

## · CASE ANALYSES ·

## · 临床病例讨论 ·



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.018

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201905596.pdf>

## 第3次肾移植术治疗合并HLA抗体强阳性患者1例

邓攀, 张盛, 明英姿, 成柯, 王强, 叶启发, 赵于军

(中南大学湘雅三医院器官移植中心, 长沙 410013)

**[摘要]** 肾移植受者体内存在的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体阳性既影响手术又易发生排斥反应, 还能影响移植肾的长期存活。行第3次肾移植, 双侧髂窝及髂血管均遭到破坏。由于粘连重、瘢痕形成多、容易损伤血管及肠管等, 所以无论是手术血管的选取还是分离均非常困难。中南大学湘雅三医院收治1例HLA抗体强阳性, 2次切除移植肾行第3次肾移植患者, 术中成功处理移植空间少及血管疤痕粘连等问题, 避开敏感位点, 运用利妥昔单抗、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白及甲泼尼龙处理抗体, 术后利用免疫功能检测制订个体化治疗方案等。术后患者肌酐、尿量趋向平稳, 随访16个月移植肾功能良好。

**[关键词]** 移植肾切除; HLA抗体强阳性; 第3次肾移植; 预处理; 排斥反应

## A case of nephrectomy with strong positive HLA antibody undergoing the third renal transplantation

DENG Pan, ZHANG Sheng, MING Yingzi, CHENG Ke, WANG Qiang, YE Qifa, ZHAO Yujun

(Organ Transplantation Center, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

### ABSTRACT

The positive human leukocyte antigen (HLA) antibody present in kidney transplant recipients affects both surgery and rejection, and also affects the long-term survival of the transplanted kidney. During the third kidney transplant, bilateral axillary fossa and iliac vessel were destroyed. It was very difficult for selection or separation of surgical vessels because the adhesions and scar formation was easy to damage blood vessels and intestinal tubes. A case with strong positive HLA antibody undergoing the third kidney transplant in our hospital was successfully solved the problems, such as less transplant space and vascular scar adhesion. Rituximab, rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, and methylprednisolone treated-antibodies were used in the operation. The immune function test was used to develop individualized treatment after the operation. The

收稿日期(Date of reception): 2018-12-21

第一作者(First author): 邓攀, Email: 785439905@qq.com, ORCID: 0000-0003-1411-9881

通信作者(Corresponding author): 赵于军, Email: zyjdoc@aliyun.com, ORCID: 0000-0001-8617-8085

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81771722, 81700658)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81771722, 81700658).

postoperative creatinine and urine volume tended to be stable, and the 16-month follow-up renal function was good.

## KEY WORDS

allograft nephrectomy; positive HLA antibody; third renal transplantation; pretreatment; rejection reaction

目前国内外均认为治疗终末期肾病最有效的手段之一是肾移植术<sup>[1]</sup>。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体阳性对受体的影响无论在肾移植手术上, 还是移植肾的长期存活上都是巨大的<sup>[2]</sup>。急性或慢性排斥反应常常是因为受体的免疫系统识别了供体的HLA所引发, 所以HLA抗体强阳性的受体寻找合适的供体机会非常渺茫<sup>[3]</sup>。HLA抗体强阳性对移植肾的长期存活和手术都非常不利。第3次肾移植需经历双侧髂窝3次植肾和2次切肾, 由于粘连严重、瘢痕形成多, 不易剥离, 有误伤髂血管和肠管的可能, 同时前2次的肾移植有可能使致敏受体产生高抗体, 手术风险较大。而随着医学的发展和人们生活水平的提高, 再次或多次移植的HLA抗体强阳性患者越来越多。如何提高移植成功率, 成了临床医生亟待解决的一大难题。中南大学湘雅三医院对1例HLA抗体强阳性的患者行第2次移植肾切除, 并行第3次肾移植。术中运用利妥昔单抗、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白针对性地预处理抗体<sup>[4]</sup>。术后根据患者病情合理运用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、甲泼尼龙、人免疫球蛋白等治疗, 取得良好效果, 现报告如下。

