

实体器官移植

ABO/RHD 血型基因检测专刊

2018 年 11 月

编者导读:

血浆置换、脾切除、大量免疫抑制剂联合疗法、静脉免疫球蛋白输注等方法在一定程度上降低了血型不相容移植术后抗体介导的急性排斥反应 AMR 的发生率。然而,血型不相容移植术后的生存率差于血型相容或一致者仍是不争的事实。除非在紧急情况或长期无法得到血型匹配供者情况下,否则不会跨越血液屏障进行移植是业界共识。

(1) 关于移植术前 ABO 血型鉴定

但在很多情况下,供、受者在 HLA 配型良好;群体反应性抗体阴性;ABO 血型血清学相同或相合的情况下仍发生严重排斥反应???

这可能因为:ABO 基因型编码的糖基转移酶可作为次要组织相容性抗原。至少有 15%ABO 表型匹配的移植预期具有基因座相关的 GVHD。因此,需要考虑 ABO 血型表型背后的基因型来回答 ABO 不匹配是否是 GVHD 的危险因素的问题。

综上所述,ABO 血型基因的错配有助于解释血清学血型相同或相合时仍发生严重排斥反应的原因。检测供受者 HLA 时在同一平台下同步检测 ABO 血型基因具有很强的可行性,降低 ABO 血型基因错配率对预防 AMR 有一定的临床意义。

(2) 关于移植术前 RhD 血型鉴定

一方面,非精准的 RhD 血型检测会导致 RhD 变异体(血清学 RhD 阴性)的患者丧失移植替代治疗的

机会，这类患者只要无抗 D 抗体，均可考虑选择 RhD 阳性供肾；另一方面 RhD 变异体的供者移植给 RhD 真阴性的患者后可能发生不明原因的排斥反应、移植肾功能恢复延迟（DGF）、移植物存活时间缩短等不良愈后。

综上所述，应当将 RhD 变异体从血清学为 RhD 阴性的个体中识别出，因此，有必要对移植供受者进行分子生物学 RHD 基因检测，更加精准的对肾移植供受者进行选择。

（3）关于移植术前 A2 血型鉴定

一方面，A2 血型受者接受血清学相合的 A1 供体后，可独立增加移植后发生 AMR 的几率，并且是导致移植物 2 年后失功的不良预后的危险因素。另一方面，将 A2 或 A2B 肾移植到 B 和 O 患者体内，在临床上与 ABO 相容的移植相当，增加了 B 受者肾移植的机会。采用 PCR-SSP-DNA 分型技术可以识别表型、纯合型和遗传型，辅助精确确认受者 A2 血型基因型，将有益于提高移植的安全性和改善移植物长生存时间。

（4）关于移植后的输血

输血是移植术中和术后治疗中不可或缺的组成部分，单纯肺移植约 2/3 不输血，心脏移植用血量较多，肝移植用血量最大。移植受者由于术前血浆置换、大量免疫抑制剂联合疗法、静脉免疫球蛋白输注等治疗干扰血清学方法鉴定血型的准确性，有报道 8 % 肝移植受者是在术中大量输血后产生 ABO 同种抗体，可见正确的血型鉴定是移植良好预后的关键因素。采用 PCR-SSP-DNA 分型技术鉴定血型，不受患者疾病、治疗等外界因素的干扰，可准确确定血型，进行安全输血治疗。

目录

1 《ABO 血型基因与移植肾急性排斥反应相关性的研究》	4
2 《 ABO glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation》	5
3 《腹腔器官移植供受者 ABO 血型基因型及其随机错配率的研究》	6
4 《Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation》	7
5 《Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation》	8
6 《 ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis》	9
7 《Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan》	10
8 《Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors》	11
9 《 Rapid accomodation of an A1 renal allograft after preconditioning for ABO-incompatible transplantation》	12
10 《Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplantations》	13
11 《ABO 血型不合器官移植的研究进展》	14
12 《等候肾移植患者中 RHD 阴性血液样品的基因分型及意义》	15
13 《肾脏移植中 A 型受者血型基因错配的临床研究》	17
14 《Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and O recipients》	18
15 《器官移植中的输血治疗策略》	19
16 《实体器官移植患者的输血治疗》	19

