

HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1 单倍型频率的临床意义

陈璐瑶 李杨 张腾腾 鲍晓晶 袁晓妮 李颖 李翎婕 杨天杰 何军

苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液病临床医学研究中心 215006

通信作者:何军,Email:junhe1964@163.com

【摘要】 目的 研究单倍型移植中HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型频率,并探讨其临床意义。**方法** 回顾性分析2012-2017年在苏州大学附属第一医院拟行亲缘HLA单倍型移植的3568个家系,同时采用基因测序(PCR-SBT)和寡核苷酸探针杂交(PCR-SSOP)进行HLA基因分型检测,并进行家系单倍型分析。**结果** 全部3568个家系可分为3种情况:组1为1422个完整家系,组2为1310个仅有患者与一个亲代或子代的家系,组3为836个仅有患者与一个HLA \geq 5/10基因型相同同胞的不完整家系。组1和组2合并统计后建立单倍型总频率表。总频率 \geq 0.1%的单倍型中:A*11:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*11:01-DQB1*03:01、A*02:07-B*51:01-C*14:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03的单倍型频率在组1和组2间差异有统计学意义(P 值分别为0.029、0.033);A*11:01-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*09:01-DQB1*03:03的频率在组1和组3间差异有统计学意义($P=0.035$);A*02:01-B*40:01-C*07:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03的频率在组1和组2、组1和组3间差异均有统计学意义(P 值分别为0.034、0.034);A*24:02-B*13:01-C*03:04-DRB1*12:02-DQB1*03:01的频率在组2和组3间差异有统计学意义($P=0.046$)。**结论** 本研究建立了HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型频率总表,同时列举完整家系单倍型研究中分析基因型相同但单倍型完全不合,却被拟作为潜在供者移植的临床病例。家系不完整的供受者可通过本表进行单倍型分析,结合家系中其他成员HLA分型检测结果,为选择最佳供者及检索非血缘供者提供参考。

【关键词】 人类白细胞抗原; 单倍型频率; 家系分析; 单倍体移植

基金项目: 国家自然科学基金(81671549);江苏省医学创新团队与领军人才项目(CXTDB2017009);江苏省社会发展重点项目临床前沿技术(BE2019656)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.011

Clinical significance of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 haplotype gene frequencies

Chen Luyao, Li Yang, Zhang Tengting, Bao Xiaojing, Yuan Xiaoni, Li Ying, Li Lingjie, Yang Tianjie, He Jun
Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
Corresponding author: He Jun, Email: junhe1964@163.com

【Abstract】 Objective To analyze family-based haplotype frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 genes and their clinical significance. **Methods** The data of HLA genotyping in 3568 families undergoing related haploidentical transplantation between 2012 and 2017 at the First Affiliated Hospital of Soochow University were retrospectively evaluated. The HLA genotyping was performed by PCR amplification with sequence-based typing (PCR-SBT) and sequence-specific oligonucleotide probe (PCR-SSOP) methods. The family genetic analysis and haplotype frequencies were also investigated. **Results** All the families were divided into 3 groups, including group1 of 1422 entire families; group2 of 1310 patients and either of their parents or one of their children; group3 of 836 patients and their HLA \geq 5/10 matched sibling donors. In the haplotypes with frequencies greater than 0.1% in group1 + group2, the frequency of A*11:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*11:01-DQB1*03:01, A*02:07-B*51:01-C*14:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03 were significantly different between group1 and group2 ($P=0.029, 0.033$). The frequency of A*11:01-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*09:01-DQB1*03:03 was significantly different between group1 and group3 ($P=0.035$). The frequency of A*02:01-B*40:01-C*07:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03 was significantly different between group1 and group2 ($P=0.034$), or group1 and group3 ($P=0.034$). The frequency of A*24:02-B*13:01-C*03:04-DRB1*12:02-DQB1*03:01 was

significantly different between group2 and group3 ($P=0.046$). **Conclusion** In this study, we summarize the prevalence of haplotype frequencies in terms of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and-DQB1. Based on the database of family haplotype analysis, patients and donor candidates are sorted with matched HLA genotype while unmatched HLA haplotype. Even in patients without entire family information, HLA haplotype analysis assists in choosing the optimal related or unrelated donors.

