

ABO 血型不相容亲属活体肾移植临床诊疗指南(2017 版)



扫一扫下载指南原文

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

1 前言

在器官资源问题得到根本性解决之前,不断拓展器官来源是器官移植领域的永恒主题。亲属活体肾移植是解决器官短缺的有效方式之一,且已在全世界各地成熟开展。跨越血型障碍的肾移植为这类患者带来了福音,从而部分缓解器官短缺问题。

1955 年,Hume 等^[1]首次报道了 10 例 ABO 血型不相容肾移植(ABO-incompatible kidney transplantation, ABOi-KT),遗憾的是,8 例发生了超急性排斥反应(hyperacute rejection, HAR),导致肾功能丧失。Alexandre 等^[2]在 1987 年首次报道了 26 例成功的 ABOi-KT,为了克服排斥反应,作者在肾移植术前反复进行血浆置换(plasma exchange, PE),以去除受者体内预存的 ABO 血型抗体,术中同时进行了脾切除,以抑制术后由于血型抗体反弹引起的免疫排斥反应,达到了较好的效果,由此建立了 ABOi-KT 的基本框架。

早期的方案通常在移植术前或术中同时进行脾切除。然而,随着研究的深入发现,脾切除后受者不仅免疫功能低下,增加术后感染风险,还可能出现不明原因的胃肠道消化不良等不良反应,增加死亡风险,而且对抑制 ABO 血型抗体产生作用有限^[3]。因此,2001 年瑞典 Tyden 等首次介绍了不进行脾切除,而在术前使用利妥昔单抗的方法,成功进行了 ABOi-KT^[3-4]。到目前为止,术前利妥昔单抗的应用和去除血浆预存 ABO 血型抗体的处理构成了 ABOi-KT 术前处理的基本框架,也是其区别于 ABO 血型相容肾移植(ABO-compatible kidney transplantation, ABOc-KT)所在,为大多数移植中心

所采用。

日本是全世界进行 ABOi-KT 最多的国家,目前已超过 2 400 例,每年约 30% 的活体肾移植是 ABOi-KT^[5-7]。Opelz 等^[8]分析,2005 至 2012 年在欧洲和澳大利亚协同移植研究注册的 ABOi-KT 有 1 420 例,约占活体肾移植总数的 4.2%。美国进行此类移植的比例相对较小,但这个数字在逐年增加^[9]。自 2006 年 12 月我国开展此类手术以来^[10],常规进行 ABOi-KT 的移植中心数量和病例数都在不断增加。

为了避免 HAR 及加速性排斥反应,ABOi-KT 需要在术前对受者进行血浆处理,以去除受者体内天然存在的 ABO 血型抗体。去除血浆 ABO 血型抗体的方法有多种。美国 Montgomery 等主要采用多次 PE 或 PE 联合使用静脉注射免疫球蛋白的方法^[11];日本 Takahashi 等则以双重滤过血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)为主要手段,去除血浆蛋白中的抗体成分^[12];瑞典 Tyden 等则主要使用血型抗原免疫吸附柱,特异性地去除受者体内 ABO 血型抗体^[13]。目前,还没有足够的证据表明这 3 种处理方式孰优孰劣^[14]。

ABOi-KT 的围手术期处理方案经过多年的改进,现已具有与 ABOc-KT 相同、甚至更好的预后。Takahashi 等^[6]报道,自 2001 年摒弃脾切除采用新的方案以来,日本进行的 1 427 例 ABOi-KT,其 1、3、5、9 年移植物存活率分别达到 96%、93%、91% 和 83%,与 ABOc-KT 存活率相当。Montgomery 等^[9]对美国 280 个移植中心 1995 至 2012 年进行的 738 例 ABOi-KT 总结发现,术后 14 d 是 ABOi-KT 的高风险期,移植肾功能丧失的风险高于 ABOc-KT 组;而 14 d 后两组受者、移植肾存活率均没有显著差异。这可能是由于术后 2 周是 ABOi-KT 移植肾发生免疫适应的关键时期,2 周后移植肾对 ABO 血型抗体成功产生免疫适应^[15]。Tyden 等^[16]综合了瑞典和德国 3 个中心 60 例受者的数据,在长达

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2017.04.001

通信作者:王毅,421001 衡阳,南华大学第二附属医院(E-mail: wayne0108@126.com);石炳毅,100091 北京,解放军第三〇九医院器官移植研究所(E-mail: shibingyi@medmail.com.cn)

61个月的随访中, ABOi-KT组移植物存活率为97%,而同期开展的274例 ABOc-KT组则为95%,受者生存率均为98%,两组无统计学差异。Fuchinoue等^[17]报道60例 ABOi-KT受者5年生存率为100%,高于 ABOc-KT组的88.4%。因此, ABO血型已经不再是肾移植的独立危险因素。

