

# 移植免疫

- 一、同种异型抗原识别的细胞及分子基础
- 二、移植排斥反应的过程及机制
- 三、移植排斥反应的类型和效应机制
- 四、同种异基因移植物排斥的 防治

# 组织器官移植种类和命名

移植名称	供者、受者关系	举例
自体移植	同一个体	自体断肢再植，自体皮片移植
同系或同基因移植	同系或同基因	人的单卵双生子间的器官移植同品系小鼠的皮片移植
同种移植	同种不同基因	人与人之间的肾移植/不同品系小鼠间的皮片移植
异种移植	异种动物间	狗的器官移植给猩猩/猪的器官移植给狗
组织工程	培育人类器官	

<b>Tissue transplanted</b>	<b>5-year graft survival*</b>	<b>No. of grafts in USA (2002)</b>
<b>Kidney</b>	65–75%	15,680
<b>Liver</b>	65–75%	5594
<b>Heart</b>	68%	2231
<b>Pancreas</b>	30%/80%#	1492
<b>Lung</b>	40%	1077
<b>Cornea</b>	~70%	~40,000†
<b>Bone marrow</b>	40%/60%	15,000‡

Figure 13-41 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# 器官移植种类和命名

根据移植物体形态结构：

器官移植、组织移植、细胞移植、基因移植

根据移植部位：

原位移植、异位移植

# 一、同种异型抗原识别的细胞及分子基础

## 1、同种异基因移植排斥反应的本质

本质：免疫应答

# 一、同种异型抗原识别的细胞及分子基础

## 2、同种异基因移植排斥反应的特点

- (1) 移植排斥发生需一定的致敏阶段，约10天移植物坏死脱落，初次排斥现象 (the first set phenomenon)
- (2) 受者再次接受同一供者移植物，加速排斥反应，约6-8天，再次排斥现象 (the second set phenomenon)
- (3) 回忆反应，一定间隔后再次移植，仍加速排斥
- (4) 过继性，可通过淋巴细胞被动转移给正常动物

### 3、同种异基因移植排斥反应的靶抗原

靶抗原：共显性表达于移植物细胞表面的MHC分子

实验研究：

1. 近交系小鼠同品系移植，极少发生排斥
2. 雄性向（雌性）的不相容性 H-Y
3. 近交系小鼠不同品系间移植，F1接受 亲代的移植物； 亲代的移植物 对F1排斥