【Key words】 HLA; Haplotype frequency; Family genetic analysis; Hematopoietic transplantation

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81671549); Jiangsu Province Medical Innovation Team (CXTDB2017009); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2019656)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.011

在选择异基因造血干细胞移植(HSCT)潜在供者时,同胞之间HLA全相合率为25%,在中华骨髓库中找到HLA全相合造血干细胞的概率为1/10万~1/5万^[1],因此越来越多的移植中心选择父母、同胞、子女、甚至旁系(如表、堂兄妹)供者进行单倍型移植。美国组织相容性和免疫遗传学委员会(ASHI委员会)要求HLA基因分型报告须进行家系单倍型分析并备注说明^[2]。由于HLA各位点的等位基因存在不同的多态性频率及显著的连锁不平衡现象^[3],故在家系完整的情况下,患者和供者存在相同的1条单倍型,才是遗传学上定义的单倍型相合。但目前国内很多移植中心在家系不完整的情况下,即认为HLA-5/10基因型相同就是单倍体相合,选择了HLA-5/10相合的亲缘供者进行单倍型移植^[4]。本研究我们通过编制3 568个家系的单倍型频率表,旨在提示临床移植中心,在家系不完整、无法明确患者和潜在供者是否存在1条单倍型相合时,如何运用完整家系单倍型频率表对于不完整家系进行单倍型分析,从而为临床选择到更可能为真正1条单倍型相合的潜在亲缘供者进行移植提供帮助,也为今后在研究亲缘、无关供者全相合移植与单倍型移植预后的差异性中,考虑HLA-5/10真正的单倍型相合与基因型相同是否对移植预后有影响,是否可以使用单倍型分析选择最佳供者及检索非血缘供者提供实验依据。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析2012年1月至2017年12月在苏州大学附属第一医院准备进行亲缘HLA单倍型移植的3 568个家系。全部3 568个家系可分为3种情况:组1:完整家系,将一个家系中父亲两条单倍型命名为a、b,母亲两条单倍型命名为c、d,a、b、c、d 4条单倍型均出现且明确,既可以是父亲+母亲明确的a、b、c、d,也可是几个同胞明确的a、b、

c、d;组2:家系中仅有患者与一个亲代(父亲或母亲)或子代供者,仅能明确供患者相合的1条单倍型;组3:不完整家系,仅有患者与一个HLA \geq 5/10基因型相同的同胞,不能明确单倍型,仅将基因型相同的1条HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1考虑为“单倍型相合”。

2. 实验方法及过程:遵循实验室SOP文件,使用TANBead基因组DNA抽提试剂盒,对3 568个家系的10 704份外周血样本抽提DNA,同时采用基因测序(PCR-SBT)和寡核苷酸探针杂交(PCR-SSOP)方法进行HLA基因分型检测。SBT方法:使用美国Abbott公司的SBT测序试剂或美国Onelambda公司的Score-SBT测序试剂对HLA-A、-B、-C位点2、3、4号外显子,HLA-DRB1位点2号外显子,HLA-DQB1位点2、3号外显子进行扩增,并在ABI 3730/3730XL基因测序仪上进行测序,通过Assign软件进行数据分析。SSOP方法:使用美国Onelambda公司的HD-SSOP/SSOP试剂对HLA-A、-B、-C、-DQB1位点2、3号外显子,HLA-DRB1位点2号外显子进行扩增,Luminex200液相芯片仪上读取数据,检测结果通过Fusion软件进行数据处理与分析。在必要情况下采用单个等位基因扩增引物(Group Specific Primer)、增加其他外显子的检测等来进一步区分等位基因组合。

3. 统计学处理:采用Arlequin 5.3软件^[5]统计各组HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型频率。采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,单倍型频率的组间比较采用连续校正的卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、建立HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型频率表