## 1 临床资料

患者, 女, 59岁, 1980年因双侧尿路结石致双肾积水, 未正规治疗。1997年11月确诊为尿毒症。1999年2月因“慢性肾功能不全(尿毒症期)”在外院行同种异体肾移植术, 移植肾置于右髂窝内, 术后免疫抑制剂方案为环孢素+硫唑嘌呤+激素, 术后第3天开始出现无尿, 考虑为超急性排斥反应, 第7天予以切除移植肾。同年3月于该院行第2次肾移植术, 置于左侧髂窝内。术后尿量每天约2 000 mL。免疫抑制剂方案为环孢素+硫唑嘌呤+激素。出院后肌酐稳定在120~130  $\mu\text{mol/L}$ 。2012年5月起, 患者尿蛋白(3+), 肌酐升高(>200  $\mu\text{mol/L}$ )。2013年10月31日肌酐升高至695  $\mu\text{mol/L}$ , 患者出现乏力、纳差、胸闷、腹部胀痛等不适, 当时诊断为移植肾功能不全尿毒症期。2014年1月患者予以置管行血液透析治疗。患者因反复发热、血尿、重度贫血等, 2014年6月14日在湘雅三医院切除第2次移植肾。术后积极予以对症治疗, 术后恢复可, 血红蛋白达90 g/L。第2次移植肾切除后病理检查结果为: 1)肾慢性排异反应III级; 2)肾急性排异反应II级。移植肾切除前及切除后多次复查HLA抗

体均为强阳性。该患者HLA I或II类抗体一个或多个位点荧光值大于6 000。

2017年6月13日在湘雅三医院行第3次肾移植术。本例手术方案通过湖南省医学伦理委员会的审核, 心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)由中国器官分配与共享系统分配。DCD供体与患者HLA配型良好, 两抗原错配, 成功避开相关致敏位点。流式细胞仪检测补体依赖淋巴细胞毒性实验(complement dependent cytotoxicity test, CDC)阴性。为将术中或术后所发生的超急性排斥反应、加速性排斥反应及不可逆排斥反应的概率降至最低, 术中用利妥昔单抗清除受体B细胞, 甲泼尼龙及兔抗人胸腺免疫球蛋白抑制T细胞活化及释放。具体用药方案如下: 利妥昔单抗术中1次共500 mg; 甲泼尼龙6次共1 700 mg, 其中术中1次500 mg, 术后第1天第1次500 mg, 第2次250 mg, 术后第2天1次200 mg, 术后第3天1次250 mg; 兔抗人胸腺免疫球蛋白4次共150 mg, 其中术中1次50 mg, 术后第1天第1次50 mg, 第2次25 mg, 术后第2天1次25 mg; 人免疫球蛋白术后第1, 2, 3天各10 g。随之加用他克莫司、吗替麦考酚酯胶囊、泼尼松片。术后患者尿量维持在1 810~4 595 mL(图1)。

术后肌酐逐渐下降, 术后第7天时由术前的1 200  $\mu\text{mol/L}$ 降至100  $\mu\text{mol/L}$ 以下, 术后第16天, 患者肌酐突然增加至162  $\mu\text{mol/L}$ , 考虑排斥反应, 予以甲泼尼龙120 mg静脉滴注后复查肌酐为147  $\mu\text{mol/L}$ 。术后第18天出院。术后免疫抑制方案为: 他克莫司+吗替麦考酚酯胶囊+激素。他克莫司的维持治疗浓度根据其全淋巴细胞亚群分析(图2)合理调整, 范围变化见图3。

