

# 标准 HLA 配型与氨基酸残基配型在再次肾移植中的应用

黄 刚, 陈立中, 王长希, 费继光, 邱 江, 傅 茜, 李 军, 邓素雄, 陈国栋  
(中山大学附属第一医院器官移植科, 广东 广州 510080)

**摘 要:** 【目的】探讨人类白细胞抗原(HLA)配型(Ag M)和氨基酸残基配型(Res M)标准在再次肾移植受者中的应用。【方法】回顾性分析 HLA 配型、Res M 及基因水平 HLA-DR 相容对 78 例再次肾移植患者早期肾功能、早期排斥反应及人/肾存活率的影响。【结果】应用 Res M 标准, 0 MM 受者由 Ag M 组 2.6% 提高到 Res M 组 14.1% ( $P=0.0027$ ), 0~1MM 组受者由 Ag M 组 15.4% 提高到 Res M 组 52.6% ( $P<0.001$ ); 残基相配组与残基错配组相比, DR 相配组与 DR 错配组相比: 早期移植肾功能恢复快、早期排斥反应发生率显著减少, 1、3 年移植肾存活率明显提高 ( $P<0.05$ )。【结论】HLA-Res M 可大幅度增加供受者的相配概率, 显著降低术后早期排斥反应发生率, 适合在再次肾移植患者中应用。基因水平 HLA-DR 相容对再次肾移植术后早期排斥反应和存活率具有重要影响。

关键词: 肾移植; 再手术; 组织相容性; HLA-DR 抗原

中图分类号: R617

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)02-0196-06

## HLA and HLA Amino Acid Residue Matching In Kidney Retransplantation

HUANG Gang, CHEN Li-zhong, WANG Chang-xi, FEI Ji-guang, QIU Jiang, FU Qian, LI Jun,  
DENG SU-Xiong, CHENG Guo-dong

(Department of Organ Transplantation, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To explore the applied value of HLA six-antigen match program (Ag M) and HLA amino acid residue matching (Res M) for recipients undergoing kidney retransplantation. 【Methods】The influence of HLA matching, Res M, genomic HLA-DR compatibility on early renal function, early rejection episodes, and recipient/graft survival rate were retrospectively analyzed in 78 cases of recipients undergoing kidney retransplantation. 【Results】The rate of Res-matched transplants greatly increased. The rate of 0 mismatch (MM) recipients increased from 2.6% by Ag M to 14.1% by Res M, and that of 0-1 MM transplants from 15.4% to 52.6%. Early graft function, early rejection episodes and graft survival in well-matched recipients were better than those in poorly-matched patients. 【Conclusions】The Res M can greatly increase the rate of Res-matched transplants, minimize the rate of early rejection episodes and be suitable to the clinical application for recipients undergoing kidney retransplantation. Genomic compatibility of HLA-DR has effect on early rejection episodes and graft survival in kidney retransplantation.

Key words: kidney transplantation; reoperation; histocompatibility; HLA-DR antigens

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(2):196-200; 204]

人类白细胞抗原(HLA)配型对移植肾存活率的影响已经被证实,对再次肾移植患者的作用更加明显<sup>[1]</sup>。但由于 HLA 系统的高度多态性,应用传统 HLA 六抗原配型,相配概率少,使再次肾移植受者等待供肾时间延长,延误救治时机。近年来,在基因

分型的基础上,提出了 HLA-氨基酸残基配型(Res M)标准,可明显提高供受者的相配程度<sup>[2-4]</sup>。再次移植,无论致敏者还是非致敏者同样显示出残基相配的价值。我们对 78 例再次肾移植患者采用人类白细胞抗原(HLA)配型和氨基酸残基配型(Res M)

收稿日期: 2006-11-25

基金项目: 广东省科委攻关基金资助项目(092019); 广东省科技计划项目资助(B30201)

