• 临床研究 •

Rh血型错配肝移植安全性的初步探讨

宋少华 王燕玲 刘浩 董骏峰 孙克彦 董家勇 滕飞 郭闻渊 施晓敏 丁国善 傅志仁

第二军医大学长征医院器官移植科,上海 200003

通信作者:傅志仁,Email:zhirenf@smmu.edu.cn

【摘要】目的 明确 Rh 血型错配对肝移植受者安全性的影响。方法 回顾性分析我院自 1996年 5 月至 2018年 12 月 1 546 例肝移植,Rh 血型错配 5 例,针对每例错配肝移植匹配 5 例 Rh 血型相同肝移植,分别定义为 Rh 血型错配组及 Rh 血型相同组。比较两组受者术后第 7、14 天血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(SCr)水平,术后 1 个月、6 个月、12 个月血清总胆红素、γ-谷氨酰转肽酶(GGT),术后 1 个月、3 个月、6 个月血红蛋白水平,术后感染、血管性并发症以及术后 6 个月内急性排斥反应发生情况;采用间接抗球蛋白试验(indirect antiglobulin test,IAT)检测 Rh 血型错配肝移植受者术后 1 个月、6 个月、12 个月抗 Rh(D)抗体产生情况。结果 两组受者术后各时间点血清 ALT、AST、肌酐、TB、GGT以及血红蛋白水平水平差异无统计学意义(均 P>0.05);两组受者术后感染、血管性并发症以及急性排斥反应发生率均无明显差异(均 P>0.05);Rh 血型错配组有 4 例围手术期输注 Rh(+) RBC,术后均未发生溶血性贫血,各时间点检测抗 Rh(D)抗体均为阴性。结论 因我国 Rh 阴性血型稀少,在无法匹配到 Rh 相同供肝或受者的情况下,行 Rh 血型错配肝移植是安全、可行的。

【关键词】 肝移植; Rh 血型系统; 错配

基金项目:国家自然科学基金(81671576、81470900、81970563);上海市卫生和计划生育委员会课题(201640274、20174Y0171);上海市科学技术委员会"科技创新行动计划"项目(15411950403)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2019. 09. 010

Preliminary study on the safety of liver transplantation recipients with Rh blood group mismatching

Song Shaohua ,Wang Yanling ,Liu Hao ,Dong Junfeng ,Sun Keyan ,Dong Jiayong ,Teng Fei , Guo Wenyuan ,Shi Xiaomin ,Ding Guoshan ,Fu Zhiren

Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Fu Zhiren, Email: zhiren f@smmu. edu. cn

[Abstract] Objective To explore the safety of liver transplantation recipients with Rh blood group mismatchming, **Methods** From May 2005 to December 2018, 1 546 cases of liver transplantation in our hospital were retrospectively analyzed. Among these cases, 5 cases of Rh blood group mismatched were Rh(-) recipients receiving Rh(+) donor liver. For each Rh blood group mismatched liver transplantation, 5 patients received the same Rh blood group liver allograft were matched according to a certain principle and were defined as Rh-mismatch group and Rh-match group respectively. The serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and creatinine(SCr) were compared between two groups at Days 7 & 14 post-operation. Serum total bilirubin(TB), gamma-glutamyl transpeptidase(GGT) were compared between two groups at Month 1, 6 & 12 post-operation. Hemoglobin (Hb) were compared between two groups Month 1,3 & 6 postoperation. The rates of infection, vascular complications and acute rejection was also compared. Indirect antiglobulin test (IAT) was used for detecting the production of anti-RhD antibody in patients in Rh-mismatch group at Month 1, 6 & 12 post-operation. Results At the mentioned time, no significant inter-group difference existed in serum ALT, AST, SCr, TB, GGT and blood Hb levels (all P>0.05); Also, no significant difference existed in the incidence of infection, vascular complications or acute rejection(all P>0.05). In Rhmismatch group, 4 recipients received Rh(+) RBC transfusion during perioperative period and no hemolytic anemia occurred after operation. Rh(D) antibody was negative at all timepoints, Conclusions Taking into account the rarity of Rh-negative blood group in Chinese, it is safe and feasible to carry out Rh blood group mismatched liver transplantation when donor or recipient with the same Rh blood group is not available.