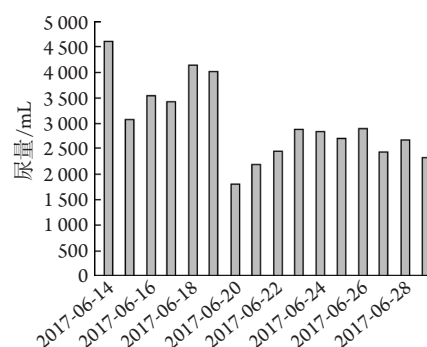


图1 术后尿量

Figure 1 Postoperative urine volume

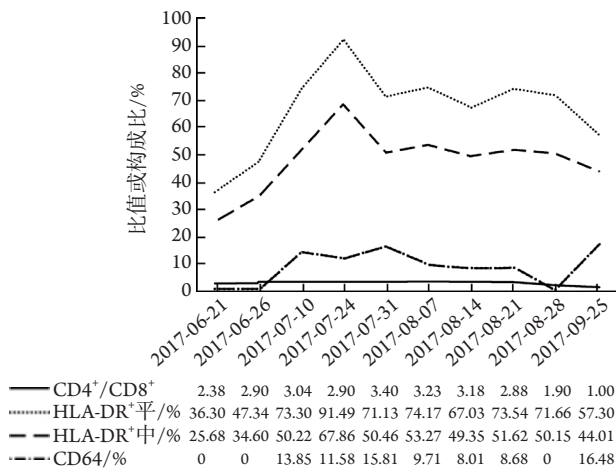


图2 全淋巴细胞亚群分析

Figure 2 Whole lymphocyte subpopulation analysis

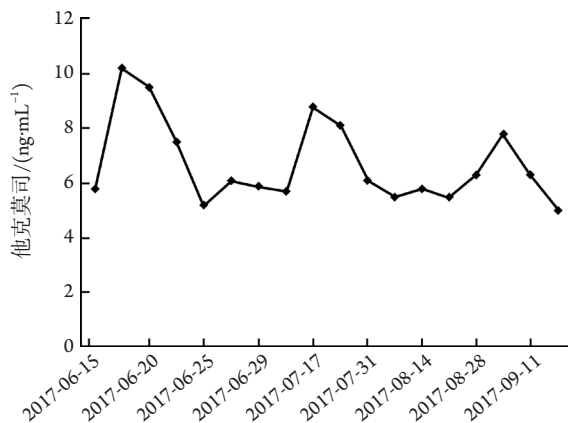


图3 他克莫司术后维持治疗浓度

Figure 3 Postoperative maintenance of tacrolimus concentrations

随访治疗过程中复查移植肾彩色多普勒超声, 肾动脉阻力指数均正常。随访至2018年12月(共16个月), 移植肾功能良好, 肌酐水平为80~100  $\mu\text{mol/L}$ 。

## 2 讨论

再次肾移植前失功移植肾切除与否, 目前国内外各个移植中心观点不一。有些移植中心建议保留移植肾, 他们认为: 1) 移植肾的切除难度、风险均大<sup>[5]</sup>。移植肾切除占移植总数的4.5%~84.4%, 并发症发生率为4.3%~82.1%<sup>[6]</sup>, 易发生出血、感染、淋巴瘘、髂血管损伤、闭孔神经损伤、肠道损伤等<sup>[7-8]</sup>。2) 减轻部分水负荷。3) 部分内分泌及羟化作用<sup>[9]</sup>。4) 易导致受体致敏, 影响再次肾移植的存活率<sup>[10]</sup>。另外一部分移植中心建议切除移植肾, 他们认为: 1)

