

# 供者特异性HLA抗体对单倍体相合造血干细胞植入的影响

张荣莉 郑晓辉 周卢琨 张樱 陈书连 杨栋林 姜尔烈  
魏嘉璘 黄勇 马巧玲 翟卫华 冯四洲 韩明哲 何祎

**【摘要】** 目的 探讨单倍体相合造血干细胞移植中HLA供者特异性抗体(DSA)对干细胞植入的影响以及处理方法。方法 采用免疫磁珠液相芯片技术,对2016年6月至2017年5月拟行单倍体相合造血干细胞移植患者进行HLA抗体及DSA的检测,对已完成移植患者进行DSA与植入失败相关性分析,检测移植前后DSA水平,探索针对DSA的处理方法。结果 共检测了92例拟行单倍体相合造血干细胞移植患者的HLA抗体,其中16例(17.4%)存在HLA抗体,6例(6.5%)DSA阳性。在常规清髓性预处理单倍体相合移植中,26例DSA阴性患者中有24例成功植入,仅有2例发生植入失败,而采用常规预处理的4例DSA阳性患者中仅有1例成功植入,其余3例发生植入失败,二组患者植入率差异有统计学意义[92.3%(24/26)对25.0%(1/4), $\chi^2 = 8.433, P = 0.004$ ]。多因素分析显示,DSA是影响供者干细胞植入的唯一因素[OR = 12.0(95% CI 1.39 ~ 103.5),  $P = 0.024$ ]。6例DSA阳性的患者中,4例次在移植时采取了针对DSA的措施,均获得供者干细胞顺利植入,其中3例HLA-I类DSA阳性患者(首次移植2例、二次移植1例)在输入供者干细胞之前输入供者血小板,另1例HLA-I、HLA-II类DSA并存患者在二次移植时更换供者并给予全身放疗、利妥昔单抗及供者血小板输注。结论 DSA是导致单倍体相合造血干细胞植入失败的关键因素,移植前应进行常规检查,DSA阳性患者应选用DSA阴性供者;无合适供者时,应采取适当措施降低DSA水平以促进干细胞植入。

**【关键词】** 供者特异性抗体; 单倍体相合造血干细胞移植; 植入失败; 供者血小板输入

**基金项目:** 国家自然科学基金(81670171、81500134); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CAMS-I2M)

**Effects of preexisting donor-specific HLA antibodies for graft failure in un-manipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation** Zhang Rongli, Zheng Xiaohui, Zhou Lukun, Zhang Ying, Chen Shulian, Yang Donglin, Jiang Erlie, Wei Jialin, Huang Yong, Ma Qiaoling, Zhai Weihua, Feng Sizhou, Han Mingzhe, He Yi. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: He Yi, Email: heyi@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of donor-specific HLA antibodies(DSA) for graft failure in un-manipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation(haplo-HSCT) and the feasible treatment for DSA. **Methods** HLA antibodies were examined using the Luminex-based single Ag assay for 92 patients who were going on haplo-SCT and the correlations of graft failure and DSA among the patients who had finished SCT were analyzed. **Results** Of the total 92 patients who were going on haplo-HSCT, sixteen (17.4%) patients were HLA Ab-positive, including six (6.5%) patients with antibodies corresponding to donor HLA Ags (DSA-positive). Among the patients who had finished the haplo-HSCT with conventional myeloablative conditioning regimen, the engraftment rate was significantly higher in DSA (-) patients than that in DSA (+) patients [92.3% (24/26) vs 25.0%(1/4),  $\chi^2 = 8.433, P = 0.004$ ] and DSA was the only factor relevant with graft failure in multiple-factor analysis [OR = 12.0(95% CI 1.39-103.5),  $P = 0.024$ ]. Strategies to decrease antibody levels were taken for 4 patients, two were their first

transplantations, and the other two patients were their second haplo-HSCT. Three of the four patients were HLA-I-DSA positive and had gained donor engraftment by means of donor platelet transfusions to decreased the level of DSA, the fourth patient with both HLA-I and HLA-II DSA also gained engraftment with the treatments of TBI, rituximab and donor platelet transfusion. **Conclusion** DSA is one of the key factors of graft failure in haplo-HSCT. Donors should be selected on the basis of an evaluation of HLA antibodies before transplantation. If haplo-HSCT from donors with DSA must be performed, then recipients should be treated for DSA to improve the chances of successful engraftment.