在完整家系(组1)中得到2 470种HLA-A、-B、

-C、-DRB1、-DQB1单倍型,频率为4.83%→0.02%;其中频率≥1%的7种单倍型依次为:A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02(5.06%)、A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*09:01-DQB1*03:03(3.32%)、A*33:03-B*58:01-C*03:02-DRB1*03:01-DQB1*02:01(2.94%)、A*33:03-B*58:01-C*03:02-DRB1*13:02-DQB1*06:09(1.37%)、A*11:01-B*15:02-C*08:01:01G-DRB1*12:02-DQB1*03:01(1.06%)、A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*08:03-DQB1*06:01(1.01%)、A*33:03-B*44:03-C*14:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04(1.01%)。患者与一个亲代或子代的家系(组2)中得到782种单倍型,频率为6.03%→0.08%;不完整家系(组3)中得到528种“单倍型”,频率为6.46%→0.12%。将组1和组2的单倍型合并统计,得到2831种HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型,频率为5.06%→0.01%,其中频率≥0.1%的单倍型有140种。单倍型频率表详见https://pan.baidu.com/s/1atIPDX40H1_eKk0LMwQxZA。

二、在完整和不完整家系中研究HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型的频率差异性

1. 总频率≥0.1%的常见单倍型频率差异比较:在单倍型频率表总排序为第28名第2行(28-2)的单倍型A*11:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*11:01-DQB1*03:01,总排序为31-15的单倍型A*02:07-B*51:01-C*14:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03的频率在组1和组2间差异有统计学意义(P 值分别为0.029、0.033);总排序为14的单倍型A*11:01-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*09:01-DQB1*03:03的频率在组1和组3间差异有统计学意义($P=0.035$);总排序为34-4的单倍型A*02:01-B*40:01-C*07:02-

DRB1*09:01-DQB1*03:03的频率在组1和组2、组1和组3间差异均有统计学意义(P 值分别为0.034、0.034)。总排序为15-2的单倍型A*24:02-B*13:01-C*03:04-DRB1*12:02-DQB1*03:01的频率在组2和组3间差异有统计学意义($P=0.046$)。另有一些单倍型在组2和组3中并未见,包括7种单倍型在组2中未见,34种在组3中未见,11种在组2、组3中均未见。提示在家系不完整的情况下应尽量动员家庭成员进行HLA基因分型检测以便进行单倍型分析。

2. 总频率<0.1%的单倍型频率差异比较:A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*03:01-DQB1*02:01、A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*07:01-DQB1*02:02的频率在组1和组2间差异有统计学意义(P 值分别为0.003、0.025)。A*11:01-B*27:04-C*12:02-DRB1*12:02-DQB1*03:01、A*11:01-B*40:01-C*07:02-DRB1*08:09-DQB1*04:02的频率在组1和组3间差异有统计学意义(P 值分别为0.013、0.013)。将组1和组2合并后,发现A*24:02-B*40:06-C*08:01:01G-DRB1*15:01-DQB1*06:02单倍型频率与组3相比差异有统计学意义($P=0.014$)。表1为总频率<0.1%且在完整和不完整家系中差异有统计学意义的HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型汇总,这些总频率<0.1%的单倍型,在组2或组3中的频率较高(0.12%~0.36%)。故在家系不完整情况下,供受者HLA≥5/10相合,但他们的单倍型有可能不合。

三、在完整、不完整家系中研究HLA基因型、单倍型之间的关系及临床意义

有47个家系中患者与亲代或子代HLA-10/10基因型相同,但这些供患者之间从遗传学上仅是

表1 总频率<0.1且在完整和不完整家系中差异有统计学意义的HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1单倍型汇总

单倍型	组1+组2 (n=6998)		组1 (n=5688)		组2 (n=1310)		组3 (n=836)
	频率	排序	频率	排序	频率	排序	频率
A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0.07%	36	0.02%	37	0.15% ^a	14	None
A*02:07-B*46:01-C*01:02:01G-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0.06%	37	0.02%	37	0.15% ^a	15	0.12%
A*11:01-B*27:04-C*12:02-DRB1*12:02-DQB1*03:01	0.03%	39	0.04%	36	None		0.36% ^a
A*11:01-B*40:01-C*07:02-DRB1*08:09-DQB1*04:02	0.06%	37	0.04%	36	0.15%	16	0.36% ^a
A*24:02-B*40:06-C*08:01:01G-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0.04%	38	0.05%	35	None		0.36% ^b