失功的移植肾作为感染源存在, 容易引起感染<sup>[11]</sup>。2) 促红细胞生成素抵抗。3) 继续服用免疫抑制剂的不良反应大, 经济负担重等。目前对于失功的移植肾手术适应证为: 1) 超急性排斥反应, 如出血、破裂、血栓形成。2) 移植物不耐受综合征, 如发热、血尿、疼痛、移植肾肿胀、贫血、乏力、消瘦、腹泻等。3) 拟行再次肾移植, 需切除移植肾提供移植部位<sup>[12-14]</sup>。满足以上任意一条即可切除失功移植肾。本例患者切除失功移植肾, 理由如下: 1) 患者为59岁中老年女性, 2014年1月开始行血液透析治疗, 并仍需服用免疫抑制剂, 经济负担重并容易感染。2) 免疫抑制药物的毒副作用大, 停药后易发生排斥反应, 严重者可危及生命。3) 出现移植物不耐受综合征, 此情况行再次肾移植的机会渺茫。4) 失功移植肾切除后患者不耐受综合征得到改善, 营养状况得到好转, 可减少下次肾移植手术风险及并发症。5) 切除后可停用免疫抑制剂, 减少抗体增加的机会。所以本中心认为应当常规予以切除失功移植肾。本例患者采用肾包膜内切除, 在移植肾包膜下细心分离, 至肾门处, 对于肾门处外翻的肾包膜应作弧形切开。尽量靠近肾脏分离, 遇到肾蒂组织应用管钳分束结扎加缝扎, 视情况可大部分切除移植肾组织, 剩余部分再细心分离。动作要细, 肾窝移植肾创面要仔细止血, 可适当缝合减少内腔, 防止血肿和感染等<sup>[15]</sup>。

本例不考虑将移植肾置于腹腔内, 是因为在既往出现过的移植肾功能延迟恢复或移植肾失功等案例中, 可致腹腔或肠管粘连, 引起一系列严重并发症, 甚至危及生命。经反复彩超、髂血管成像等评估患者血管条件, 发现此例患者血管受损严重, 伴有斑块, 粘连后吻合的空间极少, 最终选择置于右侧同时灵活运用动脉阻断钳阻断静脉, 以提供有效的移植空间。其切口位置高于第1次切口, 成功避免了血管斑块、硬化问题。血管吻合方式采用肾动脉与髂外动脉端侧吻合, 肾静脉与髂外静脉端侧吻合。术后随访, 移植肾血流丰富, 肌酐稳定。

新型免疫抑制剂的出现使得HLA抗体强阳性行肾移植的患者越来越多。但免疫抑制治疗具有两面性: 若免疫抑制治疗过度容易引发感染, 增加肿瘤发生率, 同时对移植物的毒副作用大; 若免疫抑制治疗过低, 常达不到防治移植物发生排斥反应的目的<sup>[16]</sup>, 相反会增加抗体产生的机会。所以在免疫抑制治疗上如何把握临界点, 至今仍在探索。本例患者年龄偏大, 营养状态差, 既往服用免疫抑制剂15年, 且HLA抗体强阳性。对于此类患者目前国内外统一的治疗方案为: 1) 术前针对性的血浆置换清除抗体; 2) 应用利妥昔单抗清除受者体内B细胞; 3) 大剂量人免疫球蛋白以封闭预成抗体<sup>[17-19]</sup>。我中心在严格

按照目前国内外标准的基础上, 制订个体化用药方案, 灵活运用利妥昔单抗(术中大剂量冲击, 术后小剂量维持)、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、甲泼尼龙及免疫球蛋白预处理及术中、术后治疗, 再予以他克莫司、吗替麦考酚酯胶囊、泼尼松片维持治疗; 定期进行全淋巴细胞亚群分析, 检测患者免疫抑制状态, 为该患者免疫抑制治疗及术后他可莫司浓度的维持提供参考依据。

