

HLA 部分相合的心脏移植成功一例

邹小明 王武军 王从容 武大林

急、慢性排斥反应是心脏移植术后移植心脏功能丧失、危害患者生命的主要原因。国内外目前常用环孢素 A、硫唑嘌呤和泼尼松抗排斥反应取得了显著效果,也导致了感染、骨髓抑制、肝、肾功能损害等严重并发症。最近应用他克莫司、霉酚酸酯抗心脏移植排斥反应,上述并发症明显减少,其毒副作用明显减轻,但由于其十分昂贵,近期内多数患者很难长期应用。因此,减少术后急、慢性排斥反应是心脏移植患者长期存活的关键,也是国内外移植界急待解决的问题。我们根据供、受者 HLA 基因配型结果选择供心进行原位心脏移植,受者术后心功能良好,术后 6 个月无排斥反应。现报道如下。

一、资料与方法:受者,女,43 岁,身高 153 cm,体重 45 kg,扩张型心肌病,心功能 IV 级(NYHA)。供者,男,24 岁,系外伤后脑死亡者。供、受者 ABO 血型均为 B 型,淋巴细胞毒交叉配型 $<10\%$,受者群体反应性抗体(PRA) $<10\%$ 。

HLA 配型:供、受者各取外周血 8 mL,应用美国 One-Lambda 公司提供的 HLA-I 类单克隆抗体平板,可检出 A 抗原位点 28 个, B 抗原位点 50 个;应用美国 G & T 公司提供的 HLA-II 类抗原检测试剂盒,可检出 DR 等位基因 8 个, DQ 等位基因 7 个;用免疫磁珠分离 B 淋巴细胞, HLA-I 类抗原分型,单克隆抗体分型平板每孔加 2 000 个细胞,室温孵育 1 h 后荧光染色固定,在倒置荧光显微镜下读板,电脑分析结果。HLA-II 类 DNA 分型,采用序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)技术,模板 DNA 提取采用快速盐析法。特异性引物扩增总体系 10

μL 。体系组成包括基因组 DNA(100~300 ng), $10\times$ PCR 缓冲液, 2 mmol/L MgCl_2 , $10\mu\text{mol/L}$ 特异引物, $0.2\mu\text{mol/L}$ 内对照引物, 4 种 dNTP, Taq 酶 0.5 U。扩张采用 PE 公司 480 型热循环仪,预变性 95°C 5 min,然后变性 95°C 30 s,退火 60°C 30 s,延伸 72°C 90 s,共 30 个循环。PCR 完毕,将 PCR 产物点样于 20 g/L 琼脂糖凝胶 8 V/am 电泳,20~30 min 后于紫外透射仪下分辨 DR、DQ 等位基因。

术后免疫抑制治疗及监测:术前 1 d 给予他克莫司 9 mg,分 2 次口服,霉酚酸酯 2 g,分 2 次口服,术中开放升主动脉前给予甲泼尼龙 500 mg 静脉滴注,术后每 8 h 用甲泼尼龙 500 mg 静脉滴注共 3 d,术后第 1 d 开始联合应用他克莫司、霉酚酸酯和泼尼松免疫抑制治疗。他克莫司 $0.22\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2 次口服,监测并维持其全血药浓度在 $10\sim25\mu\text{g/L}$;霉酚酸酯 2 g/d,分 2 次口服,术后 3 个月减至 1.5 g/d,泼尼松 50 mg/d,分 2 次口服,1 个月后逐渐减至 30 mg/d,2 个月后减至 20 mg/d,3 个月后减至 10 mg/d。术后层流病房隔离 1 个月,24 h 连续监测生命体征。术后第 1 d 开始用彩色多普勒超声心动图观察患者心包积液,心房、心室内径变化,室间隔及室壁厚度,二尖瓣、三尖瓣频谱情况,以监测排斥反应,术后第 110 d 行心内膜心肌活检 1 次。

二、结果:在 HLA-A、B、BW 及 HLA-DR、DRW、DQ 位点 12 个抗原中各有 6 个抗原相合,即供、受者 HLA-A、BW 位点各有 1 个位点相合,HLA-DR 位点有 1 个抗原相合,HLA-DRW 位点有 2 个抗原相合,HLA-DQ 位点有 1 个抗原相合。

患者已健康生存 6 个月,心功能、肝功能、肾功能正常,无心脏移植排斥反应征象,无感染等并发症。心内膜心肌活检病理报告无排斥反应。

三、讨论:尽管对 HLA 配型的临床价值仍有争议,但研究资料无可置疑地证明供、受者间 HLA 相符,尤其是 HLA-II 类分子相符,是保证移植长期存活的重要条件。我国开展临床心脏移植已 20 多年,有关 HLA 配型与心脏移植的文献尚未见报道,开展心脏移植的单位主要依靠 ABO 血型 and 淋巴细胞毒交叉配合试验来选择供、受者。Taylor 等对其心脏移植中心自 1983 年到 1994 年供、受者 HLA-A、B、DR 配型的 477 例心脏移植患者进行随访分析,结果表明,0~2 个抗原位点不相合者的 1 年存活率比 3~6 个抗原不合者高 12%,而且各位点对 1~5 年存活的影响明显不同。HLA-A 2 个抗原相合者比不相合者生存率低 24% ($P=0.009$),而且有 34% 的 A 抗原相合者在 1~5 年内移植心脏功能丧失,而同期内只有 5% 的 B 抗原相合者移植心脏功能丧失。

另有文献报道 2 个以上 HLA-B、DR 抗原相合者 3 年存活率达 100%。HLA-DR 抗原相合者心脏移植急性排斥反应尤其是中度、重度急性排斥反应发生率减少。而 DR 不相合者急性排斥反应发生较早。第 14 届国际移植学会上 Bunce 报告,实体器官移植时,如果 DQB 相合,移植后 1 年存活率提高 10%,且与 DR 是否相合无关。所以在器官移植前对供、受者 HLA 尤其是 HLA-DQ 准确配型有临床意义。我们采用国际上先进的单克隆抗体法对 HLA-I 类抗原分型,PCR-SSP 法对 HLA-II 类抗原分型,虽然只有 6 个抗原相合(半相合),但 HLA-DR 位点有一个抗原相合,DRW 位点有两个抗原相合,DQ 位点有一个抗原相合。观察此例患者术后长达 6 个月,经超声心动图监测及心内膜心肌活检,结合临床表现,一直无急性排斥反应征象。