

心脏死亡器官捐献供肾 ABO 血型不相容肾移植八例临床分析

李盈 眭维国 晏强 林华 赖柳生 郭骏军 许飞龙 刘平 陈怀周 谢申平
王磊 王曙

【摘要】 目的 探讨心脏死亡器官捐献(DCD)供肾 ABO 血型不相容肾移植临床疗效和安全性。方法 回顾性分析中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院移植科 2016 年 12 月至 2018 年 6 月实施的 8 例 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植受者临床资料,其中男性 6 例,女性 2 例,年龄 26~54 岁,群体反应性抗体(PRA)阳性 4 例,二次肾移植 2 例,供受者 Rh(D)血型均为阴性。根据受者初始血型抗体效价及术前 PRA 抗体水平制定个体化预处理方案。术后常规监测受者免疫抑制剂血药浓度,重点监测尿量、肾功能、凝血状态和血型抗体水平,PRA 阳性受者注意监测供者特异性抗体水平。结果 8 例受者经个体化预处理后肾移植手术当天血型抗体 IgG 效价水平均 $\leq 1:16$ 。术后 2 周内 7 例受者血型抗体无反弹。截至 2018 年 6 月 8 例受者平均随访时间 6~18 个月。病例 1 于术后第 2 周发生体液性排斥反应,采用蛋白 A 免疫吸附及大剂量丙种球蛋白冲击治疗后恢复。病例 2 术后 2 h 出现膀胱出血,持续膀胱冲洗保守治疗后止血,移植肾功能恢复正常。病例 3 术后第 5 个月并发严重肺部真菌感染,抗真菌治疗失败后并发呼吸衰竭死亡。病例 6 术后出现移植肾功能延迟恢复,予血液透析处理后恢复。病例 7 术后尿量少,术后第 4 天出现右下肢深静脉血栓(移植肾侧),行下腔静脉滤网植入及溶栓抗凝治疗,效果欠佳,移植肾失功后恢复血液透析治疗。病例 8 术后第 2 个月并发药物性糖尿病,目前血糖控制较好。其余 2 例受者移植肾功能恢复良好。结论 根据受者初始血型抗体效价及 PRA 水平进行个体化预处理,可安全、有效地实施 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植。

【关键词】 肾移植;心脏死亡器官捐献;ABO 血型;不相容;个体化预处理

ABO blood group incompatible donation after cardiac death donor kidney transplantation: a report of 8 cases Li Ying, Sui Weiguo, Yan Qiang, Lin Hua, Lai Liusheng, Guo Junjun, Xu Feilong, Liu Ping, Chen Huaizhou, Xie Shenping, Wang Lei, Wang Shu. Department of Nephrology, Center of Organ Transplantation and Dialysis of People's Liberation Army of China, Key Laboratory of Metabolic Disease of Guangxi, Guilin No. 924 Hospital of People's Liberation Army of China, Key Laboratory of Kidney Disease of Guilin, Guilin 541002, China

Corresponding author: Sui Weiguo, Email: suiwg@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of ABO incompatible donation after cardiac death (DCD) donor kidney transplantation. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 8 patients with ABO incompatible DCD donor kidney transplantation performed from December 2016 to June 2018 in the department of transplantation of Guilin NO. 924 Hospital of People's Liberation Army of China. Among them, 6 were male and 2 were female, aged 26-54, 4 were positive for panel reactive antibodies (PRA) and 2 were for secondary renal transplantation. The Rh (D) blood type of donors and recipients were all negative. The individualized preconditioning protocol was established according to the initial blood group antibody titer and the preoperative PRA antibody level. Postoperative routine monitoring of blood concentration of immunosuppressive agents, urine volume, renal function, coagulation status and blood group antibody level, and the change of donor specific antibody level were observed in PRA positive recipients. **Results** Blood group antibody titers were

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.04.003

基金项目: 广西自然科学基金(2017GXNSFAA198185); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(201701171)