[Key words] Rh blood group system; Mismatching; Liver transplantation; Safety; Recipient

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81671576, 81470900, 81970563); Shanghai Health and Family Planning Commission Foundation(201640274, 20174Y0171); Shanghai Science and Technology Commission (15411950403)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2019. 09. 010

随着外科技术的进步、新型免疫抑制剂的应用和围手术期管理水平的提高,肝移植的短期及长期效果取得了显著进展,2018年我国共计完成肝移植近5500例,约为2000年完成例数的20倍。随着肝移植成为大多数终末期肝病唯一、有效的治疗手段,供肝短缺已经成为肝移植领域的重要难题之一^[1]。为扩大供肝来源,近年来移植专家进行了很多有益的尝试,血型不相容(错配)肝移植是热点之一^[2]。

通过采用单克隆抗体、血浆置换、术中脾脏切除或脾动脉栓塞、静脉注射免疫球蛋白等干预措施,ABO 血型不相容肝移植已经取得非常好的临床效果^[34]。与 ABO 血型系统不同,Rh(-)血型比率在不同人种间差异较大,在亚洲国家中约为 0.3 %,远远低于欧美国家的 15 %^[5]。国内关于 Rh 血型错配肝移植的研究报道极少,其临床效果、围手术期处理要点值得进一步探讨和总结。现将相关资料报告如下:

资料与方法

一、一般资料

回顾第二军医大学长征医院自 1996 年 5 月至 2018 年 12 月完成的 1 546 例肝移植手术,其中 Rh 血型错配肝移植共 5 例,男性受者 4 例、女性受者 1 例,年龄(50.8 \pm 7.6)岁;原发疾病均为肝原发性恶性肿瘤,术前终末期肝病模型(Model for end-stage liver disease, MELD)评分(14.2 \pm 7.2);5 例肝移植均为 Rh(-)受者接受 Rh(+)供肝(表 1)。

二、入组标准

针对每例 Rh 血型错配肝移植匹配 5 例 Rh 血型相同的肝移植,分别定义为 Rh 血型错配组(Rhmismatch group)及 Rh 血型相同组(Rh-match group),收集两组临床数据进行统计分析。匹配病

例需同时满足以下条件:(1)性别相同;(2)原发疾病相同;(3)MELD评分在±1分以内;(4)供肝冷缺血时间±1h以内;(5)术后免疫抑制方案相同。在满足上述条件的肝移植中选择手术日期与Rh血型错配肝移植最近的5例。

三、资料采集

检测两组受者术后第 7、14 天血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐水平,术后 1 个月、6 个月、12 个月血清总胆红素、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltransferase, GGT)水平,术后 1 个月、3 个月、6 个月血红蛋白水平;比较两组受者术后感染、血管性并发症以及术后 6 个月内急性排斥反应发生情况;采用间接抗人球蛋白试验(indirect antiglobulin test,IAT)检测 Rh 血型错配组受者术后 1 个月、6 个月、12 个月血清抗 Rh(D)抗体产生情况。

四、统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。计数资料采用卡方检验;计量资料采用 Mean \pm SD 表示,先检验正态性分布,符合正态分布时,采用独立样本 t 检验比较两样本均数;非正态分布计量资料组间比较采用非参数检验。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、术后早期肝、肾功能

两组受者术后均未发生早期移植物功能丧失; 术后第7天、第14天血清ALT、AST、肌酐差异无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。

