

造血干细胞移植中 HLA-DP 不相合对移植物抗宿主病的影响

肖露露¹, 叶欣¹, 郭坤元², 谭恩勋³, 张伟东¹, 郝桂琴¹, 赵阳¹

(1. 广州器官移植配型中心, 广东广州 510095; 2. 第一军医大学珠江医院血液科, 广东广州 510282;

3. 中山大学附属第一医院血液科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨 HLA-DP 座位免疫基因与造血干细胞移植(HSCT)中移植物抗宿主病(GVHD)发生程度的相关性。【方法】采用 PCR-SSP-HLA-DPB1 基因分型方法和 Thomas 分度标准对已知 HLA-A、B、DR 全相同的 12 例同胞(Sibling Donor, SD)、4 例无关供者(Unrelated Donor, UD)和 1 例父亲(Father Donor, FD)捐髓的 HSCT 进行回顾性的调查。【结果】12 例 SD 中 GVHD 0~III^o, HLA-DPB1 不相吻合率约为 4%(1/24), 其中 DP 相同者的受者发生 GVHD 最强达到 II^o。DP 不同者仅为 I^o, 4 例 UD 中 GVHD II^o~IV^o, HLA-DPB1 不相吻合率约为 37%(3/8), 其中 1 例仅有 DP 不相同和 DP 相同受者的 GVHD 均为 II^o; 而 DP 不相同基础上, 1 例 C_w 亦不相同为 III^o, 另 1 例 DR 低分辨率相同但高分辨率不相同(0404:0405)和 DQ 不相同则发生 IV^o。父亲捐髓的受者 GVHD 为 I^o, HLA-DP 为半相合。【结论】17 例造血干细胞移植回顾性分析显示, 在 HLA-A、B、DR 全相同的条件下, SD-HLA-DP 配合与否与 GVHD 之间无相关性, UD-HLA-DP 配合与 GVHD 显著关联; HLA 非全相同的亲缘捐髓和无关捐髓的供受者应做 HLA-DPB1 基因配型以准确预测和预防 GVHD。

关键词: 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 人类白细胞抗原

中图分类号: R392.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)5S-0051-03

近代的造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)中, 免疫抑制性受体的研究进展为防治移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)提供了新的方法, 但是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)对 GVHD 的发生仍然是最密切的免疫性影响因素。国内通常选择 HLA-A、B、DR 位点进行组织配型分析, 对 HLA-DP 在 HSCT 中的免疫应答作用和 GVHD 发生的影响尚未完全明了^[1,2]。我们对 17 例 HSCT 进行了 HLA-DP 与 GVHD 的回顾性关联分析。

1 材料与方 法

1.1 病例选择

筛选近年来临床亲缘和无关供者 HSCT 而且追踪半年以上的病例对作为实验对象, 共 17 对供受者。其中 12 对为同胞供者, 4 对为无关供者, 1 对为父亲捐髓。受者移植后发生 GVHD 的诊断标准由各移植中心参照 Thomas^[3]分度标准诊断。

1.2 标本要求

经 PCR-SSP 确认实验证实 HLA-A、B、DR 低分辨率水平基因全相合的供受者对, 采集术前、术后静脉血样 1 mL; 经 PCR-STR 确认为供者独立植入^[4]。

1.3 HLA-DPB1 分型

采用 PCR-SSP(Sequence Specific Prime)方法^[5], 引物特异性包括: DP-B1*01, 01, 03, 04, 05, 06, 08, 09, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 28, 30, 31, 33, 34, 36, 41, 44, 45, 46, 47, 54, 55, 57, 65, 66, 71, 73, 80, 84, 87; 经美国 Texas Biogene 公司软件进行 HLA-DP 基因分型。

2 结 果

2.1 HLA-DP 基因分型

17 例中同胞(SD)供受者对 HLA-DPB1 错配率约为 4%(1/24), 无关(UD)供受者对 DPB1 错配率约为 37%(3/8), 两者间呈显著性差异($P < 0.05$); HLA-A、B、C_w、DR、DQ、DP 座位基因分型及临床 GVHD 诊断见表 1。

