyte globulin on prevention of acute kidney allograft rejection. *Transplantation Proceedings* 2008 40(1): 137-139.
 - 18 Kho MM, Bouvy AP, Cadogan M, et al. The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transplant Immunology* 2012 26(4): 186-190.
 - 19 Wong W, Agrawal N, Pascual M, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transplant Int* 2006 19(8): 629-635.
 - 20 施国海, 王祥慧, 徐达. 小剂量兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白和赛尼哌在肾移植诱导治疗中的应用效果. *中华泌尿外科杂志* 2006, 27(12): 821-824.
 - 21 周梅生, 朱有华, 王立明, 等. 不同 ATG 在肾移植中的应用比较. *临床泌尿外科杂志* 2008 28(10): 745-747.

[收稿日期] 2012-09-03

(本文编辑 律舟明洁)

(上接第523页)

- 11 Löwik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, et al. Mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 20(2): 336-341.
- 12 刘志红. 局灶节段性肾小球硬化的诊断: 摆脱组织形态学束缚的努力. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2009 18(1): 49-51.
- 13 刘志红. 微小病变性肾病及局灶节段性肾小球硬化//黎磊石, 刘志红. *中国肾脏病学*. 北京: 人民军医出版社 2008: 364-386.
- 14 全军肾脏病研究所学术委员会. 肾病综合征、糖尿病、癫痫、预激综合征和神经肌源性损害. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2012, 21(3): 295-298.
- 15 黄倩, 曾彩虹, 刘志红. IgA 肾病合并线粒体病. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2012 21(3): 291-294.
- 16 Levinger L, Morl M, Florentz C. Mitochondrial tRNA³⁰ end metabolism and human disease. *Nucleic Acids Res* 2004 32(18): 5430-5441.

[收稿日期] 2012-09-11

(本文编辑 心平)

ALG 治疗移植肾急性排斥反应的疗效观察

禹猛 刘彦斌 杨广庭 姜伟 张春媛 刘剑平 高建 杨其顺 龙伟 托娅 薛爱军

北戴河解放军 281 医院泌尿外科 066105

目的 观察抗人 T 细胞猪免疫球蛋白（ALG）对于肾移植后急性排斥反应的疗效。

方法 采取回顾性的方法，对肾移植术后 2 月内发生急性排斥反应的 32 例患者使用 ALG 治疗，观察疗效。

结果 治疗 32 例，排斥反应纠正 27 例，治愈率 84.375%。

结论 ALG 在治疗移植肾急性排斥反应效果显著。

肾移植术后肿瘤诊治体会(附10例报告)

刘彦斌 杨广庭 姜伟 禹猛 裴向克 杨其顺 李博慧 高建 龙伟 托娅 薛爱军

北戴河解放军281医院泌尿外科 066100

目的 探讨肾移植术后肿瘤发生及诊治情况。

方法 对我院1991年5月~2010年12月行肾移植487人次，术后肿瘤发生情况、免疫抑制剂的使用及诊治情况进行回顾性分析。

结果 本组发现恶性肿瘤10例，发生率为2.359%：年龄在41~72岁，平均为61.7岁。分别发生于移植术后10个月~9年，平均4.8年。其中泌尿系恶性肿瘤5例，肝癌2例，肺癌2例，胃癌1例，6例行手术治疗，现存活5例，死亡5例。

结论 肾移植术后肿瘤发生与患者年龄、免疫抑制剂的使用密切相关，应定期评估移植受者的免疫状态，早期发现肿瘤，并及时手术治疗，并减少免疫抑制剂用量。

小剂量 ALG 在肾移植术后的预防性应用

周 飞, 石洪波, 余志运, 张雪军, 周 吉, 门晓炜, 陈 斌

(华中科技大学同济医学院附属襄樊医院泌尿外科, 湖北 襄樊 441021)

【摘要】 目的 探讨小剂量抗淋巴细胞球蛋白(ALG)在肾移植术后预防性应用的临床价值。方法 回顾性分析肾移植术后预防性应用小剂量 ALG 的临床资料。结果 本组 47 例患者肾移植术后肾功能全部恢复正常, 仅 1 例发生急性排斥反应, 无严重感染发生。结论 肾移植术后预防性应用小剂量 ALG, 不仅可减少移植肾急性排斥反应发生率, 而且可尽量降低严重感染发生的风险。

【关键词】 抗淋巴细胞球蛋白; 肾移植术; 急性排斥反应

【中图分类号】 R617 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3511(2009)03-0392-02

The preventive use of low dose ALG in renal transplantation

ZHOU Fei, SHI Hong-bo, YU Zhi-yun, et al

(Department of Urology, Xiangfan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Xiangfan 441021, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of the preventive use of low anti-lymphocyte globulin (ALG) in renal transplantation. Methods 47 cases were retrospectively analyzed. Results The renal functions of 47 cases were all recovered. There was not any serious infection, but one case with acute rejection. Conclusion The preventive use of low dose ALG was efficient to reduce the incidence of acute rejection and risk of serious infection.

【Key words】 Anti-lymphocyte globulin; renal transplantation; acute rejection

我院泌尿外科 1989 年 12 月~2007 年 5 月为终末期肾病患者共行同种异体肾移植 189 例。其中肾移植术后预防性使用小剂量 ALG(抗淋巴细胞球蛋白)47 例, 疗效肯定, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 47 例患者, 男 29 例, 女 18 例; 年龄 27~65 岁, 平均 41.6 岁。术前均行血液透析治疗, 血液透析次数 15~206 次, 平均 65.2 次。原发疾病为肾小球肾炎 32 例, 慢性肾盂肾炎 12 例, 多囊肾 3 例。其中 5 例为二次肾移植术。

1.2 供肾来源 供肾来源均为尸体供肾, ABO 血型与受者完全相符。供者与受者淋巴毒试验小于 10% 有 31 例, 供者与受者淋巴毒试验 10~15% 有 16 例, HLA-I、II 类抗原 6 个位点中有 1 个相配 8 例, 2 个相配 27 例, 3 个相配 12 例。

1.3 手术资料 取肾方法采用经腹主动脉插管灌注分侧供肾摘除术。供肾热缺血时间 3~8 分钟, 冷缺血时间 2~10 小时, 对供肾用 0~4℃ HCA 液灌注, 用量 150~250ml 至供肾苍白均匀即可。植肾手术均

采用经典术式, 移植肾的输尿管内留置双“J”管, 双“J”管于术后 2~4 周拔出。

1.4 ALG 用药方法 在肾移植术后 10 天内, 应用 ALG; 5~10mg/(kg·d) 替代经典三联疗法中的 CsA, 其中在第 5 天开始应用小剂量 CsA(4mg/kg·d), 10 天后正常应用 CsA(8~10 mg/kg·d)。根据监测的 CsA 血液浓度调节其剂量。

2 结果

47 例患者肾移植术后 1 个月内肾功能全部恢复正常, 并痊愈出院。有 1 例二次肾移植患者术后第 8 天发生急性排斥反应, 经加用骁悉 2.0g/d, 继续使用小剂量 ALG 至 14 天, 并适时血液透析治疗后肾功能逐渐恢复正常。无移植肾破裂、尿漏及严重感染的发生。47 例患者术后均获随访, 人/肾一年存活率为 100%。

3 讨论

ALG 作为多克隆抗淋巴细胞抗体在肾移植中的临床应用日益普遍^[1]。ALG 主要应用于急性排斥反应的冲击治疗、常规免疫抑制方法开始前的诱导方法及作为常规疗法的辅助, 即 CsA+Aza+Pred+ALG

通讯作者: 石洪波, E-mail: 479200269@qq.com

非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎中医辨证与临床疗效分析

袁发焱, 蔡奇玲, 张 璟, 黄云剑, 刘 理, 庞 芳, 张 均

(第三军医大学新桥医院肾内科 全军肾脏病中心 重庆市肾脏病研究所 国家中医药管理局重点专科, 重庆 400037)

【摘要】 目的 了解慢性肾小球疾病在常规西医治疗下不同中医辨证分型之间疗效的差异性。方法 调查随访住院接受肾活检的 129 例非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎病人的中医辨证分型与疗效。结果 肺肾气虚证患者与脾肾气虚证患者比较, 其发病年龄较轻, 病程较短; 湿热证组患者血白细胞水平较非湿热证组患者高; 瘀血症组患者与非瘀血症组患者比较, 其发病年龄较大, 病程较长, 血肌酐水平较高; 非湿热证组患者临床疗效优于湿热证组; 非瘀血症组患者疗效优于瘀血症组。结论 非 IgA 系膜增生性肾炎病理类型的慢性肾脏病患者, 其中医辨证类型不同, 接受同样治疗方案后疗效也不同, 对于有湿热证候的患者应加强抗炎除湿治疗, 对于有瘀血症候的患者, 应加强活血化瘀治疗。

【关键词】 慢性肾小球肾炎; 中医辨证; 临床疗效

【中图分类号】 R692.3⁺1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3511(2009)03-0393-03

原发性肾小球疾病最常见的病理类型为系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN), 它是一组以光镜下肾小球呈弥漫性系膜细胞增生和(或)系膜基质增多, 而毛细血管正常为特征的肾小球肾炎。为寻找中西医两种治疗手段的规律性和差异性, 进一步寻求最佳的治疗方案, 我们调查随访了我科 2006 年 7 月~2007 年 7 月住院的 129 例病人在常规西医治疗下不同中医辨证分型之间疗效的差异性, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 经肾脏病理活检确诊非 IgA 系膜增生性慢性肾小球肾炎^[1]; 排除红斑狼疮、过敏性紫癜、痛风、糖尿病肾病、淀粉样变性、乙肝相关肾炎等继发性肾脏病变; 血肌酐 $<105\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 一般资料 129 例病人中, 年龄最小 6 岁, 最大 64 岁, 平均年龄 34.92 岁, 其中男性 61 例, 女性 68 例。通过门诊随访, 每 1~2 月一次, 观察指标包括血常规、尿常规、肝肾功能。

1.3 中医辨证分型标准参照中华中医药学会肾脏分会 2006 年拟定试行方案执行^[2]。本证包括肺肾气虚、脾肾气虚、气阴两虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚; 标证包括湿热、瘀血、湿浊证。

1.4 疗效判断标准 参照国家中医药管理局 2002 年制定的疗效标准^[3]: ①临床控制: 尿常规检查蛋白转阴性, 或 24 小时尿蛋白定量正常; 尿常规检查红细胞数正常, 或尿沉渣红细胞计数正常; 肾功能正常。②显效: 尿常规检查蛋白减少 2 个“+”, 或 24 小时尿

的四联用药方案。一般公认的观点是: ALG 在急性排斥反应冲击治疗时, 越早应用效果越好, 因为早期急性排斥反应主要由细胞免疫介导, 应立即使用抑制细胞免疫的 ALG, 而不应等待其他治疗的结果再决定是否使用 ALG。并且认为, 在 CsA 治疗 72 小时后肾功能障碍仍然存在时则应立即停用 CsA, 改用 ALG。因为常规剂量 ALG 有增加严重感染发生的风险, 因而一般不推荐预防性使用常规剂量 ALG^[2]。

预防性应用 ALG 的目的是: 一方面, 在供肾损伤恢复之前尽量避免早期使用 CsA, 以降低急性肾小管坏死的发生率; 另一方面, 可降低排斥反应的发生率, 减轻排斥反应程度, 延迟排斥反应发生时间, 对移植肾功能早期恢复有促进作用^[3]。ALG 的常规使用方法是: 20~30 mg/(kg·d), 连续使用 3 周; 或根据情况也可间隔 2~3 日注射一次, 5 次为一疗程。

4 结论

肾移植术后预防性应用小剂量 ALG, 并辅以小剂量 CsA, 不仅可减少移植肾急性排斥反应发生率, 而且可尽量降低严重感染发生的风险。这有益于移植肾的早期功能恢复, 加之其价格低廉, 因而有值得推广的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] 王子究, 李静波, 韦慧卿, 等. 诱导治疗对肾移植急性排斥反应的预防作用[J]. 西部医学, 2006, 1: 29-31.
- [2] 何长明, 石炳毅. 器官移植免疫学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1995: 369~390.
- [3] 陈 实. 移植免疫学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998, 272~282.

(收稿日期: 2008-04-03; 编辑: 刘延友)

移植

ALG-P 在免疫高危性肾脏移植受者中应用的 临床观察

张志宏¹ 吴建臣¹ 黄真¹ 赵勇¹ 管德林¹

¹清华大学第一附属医院泌尿外科 北京 100016

周宏澜² 张文岚² 邢广君² 付耀文²

²吉林大学第一附属医院泌外二科 长春 1300021

目的 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白 (Anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, ALG-P) 能够抑制抗原识别后的淋巴细胞激活过程, 特异性的破坏淋巴细胞, 在免疫耐受诱导方面具有良好的应用前景。通常, 对于首次接受移植的低 PRA 患者, 应用舒莱进行抗体诱导; 而对于免疫高危性患者则应用 ATG 进行抗体诱导。本研究对 ALG-P 在免疫高危性肾移植受者中应用的安全性进行了临床观察。方法 本研究中将免疫高危性患者定义为: 目前或既往的 PRA>20%, 或者既往有肾脏移植失败的病史。

自 2006 年 4 月至 2007 年 6 月, 共有 28 例符合标准的患者同意并被随机分成 ATG 组和 ALG-P 组。其中 ATG 组 15 例, ALG-P 组 13 例, 均为尸体供肾移植。ATG 组患者共接受 3 日 ATG (每日 1.5mg/kg) 治疗。首日剂量在当日手术前进行, 后每日使用一次。每日同时给与甲基强的松龙 1000mg, 共 3 日。应用第 3 日的 ATG 后, 开始给予口服强的松 (30mg Qd, 然后在 10 天内逐渐减量至 10mg/日)。吗替麦考酚酯和他克莫司自术后第一日开始应用, 其他克莫司的目标浓度为 10-14ng/ml。ALG-P 组患者接受上述同等剂量和方法的甲基强的松龙治疗, 在移植肾开放血流前接受经静脉给予的 ALG-P (30mg/kg), 术后每日接受 ALG-P (20mg/kg), 共 4 日。

强的松、吗替麦考酚酯和他克莫司的使用量以及他克莫司的目标浓度同 ATG 组。移植肾活检依靠临床指征进行, 统计学分析采用 t-检验或 Mann-Whitney U 检验。结果 在此研究观察期间, 有 3 例 ATG 组患者和 4 例 ALG-P 组患者出现急性细胞性排斥反应 (ACR), 两组病人在出现 ACR 的时间早晚无显著性差别, 两组患者中出现的 ACR 均与使用药物的依从性差以及药物浓度偏低有关。经甲基强的松龙静点治疗后, 有 2 例 ATG 组患者和 3 例 ALG-P 组患者的 ACR 好转, 两组患

者各有 1 例 ACR 无好转，分别在术后 10 个月、术后 7 个月出现移植肾失功，后转入血液透析治疗。两组患者中均无死亡病例出现。两组中移植肾存活患者的血肌酐和尿素氮水平相近，且患者的白细胞水平在术后未见显著性降低。随访期间未见恶性肿瘤发生。

ATG 组有 4 例尿路感染、2 例肺部感染、1 例巨细胞病毒感染；ALG-P 组有 3 例尿路感染、1 例肺部感染、1 例巨细胞病毒感染、1 例 EB 病毒感染。以上患者经抗炎、抗病毒治疗后均好转。结论 免疫高危性肾移植受者往往需要最大程度的免疫抑制，以期达到防止排斥反应发生的目的。本研究通过在免疫高危移植受者中应用 ALG-P 进行免疫诱导治疗，并与 ATG 对比，验证了 ALG-P 的安全性及其临床疗效。尽管纳入病例数较少，统计学结果的论证力度不强，但本研究的结果仍可以证明 ALG-P 在临床免疫诱导中的应用价值。

不同免疫抑制诱导治疗对肝移植受者 CD4⁺CD25^{high}细胞的影响

杜传福 于立新 吴常有 李丽 徐健 傅绍杰 邓文锋

【摘要】 目的 CD4⁺CD25⁺T_{reg}细胞介导的免疫调节对诱导和维持移植免疫耐受有非常重要的作用,本研究探讨抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)和噻呢哌这两种不同作用途径的免疫抑制诱导药物对 CD4⁺CD25^{high}/CD4⁺T 细胞及其表面标志性因子 CTLA-4、Foxp3 的影响,为临床合理选择应用免疫诱导药物提供依据。方法 选择 15 例在我院行同种异体肝移植患者,随机分为 ATG 组(8 例)和噻呢哌组(7 例),两组除免疫抑制诱导药物不同外,均接受相同治疗。分别于术前、术后 3 周、6 周、8 周取血,应用流式细胞仪检测 CD4⁺CD25^{high}/CD4⁺T 细胞的数量及其表面因子 CTLA-4 和 Foxp3 表达状况,比较不同诱导药物对其影响。结果 这两种免疫抑制诱导药物对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞短期内有一定影响,但可逐渐恢复,两者比较,使用 ATG 后各指标恢复较噻呢哌快,尤其是 Foxp3 更加明显。结论 作为诱导治疗药物,ATG 更有利于 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞功能恢复,从而有助于更好形成移植免疫耐受。

【关键词】 免疫调节细胞; CD4⁺CD25⁺; 免疫抑制剂; 肝移植

Impact of induction with different immunosuppressants on CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in liver transplanted recipients

DU Chuan-fu, YU Li-xin, WU Chang-you, LI Li, XU Jian, FU Shao-jie, DENG Wen-feng. Organ Transplantation Center of Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】 Objective There is now a great degree of consensus that the CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells(CD4⁺CD25⁺T_{reg}) play an important role in both the induction and the maintenance of the transplant tolerance, so it is necessary to have intensive investigations on them, including the change of T_{reg} cells and the expression of molecular markers, CTLA-4 and Foxp3. It is well known that the used immunosuppressive drugs currently may affect the number and the function of the CD4⁺CD25⁺T_{reg} and as a result, hinder the establishment of transplant tolerance. This study focus on the impact of two inductive immunosuppressive drugs anti-thymocyte globulin(ATG) and Zenapax on CD4⁺CD25⁺T_{reg} in liver transplant recipients. **Methods** 15 liver transplant recipients aged 20 ~ 50 were chosen and divided into ATG group(n=8) and Zenapax group (n=7). ATG or Zenapax were given as the inductive drugs. The maintenance drugs of the two groups are the same. FACSscan Flow cytometry were used to test the CD4⁺CD25^{high}/CD4⁺, CTLA-4 and Foxp3 of the blood sample at four time ends: Pre-use, 3th week, 6th week and 8th week after transplantation. **Results** Though both two inductive drugs can decrease the number of CD4⁺CD25⁺T_{reg} and the expression of surface molecules, the Tregs can increase gradually. The ATG group recovered faster than the zenapax group. The difference was significant. **Conclusion** As the inductive drug, ATG may be better for the recovery of the CD4⁺CD25⁺T_{reg} and as a result, better for the induction of transplant tolerance.