注:组1:完整家系,将一个家系中父亲两条单倍型命名为a、b,母亲两条单倍型命名为c、d,a、b、c、d 4条单倍型均出现且明确;组2:家系中仅有患者与一个亲代(父亲或母亲)或子代供者,仅能明确供患者相合的1条单倍型;组3:不完整家系,仅有患者与一个HLA≥5/10基因型相同的同胞,不能明确单倍型,仅将基因型相同的1条HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1考虑为1条“单倍型”;None:单倍型未见。与组1比较,^a $P<0.05$;与组1+组2比较,^b $P<0.05$

1 条单倍型相合,在家系完整的情况下能明确家系单倍型的有 25 个家系。典型病例:某患者与母亲 HLA-10/10 基因型相同,但单倍型分析显示,因患者父、母亲具有相同的 1 条单倍型 A*02:07-B*46:01-C*01:02-DRB1*09:01-DQB1*03:03,且频率高,父亲把这条高频率的单倍型遗传给患者,造成患者与母亲 HLA-10/10 基因型相同,但仍然应为异基因单倍型 HSCT(表 2)。

有 14 个家系 HLA-5/10、甚至是 HLA-7/10 基因型相同的同胞供者,在完整家系单倍型的情况下,分析证实患者与潜在供者并不是 1 条单倍型相合,而是单倍型不相合。典型病例:患者与同胞哥哥 HLA-5/10 基因型相同,但经完整家系单倍型分析后证实患者与同胞哥哥单倍型不相合,提示其同胞哥哥不宜作为单倍型供者(表 3)。

表 2 HLA-10/10 基因型相同供患者的家系单倍型分析

家系成员	单倍型	HLA 分型结果				
		A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
患者	a	02:07	46:01	01:02	09:01:02	03:03:02
	c	02:01	46:01	01:02	08:03:02	06:01:01
母亲	c	02:01	46:01	01:02	08:03:02	06:01:01
	d	02:07	46:01	01:02	09:01:02	03:03:02
父亲	a	02:07	46:01	01:02	09:01:02	03:03:02
	b	30:01:01	13:02	06:02	07:01:01	02:02

表 3 HLA-5/10 基因型相合同胞兄弟的家系单倍型分析

家系成员	单倍型	HLA 分型结果				
		A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
患者	a	11:01:01	59:01	01:02	12:01:01	03:01:01
	c	33:03:01	<u>58:01</u>	<u>03:02</u>	<u>03:01</u>	<u>02:01:01</u>
哥哥	b	02:01	<u>58:01</u>	<u>03:02</u>	<u>03:01</u>	<u>02:01:01</u>
	d	11:01:01	15:17	07:01	13:02:01	06:04:01
父亲	a	11:01:01	59:01	01:02	12:01:01	03:01:01
	b	02:01	58:01	03:02	03:01	02:01:01
母亲	c	33:03:01	58:01	03:02	03:01	02:01:01
	d	11:01:01	15:17	07:01	13:02:01	06:04:01

注:下划线示单倍型不同的等位基因

讨 论

本研究中,1 422 个完整家系中有 14 例患者与同胞是 HLA-5/10 基因型相同但是 HLA 单倍型不相合,对这些家系进行 HLA 基因型和单倍型分析后发现往往存在以下原因:①父亲、母亲中有相同的 1 条 HLA 连锁单倍体,且一方或双方为纯合子为多数;

②患者与父亲或母亲 HLA 基因型 $\geq 5/10$ 相同,且 HLA 连锁单倍体频率低。故当家系不完整时,患者与同胞出现基因型相同,有 1/2 的概率为单倍型相合,1/2 的概率仅仅是基因型相同。本研究中频率总排序前 20 的单倍型,有 17 种在中华骨髓库无关供者单倍型理论频率表^[6]中排序前 20,并且前 7 种单倍型完全相同(顺序有差异)。但本研究中总频率 $\geq 0.1\%$ 的常见 HLA 等位基因的单倍型在完整家系与不完整家系单倍型频率两者间差异有统计学意义;另有总频率 $< 0.1\%$,且经查阅相关文献^[7-12]暂未有提及的单倍型,在不完整家系中频率却较高。因此,只有在家系完整的情况下才能明确供受者是否 HLA 单倍型相合,而在家系不完整情况下,若当患者和潜在供者出现“看似相合的单倍型”时,如为本研究中差异有统计学意义的这些单倍型、或无法进行单倍型分析时,可参考本研究单倍型频率表的数据,并进行家庭中其他成员 HLA 分型检测,才能确保受者真正接受了 1 条 HLA 单倍型相合的移植。