为了使 ABOi-KT有一个可操作方案,我们根据国际上已发表的文献,结合中国开展此项工作积累的相关经验,特制定本指南,供同道参考。由于目前国际上进行的 ABOi-KT主要是活体肾移植,心脏死亡器官捐献(donor after cardiac death, DCD)供肾鲜有应用,因此本指南也主要探讨基于亲属活体的 ABOi-KT。

2 ABOi-KT 的适应证与禁忌证

2.1 适应证

ABOi-KT适用于终末期肾脏疾病患者,其适应证和禁忌证与 ABOc-KT相似(见表1)。也可参考2010年人民卫生出版社出版的《临床诊疗指南:器官移植分册》之《亲属活体肾脏移植临床诊疗指南》章节^[18]。但 ABOi-KT尤其适用于短时间内难以找到 ABO血型匹配肾源,且具有以下情况之一者:(1)通过透析进行肾脏替代疗法效果差或(和)并发症多,危及生命;(2)患者不能接受其他肾脏替代疗法。

表1 ABO血型不相容肾移植适应证^[18, 25-26]

(1) 各类肾小球肾炎
(2) 遗传性疾病,如多囊肾、肾单位肾痹、Alport's综合征等
(3) 代谢性疾病,如糖尿病、高草酸尿症、痛风、卟啉病等
(4) 梗阻性肾病
(5) 药物性肾损伤
(6) 系统性疾病,如系统性红斑狼疮、血管炎、进行性系统性硬化症等
(7) 溶血尿毒综合征
(8) 先天性疾病,如马蹄肾、先天肾发育不全等
(9) 不可逆的急性肾功能衰竭
(10) 严重创伤
(11) 外伤所致双肾或孤立肾丧失者

血浆处理之前受者基础血型抗体滴度与预后的关系目前仍存在争议。早期研究提示术前血型抗体基础滴度高与术后抗体介导排斥反应(antibody mediated rejection, AMR)发生率及移植物失功呈正相关^[19-21]。近来也有研究表明基础抗体滴度和术后移植物存活率无关,在日本部分移植中心,初始血型抗体滴度高于1:1 024仍不作为禁忌证,而瑞典

及欧洲移植中心通常不对初始血型抗体滴度高于1:128的患者进行移植^[22-23]。无论如何,高滴度的基础抗体意味着较多的血浆处理次数、手术费用、术后抗体反弹、凝血功能紊乱^[23-24]。

推荐意见:

1. 进行血浆处理前, ABO血型不相容肾移植(ABOi-KT)受者的 ABO血型抗体滴度,抗 A IgG、IgM 和抗 B IgG、IgM 抗体滴度要求均低于1:256。(1C)

2. 局灶节段性肾小球硬化等原发病复发率相对较高,此类受者接受血浆处理及使用利妥昔单抗可以降低复发风险。(1B)

3. 抗肾小球基底膜病一般认为应该待抗基底膜抗体消失后进行,但血浆处理可降低相关抗体滴度,利妥昔单抗可以抑制相关抗体产生,因此有经验的移植中心可以在告知受者及家属风险后进行研究性移植。(2C)

4. 1型糖尿病并肾功能衰竭,如 ABO血型不相容,也可以行胰肾联合移植。(1B)

2.2 禁忌证

表2 ABO血型不相容肾移植禁忌证^[18, 27]

绝对禁忌证
(1) 广泛播散或未治愈的肿瘤
(2) 严重精神性疾病及存在难以解决的心理社会问题
(3) 不可逆的多器官功能衰竭,而无条件进行多器官联合移植
(4) 不可逆脑损伤等严重神经系统损害
(5) 药物滥用者
(6) 急性活动性肝炎
(7) 严重的凝血功能障碍
(8) 未控制的严重感染、活动期结核病、AIDS(CD4 ⁺ T细胞 < 200个/mL; HIV > 400拷贝数/mL)
(9) 各种进展期代谢性疾病
(10) 活动期消化性溃疡
相对禁忌证
(1) 已经治愈的肿瘤
(2) 慢性肝病,例如慢性乙型病毒性肝炎或慢性丙型病毒性肝炎
(3) HIV感染
(4) 预存HLA抗体、交叉配型阳性
(5) 药物滥用史
(6) 泌尿道严重畸形,神经源性膀胱等
(7) 严重营养不良或者恶病质
(8) 有证据表明依从性差
(9) 缺乏家庭及社会支持
(10) 活动性感染
(11) 终末期肾脏疾病原发病处于活动期
(12) 原发性高草酸尿症、肾单位肾痹等合并有肝功能异常的先
天性疾病,建议行肝肾联合移植
(13) 严重的、难以控制的蛋白尿
(14) 腹主动脉及髂动脉疾病

推荐意见:

5. 既往 ABO 血型相容肾移植史不是 ABOi-KT 受者再次移植的禁忌证(1B);而有 ABOi-KT 移植史的受者再次肾移植建议选择血型相容的供者(2C)。

6. 交叉配型阳性受者,可通过血浆置换(PE)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)和使用利妥昔单抗跨越血型和配型障碍,移植成功并获得较好预后。(2B)

3 ABOi-KT 供者的手术适应证和禁忌证^[18, 27]

表 3 ABO 血型不相容肾移植供者手术适应证

- | |
|---|
| (1) 心理状态有完全自主行为能力,能对自己的决定和行为负责,心理健康,完全自愿,不存在经济上的附加条件,是一种高尚的行为 |
| (2) 年龄 18~65 岁 |
| (3) 无肾脏疾病,如肾炎、肾病、感染、结石、肿瘤、畸形;拟摘取肾脏大血管正常,无畸形、硬化和明显狭窄;肾功能良好,内生肌酐清除率 > 80 mL/min |
| (4) 无心脏、肝脏、肺脏疾病;无高血压、糖尿病、系统性红斑狼疮;无恶性肿瘤、传染性疾病(如 AIDS、梅毒、肝炎等);无精神心理疾病;无凝血功能障碍 |

表 4 ABO 血型不相容肾移植供者手术禁忌证

绝对禁忌证

- | |
|---------------------------|
| (1) 广泛播散或未治愈的肿瘤 |
| (2) 严重精神性疾病及存在难以解决的心理社会问题 |
| (3) 不可逆的器官功能衰竭 |
| (4) 不可逆脑损伤等严重神经系统损害 |
| (5) 药物滥用者 |
| (6) 急性活动性肝炎 |
| (7) 内生肌酐清除率 < 70 mL/min |
| (8) BMI > 35 |
| (9) 年龄 < 18 岁 |

相对禁忌证

- | |
|--------------------------------|
| (1) 已经治愈的肿瘤 |
| (2) 慢性肝病,例如慢性乙型病毒性肝炎或慢性丙型病毒性肝炎 |
| (3) HIV 感染 |
| (4) 药物滥用史 |
| (5) 泌尿道严重畸形,神经源性膀胱等 |
| (6) 严重营养不良或者恶病质 |
| (7) 有证据表明依从性差 |
| (8) 缺乏家庭及社会支持 |
| (9) 活动性感染 |
| (10) 腹主动脉及下腔静脉脉疾病 |
| (11) 内生肌酐清除率 70~80 mL/min |
| (12) BMI 30~35 |
| (13) 其他疾病,如糖尿病、高血压、甲亢以及泌尿系结石等 |

推荐意见:

7. 在知情同意原则下,HBV、HCV 阳性供者分别可以移植给 HBV、HCV 阳性受者。(1B)

8. 由于 PE 及双重滤过血浆置换(DFPP)能去除 ABOi-KT 受者血中包括抗 HBsAg 在内的抗体,

因此建议在 HBV、HCV 阳性供肾移植给阴性受者前,检测受者血浆处理后血中抗 HBsAg 浓度,参照 ABOc-KT 指南执行;或仅在紧急情况下,符合知情同意原则,可以移植给阴性受者。(1C)

4 组织配型

HLA 匹配率和移植预后相关^[28]。通常需要鉴定 HLA-A、HLA-B、HLA-DR 这 3 类在移植中最重要的抗原。为避免发生 HAR,必须交叉配型。淋巴细胞毒交叉配合试验(complement dependent cytotoxicity, CDC)阴性受者,部分经 ELISA 或更敏感的 Luminex 分析仍显示阳性,提示其体内仍存在供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA), DSA 的存在是独立危险因素,与术后 AMR 发生及移植物失功呈正相关,但是对移植受者生存率没有影响^[29-31]。

部分研究提示 O 型受者较其他血型受者发生 AMR 的几率高^[32],但证据强度以及可重复性不足^[16]。

推荐意见:

9. ABOi-KT 供受者组织配型要求:HLA 错配位点 ≤ 3 个(1C);淋巴毒交叉配合试验(CDC) < 10%(1A);群体反应性抗体(PRA) < 20%(1C);供者特异性抗体(DSA)阴性(Luminex 平均荧光强度 < 1 000)(1B)。

10. 部分 PRA 高但经 CDC 及 Luminex 检测显示 DSA 阴性者,仍可以移植。(1D)