4、受者T细胞对供者MHC分子的直接识别

5、受者T细胞对供者MHC分子的间接识别

## 二、移植排斥反应的过程及机制

受者对移植植物排斥反应的三阶段：

- 1、致敏或识别过程
- 2、增殖反应和分化过程
- 3、效应杀伤过程



## 1、致敏或识别过程

中枢致敏：移植物脱落细胞、可溶性抗原 ——> 淋巴组织  
—————> 激活受者免疫细胞致敏

外周致敏：循环T细胞 ——> 移植物局部 ——> 接触致敏

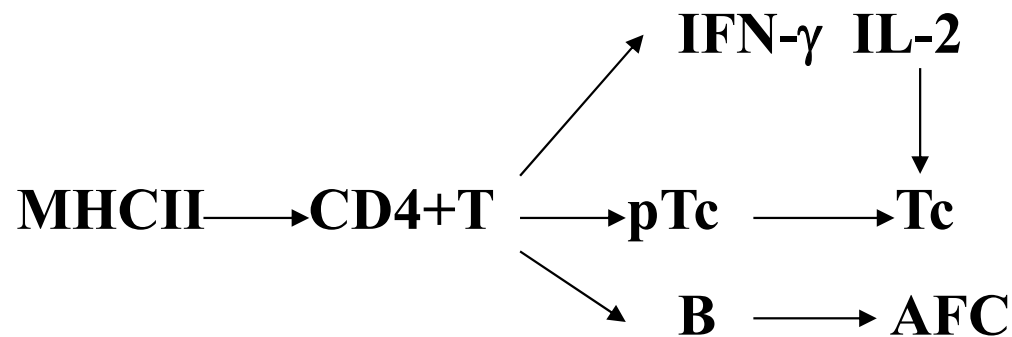
# 1、致敏或识别过程

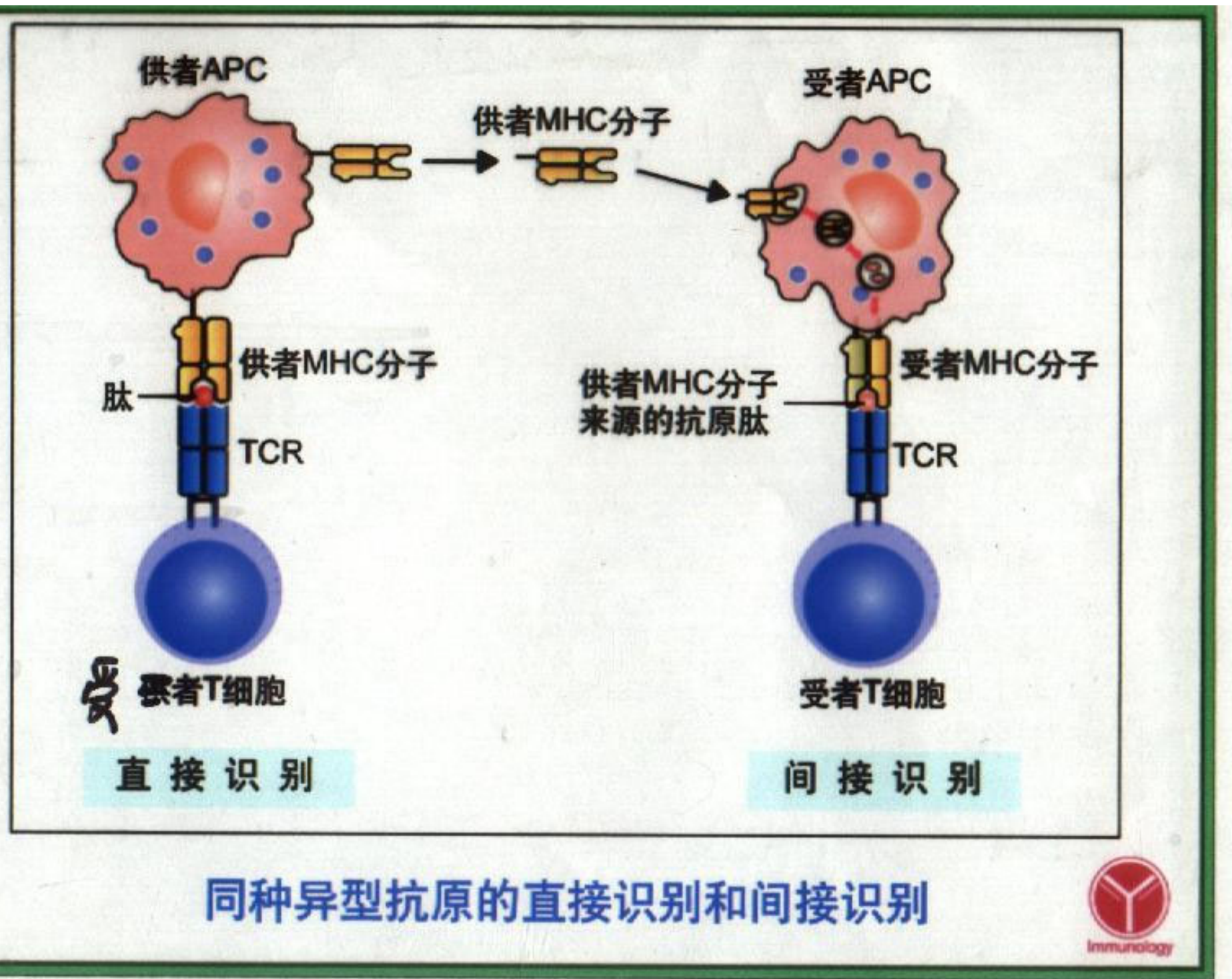
**直接抗原呈递途径（早期排斥）：** 移植抗原不需受者, APC而直接刺激 T细胞, 如移植物MHC, 移植物MHC+多肽, 导致MLR, CTL