二、移植肝胆管损伤及胆道并发症

两组受者术后第 1 个月、6 个月、12 个月血清总胆红素、GGT 水平差异无统计学意义(*P*>0.05,表3);两组受者均未发生胆道并发症。

序号	性别	年龄	原发疾病	肿瘤米兰标准	MELD评分	受者血型 ABO(Rh)	供者血型 ABO(Rh)	冷缺血 时间(h)	供肝脂肪变	术中输 Rh(+)红细胞(U)
1	男	55	肝癌	符合	9	AB(-)	B(+)	11	无	13
2	男	45	肝癌	符合	22	B(-)	B(+)	10	无	8
3	女	62	肝癌	符合	10	A(-)	A(+)	8	无	13
4	男	48	肝癌	超出	8	O(-)	O(+)	10	无	0
5	男	44	肝癌	超出	22	B(-)	B(+)	9	无	15

≢1 5 例 Pb 血刑供配旺我枯一般资料

注:MELD评分为终末期肝病模型评分

—————————————————————————————————————							
分组	例数	术后第7天			术后第 14 天		
万组	沙リ安义	ALT(U/L)	AST(U/L)	$SCr(\mu mol/L)$	ALT(U/L)	AST(U/L)	$SCr(\mu mol/L)$
Rh血型错配组	5	69. 8 ± 22. 2	54. 4 ± 52. 3	69. 4 ± 29. 8	70. 2 ± 66 . 4	44. 0 ± 26. 7	76. 6 ± 38. 2
Rh 血型相同组	25	103. 8 ± 85.5	60. 7 ± 33 . 9	69. 7 ± 24 . 5	98. 7 ± 115 . 4	43. 7 ± 22 . 7	72. 1 ± 24 . 2
P 值		0. 426	0.715	1.000	0.635	0. 953	0. 729

表 2 Rh 血型错配组和 Rh 血性相同组术后第 7、14 天血清 ALT、AST、肌酐水平

注:ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;SCr 为血清肌酐

表 3 Rh 血型错配组和 Rh 血型相同组术后第 1、6、12 个月血清总胆红素和 GGT 水平

 分组	例数	术后血清总胆红素(μmol/L)			术后血清 GGT(U/L)			
万组	沙リ女人	1 个月	6 个月	12 个月	1 个月	6 个月	12 个月	
Rh血型错配组	5	14. 6 ± 8. 2	21. 2 ± 4. 7	13. 0 ± 5. 2	107. 2 ± 41. 7	105. 8 ± 72. 6	65. 2 ± 41. 5	
Rh 血型相同组	25	18. 2 ± 12 . 9	20. 1 ± 8.2	18. 6 ± 15 . 3	99. 2 ± 78 . 2	91. 2 ± 69 . 3	59. 4. 1 ± 35 . 3	
P 值		0.596	0.779	0.432	0.806	0.648	0. 715	

注:GGT 为 γ-谷氨酰转肽酶

三、术后感染及血管性并发症情况

Rh 血型相同组有一例受者术后出现肺部感染 (鲍曼不动杆菌),两组受者均未出现腹腔感染、肝动脉栓塞及门静脉狭窄,术后感染及血管并发症发生率差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。

四、两组受者术后6个月内排斥反应发生率

术后 6 个月内, Rh 血型错配组未发生排斥反应, Rh 血型相同组有 2 例发生排斥反应, 均为肝穿刺病理检查所证实(RAI 分别为 4 分、5 分), 两组间排斥反应发生率差异无统计学意义(P>0.05)。

五、术后血红蛋白水平

两组受者术后均未见溶血性贫血,术后1个月、3个月、6个月血液血红蛋白水平差异无统计学意义(均 *P*>0.05,表4)。

表 4 两组受者术后第 1、3、6 个月血红蛋白水平(Mean ± SD)

分组	例数 ·	术后血红蛋白(g/L)					
万组	沙リ女人	1 个月	3个月	6个月			
Rh血型错配组	5	92. 8. 6 ± 8. 2	113. 2 ± 7. 8	129. 4 ± 6. 9			
Rh 血型相同组	25	97. 6 ± 16 . 7	118. 5 ± 20 . 8	128. 0 ± 23 . 0			
P值		0. 539	0. 581	0.898			