作者简介: 黄刚(1979-), 男, 辽宁沈阳人, 博士生, 主要从事肾移植的临床及基础研究, E-mail: huanggang\_791021@163.com. 通讯作者:

陈立中, 博士生导师, 教授, 主要从事肾移植的临床及基础研究, E-mail: clz@medmail.com.cn

标准的临床资料进行回顾性研究,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取1993年1月至2006年6月在我院行再次肾移植78例患者为研究对象,其中男性55例,女性23例,首次移植年龄15~66(37.1±10.4)岁;再次移植年龄18~76(42.5±10.3)岁。78例中O型23例,A型31例,B型18例,AB型6例。再次移植前糖尿病患者13例,其中9例为首次移植后新发糖尿病。首次肾移植中有14例为亲属活体供肾。首次移植肾存活时间0~219个月,平均49.7个月。首次肾移植失败的原因:超急性排斥反应(HAR)6例,急性排斥反应(AR)10例,慢性移植肾肾病(CAN)40例,移植肾动脉栓塞5例、移植肾动脉破裂8例,移植肾静脉栓塞2例,移植肾供血不足3例、尿瘘1例及原发移植肾无功能3例。再次肾移植前切除首次移植肾35例。首次肾移植至再次肾移植的时间间隔0~231个月,平均65.5个月。10例患者在再次移植前行血浆置换。

### 1.2 HLA分型及PRA检测

PRA检测及HLA分型见文献<sup>[9]</sup>。选用美国One Lambda公司淋巴细胞板,采用ELISA法或微量补体淋巴细胞毒实验,电脑分析PRA阳性血清的HLA抗体的特异性。HLA类抗原分型采用单克隆抗体一步法,HLA类抗原采用微量序列特异性引物法。HLA类单克隆抗体湿板(SMT72R)和HLA类DNA试剂购于美国One Lambda公司,Taq DNA聚合酶购自日本TakaRa公司,DNA抽提试剂购于德国Qiagen公司。

### 1.3 免疫抑制方案

1997年前,免疫抑制方案主要为环孢素+泼尼松二联用药,环孢素+硫唑嘌呤+泼尼松三联用药,以及抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白加环孢素+硫唑嘌呤+泼尼松四联用药;1997年-2000年主要为ALG+环孢素+霉酚酸酯+泼尼松四联用药;2001年后主要采用赛尼哌+环孢素+霉酚酸酯+泼尼松四联用药,部分患者用他克莫司代替环孢素。发生急性排斥反应时,用甲泼尼龙500mg冲击3d记为1次,或加用ALG/ATG、OKT3治疗。

### 1.4 随访资料

1.4.1 随访时间 随访时间从肾移植术后开始,

截止于2006年7月,通过门诊、信件和电话等方式对患者进行随访。若1年内未到门诊随访,且随访无回音者视为失访。

1.4.2 随访内容 急性排斥反应:随访时间为手术开始至术后6个月,按发生的例数和次数计算,排斥反应根据临床症状、血肌酐升高、彩色多普勒超声检查及对抗排斥治疗的反应情况判断,部分依靠移植肾活检病理确诊。排斥反应采用激素及抗淋巴细胞抗体治疗。早期移植肾功能恢复情况:以血肌酐低于177 μmol/L为正常标准,分3种情况:血肌酐7d内恢复至正常者为顺利;超过7d为移植肾功能恢复缓慢;持续在300 μmol/L及以上者为未恢复。移植肾功能恢复延迟(DGF):术后即无尿或少尿,移植肾血流丰富,但排泄功能差,需透析过渡。肾功能评价:血肌酐低于177 μmol/L为肾功能正常;177~500 μmol/L为移植肾功能异常;>500 μmol/L或恢复透析治疗为移植肾功能丧失。患者死亡导致的移植肾功能丧失也判定为移植失败。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示。计数资料采用多分类列联表概率分布检验法,有统计学意义者进一步采用配对资料的卡方检验进行两两比较。人/肾存活率采用Kaplan-meier法计算,采用Log-Rank法比较不同水平人/肾存活率的差异。HLA-A,B,DR位点对再次移植肾长期存活的相对危险度采用Cox回归模型计算。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 供受者配型结果

