

· 综 述 ·

人类白细胞抗原配型与群体反应性抗体检测 在心脏移植中的应用进展

潘 莉 李 军 综述 王春生 审校

(复旦大学附属中山医院 心外科, 上海 200032)

摘要: 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 是介导移植排斥反应的主要抗原。群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 代表血液循环中抗 HLA 抗体。器官移植前的供、受者 HLA 配型和受者 PRA 检测已广泛开展。随着 HLA 配型、PRA 检测与心脏移植关系研究的深入, 它们在心脏移植中的临床价值日益受到重视, 其具体应用策略也不断发展。现从 HLA 分型方法与配型策略、HLA 配型的临床意义、HLA 配型时机选择、PRA 升高的原因和机制、PRA 检测的临床意义和致敏患者的处理等 6 个方面进行综述。

关键词: 心脏移植; 人类白细胞抗原; 群体反应性抗体

中图分类号: R392.4; R654.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-4848(2007)02-0132-03

Progress of Human Leukocyte Antigen Typing and Panel Reactive Antibody Testing in Heart Transplantation PAN Sun, LI Jun, WANG Chun-sheng. (Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, P.R.China. E-mail: pearsonpan@163.com)

Abstract Human leukocyte antigen (HLA) is the key antigen mediating rejection and panel reactive antibody (PRA) represent anti-HLA antibodies in circulation. HLA typing and PRA testing are carried out generally before organ transplantation. With research on the relationship among HLA, PRA and heart transplantation developing, the value of HLA typing and PRA testing in heart transplantation has received more attention and their clinical using strategy has been improved. This article will review the strategy of HLA typing, the clinical value of HLA typing, time-selection in HLA typing, reason and mechanism of rising PRA, clinical sense of PRA testing and treatment of sensitized patients.

Key words Heart transplantation; Human leukocyte antigen; Panel reactive antibody

Foundation Item Grants Foundation of Science and Technology Committee of Shanghai (24119001)

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 即人类主要组织相容性抗原是介导移植排斥反应的主要抗原。群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 代表血液循环中抗 HLA 抗体, 反映患者对 HLA 抗原致敏性程度, 是影响排斥反应发生和移植存活的重要因素。器官移植前的供受者 HLA 配型和受者 PRA 检测已广泛开展, HLA 配型已成为多种供者器官分配的主要依据之一。然而由于心脏所能耐受的冷缺血时间 (cold ischemia time, CIT) 和供者来源的限制, 以往的心脏移植在大多数情况下不考虑 HLA 配型^[1]。随着 HLA 配型、PRA 检测与心脏移植关系研究的不断深入, 它们在心脏移植中的临床价值日益受到重视。

1 HLA 配型与心脏移植

1.1 HLA 分型方法与配型策略 HLA 分型方法包括血清学分型、细胞学分型和脱氧核糖核酸 (DNA) 分型三种。血清学分型借助补体依赖的淋巴细胞毒试验或改良的微量淋巴细胞毒试验, 目前它仍然是 HLA 分型尤其是 HLA A 类抗原分型的主要方法。细胞学分型因细胞来源困难及操作手续繁琐, 已逐渐被淘汰。而 DNA 分型技术原理是鉴定编码 HLA 抗原基因的特异性来确定 HLA 抗原, 具有可靠、灵敏、精确和自动化等优点, 近年来在研究和应用方面发展较快, 有取代其它方法的趋势。

HLA 配型策略有目前国际上通用的 HLA-A B DR 六抗原配型标准和氨基酸残基配型标准。由于

标准,在无关供者中找到无错配供者十分困难。鉴于此,美国加州大学洛杉矶分校提出了新的配型策略——氨基酸残基配型^[2],又称交叉反应组配型。此配型策略能大幅度提高供受者相配的几率。在肾移植研究中表明^[3],氨基酸残基相配的移植物流行率、致敏性改善度均接近传统的六抗原相配者的水平。

1.2 HLA配型的临床意义 移植物的存活率,尤其是长期存活率在一定程度上取决于供受者之间 HLA 抗原相配的程度。Opelz等^[4]在一项多中心研究中分析了 8 831 例心脏移植受者的资料后发现,HLA 配型与移植心脏的 3 年存活率相关,且不受供受者年龄、性别、受者的原发病、冷缺血时间以及预防性抗排斥治疗方案等因素的影响。3 年内在 HLA-A B DR 三个位点中,有 2 个错配者发生移植物流行率丧失的危险性较 0~1 个错配者增加 25%。移植了配型较好的心脏不仅能提高心脏存活率,还能显著降低术后因大量使用免疫抑制剂而引起的感染和恶性肿瘤的发生率,进而提高心脏移植术后的总生存率。