**【Key words】** Donor specific antibody; Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Graft failure; Donor platelet transfusions

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81670171, 81500134); CAMS Initiative for Innovative Medicine(CAMS-I2M)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗恶性血液病及骨髓衰竭性疾病的重要方法,但是找到HLA全相合同胞供者的概率仅为25%,找到HLA相合的无关供者的概率更低<sup>[1]</sup>,近年单倍体相合供者越来越多地成为替代供者来源。然而单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)的10%~20%原发性植入失败发生率仍是威胁患者生命的严峻问题<sup>[2-3]</sup>。在实体器官移植中,HLA不合及受者体内存在的抗供者HLA位点的供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)是植入失败及移植物失功的重要原因<sup>[4-5]</sup>。新近研究提示,在allo-HSCT中,DSA在造血干细胞的植入中也有重要作用<sup>[6-9]</sup>。在haplo-HSCT中,DSA阳性患者植入率明显低于DSA阴性患者(61.9%对94.4%),而且DSA抗体强度与植入失败和移植相关死亡呈正相关<sup>[10-12]</sup>。因此,DSA是haplo-HSCT和不全相合造血干细胞移植选择供者需要考虑的重要因素。本研究总结分析我中心haplo-HSCT患者HLA抗体/DSA检测结果及供者干细胞植入情况,探讨DSA对植入的影响及针对DSA的处理方法。

### 病例与方法

1. 患者资料:2016年6月至2017年5月,我中心拟行haplo-HSCT患者92例,采用以测序为基础的SBT法及IMGT/HLA数据库,使用美国Invitrogen公司HLA基因分型试剂盒,对供患者进行HLA高分辨检测,包括HLA-A、B、C、DRB1、DQB1共10个位点。

2. 免疫磁珠液相芯片技术检测HLA抗体:此技术将流式细胞术和免疫荧光标记技术相结合<sup>[11]</sup>,具有高敏感性、高特异性、高通量、快速和准确等优点。以平均荧光强度(MFI)表示抗体表达水平,MFI<500为阴性,500~2000为弱阳性,2000~10000为阳性,>10000为强阳性。

3. 移植方案:急性髓系白血病(AML)、骨髓增殖性疾病患者预处理方案:白消安(Bu)  $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ;环磷酰胺(CTX)  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ ;氟达拉滨(Flu)  $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ;阿糖胞苷(Ara-C)  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ;抗胸腺细胞球蛋白(ATG)  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。急性淋巴细胞白血病(ALL)患者以全身放疗(TBI,总剂量为10 Gy,分3 d)代替Bu。部分患者因心脏贮备功能差,在预处理中去除CTX,Flu总量增至  $150 \text{ mg/m}^2$ 。再生障碍性贫血(AA)患者的预处理方案:CTX总量  $150 \text{ mg/kg}$ ,分4 d输入;Flu  $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ ;ATG  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。

移植物抗宿主病(GVHD)的预防采用环孢素A+短疗程甲氨蝶呤+霉酚酸酯的方案。根据供受者血型及供者意愿确定干细胞来源(骨髓+外周血造血干细胞、单纯外周血造血干细胞)。

4. 供者干细胞植入监测:中性粒细胞植入:ANC  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续3 d;血小板植入:脱离血小板输注情况下PLT  $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d。+14、+28、+42、+60、+90 d行骨髓穿刺,采用短串联重复法(STR)检测患者骨髓的嵌合率,供者占97%及以上为完全嵌合。供受者性别不合者,同时采用FISH方法检测X/Y染色体比例。