5 抗 CD20 单抗的应用

利妥昔单抗是一种嵌合型鼠抗人 CD20 单抗, CD20 表达于人正常的初始 B 细胞与成熟 B 细胞,是 B 淋巴细胞的标志。利妥昔单抗特异性地与 CD20 抗原结合,可能通过补体依赖的 CDC 直接诱导 B 细胞凋亡或抗体依赖细胞介导的细胞毒反应而清除 B 细胞。最初应用于 B 淋巴细胞淋巴瘤的治疗,近来有文献报道其可有效防治体液性排斥反应^[33]。目前,利妥昔单抗的应用已经在 ABOi-KT 中替代脾切除,成为常规手段^[34-35]。使用抗 CD20 抗体与其他不含 CD20 的血浆处理方案相比,具有较好的移植存活率,但其统计学意义尚存在争议^[8, 36-37]。

推荐意见:

11. ABOi-KT 受者推荐使用利妥昔单抗,可根据 CD19⁺ B 细胞的比例选择以下方案,并在使用过

程中根据其比例变化做适当调整;CD19⁺B 细胞比例在 10%~15% 者,术前 4 周、2 周和 24 h 分别使用 100、100、100 mg;CD19⁺B 细胞比例≥15% 者,术前 4 周、2 周和 24 h 分别使用 200、100、100 mg;CD19⁺B 细胞比例≤10% 者,术前 4 周、2 周分别使用 100、100 mg;儿童及体质量低的受者酌情减量。(1C)

12. 对 PRA 阳性受者,推荐联合使用利妥昔单抗、DFPP 或(和)PE,必要时可使用抗人胸腺免疫球蛋白(ATG)/抗 CD3 单克隆抗体(OKT3)等多抗或单抗。(2C)

6 血浆处理

ABOi-KT 受者术前处理的中心环节是尽可能清除体内抗 A、抗 B 血型抗体,以避免发生 HAR^[38]。主要从 3 个方面入手:降低预存的 ABO 血型抗体滴度水平;降低 ABO 血型抗体反弹;调整好受者的凝血功能状态。ABOi-KT 术前去除血型抗体的方法主要有:PE、DFPP 和血浆免疫吸附 3 种处理方式。应用 DFPP 会去除绝大多数凝血因子,特别是纤维蛋白原,故现在一般与 PE 配合使用,以减轻由此造成的凝血功能紊乱综合征和低蛋白、低灌注综合征。

由于血型抗体测定方法及采用血浆处理方案的差异,不同国家的不同移植中心在手术当天对 ABO 血型抗体滴度的要求也存在差异,从 1:4 到 1:32 不等,但均能取得较好效果^[12, 23, 39-40]。

术后 2 周内血浆的处理存在争议:有人认为应该在术后根据抗体滴度^[11]或者不管抗体滴度,在固定时间点抢先进行血浆处理^[39];也有意见认为术后抗体滴度对预后没有影响,因此术后不进行血浆处理^[12, 23]。2 周后免疫适应建立,血型抗体滴度不再考虑^[6]。

推荐意见:

13. ABOi-KT 手术当天对抗 A 和抗 B 血型抗体滴度要求:成年受者 IgM≤1:16 且 IgG≤1:16;儿童受者 IgM≤1:64 且 IgG≤1:64。(1B)

14. 对合并凝血功能紊乱、严重低蛋白血症的受者术前血浆处理使用 PE,并使用 AB 型血浆作为置换液。(1B)

15. 术前血浆处理过程中可同时执行血液透析、连续肾脏替代疗法、灌注等。(未分级)

16. 术前血浆处理过程中避免肺水肿、心力衰竭。(1A)

17. 术前血浆处理过程中适当使用糖皮质激素,避免由于血制品输注带来的不良反应,如过敏反应等(2B);推荐使用枸橼酸钠抗凝(2C)。

18. 对于术前血浆处理后血型抗体滴度反弹较快的受者,推荐联合 IVIG。(2B)

19. DFPP 一般与 PE 配合使用,推荐在 PE 和 DFPP 时以新鲜 AB 型血浆作为补充。(2B)

20. PE 后推荐使用抗生素预防感染(2C);对于需要大量新鲜冰冻血浆行 PE 的受者(如血栓性血小板减少性紫癜),推荐注射乙肝免疫球蛋白(2B)。

21. 术后 2 周内监测血型抗体滴度,对于 IgG 或 IgM 血型抗体滴度≥1:32 者,建议进行 1~2 次 PE(2C);2 周后不再进行 PE(1A)。

7 血型抗体滴度的监测

血型抗体滴度推荐检查方法包括:盐水介质凝集试验、胶体介质凝集试验、酶处理红细胞的凝集试验、抗球蛋白试验及其改良方法抗球蛋白试验、低离子凝聚胺试验。不同的实验方法之间,甚至相同的实验方法在不同的实验室测定同一份样本的血型抗体滴度存在较大偏差^[41]。因此移植过程应该在同一实验室使用同一方法测定血型抗体滴度。

推荐意见:

22. ABOi-KT 术前和术后均应监测抗 A IgG、抗 A IgM、抗 B IgG 和抗 B IgM 血型抗体。(1A)

23. 术前分别在配型时、接受免疫抑制剂前后、接受利妥昔单抗前后、PE 或(和)DFPP 前后监测抗体滴度。(未分级)