实体器官移植血型基因检测专刊

(编辑: 艾丽萍)

1 《ABO 血型基因与移植肾急性排斥反应相关性的研究》

作者: 于立新, 林友成, 邓文锋等

来源: 中华泌尿外科杂志 2010 年 12 月第 31 卷第 12 期

摘要:

目的: 探讨 ABO 血型基因与移植肾急性排斥反应(AR)的相关性。

方法: 采用引物特异性聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术检测 2009 年 5 月至 2010 年 2 月 87 例肾移植受者及其对应的 48 例供者 ABO(A1、A2、B、O1、O2)血型基因, 分析供受者 ABO 血型基因相合组与错配组受者 AR 发生、治疗及转归情况。

结果: PCR-SSP 测定 ABO 血型基因推定的表型和血清学方法测定 ABO 血型表型完全相符。供受者 ABO 血型基因相合组受者 50 例, 发生 AR 6 例, 经甲泼尼龙(MP)冲击治疗后临床逆转。ABO 血型基因错配组受者 37 例, 发生 AR 11 例, 经 MP 冲击治疗后, 临床逆转 10 例, 周期性反复发生 AR 1 例。错配组与相合组受者 AR 发生率差异有统计学意义(29.7%与 12.0%, $P < 0.05$)。错配组 1 例 A2O1 血型基因受者接受 A1O1 血型基因供肾后, 受者血清检测发现抗 A1 抗体, 抗体效价 IgG 1:64, IgM 1:16, 移植术后 3~10 个月周期性反复发生 AR, 且周期逐渐变短, 激素疗效逐渐降低, 术后 1 年 SCr 达 $441 \mu\text{mol/L}$ 。

结论: 检测供受者 HLA 时同步检测 ABO 血型基因具有很强的可行性。A2 血型基因受者适宜选择 O 型供肾。供受者 ABO 血型基因错配是介导肾移植术后 AR 的危险因素, 检测供受者 ABO 血型基因, 降低 ABO 血型基因错配率对预防 AR 有一定的临床意义。

讨论: 文献报道无 261G 缺失的 O 血型基因可引起细胞中一些转移酶活性恢复, 导致细胞表达微弱的类 A 抗原。因此我们认为有必要重新审视 ABO 血型问题在移植排斥反应中的意义。PCR-SSP 方法检测 ABO 血型基因是针对 ABO 血型基因突变位点的不同核苷酸分别设计 A1、A2、B、O1、O2 基因的特异性引物, 直接扩增 A1、A2、B、O1、O2 基因片段。本研究应用该方法和血清学方法所测定的 ABO 血型表型完全相

符，提示本研究基因引物设计合成可靠，引物扩增条件稳定。因为此方法与 HLA 检测共享技术平台，且具有简捷、易操作、结果直观等优点，因此检测供受者 HLA 时同步检测供受者 ABO 血型基因型具有很强的可行性。ABO 血型基因错配导致 AR 的机制可能是通过基因表达抗原诱发免疫反应引起排斥反应，也可能与 ABO 血型基因错配直接相关。本组 135 例中发现 A2 血型基因 4 例(3.0%)。虽然人群中 A2 血型基因频率偏低，但因其有重要临床意义，应引起临床重视。

2《ABO glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation》

《ABO 糖基转移酶是同种异体外周血祖细胞移植中次要组织相容性抗原的潜在来源》

作者: Eiz-Vesper B, Seltsam A, Blasczyk R

来源: Transfusion. 2005 Jun;45(6):960-8

摘要:

背景: 大多数研究表明, 在 ABO 血型不匹配的外周血祖细胞移植中, 移植物抗宿主病(GVHD)的发生率并没有增加。这些研究只关注 ABO 表型, 没有考虑到相同表型的背后是不同的基因型, 并编码不同水平的糖基转移酶, 从而为次要组织相容性抗原(mHags)提供了来源。