【Key words】 T regulatory cells; CD4⁺CD25⁺; Immunosuppressive drug; liver transplantation

CD4⁺CD25⁺调节性T(CD4⁺CD25⁺T_{reg})细胞是淋巴细胞在胸腺中内成熟的过程中产生的 CD4⁺T 细胞,它表达 CD25 分子,在正常动物体内和人体内均仅占外周 CD4⁺T 细胞的 10%,占全部 T 细胞的 3%左右。众多研究提示它在诱导及维持移植免疫耐受过程中起重要作用^[1,2],CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的受损有可能与移植慢性排异反应的发生有密切关联,是其发生的

主要免疫学原因。IL-2 作为信号传递者对维持 T_{reg} 的功能起着极端重要的作用。目前,肝移植受者用于诱导期免疫抑制的主要药物为抗淋巴细胞球蛋白和 IL-2 受体拮抗剂两类,前者以抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)为主,后者以赛呢哌(Zenapax)为代表。ATG 主要针对胸腺细胞,由于 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞最早在胸腺中产生,因此,ATG 对它的生成不可避免会产生影响;而噻呢哌是典型的抗 CD25 单抗,特异性地阻滞 T 淋巴细胞表面的 CD25,因此它与 IL-2 竞争性地结合 77 高亲和力受体。IL-2 结合的减少,有可能对外周已形

作者单位:510515 南方医科大学南方医院器官移植中心(杜传福 于立新 徐健 傅绍杰 邓文锋);中山医科大学免疫学教研室(吴常有 李丽)

成的 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的增殖功能造成损害^[3]。本文拟选择这两种不同的免疫抑制诱导药物, 研究其对肝移植受者外周血 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞及其表面功能标志物的影响, 以供临床选择用药时参考。

资料与方法

一、研究对象

选择 15 例在我院行同种异体肝脏移植的患者, 男女不限, 年龄 20~50 岁, 随机分为 ATG 组(8 例)和噻呢哌组(7 例), 前者于术后应用 ATG 100 mg, 静脉注射, 连用 7 d, 后者术前 24 h 及术后 7 d 各使用噻呢哌一剂 25 mg 静脉注射。余治疗均相同, 维持期均应用。分别于术前、术后 3 周、6 周、8 周取血检测 CD4⁺CD25^{high} / CD4⁺T 细胞的数量, 再检测其表面因子 CTLA-4 和 Foxp3 的表达状况, 比较不同诱导药物对其影响。术后若出现排斥反应及其感染者剔除(两组具体情况见表 1)。

表 1 两组受者移植前后临床资料

| 参数 | ATG 组(8例) | Zerapax 组(7例) |
|------------|-----------|---------------|
| 年龄(岁) | 40.2±9.2 | 41.9±8.7 |
| 性别(男/女) | 6/2 | 6/1 |
| 原发病(例数) | | |
| 慢性乙型肝炎肝硬化 | 8 | 7 |
| 合并丙型肝炎 | 2 | 1 |
| HLA 错配 1 个 | 7/8 | 7/7 |
| CMV 感染 | 0 | 0 |
| 呼吸功能不全 | 1/8 | 1/7 |
| 移植后恢复状况 | 良好 | 良好 |

二、研究方法

(一)主要试剂 PerCP 标记的抗 CD4 抗体(PerCP-CD4)、PE-CD3、FITC-CD25 均购自美国 BD/Pharmingen 公司, APC-Foxp3 及配套染色试剂均购自 eBiosciences 公司。

(二)人外周血单个核细胞(PBMC)的分离 抽取患者静脉血, 肝素抗凝。Hank's 液等体积稀释, 用 Ficoll 进行密度梯度离心(800 × g, 22 °C, 20 min), 获取 PBMC, 充分洗涤后, 用 RPMI 1640 完全培养液调整 PBMCs 浓度为 2 × 10⁶ /ml。

(三)细胞染色及细胞表面分子的检测

1. CD4⁺CD25^{high} 细胞检测及 CD4⁺CD25^{high} / CD4⁺T 细胞计算: 细胞取上述制备好的细胞悬液 100 μl, 加入荧光标记的抗细胞表面特异性抗原 CD3、CD4 和 CD25 的抗体, 4 °C 避光反应 30 min, 洗涤 2 次(1 800 × g, 8 min)。应用流式细胞检测仪(美国 BD

FACS Calibur 公司)检测细胞, 同时应用 Cell quest 软件分析流式检测结果。

2. CTLA-4 的染色: 将待测细胞用 PBS 洗涤 2 次后, 加入细胞固定液, 室温固定 7 min, 洗涤 2 次, 然后加入 200 μl 含有通透剂(Saponin, Sigma 公司)的缓冲液作用 2 h, 加入特异性的 PE 标记的抗 CTLA-4 单抗, 4 °C 避光反应 30 min, 洗涤 2 次, 300 μl 染色缓冲液重悬细胞, 进行检测。

3. Foxp3 的染色: 按试剂说明书进行, 将待测细胞用 PBS 洗涤 2 次后, 加入 1 ml 细胞固定液, 室温固定 30 min, 洗涤 2 次, 然后加入 2 ml 含有通透剂的缓冲液, 洗涤 2 次, 加入特异性的 APC 标记的抗 Foxp3 单抗, 4 °C 避光反应 50 min, 然后再加入 2 ml 含有通透剂的缓冲液, 洗涤 2 次, 300 μl 染色缓冲液重悬细胞, 应用流式细胞检测仪分析。

三、统计学方法

SPSS 10.0 行统计学处理, 应用重复检验分析。P < 0.05 有统计学意义。

结 果

一、CD4⁺CD25^{high} / CD4⁺ 比率变化

术后 3 周、6 周时 ATG 组 CD4⁺CD25^{high} / CD4⁺ 比率均较噻呢哌组明显提高, 但术后 8 周两组并无明显差异。

二、CTLA-4 表达率变化

术后 3 个时段应用 ATG 诱导后 CTLA-4 表达均较噻呢哌诱导组高, 术后 8 周差异仍有显著性。

三、Foxp3 表达比率变化

ATG 诱导后第 6 周 Foxp3 恢复较 3 周时无明显提高, 但第 8 周较第 6 周显著提高, 噻呢哌组 Foxp3 在术后第 6 周即较 3 周明显增加, 但术后第 8 周没有显著增加, 表明 ATG 诱导后, 早期 Foxp3 恢复慢, 但稍晚则恢复快, 噻呢哌诱导后, 早期 Foxp3 恢复较快, 稍晚则无恢复。两组比较显示 ATG 对 Foxp3 表达抑制较轻(见表 2、表 3)。

表 2 应用 ATG 后 CD4⁺CD25^{high} / CD4⁺、CTLA-4 和 Foxp3 表达(̄x ± s)

| 时间 | CD4 ⁺ CD25 ^{high} / CD4 ⁺ | CTLA-4 | Foxp3 |
|-----|--|----------------|------------------|
| 术前 | 1.41 ± 0.17 | 77.56 ± 6.52 | 81.18 ± 3.94 |
| 3 周 | 0.93 ± 0.07 * | 6.30 ± 6.29 * | 62.63 ± 9.34 * |
| 6 周 | 1.05 ± 0.12 * | 70.54 ± 6.49 * | 65.04 ± 5.31 |
| 8 周 | 1.18 ± 0.12 *△☆ | 74.47 ± 6.12 * | 77.90 ± 5.11 *△☆ |

与术前相比, * P < 0.01; 与术后 3 周相比, △ P < 0.01; 与术后 6 周

相比, ☆ P < 0.01。

表 3 应用噻呢哌后 CD4⁺CD25^{high}/CD4⁺、CTLA-4 和 Foxp3 表达 ($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | CD4 ⁺ CD25 ^{high} /CD4 ⁺ | CTLA-4 | Foxp3 |
|----|---|----------------|-----------------|
| 术前 | 1.41 ± 0.19 | 76.72 ± 5.69 | 80.51 ± 7.53 |
| 3周 | 0.64 ± 0.17 * | 60.71 ± 7.44 * | 63.27 ± 7.83 * |
| 6周 | 0.68 ± 0.15 * | 63.16 ± 5.99 * | 70.18 ± 6.03 *△ |
| 8周 | 1.03 ± 0.12 *△☆ | 68.16 ± 7.45 * | 72.01 ± 5.86 *△ |

与术前相比, * $P < 0.01$; 与术后3周相比, △ $P < 0.01$; 与术后6周相比, ☆ $P < 0.01$.

讨 论

1996年, Sakaguchi 等^[4]发现将去除了 CD4⁺CD25⁺ 组分的 T 淋巴细胞转移到裸鼠体内会引发多种自身免疫性疾病, 而如果在一定时间内重新输入 CD4⁺CD25⁺ T 细胞则可抑制这些疾病发生, 因此, 他们确定这组具有免疫调节作用的 T 细胞组分是 CD4⁺CD25⁺ T 细胞。虽然他们的研究是基于自身免疫耐受, 但此后更多的证据表明 CD4⁺CD25⁺ T 细胞也是参与移植耐受的主要细胞。Hara 等^[1]和 Kingsley^[2]等发现, 针对 MHC 不匹配心脏或皮肤移植物产生的抗原特异性耐受可通过 CD4⁺CD25⁺ T 细胞转移。另有研究提示单纯提高骨髓接种物中 CD4⁺CD25⁺ 细胞的比例可有效地抑制移植物抗宿主病^[5], 新近进一步的研究表明, 自外周血中分离出的 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞可以抑制同种异体抗原反应性 T 细胞的活性, 在移植耐受诱导和维持阶段均发挥重要作用^[6]。这说明与调节自身反应性 T 细胞一样, CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞也可以调控异源的反应性 T 细胞, 加强 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞介导的免疫调节可以建立异体移植物耐受。由此可见, 能够诱导和维持移植免疫耐受与维持自身免疫耐受、防止自身免疫性疾病的 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞在起源、表型和功能方面是高度一致的, 因此统称为 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞。

CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞主要有 3 种功能性标志物: (1) CD25^{high}: 在人外周血中, 应用流式细胞仪可以将 CD4⁺CD25⁺ T 细胞分为 CD4⁺CD25^{low} 和 CD4⁺CD25^{high} 两种组分, 只有 CD4⁺CD25^{high} T 细胞才具有免疫调节功能, CD4⁺CD25^{low} 只在效应 T 细胞表面短暂表达, 没有调节能力, 所以, CD4⁺CD25^{high} T 细胞才是 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞^[7]。(2) Foxp3 因子: 叉状头/翅状螺旋转录因子 (Foxp3) 不但限制性特异表达于 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞表面^[8], 而且对这些细胞调节功能的诱导起关键作用。研究表明, 将 Foxp3 基因导入 CD4⁺CD25⁺ T 细

胞, 这些细胞受刺激时就表现出与自然产生的 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞一样的无能\抑制表型, 也能够抑制 T 细胞的发育和功能上, 是 T_{reg} 细胞发育的一个重要开关, 因此, Foxp3 因子的高低是 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞功能高低的重要标志。(3) CTLA-4: 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 (CTLA-4) 作为 T 细胞活化的负性调节分子, 在自身免疫性疾病和异种移植排斥过程中作用重大, 它参与 T 细胞无能的诱导过程, 并对 T 细胞活化有抑制作用。它在 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 中有很高的表达, 用 CTLA-4 单抗可以阻断 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞的免疫抑制作用, 说明 CTLA-4 在 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞的调节作用中起重要作用。Eggena 等^[10]认为 CTLA-4 与 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞在维持外周免疫耐受中共同发挥作用, 二者缺乏时可打破免疫耐受诱导 Th1 类免疫损伤。因此, 检测 CD4⁺CD25^{high} T 细胞占 CD4⁺ 淋巴细胞的比例可以真实了解体内有调节活性的 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞的数量, 而检测 CD4⁺CD25^{high} T 细胞表面的 Foxp3 和 CTLA-4 因子的表达程度可以较全面地反映 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞的活性状况。

本研究表明, 应用 ATG 和噻呢哌后受者的 CD4⁺CD25^{high}CD4⁺、CTLA4 及 Foxp3 表达均较使用前低, 但 ATG 对其影响相对较小, 尤其是细胞表面的 Foxp3 因子, 在使用后第 3 周其表达即明显高于噻呢哌组, 说明 ATG 对 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞, 尤其是其表面的 Foxp3 因子影响较小。本结果与 Keisuke 等^[11]的结果一致, 他们应用多克隆抗 T 淋巴细胞血清注射于大鼠体内后, 同样也发现经历短暂下降后, CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞逐渐恢复, 其中又以 Foxp3 因子恢复最快。提示在 ATG 对 CD4⁺CD25⁺ T_{reg} 细胞的破坏作用小于 CD4⁺CD25⁻ T 细胞。产生这种现象的机制目前认为是由于应用 ATG 后两种不同类型细胞中抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-X_L 的不同表达有关。研究表明, 在应用抗淋巴细胞血清后, CD4⁺CD25⁺ T 细胞中, 有 20 ~ 50% 表达 Bcl-X_L^{high}, 而且主要是 CD4⁺CD25⁺ Fox⁺ 细胞, 其余的表达 Bcl-X_L^{low}, 而 CD4⁺CD25⁻ T 细胞中, 只有 0.2 ~ 3% 表达 Bcl-X_L^{high}, Bcl-X_L^{low} 的表达在两种细胞中差别不大。由于 Bcl-2 和 Bcl-X_L 在细胞抗损伤和切除肝细胞的再生中通过基因转录调节发挥重要作用^[12], 而且它们表达上调后可以促进激活的 T 淋巴细胞存活时间延长^[13], 进一步的研究更发现高表达 Bcl-2 的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞较低表达 Bcl-2 的 CD4⁺CD25⁻ T 细胞对凋亡有更强的抵抗力, 因

此推测,应用 ATG 后,虽然它的杀伤作用使 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞及表面因子表达一过性下降,但由于它独特的抗凋亡机制,使这种细胞尤其是表达 CD4⁺CD25⁺Fox⁺ 的细胞很快恢复。

噻呢哌是一种嵌合的单抗,它的作用机制是直接针对 CD25,因此,它必须和 IL-2 竞争结合高亲和力受体^[14],如前所述,CD4⁺前体细胞必须通过 IL-2 结合高亲和力的受体才能生成 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞,而且必须由其他 T 细胞系列产生 IL-2,因此,噻呢哌理论上会对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的生成产生严重影响。本研究表明,应用噻呢哌后 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞及表面因子的表达确实下降,但此后会逐渐有所恢复,虽然较 ATG 慢,但术后 6 周已有明显增加。考虑到合并应用了其他免疫抑制药物,似乎噻呢哌并未对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的产生和表面因子的表达造成严重抑制。这种现象的发生机制可能为:(1)噻呢哌与 CD25 的结合力不强^[15]。一项研究表明,即使加大使用剂量,应用噻呢哌治疗的患者外周血中仍可检测到 IL-2 敏感细胞^[16],因此剩余的 IL-2 足够刺激 T_{reg} 细胞的增生和功能发挥。(2)虽然体内研究表明 IL-2 对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的发育和功能发挥是必不可少的^[17],但体外研究表明 IL-15 也完全能够促进其增生^[18],某些研究甚至发现它较 IL-2 作用更为重要^[19],此外有研究表明,当 CD25⁺被噻呢哌充分结合从而缺乏 IL-2 结合后,CD25⁺对 IL-15 的敏感性大大增强^[20],这些均表明 IL-15 在应用 CD25 单抗后对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的增殖有重要意义。(3)CD4⁺CD25⁺细胞可能对噻呢哌的作用有一定抵抗。

综上所述,这两种免疫抑制诱导药物对 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞短期内有一定影响,但很快即可逐渐恢复,二者比较,使用 ATG 后恢复较噻呢哌快,尤其是 Foxp3 更加明显。提示 ATG 似更有利于 CD4⁺CD25⁺T_{reg} 细胞的功能恢复,从而有助于更好形成移植免疫耐受。

参 考 文 献

- Hara M, Kingsley C, Niimi M, et al. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J Immunol*, 2001, 166: 3789.
- Kingsley CL, Karim M, Bushell AR, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells prevent graft rejection; CTLA-4 and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol*, 2002, 168:1080-1086.
- Taams LS, Smith MH, Rustin M, et al. Human anergic/suppressive CD4⁺CD25⁺ T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population. *Eur*

- J Immunol*, 2001, 31:1122-1131.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*, 1995, 155:1151-1164.
- Hoffmann P, Emann J, Edinger M, et al. Donor-type CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*, 2002, 196:389.
- Sanchez-Fueyo A, Weber M, Domenig C, et al. Tracking immunoregulatory mechanisms during allograft tolerance. *J Immunol*, 2002, 169:2274.
- Clare BA, Julia AB, Gordon JF, et al. CD4⁺CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunology*, 2001, 167:1245-1253.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, 299:1057.
- Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, et al. Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med*, 2001, 193:1303.
- Eggena MP, Walker IS, Nagabhushanam V, et al. Cooperative roles of CTLA-4 and regulatory T cells in tolerance to an islet cell antigen. *J Exp Med*, 2004, 199: 1725.
- Keisuke M, Wenda G, Takashi M. CD4⁺ regulatory T cells are spared from deletion by antilymphocyte serum, a polyclonal anti-T cell antibody. *J Immunol*, 2006, 176:1425-1432.
- Pardo OE, Arcaot G, Salemo S, et al. fibroblast growth factor-2 induces translational regulation of Bcl-xL and Bcl-2 via a MEK-dependent pathway. *J Biol Chem*, 2002, 277:12040-12046.
- Rogers PR, Song J, Gramaglia N, et al. OX-40 promotes Bcl-xL and Bcl-2 expression and is essential for long-term survival of CD4 T cells. *Immunity*, 2001, 15:445-455.
- Webster AC, Playford GE, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomised trials. *Transplantation*, 2004, 77:166-176.
- Kircher B, Latzer K, Gastl G, et al. Comparative in vitro study of the immunomodulatory activity of humanized and chimeric anti-CD25 monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*, 2003, 134:426-430.
- Baan CC, Van Gekker T, Balk AHMM, et al. Functional responses of T cells blocked by anti-CD25 antibody therapy during cardiac rejection. *Transplantation*, 2002, 69:331-336.
- Futado GG, Curotto LM, Kutchukhidze N, et al. Interleukin 2 signaling is required for CD4(+) regulatory T cell function. *J Exp Med*, 2002, 196: 851-857.
- Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, et al. Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med*, 2001, 193:1303.
- Koenen HJ, Fasse E, Joosten I. IL-15 and cognate antigen successfully expand de novo-induced human antigen-specific regulatory CD4(+) T cells that require antigen-specific activation for suppression. *J Immunol*, 2003, 171:6431-6441.
- David SG, Maria P, Hernandez F, et al. Everolimus and Basiliximab permit suppression by human CD4⁺CD25⁺ cells in vitro. *Am J Transplantation*, 2005, 5:454-464.

(收稿日期:2006-08-14)

不同免疫抑制方案对高龄肾移植受者长期存活的临床研究

丰贵文 赵显国 王 跃 魏金星 高建光
(郑州大学第一附属医院器官移植中心, 郑州 450052)

摘要 目的: 回顾分析不同免疫抑制方案对高龄肾移植受者长期人/肾存活的影响。方法: 54 例高龄肾移植患者分为两组: 组 1 术后用方案为环孢素 A(CsA)+ 硫唑嘌呤(Aza)+ 泼尼松(Pred) 30 例; 组 2 术后用方案为抗淋巴细胞球蛋白(ALG)+ CsA+ 霉酚酸酯(MMF)+ Pred 24 例。观察患者 1、3、5 年的人/肾存活率, 急性排斥发生率, 移植肾功能, 病毒感染发生率以及血脂情况。结果: 组 1 与组 2 相比, 1、3、5 年的人/肾存活率分别为 86.7%/80%、76.7%/60%、60%/43.3% vs 95.8%/95.8%、91.7%/87.5%、83.3%/75%, 两组病人同一时期人/肾存活率相比, 有显著差异($P < 0.05$); 急性排斥率分别为 40% vs 25%, ($P < 0.05$); 1、3、5 年时血清肌酐(SCr)值 $92 \pm 15.3 \mu\text{mol/L}$, $118 \pm 23.5 \mu\text{mol/L}$, $163 \pm 31.9 \mu\text{mol/L}$ vs $88 \pm 17.4 \mu\text{mol/L}$, $102 \pm 21.7 \mu\text{mol/L}$, $124 \pm 26.3 \mu\text{mol/L}$, 两组病人分别第 3、5 年时的 Cr 值有显著差异($P < 0.05$); 5 年内病毒感染发生率分别为 23.3% vs 20.8%, 无显著差异($P > 0.05$); 高脂血症发生率 70% vs 45.8%, 有显著差异($P < 0.05$)。结论: ALG+ CsA+ MMF+ Pred 方案安全、有效, 优于 CsA+ Aza+ Pred 方案。

关键词 高龄患者 肾移植 免疫抑制方案 远期存活

Clinical Study of Different Immunosuppressive Regimens on Elder Patients with Kidney Transplantation

Feng Guiwen Zhao Xianguo Wang Yue, et al. (Center of Organ Transplantation, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract Objective: To investigate the effect of the different immunosuppressive regimens on long-term recipient/graft survival of elder patients with kidney transplantation(KT). **Methods:** 54 elder patients with KT were divided into two groups. Group 1 (30) were given CsA+ Aza+ Pred after KT; Group 2 (24) were given ALG+ CsA+ MMF+ Pred after KT. Recipient/graft survival rate at 1, 3, 5 year after KT, acute rejection rate, graft function, virus infection rate and blood lipid profile were observed. **Results:** The recipient/graft survival rate were 86.7%/80%、76.7%/60%、60%/43.3% vs 95.8%/95.8%、91.7%/87.5%、83.3%/75% at 1, 3, 5 year after KT (Group 1 vs Group 2, $P < 0.05$ respectively), acute rejection rate were 40% vs 25% (Group 1 vs Group 2 $P < 0.05$), SCr were respectively $92 \pm 15.3 \mu\text{mol/L}$, $118 \pm 23.5 \mu\text{mol/L}$, $163 \pm 31.9 \mu\text{mol/L}$ vs $88 \pm 17.4 \mu\text{mol/L}$, $102 \pm 21.7 \mu\text{mol/L}$, $124 \pm 26.3 \mu\text{mol/L}$ at 1, 3, 5 year after KT (Group 1 vs Group 2), SCr at 3, 5 year have significant difference (Group 1 vs Group 2, $P < 0.05$), virus infection rate were 23.3% vs 20.8% (Group 1 vs Group 2 $P > 0.05$) within 5 years after KT, hyperlipidemia rate were 70% vs 45.8% (Group 1 vs Group 2 $P < 0.05$). **Conclusion:** The strategy of ALG+ CsA+ MMF+ Pred is safe, effective and better than that of CsA+ Aza+ Pred for the long-term recipient/graft survival of elder patients with KT.