8 免疫抑制方案

在 ABOi-KT 术前 1 周开始使用经典三联免疫抑制治疗,通常为他克莫司 0.05~0.10 mg·kg⁻¹·d⁻¹、霉酚酸酯 1~2 g/d 或霉酚酸钠 1.44 g/d、甲泼尼龙 20~80 mg/d。术后 3 d 内甲泼尼龙推荐使用高剂量,一般为 500 mg/d;之后逐渐减量,直至病情稳定后低剂量维持。与 ABOc-KT 相比,ABOi-KT 受者术后 30 d 可采用相同的免疫抑制方案。糖皮质激素撤除目前存在争议,有部分报道在 ABOi-KT 术后 7 d 或 1 个月后停用激素,对排斥反应发生率、移植物存活均没有影响^[23, 42]。

推荐意见:

24. 对存在高危或高致敏因素的受者(例如高 PRA 水平、再次移植、移植肾功能延迟恢复等),使

用 ATG 或(和)IL-2 受体单克隆抗体进行免疫诱导治疗。(1C)

25. 普遍采用 CNI 联合 1 种抗增殖类药物加糖皮质激素的三联免疫抑制方案作为免疫抑制维持治疗的初始方案,并将他克莫司作为 CNI 的一线药物。(1B)

26. 对糖皮质激素撤除方案普遍持谨慎态度,在没有严重并发症的情况下不主张完全停用,而倾向于小剂量维持。(2B)

9 凝血功能紊乱的监测与治疗

由于大多 ABOi-KT 受者肝功能正常,很多移植中心在 PE 和 DFPP 后,常以白蛋白作为替代液,由此可能导致血小板减少,凝血因子丢失^[23]。通常可以通过测定活化部分凝血活酶时间(active partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)分别反映内源性和外源性凝血情况。然而, XIII 因子的丢失可能不会被这 2 种方法检测到^[43],导致 APTT 和 PT 处于正常值范围的出血。

推荐意见:

27. ABOi-KT 手术当天对凝血功能要求:活化部分凝血活酶时间(APTT)24~46 s;血浆凝血酶时间(TT)11~21 s;纤维蛋白原(Fib)1.2~4.0 g/L;D-二聚体<0.3 mg/L。(1B)

28. 术前常规检测 PT、APTT、血小板、D-二聚体、血浆钙离子浓度;如果有出血证据,则输入新鲜 AB 型血浆,有条件的中心可根据检测凝血功能异常的具体情况补充相应凝血因子或凝血酶原复合物(1B);术中、术后监测血浆钙离子浓度、血常规以及凝血指标(2B)。

29. 血浆处理过程中必须监测凝血功能(1A);血浆处理时、处理后 24 h 内或移植 72 h 内应高度注意可能出现的消耗性凝血功能紊乱和(或)血栓性微血管病(2C)。

30. 外科术后出血,则行手术止血;凝血因子丢失所致出血,则输入新鲜 AB 型血浆、冷沉淀,建议少使用止血药物;纤溶亢进致凝血功能紊乱出血,输入新鲜 AB 型血浆、冷沉淀和血小板时,同时使用肝素抗凝。(1D)

31. 低温和酸中毒可加重凝血功能障碍,整个围手术期建议使用电热毯等保温措施,维持体温不低于 36℃,并维持内环境酸碱平衡。(1D)

10 并发症及处理

10.1 外科并发症

ABOi-KT 与 ABOc-KT 受者外科并发症发生率没有显著差异,包括:出血、血栓、移植肾动脉狭窄、移植肾自发破裂、动静脉瘘、输尿管瘘、输尿管梗阻、附睾炎以及睾丸鞘膜积液^[40, 44]。由于术前多次血浆处理,凝血因子、血小板损失或功能异常,肝素、枸橼酸钠等抗凝药物的应用,可能导致受者凝血功能紊乱,有文献报道这可能增加出血概率^[45-46]。但是随着利妥昔单抗的应用、血浆处理次数的减少以及出血倾向减少,对于术前凝血功能正常的受者通常可根据术后凝血功能状态给予抗凝药物,其长期效果可能优于未抗凝者^[47]。其他外科常见并发症及处理见《亲属活体肾脏移植临床诊疗指南》^[18]。

推荐意见:

32. 如凝血功能正常,术后给予 6 000 IU 低分子肝素,2 次/d,持续 3~7 d;病情稳定后给予口服抗血小板药物如阿司匹林。(1B)

33. 如受者术后因低凝所致局部血肿,可不积极清除血肿。(2B)