5. 统计学处理:采用SPSS 21.0进行数据处理。各组间植入率的比较采用似然比检验;采用Logistic回归分析影响供者细胞植入的相关因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者HLA抗体检测结果、干细胞植入情况及相关因素分析:92例患者中,16例(17.4%)在移植前检出群体反应性抗体(PRA)阳性,其中DSA阳性6例(6.5%),非供者特异性抗体(non-DSA)阳性10例。92例患者中,32例行haplo-HSCT,其中DSA阴

性26例(PRA阴性25例、non-DSA阳性1例), DSA阳性6例。

26例DSA阴性患者的中位年龄为21(4~53)岁,其中女性11例(42.3%),原发病:AML 8例, ALL 4例,骨髓增生异常综合征(MDS) 5例,AA 5例,慢性髓性白血病(CML)1例,慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1例,其他疾病2例。13例(50%)移植时原发病处于缓解状态。供受者关系:子女供父母5例,父母供子女14例,同胞供者7例。干细胞来源:外周血16例,骨髓+外周血10例;输入的单个核细胞中位数为8.65(6.89~17.20)×10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup>细胞中位数为3.61(2.02~11.03)×10<sup>6</sup>/kg。26例DSA阴性患者中,2例患者发生原发性植入失败,24例(92.3%)患者获得供者细胞植入,中性粒细胞植入中位时间为12(10~22)d;血小板植入的中位时间为17(10~210)d。6例DSA阳性患者中4例采用常规清髓性预处理进行haplo-HSCT,3例发生原发性植入失败,植入率低于DSA阴性组[25.0%(1/4)对92.3%(24/26), $\chi^2 = 8.433, P = 0.004$ ]。多因素分析结果显示,DSA是影响植入的唯一因素[OR = 12.0(95% CI 1.39~103.5), P = 0.024],与供受者性别、年龄、HLA相合程度、血型相合程度、疾病状态、干细胞来源、回输干细胞数量等因素无关。

2. DSA阳性患者移植情况:本研究中6例DSA阳性患者的移植情况见表1。例1、2、3、4在首次移植中仅采用常规清髓性预处理,只有例3获得供者细胞植入,其余3例患者均发生原发性植入失败。其后进行移植的例5、6的DSA是针对供者HLA- I类抗原的抗体,在移植时采用了降低DSA的措施(常规清髓性预处理后及回输供者干细胞之前输入供者单采血小板1~2个治疗量并增加输入供者单个核细胞的数量),这2例患者均获得供者细胞

植入。

首次移植发生原发性植入失败的3例患者中,例4以支持治疗维持,例1、2进行了二次移植并在二次移植时采用了针对DSA的措施。例1与首次移植的供者(其子)HLA 5个位点不合,并且针对这5个位点均有特异性抗体(4个强阳性,1个弱阳性)。患者未查到HLA相合的无关供者,经比较,患者与其弟弟的HLA位点5/10相合,对其中不合5个位点中的3个呈DSA阳性(1个弱阳性,2个强阳性),故采用患者弟弟作为二次haplo-HSCT的供者。由于该患者DSA既有HLA- I类抗体也有HLA- II类抗体,而且该患者进行第一次清髓性预处理移植后发生原发性植入失败,血小板计数始终低于20×10<sup>9</sup>/L,同时合并血小板无效输注,故在二次移植中,针对DSA的措施中未包括血浆置换,预处理中以TBI(10 Gy)代替Bu、应用利妥昔单抗375 mg/m<sup>2</sup> 1次、联合CTX和Ara-C,并在回输供者干细胞之前输入供者单采血小板2个治疗量。例2无其他合适供者,二次移植仍选择其父亲作为供者,由于例2的DSA是针对供者HLA- I类抗原的抗体,故在二次移植时,采取了输入供者血小板的措施。例1、2的二次移植均获得供者细胞植入。例2在二次移植后合并严重GVHD并进行抗巨细胞病毒血症的治疗,未能脱离血小板输注,移植后2个月死于严重肺炎,其他5例患者仍在随访中。