2.2 供受者 HLA-DP 不相同与 HSCT 后 GVHD 的相关性

例 1~12 为 SD-HSCT, 其中 10 例 HLA-A、B、C_w、DR、DQ、DP 全相同供受者对中, 受者移植后 GVHD 0 占 30%(3 例), I^o 占 50%(5 例), II^o 占 20%(2 例), 例 11 为受者接受 C_w、DP 两个位点错配 HSCT, 术后发生 I^o GVHD, 例 8 受者 C_w 错配未发生 GVHD, 经计算, 在 SD-HSCT 中 HLA-DP 与 GVHD 未见相关性($PI = 0.07$)。例 13~16 为 UD-HSCT, 例 14 HLA-A、B、C_w、DR、DQ、DP 全同供者对受者移植后 GVHD II^o; 例 13 C_w & DP 错配和例 15 DPB1 错配 GVHD 均为 III^o; 例 16 为 DR 低分辨一致(04:04)高分辨有差异(0404:0405) & DP、DP 三个位点错配发生了 IV^o GVHD, 在 UD-HSCT 中 GVHD 之间具有相关性($PI = 0.89$)。例 17 父亲捐髓 HLA-DP 为半相合, 受者术后 GVHD I^o。

3 讨 论

HLA-II 类基因包括 HLA-DR, DQ & DP, DP 是在 80 年代采用细胞学(MLR)分型技术被识别的 HLA-II 类中的一个独立遗传的复等位基因座位, 与 DR, DQ 间无显著连锁不平衡(linkage disequilibrium)^[5], 虽然 Odum^[6]早在 1987 年就提出 DP 错配对急性 GVHD 的发生有很重要的诱导作用, 但是 DP 在 B 淋巴细胞表面的表达水平低, 其多态性处在不断识别过程, 其对移植免疫反应中的影响不明确而未被列入组织配型项目^[7,8]。

从表 1 可见, 17 例 HSCT 中 DP 错配率与 GVHD 关联系数呈两种模式。第一种是在 HLA-A、B、DR 全相同 SD-HSCT 中, HLA-DPB1 错配率很低(4%), 仅有 1 例 DP 错配

收稿日期: 2002-07-03

基金项目: 广州市科委重点科研基金资助项目(2000-Z-022-01)

作者简介: 肖露露(1954-), 女, 江西万安人, 主任医师。

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 17 例供受者对 HLA 分型一览表

No.	Relation	-A	-B	Bw	-DR	DRw	DQ	DP	Cw	GVHD
1	SD	2, 2	46, 75	6	12, 12	52	7, 7	1301/ 1301	08CX/ 08	I°
		2, 2	46, 75	6	12, 12	52	7, 7	1301/ 1301	08CX/ 08	
2	SD	11, 24	51, 60	4, 6	9, 12	52, 53	7, 9	0201/ 0301	07/ 1402	II°
		11, 24	51, 60	4, 6	9, 12	52, 53	7, 9	0201/ 0301	1402/ 06	
3	SD	2, 66	62, 75	6	13, 15	51, 52	6, 6	0501/ 0501	03/ 03	I°
		2, 66	62, 75	6	13, 15	51, 52	6, 6	0501/ 0501	03/ 03	
4	SD	30, 32	7, 13	4, 6	7, 8	53	2, 6	0601/ 2201	06/ 07	0
		30, 32	7, 13	4, 6	7, 8	53	2, 6	0601/ 2201	07/ 06	
5	SD	2, 11	46, 75	6	8, 12	52	7, 7	0201/ 0501	0102/ 08	0
		2, 11	46, 75	6	8, 12	52	7, 7	0201/ 0501	0102/ 08	
6	SD	11, 24	44, 62	4, 6	4, 10	53	5, 8	0402/ 0501	04/ 05	II°
		11, 24	44, 62	4, 6	4, 10	53	5, 8	0402/ 0501	04/ 05	
7	SD	2, 30	37, 54	4, 6	4, 4	53	4, 4	0201/ 1301	0102/ 0502	I°
		2, 30	37, 54	4, 6	4, 4	53	4, 4	0201/ 1301	0102/ 0502	
8	SD	203, 11	60, 61	6	4, 9	53	4, 9	0301/ 0501	03/ 03	0
		203, 11	60, 61	6	4, 9	53	4, 9	0301/ 0501	07/ 03	
9	SD	203, 11	13, 46	4, 6	11, 11	52	7, 7	0201/ 0501	0102/ 03	II°
		203, 11	13, 46	4, 6	11, 11	52	7, 7	0201/ 0501	0102/ 03	
10	SD	11, 11	46, 46	6	9, 14	52, 53	5, 9	0501/ 1301	0102/ 0102	0
		11, 11	46, 46	6	9, 14	52, 53	5, 9	0501/ 1301	0102/ 0102	
11	SD	2, 24	38, 46	4, 6	9, 16	51, 53	6, 9	0501/ 0501	0102 / 07	I°
		2, 24	38, 46	4, 6	9, 16	51, 53	6, 9	0501/ 1301	07/ 12	
12	SD	2, 11	60, 60	6	4, 9	53	8, 9	0501/ 0501	03// 03	I°
		2, 11	60, 60	6	4, 9	53	8, 9	0501/ 0501	03/ 03	
13	UD	2, 11	46, 60	6	9, 15	51, 53	6, 9	0501 / 0501	0102/ 0403	III°
		2, 11	46, 60	6	9, 15	51, 53	6, 9	0201 / 0501	0102/ 07GS	
14	UND	11, 33	58, 75	4, 6	12, 17	52	2, 7	1301/ 1301	0302/ 08	II°
		11, 33	58, 75	4, 6	12, 17	52	2, 7	1301/ 1301	0302/ 08	
15	UD	11, 24	13, 75	4, 6	12, 15	51, 52	7, 6	0201/ 2101	03/ 08	III°
		11, 24	13, 75	4, 6	12, 15	51, 52	7, 6	0201/ 0201	03/ 08	
16	UD	2, 2	46, 46	6	404 , 9	53	8, 9	0201/ 1301	0102/ 0102	IV°
		2, 2	46, 46	6	405 , 9	53	7, 9	0201/ 0201	0102/ 0102	
17	FD	11, 33	58, 62	4, 6	4, 17	52, 53	2, 8	0501/ 1301	02/ 03	I°
		11, 33	58, 62	4, 6	4, 17	52, 53	2, 8	0401 / 0501	02/ 03	