六、两组受者术后抗 Rh(D)抗体产生情况

Rh 血型错配组 5 例受者有 4 例术中输注过 Rh (+)红细胞,术后 1、6、12 个月 IAT 法检测 Rh(D) 抗体均为阴性。

讨 论

众所周知,人类的血型系统由红细胞表面的特定抗原所决定,如 ABO 血型系统。1940年,Landsteiner 和 Wiener等利用来源于恒河猴(Rhesusmonkey,Rh)的红细胞免疫兔和豚鼠后获取血清,该血清能使部分人群的红细胞发生凝集反应,进一步研究发现,这种红细胞与恒河猴红细胞存在相同

的抗原,遂命名为 Rh 血型抗原^[5]。后来陆续发现了几十种 Rh 血型抗原,与临床相关的有 D、C、c、E、e 5 种抗原,其中 D 抗原免疫原性最强,诱发的免疫反应也最为激烈^[5-6]。因此,Rh 血型系统主要根据红细胞表面是否存在 D 抗原,分为 Rh(+)血型与Rh(-)血型,本文所说的 Rh 血型即如此。

由于亚裔人种 Rh(-)血型极为罕见,Rh 血型错配的器官移植例数极少,仅有的研究多为个案报道,鲜有 Rh 血型错配对肝移植受者影响的研究^[7-8]。早期移植物功能丧失(early allograft dysfunction, EAD)是移植肝功能恢复不良的表现之一,EAD诊断标准为符合下述三个条件之一:(1)术后第 7 天胆红素升高≥171 μmol/L;(2)术后第 7 天 INR≥1.6;(3)术后7 天内 AST/ALT≥2 000 U/L^[9]。我们回顾性分析了1546 例肝移植并对 Rh 血型错配肝移植进行配对分析,结果发现,Rh 血型错配肝移植进行配对分析,结果发现,Rh 血型错配肝移植进行配对分析,结果发现,Rh 血型错配开放直进行配对分析,结果发现,Rh 血型错配开放直流不增加EAD的发生率。进一步分析术后第7天、14天血清ALT、AST、肌酐水平,结果显示 Rh 血型错配对移植肝功能的恢复无明显影响,同时,也未对受者肾功能产生明显的损害。

现有证据显示 Rh 抗原仅在红细胞表达,并不在肝细胞及胆管细胞表达,因此,Rh 血型错配所诱发的免疫反应理论上对移植肝不造成损害,这可以解释 Rh 血型错配并不影响移植肝功能恢复。然而,Rh 血型错配对移植肝胆管的影响似乎存在争议:我们的研究结果显示 Rh 血型错配组与 Rh 血型相同组总胆红素、GGT等反应胆管损伤的指标差异无统计学意义,胆道并发症发生率差异也是如此;Busquets等[10]研究显示,Rh 血型错配可能会增加术后胆道并发症的风险,但该结论并未在其他研究者的研究报告中重现。因此,Rh 血型错配对移植肝

胆管损伤的潜在作用尤其是长期影响,值得在今后的研究中予以关注。

如上所述,Rh 血型抗原表达于红细胞表面,Rh 血型错配肝移植诱发的免疫反应可能损害红细胞, 并造成溶血。理论上,Rh 血型阴性受者接受 Rh 血 型阳性供肝时,Rh 抗原伴随供肝的少量红细胞进入 受者体内,此时与输注 Rh(+)红细胞的情形相似, 可能会激发受者免疫反应、产生抗体,并具有导致自 身免疫性溶血的潜在风险。然而,我们的研究结果 显示,无论术中、术后是否输注 Rh(+)红细胞悬液, 接受 Rh(+)供肝的 Rh(-)受者术后多次随访时血 清抗 Rh 抗体均为阴性。Burin 等[11] 回顾分析了 20 例围手术期输注 RhD(+)红细胞悬液的 RhD(-)肝 移植受者术后 2~6 个月内血清抗 RhD 抗体情况, 结果发现,仅有2例分别在术后第10、11天出现一 过性的抗体分泌并迅速降低,所有受者均未出现免 疫性溶血。这可能与肝移植受者服用免疫抑制剂致 体内免疫环境改变、针对D抗原的免疫反应受到抑 制有关[12]。Luzo 等[13]的研究也佐证上述推断,他 们采用直接抗人球蛋白实验在大约 23 %的肝移植 受者体内检测出了抗 Rh 抗体,而这些抗体主要针 对 RhE 抗原,尽管受者的 Rh 抗体阳性率较高,所 有病例均未发生免疫性溶血。同时,来自于儿童肝 移植受者的数据也显示,Rh 血型不同肝移植受者, 术后出现抗 Rh 抗体的风险极低[14]。