3. 造血干细胞移植前后患者DSA水平的动态监测:DSA阳性的6例移植患者有4例(例1、2、5、6)监测了移植前后DSA水平的变化。例1、2在二次移植及例5、6在首次移植过程中的DSA水平见表2。例1的HLA- I和HLA- II的DSA均为强阳性,例5的HLA- I类DSA呈强阳性,例2、6的HLA- I类DSA呈弱阳性。例1、5在回输干细胞前检测

表1 供者特异性抗体(DSA)阳性患者基本情况及首次造血干细胞移植结果

例号	性别	年龄(岁)	原发病	疾病状态	供受者关系	供者年龄(岁)	HLA位点不合数	供受者血型	干细胞来源	MNC(×10 <sup>8</sup> /kg)	CD34 <sup>+</sup> 细胞(×10 <sup>6</sup> /kg)	DSA干预	植入
1	女	46	MDS(RAEB-II)	CR	子女母	20	5	A-A	PB	8.0	3.2	无	否
2	男	26	MDS(RAEB-I)	NR	父供子	53	3	O-O	PB+BM	7.99	7.66	无	否
3	女	9	MDS(RCC)	NR	父供子	34	5	B-B	PB+BM	10.04	4.94	无	是
4	男	18	SAA	NR	父供子	45	5	B-B	PB	8	2.48	无	否
5	男	28	MDS(RAEB-II)	CR	同胞兄弟	26	3	A-A	PB+BM	9.96	7.20	有	是
6	男	45	MDS(RAEB-II)伴PNH克隆	NR	子女父	24	5	B-B	PB+BM	9.09	7.79	有	是

注:MDS:骨髓增生异常综合征;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;RCC:难治性血细胞减少;SAA:重型再生障碍性贫血;CR:完全缓解;NR:未缓解;PB:外周血;BM:骨髓;MNC:单个核细胞



表2 采取针对供者特异性抗体(DSA)措施患者造血干细胞移植前后的DSA水平动态变化及造血重建情况

例号	DSA位点	二次移植	DSA干预措施	中性粒细胞植入	血小板植入
				(d)	(d)
1	HLA-A:1101; HLA-B:5102; HLA-DRB1:0802	是	利妥昔单抗、全身照射、供者血小板输注、静脉丙种球蛋白	+21	+48
2	HLA-A:0201	是	供者血小板输注	+18	/
5	HLA-A:0201; HLA-B:5201	否	供者血小板输注	+19	+31
6	HLA-A:0101	否	供者血小板输注	+21	+85

  

例号	DSA水平(MFI)			
	移植前	干细胞回输前	移植后1个月	移植后2个月
1	HLA-A:1101:3192.84; HLA-B:5102:17688.29; HLA-DRB1:0802:11128.43	HLA-A:1101:432.38; HLA-B:5102:16226.53; HLA-DRB1:0802:8108.77	HLA-A:1101 阴性; HLA-B:5102:3303.41; HLA-DRB1:0802 阴性	HLA-A:1101 阴性; HLA-B:5102:588.54; HLA-DRB1:0802 阴性
2	1478.23	—	阴性	—
5	HLA-A:0201:14872.94; HLA-B:5201:2726.34	HLA-A:0201:11281.45; HLA-B:5201:593.55	HLA-A:0201:2509.72; HLA-B:5201 阴性	HLA-A:0201 阴性; HLA-B:5201 阴性
6	1643.37	—	阴性	—

注:MFI:平均荧光强度;/:二次移植后未能脱离血小板输注;—:无数据(例2在移植后2个月死于严重肺炎,其他未测)