方法: 因此, 我们研究了 ABO 糖基转移酶中的肽是否能够刺激肽特异性 T 细胞。通过测量细胞内白介素-2 的表达来确定 T 细胞的反应。

结果: ABO 基因型编码的糖基转移酶缺乏用于刺激的肽序列的个体表现为 T 细胞反应, 而表达含有相应肽序列的糖基转移酶的个体表现为耐受性, 说明 ABO 肽是异基因的, 可作为次要组织相容性抗原。有趣的是, 甚至具有糖基转移酶前体衍生肽的 ABO*O 个体也能耐受, 这强烈表明 O 转移酶被截断无法表达。

结论：考虑到 ABO 等位基因序列，至少有 15%ABO 表型匹配的移植预期具有基因座相关的 GVHD。

因此，需要考虑 ABO 血型表型背后的基因型来回答 ABO 不匹配是否是 GVHD 的危险因素的问题。

3《腹腔器官移植供受者 ABO 血型基因型及其随机错配率的研究》

作者：罗敏，刘小友，于立新等

来源：器官移植2011年11月第2卷第6期

摘要：

目的：探讨腹腔器官移植供、受者的 ABO 血型基因型的分布频率，分析移植供、受者在 ABO 血清型相同的基础上的基因型随机错配情况。

方法：肾移植受者 89 例、肝移植受者 22 例为受者组，同期 86 名无关随机供者为供者组。两组均采用单克隆抗体检测 ABO 血清学分型，同时采用聚合酶链反应-序列特异性引物(sequence-specific primer polymerase chain reaction, PCR-SSP)技术测定 ABO 血型基因型。所用引物可识别 6 个 ABO 血型基因(O1、O2、A1、A2、B1 和 B3)和 21 个 ABO 血型复等位基因。计算 ABO 血型基因频率，并在 ABO 血清学分型相同的基础上，分析供、受者之间 ABO 基因型的错配率。

结果：供者组和受者组均表达出 O1、O2、A1、B1、A2 共 5 个 ABO 血型基因和 O1O1、O1O2、O2O2、A1A1、A1O1、A1O2、A2O1、A2O2、A1B1、A2B1、B1O1、B1O2 和 B1B1 共 13 个 ABO 血型复等位基因；与其血清学分型一致率为 100%。受者组及供者组患者中 ABO 血型基因频率从高到低依次为：O1(38.7%比 43.0%)、O2(25.7%比 21.5%)、A1(17.6%比 18.0%)、B1(16.0%比 16.3%)、A2(1.8%比 1.2%)，两组的分布频率比较差异均无统计学意义(均为 $P<0.05$)。A 型和 B 型中的杂合子血型基因型比例均超过 85%。在 ABO 血清学同型的基础上，供、受者 ABO 基因的平均随机错配率为 53.1%，其中供受者 O→O 的错配率为 47.4%，A→A 的错配率为 66.8%，B→B 的错配率为 55.1%，AB→AB 的错配率为 16.7%。

结论：受者组及供者组患者中 ABO 血型基因频率从高到低依次为 O1、O2、A1、B1、A2。在 ABO 血清学分型相同的基础上，供、受者 ABO 基因随机错配率较高。因此，有必要检测器官移植供、受者 ABO

血型基因分型，这有利于供受体间进行合理的配对。

讨论：目前，在腹腔器官移植中 ABO 血型的确定以血清学检测为主，然而，在临床实践中发现，受者在接受与其 ABO 血清型相容的供体移植后，仍可能发生血型基因型不相容导致的急性排斥反应(AR)。综上所述，ABO 血型基因的错配有损于解释供、受者在 HLA 配型良好、群体反应性抗体阴性时仍发生严重排斥反应的原因。因此，我们认为有必要检测器官移植供、受者 ABO 血型基因分型，这有利于供、受体间进行合理的配对，以提高受者的人、移植物存活率。