Key Words Elder patient Kidney transplantation Immunosuppressant regimens Long-term survival

随着肾脏移植(kidney transplantation, KT)技术的发展及免疫抑制剂的更新, KT 已经成为当今治疗尿毒症的有效方法。且越来越多的高龄尿毒症患者要求 KT, 以提高生活质量。因此, 高龄患者肾移植已经受到国内外学者的重视^{1, 2}。不同的免疫抑制剂具有不同程度的毒副作用, 这些危险因素可能引起各种并发症, 甚至危及生命, 特别是对于高龄 KT

患者。鉴于高龄 KT 的复杂性以及高龄患者自身各器官功能状况和生理状态的特殊性, 因此探讨免疫抑制方案和高龄 KT 受者长期生存的关系, 对于提高高龄 KT 受者的生活质量和人/肾长期存活率, 有着特殊的意义。我院自 1978 年~2002 年期间, 施行高龄(大于 50 岁)患者肾移植术 78 例/次。根据受者术后免疫抑制方案的不同, 现回顾性总结其中资

料完整的 54 例 KT 患者的临床资料, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 54 例高龄 KT 患者, 男性 42 例, 女性 12 例, 年龄在 50~67 岁, 平均 57 岁。均为首次接受肾脏移植。原发病: 慢性肾小球肾炎 35 例, 慢性间质性肾病 8 例, 高血压肾病 10 例, 多囊肾 1 例。术前经血液透析治疗 46 例, 腹膜透析 6 例, 透析时间为 0.5~3 年。供、受者 ABO 血型相同 48 例, 相容者 6 例。31 例受者术前群体反应性抗体 (PRA) 小于 10%, 23 例未作 PRA。补体依赖淋巴毒交叉配型试验 (CDC) 为 1%~7%。HIA 配型: 供受者间 HLA-A、B、DR 位点 5 个抗原相合 8 例, 4 个抗原 13 例, 3 个抗原相合 12 例, HLA-A、DR 4 个抗原相合 5 例, HLA-B、DR 4 个抗原相合 6 例, 8 例未作 HLA 配型。54 例病人术前检查无明显的冠心病、心肌缺血改变。供肾动脉与受者髂内动脉端端吻合者 13 例, 与髂外动脉端侧吻合者 41 例。供肾静脉与受者髂外静脉端侧吻合。移植输尿管植入同侧膀胱顶部, 全层输尿管和膀胱黏膜吻合, 浆肌层包埋输尿管 1.5~2cm 形成隧道以防返流, 输尿管内放置 DJ 管作支架。

1.2 分组和免疫抑制剂应用 54 例病人根据术后免疫抑制方案不同, 分成两组。两组患者在年龄、性别、原发病、组织配型以及术前身体状况等方面均相匹配, 无显著差异。组 1: 30 例, 术后用药方案为环孢素 A (CsA) + 硫唑嘌呤 (Aza) + 泼尼松 (Pred)。术中以及术后第 1 天静脉滴注 CsA 250 mg·d⁻¹, 甲基强的松龙 (MP) 0.5 g。术后第 2 天起 MP 250 mg·d⁻¹, 连续 2 d。术后第 3 天起 CsA 6~8 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 分 2 次口服, Aza 50 mg·d⁻¹, Pred 30 mg·d⁻¹。术后 2 周 CsA 用量为 5~7 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 25 mg·d⁻¹; 1 个月时 CsA 为 5.5~6.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 20 mg·d⁻¹; 3 个月时 CsA 为 4~6 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 15 mg·d⁻¹; 6 个月时 CsA 为 3.5~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 12.5 mg·d⁻¹; 12 个月时 CsA 为 2.5~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 10 mg·d⁻¹。12 个月药物基本稳定。3 年以后 CsA 为 2.0~3.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred 为 7.5 mg·d⁻¹。3 年以后药物维持基本不变。组 2: 24 例, 抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) + CsA + 霉酚酸酯 (MMF) + Pred。术中静脉滴注 MP 0.5, 术后第 1 天起静脉滴注 ALG 200 mg·d⁻¹, 连续 10 d。术后第 5 天起服用 CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 每日 2 次。术后第 2 天起服用 MMF 0.75g, 每日 2 次, Pred 30 mg·d⁻¹。术后 10 d 时 Pred 20 mg·d⁻¹, 术后 15 d 时 Pred 15 mg·d⁻¹, 术后 1 个月时 Pred 为 10 mg·d⁻¹。期间 CsA 和 MMF 用量保持不变。术后 3 个月时

Pred 为 5 mg·d⁻¹。6 个月内 CsA 谷浓度为 200~250 ng·L⁻¹。ALG 应用方法: 首次使用前行皮肤过敏试验, 阴性后, 将 ALG 200 mg 加入生理盐水 100 ml 中, 静脉滴注, 1 h 内滴完, 以后相同剂量 30 min 内滴完。首剂 ALG 使用前 30 min 静脉滴注 MP 0.5 g, 以后改为静脉滴注地塞米松 5~10 mg·d。1 年时 CsA 为 2~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 而 CsA 谷浓度为 140~210 ng·L⁻¹; Pred 为 5 mg·d⁻¹。3 年时 CsA 谷浓度 80~120 ng·L⁻¹, Pred 为 5 mg·d⁻¹。3 年以后药物维持基本不变。

1.3 术后检测和观察指标 术后检测: 定期检测血、尿常规、肝肾功能、血脂 CsA 血浓度、T 淋巴细胞亚群等。彩色多普勒超声测定移植肾动、静脉血流和阻力指数, 并观察输尿管和移植肾区有无外科并发症的表现。观测指标: 1、3、5 年的人、肾存活率, 急性排斥发生率, 移植肾功能, 病毒感染发生率以及血脂情况。

1.4 统计学处理 数据用 SPSS 10.0 统计软件处理, 组间比较采用 *t* 检验。显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 人存活率、移植肾存活率和血清肌酐 病例随访时间为 62±7 个月, 术后 1、3、5 年时病人的人存活率、移植肾存活率和血清肌酐值见表 1。

表 1 术后 1、3、5 年时, 病人存活率(%)、移植肾存活率(%) 和血清肌酐值 (mmol/L) ($\bar{x} \pm s$)

| | 1 年 | 3 年 | 5 年 |
|------|---------|-----------------------|-----------------------|
| 组 1 | | | |
| 人存活率 | 86.7 | 76.7 | 60 |
| 肾存活率 | 80 | 60 | 43.3 |
| 血肌酐 | 92±15.3 | 118±23.5 | 163±31.9 |
| 组 2 | | | |
| 人存活率 | 95.8* | 91.7* | 83.3* |
| 肾存活率 | 95.8* | 87.5* | 75* |
| 血肌酐 | 88±17.4 | 102±21.7 ^c | 124±26.3 ^c |

在同一时期与组 1 相比, **P*<0.05

2.2 急性排斥率、病毒感染发生率和血脂血症发生率 两组病人术后的移植肾急性排斥率、病毒感染发生率和血脂血症发生率见表 2 (急性排斥反应均于手术后 4 个月内发生)。

表 2 术后两组病人的急性排斥率(%)、病毒感染率(%) 和血脂血症率(%)

| | 急性排斥率 | 病毒感染率 | 血脂血症率 |
|-----|-------|-------|-------------------|
| 1 组 | 40 | 23.3 | 70 |
| 2 组 | 23.3* | 20.8 | 45.8 ^c |

与组 1 相比, **P*<0.05。

3 讨论

随着KT外科技术的改进和提高以及新的免疫抑制剂和免疫抑制方案的临床应用,KT的效果有了极大的提高。研究^[1,2]显示KT为高龄肾功能衰竭患者首选的替代治疗方法。美国学者Nuhad等^[3]总结了近10年高龄患者肾脏替代治疗的情况,认为高龄本身已不再是KT的障碍,关键在于老年患者器官功能退化,免疫功能减退,肝酶系统活性降低,特别是P450酶系统活性降低,代谢过程减慢等,由此导致的并发症常常是移植肾失败或病人死亡的主要原因。

为保证KT的成功,免疫抑制剂的应用必不可少。更为重要的是合理的免疫抑制方案和恰当的血药浓度,这对于KT患者的长期存活更是至关重要。Opelz^[4]分析了来自150个移植中心的资料,在比较了几种免疫抑制维持治疗的方案后,认为三联治疗是术后1年以上患者的最佳方案,而其中的药物剂量与移植肾的远期存活关系更为密切。然而在当前的免疫抑制方案中,钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)-CsA在抑制排斥反应的同时,也具有一定的肾毒性,特别是在长期使用情况下,会影响移植肾的远期存活。研究^[5]认为大剂量的CsA可以引起肾脏实质细胞分泌转化生长因子 β_1 (TGF- β_1),促进移植肾纤维化,导致移植肾慢性失功。皮质激素作为免疫抑制方案中的重要组成,一直广泛使用,而由此引发的高血压、高血脂、骨质疏松等也是影响移植后人/肾远期存活的主要原因,特别是高龄KT患者。随着新的免疫抑制剂问世,人们希望通过新的免疫抑制剂的联合应用而获得适当的免疫抑制效果,并减少CNI和皮质激素类药物的应用,从而能够对移植肾的长期存活产生积极的影响。

在本组资料的回顾性研究中,研究发现ALG诱导+CsA+MMF+Pred方案组患者的人/肾存活率与CsA+Aza+Pred方案组相比,有显著差异。同样,急性排斥发生率也降低;而病毒感染发生率无显著差异。分析这几方面的指标可以说明,ALG+CsA+MMF+Pred方案能够达到有效的防止排斥反应,提高了人/肾远期存活率。同时ALG的诱导预防,能够避免大剂量MP的应用,从而减少了由此可能引起的不良反应。肾移植术后病毒感染一般是由于免疫抑制过度所引起的。而本研究中,两组资料的病毒感染发生率无显著差异,说明ALG+CsA+MMF+Pred方案没有因ALG的应用而导致免疫抑制过度。

两个免疫抑制方案组的移植肾功能相比,术后1年时,无显著差异,而第3、5年时,有显著差异。这表明ALG+CsA+MMF+Pred方案可以提高远期

移植肾的肾功能。同时两组患者的高脂血症发生率相比,也有显著性差异。这表明ALG+CsA+MMF+Pred方案中减少激素和CsA的剂量后,可以降低冠心病危险因素——高脂血症的发生率。这对于提高远期人/肾存活率,减少慢性排斥也是有益的。

与CsA+Aza+Pred方案相比,ALG+CsA+MMF+Pred方案也可提供良好的免疫抑制效果。究其原因:1)ALG的诱导预防可以达到早期的免疫抑制效果,并且避免了由于大量激素应用而引起感染、水钠潴留、高血糖不良并发症的发生;2)尽管CsA的起始量较小以及Pred减量快,但是MMF的应用能提供满意的免疫抑制效果,说明MMF弥补了因减少CsA和Pred用量而可能导致的免疫抑制不足,防止了急性排斥的发生。3)高脂血症的发生率相对较低,与减少Pred和CsA的用量有关。从而提高远期人/肾存活率和移植肾功能。4)MMF和小剂量CsA的应用,减少了慢性排斥反应的发生率,提高了远期的人/肾存活率。MMF^[6]还可通过抑制平滑肌细胞的增殖和移行,阻断慢性抑制物血管病的发生,从而提高了移植肾的长期存活。

由于在当前的免疫抑制方案中,CNI所诱导的肾毒性和类固醇所产生的并发症仍有一定的发生率,影响了移植物的长期存活。在探讨新的免疫抑制方案中,减少或消除CNI以及皮质激素,可能增加了移植物功能丧失的危险。但是随着新的免疫抑制剂的临床应用,减少和消除CNI和激素剂量的免疫抑制方案有望得到理想的免疫抑制效果。因此对新方案的临床研究不仅有助于避免慢性肾毒性的发生,而且对移植物的长期存活或许有着更为积极的意义。

参考文献

- 1 马麒麟,张玉海. 高龄肾功能衰竭患者肾脏替代治疗的选择. 中华器官移植杂志, 1998, 19: 19~21.
- 2 Douglas S, Marie D, Yang Mao, et al. Survival experience among elderly endstage renal disease patients: a controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation*, 1995, 60: 1389~1394.
- 3 Nuhad N, Raymond M, Hakim J, et al. Renal replacement therapies in the elderly: part 2. renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994, 23: 1~15.
- 4 Opelz G. Superior long-term kidney graft survival in patients on maintenance immunosuppression with cyclosporine and azathioprine. *Transplant Proc*, 1993, 25: 1289~1290.
- 5 乔保平,唐孝达,李道明,等. 环孢素A对大鼠肾转化生长因子 β_1 、肾素mRNA的影响. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 274~276.
- 6 Raisanen-Sokolowski A, Vuoristo P, Myllamiemi M, et al. Mycophenolate mofetil (MMF, RS-61443) inhibits inflammation and smooth muscle cell proliferation in rat aortic allografts. *Transpl Immunol*, 1995, 3: 342~351.

高龄肾移植患者预防性应用抗淋巴细胞球蛋白

徐健 马俊杰 于立新 白喜文

我们从 1991年 1月至 1995年 12月,对 97例 50岁以上的高龄患者施行了肾移植,其中 42例术后预防性应用抗淋巴细胞球蛋白(ALG)代替术后立即应用环孢素 A(CsA)。

一、病例资料

术后预防性应用 ALG者 42例为 ALG组,术后立即应用 CsA者 55例为 CsA组。其中 CsA组 3例、ALG组 2例为再次移植。两组患者其它情况见附表。由于 HLA配型例数较少,没有列入统计资料。

附表 两组患者病例资料

| 项 目 | CsA组 | ALG组 |
|-------------|-------------|-------------|
| 年 龄 | 54.2±3.1 | 55.1±3.5 |
| 淋巴细胞毒交叉配合试验 | 0.026±0.012 | 0.024±0.015 |
| 热缺血时间(分) | 5.7±1.5 | 5.5±2.1 |
| 冷缺血时间(小时) | 10.6±3.4 | 11.9±4.6 |

二、免疫抑制剂应用方法

(1) CsA组: 术日及术后第 1天静脉滴注 CsA 250mg/d, 甲泼尼龙(MP)0.5g/d。术后第 2天起分次口服 CsA 9~10mg·kg⁻¹·d⁻¹, 硫唑嘌呤(Aza)50mg/d, 泼尼松(Pred)30mg/d。术后 2周 CsA用量为 8~9mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred为 25mg/d, 1个月时 CsA为 6~8mg·kg⁻¹·d⁻¹, Pred为 20mg/d。(2) ALG组: 术中静脉滴注 MP 1.0g, 术后第 1天起静脉滴注 ALG 200mg/d, 连续 10天, 术后第 5天起分次口服 CsA 5mg·kg⁻¹·d⁻¹, ALG应用完毕时调整 CsA至 7~8mg·kg⁻¹·d⁻¹。ALG组的 Aza和 Pred用法同 CsA组。ALG应用方法: 首剂皮试阴性后, 将 ALG 200mg加入生理盐水 100ml中静脉滴注, 1小时完成, 以后剂量 30分钟内完成。在第 1次应用 ALG前 30分钟静脉滴注 MP 0.5g, 随后改为静脉滴注地塞米松 5~10mg/d。全部患者术后均常规应用抗生素及阿昔洛韦预防感染。

三、结果

1. 术后 1个月内 CsA组 18例、ALG组 6例发生急性排斥, 其中 CsA组难治性排斥 5例。首次急

性排斥的发生时间, CsA组为 14.3±1.4天, ALG组为 21.7±3.7天。

2. CsA组术后发生急性肾小管坏死(ATN)12例; CsA肾中毒 8例次; 感染 7例, 其中巨细胞病毒(CMV)感染 2例; 心功能衰竭 3例, 脑血管意外 3例。ALG组发生 ATN 3例; CsA肾中毒 1例; 感染 7例, 其中 CMV感染 3例; 上消化道出血 1例; 脑血管意外 1例。

3. CsA组死亡 10例, 分别死于脑血管意外 3例, 心功能衰竭 2例, 感染 5例。ALG组死亡 3例, 分别死于脑血管意外 1例, 感染 2例。CsA组 4例、ALG组 1例均于术后 30天内因急性排斥、肾破裂或肾血管破裂等原因摘除移植肾。CsA组 2例及 ALG组 1例死亡时移植肾功能正常。CsA组和 ALG组 1年生存率分别为 81.8%和 92.9%, 肾存活率分别为 74.3%和 90.3%。

4. CsA组及 ALG组患者术后 1个月及 1年的血 Cr值均在正常范围, 两组比较, 差异不显著。CsA组 32例、ALG组 35例移植肾功能在术后 3天恢复正常(Cr<176.8μmol/L)。

四、讨论

ALG组术后 1个月内急性排斥的发生率为 14.3%, 与 CsA组 32.7%的发生率比较, 差异显著(P<0.05)。首次排斥的发生时间, ALG组较 CsA组显著延迟(P<0.05)。证实 ALG预防用药可降低急性排斥的发生率, 减轻其程度, 并能延迟急性排斥的发生时间。CsA组 ATN和 CsA肾中毒发生率均显著高于 ALG组, 我们认为这与术后应用 ALG替代立即应用 CsA, 降低 CsA对移植肾的毒副作用有关。从本组结果还可发现, ALG预防用药虽不能提高移植肾功能水平, 但对移植肾功能早期恢复有促进作用。本文 CsA组并发症发生率为 55.8%, 但 ALG组仅为 30.9%, 两组比较, 差异显著(P<0.05)。CsA组与 ALG组感染发生率分别为 12.7%和 14.3%(P<0.05)。证实 ALG组通过降低 ATN及 CsA肾中毒的发病率使高龄患者肾移植术后并发症的发生率显著下降。

作者单位: 510515 广州, 第一军医大学附属南方医院肾移植科

(收稿: 1997-11-26)

术后短期使用 ALG预防移植肾 60例急性排斥反应的效应评估

中山医科大学附属第一医院 (510080) 梁月有¹ 郑克立¹ 戴宇平¹ 朱兰英² 吴培根²

摘要 目的: 探索 抗淋巴细胞球蛋白 (ALG)的合理使用方案。方法: 随机选择肾移植患者 60例, 根据使用 ALG的时间不同分两组, 观察病人外周血 CD3 细胞数变化, 急性排斥反应及并发症发生率。结果: 两组病人急性排斥反应率, 术后 5天内 CD3 细胞数无统计学差异, 但 B组 (ALG 300 mg/d, 7 天以上) 的巨细胞病毒病及一般感染率明显高于 A组 (ALG 300 mg/d, 3~6天) 结论: 术后连续 3~6天使用常规剂量 ALG 是一种有效, 安全价廉的免疫抑制方案。

关键词 肾 移植 球蛋白 排斥反应

Efficient evaluation of using ALG to prevent acute rejection of renal transplant in short-term after operation. Liang Yueyou, Zheng Keli, Dai Yuping, et al. Urological Department, The Frist Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080

Abstract Objective To study application of reasonable regimes of usig ALG. **Methods** Sixty renal transplant cases were randomly divided into two groups with ALG beginning into use in different doses. Prospective study was carried out through investigation of blood CD3⁺ cell count, acute rejection and complication rates. **Results** There was no statistic difference between acute rejection rate and CD3⁺ cell count five days postoperation in the two groups. but in B group (ALG 300 mg/d, > 7 days), CMV diseases incidence and infective rate were significant higher than A group (ALG 300 mg/d 3~6 days). **Conclusion** Continuous using of common dose ALG for 3~6 days after operation has been an effective, safe and cheep immunosuppressive therapy.