DSA水平,针对各位点的DSA水平有不同程度的降低;在回输干细胞后1个月,DSA水平迅速下降,移植后1~2个月,所有患者DSA检测均为阴性(表2)。

## 讨 论

Anasetti等<sup>[13]</sup>很早就提出,HLA不全相合骨髓移植中,植入失败与HLA不合的位点有关,体内有抗供者淋巴细胞抗体患者的植入失败率(39%)明显高于无抗体患者(10%)。免疫磁珠液相芯片技术检测PRA/DSA可以精确检测单个HLA位点的特异性抗体,在输入供者干细胞之前进行相应处理,是克服植入失败、提高干细胞移植疗效的重要方法。在本研究中,6例DSA阳性的患者中有4例未采取针对DSA的措施,其中3例发生了原发性植入失败,远远高于DSA阴性组。这3例患者中有2例进行了二次移植,并增加了针对DSA的处理,二次移植均达到了完全的供者造血重建。其后另2例DSA阳性患者在首次移植时即采取相应措施降低DSA水平,故在首次移植即获得了完全供者干细胞植入。

近年来一些研究中心也报道了DSA在allo-HSCT中对植入的影响。Takanashi等<sup>[14]</sup>回顾性分析了386例脐血干细胞移植患者的HLA抗体,DSA阳性患者的植入率(32%)远低于DSA阴性患

者(83%)及非特异性DSA阳性患者(73%);在无关供者移植中,发生植入失败的37例患者中有9例(24%)存在DSA,与之相对应的,顺利植入的78例患者中仅有1例DSA阳性;而且受者体内DSA与较高的植入失败相关,抗体滴度越高植入失败的风险越高<sup>[8]</sup>。Chang等<sup>[12]</sup>观察了342例haplo-HSCT患者,DSA阳性率为11.3%;将所有患者分为DSA阴性组和DSA<2000、2000~<10000、≥10000MFI4组,3组DSA阳性患者的原发性植入失败率分别为3.2%、31.6%、60.0%。Yoshihara等<sup>[10]</sup>检测了79例haplo-HSCT患者的PRA,11例检出DSA阳性,这些患者的植入率也低于DSA阴性患者(61.9%对94.4%, $P=0.026$ )。Ciurea等<sup>[6]</sup>报道了122例haplo-HSCT患者的DSA检测结果,22例患者为阳性,其中7例患者发生植入失败,植入失败率远高于DSA阴性患者[32%(7/22)对4%(4/98)]。另一项研究提示,在28例次haplo-HSCT中,造血重建组与植入失败组在HLA不合位点、KIR不合点数、输入供者干细胞的数量、ABO血型不合、原发病状态差异均无统计学意义,而植入失败组DSA阳性比例明显高于造血重建组<sup>[15]</sup>。本研究中,DSA是影响植入的唯一因素( $P=0.01$ ),与供受者性别、年龄、HLA相合程度、疾病状态、干细胞来源/数量等因素无关。

在不同的移植类型中,患者DSA水平不同对植

入的影响也不同。在移植物去T细胞的haplo-HSCT中,DSA水平即使低于1 500 MFI也会发生很高的植入失败率<sup>[15]</sup>;HLA-A、B、C、DRB1全合的无关供者移植中,针对供者DPB1的DSA水平高于2 500 MFI就可能导致植入失败<sup>[16]</sup>;而脐血干细胞移植中,导致植入失败的DSA水平仅为1 000 MFI<sup>[14]</sup>;在非去T细胞的haplo-HSCT中,DSA一般高于5 000 MFI易出现植入失败<sup>[10]</sup>。在本研究中,由于DSA阳性病例较少,很难推测影响植入的DSA确切数值,但是,DSA阳性/强阳性者仍是植入失败的危险因素,因此应选用DSA阴性供者,如没有DSA阴性的合适供者可替换,为了促进供者干细胞的植入,应采取相应的措施<sup>[7]</sup>。