**间接抗原呈递途径：**

移植抗原 → 受者APC呈递 → 受者T细胞

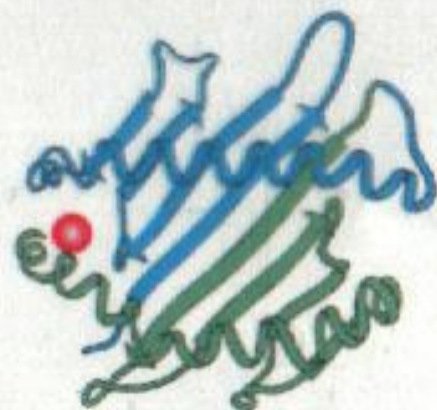
MHCI → Tc



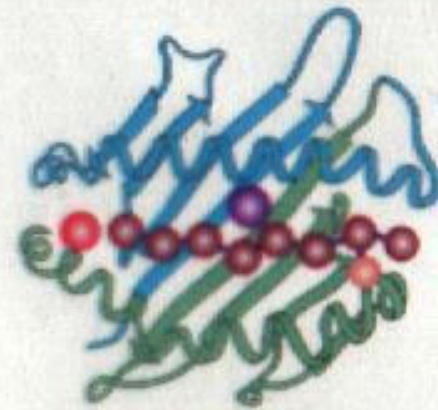
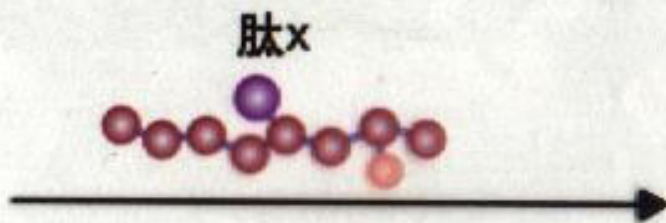


同种异型抗原的直接识别和间接识别





HLA-Ax

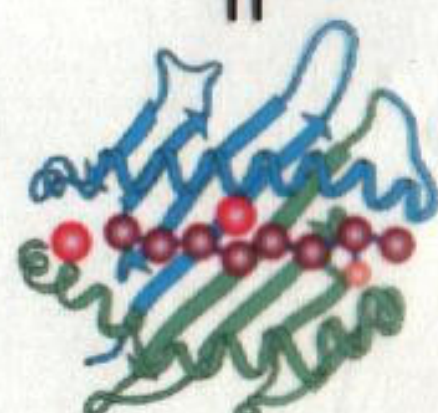
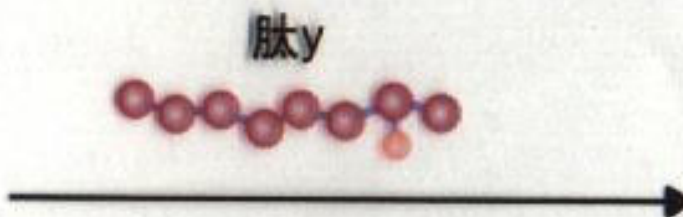


HLA-Ax:肽x复合体

||



HLA-Ay



HLA-Ay:肽y复合体

同种异型抗原交叉识别的分子机制

## 直接识别和间接识别比较

### 直接识别

### 间接识别

被识别分子形式	未经加工处理的异种MHC分子	经处理的同种异型MHC分子
抗原提呈细胞	供者APC	受者APC
被激活的T细胞	CD8CTL, CD4Th	CD4Th为主
排斥反应强度	非常强烈	较弱或未知
参与排斥反应的类型	急性排斥反应（早期）	急性排斥反应（中、晚期）、慢性排斥反应
对环孢霉素敏感性	敏感	不敏感

## 2、增殖反应和分化过程

共受者的免疫活性细胞 ——> 移植物 ——> 局部淋巴结肿大，淋巴细胞数量增加，体外MLR、T、B均参与反应

## 3、效应杀伤过程

移植物的损伤和功能丧失，T、B

T细胞在移植排斥反应过程中是主要的。

证据：先天无胸腺裸鼠：移植皮片，存活

法氏囊切除鸡：移植皮片，排斥

T细胞抑制剂使用：移植皮片，存活

Th、Tc协同排斥作用

## 三、移植排斥反应的类型和杀伤机制

### 1、宿主抗移植物反应

(Host versus graft reaction, HVGR)