作者单位: 541002 桂林,中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院肾脏科 全军器官移植与透析治疗中心 广西代谢性疾病研究重点实验室 桂林市肾脏病研究重点实验室

通信作者: 眭维国, Email: suiwg@163.com

all $\leq 1:16$ on the day of renal transplantation in 8 recipients after individualized preconditioning. There was no rebound of blood group antibody in 7 patients within 2 weeks after transplantation. Eight recipients had been followed up for an average of 6 to 18 months up to June 2018. Case 1 developed humoral rejection at the second week after transplantation and recovered after immunosorbent assay with protein A and high dose immunoglobulin shock therapy. Case 2 developed bladder bleeding 2 h after transplantation ,hemostasis was got after continuous bladder washing and the function of transplant kidney returned to normal. Case 3 was complicated with severe pulmonary fungal infection at the 5th month after transplantation and died of respiratory failure after failure of antifungal treatment. Case 6 was complicated with delayed graft function and recovered after hemodialysis. Case 7 showed less urine volume , right lower extremity deep vein thrombosis (graft side) , inferior vena cava mesh implantation and thrombolytic anticoagulant therapy were ineffective and hemodialysis treatment was recovered. Case 8 complicated with drug-induced diabetes 2 months after operation. The renal graft function of the remaining recipients maintained well.

Conclusions ABO incompatible DCD donor kidney transplantation was safe and effective with individualized preconditioning according to the initial blood group antibody titer and PRA level of the recipient.

【Key words】 Kidney transplantation; Donation after cardiac death; ABO blood group; Incompatible; Individualized preconditioning

肾移植是目前治疗终末期肾病的最佳方式 ,但供肾来源短缺严重制约着肾移植发展^[1]。供受者需求不平衡及血型不匹配仍是当前主要矛盾 ,尤其是近年来二次肾移植受者呈增加趋势以及群体反应性抗体(panel reactive antibodies ,PRA) 阳性受者较多 ,造成同血型间匹配困难 ,等待供肾时间延长。血型不相容肾移植是解决该矛盾的有效方法之一。目前大部分 ABO 血型不相容肾移植为亲属活体肾移植 ,在有经验的移植中心 ,ABO 血型不相容可取得与血型相容肾移植一致的临床效果^[2]。国外已有中心报道心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death ,DCD) 供肾 ABO 血型不相容肾移植 ,受者/移植肾总体存活情况与血型相容肾移植无显著差异^[3]。术前降低血型抗体是移植成功的关键 ,经过不断探索 ,国外已建立数种较成熟的降低受者血型抗体效价的预处理方案^[4]。本研究回顾性分析中国人民解放军联勤保障部队第九四医院肾脏科 2016 年 12 月至 2018 年 6 月实施的 8 例 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植受者临床资料 ,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

8 例受者中男性 6 例 ,女性 2 例 ,年龄 26 ~ 54 岁 ,PRA 阳性 4 例 ,二次肾移植 2 例 ,供受者 Rh(D) 血型均为阴性。术前均明确告知 ABO 血型不相容肾移植相关风险并签署知情同意书 ,经医院伦理委员会审核通过。供受者一般情况见表 1。

1.2 预处理及免疫抑制方案

根据受者入院时血型抗体效价及 PRA 水平检测结果采取个体化预处理方案。术前 1 ~ 4 周 根据受者初始血型抗体效价及 PRA 情况 ,单用或联合运用蛋白 A 免疫吸附、双重血浆置换、利妥昔单抗及免疫抑制剂等 ,以降低体内预存的血型抗体及 PRA 抗体 ,确保肾移植手术当天血型抗体效价 $\leq 1:16$ 。病例 1、2 和 3 术前 PRA 检测阳性且水平较高 ,术前 1 个月开始行蛋白 A 免疫吸附治疗。8 例受者术前 3 周内开始口服他克莫司(0. 05 mg/kg) ,手术当天及术后 2 d 内糖皮质激素剂量为 0. 5 g/d ,快速递减