78例供受者的配型结果显示,Ag M组与Res M组相配率的差异有统计学意义( $\chi^2=65.398$ , $P<0.001$ )。进一步进行两两比较具体结果见表1。按照Ag M标准0~1MM(mismatch MM)只有15.4%,而按Res M标准0~1MM可提高到52.6%,明显增加了相配概率( $P<0.001$ )。

A、B、DR各位点分别按Ag M和Res M配型原则,具体结果见表2,可见Res M组各位点0 MM比例较Ag M组明显增加,差异有统计学意义。

### 2.2 配型与早期肾功能恢复情况的关系

78例再次肾移植中,移植肾功能恢复顺利者

表 1 标准 HLA 配型及 Res 配型结果

Table 1 Results of HLA typing and Res M typing

MM	Ag M		Res M	
	n	Rate of mismatch(%)	n	Rate of mismatch(%)
0	2	2.6	11	14.1 <sup>1)</sup>
1	10	12.8	30	38.5 <sup>2)</sup>
2	15	19.2	22	28.2
3	25	32.1	5	6.4 <sup>3)</sup>
4	12	15.4	8	10.3
5	10	12.8	2	2.6 <sup>4)</sup>
6	4	5.1		

MM: mismatch; Compared with Ag M:1)  $\chi^2=9.000$   $P=0.003$ , 2)  $\chi^2=13.333$   $P<0.001$ , 3)  $\chi^2=16.667$   $P<0.0001$ , 4)  $\chi^2=5.333$   $P=0.021$

为 37 例, 占 47.4%, 移植肾功能恢复缓慢者 29 例, 占 37.2%, 移植肾功能未恢复者 12 例。Ag M 及 Res M 组内分别比较不同错配数的早期肾功能恢复情况的分布差异有统计学意义( $\chi^2=13.272$ ,  $P=0.008$ ;  $\chi^2=12.388$ ,  $P<0.001$ )。配型对移植肾功能延期恢复的影响见表 3。

2.3 配型与早期排斥反应的关系

78 例再肾移植中, 早期出现排斥反应 29 例, 其中 3 例为超急性排斥反应, 26 例为急性排斥反应, 经激素及生物制剂治疗, 16 例逆转, 移植肾功能恢复正常。Ag M 及 Res M 组内分别比较不同错配数的早期排斥反应的分布差异有统计学意义( $\chi^2=$

表 2 HLA- A, B, DR 各位点配型结果

Table 2 Results of HLA- A, B, DR mismatch

MM	Ag M			Res M		
	Rate of A mismatch(%)	Rate of B mismatch(%)	Rate of DR mismatch(%)	Rate of A mismatch(%)	Rate of B mismatch(%)	Rate of DR mismatch(%)
0	30.8	15.4	21.8	56.4 <sup>1)</sup>	38.5 <sup>2)</sup>	60.3 <sup>3)</sup>
1	57.7	53.8	48.7	38.5	50.0	33.3
2	11.5	30.8	29.5	5.1	11.5	6.4

MM: mismatch; Compared with the same item of Ag M: 1)  $\chi^2=20.000$   $P<0.0001$ , 2)  $\chi^2=18.000$   $P<0.0001$ , 3)  $\chi^2=30.000$   $P<0.0001$

表 3 标准 HLA 配型及 Res 配型对早期移植肾功能恢复的影响

Table 3 Effects of HLA typing and Res M typing on early graft function

MM	Ag M				MM	Res M			
	n	7d(%)	>7d(%)	nonfunction(%)		n	7d(%)	>7d(%)	nonfunction(%)
0-2	27	59.3	37.0	3.7 <sup>1)</sup>	0-1	41	58.5	41.5	0.0 <sup>2)</sup>
3-4	37	45.9	43.2	10.8	2	22	36.4	40.9	22.7
5-6	14	28.6	21.4	50.0	3~	15	33.3	20.0	46.7