Key words Kidney transplant Globulin Rejection

抗淋巴细胞球蛋白 (ALG)自 1969年应用于器官移植以来, 取得显著效果。但其使用方法, 各器官移植单位报告差别很大, 我院自 1995年开始随机选择 60例病人作前瞻性临床研究, 观察病人术后短期使用 ALG 预防移植急性肾排斥反应的效果及发生的并发症, 以探索合理使用 ALG 的方案, 报告如下。

资 料 和 方 法

临床资料 1995年 12月~1997年 7月, 随机选择行肾移植患者 60例, 将其分为 A、B两组。A组 40例, 男 30例, 女 10例, 年龄 32~67岁, 平均 (43±12)岁; B组 20例, 男 14例, 女 6例, 年龄 30~65岁, 平均 (41±10)岁。术前两组病人自体肾原发病、透析时间与方法、细胞毒性试验、群体反应抗体试验、组织配型及尸肾温、冷缺血时间无统计学差异。

诱导免疫抑制方法 全部病人于术中及术后 2天各静滴甲泼尼松 500 mg, 术后第 1天开始口服硫唑嘌呤 50 mg/d, 术后第 3天开始口服泼尼松 30 mg/d, 术

后第 3~4天血肌酐低于 300 μmol/L时始服环孢素 A ALG的使用方法: 全部病人均于术中静滴 ALG 300 mg, A组病人术后连续 3~6天使用 ALG 300 mg/d, B组病人术后连续 7~12天使用 ALG 300 mg/d

实验室检查方法 除常规检查外, 术后 10天用免疫流式细胞学方法测定病人外周血 CD3⁺ 细胞数。

统计学方法 Student's t 检验, χ^2 检验, 统计学意义标准定为 $P < 0.05$

结 果

术前后 CD3⁺ 平均值 两组病人术后 2周外周血 CD3⁺ 细胞数相对于术前 CD3⁺ 细胞数的百分比的平均值如表 1所示。

追踪结果 追踪期为 4~23个月。A组出现急性排斥反应 13例 (33%), 其中一次排斥 9例, 二次排斥 3例, 三次排斥 1例; B组出现急性排斥反应 6例 (30%)。其中一次排斥 5例, 二次排斥 1例, 两组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

A组发生巨细胞病毒 (CMV) 病 2例 (5%), 一般感染 13例 (33%); B组发生 CMV 病 5例 (25%), 85-一般感染 17例 (85%), 两组比较有显著性差异 ($P <$

¹ 泌尿外科
² 肾内科

0.025)。两组病人出现肝功能损害、白细胞减少、寒战、发热、病死率等无显著性差异 ($P > 0.9$)。

表 1 两组病人术后 CD3⁺ 细胞数相对于术前百分比平均值 ($\bar{x} \pm s$)

| 术后天数 | 两组病人术后 CD3 ⁺ 细胞数相对于术前百分比平均值 ($\bar{x} \pm s$) | | P 值 |
|------|--|--------------|---------|
| | A 组 40 例 | B 组 20 例 | |
| 1 | 7.3 ± 1.46 | 7.00 ± 3.21 | > 0.05 |
| 2 | 3.55 ± 1.43 | 3.73 ± 2.74 | > 0.05 |
| 3 | 4.66 ± 1.04 | 4.09 ± 2.59 | > 0.05 |
| 4 | 6.28 ± 4.30 | 5.08 ± 2.59 | > 0.05 |
| 5 | 11.37 ± 8.49 | 7.36 ± 3.00 | > 0.05 |
| 6 | 19.24 ± 7.68 | 12.56 ± 5.95 | < 0.05 |
| 7 | 34.37 ± 6.32 | 16.66 ± 5.78 | < 0.025 |
| 8 | 37.72 ± 7.31 | 16.38 ± 5.63 | < 0.025 |
| 10 | 56.60 ± 5.27 | 38.13 ± 6.40 | < 0.05 |
| 12 | 66.1 ± 4.35 | 52.29 ± 4.04 | < 0.05 |

讨 论

ALG 对病人外周血 CD3⁺ 细胞的影响及其临床意义 有文章报告: 在联用硫唑嘌呤、泼尼松、环孢素 A 的病人中, T 细胞数变化很小^[1]。从本组结果中可见, 两组病人外周血 CD3⁺ 细胞数在术后 5 天内下降至术前水平的 1% 左右 ($P > 0.05$), 术后第 6 天后, 均有明显回升, A 组比 B 组上升速度快 ($P < 0.05$), 说明术后病人 CD3⁺ 细胞数减少主要是 ALG 的作用所致, 且 ALG 对病人 CD3⁺ 细胞数的影响与其使用时间及其总剂量有关。有学者认为 CD3⁺ 细胞数与移植器官的急性排斥反应有关^[2], 也有人认为 CD3⁺ 细胞数与急性排斥反应关系不大^[3]。从本研究中可见, 病人外周血 CD3⁺ 细胞数维持在极低水平的 5 天内, 无 1 例出现急性排斥反应, 说明此时期急性排斥反应主要与细胞免疫有关, 而 ALG 能有效地抑制了细胞免疫反应, 在此时期使用主要作用于细胞功能的环孢素 A 意义不大。术后第 6 天后, A 组病人外周血 CD3⁺ 细胞数明显高于 B 组, 但两组病人急性排斥反应率及初次急性排

斥反应发生时间无显著性差异, 提示此时淋巴细胞反应的功能因素已起作用, 此时, 硫唑嘌呤、泼尼松及环孢素 A 的作用相对重要, 而 ALG 可考虑少用或停用。

术后短期使用 ALG 预防急性排斥反应的疗效评估 有报道 ALG 在预防移植器官的急性排斥反应中起到显著的效果。它与类固醇激素合用, 使移植肾存活率及减少排斥反应率提高 10% ~ 15%^[4]。但对其使用剂量及时间争议很大。肯定的是过多使用 ALG 可导致严重的并发症, 如感染、肿瘤发生等。我院 1996 年行尸肾移植 187 例中, 因 CMV 病死亡者 14 例, 成为最主要的死因。免疫抑制剂的使用, 导致病人免疫功能低下, 易发生 CMV 感染等并发症。为此, 我们设计了本研究, 结果发现, 两组病人的急性排斥反应率, 发生急性排斥反应时间及病死率均无显著性差异。而 B 组的 CMV 病发生率及一般感染率明显高于 A 组 ($P < 0.025$)。结果表明: CMV 病发生率及一般感染率与 ALG 的持续使用时间及其剂量有关。术中及术后连续 3~6 天使用 ALG, 既能有效地预防急性排斥反应, 也能明显减少术后感染率, 为一种预防急性排斥反应的有效、安全且价廉的免疫抑制方案。

参 考 文 献

- 1 Mazaher R, Stiller CR, Keown PA. Clinical leukocyte phenotyping by laser flow cytometry and monoclonal antibodies (immunocytometry) in renal transplantation. *Diagn Immunol*, 1986, 4: 257-267
- 2 Mum SR, Perkins JD. Rapid T cell recovery after prophylactic ALG is associated with pancreas allograft rejection. *Transplant Proc*, 1990, 22 (2): 619
- 3 Cardella CJ, Landsberg D, Ng CM. Rejection episodes and lymphocyte responses in patients treated with rabbit antilymphocyte sera. *Transplant Proc*, 1984, 16 (4): 1089-1092
- 4 Cosimi AB. The clinical usefulness of antilymphocyte antibodies. *Transplant Proc*, 1983, 15: 583

(收稿日期: 1997年 12月 15日)

读者·作者·编者

来 函 照 登

河南安阳市第三医院儿科 (455000) 马香涛

我是一名儿科大夫, 在几种医学综合性杂志中我最喜欢《新医学》。我已连订三年, 每一期一到我便如饥似渴地阅读, 各个栏目都不放过, 尤其是“临床常见诊疗错误汇编”, 她就象警灯 (钟) 提醒我在行医生涯中开阔思路, 认真仔细查体, 询问病史不偏听偏信, 不过

分依赖辅助检查, 不人云亦云。今年我们科九位大夫有五人订了《新医学》, 可见她是一本非常好的杂志。我希望《新医学》越办越好, 尤其在印刷 (编者注: 应为校对) 方面, 应严把质量关, 不再出现错字 (今年第 10 期 552 页右栏第 38 行临床大夫写成丈夫) 及漏句 (同期第 553 页右栏 13 行“查, 以免加重呼吸困难。”一句中, “查”应为“④ 诊断不明病例切勿匆忙应用前联合镜检查,” (编者)]

编者按: 谢谢读者来信指出我们工作中的缺点和错误, 我们一定注意严把校对质量关。



OPEN ACCESS

EDITED BY

Helong Dai,
Second Xiangya Hospital, Central South
University, China

REVIEWED BY

Gaurav Katwal,
Tribhuvan University, Nepal
Hanrui Zhang,
Columbia University, United States

*CORRESPONDENCE

Nianqiao Gong
✉ nqgong@tjh.tjmu.edu.cn
Zhi Zhang
✉ 784600951@qq.com

[†]These authors have contributed equally to
this work

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Alloimmunity and Transplantation,
a section of the journal
Frontiers in Immunology

RECEIVED 15 December 2022

ACCEPTED 24 February 2023

PUBLISHED 09 March 2023

CITATION

Zhang L, Zou H, Lu X, Shi H, Xu T, Gu S,
Yu Q, Yin W, Chen S, Zhang Z and Gong N
(2023) Porcine anti-human lymphocyte
immunoglobulin depletes the lymphocyte
population to promote successful
kidney transplantation.
Front. Immunol. 14:1124790.
doi: 10.3389/fimmu.2023.1124790

COPYRIGHT

© 2023 Zhang, Zou, Lu, Shi, Xu, Gu, Yu, Yin,
Chen, Zhang and Gong. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin depletes the lymphocyte population to promote successful kidney transplantation

Limin Zhang^{1†}, Haoyong Zou^{2†}, Xia Lu¹, Huibo Shi¹, Tao Xu³,
Shiqi Gu¹, Qinyu Yu², Wenqu Yin², Shi Chen¹, Zhi Zhang^{2*}
and Nianqiao Gong^{1*}

¹Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory of Organ Transplantation, Ministry of Education; NHC Key Laboratory of Organ Transplantation, Key Laboratory of Organ Transplantation, Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan, China, ²Department of Research and Development, Wuhan Institute of Biological Products, Wuhan, China, ³Department of Intensive Care Unit, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan, China

Introduction:

Methods: We retrospectively analyzed 12 kidney transplant recipients receiving pALG, and additional recipients receiving rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (rATG), basiliximab, or no induction therapy as a comparison group.

Results: pALG showed high binding affinity to peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) after administration, immediately depleting blood lymphocytes; an effect that was weaker than rATG but stronger than basiliximab. Single-cell sequencing analysis showed that pALG mainly influenced T cells and innate immune cells (mononuclear phagocytes and neutrophils). By analyzing immune cell subsets, we found that pALG moderately depleted CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, regulatory T cells, and NKT cells and mildly inhibited dendritic cells. Serum inflammatory cytokines (IL-2, IL-6) were only moderately increased compared with rATG, which might be beneficial in terms of reducing the risk of untoward immune activation. During 3 months of follow-up, we found that all recipients and transplanted kidneys survived and showed good organ function recovery; there were no cases of rejection and a low rate of complications.

Discussion: In conclusion, pALG acts mainly by moderately depleting T cells and is thus a good candidate for induction therapy for kidney transplant recipients. The immunological features of pALG should be exploited for the development of individually-optimized induction therapies based on the needs of the transplant and the immune status of the patient, which is appropriate for non-high-risk recipients.

KEYWORDS

porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin, lymphocyte-depleting, kidney transplantation, induction therapy, lymphocyte

Introduction

Kidney transplantation (KTx) is the most effective treatment for end-stage renal disease (1, 2). The development of immunosuppressant therapies has greatly improved organ and recipient survival (3–5). However, acute rejection (AR) and delayed graft function (DGF) remain treatment obstacles that impair KTx outcomes, especially in the current era of donation after circulatory death (DCD) (6, 7). Induction therapy, based on the conventional triple maintenance immunosuppressive therapy, can reduce the incidence of postoperative AR and DGF, allow for reduced immunosuppressant doses, and prolong transplanted kidney and recipient survival (8–10). To date, induction therapy has been used in the majority of recipients as a part of immunosuppressive protocol.

Induction therapy can be subdivided into two strategies involving either the use of non-lymphocyte-depleting monoclonal antibodies or lymphocyte-depleting polyclonal antibodies (11). The non-lymphocyte-depleting strategy is represented by the interleukin-2 (IL-2) receptor antagonist basiliximab, which inhibits lymphocyte proliferation (12, 13). The lymphocyte-depleting strategy is represented by the rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (rATG). In the current era of DCD, given the weaker immunosuppressive potency of non-depleting treatment compared to lymphocyte-depleting drugs, basiliximab use is limited to recipients at high risk of AR or DGF (14). In addition, while the depleting rATG effectively inhibits the incidence of AR, it also increases the risks of corresponding complications such as lymphopenia and infection (15, 16); however, little is known about its effects on the lymphocyte populations (17, 18).

In addition to rATG, the porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin (pALG) is also a lymphocyte-depleting agent. pALG is produced by immunizing pigs with human-derived thymocytes. Unlike rATG which is made in rabbits, pALG origins are from a genetically closer species to humans and therefore improved antigenic similarity, which may result in weaker cytolytic capacity on human lymphocytes than rATG (19). pALG has been successfully used as first-line treatment in acquired severe aplastic anemia (20–22). It has also been employed for other hematological indications such as graft versus host disease

prophylaxis (23). Meanwhile, pALG has been used in transplantation including hematopoietic stem cell transplantation (19, 24, 25) and kidney transplantation (26). Pharmacokinetic studies show that, in humans, pALG reaches peak concentration immediately after administration and then markedly decreases over 2–3 months to undetectable levels (27). However, its immediate effects on the lymphocyte population remain unknown; such effects can directly influence the clinical course by affecting the propensity for AR, kidney function, inducing a cytokine storm, or inducing immunocompromise and facilitating the development of secondary infections during its period of physiological activity.

In this study, we retrospectively assessed a cohort of kidney recipients with organs from DCD donors who received induction therapy using pALG. The binding capability and the modulatory impact of pALG on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analyzed, and the outcomes were tracked. Our work provides important data to optimize immunosuppressive protocols by considering individual patient variables in treatment planning.

Materials and methods

Study cohort

This retrospective study was designed to elucidate the impact of pALG on lymphocyte populations in kidney transplant recipients. The inclusion criteria were as follows: over 18 years of age; first-time KTx; negative PRA before transplantation; using a triple immunosuppressive regime as tacrolimus (Tac)+ mycophenolic acid (MPA)+prednisone. We excluded individuals with multiple organ transplantation; previous organ transplantation; or dual kidney transplantation. From March 2022 to September 2022, 12 KTx recipients with DCD kidneys were administered pALG as the induction therapy and enrolled in this study. The demographic characteristics of these recipients are shown in Table 1. We also recruited six additional recipients with DCD kidneys who received rATG (n=3) or basiliximab (n=3), and three additional recipients with live donor kidneys who did not receive any induction therapy (untreated). These nine additional recipients had the same demographic characteristics as the pALG group. This study

TABLE 1 Demographic characteristics of donors and recipients.

| Characteristic | pALG n=12 | rATG n=3 | Basiliximab n=3 | Untreated n=3 | P value |
|---|--------------|-------------|--------------------|------------------|---------|
| Donors | | | | | |
| Male gender, <i>n</i> (%) | 10 (83.3) | 1 (33.3) | 3 (100.0) | 2 (66.7) | 0.265 |
| Mean age, yrs (SD) | 53.3 (10.7) | 55.7 (14.8) | 52.3 (8.1) | 50.0 (16.7) | 0.947 |
| Mean BMI, kg/m ² (SD) | 24.2 (4.1) | 20.9 (1.9) | 24.6 (6.2) | 22.7 (3.0) | 0.613 |
| Mean HLA mismatch, <i>n</i> (SD) | 4.7 (0.7) | 3.7 (1.2) | 4.0 (1.0) | 3.3 (0.6) | 0.053 |
| Donation classification, <i>n</i> (%) | | | | | |
| Deceased donor | 12 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 0 (0.0) | |
| Living donor | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (100.0) | |
| Mean creatinine before donation, μmol/L (SD) | 87.1 (48.5) | 27.0 (7.0) | 73.3 (19.8) | 75.7 (8.0) | 0.181 |
| Mean eGFR before donation, mL/min/1.73m ² (SD) | 95.7 (27.5) | 123.2 (3.4) | 103.1 (18.4) | 95.5 (12.6) | 0.352 |
| Mean warm ischemia time, min (SD) | 20.6 (2.3) | 17.5 (2.1) | 19.0 (2.8) | 1.7 (0.3) | |
| Mean cold ischemia time, h (SD) | 9.0 (3.3) | 8.5 (0.5) | 10.7 (2.7) | 1.6 (0.2) | |
| Recipients | | | | | |
| Male gender, <i>n</i> (%) | 9 (75.0) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 0.701 |
| Mean age, yrs (SD) | 37.2 (7.1) | 37.7 (5.1) | 37.9 (7.0) | 34.3 (9.5) | 0.310 |
| Mean BMI, kg/m ² (SD) | 20.1 (2.6) | 21.7 (2.9) | 21.3 (2.7) | 23.0 (1.9) | 0.112 |
| Dialysis type, <i>n</i> (%) | | | | | 0.686 |
| HD | 11 (91.7) | 3 (100.0) | 2 (66.7) | 3 (100.0) | |
| PD | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | |
| Mean duration of dialysis, months (SD) | 44.5 (30.2) | 25.0 (15.4) | 28.7 (5.7) | 8.7 (5.8) | 0.167 |

yrs, years; BMI, body mass index; SD, standard deviation; h, hours; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; min, minutes.

adheres to the Declaration of Helsinki and the Declaration of Istanbul, and was been approved by the Medical Ethics Committee of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (No. TJ-IRB20221216).

Immunosuppressive therapy

The agents used for induction therapy included pALG, rATG or basiliximab. The initiation and maintenance immunosuppressive regimes were administered as Tac+ MPA+ prednisone. The detailed dosages and drug regimens are shown in [Figure 1](#).

Recipient management

Postoperatively, recipients were monitored daily for the first week and every 2 days for the second week. All recipients were followed up for 3 months. Preoperative data on postoperative day (POD) 3, 5, 7, 14, 30, 60 and 90 were documented, including red blood cell (RBC), white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, serum creatinine (sCr), and the estimated glomerular filtration rate (eGFR). Meanwhile, within one week of transplantation, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)

were isolated for further analysis. Clinical sequela including DGF and AR was recorded. DGF was defined as the requirement of hemodialysis in the first week after transplantation (28). AR was diagnosed based on the Banff 2019 criteria (29).

pALG quantification and binding affinity

In the recipients who received pALG, we tested the serum concentration of pALG and the pALG binding affinity to PBMCs based on fluorescence signal intensity preoperatively and on POD 3, 5, and 7. To determine the serum pALG concentrations, ELISA plates were coated with rabbit anti-swine IgG (Fab'2) (5 μg/mL, Sigma, Billerica MA, USA) overnight at 4°C. The plates were blocked with 10% fetal calf serum (Gibco, Thornton, Australia)/ phosphate buffered solution (PBS) (HyClone, Utah, USA) for 2-3 hours at room temperature. 50 μL of plasma samples were diluted with 1% fetal calf serum/PBS and added to each well and incubated at room temperature for 1 hour. Series diluted pALG were used as standards. Plates were washed 5 times with PBS containing 0.05% Tween-20 (Sigma, Louis, MO, USA). 100 μL of diluted goat anti-porcine IgG-HRP antibody (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA) was added and incubated for 1 hour. Plates were washed 7

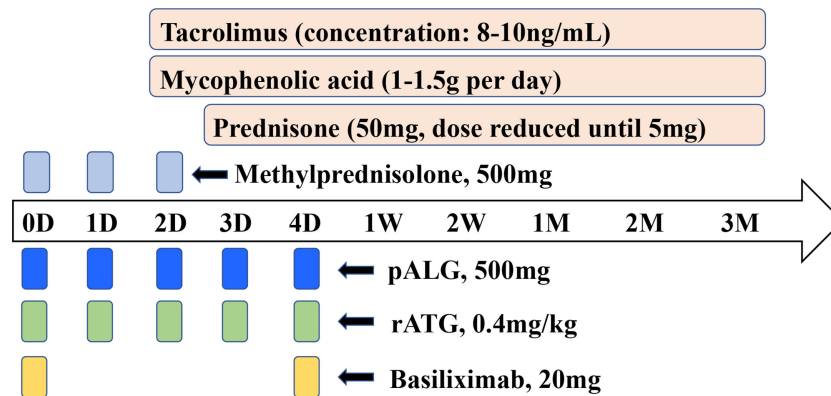


FIGURE 1

Induction therapy and immunosuppressive protocol for kidney transplantation. Induction therapy was provided using pALG, rATG, basiliximab or untreated. Methylprednisolone was administrated at a daily dose of 500mg to all recipients from POD0 to POD2. Initial and maintenance immunosuppression therapy was tacrolimus + mycophenolic acid+ prednisone. The dosage and usage were shown. D, day. W, week. M, month.

times followed by the addition of 100 μ L Tetramethylbenzidine Substrate Solution (Sigma, Louis, MO, USA) and incubated until color development was complete. 100 μ L 2N H_2SO_4 stopping solution was then added. The optical density was measured at 450 nm with a microtiter plate reader.