表 1 8 例心脏 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植供受者一般资料

病例	供者情况			受者情况			HLA 错配数 (个)	术前透析 时间 (月)	术前 PRA	移植 次数
	性别	年龄 (岁)	血型	性别	年龄 (岁)	血型 原发病				
1	男	38	B	男	47	A 慢性排斥反应	3	36	阳性(HLA I、II 类分别为 47%、23%)	2
2	男	45	AB	女	31	B 慢性排斥反应	3	29	阳性(HLA I、II 类分别为 39%、17%)	2
3	男	46	B	男	39	A 高血压肾病	3	48	阳性(HLA I、II 类分别为 26%、13%)	1
4	女	31	B	女	52	A 慢性肾小球肾炎	2	24	阳性(HLA I 类 13%)	1
5	男	52	B	男	26	O 不详	3	10	阴性	1
6	男	45	B	男	51	O 慢性肾小球肾炎	4	31	阴性	1
7	男	49	B	男	54	O IgA 肾病	3	2	阴性	1
8	男	42	A	男	36	B IgA 肾病	3	25	阴性	1

注: DCD. 心脏死亡器官捐献; PRA. 群体反应性抗体

至维持剂量(12 mg/d) ,他克莫司术后常规剂量为 0. 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ ,定期监测血药浓度并调整合适范围(8 ~ 10 ng/L) 。 8 例受者术前 1 周予利妥昔单抗 500 mg。 8 例受者个体化预处理方案见表 2。

1.3 术后监测

术后常规监测受者免疫抑制剂血药浓度 ,重点监测预处理前、后及肾移植前、后尿量、肾功能、凝血状态和血型抗体水平 ,PRA 阳性受者术后监测供者特异性抗体(donor specific antibody ,DSA) 水平。

2 结果

2.1 预处理效果

8 例受者经个体化预处理后 ,7 例肾移植手术当天血型抗体 IgG 效价水平均≤1:16 ,1 例抗 A 1:32、抗 B 1:2。术后 2 周内 7 例受者血型抗体无反弹(均≤1:16) ;1 例明显反弹 ,手术当天血型抗体抗 A 1:32 ,术后 1 周血型抗体抗 A 和抗 B 均>1:16 ,较术前明显升高 ,予双重血浆置换处理 1 次 ,效果欠佳。 8 例受者围手术期血型抗体效价水平见表 3。

2.2 预后及随访

截至 2018 年 6 月 8 例受者平均随访时间 6 ~ 18 个月。病例 1 于术后第 2 周发生急性排斥反应(术前预存弱阳性 DSA) ,同时出现尿量减少、血清肌酐升高和移植肾区胀痛 ,行移植肾穿刺病理活检示体液性排斥反应 ,考虑与 DSA 相关。采用蛋白 A 免疫吸附及大剂量丙种球蛋白冲击治疗后尿量恢复 ,血清肌酐下降 ,肾功能恢复。病例 2 术后 2 h 出现膀胱出血 ,持续膀胱冲洗保守治疗后止血 ,移植肾功能恢复正常。病例 3 术后第 5 个月并发严重肺部真菌感染 ,抗真菌治疗效果欠佳 ,并发呼吸衰竭死亡。病例 6 术后出现移植肾功能延迟恢复(delayed graft function ,DGF) ,血清肌酐缓慢下降 ,予血液透析处理 1 个月后降至 150 mmol/L ,移植肾功能恢复。病例 7 术后尿量少 ,考虑 DGF ,术后第 4 天出现右下肢深静脉血栓(移植肾侧) ,行下腔静脉滤网植入及溶栓抗凝治疗 ,复查血型抗体示抗 A 1:64、抗 B 1:32 ,较术前明显反弹 ,予双重血浆置换 1 次 ,效果一般; 术后第 7 天移植肾彩色多普勒超声检测示下肢血流回流缓慢 ,血供减少 ,复查血型抗体示