血型错配的肝移植受者可能因过客淋巴细胞综 合征(passenger lymphocyte syndrome, PLS)而发 生自身免疫性溶血,PLS由随着移植器官进入受者 体内的供肝淋巴细胞分泌的抗体与受者红细胞反应 所致,多于术后3~24d内发生,特征表现为免疫球 蛋白 IgG 介导的血管外溶血性贫血伴有网织红细 胞增多,供肝在植入前往往已被预先致敏[15-17]。 Gniadek 等[18] 曾报道 1 例 PLS, 34 岁 O 型 RhD (+)受者接受了 O 型 RhD(-)供肝,围手术期输注 了 20 U RhD(+)红细胞,受者术后 2 周出现重度贫 血并伴有血清抗 RhD 抗体转为阳性,追溯发现供者 曾有抗 RhD 抗体阳性病史。de Bruijin 等[15] 综述 了血型错配的肝移植受者发生 PLS 的情况,发现 Rh 血型错配的肝移植受者 PLS 发生率明显低于 ABO 血型错配的受者,且Rh 血型错配发生PLS均 为 Rh(+)受者接受 Rh(-)供肝。综上,肝移植受者 由于体内特殊的免疫环境,Rh(-)受者接受 Rh(+)

供肝,术后出现抗 Rh 抗体的概率非常低,围手术期输注 Rh(+)红细胞是安全的,可不必苛求输注 Rh(-)红细胞,围手术期应用抗 RhD 免疫球蛋白封闭抗 RhD 抗原的价值已不明显;而 Rh(+)受者接受 Rh(-)供肝,术后应注意有发生 PLS 的风险,当受者出现不明原因贫血时应予以排除。

同时,我们研究了 Rh 血型错配是否会增加术后感染、血管并发症发生率以及是否会影响排斥反应。Rh 血型相同组有 1 例受者术后 1 周出现高热伴咳嗽、咳痰,经胸部、痰培养检查,确定为肺部鲍曼不动杆菌感染,治疗后好转,两组受者均未出现肝动脉栓塞、门静脉狭窄等血管并发症,现有数据显示,Rh 血型错配不增加受者感染及血管并发症发生率。可能因病例数有限,Rh 血型错配组均未发生排异反应。朱雄伟等[19]学者曾报道过 Rh 血型错配肝移植发生排斥反应的病例,但缺乏同期 Rh 血型相同肝移植发生排斥反应的数据,因此无法做出推断。源于肾移植的临床资料显示,Rh 血型错配并不增加移植肾发生急性或慢性排斥反应的风险,也无需特别的免疫抑制方案或措施[20]。