2014 年于嗣俭等^[13]研究发现亲缘 HLA 不相合供者与无关 HLA 全相合供者 HSCT 对血液肿瘤患者具有同等的疗效和安全性。2015 年国内多中心前瞻性研究发现,对于第一次缓解期的中高危急性髓系白血病,亲缘单倍型移植与同胞全相合移植疗效相近^[14]。随后 2016 年卢岳等^[15]发现单倍型移植治疗重型再生障碍性贫血总生存率较高,疗效与无关全相合移植相近,但另有一些研究表明单倍型移植与亲缘同胞全相合移植的预后和无关全相合移植的预后存在差异^[16-17]。本研究提示:在亲缘单倍型移植或者是同胞全相合移植时,若家系不完整,只能提示供患者 HLA-5/10 或 HLA-10/10 基因型相同,而不能明确供患者 HLA-5/10 或 HLA 单倍型全相合,故在单倍型移植预后因素分析时,把 HLA-5/10 基因型与 \geq HLA-5/10 相同进行分组并不科学。本研究结合课题组前期研究^[18]均表明在单倍型移植预后因素分析中应该在 \geq HLA-5/10 基因型相同的基础上增加单倍型分析,进而在研究亲缘、无关供者全相合移植与单倍型移植预后时考虑 HLA-5/10 真正的单倍型相合与基因型相同对移植预后是否造成影响,也有可能是导致预后存在差异的原因。本中心后续的系列研究重点将在 HLA $\geq 5/10$ 基因型和单倍型均相合、基因型和单倍型不相合、基因型和单倍型均相合的基础上进一步分析 HLA $\geq 5-6/10$ 、HLA $\geq 7-8/10$ 、HLA $\geq 9-10/10$ 各位点错配对移植预后的影响。

国内外很多移植中心在选择真正单倍型供者时,还进行非遗传性父本抗原单倍型(none inherited paternal antigen haplotype, NIPA haplotype)或非遗传性母本抗原错配单倍型(none inherited maternal antigen haplotype, NIMA haplotype)分析,即在单倍型移植中,错配的单倍型可源于父亲或母亲。Huo等^[19]报道了NIMA单倍型错配的同胞供者aGVHD发生率更低。因此,在本中心发放HLA基因分型报告单时进行家系单倍型分析,同时还可结合父亲和母亲HLA基因分型,明确患者与供者错配的单倍型是父源或母源,更有利于单倍体相合同胞供者的选择,但NIMA和NIPA的分析是要基于父母HLA基因型明确的完整家系中进行分析。

除了在不完整家系中可以使用完整家系单倍型频率表进行单倍型分析,从而选择到高频且真正1条单倍体相合的亲缘供者外,完整家系单倍型频率表还可运用到无关供者的检索中。当临床医师在单倍型亲缘供者或在中华骨髓库无关供者两者进行选择时,首先可将患者的HLA基因型在家系完整单倍型频率表中检索,若患者HLA存在的单倍型频率越高,则找到基因型全相合无关供者的机会更大;若单倍型频率低甚至未出现,则患者找到无关全相合供者的可能较低。由于HLA等位基因存在高度连锁不平衡性,故采用单倍型检索可以缩短等待移植的时间,对于单倍型频率低的患者可以选择亲缘单倍型移植。另外当临床医师在中华骨髓库检索无关供者时,若供者的入库分型只有中低分辨结果,或只有HLA-A、-B、-DRB1位点的分型结果,患者的连锁单倍型频率越高,则患者更有机会找到高分辨基因分型全相合的无关供者。