目前,可选择的降低DSA水平的方法包括加大供者单个核细胞/CD34<sup>+</sup>干细胞的输入量、静脉丙种球蛋白输注、血浆置换、利妥昔单抗、硼替佐米、供者血小板输入等。Yoshihara等<sup>[10]</sup>研究发现,DSA抗体滴度5 000~10 000 MFI者,可以通过增加供者单个核细胞数来中和患者体内的DSA,减轻DSA对供者干细胞的作用,从而达到植入的目的;血浆置换可以降低受者体内存在的DSA,以促进供者细胞的植入。Costa等<sup>[17]</sup>采用预处理-3、-1 d进行2次血浆置换并输注静脉丙种球蛋白(1 000 mg/kg)的方法,明显降低供者体内针对HLA-DPB1的DSA,使得原发植入失败患者的二次移植获得干细胞植入。Ciurea等<sup>[15]</sup>采用移植前2周进行2次血浆置换,同时联合每周应用1次利妥昔单抗375 mg/m<sup>2</sup>连用2次的方法抑制B细胞产生新的抗体,结果发现4例患者中有2例经过上述处理后DSA明显降低或转为阴性,供者细胞顺利植入,而植入失败的2例患者在供者干细胞输入前的DSA水平仍然较高。由于血浆置换影响预处理药物的作用,所以多在预处理前进行;然而血浆置换的作用维持时间较短,有可能在输入干细胞时,抗体滴度发生反弹<sup>[10]</sup>;因此对于DSA水平较高的患者,仅在预处理前进行血浆置换和利妥昔单抗处理可能不足以预防植入失败。Gergis等<sup>[18]</sup>在血浆置换/静脉丙种球蛋白的基础上,联合应用硼替佐米并监测DSA水平,如果输入干细胞后DSA水平仍高,则继续进行血浆置换从而获得供者细胞的顺利植入。

血小板高表达HLA-I类抗原,输入供者干细胞之前输入供者血小板可以中和患者体内的针对供者HLA-I的DSA,从而迅速降低DSA水平且不增加发生急性GVHD的风险。Narimatsu等<sup>[19]</sup>最早

报道了1例34岁急性白血病的女性患者仅有一个兄弟可作为单倍体相合供者,但是患者存在针对供者不合位点HLA-A2的特异性抗体,因此在-2 d输入供者血小板40 U,获得供者干细胞顺利植入。在Yoshihara等<sup>[10]</sup>的研究中,有2例患者存在HLA-I类抗体,仅在-1 d输入供者血小板40 U,均获得供者干细胞植入。Yamashita等<sup>[20]</sup>为了降低患者DSA水平,在预处理中加入利妥昔单抗及静脉丙种球蛋白并在输入供者干细胞前6 h输入与供者HLA配型全相合的供者姐姐的单采血小板,应用利妥昔单抗及静脉丙种球蛋白后,患者的DSA水平只有轻度下降,而输入与供者HLA配型全相合的供者姐姐的单采血小板20 U后,DSA水平迅速降低。输入血小板来降低DSA水平的方法,对患者没有任何不良作用,但需要注意的是,血小板不表达HLA-II类抗原,无法消耗针对HLA-II的DSA,因此供者血小板输入仅能降低HLA-I类DSA。新近有研究者尝试输入第三方淋巴细胞及免疫吸附的方法降低DSA水平<sup>[21]</sup>。

本研究例1患者HLA-I、HLA-II类DSA均为强阳性,故二次移植的预处理中加入TBI、利妥昔单抗以抑制新生抗体的生成,回输供者干细胞前输注供者血小板及静脉丙种球蛋白来中和已存在的DSA。例2、5、6仅有HLA-I类DSA,无HLA-II类DSA,故采用输注供者血小板的方法降低DSA。该4例患者移植后1个月DSA降低最明显,因此推测,供者单个核细胞/干细胞也有消耗患者DSA的作用,同时含有TBI的骨髓性预处理也可以抑制抗体生成,起到一定的降低DSA作用。由于我们的移植供受者未进行HLA-DP的检测,尚不清楚针对HLA-DP的特异性抗体对植入的影响。有研究提示,由于HLA-DP在细胞表面表达水平较低,因此虽然患者存在高水平抗HLA-DP的DSA,对供者细胞的植入并没有太大影响<sup>[15]</sup>。但是,Spellman等<sup>[8]</sup>在无关供者移植中发现,HLA-DP的特异性抗体仍是植入的影响因素之一。

