

临床输血

常州市红十字中心血站(江苏省常州市,213003)组织供稿

ABO 血型不合的心脏移植后 移植组织血型由 B 型转变成 O 型 1 例

Koestner SC, Kappeler A, Schaffner T, *et al.*

一例血型为 O 型的患者在意外地接受了供者血型为 B 型的心脏移植近 5 年后,患者由于移植血管病变而死亡。在移植后 44 个月期间,应用了免疫组织学的单克隆抗体技术,对同种移植心脏的血管内皮细胞表达的 ABO 血型抗原进行了监测。结果显示移植组织内皮细胞血型抗原逐步从 B 型转变为 O 型。移植物的这种血型抗原变化在术后的第 14 个月被发现,在观察的后期这种变化尤其明显。观察表明植入患者体内的同种心脏内皮的血型物质在移植后 1 年开始由 B 型转变成患者自己的 O 型,并在移植后 44 个月,最终完全转变成 O 型。

心脏组织中,ABH 抗原(H 抗原代表 O 型)被发现存在于内皮、心外膜和心内膜。由于补体激活的抗-A 和抗-B 抗体的作用,植入受者体内的 ABO 血型不合的同种心脏会发生超急排斥反应。ABO 血型不合的心脏移植的研究报道很少见。迄今仅一项研究报道了在 8 例这种移植中有 2 例在移植后分别存活了 12 个月和 26 个月。大多数 ABO 血型不合的心脏移植都是意外进行的。不过,由于新生儿或婴儿的免疫系统不成熟,ABO 血型不合的心脏移植可在新生儿或婴儿中有选择的进行。

一例血型为 O 型的 19 岁男子,由于 Ivemark 综合征(先天的单个心室,位置反向,无脾)导致了严重心力衰竭,在意外地移植了 B 型血型的心脏后尽管其体内一直存在抗-B 抗体,不过患者仍然存活了近 5 年。移植后患者进行了免疫抑制的治疗(已在别处报道),但仍突然死亡。其原因可能是移植后患者长时间未按医嘱继续治疗导致移植血管发生了进行性病变。尸体解剖表明患者没有发生急性体液或细胞排斥。移植后的 44 个月期间,对植入的心脏内膜心肌内皮细胞进行了活检,并测定了移植心脏的内皮细胞中 B 抗原和 H 抗原的表达。

为了评估排斥的等级,观察期间从右心室采集 41 份心内膜心肌活检标本。标本用甲醛固定并用石蜡封固制成切片。17 份均匀分布观察期的标本,应用免疫组化方法评估了内皮细胞 ABH 抗原的表达。用鼠单克隆 IgM 抗-B (clone 3E7; Dako, Glostrup, Denmark) 和鼠单克隆 IgM 抗-H (clone 92FR-A2; Dako) 对连续切片进行了染色。采用改良的 PolyMica 系统(The Binding Site, Birmingham, UK)来显示 B 抗原和 H 抗原。PolyMica 系统是一种基于连续应用 4 个次级抗体的高灵敏的 5 步的放大技术。使用抗-鼠 IgM PolyMica 1 号试剂替代了抗鼠-IgG。在每个确定的区域,通过计数有反应的毛细血管、静脉、动脉来表示阳性 B 抗原或阳性 H 抗原血管的密度。实验检测了形态学上保存完好且垂直切片的心内膜心肌活检标本。以已知 ABH 表型的组织作为阴性和阳性对照。PolyMica 系统灵敏度足够检测这些抗原。所有活检标本,染色显示 B 抗原或 H 抗原的相邻切片都进行了分析,并记录同样的毛细血管的横截面这些抗原所发生的情况。对于显然是同一血管的内皮细胞,不能在同一位置同时确定为 B 抗原和 H 抗原。

实验结果显示了同种移植组织内皮细胞的血型抗原从供者

的 B 型逐渐、完整地转变为受者的 H 抗原的过程。在移植后 14 个月~30 个月的转换期间,B 抗原和 H 抗原共同存在。B 抗原在移植后 11 个月开始下降,较 H 抗原的出现早几个月。然而早在移植后 14 个月就观察到了 H 抗原,H 抗原型的反应性毛细血管在 24 个月左右开始稳定的增加,而在移植后 36 个月到研究末期的第 44 个月未再观察到 B 抗原。

没有证据显示抗-B 浓度与 B 抗原转变为 H 抗原存在关系。移植术后采用血凝素反应测定了 IgG 抗-B 和 IgM 抗-B 的效价,应用 ABO-ELISA 法定量检测了血清中 IgG 抗-B 和 IgM 抗-B。正如先前报道的一样,移植后即刻 IgG 抗-B 和 IgM 抗-B 的浓度低于移植前(设定移植前为 100%)。然而,在第 6 天、第 7 天尽管分别做了 2 次血浆置换,但 IgG 抗-B 浓度仍从第 6 天开始上升。血浆置换是为了从某种程度上降低 IgM 抗-B 的浓度。采用特异的体外免疫吸附术快速降低了 IgG 抗-B 浓度(从 94.6% 降到了 55.8%)和 IgM 抗-B 的浓度(从 88% 降到了 59%),在体外应用免疫吸附术成功治疗首次血管排斥反应后,体内 IgM 抗-B 和 IgG 抗-B 仍然保持在 100% 的水平。在术后 1~2.5 个月, IgM 抗-B 和 IgG 抗-B 浓度开始趋于稳定,并在随后的观察期间,其血清浓度仍保持在稍低或正常水平。

此例心脏移植的受者,通过采用活体组织检测技术的密切监测,发现其移植的 B 型心脏在手术 44 个月后转变成与受者血型一致的 O 型。在移植后 14 个月~36 个月,受者 H 抗原全部替代了供者的 B 抗原。由于应用传统的免疫组化方法可以较早地检测到 B 抗原,而 H 抗原则较难检测,因此实验应用了高灵敏度的 PolyMica 方法。事实上,B 抗原逐渐减少而 H 抗原的出现显示这一技术很适合于抗原的检测。另一心脏移植的病例也报道应用免疫组化法观察移植心脏内膜内皮细胞上的 B 抗原,结果显示 B 型心脏移植后转变为 O 型的心脏。不过,病例观察时间少于 1 年,而且 B 抗原染色程度弱于对照组的心脏组织。

近期的研究结果显示免疫耐受的婴儿进行 ABO 血型不合的心脏移植,移植组织内皮细胞的抗原没有发生任何变化。而本实验不同的观察结果是否是由于免疫系统未成熟的原因还是因实验观察时间过短尚不清楚。不过,在 ABO 血型不合的肾移植中(从 A2 血型肾脏到 O 血型肾脏)类似的研究也有报道,移植肾脏的功能维持了 4 年,但最终由于发生慢性排斥反应而肾功能衰竭,并且在切除的移植肾脏中发现含有大量的 A 抗原阳性细胞,不过没有对 H 抗原的表达进行分析。

本实验报道患者移植组织内皮细胞表达 H 抗原而非 B 抗原可能保护了同种移植组织。患者的 Ivemark 综合征包括无脾和可能由体液免疫介导的损伤。移植后患者移植组织发生血型转换的原因、机制和过程目前仍不十分清楚。

[The Lancet, 2004, 363: 1523; 常州市红十字中心血站

张建伟 闵志军 节译 广州血液中心 陈会友 田兆嵩 校]