10.2 排斥反应

通常在临床上观察到移植受者血清肌酐升高和尿量减少时,需要考虑排斥反应的发生。移植肾穿刺活检是诊断排斥反应的金标准。ABOi-KT 和 ABOc-KT 排斥反应发生率没有显著区别^[6]。但术后 48 h 至 2 周是 ABOi-KT 排斥反应的高发期,处理不当可能导致此时间段 ABOi-KT 排斥反应发生率高于 ABOc-KT^[9]。C4d 染色对 ABOi-KT 体液排斥反应诊断没有指导意义^[48]。

10.2.1 HAR

通过术前 HLA 配型及 CDC、DSA 检测,术前血浆处理去除血型抗体,一般不会发生 HAR。

推荐意见:

34. ABOi-KT 术后 HAR 尚无有效的治疗方法,一旦确诊需立即行移植肾切除手术。(1A)

10.2.2 加速性排斥反应

加速性排斥反应一般发生在术后 48 h 至 7 d。

推荐意见:

35. ABOi-KT 术后发生加速性排斥反应的受者,建议使用 PE 联合大剂量 IVIG,利妥昔单抗剂量增加至 375 mg/m²,必要时行挽救性脾切除(1C);同时及时调整免疫抑制方案,防止停药后再发生急性排斥反应(AR)(1B);对于极少数治疗无效的病

例,应该尽早切除移植肾(2C)。

10.2.3 急性排斥反应(acute rejection, AR)

AR一般可发生在术后任何阶段,但一般在术后3个月内。迟发的AR多在免疫抑制剂停用或减量、合并感染等情况时出现。

推荐意见:

36. 移植肾多普勒彩色超声检查是目前AR较为理想的非创伤性诊断手段。(1A)

37. 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,短期内连续发生AR,冲击量应当控制在5g以内(1D);对于激素治疗效果不佳和复发的急性细胞性排斥反应受者,建议使用淋巴细胞清除性抗体,包括抗淋巴细胞球蛋白、ATG、OKT3(2C)。

38. 建议使用以下1个或多个方案治疗抗体介导的AR,可联用或不用糖皮质激素冲击治疗:PE、IVIG、蛋白酶体抑制剂、淋巴细胞清除性抗体。(2C)

39. 在治疗的同时应当及时调整免疫抑制剂治疗方案。(2C)

10.2.4 慢性排斥反应

慢性排斥反应目前尚无特效药物,只能通过减少术前HLA错配、减少供肾缺血再灌注损伤、预防感染等手段进行预防。术后定期随访中若发现血清肌酐水平升高、蛋白尿等情况,应尽快入院筛查原因。

推荐意见:

40. 免疫活动明显的受者可考虑加强免疫抑制方案,如加用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂。如无逆转可能,应停用免疫抑制剂,恢复血液透析治疗,等待再次肾移植。(2B)

10.3 感染

ABOi-KT通常采用更强的免疫抑制,包括多次血浆处理及利妥昔单抗的使用。部分研究证实ABOi-KT受者发生CMV、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、多瘤病毒感染及肺炎概率高于ABOc-KT^[49-50]。尚没有足够的证据表明利妥昔单抗增加感染的风险^[51]。血浆处理过程中血液与外界接触,操作经验不足可能带来感染风险;但血浆处理后受者的低免疫球蛋白及低补体状态可能是感染增加的主要原因^[52-54]。

应综合受者的免疫状态和感染情况考虑是否降低免疫抑制剂剂量。潜伏病毒的激活及结核复发或感染提示免疫抑制可能过度。细菌感染考虑降低糖

皮质激素用量,病毒感染考虑减少他克莫司用量。出现中性粒细胞减少、免疫球蛋白比例低下等情况时,应首先考虑使用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和输注丙种球蛋白。

推荐意见:

41. ABOi-KT术后CMV感染发病率较高,大多表现为不明原因发热、白细胞和血小板减少、全身乏力、酸痛以及轻度的肝肾功能损害,推荐使用定量PCR检测血浆中CMV拷贝数确诊。(1B)

42. 除在CMV阴性供受者之间进行移植外,推荐预防性使用更昔洛韦或缙更昔洛韦,必要时可以使用CMV超敏免疫球蛋白。(2C)

10.4 系统并发症

ABOi-KT与ABOc-KT相比,不会增加消化、心血管、代谢、骨关节、生殖等系统的并发症。

10.5 肿瘤

肾移植术后肿瘤发病率明显增加,约为同龄普通人群的100倍,但ABOi-KT与ABOc-KT相比,二者在肿瘤发生率上没有区别^[55]。CNI停用或减量是治疗肾移植术后肿瘤的基础,或可将其替换为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂。

推荐意见:

43. 当受者出现快速发生或复发的鳞癌,或全身多处出现皮肤癌变时,必须考虑更换或停用免疫抑制剂。(2A)