2010 年，世界器官移植年会将“跨血型移植”作为一个分会场交流的主题，说明分子生物学技术血型基因分型与器官移植的研究深度有进一步发展。ABO 血型血清学分型相同的器官移植实质上超过 50 % 都是基因水平 ABO 血型错配的“跨血型移植”。血型抗体分为 IgG 和 IgM，IgG 抗体可直接与肾脏上皮细胞表面的血型抗原结合，IgM 抗体则通过结合血管内皮细胞激活补体反应使血小板聚集，导致细胞溶解、血管血栓形成、血流中断，继而杀伤肾小球和小管细胞并发生炎症反应，最终导致 AR。

4 《Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation》

《O 血型受体与活体 ABO 不相容肾移植早期移植物恶化相关性》

作者：Toki D, Ishida H, Horita S

来源：Transplantation. 2009 Nov 27;88(10):1186-93

摘要：

背景：已知 O 血型个体的抗 ABO 血型(anti-A/B) IgG 抗体数量大于 A 或 B 血型个体。因此，在 ABO 不相容(ABOI)肾移植(KTX)中，由于抗 A/B IgG 抗体被认为是导致移植物不良结果的原因，O 血型受体更

有可能发生移植物损伤。

方法：本研究评估了 ABOI - KTX 中 O 血型和非 O 血型受体之间的移植结果。在 1990 年至 2007 年间，共有 164 名接受 abi - ktx 治疗、在连续三种不同的免疫抑制方案下的患者被纳入本研究。研究人群分为两组：(i) O 组受体(n=87)和(ii) A 或 B 组受体(非 O 组)(n=77)。

结果：O 组以高抗 A/B IgG 滴度为主($P<0.001$)，IgM 滴度差异无统计学意义。两组间总的移植成活率无差异；然而，O 组 6 个月内移植成活率明显较低(86% vs. 97%， $P=0.011$)。14 例受者在移植后 6 个月内发生移植物丢失，其中 12 例(86%)为 O 受体。急性抗体介导排斥反应的累积发生率在 O 组中显著升高。

结论：我们的结果可能表明，作为 O 血型受体，早期同种异体移植物发生恶化的风险很大，这可能是由 abi - ktx 中的抗 A/B IgG 抗体引起的。

5 《Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation》

《ABO 血型不相容活体供肾移植后 90 天内移植物活检标本与 ABO 血型相同相比的结果》

作者：Ushigome H, Okamoto M, Koshino K

来源：Clin Transplant. 2010 Jul;24 Suppl 22:16-21

摘要：随着免疫抑制治疗的深入，我们显著改善了 ABO 血型不相容活体供肾移植的疗效。因此，在日本，ABO 血型不合移植后早期的移植物存活率增幅要优于 ABO 血型相合移植。但目前认为，ABO 血型不相容肾移植术后 1 年内移植肾小球病可能会明显加重。这可能是由于慢性、活性抗体介导的排斥反应(AMR)所致。我们在活体供者肾移植后 90 d 内对受体进行早期肾移植活检，研究了 ABO 血型不相容和相容的肾移

植活检标本的结果。在 ABO 血型不相容移植病例中，发生肾小球炎的比例，尤其是 g2 -3 的严重损伤，明显高于血型相容移植病例($p < 0.01$)。发生 AMR 的病例与确诊为严重肾小球炎的病例一致。在 ABO 血型不合的移植病例中，C4d 分析很难诊断 AMR。肾小球损伤评分(g)可能更重要，应彻底治愈。