MM: mismatch; 1) Compared with 5-6MM  $\chi^2=11.511$   $P=0.003$ ; 2) Compared with 3~MM  $\chi^2=21.897$   $P<0.001$

6.997,  $P=0.027$ ;  $\chi^2=6.861$ ,  $P=0.035$ )。配型对移植肾早期排斥反应的影响见表 4。

2.4 配型对存活率的影响

本组患者死亡 19 例, 死亡原因依次为感染 9 例, 死亡时 4 例移植肾功能正常。排斥导致肾衰死亡 4 例。心血管并发症 2 例, 恶性肿瘤 1 例, 腹主动脉瘤破裂出血 1 例, 髂外动脉破裂出血 1 例, 车祸 1 例, 以上 6 例死亡时移植肾功能正常。1, 3, 5 年人存活率为 84.9%, 80.1%, 75.7%, 1, 3, 5 年移植肾存活率为 72.2%, 70.7%, 62.7%。按 HLA 抗原配型(Ag M)标准, 0~2 MM 与 3~4 MM 组比较, 1, 3 年移植肾存活率分别提高 30.1%、33.3%。按 Res M 标准, 0~1 MM 与 2 MM 比较, 1, 3 年移植肾存活率分别提高 34.8%、41.2%, 经统计分析 1, 3 年移植肾存活率差异均有统计学意义( $\chi^2=25.469$ ,  $P<$

表 4 标准 HLA 及 Res 配型对早期排斥反应的影响

Table 4 Effects of HLA typing and Res M typing on early rejection

MM	Ag M		MM	Res M	
	n	Rate of rejection(%)		n	Rate of rejection(%)
0-2	27	18.5 <sup>1)</sup>	0-1	41	24.4 <sup>2)</sup>
3-4	37	43.2	2	22	45.5
5-6	14	57.1	3~	15	60.0

MM: mismatch; 1) Compared with 5-6MM  $\chi^2=6.352$   $P=0.017$ ; 2) Compared with 3~MM  $\chi^2=6.212$   $P=0.024$

0.001)。

2.5 DR 位点相容程度对再次肾移植术后的影响  
Cox多因素回归分析表明 HLA- DR 位点相容

程度影响再次移植肾的长期存活(P =0.014,表 5)。而 A 位点的影响未显示出统计差异。

表 5 基因水平 HLA- A,B,DR 错配对再次移植肾长期存活的相对危险度  
Table 5 Relative risk of genomic HLA- A,B,DR mismatching on kidney regrant survival

Variable	B	SE	<sup>2</sup>	P	Relative risk(RR)	95%CI of RR
A MM	0.423	0.291	2.114	0.146	1.526	0.863-2.697
B MM	0.976	0.397	6.036	0.014	2.655	1.218-5.784
DR MM	0.864	0.351	6.073	0.014	2.374	1.194-4.720

MM: mismatch

基因水平 HLA- DR 错配对再次肾移植存活的影响结果示: 不同错配数的早期肾功能恢复情况、早期排斥反应的分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=12.409, P=0.011; \chi^2=7.985, P=0.019$ )。0MM 组中早期肾功能恢复顺利者占大部分(52.9%), 肾功能恢复缓慢者所占比例逐渐减少; 而 2MM 组中未恢复者占大部分(39.1%), 肾功能恢复顺利者所占比例

逐渐减少, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。0MM 组中早期排斥反应者占 23.5%, 2MM 组中早期排斥反应者占 60.9%, 比例明显提高, 两组比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。0MM 与 2MM 比较, 3 年移植肾/人存活率分别提高 54.5%、42.4%, 经统计分析 3 年移植肾/人存活率的差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 6 基因水平 HLA- DR 错配对再次移植肾存活率的影响  
Table 6 Effects of Genomic HLA- DR mismatching on kidney regrant survival