HLA 配型对心脏移植的影响,以 HLA-DR 抗原的作用最大。HLA-DR 配型可在多方面影响受者的生存率,包括术后首次排斥反应发生的早晚、排斥反应发生的次数以及移植物的长期存活等。

1.3 HLA 配型时机的选择 术前完成供受者之间的 HLA 配型,选择错配程度最小的供心,可有效地减少术后急慢性排斥反应的发生,最大限度地延长心脏移植患者的生命,并提高其生活质量。然而在实际操作中,心脏移植很难仿效肾移植进行术前 HLA 配型,其原因主要包括:供心能耐受的冷缺血时间短,远距离调配困难;HLA 配型方法耗时较长;受者样本池大小有限等。

术后完成配型虽缺乏前瞻性,但也可根据所了解的供受者间的 HLA 匹配程度及时调整心内膜心肌活检次数,减少活检相关并发症的发生;还能筛选出可以安全减少甚至撤除激素治疗的患者,调整免疫抑制治疗方案,降低机会感染和恶性肿瘤的发生率,在一定程度上改善受者术后生存率;此外,也为可能进行的再次移植手术作好术前配型准备。

如果能开发新的、快速的 HLA 配型技术,在冷缺血时间允许的范围内完成配型,建立完善的器官分配网络,提高相配的几率,或寻找到更实用的、临床可行的配型策略,就可能在心脏移植手术前完成 HLA 配型,从而改善患者的长期生存^[5]。

2 PRA 检测在心脏移植中的应用

将患者血清与 20 个以上健康无关个体的淋巴细胞进行交叉配合试验,以百分比的形式表示结果。PRA 检测方法分为三大类:补体依赖细胞毒法、酶联免疫吸附法和流式细胞仪法,目前比较常用的是酶联免疫吸附法,而流式细胞仪法可进行交叉配型^[6]。许多原因能导致 PRA 水平升高,反复输血,尤其输白细胞和血小板可使患者致敏;多次妊娠、胎儿所带的来自父亲的 HLA 抗原可使母体致敏;有移植史及有排斥反应者能引起高滴度的抗 HLA 抗体;植入同种异体瓣膜或补片能诱导机体产生抗 HLA 抗体^[7-9];安装心室辅助装置能引起 PRA 升高,但机制不清楚;有手术史也是 PRA 升高的危险因素。抗 HLA 抗体偶尔也可在怀孕时由母体传给胎儿。有些患者 PRA 升高并无明确的原因,可能是由于感染引起的交叉反应,如丙型肝炎病毒和巨细胞病毒感染等。

2.2 PRA 检测的临床意义 在心脏移植中,PRA (尤其是针对供者的特异性抗体)水平升高能增加超急性排斥反应、加速血管排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应的风险。血液循环中抗 HLA 抗体的存在与心脏移植后移植物流行率病变相关^[10],可降低生存率,影响转归^[11]。

一般认为,主要是抗 HLA 抗体 IgG 导致上述不利影响^[12],因 IgM 大多数为自身抗体,对移植物流行率不造成损害。虽然有报道 HLA II 类 IgG 和 IgM 抗体均与排斥反应相关^[13],但大部分学者认为除非近期内输过血,否则 IgM 与超急性排斥反应无关。交叉配型 IgM 阳性而 IgG 阴性,并非心脏移植的禁忌证。

系统地了解受者术前的 PRA 水平,可有效地筛选出高敏感患者,帮助临床医生选择移植供者和决定心脏移植的手术时机,有助于降低超急性排斥反应和急性排斥反应的发生,提高移植物流行率。目前心脏移植术前进行 PRA 检测已成为常规,而移植后 PRA 水平的监测则有利于判断机体的免疫状态,帮助调整免疫抑制治疗方案;可区别心功能不全是免疫还是非免疫因素造成的;还可结合其它检查手段预测排斥反应,判断预后转归^[11]。