6 《ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis》

《美国 ABO 血型不合的死亡肝移植:国家登记数据分析》

作者: Stewart ZA, Locke JE, Montgomery RA

来源: Liver Transpl. 2009 Aug;15(8):883-93

摘要: 在美国，ABO 血型不合的肝移植(ILT)仅限于 ABO 血型相合的肝移植(CLT)难以获得的紧急情况。我们分析了 1990-2006 年间 ILT 器官共享数据库的联合网络数据，以评估婴儿(0-1 岁)、儿童(2-17 岁;N = 170)、成人(> 17 岁;N = 667)患者 ILT 疗效。自 2000 年以来，ILT 的数量逐年减少，B 型捐献者的使用减少，A 型捐献者的使用增加。此外，近年来，所有年龄组的 ILT 移植物存活率都有所提高，与相应年龄组 CLT 相比，移植物存活率提高的幅度要大得多。在配对对照分析中，成人组 ILT 的移植物存活率明显低于成人组 CLT。然而，与相应年龄的 CLT 相比，婴儿和儿童的 ILT 移植物存活率差异不大。调整分析确定了 ILT 移植物丢失与年龄特异性相关。2000 年后，对于婴儿移植，小于 9 岁的供者降低 ILT 移植物丢失的风险。对于儿童患者，女性受体和大于 50 岁的供者增加 ILT 移植物丢失风险。对于成人，重复移植、分裂移植和肝细胞癌增加 ILT 移植物丢失风险。目前的研究确定了现代免疫抑制时代美国 ILT 的重要趋势，以及影响 ILT 移植物存活的特定受体、供体和移植物特征，这些特征可用于在紧急情况下指导 ILT 器官分配。

讨论: 62 827 例成人血型相容肝移植病人和 667 例成人血型不相容肝移植病人术后 1 年、5 年的移植物存活率分别为 79.2%、61.6%和 64.3%、50.3%，其差异有统计学意义。这提示，尽管血型不相容肝移植能增加潜在供体数量，但对于成人血型不相容肝移植，其适应证仍限于急诊肝移植或长期无法得到血型

匹配供肝的病人。

7 《Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan》

《日本 ABO 血型不合活体供肝移植的现状》

作者: **Egawa H, Teramukai S, Haga H**

来源: Hepatology. 2008 Jan;47(1):143-52

摘要: 为克服器官短缺, ABO 不相容(ABO-I)活体供肝移植 (LDLT)已经在日本开展。本文报道的是截至 2006 年 3 月在日本 ABO 血型不合移植研究小组国家登记处开展这一方法的结果。问卷包括患者特征、手术数据和预防抗体介导排斥反应(AMR)的策略。291 例患者资料(随访 8 个月-15 年, 平均 35 个月), 从 28 个机构收集。68 例患者年龄小于 1 岁, 60 例患者年龄 1 - 7 岁, 27 例患者年龄 8 - 15 岁, 136 例患者年龄大于 16 岁。针对血型屏障的策略根据受体年龄、移植中心和年龄方面各不相同。2000 年和 2003 年分别采用局部灌輸和利妥昔单抗预防。婴儿和成人 5 年生存率分别为 85%和 52%。死亡的主要原因是感染和抗体介导的排斥反应(AMR)。多变量分析显示, 年龄、术前情况、抗体效价和感染对生存率有显著影响。年龄、抗体效价、局部灌輸治疗对 AMR 的发生有显著影响。2000 年后成人患者生存率明显升高, AMR 发生率明显降低(3 年生存率分别为 29%、56%和 61%;AMR 的发病率分别为 47%、27%和 16%, 分别为 2000 至 2003 年)。

结论: ABO 不相容的 LDLT 是儿童的标准做法, 而局部灌輸和利妥昔单抗预防在成人中是有前途的。

8 《Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors》

《活体 ABO 血型不合肾移植中抗体介导的急性排斥反应：长期影响及危险因素》

作者：Toki D1, Ishida H, Setoguchi K

来源：Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):567-77.

摘要：抗体介导的急性排斥反应(AAMR)对 ABO 不相容(ABOI)肾移植远期疗效的影响尚不清楚。我们通过跟踪 57 例患者，回顾性分析了在 1999 年至 2004 年间 AAMR 的长期影响和 AAMR 的危险因素。移植后 3 个月内发生 AAMR 的 19 例(33%)为 AMR 组。AMR 组移植成活率明显低于非 AMR 组(AMR 组与非 AMR 组相比，移植成活率明显低于非 AMR 组；5 年：84%vs95%；8 年：45%vs95%； $p = 0.009$)。AMR 组移植后 1 年内肾小球病变发生率明显高于非 AMR 组(AMR 64% vs.非 AMR 3%， $p < 0.001$)。多变量分析显示，移植时抗血型 IgG 抗体滴度为 1:32 (OR, 9.52; $p = 0.041$)和 Luminex 单珠法检测供者特异性抗 HLA 抗体(DSHA) (OR, 5.68; $p = 0.015$)是 AAMR 的独立危险因素，与基线血型 IgG 抗体效价无关。我们的研究结果表明，AAMR 对远期疗效影响较大，术前 DSHA 与移植物不良预后的相关性比血型抗体更显著，甚至在 ABOI 肾移植中也是如此。