表 2 8 例 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植受者预处理方案

病例	初始血型抗体效价		预处理方案				手术当天 血型抗体 IgG 效价
	IgG	抗体 类型	双重血 浆置换	免疫吸附	利妥昔单抗(mg)	免疫抑制剂	
1	1:4	抗 B	-	术前第 1 ~ 5 周各 1 次	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 3 周开始口服他克莫司	1:4
2	1:16	抗 A	-	术前第 1 ~ 4 周各 1 次	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 3 周开始口服他克莫司	1:8
3	1:4	抗 B	-	术前第 1 ~ 4 周各 1 次	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 3 周开始口服他克莫司	1:4
4	1:2	抗 B	-	-	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 2 周开始口服他克莫司	1:2
5	抗 A 1:32 抗 B 1:4	抗 A 抗 B	-	-	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 3 周开始口服他克莫司	抗 A 1:16 抗 B 1:2
6	抗 A 1:4 抗 B 1:2	抗 A 抗 B	-	-	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 1 周开始口服他克莫司	抗 A 1:4 抗 B 1:2
7	抗 A 1:64 抗 B 1:4	抗 A 抗 B	术前 1 d 行 1 次	-	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 2 周开始口服他克莫司	抗 A 1:32 抗 B 1:2
8	1:4	抗 B	-	-	术前 1 周使用 1 次(500)	术前 1 周开始口服他克莫司	1:4

注: DCD. 心脏死亡器官捐献; - . 无数据

表 3 8 例 DCD 供肾 ABO 血型不相容受者围手术期血型抗体效价及 PRA 水平

病例	手术当天		术后 1 周		术后 2 周	
	IgG	PRA (%)	IgG	PRA (%)	IgG	PRA (%)
1	1:4	I 类 21 ,II 类 11	1:4	I 类 18 ,II 类 11	1:4	I 类 18 ,II 类 11
2	1:8	I 类 15 ,II 类 8	1:8	I 类 15 ,II 类 8	1:8	I 类 16 ,II 类 8
3	1:4	I 类 13 ,II 类 4	1:4	I 类 13 ,II 类 4	1:4	I 类 13 ,II 类 4
4	1:2	-	1:2	-	1:2	-
5	抗 A 1:16 抗 B 1:2	-	抗 A 1:16 抗 B 1:2	-	抗 A 1:16 抗 B 1:2	-
6	抗 A 1:4 抗 B 1:2	-	抗 A 1:4 抗 B 1:2	-	抗 A 1:4 抗 B 1:2	-
7	抗 A 1:32 抗 B 1:2	-	抗 A 1:64 抗 B 1:256	-	抗 A 1:128 抗 B 1:512	-
8	1:4	-	1:4	-	1:4	-

注: DCD. 心脏死亡器官捐献; PRA. 群体反应性抗体; - . 无数据

抗 A 1:64、抗 B 1:256; 术后 2 周移植肾无血供, 移植肾失功, 再次复查血型抗体示抗 A 1:128、抗 B 1:512; 2 周后恢复规律血液透析治疗。病例 8 术后 2 个月并发药物性糖尿病, 口服降糖药后血糖控制良好。其余 2 例受者移植肾功能恢复良好。

3 讨论

目前认为 ABO 血型不相容已非肾移植禁忌证。日本 1989~2011 年期间完成 2 129 例成人 ABO 血型不相容亲属肾移植, 移植肾 1、3、5、10 和 20 年存活率分别为 93%、89%、85%、70% 和 50%, 与 ABO 血型相容肾移植结果相似^[5]。美国麻省总医院于 2011 年 12 月开展的部分 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植, 1、3 年移植肾存活率与血型相容肾移植也无差异^[3]。