PBMCs were isolated from 5ml fresh anticoagulant whole blood by density gradient centrifugation using Ficoll-Paque Plus medium (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) and washed with Ca/Mg-free phosphate buffered solution (PBS) (HyClone, Utah, USA). To remove the red blood cells, 2 mL GEXSCOPE[®] red blood cell lysis buffer (Singleron, Nanjing, China) was added at 25°C for 10 minutes. The solution was then centrifuged at 500g for 5 min and suspended in PBS. The blood samples were centrifuged at 400g for 5 min at 4°C, and the supernatant was discarded. After removing red blood cells, PBMCs were isolated by centrifugation at 400g for 10 min at 4°C. The supernatant was discarded and the PBMCs were resuspended by PBS to obtain a single-cell suspension. After that, PBMCs were incubated with fluorescent-conjugated goat anti-porcine IgG (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA), and then detected by flow cytometry. To determine the pALG binding affinity in serum, PBMCs were obtained from normal human peripheral blood by the method described above. The isolated PBMCs were diluted to 2×10^6 cells/mL. A pALG gradient was diluted over at least 7 concentrations to generate a set of standards. 100 μ L PBMC suspension was placed in a centrifuge tube and 10 μ L pALG solutions of different concentrations or 10 μ L recipient serum were added. After incubation at 4°C for 1h, the PBMC suspension was centrifuged and the supernatant was removed. Then 100 μ L of diluted fluorescent-conjugated goat anti-porcine antibody (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA) was added to each tube. After incubation in dark at 4°C for 30 min, the binding affinity was detected by flow cytometry.

Single-cell sequencing analysis

PBMCs from the pALG group were isolated by the previously described methods (30). Single-cell suspensions (2×10^5 cells/mL)

with PBS (HyClone, Utah, USA) were loaded onto microwell chip using the Singleron Matrix[®] Single Cell Processing System. Barcoding Beads were then collected from the microwell chip, followed by reverse transcription of the mRNA captured by the Barcoding Beads to obtain cDNA, and conduct PCR amplification. The amplified cDNA was then fragmented and ligated with sequencing adapters. The scRNA-seq libraries were constructed according to the protocol of the GEXSCOPE[®] Single Cell RNA Library Kits (Singleron, Hangzhou, China) (31). Individual libraries were diluted to 4 nM, pooled, and sequenced on Illumina novaseq 6000 with 150 bp paired end reads. Scanpy v1.8.2 was used for quality control, dimensionality reduction and clustering under Python 3.7 (32). For each sample dataset, after filtering expression matrix, 15,243 cells were retained for the downstream analyses. The raw count matrix was normalized by total counts per cell and logarithmically transformed into normalized data matrix. Principle component analysis was performed on the scaled variable gene matrix, and top 20 principle components were used for clustering and dimensional reduction. Cell clusters were visualized by using Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP). To identify differentially expressed genes (DEGs), we used the Seurat FindMarkers function based on Wilcox likelihood-ratio test with default parameters, and selected the genes expressed in more than 10% of the cells in a cluster and with an average log (Fold Change) value greater than 0.25 as DEGs. The cell type identity of each cluster was determined with the expression of canonical markers found in the DEGs using the SynEcoSys database. The cluster identification criteria involved two steps. The first was classification and the second was annotation of cell type. First, unsupervised clustering was carried out. According to the similarity of the transcriptome, corresponding expression patterns were gathered together for clustering. Then the cells were annotated according to the up-regulated marker genes in each cell group. The total number of cells and the number of subjects were shown in [Supplementary Table 1](#). Heatmaps were generated by Seurat v3.1.2 DoHeatmap. The genes in the Heatmap were all DEGs, and the top 3 genes (ranked by AVG_logFC value) were then selected and

shown in the plot. Mean expression in groups of heatmaps was the average expression of the gene in the subpopulation.

Immune cell subset profiling and cytokine quantification

Recipient whole blood was collected preoperatively and on POD 3, 5, and 7. Erythrocytes were lysed. The resulting cell suspension was incubated with Pacific Blue-conjugated anti-CD3, PE-Cy5-conjugated anti-CD4, FITC-conjugated anti-CD8, PE-conjugated anti-CD16, APC-conjugated anti-CD19, PE-conjugated anti-CD25, APC-Cy7-conjugated anti-CD127, and PE-conjugated anti-CD56 antibodies (4A Biotech, Beijing, China) in dark at 4°C for 20 minutes. We gated mononuclear cells with PE-Cy7-conjugated anti-CD45 antibodies after excluding cell debris or non-single cells on the basis of FSC/SSC plots. In parallel, PBMCs were thawed and washed in PBS once and incubated with PE-conjugated anti-CD11c, FITC-conjugated anti-CD68, and FITC-conjugated anti-HLA-DR antibodies (4A Biotech, Beijing, China) in dark at 4°C for 20 minutes. The catalog numbers of the antibodies were shown in [Supplementary Table 2](#). Human Fc receptor blocking solution (4A Biotech, Beijing, China) was used as an Fc block. The proportions of DC (CD11c+, HLA-DR+), CD4⁺T cell (CD3+, CD4+), CD8⁺T cell (CD3+, CD8+), Treg (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-), B cell (CD3-, CD19+), macrophage (Mφ, CD68+), NK cell (CD3-, CD16+, CD56+), NKT cell (CD3+, CD16+, CD56+) were detected by flow cytometry.

Serum cytokine proteins were detected by using the Bioagent LEGENDplex™ test kit (Biolegend, San Diego, CA, USA), with IL-2 and IL-6 as targets.

Statistics

Count data are summarized as proportions (%). Measurement data are summarized as mean ± standard deviation or mean. Fisher's exact test was used to test differences between categorical variables. Univariate general linear models or Kruskal-Wallis H tests were used to compare differences according to the results of normal distribution

and homogeneity of variance. All statistical analyses were performed by using IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA). $P < 0.05$ indicates a statistically significant difference.

Results

Demographics

The demographic characteristics of all recipients and their corresponding donors are shown in [Table 1](#). The donor gender, age, BMI, human leukocyte antigen mismatch, sCr, and eGFR before the donation were similar between groups. The recipient gender, age, BMI, type of dialysis and duration of dialysis were also comparable.

pALG has a high binding affinity to PBMCs

After drug administration, we tested the serum concentration of pALG. A cumulative effect was seen during the 5-dose injection cycle with the concentration of up to 277 μg/mL at day 5 ([Figure 2A](#)). Thereafter, the serum level decreased gradually. As a lymphocyte-depleting antibody, the affinity of the bound pALG on PBMCs was examined by its flow cytometry MFI values within one week after drug administration. On day 5, the MFI values peaked at 191,457 ([Figure 2B](#)), suggesting that pALG has a high affinity to its target cells. After incubating PBMCs derived from healthy volunteers with serum, the MFI value showed a peak of only 29,193 at day 3 and then decreased ([Figure 2C](#)). These findings indicate that most of the administered pALG quickly binds to its target PBMCs to exert its effects.

pALG depletes blood lymphocytes

After binding to its target cells, pALG directly depletes them which should be reflected by changes in blood cell counts. Routine blood tests showed that the number and proportion of lymphocytes decreased immediately and markedly after pALG administration;

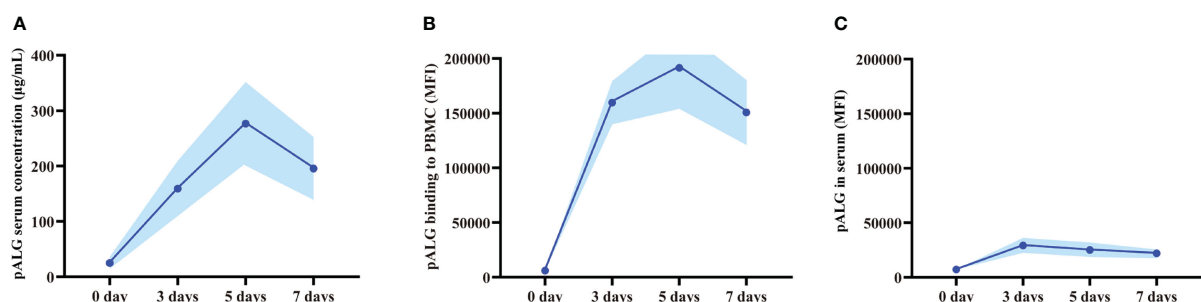


FIGURE 2

Serum pALG concentration and its binding affinity to PBMCs within 7 days after kidney transplantation. (A) The serum concentration of pALG. (B) The affinity of pALG binding to recipient PBMCs. (C) Serum pALG binding affinity to PBMCs from healthy volunteer. Data are expressed as mean (solid line) and SD (shaded area). PBMC, peripheral blood mononuclear cell.

this effect was maximal on POD3 at $0.19 \times 10^9/L$ and 2.6%, respectively. Afterward, the number and proportion of lymphocytes gradually increased reaching a clinically normal range within 3 months (Figure 3A). These trends indicate that pALG effectively and temporarily depletes lymphocytes. Interestingly, the decrease and recovery of lymphocytes were faster in recipients who received pALG compared to those who received rATG, but slower than those receiving basiliximab.

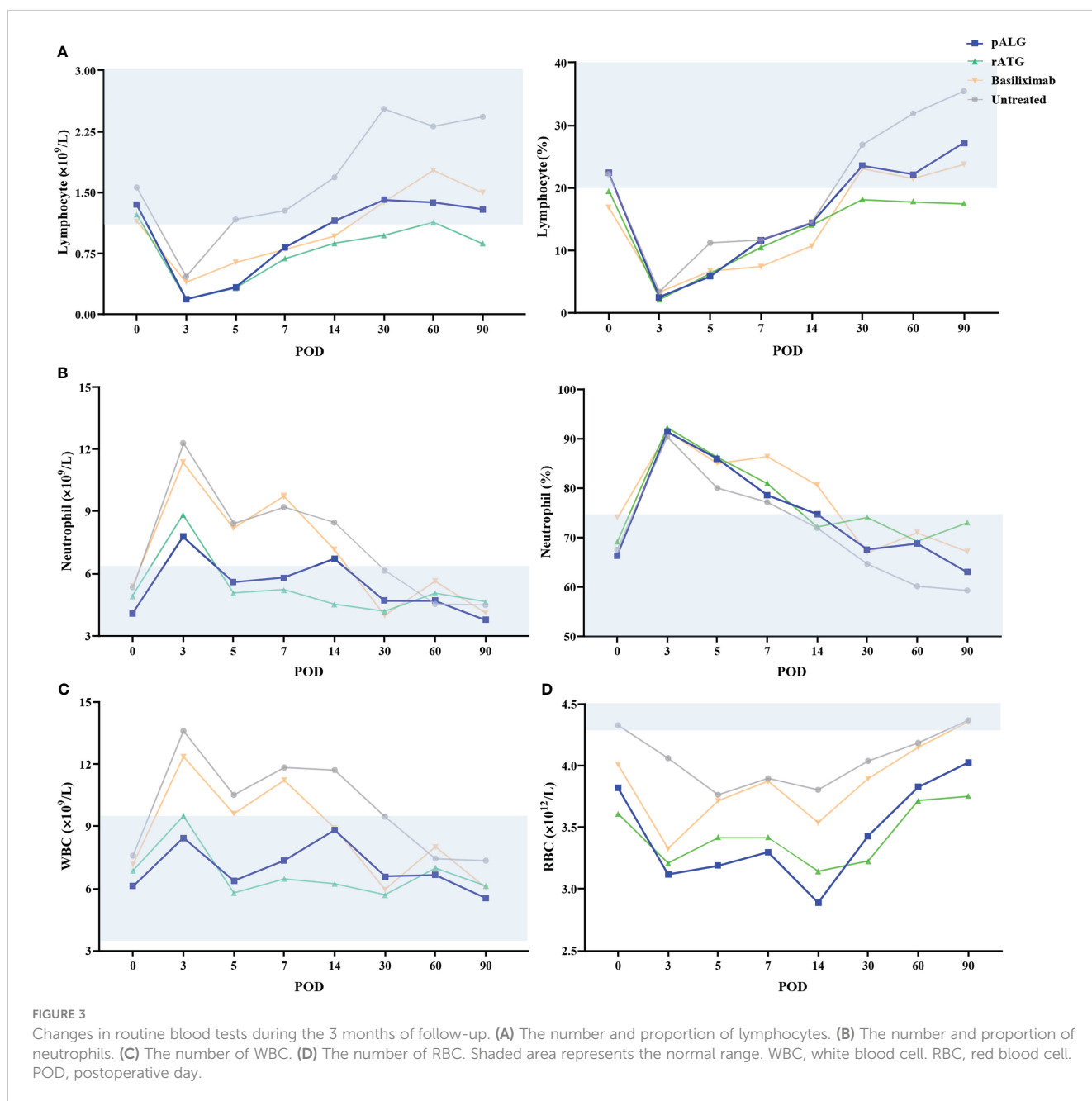
We also evaluated neutrophils and whole WBCs. The number and proportion of neutrophils increased significantly from POD0 to POD3 and then decrease gradually (Figure 3B). These changes likely stem from the high-dose methylprednisolone and stress responses to the transplant. WBCs showed similar trends as

neutrophils (Figure 3C). We also tested RBCs but found no relationship with pALG administration (Figure 3D).

Therefore, pALG treatment resulted in robust but moderate lymphocyte depletion, with relatively fast recovery to normal levels after the cessation of treatment.

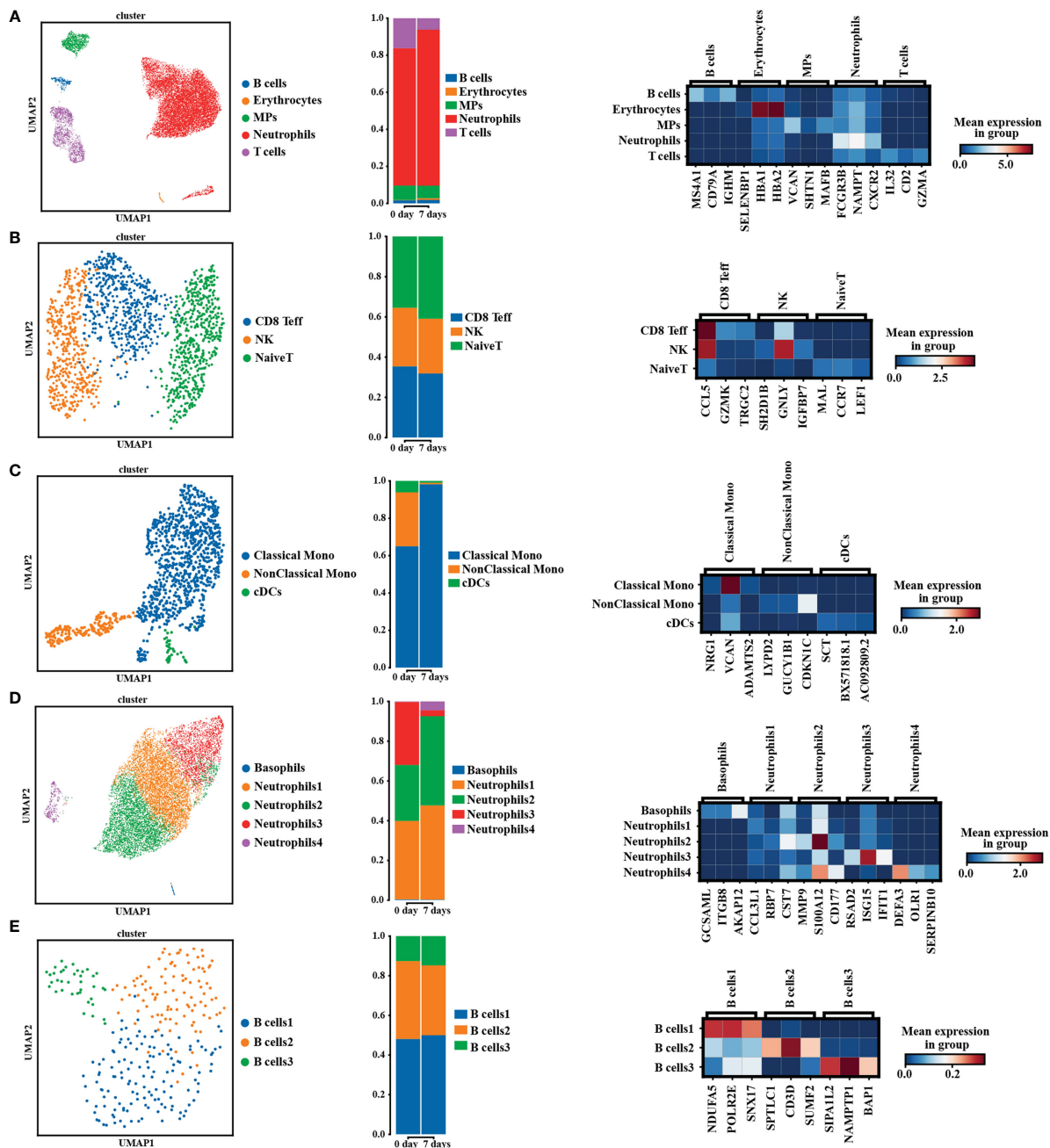
pALG effects on immune cell composition

To more precisely determine the effects of pALG on the immune cell pool, we performed single-cell sequencing on PBMCs obtained from one recipient preoperatively and on POD7. In the cell cluster analysis, we identified 5 cell types



(Figure 4A, left) including B cells, erythrocytes, mononuclear phagocytes (MPs), neutrophils and T cells. The bar diagram shows the percentage of each cluster (Figure 4A, middle). Neutrophils, T cells and MPs were the main cell populations. Compared to the preoperative state, at POD7 neutrophils were more abundant while T cells and MPs were well less abundant. We show the highly expressed gene markers of each cell cluster in Figure 4A, right. After that, we analyzed the compositions of T cell subsets (Figure 4B), MPs (Figure 4C), neutrophil subsets

(Figure 4D) and B cells (Figure 4E); this included cell clustering analysis (left), percentage of different cell clustering (middle) and the marker genes expressed in different cell subsets (right). We identified pALG-associated trends among the different cell types. At POD7, pALG treatment increased naïve T cells and reduced CD8 effector T cells (CD8 Teff), reduced non-classical monocytes and cDCs but increased classical monocytes, and increased neutrophils 1, 2, and 4 but reduced neutrophils 3. The neutrophils identified in this study should be the low-density neutrophils which could be co-



segregated with PBMCs as previous study reported (33). There were few B cells and we found little difference after pALG. These findings show that pALG most affects the T cell and innate immune cell (MPs and neutrophils) populations.

pALG modulates the component of lymphocyte repertoire

The change in immune cell subpopulations after transplantation reflects the effect of pALG on the immune system, as shown in Figure 5A. As antigen-presenting cells, DCs showed a mild decrease in abundance within 5 days and recovery at POD7. CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, Tregs, and NKT cells all decreased significantly to their lowest level on POD3 - 5 and then gradually recovered, indicating that pALG robustly depletes T cells. On the contrary, we observed a small increase in B cells. Mφ and NK cells increased on POD3 and then began to decrease; this may reflect acute immune responses to surgery. The potency of pALG on immune cell depletion was between that of rATG and basiliximab/untreated control. Furthermore, the proportion of CD4⁺T cells and Mφ on POD5 among different groups had statistically significant differences. These findings suggest that pALG is a mild depletor of antigen-presenting cells, moderate depletor of T lymphocytes, and does not deplete B cells.

After administration, lymphocyte-depleting antibody immediately depletes lymphocyte, thereby liberating intracellular cytokines, thus inducing a cytokine storm. Compared with rATG

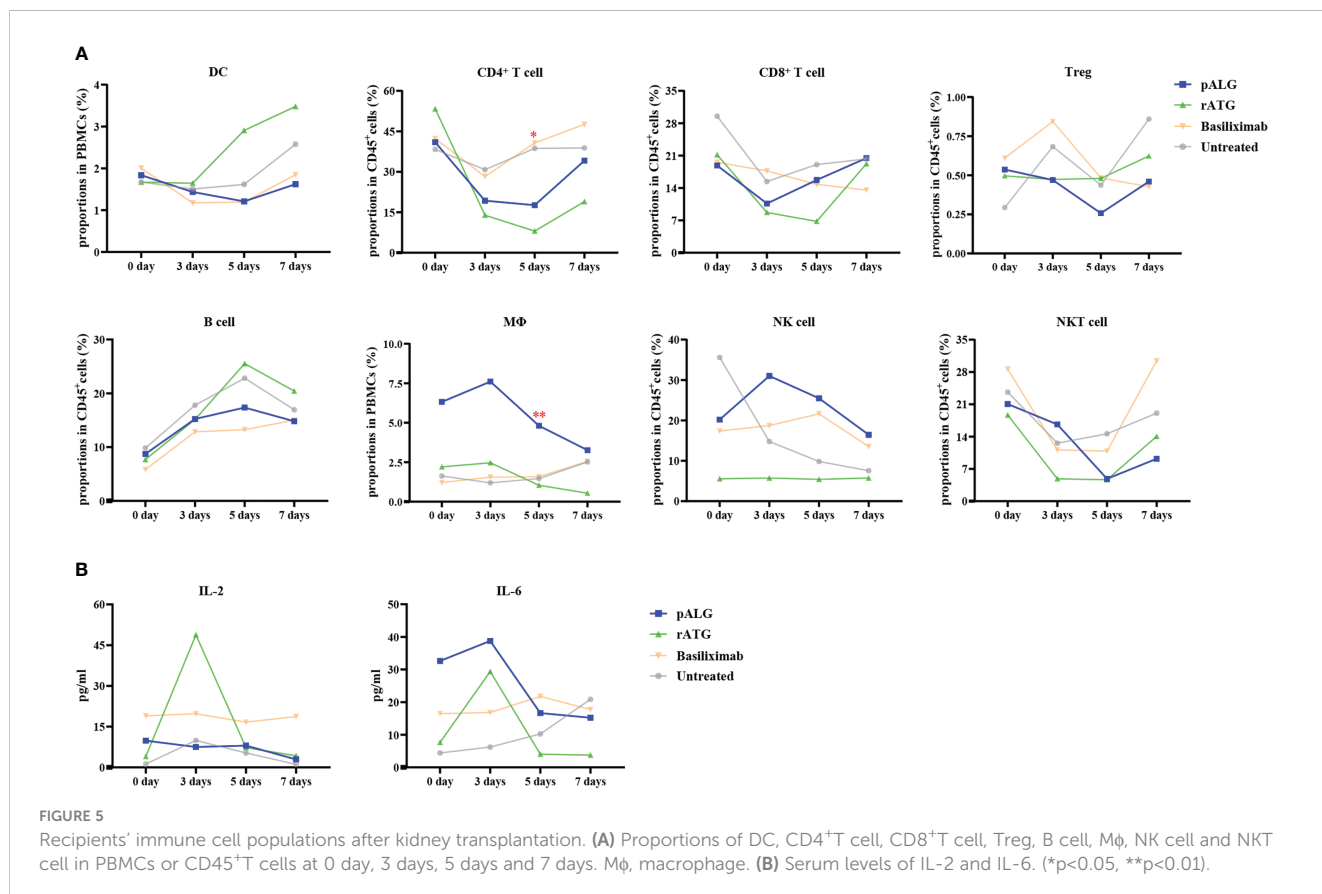
administration, pALG administration resulted in lower IL-2 levels. pALG administration increased IL-6 to higher levels than seen after rATG administration, but given the baseline differences the fold increase after pALG administration was much lower than after rATG administration, and IL-6 decreased quickly thereafter (Figure 5B). Although we compared the trend of IL-2 and IL-6 levels between pALG and rATG group, there were no statistical differences. These findings indicate that pALG induces moderate lymphocytolysis compared to rATG, and therefore may reduce the risk of a cytokine storm.

pALG results in a low rejection risk

We observed no AR after pALG administration, other induction therapies, or in the no therapy controls during the 3 months of follow-up.