44. 有些受者以苯丁酸氮芥或环磷酰胺代替硫唑嘌呤,皮肤变化可以恢复,但常常导致移植排斥反应。(2D)

11 术后管理及随访

ABOi-KT术后随访和ABOc-KT相似。术后2周免疫适应已建立,血型抗体滴度检测不再必要。

推荐意见:

45. ABOi-KT术后定期随访,积极鼓励受者建立健康的生活方式,适量运动、合理饮食、根据需要减轻体质量;注意评估受者抑郁和焦虑状况。(未分级)

12 结语

ABOi-KT在日本和欧美国家目前已经常规开展。与ABOc-KT相比,ABOi-KT在移植存活和受者预后方面均无差异,甚至更优。最近ABOi-KT供器官已经成功向DCD扩展^[56-57],因此,推广该术式可以在一定程度上缓解我国移植器官短缺的现

状。在 ABOi-KT 成功开展后, ABO 血型不相容心脏移植、肝移植等均得以成功开展^[58]。ABOi-KT 应用的血浆处理技术也改善了 HLA 高度致敏的受者预后^[59], 使肾移植在跨越 HLA 的障碍上向前迈进了一大步。

然而, ABOi-KT 目前依然存在一些待解决的问题, 一些机制有待深入研究, 治疗的成本/效益问题尚待进一步优化。在血浆处理方面, 不同移植中心通常有不同的处理方案; 可接受的抗体滴度不同移植中心有不同的标准; 利妥昔单抗的应用及其剂量、疗程也存在多样性。在免疫适应机制方面, 虽然有大量研究, 但是核心和关键的原因仍未确定。对免疫适应机制的进一步阐明将有助于优化选择治疗方案, 并为治疗方案的个体化应用提供依据。

13 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。

执笔: 王毅(南华大学第二附属医院)

审稿专家(按姓氏拼音排序): 蔡明(解放军第三〇九医院); 陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 陈正(广州医科大学附属第二医院); 董燕萍(《中华移植杂志(电子版)》编辑部); 范宇(解放军第三〇九医院); 丰贵文(郑州大学附属第一医院); 傅耀文(吉林大学第一医院); 林涛(四川大学华西医院); 刘龙(沈阳军区总医院); 罗志刚(南华大学附属第二医院); 彭龙开(中南大学湘雅二医院); 石炳毅(解放军第三〇九医院); 孙熙勇(解放军第三〇三医院); 王祥慧(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 王毅(南华大学附属第二医院); 王长希(中山大学附属第一医院); 薛武军(西安交通大学医学院第一附属医院); 张小东(首都医科大学附属北京朝阳医院); 朱有华(上海长征医院)

秘书: 刘罗根(南华大学附属第二医院)

参 考 文 献

- 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.
- Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts[J]. Transplant Proc, 1987, 19(6):4538-4542.
- Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy[J]. Am J Transplant, 2004, 4(8):1315-1322.
- Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab[J]. Transplantation, 2003, 76(4):730-731.
- Tanabe K, Ishida H, Inui M, et al. ABO-incompatible kidney transplantation; long-term outcomes[J]. Clin Transpl, 2013; 307-312.
- Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Transplant Rev(Orlando), 2013, 27(1):1-8.
- Aikawa A, Saito K, Takahashi K. Trends in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Exp Clin Transplant, 2015, 13(Suppl 1):18-22.
- Opelz G, Morath C, Susal C, et al. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction; results from 101 centers[J]. Transplantation, 2015, 99(2):400-404.
- Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States[J]. Transplantation, 2012, 93(6):603-609.
- 王毅, 罗志刚, 桂培根, 等. 供、受者 ABO 血型不相容保留受者脾脏的亲属活体供肾移植一例[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(11):694-695.
- Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment[J]. Am J Transplant, 2005, 5(10):2570-2575.
- Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation[J]. Transplantation, 2007, 84(12 Suppl):S4-S7.
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation[J]. Transfus Apher Sci, 2010, 43(2):231-235.
- Lo P, Sharma A, Craig JC, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. Transplantation, 2016, 100(4):933-942.
- Galili U. Xenotransplantation and ABO incompatible transplantation: the similarities they share[J]. Transfus Apher Sci, 2006, 35(1):45-58.
- Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation-a three-center experience with 60 consecutive transplantations[J]. Transplantation, 2007, 83(9):1153-1155.
- 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.
- 中华医学会. 临床诊疗指南: 器官移植学分册(2010 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Transplantation, 2000, 70(9):1331-1335.
- Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors[J]. Transplantation, 2003, 75(7):971-977.
- Chung BH, Lim JU, Kim Y, et al. Impact of the baseline anti-A/B antibody titer on the clinical outcome in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 124(1-2):79-88.
- Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression[J]. Transplantation, 2005, 80(7):985-988.
- van Agteren M, Weimar W, de Weerd AE, et al. The first fifty ABO blood group incompatible kidney transplantations; the rotterdam experience[J]. J Transplant, 2014:913902.
- Won D, Choe W, Kim HJ, et al. Significance of isoagglutinin titer in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. J Clin Apher, 2014, 29