ABO 血型不相容肾移植成功的关键是术前将血型抗体效价水平降低至安全水平, 目前认为术前血型抗体效价 $\leq 1:16$ 较安全。ABO 血型抗原不仅分布于红细胞表面, 也广泛分布于包括肾脏在内的实体器官血管内皮细胞表面, 若受者 ABO 血型不相容肾移植术前不进行预处理, 易发生超急性排斥反应而导致移植肾功能丧失。目前常用的血型抗体清除措施包括免疫吸附、双重血浆置换和静脉注射免疫球蛋白等, 抑制抗体产生措施包括应用利妥昔单抗和免疫抑制剂等^[6]。目前国外各移植中心采取的预处理方案不完全相同^[7], 代表性方案来自日本东京女子大学: 受者术前第 7 天应用利妥昔单抗 1 次, 随后每天行双重血浆置换直至移植前 1 d^[8]。

本研究中 8 例受者初始血型抗体效价水平均较低, 最高者为 1:64。术前根据每例受者不同血型抗体效价及 PRA 水平制定了个体化预处理方案。对于 PRA 阳性受者, 术前根据 PRA 抗体情况, 1 个月左右开始行蛋白 A 免疫吸附治疗。本研究中 3 例行蛋白 A 免疫吸附受者 PRA 清除效果显著。PRA 阴性受者根据其血型抗体效价水平高低, 选择口服他克莫司、利妥昔单抗或双重血浆置换等措施进行预处理, 受者术前血型抗体水平均 $< 1:16$ 。8 例受者中 7 例成功, 1 例失败, 原因为 ABO 抗体水平反弹致移植肾内血管广泛血栓形成及大血管栓塞引起

移植肾失功。8 例受者中 1 例术后 5 个月出现肺部严重感染并导致死亡, 考虑可能与利妥昔单抗使用量较大及抗排斥反应力度过强有关。因此如何进一步优化个体化抗排斥反应方案以减少感染相关并发症尚需进一步探讨。

本中心在国内率先尝试了 DCD 供肾 ABO 血型不相容肾移植, 对入院患者常规筛查血型抗体, 发现约 1/4 患者血型抗体天然较低。我们筛选了部分血型抗体偏低的受者, 结合其术前 PRA 水平采取个体化预处理, 绝大部分手术获得了成功, 目前长期随访稳定。我们发现部分 PRA 阳性受者在同血型中匹配成功几率较低, 如果其血型抗体较低, 可以尝试血型不相容肾移植, 术前通过精准配型能够避开绝大部分 DSA, 从而增加该类受者的移植机会。目前常规的肾移植免疫抑制方案并不能使所有受者获益, 且可能增加后期感染风险, 因此须制定个体化免疫抑制方案, 合理应用利妥昔单抗等免疫抑制剂, 降低受者发生感染等并发症的风险。

参 考 文 献

- 1 Cabral JF, Braga I, Fraga A, et al. From open to laparoscopic living-donor nephrectomy: changing the paradigm in a high-volume transplant center [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(4): 903-905.
- 2 Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction [J]. *Transplantation*, 2011, 91(8): 853-857.
- 3 Williams WW, Cherikh WS, Young CJ, et al. First report on the OPTN national variance: allocation of A2/A2B deceased donor kidneys to blood group B increases minority transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(12): 3134-3142.
- 4 Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Janigen B, et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(4): 387-397.
- 5 Aikawa A, Kawamura T, Shishido S, et al. ABO-incompatible living-donor pediatric kidney transplantation in Japan [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69(Suppl 1): S22-S27.
- 6 Muramatsu M, Gonzalez HD, Cacciola R, et al. ABO-incompatible renal transplants: good or bad? [J]. *World J Transplant*, 2014, 4(1): 18-29.
- 7 王显丁, 邱阳, 宋涂润, 等. ABO 血型不相容亲属活体肾移植的个体化预处理 [J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(8): 449-452.
- 8 Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2013, 27(1): 1-8.

(收稿日期: 2018-08-13)

(本文编辑: 徐小明)