2.3 致敏患者的处理 为高度致敏的患者寻找合适的供者是十分困难的,因此,重点应放在降低患者已形成的抗体水平上。目前已有的方法包括免疫抑制、静脉给予免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和血浆置换等,可单独也可联合使用。在心脏移植前应用可降低 PRA 水平,移植后应用可维持 PRA 于低水平,治疗排斥反应^[14]。

sphamide)和霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)。环磷酰胺能抑制细胞增殖和分化,是强有力的免疫抑制剂,可降低抗体水平。霉酚酸酯广泛应用于实体器官移植的免疫抑制,既能降低移植前体内预存的抗HLA抗体^[15],也能减少心脏移植后抗HLA抗体的产生^[16]。IVIG具有多种免疫调节作用,其降低PRA水平的效果确切^[17],但其机制尚不完全清楚,且去除抗体速度相对较慢。血浆置换能迅速降低预存的抗体水平,但除非立即移植,否则抗体水平会反弹。Pisani等^[18]曾用1.5倍的容量对致敏等待心脏移植的患者进行血浆置换,以5%的人体白蛋白开始,4个单位的新鲜冷冻血浆结束,随即给予20g IVIG,取得了较好的效果。虽然以上各种方法可对致敏患者进行处理,但目前尚无统一的治疗方案。采取措施使受者对供者产生免疫耐受是未来研究的重点。

综上所述,虽然HLA配型、PRA检测在骨髓移植、肾移植中已成为常规,但由于HLA在组织中分布不同、心脏能耐受的冷缺血时间短等原因,两者在心脏移植中尚未常规应用。但是HLA配型、PRA检测在心脏移植中的重要作用已逐步得到公认。实现心脏移植前的HLA配型,通过术前、术后PRA检测对致敏患者进行免疫调节,将进一步提高心脏移植受者的长期生存率和生活质量,使心脏移植成为终末期心脏病更加成熟的治疗手段。

参 考 文 献

- George JF. Pretransplant immunologic evaluation and management. In: Kirklin JK, eds. Heart transplantation. Birmingham: Churchill Livingstone, 2002. 232-251.
- Takemoto S, Terasaki PI. HLA compatibility can be predicted by matching only three residues with outward oriented sidechains. Transplant Proc, 1996, 28(3): 1264-1266.
- Crowe DO. The effect of cross-reactive epitope group matching on allocation and sensitization. Clin Transplant, 2003, 17(Suppl 9): 13-16.
- Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. N Engl J Med, 1994, 330(12): 816-819.
- Thompson JS, Thacker LR 2nd, Takemoto S. The influence of conventional and cross-reactive group HLA matching on cardiac transplant outcome: an analysis from the United Network of Organ Sharing Scientific Registry. Transplantation, 2000, 69(10): 2178-2186.
- Bishay ES, Cook DJ, Starling RC, et al. The clinical significance of flow cytometry crossmatching in heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 17(4): 362-369.
- Lopez-Cepero M, Sanders CE, Buggs J, et al. Sensitization of renal transplant candidates by cryopreserved cadaveric venous or arterial allografts. Transplantation, 2002, 73(5): 817-819.
- Shaddy RE, Fuller TC, Anderson JB, et al. Mycophenolate mofetil reduces the HLA antibody response of children to valved allograft implantation. Ann Thorac Surg, 2004, 77(5): 1734-1739.
- Hooper DK, Hawkins JA, Fuller TC, et al. Panel-reactive antibodies late after allograft implantation in children. Ann Thorac Surg, 2005, 79(2): 641-645.
- Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(1): 58-69.
- Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. Transplantation, 2005, 80(8): 1019-1025.
- Itescu S, Tung TC, Burke EM, et al. Preformed IgG antibodies against major histocompatibility complex class II antigens are major risk factors for high-grade cellular rejection in recipients of heart transplantation. Circulation, 1998, 98(8): 786-793.
- Smith JD, Danskin AJ, Rose ML, et al. Specificity of lymphocytotoxic antibodies formed after cardiac transplantation and correlation with rejection episodes. Transplantation, 1992, 53(6): 1358-1362.
- Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. Transplantation, 2003, 76(10): 1519-1525.
- Schmid C, Garritsen HS, Kelsch R, et al. Suppression of panel-reactive antibodies by treatment with mycophenolate mofetil. Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 46(3): 161-162.
- Lietz K, John R, Schuster M, et al. Mycophenolate mofetil reduces anti-HLA antibody production and cellular rejection in heart transplant recipients. Transplant Proc, 2002, 34(5): 1828-1829.
- Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. Transplantation, 2003, 76(4): 631-636.
- Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(7): 701-706.

收稿日期: 2006-05-10 修订日期: 2006-09-28

编辑 冯桂娟