综上所述,考虑到我国 Rh(-)血型的稀有性,在 无法匹配到 Rh 同型供肝或受者的情况下,行 Rh 血 型错配肝移植是安全、可行的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation; current status and challenges[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(18); 4438-4445. DOI: 10.3748/wjg. v22.i18.4438.
- [2] Honda M, Sugawara Y, Kadohisa M, et al. Long-term outcomes of abo-incompatible pediatric living donor liver transplantation [J]. Transplantation, 2018, 102 (10): 1702-1709. DOI: 10. 1097/TP. 0000000000002197.
- [3] Bajpai M, Kakkar B, Gupta S, et al. Cascade plasmapheresis as a desensitization strategy for patients undergoing ABO incompatible living donor liver transplantation (ABOi LDLT): A single center experience[J]. Transfus Apher Sci, 2019, 58 (4):442-446. doi: 10.1016/j.transci.2019.04.028.
- [4] Dahlgren US, Bennet W. ABO-incompatible liver transplantation a review of the historical background and results[J]. Int Rev Immunol, 2019, 38 (3): 118-128. DOI: 10. 1080/08830185, 2019, 1601720.
- [5] Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system; a review[J]. Blood, 2000, 95(2); 375-387.
- [6] Raud L, Férec C, Fichou Y. From genetic variability to phenotypic expression of blood group systems [J]. Transfus Clin Biol, 2017, 24(4):472-475. DOI: 10. 1016/j. tracli. 2017. 06. 011.
- [7] 潘冰,吕少诚,郎韧,等. Rh(D)血型不合肝移植一例[J]. 中华移植杂志(电子版),2018,12(3):126-127. DOI: 10. 3877/

- cma. j. issn. 1674-3903. 2018. 03. 007.
- [8] 孟伟,相华. Rh 血型阴性患者接受 Rh 阳性供肾二例[J]. 中华 器官移植杂志,2003, 24,(6);344. DOI;10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785, 2003, 06, 028.
- [9] Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation[J]. Liver Int, 2015, 35 (1): 156-163. DOI: 10. 1111/liv. 12443.
- [10] Busquets J, Castellote J, Torras J, et al. Liver transplantation across Rh blood group barriers Increases the risk of biliary complications[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(4): 458-463. DOI: 10.1007/s11605-007-0116-0.
- [11] Burin des Roziers N, Ibanez C, Samuel D, et al. Rare and transient anti-D antibody response in D(-) liver transplant recipients transfused with D(+) red blood cells[J]. Vox Sang, 2016,111(1):107-110. DOI:10.1111/vox.12392.
- [12] Seager A, Sandler SG. Immunosuppressive protocols for transplantation and certain hematologic malignancies can prevent the primary immune response to the D blood group antigen[J]. Immunohematology, 2013, 29(3):110-114.
- [13] Luzo AC, Pereira FB, de Oliveira RC, et al. Red blood cell antigen alloimmunization in liver transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2010, 42 (2): 494-495. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2010. 01. 010.
- [14] Bolia R, Shankar S, Herd L, et al. Rhesus alloimunization occurs after Rh incompatible liver transplantation in children [J]. Transplantation, 2018, 102 (1): e1. DOI: 10. 1097/

- TP. 0000000000001976.
- [15] de Bruijn S, Philipse E, Couttenye MM, et al. Passenger iymphocyte syndrome (PLS): a single-center retrospective analysis of minor ABO-incompatible liver transplants [J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(1): 9-15. doi: 10. 14218/JCTH. 2016. 00072.
- [16] Sachan D, Saha S, Reddy SM, et al. Passenger lymphocyte syndrome following minor abo mismatch liver transplantation [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018, 34(4):783-784. DOI:10.1007/s12288-018-0971-8.
- [17] Brunetta DM, Albuquerque LM, Batista AHM, et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplantation [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2017, 39 (4): 364-367. DOI: 10. 1016/j. bihh, 2017, 07, 006.
- [18] Gniadek TJ, McGonigle AM, Shirey RS, et al. A rare, potentially life-threatening presentation of passenger lymphocyte syndrome [J]. Transfusion, 2017, 57 (5): 1262-1266. DOI: 10.1111/trf. 14055.
- [19] 朱雄伟,王毅,刘煜,等. 供受体 Rh 血型不合肝移植的初步临床经验[J]. 中国现代普通外科进展,2012,15(11):903-905. DOI:10.3969/j. issn. 1009-9905. 2012. 11. 020.
- [20] Osman Y, El-Husseini A, Sheashaa H, et al. Impact of Rh(D) blood group system on graft function and survival in live-donor kidney transplantation; a single-institution experience [J]. Transplantation, 2004, 78 (11): 1693-1696. DOI: 10. 1097/01. tp. 0000144328. 68806. dc.

(收稿日期:2019-02-07)