注: 黑体为不相同基因

并无加重 GVHD 的程度, 表明由于供受者具有同源的遗传背景导致 DP 基因型相同率高和 DP 错配 GVHD 无相关性。第二种是在 UD-HSCT 中 HLA-DP 错配率 37%, 显著高于 SD 组, 3 例 DP 错配均加重 GVHD 程度; 这表明遗传背景不一致, 即使 HLA-A、B、DR、DQ 相同, 其 HLA-DP 错配机率高, 而且 DP 错配与 GVHD 具有较明显关联。Odum 认为, DP 错配与同胞和无关供者 BMT 后 GVHD 的发生具有诱导作用, 但是本文的调查数据显示, DP 错配与同胞供者 HSCT 后 GVHD 无相关性, DP 错配只在无关供者 BMT 后 GVHD 的发生具有诱导作用。

我们认为, DP 错配是否允许取决于抗原决定簇的差异, 而非等位基因的不同; 或者有的 DP 错配被允许, 有的错配不被允许是存在人种的差异, 有待于做大样本和 43 个 DP 基因的逐个筛选分析^[1]。因此, 在 UD 中进行 HLA-DP 配型对于预测和治疗 GVHD 是必要的。

参考文献:

- [1] Little A M, Marsh S G, Madregal J A. Current methodologies of human leukocyte antigen typing utilized for bone marrow donor selection [J]. *Curr Opin Hematol*. 1988, 5(6): 419.
- [2] Speiser D E, Tiercy J M, Rufer N, et al. High resolution HLA-

matching associated with decreased mortality after unrelated bone marrow transplantation [J]. *Blood* 1996, 86(10): 4455.

[3] Thomas. Bone marrow transplantation [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292: 832.

[4] 肖露露, 郭坤元, 叶欣等. 荧光标记复合扩增短片断重复序列分析骨髓移植植入 [J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22(8): 418.

[5] Erlich H, Bugawan T, Begovich A B *et al*. HLA-DR, DQ and DP typing using PCR amplification and immobilized probes [J]. *Eur J Immunogenet* 1991, 18(1-2): 33.

[6] AL-Dancca R, Loiseau P, Soulie A, *et al*. HLA-DP genotyping in HLA-A, Band DR identical intafamilial bone marrow transplan-

tation [J]. *Leukemia*, 1990, 4(2): 222.