Renal function and graft and recipient survival

Renal function was evaluated by sCr levels and eGFR. In recipients who received pALG, sCr gradually decreased to approximately 200 μmol/L post-transplantation, and was maintained around 200 μmol/L at 3 months after KTx (Figure 6A); eGFR increased gradually and was maintained at around 50 mL/min/1.73m² during the follow-up (Figure 6B).



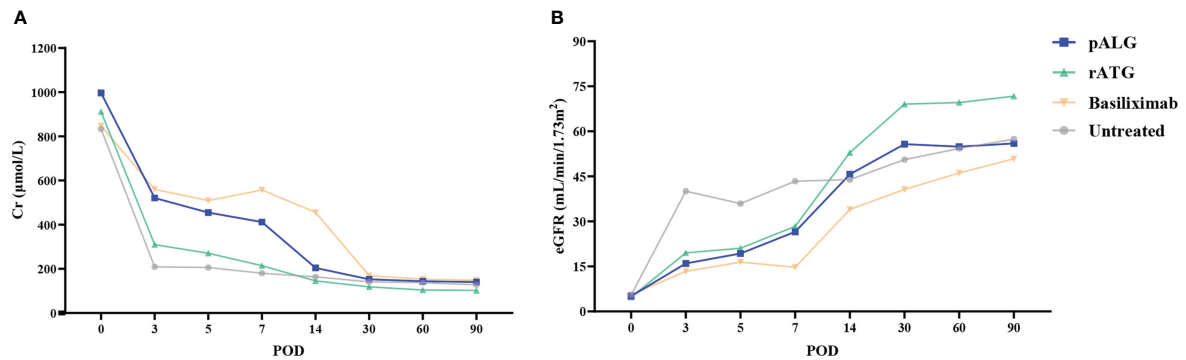


FIGURE 6
Kidney function during the 3 months after kidney transplantation. (A) Serum Cr level. (B) eGFR. Cr, creatinine. eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Recovery of renal function in the recipients receiving pALG therapy was similar to those receiving rATG or basiliximab, and no statistical differences were observed. At 3 months post-transplantation, eGFR in the rATG group showed a small advantage over the other groups. All the kidney grafts and recipients survived during the observation period.

Complications

All recorded complications are shown in Table 2. One recipient receiving pALG underwent DGF and recovered at POD10. There were three cases of infection; one pALG case developed a mild pulmonary infection with no specific identified pathogen and was cured after 5 days of treatment with cefoperazone sodium and sulbactam sodium, one pALG case was infected with JC viruria and virus cleared 1 month after the Tac was decreased, and one basiliximab case developed *Pneumocystis jiroveci* pneumonia which was cured by using caspofungin and a reduced Tac dose. Two donor-derived infections (DDI) were identified; *Candida parapsilosis* in one pALG case and *Candida glabrata* in one rATG case, both of which were cured by appropriate antibiotics following sensitivity testing.

Discussion

Induction therapy is integrated into post-transplant immunosuppression protocols to modulate immunological

reactivity and to protect the donor organ (16). In recipients who are at low risk for rejection, non-lymphocyte-depleting antibodies are used most often, while high-risk recipients and those with low-quality donor organs usually receive lymphocyte-depleting antibodies. Precisely targeted treatments are critical for successful transplantation (8, 11). In the current DCD era, donor organs carry greater immunogenicity potential and are of lower quality; as such, lymphocyte-depleting antibody treatment has been extended to low-risk DCD recipients at relatively lower doses (34–36). The optimal balance between treatment benefits (immunological and kidney protective) and risks (infections) of the typical lymphocyte-depleting antibody rATG still remains to be properly elucidated. pALG has been already used in the hematology and transplantation fields (20, 23), and offers an appropriate option to build an individualized induction therapy based on relevant immunological characteristics.

The first step toward elucidating the immunological characteristics of pALG is to determine its binding affinity to the target cells. In this study, we isolated PBMCs from 12 recipients who received pALG and used flow cytometry to test the binding affinity within one week of administration. The mean MFI values reached 191,457 at POD5. We also incubated serum pALG with PBMCs derived from healthy volunteers to examine its affinity potency, finding only a low MFI of 29,193 on POD3. We conclude that pALG has a high binding affinity to PBMCs and most pALG binds to its target PBMCs immediately after administration. This finding also indicates that continuous monitoring of pALG after the therapy is ceased imparts no clinical value.

TABLE 2 Complications after kidney transplantation.

| Complication | pALG n=12 | rATGn=3 | Basiliximab n=3 | Untreated n=3 |
|---------------|-----------|---------|-----------------|---------------|
| DGF, n | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Infections, n | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 1 | 0 | 1 | 0 |
| JC viruria | 1 | 0 | 0 | 0 |
| DDI, n | 1 | 1 | 0 | 0 |

DGF, delayed graft function; DDI, donor derived infection.

The bound pALG should deplete the target cells, which can be measured directly by counting peripheral blood cell populations. To elucidate the lymphocyte depletion effects of pALG, matched recipients who received rATG, basiliximab, or no induction were also tested. We found that lymphocytes were markedly decreased immediately after pALG administration, while basiliximab exhibited only mild effects on lymphocyte numbers. Moreover, pALG showed a similar ability to deplete lymphocytes as rATG, but allowed a faster recovery after treatment cessation. Neutrophils, WBCs, and RBCs were also changed after transplantation, but this was most likely due to methylprednisolone and/or surgery-related factors rather than the induction therapy.

PBMCs and lymphocytes are complex cells with myriad subtypes. To further characterize the effect of pALG impact on immune cells, we conducted longitudinal single-cell sequencing of PBMCs that were derived from one pALG recipient. We found that T cells and innate immune cells (MPs and neutrophils) were most affected by pALG administration. PBMCs were then analyzed by flow cytometry. DCs showed a small decrease within 5 days and recovered by POD7, indicating that pALG may inhibit the initiation of immune responses by suppressing DC antigen presentation. T cells, including CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, Tregs, and even NKT cells all decreased significantly to their lowest level 3-5 days after pALG administration and then recovered gradually. We also found a modest increase in B cells, which indicates that pALG does not deplete this population. M ϕ and NK cells were increased on POD3 and then began to decline. Because pALG significantly depleted lymphocytes, the absolute number and proportion of neutrophils were increased within three days of surgery, which was followed by a slow decline after the cessation of pALG. Furthermore, Hassani M et al. found that low-density neutrophils were co-segregated with PBMCs from whole blood by Ficoll separation (33). Therefore, the neutrophils identified by single-cell sequencing analysis should be the low-density neutrophils. And the proportion of neutrophils in this study was consistent with previous study that the proportion of neutrophils in PBMCs of patients after kidney transplantation could reach 70% or even higher through the single-cell sequencing analysis (37). These differences in innate immune cells may reflect the complex post-operative immune changes that occur in response to the surgery, inflammation, and pALG administration. Taken together, pALG modulates the lymphocyte repertoire mainly by depleting T cells, which gradually recovers after drug cessation.

The use of lymphocyte-depleting antibodies can trigger hyperactive immune responses, which are sometimes termed “the cytokine storm”, due to strong lymphocytolysis. In this work, we used IL-2 and IL-6 as a proxy measure of lymphocytolysis and the development of a cytokine storm (38–40). pALG administration led to lower IL-2 (absolute) and IL-6 (relative) compared with rATG administration. However, because our groups showed markedly different baseline values of these cytokines, larger studies are needed to verify this potential safety advantage of pALG over rATG.

Knowing that pALG drops to undetectable levels within 2-3 months (27), we conducted our observation over 3 months. Within

the first week of administration, we tested the concentration kinetics, binding affinity, and lymphocyte populations. We also closely followed the clinical recovery of the cohort. Over the three months, we did not identify any cases of organ rejection and found a low rate of complications. sCr levels were found to gradually decrease and were maintained at < 200 μ mol/L, and eGFR increased and maintained at approximately 50 mL/min/1.73m². Based on previous experience with pALG, we administered it in five daily doses of 500mg each, from POD 0 to POD 4. Our immunological analyses and clinical outcome measures demonstrate that this protocol successfully balances treatment efficacy and patient safety. Our data suggest that our induction therapy strategy was appropriate. Although we aimed to elucidate the acute effects of pALG administration on immune cells, longer-term investigations are necessary and ongoing. In addition, due to the small sample size, there were no statistical differences among those groups for most of the parameters. Therefore, we will further expand the sample size in future studies to compare the effects between pALG and rATG or basiliximab.

In conclusion, pALG modulates lymphocytes mainly by a moderate T cell depletion effect. pALG can be used as induction therapy for kidney transplant recipients with high efficacy and safety. These immunological features of pALG treatment should inform the development of optimal and individualized induction therapies for patients according to their transplant and immune status needs, especially for non-high-risk recipients. The current cohort study should be followed-up by large sample, multi-center prospective studies.

Data availability statement

The data of single-cell sequencing presented in the study are deposited in the Gene Expression Omnibus repository, accession number GSE226328.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Medical Ethics Committee of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

NG and ZZ: study design and manuscript reviewing. LZ, HZ, HS, TX, SG and SC: literature research and manuscript drafting. LZ, HZ, XL, HS, SG, SC, ZZ and NG: clinical studies conduct and data collection. LZ, HZ, XL, TX, QY and WY: data collection,

interpretation and statistical analysis. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This work was supported by grants to NG from the National Natural Science Foundation of China (No. 81873623 and 82170772), to NG from the Clinical Research Physician Program of Tongji Medical College, HUST, to NG from the Chen Xiao-Ping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (CXPJJH122001-2210), and to J Yu from the Tongji Scientific Project (2022044), to ZS Chen from the grants from the Health Commission of Hubei Province (WJ2021C001) and Key Research and Development Plan of Hubei Province (2022BCA015).

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to EditSprings (<https://www.editsprings.cn>) for the expert linguistic services provided. We are grateful to Maidina Jingsi for her help in statistical analysis.

References

1. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A national kidney Foundation/Kidney disease outcomes quality initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2008) 3(2):471–80. doi: 10.2215/CJN.05021107
2. Huang B, Huang M, Zhang C, Yu Z, Hou Y, Miao Y, et al. Individual dynamic prediction and prognostic analysis for long-term allograft survival after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. (2022) 23(1):359. doi: 10.1186/s12882-022-02996-0
3. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolloff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* (2002) 346(8):580–90. doi: 10.1056/NEJMra011295
4. Zhang H, Wang Z, Zhang J, Gui Z, Han Z, Tao J, et al. Combined immunotherapy with belatacept and BTLA overexpression attenuates acute rejection following kidney transplantation. *Front Immunol* (2021) 12:618737. doi: 10.3389/fimmu.2021.618737
5. Hart A, Gustafson SK, Wey A, Salkowski N, Snyder JJ, Kasiske BL, et al. The association between loss of Medicare, immunosuppressive medication use, and kidney transplant outcomes. *Am J Transplant*. (2019) 19(7):1964–71. doi: 10.1111/ajt.15293
6. Kizilbash SJ, Evans MD, Chavers BM. Survival benefit of donation after circulatory death kidney transplantation in children compared with remaining on the waiting list for a kidney donated after brain death. *Transplantation* (2022) 106(3):575–83. doi: 10.1097/TP.0000000000003733
7. Aida N, Ito T, Kurihara K, Naka Mieno M, Nakagawa Y, Kenmochi T. Analysis of risk factors for donation after circulatory death kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol*. (2022) 26(1):86–94. doi: 10.1007/s10157-021-02128-2
8. Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* (2017) 1(1):CD004759. doi: 10.1002/14651858.CD004759.pub2
9. Gharibi Z, Ayvaci MUS, Hahsler M, Giacomini T, Gaston RS, Tanriover B. Cost-effectiveness of antibody-based induction therapy in deceased donor kidney transplantation in the United States. *Transplantation* (2017) 101(6):1234–41. doi: 10.1097/TP.0000000000001310
10. Song T, Yin S, Li X, Jiang Y, Lin T. Thymoglobulin vs. ATG-fresenius as induction therapy in kidney transplantation: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* (2020) 11:457. doi: 10.3389/fimmu.2020.00457
11. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Thymoglobulin induction study g. rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* (2006) 355(19):1967–77. doi: 10.1056/NEJMoa060068

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1124790/full#supplementary-material>

12. Qiu J, Li J, Chen G, Huang G, Fu Q, Wang C, et al. Induction therapy with thymoglobulin or interleukin-2 receptor antagonist for Chinese recipients of living donor renal transplantation: a retrospective study. *BMC Nephrol*. (2019) 20(1):101. doi: 10.1186/s12882-019-1293-2
13. Lam NN, Jeong R, Quinn RR, Ravani P, Xiao H, McAdams-DeMarco M, et al. Clinical correlates and outcomes of dual basiliximab and antithymocyte globulin induction in kidney transplant recipients: A national study. *Transplant Direct*. (2021) 7(8):e736. doi: 10.1097/TXD.0000000000001190
14. Hellems R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction therapy for kidney transplant recipients: Do we still need anti-IL2 receptor monoclonal antibodies? *Am J Transplant* (2017) 17(1):22–7. doi: 10.1111/ajt.13884
15. Taber DJ, McGillicuddy JW, Bratton CF, Rohan VS, Nadig S, Dubay D, et al. Cytolytic induction therapy improves clinical outcomes in African-American kidney transplant recipients. *Ann Surg* (2017) 266(3):450–6. doi: 10.1097/SLA.0000000000002366
16. Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med* (2008) 359(16):1736–8. doi: 10.1056/NEJMc0805714
17. Shaw BI, Lee HJ, Chan C, Ettenger R, Grimm P, Pearl M, et al. Relationship between antithymocyte globulin, T cell phenotypes, and clinical outcomes in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant*. (2021) 21(2):766–75. doi: 10.1111/ajt.16263
18. Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, Allam SR, Montague T, Bromberg JS, et al. Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant*. (2010) 10(9):2132–41. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03210.x
19. Zhang Y, Chen X, Li L, Li Y, Lin L, Cao Y, et al. Retrospective comparison of efficacy and safety of rabbit anti-thymocyte globulin and porcine anti-lymphocyte globulin in patients with acquired aplastic anemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling donors. *Front Immunol* (2022) 13:889784. doi: 10.3389/fimmu.2022.889784
20. Zhu Y, Yang Y, Yang W, Song L, Li Y, Fan H, et al. Efficacy and safety of porcine ALG compared to rabbit ATG as first-line treatment for children with acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol* (2020) 104(6):562–70. doi: 10.1111/ejh.13398
21. Zhang Y, Liu L, Si Y, Miao M, Qiu H, Tang X, et al. A comparative study of porcine antihuman lymphocyte globulin versus antithymocyte globulin-fresenius in an allogeneic hematopoietic cell transplantation conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Hematology* (2021) 26(1):741–50. doi: 10.1080/16078454.2021.1974201
22. Chen M, Liu C, Qiao X, Zhou D, Zhuang J, Han B. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia. *Leuk Res* (2018) 65:55–60. doi: 10.1016/j.leukres.2018.01.001

23. Zhu G, Wei A, Wang B, Yang J, Yan Y, Wang K, et al. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis and intermediate osteopetrosis: A retrospective analysis of a single centre. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16(1):314. doi: 10.1186/s13023-021-01955-6
24. Zhang Y, Huo J, Liu L, Shen Y, Chen J, Zhang T, et al. Comparison of hematopoietic stem cell transplantation outcomes using matched sibling donors, haploidentical donors, and immunosuppressive therapy for patients with acquired aplastic anemia. *Front Immunol* (2022) 13:837335. doi: 10.3389/fimmu.2022.837335
25. Li L, Li Y, Lin L, Yin J, Xu J, Wei J, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with severe aplastic anaemia using the porcine antilymphocyte globulin-containing conditioning regimen. *Ann Hematol* (2020) 99(8):1863–71. doi: 10.1007/s00277-020-04111-5
26. Feng X, Min M, Zuo F, Zhou M, Wang L. Comparison of low dose thymoglobulin and ALG-p in the induction therapy for kidney transplant recipients. *J Nephrol Dialy Transplant*. (2012) 21(6):530–5. doi: 10.3969/j.issn.1006-298X.2012.06.006
27. Jing LP, Zhang L, Zhou K, Peng GX, Li Y, Fan HH, et al. [Pharmacokinetic study of anti-human T-cell porcine immunoglobulin combined with cyclosporine a immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. (2022) 43(4):300–4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.006
28. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* (2004) 364(9447):1814–27. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0
29. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The banff 2019 kidney meeting report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. (2020) 20(9):2318–31. doi: 10.1111/ajt.15898
30. Mallone R, Mannering SI, Brooks-Worrell BM, Durinovic-Bello I, Cilio CM, Wong FS, et al. Isolation and preservation of peripheral blood mononuclear cells for analysis of islet antigen-reactive T cell responses: position statement of the T-cell workshop committee of the immunology of diabetes society. *Clin Exp Immunol* (2011) 163(1):33–49. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04272.x
31. Dura B, Choi JY, Zhang K, Damsky W, Thakral D, Bosenberg M, et al. scFTD-seq: freeze-thaw lysis based, portable approach toward highly distributed single-cell 3' mRNA profiling. *Nucleic Acids Res* (2019) 47(3):e16. doi: 10.1093/nar/gky1173
32. Wolf FA, Angerer P, Theis FJ. SCANPY: large-scale single-cell gene expression data analysis. *Genome Biol* (2018) 19(1):15. doi: 10.1186/s13059-017-1382-0
33. Hassani M, Hellebrekers P, Chen N, van Aalst C, Bongers S, Hietbrink F, et al. On the origin of low-density neutrophils. *J Leukoc Biol* (2020) 107(5):809–18. doi: 10.1002/JLB.5HR0120-459R
34. Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, et al. Efficacy and safety outcomes of extended criteria donor kidneys by subtype: Subgroup analysis of BENEFIT-EXT at 7 years after transplant. *Am J Transplant*. (2017) 17(1):180–90. doi: 10.1111/ajt.13886
35. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and new Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation* (2009) 87(8):1201–9. doi: 10.1097/TP.0b013e31819ec3a6
36. Aubert O, Kamar N, Vermercy D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: Prospective, population based cohort study. *BMJ* (2015) 351:h3557. doi: 10.1136/bmj.h3557
37. Kong F, Ye S, Zhong Z, Zhou X, Zhou W, Liu Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of chronic antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Front Immunol* (2021) 12:767618. doi: 10.3389/fimmu.2021.767618
38. Perez-Saez MJ, Blasco M, Redondo-Pachon D, Ventura-Aguilar P, Bada-Bosch T, Perez-Flores I, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant*. (2020) 20(11):3182–90. doi: 10.1111/ajt.16192
39. Demir E, Ucar ZA, Dheir H, Danis R, Yelken B, Uyar M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience from the first two waves of pandemic. *BMC Nephrol*. (2022) 23(1):183. doi: 10.1186/s12882-022-02784-w
40. Rosa-Guerrero P, Trujillo-Aguilera A, Molina J, Navas A, Lopez-Martin C, Jurado A, et al. Case report: Successful response to intravenous immunoglobulin and steroid pulses in a renal transplant recipient with severe covid-19 disease and associated acute allograft failure. *Front Immunol* (2021) 12:671013. doi: 10.3389/fimmu.2021.671013