- 1) 超急性排斥反应hyperacute rejection
- 2) 急性排斥反应acute rejection
- 3) 慢性排斥反应chronic rejection

### 2、移植物抗宿主反应

(graft versus host reaction, GVHR)

## 1、宿主抗移植反应（Host versus graft reaction,HVGR）

### 1) 超急性排斥反应hyperacute rejection

异种器官移植（心、肺、肾）

同种器官移植：血管吻合的实质性器官

发生：数分钟、几小时、不可逆、切除移植植物



# 1、宿主抗移植反应（Host versus graft reaction,HVGR）

## 1) 超急性排斥反应 hyperacute rejection

**发生机制：**移植前已经存在的抗血型类抗原的抗体与血管内皮细胞相应抗原结合，激活补体系统和凝血系统

- (1) ABO血型不相容
- (2) 受者血中含抗供者白细胞、血小板的抗体
- (3) 非免疫因素：缺血过长、灌洗不彻底等

**病理：**小血管纤维素样坏死、中性粒细胞浸润、血栓形成、出血

## 2) 急性排斥反应acute rejection

同种器官移植中最常见，可逆

发生：1周～3月

发生机制：早期：IV型  $T_{DTH}$  ，晚期：T、B

病理：组织间质水肿，淋巴细胞、单核、巨噬细胞浸润

临床：体温升高，血WBC增加，移植物局部肿胀、疼痛

## 3)慢性排斥反应chronic rejection

6-12月

急性排斥反应反复发作，渐进性进展，移植物功能减退

## 2、移植物抗宿主反应graft versus host reaction, GVHR

常见：骨髓移植、脾、胸腺、小肠移植或免疫缺陷的新生儿血

发生机制：

- 1) 移植物有足够识别受者移植抗原的免疫活性细胞,  
受者免疫应答
- 2) 受者免疫无能, 免疫缺陷, 无法清除移植物细胞
- 3) 受者、供者HLA相异

## 2、移植物抗宿主反应graft versus host reaction, GVHR

临床表现：矮小病、同种移植继发病、消耗病。

急性：骨髓移植10-70天，发热、皮疹、黄疸、肝功能紊乱

慢性：侵犯全身各系统

## 四、同种异基因移植物排斥的 防治

- 1、寻求与受者MHC相配的供者组织或器官
- 2、移植后的免疫监护
- 3、正确合理选用免疫抑制疗法
- 4、诱导对移植抗原的特异性耐受

# 1、寻求与受者MHC相配的供者组织或器官

1) ABO血型相容试验:

2) 淋巴细胞毒交叉试验 (MLR) :