MM	Early graft function			Early rejection		3- year survival rate	
	7d(%)	>7d (%)	nonfunction(%)	Yes(%)	No(%)	Regraft(%)	Patient(%)
0MM(n=17)	52.9	41.2	5.9 <sup>1)</sup>	23.5	76.5 <sup>2)</sup>	94.1 <sup>3)</sup>	100 <sup>4)</sup>
1MM(n=38)	50.0	44.7	5.3	28.9	71.1	74.4	86.2
2MM(n=23)	39.1	21.7	39.1	60.9	39.1	39.6	57.6

MM: mismatch ; Compared with 2MM: 1)  $\chi^2=5.968 P =0.049, 2) \chi^2=5.507 P=0.027, 3) \text{Log-Rank value}=17.222 P < 0.001, 4) \text{Log-Rank value}=12.562 P =0.002$

2.6 术前 PRA 监测结果

再次肾移植中共 75 例行群体反应性抗体 (PRA)检测。PRA 阳性(> 10%)14 例(18.7%)。14 例阳性者配型均避开患者的预致敏抗体。所有患者的淋巴细胞毒交叉试验均为阴性 (< 0.05)。术前 PRA 水平对术后早期肾功能恢复、术后早期排斥反应、移植肾的长期存活未产生有统计学意义的影响 ( $P > 0.05$ )。

3 讨 论

随着首次肾移植基数的迅速扩大, 等待再次肾移植的受者也迅速增加。由于供肾的严重短缺、致敏问题和经济问题, 大多数再次移植受者难以找到合适的供肾或失去再次移植的机会。如何提

高再次肾移植的整体水平, 显示出越来越重要的临床价值。多因素分析表明, HLA- A、B、DR 相配对再次肾移植影响显著<sup>[1]</sup>。

3.1 标准 HLA 配型对再次肾移植的影响

Opelz<sup>[6]</sup> 对 257 个移植中心, 接受 CsA 治疗的 4 000 多例第 2 次肾移植患者 HLA 配型的影响进行了详细研究。整体上分析, HLA 配型对再次肾移植者的移植肾存活率的影响比首次移植者更加明显, 0~1 MM 组移植肾 1 年存活率可提高 10% 以上, 移植肾存活率 3~10 年存活率提高 20% 以上。本研究显示, 按 HLA 抗原配型(Ag M)标准, 0~2 MM 与 3~4 MM 组比较, 1、3 年移植肾存活率分别提高 30.1%、33.3%均有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。0~2 MM 组与 5~6 MM 组比较早期移植肾功能恢复快、早期排斥反应减少 ( $P < 0.05$ )。

### 3.1 Res M 标准对再次肾移植的影响

由于 HLA 具有高度多态性,应用传统的 6 个抗原来配型,相配机率少,使得患者等待供肾时间延长,延误救治时间。根据 HLA 存在交叉反应或抗原决定簇的特性,并具有连锁不平衡的特点,HLA-氨基酸残基配型(Res M)在同一种族间可明显提高供、受者 HLA 相类似的几率,并可获得较理想的远期存活率<sup>[2]</sup>。再次肾移植,无论致敏者还是非致敏者,同样显示出残基相配的价值<sup>[7]</sup>。总体上比较,残基相配的再次移植,在白人受者的 1 年肾存活率达 84%、错配组只有 76%( $P < 0.001$ )。如非致敏者再次肾移植,残基相配组 3 年肾存活率为 75%,残基错配组为 67%( $P < 0.01$ )。高致敏者( $PRA > 50\%$ ),3 年肾存活率在残基相配组与残基错配组分别为 75%,58%( $P < 0.01$ )。本研究显示,应用 Res M 标准,0 MM 受者由 Ag M 组 2.6% 提高到 Res M 组 14.1% ( $P = 0.0027$ ),0~1MM 组受者由 Ag M 组 15.4% 提高到 Res M 组 52.6% ( $P < 0.001$ )。残基相配组的移植肾术后早期肾功能、早期排斥反应的比例及移植肾存活率均好于残基错配组,差异具有统计学意义。