• 临床研究 •

不同免疫诱导治疗方案对活体亲属 ABO 血型不相容肾移植受者术后早期临床结局的影响

侯轶博 昌盛 陈松 刘斌 官念樵 邹志宇 代林睿 陈刚 陈知水 张伟杰

华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所, 器官移植教育部重点实验室, 国家卫生健康委员会器官移植重点实验室, 中国医学科学院器官移植重点实验室, 武汉 430030

通信作者: 张伟杰, Email: wjzhangtj@126.com

【摘要】 目的 比较活体亲属 ABO 血型不相容肾移植 (ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT) 受者应用不同种类免疫诱导方案的早期 (术后 6 个月内) 临床结局。方法 回顾性分析 2018 年 6 月至 2022 年 9 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所行活体亲属 ABOi-KT 41 例受者的临床资料。其中, 采用抗人 T 细胞猪免疫球蛋白 (anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, pATG) 行诱导治疗者 13 例 (pATG 组), 采用白细胞介素-2 受体拮抗剂者 19 例 (巴利昔单抗组), 采用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG) 诱导者 9 例 (rATG 组)。统计并分析 3 组受者的年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、透析方式、透析时间、左右供肾、血型抗体处理次数、利妥昔单抗使用剂量、基础血型抗体效价 (IgG 和 IgM) 以及受者供体的性别和 BMI 等方面的差异。单因素方差分析比较 3 组受者预处理前和移植术后 6 个月内的淋巴细胞计数评估受者免疫状态; 单因素方差分析比较 3 组受者移植术后 6 个月内的血清肌酐、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血清尿素氮水平评估移植肾功能。比较 3 组受者术后移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)、术后 6 个月内急性排斥反应 (acute rejection, AR) 和感染的发生情况。**结果** 基线资料方面, 除 pATG 组供者年龄 $[(60.23 \pm 6.10) \text{ 岁}]$ 较巴利昔单抗组 $[(51.95 \pm 6.97) \text{ 岁}]$ 大, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$) 外, 3 组其余参数比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。pATG 组受者术后第 1、3、7、10、14 天淋巴细胞计数分别为 $(0.17 \pm 0.07) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.27 \pm 0.14) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.85 \pm 0.40) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(1.05 \pm 0.56) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(1.10 \pm 0.56) \times 10^9/\text{L}$, rATG 组分别为 $(0.69 \pm 0.04) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.18 \pm 0.21) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.57 \pm 0.44) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.67 \pm 0.45) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.81 \pm 0.46) \times 10^9/\text{L}$, 均较巴利昔单抗组 $[(0.46 \pm 0.18) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(0.67 \pm 0.26) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(1.29 \pm 0.48) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(1.56 \pm 0.49) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(1.75 \pm 0.53) \times 10^9/\text{L}]$ 低, 差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05); 在预处理前和术后 21 d 后 3 组淋巴细胞绝对数比较差异无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。在移植术后第 1 周、第 2 周、1 个月、3 个月及 6 个月的血清肌酐和血清尿素氮水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); rATG 组术后 1 个月、3 个月时的 eGFR 分别为 $(47.24 \pm 14.51) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 和 $(49.94 \pm 14.31) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 较巴利昔单抗组 $(67.36 \pm 21.60) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 和 $(65.00 \pm 14.67) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 3 组术后 1 周、2 周及 6 个月时的 eGFR 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组术后 1 周内 DGF 均发生 1 例; 术后 6 个月内, pATG 组、巴利昔单抗组、rATG 组分别发生 AR 2 例、2 例和 1 例, 分别发生感染 4 例、7 例和 3 例。**结论** 单中心有限的样本观察发现, 对于使用 pATG、巴利昔单抗和 rATG 进行免疫诱导治疗的 ABOi-KT 受者, 移植术后早期的 DGF 差异无统计学意义。3 组均有 DGF、AR 和感染发生, 但组间差异不大。

【关键词】 肾移植; ABO 血型不相容肾移植; 免疫诱导治疗; 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; 巴利昔单抗; 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白

基金项目: 湖北省卫生健康委员会创新团队项目 (WJ2021C001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20230620-00010

Effect of different immune induction therapies on early clinical outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation recipients of living relative donor

Hou Yibo, Chang Sheng, Chen Song, Liu Bin, Gong Nianqiao, Zou Zhiyu, Dai Linrui, Chen Gang, Chen Zhishui, Zhang Weijie

Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory of Organ Transplantation, Ministry of Education; NHC Key Laboratory of Organ Transplantation; Key Laboratory of Organ Transplantation, Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhang Weijie, Email: wjzhangtj@126.com

【Abstract】 Objective We employ different regimens of induction therapy in living donor ABO-incompatible kidney transplantation (ABOi-KT) recipients to compare their clinical outcomes during 6 months post-KT. **Methods** A retrospective analysis was conducted for the relevant clinical data of 41 ABOi-KT recipients from June 2018 to September 2022. Thirteen recipients on induction therapy of anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin (pATG) were enrolled in pATG group; 19 recipients on induction therapy of basiliximab in basiliximab group; 9 recipients on induction therapy of rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (rATG) in rATG group. Differences in age, gender, body mass index (BMI), dialysis modality/duration, sidedness of donor kidney, frequency of blood group antibody treatment, dose of rituximab, basic blood group antibody titers of IgG/IgM, and the gender and BMI of recipient's donor were compared for three groups. Immune status was assessed by comparing absolute lymphocyte count before pre-treatment and within 6 months post-KT in recipients under different induction regimens among 3 groups by one-way analysis of variance. Transplant kidney function was assessed by comparing the levels of serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum urea nitrogen using one-way analysis of variance. The incidence of delayed graft function (DGF), acute rejection (AR) and infection was compared among three groups. **Results** Regarding baseline profiles, except for donor age pATG group [(60.23 ± 6.10) years] versus basiliximab group [(51.95 ± 6.97) years] was statistically significant ($P = 0.002$), the differences in the remaining parameters were not statistically significant among three groups (all $P > 0.05$). At Day 1/3/7/10/14 post-KT, absolute lymphocyte counts were $(0.17 \pm 0.07) \times 10^9/L$, $(0.27 \pm 0.14) \times 10^9/L$, $(0.85 \pm 0.40) \times 10^9/L$, $(1.05 \pm 0.56) \times 10^9/L$ and $(1.10 \pm 0.56) \times 10^9/L$ in pATG group and $(0.69 \pm 0.04) \times 10^9/L$, $(0.18 \pm 0.21) \times 10^9/L$, $(0.57 \pm 0.44) \times 10^9/L$, $(0.67 \pm 0.45) \times 10^9/L$ and $(0.81 \pm 0.46) \times 10^9/L$ in rATG group respectively. They were all higher than those in basiliximab group [$(0.46 \pm 0.18) \times 10^9/L$, $(0.67 \pm 0.26) \times 10^9/L$, $(1.29 \pm 0.48) \times 10^9/L$, $(1.56 \pm 0.49) \times 10^9/L$, $(1.75 \pm 0.53) \times 10^9/L$] and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). No statistically significant difference existed in absolute lymphocyte count among 3 groups before pre-treatment and after Day 21 post-KT (all $P > 0.05$). At Week 1/2/4/12/24 post-KT, the differences in serum levels of creatinine and urea nitrogen were not statistically significant ($P > 0.05$). At Month 1/3 post-KT, eGFR was (47.24 ± 14.51) and $(49.94 \pm 14.31) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$ in rATG group and they were lower than (67.36 ± 21.60) and $(65.00 \pm 14.67) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$ in basiliximab group with a statistically significant difference ($P < 0.05$). However, at Week 1/2/24 post-KT, no statistically significant difference existed in eGFR among 3 groups ($P > 0.05$). In ATG, basiliximab and rATG groups, DGF (1 case, 1 case, 1 case), AR (2 cases, 2 cases, 1 case) and infection (4 cases, 7 cases, 3 cases) occurred during 6 months post-KT. **Conclusions** Through a limited sample of single centers, no statistically significant difference existed in graft function recovery for ABOi-KT recipients on induction therapies of pATG, basiliximab and rATG. And DGF, AR and infections occurred in all three groups. However, there were little inter-group differences.

【Key words】 Kidney transplantation; ABO-incompatible kidney transplantation; Immune induction therapy; Anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin; Basiliximab; rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin

Fund program: Innovative Team Program of Hubei Provincial Health Commission (WJ2021C001)
DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20230620-00010

肾移植是治疗终末期肾功能衰竭最有效的方法之一。由于肾源短缺,亲属活体供肾如跨越血型障碍的 ABO 血型不相容供肾已成为肾移植手术供肾的重要来源之一。因 ABO 血型不相容肾移植 (ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT) 手术术前需应用利妥昔单抗对受者进行免疫预处理和用血浆置换 (plasma exchange, PE) 等方法以清除血型抗

体,术后受者的血型抗体水平可能存在“反跳”而出现排斥反应,故 ABOi-KT 受者术后感染及免疫排斥风险均较 ABO 血型相容肾移植 (ABO-compatible kidney transplantation, ABOc-KT) 高^[1-2],合理使用免疫诱导制剂十分重要。

《ABO 血型不相容亲属活体肾移植临床诊疗指南 (2017 版)》^[3]和《ABO 血型不相容亲属活体肾移

植技术规范(2019版)》^[4]均推荐将白细胞介素-2受体拮抗剂(interleukin-2 receptor antagonist, IL-2RA)或抗人胸腺细胞免疫球蛋白(anti-human thymocyte immunoglobulin, ATG)用于高免疫风险的 ABOi-KT 受者,但有关不同诱导方案对移植早期功能的比较研究在国内还不多见。另外,我国自主研发的抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin, pATG)已在十多年前前广泛应用于尸体肾移植中,具有明确的抗排斥作用和良好的安全性,不良反应较少^[5-6]。本研究回顾性对比分析使用 pATG、巴利昔单抗和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG)进行免疫诱导治疗的活体亲属 ABOi-KT 受者的临床资料,探讨不同免疫诱导治疗方案的临床有效性和安全性,以期 ABOi-KT 受者个体化诱导治疗提供依据。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2018 年 6 月至 2022 年 9 月华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所亲属 ABOi-KT 手术 41 例受者的临床资料。其中,使用 pATG 行诱导治疗 13 例(pATG 组),使用巴利昔单抗 19 例(巴利昔单抗组),使用 rATG 诱导 9 例(rATG 组)。

病例纳入标准:(1)受者为初次肾移植,群体反应性抗体阴性;(2)供受者及家属对治疗方案均知情同意。排除标准:(1)多器官移植受者;(2)既往有器官移植史;(3)移植前使用过其他免疫抑制药物;(4)过去 5 年有恶性肿瘤病史。(5)随访不规范、失访。

本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》,并通过华中科技大学同济医学院附属同济医院医学伦理委员会审核(伦理号:TJ-IRB20221300),本研究免除了知情同意。

二、预处理方案

受者在术前 1~2 周开始口服免疫抑制剂,具体方案为:他克莫司 $0.05\sim 0.10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ + 吗替麦考酚酯 $500\sim 750\text{ mg/次}$,每 12 h 1 次。术前 14 d 左右根据受者体重水平使用利妥昔单抗 1 剂(100 mg)或 2 剂(200 mg),并通过 PE、双重滤过血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)或免疫吸附(immunoadsorption, IA)清除受者体内预存的血型抗体。移植术前至少 2 次复查受者血型抗体, IgG 和 IgM 效价水平均 $\leq 1:16$ 可接受手术。

三、诱导治疗方案

术中静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg,术后第 1 天和第 2 天分别静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 $300\sim 500\text{ mg}$ 。

pATG 组:在术中静脉滴注 pATG $500\sim 750\text{ mg}$,术后第 1~4 天静脉滴注 pATG 500 mg/d ,共 5 次。巴利昔单抗组:在术中及术后第 4 天分别静脉滴注巴利昔单抗 20 mg,共 2 次。rATG 组:在术中静脉滴注 rATG $25\sim 50\text{ mg}$,术后第 1~4 天静脉滴注 rATG 25 mg/d ,共 5 次。

四、免疫抑制维持方案

术后继续口服他克莫司及吗替麦考酚酯,根据血药浓度调整用药剂量,他克莫司血药浓度维持在 $7\sim 9\text{ }\mu\text{g/L}$ 。术后第 3 天开始口服醋酸泼尼松 50 mg ,之后每日减量 10 mg ,最终维持 $5\sim 10\text{ mg/d}$ 。

五、研究参数及诊断标准

(一)研究参数

3 组受者预处理前(术前 14 d 左右)及术后的淋巴细胞绝对计数变化情况;术后 1 周、2 周、1 个月、3 个月、6 个月的移植肾功能指标,包括:血清肌酐、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血清尿素氮;术后 6 个月内急性排斥反应(acute rejection, AR)、感染以及术后 1 周内移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)发生情况;术后 6 个月移植肾存活情况等。

(二)诊断标准

AR 的诊断包括病理证实的 AR 及临床诊断的 AR。经病理证实的 AR 按 2017 年 Banff 标准^[7]评估。临床诊断 AR 标准:移植术后尿量突然减少伴血清肌酐进行性升高,伴或不伴彩色多普勒超声检查结果提示移植肾血流阻力指数增加,且经糖皮质激素冲击治疗有效。若伴有血型抗体效价水平升高,经 PE/DFPP/IA 治疗有效,则考虑血型抗体介导的 AR。

DGF 定义为移植后 1 周内血清肌酐未恢复正常,至少需要进行一次透析治疗。

六、统计学处理

使用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(组间两两比较采用 Bonferroni *t* 检验);不符合正态分布的计量资料用 *M*(IQR)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组受者一般情况比较

3 组受者在年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、透析方式、透析时间、左右供肾、血型抗体处理次数、利妥昔单抗使用剂量、基础血型抗体效价 (IgG 和 IgM) 以及受者、供者的性别和 BMI 等方面比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05 , 表 1)。pATG 组供者年龄 (60.23 ± 6.10) 岁较巴利昔单抗组 (51.95 ± 6.97) 岁大, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$, 表 1); 而 rATG 组分别与 pATG 组和巴利昔单抗组比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05 , 表 1)。

二、淋巴细胞绝对计数变化情况

pATG 组受者术后第 1、3、7、10、14 天时淋巴细胞绝对计数分别为 $(0.17 \pm 0.07) \times 10^9/L$ 、 $(0.27 \pm 0.14) \times 10^9/L$ 、 $(0.85 \pm 0.40) \times 10^9/L$ 、 $(1.05 \pm 0.56) \times 10^9/L$ 、 $(1.10 \pm 0.56) \times 10^9/L$, rATG 组分别为 $(0.69 \pm 0.04) \times 10^9/L$ 、 $(0.18 \pm 0.21) \times 10^9/L$ 、 $(0.57 \pm 0.44) \times 10^9/L$ 、 $(0.67 \pm 0.45) \times 10^9/L$ 、 $(0.81 \pm 0.46) \times 10^9/L$, 两组各时间点淋巴细胞绝对计数均较巴利昔单抗组 [$(0.46 \pm 0.18) \times$

$10^9/L$ 、 $(0.67 \pm 0.26) \times 10^9/L$ 、 $(1.29 \pm 0.48) \times 10^9/L$ 、 $(1.56 \pm 0.49) \times 10^9/L$ 、 $(1.75 \pm 0.53) \times 10^9/L$] 低, 差异均有统计学意义 (pATG 组与巴利昔单抗组比较, P 值分别为 <0.001 、 <0.001 、 0.025 、 0.026 、 0.005 ; rATG 组与巴利昔单抗组比较, P 值均 <0.001); 但 pATG 组和 rATG 组各时间点淋巴细胞绝对计数比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05)。3 组在预处理前、术后第 21 天、1 个月、2 个月、3 个月及 6 个月淋巴细胞绝对计数比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05 , 图 1)。

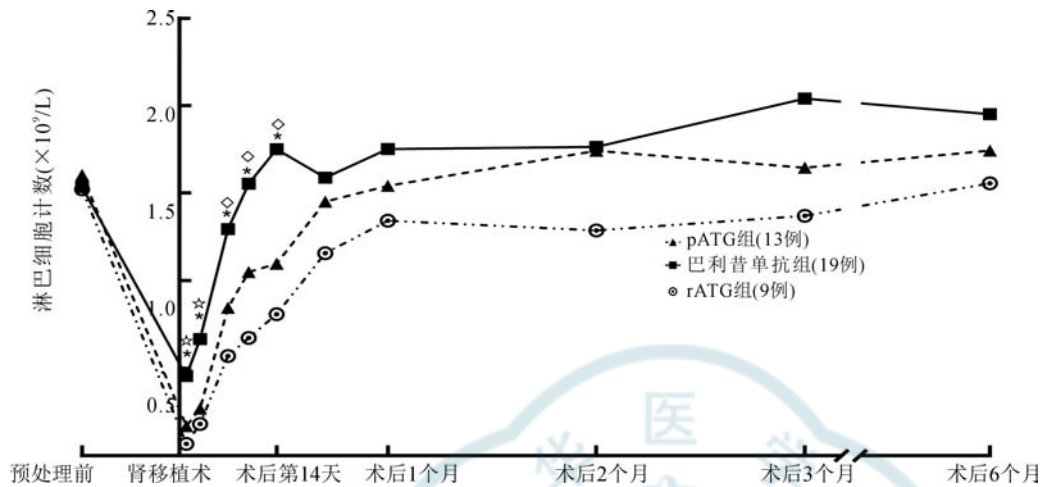
三、肾功能恢复情况

3 组受者的血清肌酐和尿素氮等指标在术后 1 周、2 周、1 个月、3 个月及 6 个月差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组受者术后 1 周、2 周及 6 个月 eGFR 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但 rATG 组 eGFR 在术后 1 个月、3 个月时分别为 $(47.24 \pm 14.51) \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$ 和 $(49.94 \pm 14.31) \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$, 与巴利昔单抗组 $(67.36 \pm 21.60) \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$ 和 $(65.00 \pm 14.67) \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$ 比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.043$ 和 0.047)。3 组移植物存活情况: pATG 组 12 例、rATG 组 19 例、巴利昔单抗组 9 例。(表 2)

表 1 3 组供使用不同免疫诱导方案的 ABO 血型不相容肾移植受者基线资料比较

| 指标 | pATG 组 | 巴利昔单抗组 | rATG 组 | F/H 值 | P 值 |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------|-------|
| 例数(例) | 13 | 19 | 9 | - | - |
| 受者年龄[岁, ($\bar{x} \pm s$)] | 34.15 ± 6.12 | 31.00 ± 8.95 | 31.89 ± 3.48 | $F = 0.744$ | 0.482 |
| 受者性别(例) | - | - | - | - | 0.603 |
| 男 | 8 | 15 | 6 | - | - |
| 女 | 5 | 4 | 3 | - | - |
| 受者 BMI [kg/m^2 , ($\bar{x} \pm s$)] | 20.66 ± 2.54 | 20.27 ± 3.31 | 20.81 ± 3.05 | $F = 0.118$ | 0.889 |
| 供者年龄(岁) | 60.23 ± 6.10 | 51.95 ± 6.97 | 56.67 ± 4.90 | $F = 6.811$ | 0.003 |
| 供者性别(例) | - | - | - | - | 0.250 |
| 男 | 6 | 7 | 1 | - | - |
| 女 | 7 | 12 | 8 | - | - |
| 供者 BMI [kg/m^2 , ($\bar{x} \pm s$)] | 24.25 ± 2.03 | 23.87 ± 2.42 | 23.31 ± 1.54 | $F = 0.516$ | 0.601 |
| 透析方式(例) | - | - | - | - | 0.391 |
| 血液透析 | 9 | 16 | 6 | - | - |
| 腹膜透析 | 4 | 2 | 3 | - | - |
| 未透析 | 0 | 1 | 0 | - | - |
| 供肾侧(例) | - | - | - | - | 0.374 |
| 左肾 | 12 | 14 | 6 | - | - |
| 右肾 | 1 | 5 | 3 | - | - |
| 术前透析时间[月, $M(IQR)$] | 8(32) | 8(11) | 8(20) | $H = 0.248$ | 0.883 |
| 抗体处理次数(次) | 3.08 ± 1.98 | 2.63 ± 1.46 | 4.11 ± 2.09 | $F = 2.114$ | 0.135 |
| 利妥昔单抗使用情况(例) | - | - | - | - | 0.611 |
| 使用 100 mg | 8 | 8 | 5 | - | - |
| 使用 200 mg | 5 | 11 | 4 | - | - |
| 基础血型抗体效价 | - | - | - | - | - |
| IgG | 1:2 | 1:32 | 1:8 | $H = 2.832$ | 0.243 |
| IgM | 1:64 | 1:64 | 1:16 | $H = 2.090$ | 0.352 |