[7] Odum N, Platz P, Jadsoben B K, *et al*. HLA-DP and bone marrow transplantation; DP-incompatibility and severe acute graft versus host disease [J]. *Tissue Antigens* 1987, 30(4): 213.

[8] Rozemuller E H, Van der Zwan A W, Voorter C E, *et al*. DPB1 *8501, a novel DPB1 variant in the US Black population [J]. *Tissue Antigens*, 2000, 56(3): 282.

[9] Blaszczky R, Mohr M, Zimmermann R, *et al*. HLA-DPB1 typing by PCR-SSO reverse dot blot hybridization after group-specific amplification [J]. *Infusionther Transfusionsmed*, 1994, 21(6): 401.

(编辑 黄小廷)

两种藻酸盐印模材料印模准确性的研究

余粤海

(深圳市罗湖区人民医院口腔科, 广东 深圳 518001)

摘要:【目的】比较不同品牌藻酸盐印模材料取模所得的牙模型准确性。【方法】随机选取40例门诊患者,对每一例患者的上下颌采用不同品牌(翡翠和变色龙)的藻酸盐印模材料取牙列的阴模,并用同一种硬质石膏灌制阳模,分别在活体和模型上一一对应地测量颌弓内相对平直区域及颌弓内有转折的区域的径距变量,并对其进行统计学分析。【结果】“变色龙”印模材料获得的模型与活体测量结果间无显著性差异($P > 0.05$),“翡翠”印模材料获得的模型与活体测量结果间部分数据存在显著性差异($P < 0.05$)。【结论】“变色龙”印模材料可获得较准确的牙模型。

关键词: 藻酸盐; 牙科印模材料

中图分类号: R783.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)5S-0053-02

藻酸盐印模材料是口腔科临床常用材料之一,其性能和印模准确性是临床选择的关键。目前定量地研究藻酸盐印模材料准确性的文献仍罕见。本文采用两种常用品牌的藻酸盐印模材料取牙模,通过测量各种指标比较两种印模材料的准确性。

1 材料与方法

1.1 印模材料和灌模石膏的选择

印模材料选用意大利出产的“Litochrom”,商品名“变色龙”,批号“015137232012”;和国产的普通型“翡翠”印模材料,批号“SL1403”;印模材料的调制比例按厂家提供的说明进行。灌制模型的石膏选用日本出产的“SSS”硬质石膏,批号“203283”,调制比例按厂家说明进行。

1.2 病例选择

随机选择1999年9月~2000年9月间在我科就诊的牙列完整的患者40例,男性23人,女性17人,年龄19岁~29岁,平均23.7岁。对每位患者随机选择“变色龙”或“翡翠”印模材料取牙列印模,其中用“变色龙”取22例上颌模型,18例下颌模型;用“翡翠”取18例上颌模型,22例下颌模型。男性用“变色龙”取上颌模型13例,取下颌模型10例;女性用“变色龙”取上颌模型9例,取下颌模型8例;其余用“翡翠”取模。取模后立即用“SSS”硬石膏灌制模型,常温下静置

5 d后进行测量,获得模型数据。活体数据直接在患者口内测出。

1.3 测量指标

X1为1至1的最大近远中径(计测点选牙冠近、远中面接触点,其间最大距离为最大近远中径,下同);X2为3至1和1至3的最大近远中径平均值;X3为1至1的最大近远中径;X4为3至1和1至3的最大近远中径平均值;X5为X1+X3;X6为X2+X4。以铅笔标出各标志点,再以游标卡尺直接测量。每项指标重复测量两次,两次差值控制在0.05 mm以内,取均值。模型数据和活体数据均由同一位医师用一把游标卡尺测得。

1.4 统计方法

用统计分析软件SPSS 10.0对各测量值进行统计处理,对同一患者各测量指标的活体测量数据和模型测量数据采用配对t检验进行检验。

2 结果

2.1 “变色龙”印模材料取模的准确性

以活体测量数据为基础,对同一患者“变色龙”取模后所得的数据进行配对t检验,结果显示(表1):无论上颌还是下颌模型,男性还是女性,X1~X6的模型测量结果与活体测量结果间差异均无显著性($P > 0.05$)。

收稿日期: 2002-07-04

基金项目: 深圳市科技局专项基金资助项目(199806020)

作者简介: 余粤海(1970-),男,广东饶平人,主治医师。