### 3.3 基因水平 DR 位点相容对再次肾移植的影响

Opelz 等<sup>[8]</sup>认为理想的 HLA 配型,尤其是 DR 位点相配可使存活率提高 10%~30%,对再次移植和高危患者的效果更明显。选择供者的标准为优先考虑 DR 位点,其次 B 位点,A 位点,但一定避开对应 PRA 的 HLA 的位点<sup>[9]</sup>。本研究显示,DR 位点 0 个抗原错配者的移植肾 1、3 年移植肾/人存活率较 2 个抗原错配者分别提高 54.5%、42.4%,经统计分析 3 年移植肾/人存活率均有显著性差异( $P < 0.05$ )。

再次肾移植病人的组织配型上,第 1 次错配的抗原,严禁在第 2 次移植上重复出现,尤其是 DR 位点。再次移植时应该避免对同一 DR 抗原重复不合的移植<sup>[10]</sup>。由于本组患者首次配型资料不完整,关于重复错配在此不予讨论。

### 3.4 PRA 检测对于再次肾移植的意义

El-Awar 等<sup>[11]</sup>发现等待再次肾移植的患者中 PRA 阳性约占 94%~100%。但本研究表明,再次移植术前 PRA > 10% 的患者 14 例 (18.7%),PRA > 30% 仅 3 例 (4%),与上述报道不一致。究其可能原因:曾有致敏的病人(峰值 PRA 增高史),即使移植当前 PRA 正常,同样对移植肾存活产生影响。

Ogura<sup>[12]</sup>对 1985 年到 1992 年 26 999 例首次尸体肾移植和 5 130 例再次肾移植受者的峰值 PRA 和当前 PRA 结果分析发现,虽然当前的 PRA 阴性或低水平,但曾有过 PRA 升高(峰值 PRA 51%~100%)的受者,其肾存活率也有明显影响,1 年肾存活率降低 7%,2 年肾存活率降低 10%。由于抗体的波动性,我们未能检测到某些曾有致敏病人的峰值 PRA。Lee 等<sup>[13]</sup>发现针对供者的特异性抗体在排斥发生的过程中被移植物所吸收,而在外周血循环中出现的抗体为额外抗体。若滴度很低 PRA 即表现为阴性。我们在选择再次肾移植患者时,避免了一些高水平 PRA 患者,造成了一定程度上的选择性偏倚。样本量较小。以上原因均可造成本研究与以往研究不一致。

有研究表明,PRA 水平影响移植肾的存活率,PRA 水平越高,移植肾存活率越低。受者高敏状态( $PRA > 30\%$ )是影响再次移植效果的重要因素<sup>[11]</sup>。本研究因上述原因造成术前 PRA 阴性组例数较多及样本量较小,导致术前 PRA 水平对再次肾移植术后早期肾功能恢复、术后早期排斥反应、移植肾的长期存活未产生有统计学意义的影响( $P > 0.05$ )。

#### 参考文献:

- [1] THOMPSON J S, THACKER L R 2nd, KRISHNAN G. Human leukocyte antigens DR and AB and kidney retransplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75(5): 718-723.
- [2] TAKEMOTO S, TERASAKI P I. HLA compatibility can be predicted by matching only three residues with outward oriented sidechains[J]. *Transplant Proc*, 1996, 28(3): 1264-1246.
- [3] 谭建明,唐孝达,谢桐. 人白细胞抗原-氨基酸残基配型标准与免疫反应性研究[J]. *中华医学杂志*, 1999, 79(11): 810-813.
- [4] 宴强,睦维国,赵明,等. 交叉反应组抗原配型在肾移植中的应用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11(4): 399-400.
- [5] 谭建明,周永昌,唐孝达. 组织配型技术与临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 275-292.
- [6] OPELZ G, WUJCIAK T, MYTILINEOS J. Revisiting HLA matching for kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1 Pt 1): 173-175.
- [7] TAKEMOTO SK, CECKA JM, TERASAKI P I. Benefits