注: BMI 为体重指数



注: * 为巴利昔单抗组与 rATG 组比较, $P < 0.001$; * 为巴利昔单抗组与 pATG 组比较, $P < 0.001$; \diamond 为巴利昔单抗组与 pATG 组比较, $P < 0.05$; “预处理前”指术前 14 d 左右使用利妥昔单抗及通过 PE/DFPP/IA 进行血型抗体处理前

图 1 3 组使用不同免疫诱导方案的 ABO 血型不相容肾移植受者预处理前及术后 6 个月内淋巴细胞计数变化情况

表 2 3 组使用不同免疫诱导方案的 ABO 血型不相容肾移植受者术后 6 个月内不同时间点肾功能恢复情况比较

| 组别 | 时间点 | 血清肌酐 [#] [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)] | eGFR [#] [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, ($\bar{x} \pm s$)] | 血清尿素氮 [#] [mmol/L , ($\bar{x} \pm s$)] |
|--------------|---------|---|---|--|
| pATG 组(13 例) | 术后 1 周 | 152.18 ± 42.85 | 50.96 ± 20.76 | 12.61 ± 3.40 |
| | 术后 2 周 | 127.90 ± 37.04 | 60.39 ± 19.40 | 11.16 ± 6.23 |
| | 术后 1 个月 | 125.92 ± 30.04 | 60.11 ± 15.05 | 8.55 ± 2.87 |
| | 术后 3 个月 | 142.30 ± 39.76 | 53.94 ± 15.01 | 9.13 ± 2.82 |
| | 术后 6 个月 | 136.28 ± 50.32 | 55.23 ± 16.25 | 8.32 ± 2.54 |
| 巴利昔单抗组(19 例) | 术后 1 周 | 134.39 ± 75.59 | 73.16 ± 31.77 | 12.38 ± 8.39 |
| | 术后 2 周 | 122.42 ± 52.26 | 78.17 ± 26.81 | 9.37 ± 4.34 |
| | 术后 1 个月 | 127.32 ± 37.66 | 67.36 ± 21.60 | 8.81 ± 2.16 |
| | 术后 3 个月 | 125.95 ± 25.66 | 65.00 ± 14.67 | 7.35 ± 1.92 |
| | 术后 6 个月 | 127.76 ± 18.81 | 62.31 ± 10.11 | 7.72 ± 1.57 |
| rATG 组(9 例) | 术后 1 周 | 164.38 ± 79.95 | 51.95 ± 22.82 | 12.23 ± 4.49 |
| | 术后 2 周 | 162.06 ± 73.91 | 52.81 ± 22.93 | 9.77 ± 2.83 |
| | 术后 1 个月 | 165.88 ± 45.84 | 47.24 ± 14.51 ^a | 9.60 ± 2.65 |
| | 术后 3 个月 | 154.11 ± 42.79 | 49.94 ± 14.31 ^b | 8.51 ± 3.42 |
| | 术后 6 个月 | 151.88 ± 33.12 | 50.70 ± 10.04 | 8.24 ± 2.91 |

注: eGFR 为估算的肾小球滤过率; ^a 为与巴利昔单抗组相同时间点比较, $P = 0.043$; ^b 为与巴利昔单抗组相同时间点比较, $P = 0.047$; [#] 为通过 Bonferroni t 检验进行组间两两比较 P 值校正, 3 组在术后 2 周时的 eGFR 和术后 1 月时的血清肌酐差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

四、术后 6 个月内受者并发症的发生情况及移植植物存活情况

术后 1 周以内 3 组各有 1 例发生 DGF; 术后 6 个月内, pATG 组、巴利昔单抗组、rATG 组分别发生 AR 2 例、2 例和 1 例, 具体 AR 发生时间、类别、治疗方案、结局详见表 3。

pATG 组 13 例中有 4 例发生感染、巴利昔单抗组 19 例中有 7 例发生感染、rATG 组 9 例中有 3 例发生感染。其中, pATG 组发生微小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 感染 1 例、BK 病毒感染 2 例、肺部感染 1 例; 巴利昔单抗组发生 HPV-B19 感染 1 例、BK 病毒感染 3 例、泌尿系统感染 1 例、肺部

感染 2 例; rATG 组发生泌尿系统感染 1 例、肺部感染 2 例。术后 6 个月内, 巴利昔单抗组和 rATG 组受者的移植肾均存活, pATG 组出现 1 例移植肾失功, 为“受者 2”。该例受者术后第 17 天出现血红蛋白快速下降、肌酐上升, HPV-B19 的 DNA 含量检测及病理穿刺结果显示受者 HPV-B19 感染并发 T 细胞介导的排斥反应 (T cell mediated rejection, TCMR), 经积极治疗后 TCMR 逆转, 肾功能恢复。但此例受者在后续治疗 HPV-B19 感染过程中血型抗体水平“反弹”, 血型抗体 IgM 效价最高达 1 : 1024, 发生抗体介导的排斥反应 (antibody mediated rejection, ABMR), 最终未能逆转导致移植肾失功。

表 3 3 组使用不同免疫诱导方案的 ABO 血型不相容肾移植受者急性排斥反应发生和治疗情况

| 受者 | 急性排斥反应发生时间 | 排斥反应类别 | 治疗方案 | 治疗结局 |
|--------|------------|-----------------------|--------------------------|------|
| pATG 组 | | | | |
| 受者 1 | 术后第 6 天 | 临床诊断 TCMR + ABMR* | 利妥昔单抗 + DFPP + rATG + MP | 逆转 |
| 受者 2 | 术后第 17 天 | 病理诊断 TCMR, 临床诊断 ABMR* | rATG + MP + PE + DFPP | 逆转 |
| | 术后第 49 天 | 临床诊断 ABMR* | DFPP + PE | 未逆转 |
| 巴利昔单抗组 | | | | |
| 受者 1 | 术后第 45 天 | 病理诊断 TCMR | MP | 逆转 |
| 受者 2 | 术后第 14 天 | 病理诊断极轻微 TCMR | 调整免疫抑制强度 | 逆转 |
| rATG 组 | | | | |
| 受者 1 | 术后第 19 天 | 临床诊断 TCMR + ABMR* | MP + PE | 逆转 |

注:TCMR 为 T 细胞介导的排斥反应;ABMR 为抗体介导的排斥反应;DFPP 为双重滤过血浆置换;rATG 为兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;MP 为甲泼尼龙;PE 为血浆置换;* 表示 ABMR 为血型抗体所介导

讨 论

1955 年 Hume 等^[8]首次对 ABOi-KT 进行了探索。经过数十年的发展,跨血型肾移植术在手术技术、手术例数及临床效果方面均有了巨大飞跃。尤其在日本,ABOi-KT 约占活体肾移植总数的 30%,已成为临床常规的肾移植手术^[9]。多年来积累的数据表明,ABOi-KT 受者术后近期和远期临床效果与 ABOc-KT 基本一致^[10-11]。绝大多数 ABOi-KT 受者需在术前进行预处理治疗,包括使用 PE、DFPP、IA 等方法清除体内预存的血型抗体,并使用利妥昔单抗清除 B 淋巴细胞以预防肾移植术后新生抗体的产生^[3]。但同时,这些预处理策略可能升高受者术后的感染风险^[12]。临床上也观察到,ABOi-KT 术后受者病毒(巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、BK 病毒等)感染发生率高于 ABOc-KT 受者,ABOi-KT 受者较 ABOc-KT 受者具有更高的术后肺部感染发生率^[13-14]。多变量分析显示 ABOi-KT 受者术后包括病毒及导致住院的细菌感染的发生率为 50%,明显高于 ABOc-KT 的 21%^[13]。所以,一般认为 ABOi-KT 既有免疫排斥高风险,术后也存在着感染高风险^[1-2]。

对于高免疫排斥风险的 ABOi-KT 受者,免疫诱导治疗可以降低 AR 的发生率,提高移植肾的存活率。免疫诱导剂主要分为两大类,一类是 T 淋巴细胞清除剂,包括 rATG、抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte rabbit immunoglobulin, ATG-F)和 pATG 等;另一类是能抑制 T 淋巴细胞活化的 IL-2RA^[15]。改善全球肾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)建议对排斥反应风险较高的移植受者使用淋巴细胞清除性抗体(如 rATG、ATG-F 等)进行诱导治疗^[16],而我国则将 ATG 或 IL-2RA 均推荐用

于高免疫排斥风险的 ABOi-KT 受者^[3-4]。但在 ATG 和 IL-2RA 两者之间具体该如何选择,则鲜见阐述。一项尸体供肾肾移植的前瞻性随机研究对 rATG 和 IL-2RA 进行比较,结果表明 rATG 诱导组的 AR 发生率(15.6%)较 IL-2RA 组(25.5%)低,严重程度也较轻;但 rATG 组总感染率(85.8%)较 IL-2RA 组(75.2%)高^[17]。也有研究表明,使用 IL-2RA 诱导后的 ABOi-KT 受者术后 1 年内 AR 发生率为 36%,高于 T 淋巴细胞清除剂诱导治疗组(15%)^[18]。如果用足量的 rATG(累积剂量 4 mg/kg)进行诱导治疗,在进行 PE 和应用利妥昔单抗后,受者可能处于过度免疫抑制状态,导致术后感染的增加^[2,19]。而如果使用小剂量 rATG(累积剂量 75 mg)诱导,则与使用 IL-2RA 诱导的抗排斥临床效果相似(AR 发生率:IL-2RA 组为 29.4%,rATG 组为 21.7%, $P=0.580$),但并不增加术后感染的风险^[20]。

pATG 是我国自主研发具有自主知识产权的抗人 T 细胞猪免疫球蛋白,由原武汉生物制品研究所研制,1983 年批准上市(国药准字 S10830001)。中华医学会器官移植分会制定的《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)》^[15]推荐 pATG 用于临床器官移植排斥反应预防和治疗。研究显示,pATG 与 rATG 抗排斥效果一致,而白细胞水平降低和肺部感染的发生率明显降低^[21]。杨楠等^[22]研究显示,与使用 rATG 相比,重型再生障碍性贫血患者在使用了 pATG 后淋巴细胞绝对计数最低值相对较高,而且停用后恢复较快^[22];淋巴细胞绝对计数在第 8~14 天就大致恢复到了使用前的水平^[23],这与本研究中观察到的淋巴细胞绝对计数变化类似。冯小芳等^[5]在肾移植受者术后同样观察到了类似情况,相较于使用 pATG 诱导,使用 rATG 的受者外周血中 T 淋巴细胞计数最低值更低,清除

更彻底,尤其是 CD4⁺ T 淋巴细胞。Zhang 等^[6]近期发表的研究也显示,在尸体肾移植中,pATG 诱导仅中度消耗淋巴细胞,效果弱于 rATG,在停止用药后,pATG 相对较快地恢复到正常水平。众所周知,ABOi-KT 中由血型抗体诱发的排斥反应主要发生在术后 2 周内,移植 2 周后即使血型抗体有一定程度的反弹也不一定发生排斥,这种现象称为“适应 (Accommodation)”^[24]。而本研究观察到,使用 pATG 治疗可有效清除受者体内的 T 淋巴细胞,术后 14 d 内淋巴细胞计数明显低于巴利昔单抗组,可以较好地保护移植肾过渡到“适应”期;之后淋巴细胞绝对计数快速恢复,到术后 21 d 与巴利昔单抗组已无明显差异,减少术后感染的发生。因此,pATG 可能兼具降低排斥反应和术后感染发生风险的作用,是一种可供选择的 ABOi-KT 免疫诱导治疗药物。

从术后 6 个月的随访观察情况来看,3 组受者移植肾功能恢复情况均良好。rATG 组和巴利昔单抗组受者在术后第 1、3 个月时的 eGFR 差异可能与术后早期他克莫司药物浓度和体重变化相关,调整药物剂量后,术后 6 个月时 3 组受者 eGFR 已无差异。

本研究中 pATG 组出现 1 例移植肾功能丧失,该受者术后发生 HPV-B19 感染同时先后并发 TC-MR 和 ABMR,最终因严重的 ABMR 导致移植肾功能丧失。查阅文献可知,国内公开报道的 ABOi-KT 后移植肾功能丧失病例并不多。雷文华等^[20]报道 40 例 ABOi-KT 中出现 2 例移植肾功能丧失,原因分别为 HPV-B19 感染继发性血栓性微血管病以及血型抗体介导的 ABMR。武政华等^[25]报道 1 例 ABOi-KT 后 HPV-B19 感染继发严重的排斥反应,术后 74 d 移植肾功能丧失。这 4 例移植失功病例中有 3 例与 HPV-B19 感染相关,使用的诱导治疗分别为 pATG、巴利昔单抗、rATG 和未使用除利妥昔单抗外的其他免疫诱导制剂;因均为个案,尚难以判断移植失功是否与免疫诱导制剂的种类有关。HPV-B19 感染是肾移植术后最常见的感染性并发症之一,常常导致纯红细胞再生障碍性贫血,无特异性治疗方法,目前主要通过调整免疫抑制剂的种类和剂量的方式进行治疗,如停用霉酚酸类药物、更换他克莫司为环孢素 A 以及输注静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 等,在免疫抑制方案调整过程中容易诱发排斥反应^[26]。而此时一旦出现血型抗体的反弹,很容易出现

ABMR 并导致移植失功。不同移植中心的移植失功病例提示,在 ABOi-KT 受者出现 HPV-B19 感染时一定要注意预防排斥反应的发生。

我国于 2006 年首次开展 ABOi-KT 手术,相较于国外开展的时间较晚、例次较少,诱导治疗和免疫抑制方案也无统一意见,亟需各中心积累经验、交流不同治疗方案对移植存活的影响。本文比较了 pATG、巴利昔单抗和 rATG 在 ABOi-KT 中免疫诱导治疗的临床效果,从单中心有限的病例观察发现,ABOi-KT 受者使用 3 种不同诱导治疗术后早期移植肾功能恢复差异无统计学意义,3 组均有 DGF、AR 和感染发生,但组间差异不大,且未观察到其他并发症的增加。但本研究为单中心回顾性观察性研究,样本量有限,后续仍需增加移植例数和随访时间,以观察长期临床效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 侯轶博:实施研究,分析/解释数据,统计分析,文章撰写;陈松、刘斌、宫念樵、邹志宇、代林睿:实施研究,分析/解释数据;陈知水、陈刚:研究指导,行政支持;昌盛、张伟杰:酝酿和设计实验,研究指导,论文修改。

参 考 文 献

- [1] de Weerd AD, van den Brand J, Bouwsma H, et al. ABO - incompatible kidney transplantation in perspective of deceased donor transplantation and induction strategies: a propensity - matched analysis [J]. *Transpl Int*, 2021, 34 (12): 2706-2719. DOI:10.1111/tri.14145.
- [2] de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: a meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13 (8): 1234-1243. DOI: 10.2215/CJN.00540118.
- [3] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. ABO 血型不相容亲属活体肾移植临床诊疗指南 (2017 版) [J]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2017, 11 (4): 193-200. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.04.001. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of ABO blood group incompatible relatives living donor kidney transplantation (2017 edition) [J]. *Chin J Transplant Electron Version*, 2017, 11 (4): 193-200. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.04.001.
- [4] 中华医学会器官移植学分会. ABO 血型不相容亲属活体肾移植技术操作规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10 (5): 533-539. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.012. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical operating specification for living donor kidney transplantation of ABO blood group incompatible relatives (2019 edition) [J]. *Organ Transplant*, 2019, 10 (5): 533-539. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.012.
- [5] 冯小芳,闵敏,左富姐,等. 小剂量免疫人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人 T 细胞猪免疫球蛋白在肾移植诱导治疗中的比较 [J].

- 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(6): 530-535. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2012.06.006.
- Feng XF, Min M, Zuo FJ et al. Comparison of low dose thymoglobulin and ALG-P in the induction therapy for kidney transplant recipients [J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2012, 21(6): 530-535. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2012.06.006.
- [6] Zhang LM, Zou HY, Lu X, et al. Porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin depletes the lymphocyte population to promote successful kidney transplantation [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1124790. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1124790.
- [7] Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials [J]. Am J Transplant, 2018, 18(2): 293-307. DOI: 10.1111/ajt.14625.
- [8] Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human; report of nine cases [J]. J Clin Invest, 1955, 34(2): 327-382. DOI: 10.1172/JCI103085.
- [9] Uchida J, Kosoku A, Naganuma T, et al. Latest insights on ABO-incompatible living-donor renal transplantation [J]. Int J Urol, 2020, 27(1): 30-38. DOI: 10.1111/iju.14109.
- [10] Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, et al. Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation based on a single-center experience [J]. Transl Androl Urol, 2019, 8(2): 126-133. DOI: 10.21037/tau.2019.03.05.
- [11] Maritati F, Bini C, Cuna V, et al. Current perspectives in ABO-incompatible kidney transplant [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3095-3103. DOI: 10.2147/JIR.S360460.
- [12] 蒋鸿涛, 李涛, 任坤, 等. ABO 血型不相容亲属活体肾移植的多中心研究 [J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(5): 259-264. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200416-00120.
- Jiang HT, Li T, Ren K, et al. Preliminary results of multicenter studies on ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Chin J Organ Transplant, 2020, 41(5): 259-264. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200416-00120.
- [13] Habicht A, Bröker V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(12): 4124-4131. DOI: 10.1093/ndt/gfr215.
- [14] Cen ME, Wang RD, Kong WW, et al. ABO-incompatible living kidney transplantation [J]. Clin Transplant, 2020, 34(9): e14050. DOI: 10.1111/ctr.14050.
- [15] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(3): 213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical application of immunosuppressants in organ transplantation (2019 edition) [J]. Organ Transplant, 2019, 10(3): 213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- [16] Khwaja A. KDIGO guidelines for care of the kidney transplant recipient [J]. Nephron Clin Pract, 2010, 116(1): c27-c28. DOI: 10.1159/000314547.
- [17] Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation [J]. N Engl J Med, 2006, 355(19): 1967-1977. DOI: 10.1056/nejmoa060068.
- [18] Del Bello A, Divard G, Belliere J, et al. Anti-IL-2R blockers comparing with polyclonal antibodies: higher risk of rejection without negative mid-term outcomes after ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Clin Transplant, 2019, 33(10): e13681. DOI: 10.1111/ctr.13681.
- [19] Kauke T, Klimaschewski S, Schoenemarck U, et al. Outcome after desensitization in HLA or ABO-incompatible kidney transplant recipients; a single center experience [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146075. DOI: 10.1371/journal.pone.0146075.
- [20] 雷文华, 刘帅辉, 周静怡, 等. 不同免疫诱导方案对 ABO 血型不相容亲属活体肾移植受者临床结局的影响 [J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(2): 78-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.004.
- Lei WH, Liu SH, Zhou JY, et al. Effect of different induction therapies on the clinical outcomes of ABO-incompatible living donor kidney transplantation recipients [J]. Chin J Organ Transplant, 2019, 40(2): 78-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.004.
- [21] 周梅生, 朱有华, 王立明, 等. 不同 ATG 在肾移植中的应用比较 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(10): 745-747.
- Zhou MS, Zhu YH, Wang LM, et al. Comparison of different ATG in renal transplantation [J]. J Clin Urol, 2008, 23(10): 745-747. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1420.2008.10.009.
- [22] 杨楠, 马肖容, 张卉, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(3): 303-308. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.03.02.
- Yang N, Ma XR, Zhang H, et al. Therapeutic effects of porcine versus rabbit antithymocyte globulins for treatment of severe aplastic anemia [J]. J South Med Univ, 2016, 36(3): 303-308. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.03.02.
- [23] Ma XR, Wang J, Zhang WG, et al. Comparison of porcine anti-human lymphocyte globulin and rabbit anti-human thymocyte globulin in the treatment of severe aplastic anemia: a retrospective single-center study [J]. Eur J Haematol, 2016, 96(3): 260-268. DOI: 10.1111/ejh.12584.
- [24] Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Front Immunol, 2017, 8: 234. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00234.
- [25] 武政华, 王佳丽, 陈花, 等. ABO 肾移植术后 74 天并发急性排斥反应致移植肾功能丧失一例并文献复习 [J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(10): 608-612. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200717-00231.
- Wu ZH, Wang JL, Chen H, et al. One case of ABO-incompatible kidney transplantation failure due to acute rejection at 74 days with a literature review [J]. Chin J Organ Transplant, 2020, 41(10): 608-612. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20200717-00231.
- [26] Ma YH, Man JW, Niu JP, et al. Progress of research on human parvovirus B19 infection after renal transplantation [J]. Transplant Rev (Orlando), 2022, 36(4): 100730. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100730.

(收稿日期: 2023-06-20)