受者血清 + 供者淋巴细胞    
+ 不宜移植  
- 可行

3) HLA定型或配型试验

非家庭配型: 表现型相同

**MHCII(HLA-DR)配合优于MHCI类**

**HLA-DR和HLA-DQ间的连锁不平衡**

## 2、移植后的免疫监护

非特异性免疫监测指标：T细胞计数、自身淋巴细胞转化

**CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值、sIL-2R**

特异性免疫监测指标：**MLR、CTL、MIF、ADCC微细穿刺病理活检**

### 3、正确合理选用免疫抑制疗法

#### 1) 免疫抑制药物:

环孢霉素、FK-506: 通过 Th抑制IL-2 基因 转录

#### 2) 免疫抑制的生物制剂:

抗淋巴细胞球蛋白, 人-鼠嵌合型单克隆抗体

基因工程IL-2与毒素的融合蛋白, 清除IL-2R高表达T细胞

#### 3) 放射线照射免疫抑制疗法

全身、局部照射



## 4、诱导对移植抗原的特异性耐受

### 1) 阻断移植抗原诱导同种免疫应答的启动

移植前受者注入同种MHC分子

### 2) 阻断已经启动的同种免疫应答的发展

输入大剂量可溶性CTLA-4,阻断CD80/CD86与  
CD28相互作用

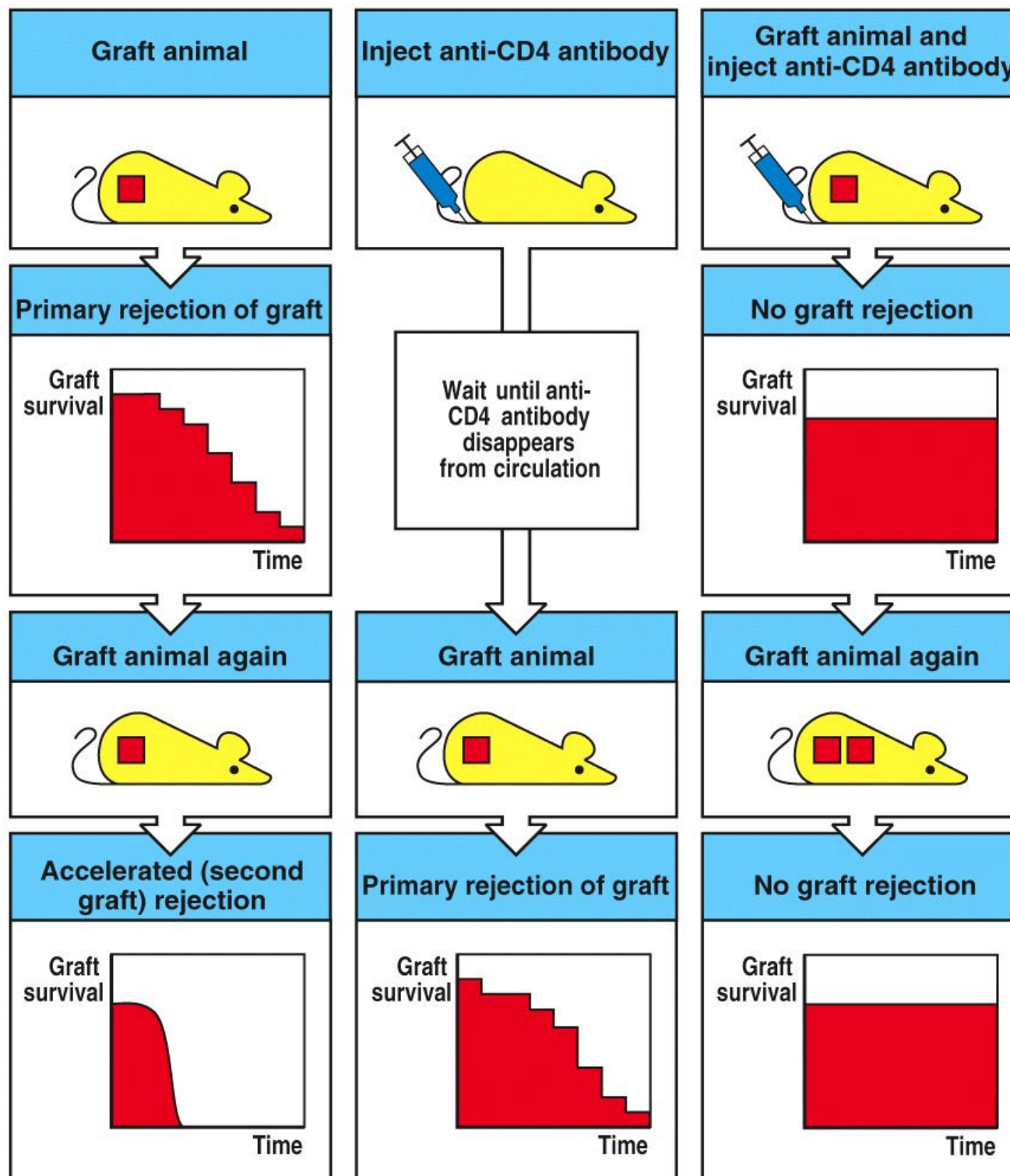


Figure 14-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- 掌握**GVHR**、**HVGR**的概念，同种异型抗原的识别特点和机制
- 熟悉同种异基因移植排斥的类型及其效应机制
- 了解同种异型移植排斥的防治