本研究的DSA阳性病例多为MDS患者,移植前曾多次输血,可能是产生PRA/DSA的原因之一。Ciurea等<sup>[15]</sup>认为多次妊娠妇女和接受多次输血的患者可能是DSA的高发人群。

总之,在选择haplo-HSCT供者时应常规检测PRA/DSA,尽量避免选择DSA阳性供者;如无DSA阴性供者,则应在回输干细胞前采取相应措施,以促进供者干细胞植入。

## 参考文献

- [1] Koh LP, Rizzieri DA, Chao NJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13 (11):1249-1267. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.08.003.
- [2] Lang P, Greil J, Bader P, et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 33 (3): 281-287. DOI: 10.1016/j.bcmd.2004.08.017.
- [3] Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation[J]. *Blood*, 2008, 112(9): 3574-3581. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140095.
- [4] Kim JJ, Balasubramanian R, Michaelides G, et al. The clinical spectrum of de novo donor-specific antibodies in pediatric renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(10):2350-2358. DOI: 10.1111/ajt.12859.
- [5] Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (13): 1215-1226. DOI: 10.1056/NEJMoa1302506.
- [6] Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (8):1392-1398. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001.
- [7] Ciurea SO, Champlin RE. Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (2): 180-184. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.007.
- [8] Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure [J]. *Blood*, 2010, 115 (13):2704-2708. DOI: 10.1182/blood-2009-09-244525.
- [9] Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Immunol Rev*, 2014, 258(1):183-207. DOI: 10.1111/imr.12150.
- [10] Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(4):508-515. DOI: 10.1038/bmt.2011.131.
- [11] Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor specific anti-HLA antibody and risk of graft failure in haploidentical stem cell transplantation [J]. *Adv Hematol*, 2016, 2016:4025073. DOI: 10.1155/2016/4025073.
- [12] Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:84. DOI: 10.1186/s13045-015-0182-9.
- [13] Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320 (4):197-204. DOI: 10.1056/NEJM198901263200401.
- [14] Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations [J]. *Blood*, 2010, 116(15):2839-2846. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249219.
- [15] Ciurea SO, de Lima M, Cano P, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(8):1019-1024. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b9d710.
- [16] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118(22):5957-5964. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362111.
- [17] Costa LJ, Moussa O, Bray RA, et al. Overcoming HLA-DPB1 donor specific antibody-mediated haematopoietic graft failure [J]. *Br J Haematol*, 2010, 151 (1):94-96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08305.x.
- [18] Gergis U, Mayer S, Gordon B, et al. A strategy to reduce donor-specific HLA Abs before allogeneic transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (5):722-724. DOI: 10.1038/bmt.2014.11.
- [19] Narimatsu H, Wake A, Miura Y, et al. Successful engraftment in crossmatch-positive HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation after depletion of antidonor cytotoxic HLA antibodies with rituximab and donor platelet infusion [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36 (6):555-356. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705070.
- [20] Yamashita T, Ikegame K, Kojima H, et al. Effective desensitization of donor-specific HLA antibodies using platelet transfusion bearing targeted HLA in a case of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (5):794-796. DOI: 10.1038/bmt.2017.10.
- [21] Wilk CM, Fischer JC, Schieren G, et al. Treatment of donor-specific antibody-mediated graft rejection by immunochemotherapy, third-party DLI, plasmapheresis and immunoabsorption [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (4): 613-614. DOI: 10.1038/bmt.2014.321.

(收稿日期:2017-09-07)

(本文编辑:徐茂强)