(下转第 204 页 to page 204)

## 参考文献:

- [1] LUE H, KLEEMANN R, CALANDRA T, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease [J]. *Microbes Infect*, 2002, 4(4): 449-460.
- [2] SUN B, NISHIHARA J, YOSHIKI T, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes tumor invasion and metastasis via the Rho-dependent pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1050-1058.
- [3] HAGEMANN T, WILSON J, KULBE H, et al. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF- $\kappa$ B and JNK [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2):1197-1205.
- [4] 张天泽, 余光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005: 1588-1592.
- [5] HUDSON J D, SHOAIBI M A, MAESTRO R, et al. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity [J]. *J Exp Med*, 1999, 190(10): 1375-1382.
- [6] REN Y, TSUI H T, POON R T, et al. Macrophage migration inhibitory factor: roles in regulating tumor cell migration and expression of angiogenic factors in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(1): 22-29.
- [7] REN Y, LAW S, HUANG X, et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates angiogenic factor expression and correlates with differentiation and lymph node status in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1): 55-63.
- [8] KAMIMURA A, KAMACHI M, NISHIGIRA J, et al. Intracellular distribution of macrophage migration inhibitory factor predicts the prognosis of patients with adenocarcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 2000, 89(2): 334-341.
- [9] MEYER-SIEGLER K L, ICZKOWSKI K A, VERA P L, et al. Further evidence for increased macrophage migration inhibitory factor expression in prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2005, 5(1):73.
- [10] 李智, 林素霞, 梁惠珍, 等. 巨噬细胞移动抑制因子与鼻咽癌微血管生成和淋巴结转移的关系 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2005, 26(1): 24-28.
- [11] BANDO H, MATSUMOTO G, BANDO M, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in human breast cancer: association with nodal spread [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(4): 389-396.
- [12] TOMIYASU M, YOSHINO I, SUJEMISU R, et al. Quantification of macrophage migration inhibitory factor mRNA expression in non-small cell lung cancer tissues and its clinical significance [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3755-3760.
- [13] SUZUKI F, NAKAMARU Y, ORIDATE N, et al. Prognostic significance of cytoplasmic macrophage migration inhibitory factor expression in patients with squamous cells carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 59-64.
- (编辑 黄小延)
- 
- (上接第 200 页 from page 200)
- of HLA-CREG matching for sensitized recipients as illustrated in kidney re-grafts [J]. *Transplant Proc*, 1997, 29(1-2):1417.
- [8] OPELAZ G, WUJCIAK T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1):93-99.
- [9] 王长希, 张白玉, 陈立中, 等. HLA 氨基酸残基配型在免疫致敏受者肾移植中的应用探讨 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25(1): 70-73.
- [10] HEISE ER, THACKER LR, MACQUEEN JM, et al. Repeated HLA mismatches and second renal graft survival in centers of the South-Eastern Organ Procurement Foundation [J]. *Clin Transplant*, 1996, 10(6 Pt 2):579-585.
- [11] EL-AWAR N, TERASAKI P, LAZDA V, et al. Almost all patients who are waiting for re-graft of a kidney transplantation have anti-HLA antibodies [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(7):2531-2532.
- [12] OGURA K. Sensitization [J]. *Clin Transpl*, 1992:357-369.
- [13] PEI R, LEE JH, SHIH NJ, et al. Single HLA antigen flow cytometry beads for accurate identification of HLA antibody specificities [J]. *Transplantation*, 2003, 75(1): 43-49.
- (编辑 徐杰)