总之, 本研究不同于以往经验性免疫抑制治疗, 以最小的免疫抑制剂剂量发挥最大作用, 减少对移植物的毒性损伤、机会性感染及肿瘤发生率等, 为临床工作者对于高HLA抗体及多次肾移植患者的治疗提供一定的借鉴。之后将持续随访, 定期检测患者HLA抗体和肾功能, 评估移植体远期存活情况。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Lee DY, Chung CK, Hwang YS, et al. Dysembryoplastic neuro epithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy[J]. *J Neurooncol*, 2000, 47(2): 167-174.
- [2] Thompson JS, Thaecker IR, Krishnan G, et al. Human leukocyte antigens DR and A B and kidney retrans-plantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75(3): 718-723.
- [3] Rostaing LP, Malvezzi P. HLA-incompatible kidney transplantation—worth the risk?[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 982-984.
- [4] Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab[J]. *Transplantation*, 2013, 95: 852-858.
- [5] O'sullivan DC, Murphy DM, Mclean P, et al. Transplant nephrectomy over 20 years: factors involved in associated morbidity and mortality[J]. *J Urol*, 1994, 151: 855-858.
- [6] Piazza A, Poggi E, Borrelli L, et al. Relevance of posttransplant HLA class I and class II antibodies on renal graft outcome[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1/2): 478-480.
- [7] Mazzucchi E, Nahas WC, Antonopoulos IM, et al. Surgical complication of graft nephrectomy in the modern transplant era[J]. *J Urol*, 2003, 170(3): 734-737.
- [8] Secin FP, Rovegno AR, del Rosario Brunet M, et al. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised[J]. *J Urol*, 2003, 169(4): 1242-1246.
- [9] Sharma DK, Pandey AP, Nath V, et al. Allograft nephrectomy—a 16 year experience[J]. *Br J Urol*, 1989, 64: 122-124.
- [10] Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson SL, et al. Risk factors affecting second renal transplant outcome with special reference to primary allograft nephrectomy[J]. *Transplantation*, 1995, 60(2): 138-144.
- [11] Barba J, Algarra R, Romero L, et al. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation[J]. *Scand J Urol*, 2013, 47(1): 63-71.
- [12] Hoppner W, Dreikom K. Indications for transplant nephrectomy with reference to complications[J]. *Urologe A*, 1995, 34(6): 485-488.
- [13] Grochowicki T, Szmidt J, Galazka Z, et al. Influence of timing of transplant nephrectomy on surgical complications[J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(6): 1381.
- [14] Mansya H, Levchenko EN, Feitz WF, et al. Renal transplant nephrectomy for a large AV fistula following renal biopsy[J]. *Nephron*, 1995, 71(4): 481-482.
- [15] Mazzucchi E, Nahas WC, Antonopoulos IM. Surgical complications of graft nephrectomy in the modern transplant era[J]. *J Urol*, 2003, 170(3): 734-737.
- [16] Hirech HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 488-496.
- [17] Inui M, Miyazato T, Furusawa M, et al. Successful kidney transplantation after stepwise desensitization using rituximab and bortezomib in a highly HLA-sensitized and ABO incompatible high titer patient[J]. *Transplant Direct*, 2016, 2(8): e92.
- [18] Klopogge F, Piola P, Dhorda M, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant and nonpregnant women with uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Uganda[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2: e83.
- [19] 许亮, 蔡明, 李州利, 等. 小剂量静脉滴注人免疫球蛋白在群体反应抗体阳性肾移植患者中的临床应用分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(13): 89-91.

XU Liang, CAI Ming, LI Zhouli, et al. A clinical analysis for low dose intravenous infusion of human immunoglobulin in patients with positive panel reaction antibody for renal transplantation[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2016, 26(13): 89-91.

(本文编辑 彭敏宁)

**本文引用:** 邓攀, 张盛, 明英姿, 成柯, 王强, 叶启发, 赵于军. 第3次肾移植术治疗合并HLA抗体强阳性患者1例[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(5): 596-599. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.018

**Cite this article as:** DENG Pan, ZHANG Sheng, MING Yingzi, CHENG Ke, WANG Qiang, YE Qifa, ZHAO Yujun. A case of nephrectomy with strong positive HLA antibody undergoing the third renal transplantation[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(5): 596-599. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.018