参考文献

- [1] 赵桐茂,洪俊岭,刘静湖,等.在中华骨髓库找到HLA匹配无关供者的概率[J].中国输血杂志,2013,26(6):506-510.
- [2] Standards for Accredited Laboratories American Society for Histocompatibility and Immunogenetics [S]. 2017 Revised Standards approved by the ASHI Board of Directors, Approved by CMS: January 11, 2018; Guidance Final Version November 2017.
- [3] Sánchez- Velasco P, Karadsheh NS, García- Martín A, et al. Molecular analysis of HLA allelic frequencies and haplotypes in Jordanians and comparison with other related populations [J]. Hum Immunol, 2001, 62(9):901-909. DOI: 10.1016/s0198-8859(01)00289-0.
- [4] 张曦,李忠俊,陈幸华. HLA单体型相合造血干细胞移植现状[J].中国输血杂志,2010,23(12):1001-1003.
- [5] 刘悦越,贾双双,袁娟丽,等.基于Arlequin软件的HLA单倍型分析研究[J].检验医学与临床,2016,13(13):1752-1754. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.004.
- [6] Zhou XY, Zhu FM, Li JP, et al. High-Resolution Analyses of Human Leukocyte Antigens Allele and Haplotype Frequencies Based on 169,995 Volunteers from the China Bone Marrow Donor Registry Program [J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0139485. DOI: 10.1371/journal.pone.0139485.
- [7] In JW, Roh EY, Oh S, et al. Allele and Haplotype Frequencies of Human Leukocyte Antigen-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 From Sequence-Based DNA Typing Data in Koreans [J]. Ann Lab Med, 2015, 35(4):429-435. DOI: 10.3343/alm.2015.35.4.429.
- [8] Hei AL, Li W, Deng ZH, et al. Analysis of high-resolution HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQB1 alleles and haplotypes in 718 Chinese marrow donors based on donor-recipient confirmatory typings [J]. Int J Immunogenet, 2009, 36(5):275-282. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2009.00866.x.
- [9] Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, et al. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China [J]. Tissue Antigens, 2007, 70(6):455-463. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00932.x.
- [10] Hoa BK, Hang NT, Kashiwase K, et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam [J]. Tissue Antigens, 2008, 71(2):127-134. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00982.x.
- [11] 潘猛,赵星,潘琴琴,等.3238名江苏汉族造血干细胞捐献者HLA-A、B、DRB1位点高分辨基因分型结果的研究[J].中华血液学杂志,2012,33(2):94-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.006.
- [12] 黑爱莲,李伟,刘娜,等.中华骨髓库造血干细胞捐献志愿者HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1高分辨单体型频率初步分析[J].中国输血杂志,2009,22(5):363-367.
- [13] 于嗣俭,戴敏,孙竞,等.亲缘HLA不相合与无关HLA全相合供者造血干细胞移植治疗血液肿瘤疗效比较[J].中华血液学杂志,2014,35(9):826-830. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.09.009.
- [14] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. Blood, 2015, 125(25):3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [15] 卢岳,吴彤,曹星玉,等.亲缘半相合与无关供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较[J].中华血液学杂志,2016,37(1):35-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.007.
- [16] 王新有,江明,曲建华,等.亲缘HLA单倍体相合与同胞HLA全相合外周血造血干细胞移植术后患者间质性肺炎的发生及疗效比较[J].中华血液学杂志,2016,37(6):458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.003.
- [17] 胡晓慧,周洁,周海侠,等.同胞全相合、无关供体全相合及亲缘间单倍型异基因造血干细胞移植治疗伴有费城染色体急性淋巴细胞白血病:疗效和安全性[J].中国组织工程研究,2017,21(25):4044-4049. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.25.018.
- [18] 朱文娟,何军,鲍晓晶,等.在家系完整的单倍体联合第三方脐血移植中研究供受者HLA单倍型和等位基因错配对移植后的影响[J].中华血液学杂志,2016,37(7):591-596. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.010.
- [19] Huo MR, Xu LP, Li D, et al. The effect of HLA disparity on clinical outcome after HLA- haploidentical blood and marrow transplantation [J]. Clin Transplant, 2012, 26(2):284-291. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01499.x.

(收稿日期:2019-08-07)

(本文编辑:刘爽)