- (5):243-250.
- 25 Mital D, Hammes E. Indications for renal transplantation// Saclarides JT, Myers AJ, Millikan WK. Common surgical diseases; An algorithmic approach to problem solving[M]. New York: Springer New York, 2014:239-242.
- 26 Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2005, 5(12):2907-2912.
- 27 Andrews P, Burnapp L, Manas D, et al. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U. K. guidelines for living donor kidney transplantation[J]. Transplantation, 2012, 93(7):666-673.
- 28 Opelz G. Strength of HLA-A, HLA-B, and HLA-DR mismatches in relation to short-and long-term kidney graft survival. Collaborative Transplant Study[J]. Transpl Int, 1992, 5(Suppl 1):S621-S624.
- 29 Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(8):1398-1406.
- 30 Thammanichanon D, Ingsathit A, Mongkolsuk T, et al. Pre-transplant donor specific antibody and its clinical significance in kidney transplantation[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012, 30(1):48-54.
- 31 Hirai T, Kohei N, Omoto K, et al. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection[J]. Transpl Int, 2012, 25(9):925-934.
- 32 Toki D, Ishida H, Horita S, et al. Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Transplantation, 2009, 88(10):1186-1193.
- 33 Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation[J]. Transpl Int, 2013, 26(6):563-575.
- 34 Gloor J, Stegall M. ABO-incompatible kidney transplantation with and without splenectomy[J]. Transplantation, 2006, 82(5):720.
- 35 Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up[J]. Transplantation, 2008, 85(12):1745-1754.
- 36 Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period[J]. Am J Transplant, 2012, 12(2):469-476.
- 37 Montgomery RA, Locke JE, King KE, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation [J]. Transplantation, 2009, 87(8):1246-1255.
- 38 Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation[J]. Am J Transplant, 2010, 10(5):1247-1253.
- 39 Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy [J]. Xenotransplantation, 2006, 13(2):105-107.
- 40 Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(11):3778-3786.
- 41 Muramatsu M, Gonzalez HD, Cacciola R, et al. ABO incompatible renal transplants: Good or bad? [J]. World J Transplant, 2014, 4(1):18-29.
- 42 Galliford J, Charif R, Chan KK, et al. ABO incompatible living renal transplantation with a steroid sparing protocol [J]. Transplantation, 2008, 86(7):901-906.
- 43 Focosi D. Acquired factor VIII deficiency after desensitization as a potential contributor to postoperative bleeding: more than meets the eye[J]. Transpl Int, 2015, 28(2):246-247.
- 44 Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation[J]. Semin Dial, 2005, 18(6):505-510.
- 45 Kim MH, Jun KW, Hwang JK, et al. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Clin Transplant, 2015, 29(4):365-372.
- 46 de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, et al. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoabsorption [J]. Transpl Int, 2015, 28(1):25-33.
- 47 Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan[J]. Am J Transplant, 2004, 4(7):1089-1096.
- 48 Haas M, Rahman MH, Racusen LC, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO-and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings [J]. Am J Transplant, 2006, 6(8):1829-1840.
- 49 Habicht A, Broker 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.
- 50 Lentine KL, Axelrod D, Klein C, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of medicare-insured recipients [J]. Transplantation, 2014, 98(1):54-65.
- 51 Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, et al. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(1):e2-e16.
- 52 Kaplan A. Complications of apheresis [J]. Semin Dial, 2012, 25(2):152-158.
- 53 Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, et al. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels; a preliminary study[J]. Ther Apher, 2002, 6(2):154-158.
- 54 Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, et al. Desensitization with antigen-specific immunoabsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Transplantation, 2012, 93(1):87-92.
- 55 Hall EC, Engels EA, Montgomery RA, et al. Cancer risk after ABO-incompatible living-donor kidney transplantation[J]. Transplantation, 2013, 96(5):476-479.
- 56 Masterson R, Hughes P, Walker RG, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone [J]. Am J Transplant, 2014, 14(12):2807-2813.
- 57 Stewart ZA, Locke JE, Montgomery RA, et al. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis[J]. Liver Transpl, 2009, 15(8):883-893.
- 58 Koestner SC, Kappeler A, Schaffner T, et al. Histo-blood group type change of the graft from B to O after ABO mismatched heart transplantation[J]. Lancet, 2004, 363(9420):1523-1525.
- 59 Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival[J]. N Engl J Med, 2011, 365(4):318-326.

(收稿日期:2017-09-26)

(本文编辑:鲍夏茜 杨扬)

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/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2017, 11(4):193-200.