9 《Rapid accomodation of an A1 renal allograft after preconditioning for ABO-incompatible transplantation》

《ABO 不相容肾移植预处理后的快速适应》

作者: Allen G1, Simpkins CE, Segev D

来源: Contrib Nephrol, 2009;162:35-46

摘要:

背景: 非 A2 血型同种异体肾移植成功的 ABO 不相容(ABOi)肾移植需要预处理, 以降低血型抗体滴度到安全的水平, 以避免超急性排斥反应。不幸的是, 在这些患者中, 移植后早期抗体介导的急性排斥反应仍然是一个问题, 并导致移植物快速丢失。许多研究遇到过这样一种现象: ABOi 受者在抗 ABO 抗体滴度升高的情况下并没有同种异体移植物损伤的证据, 这种保护现象被称为“适应”。关于适应的时间进程, 我们所知甚少。我们报告一例成功接受 ABOi 肾移植的患者, 他在移植后的第一周内适应的证据。

个例报道: 患者为 36 岁、高敏血型、女性, 在接受来自 HLA 相合, 血型 A1 兄弟的活体供体移植前接受了血浆置换和低剂量静脉注射免疫球蛋白治疗, 初始抗-A 抗人球蛋白抗体效价为 512。移植后第一周, 她的抗-A 滴度上升到 128, 肾功能没有变化。移植后 1 个月, 她的抗-A 滴度上升到 256, 此时组织活检显示没有抗体介导的排斥反应的证据。

结论: 本例患者提示 ABOi 移植后的同种异体肾移植可能在术后早期高滴度抗体环境下发生适应。讨论了对本病患者术后处理的影响以及在这一领域的进一步研究的必要性。

10 《Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplantations》

《ABO 血型不合肾移植的血浆置换治疗》

作者: Ishida H, Tanabe K, Toma H, Akiba T

来源: Ther Apher Dial. 2003 Dec;7(6):520-8

摘要: 器官移植中最重要的移植抗原系统是 ABO 血型系统。除非在紧急情况下，如重型肝炎的肝脏移植，否则通常不会跨越血液屏障。早期跨越血液屏障进行同种异体移植的实践令人沮丧。20 世纪 70 年代，临床试验开始将 A2 亚型的肾脏移植到 O 型受体中，因为与 A1 亚型相比，A2 亚型的组织表达较少的 A 抗原。受者不需要特殊治疗，接受与血型相同移植的标准免疫抑制方案。许多早期移植的移植物在移植后立即丢失，但这些试验导致了极好的移植物存活率。一些研究中心已经将 A2 肾脏的概念应用于非 A 受体移植，并通过在移植前降低抗-A 效价取得了成功。在 20 世纪 80 年代早期，几个小组测试了跨越 ABO 基因屏障的可能性。活体供者的 A1 和 B 肾也成功地通过血液屏障移植，使用三联免疫抑制剂和脾切除术。自 1989 年以来，由于尸体供体数量有限，日本进行了大量的 ABO 血型不合肾移植。在日本的许多中心，大约有 400 例患者成功地通过血液屏障移植。由于新的免疫抑制药物的出现，即使抗-A 或抗-B 抗体已经回到受体的循环中，ABO 不相容的同种异体移植物仍表现出与 ABO 匹配的同种异体移植物相当的功能水平。本文主要介绍了 ABO 型不合移植的历史背景、目前的治疗策略，包括血浆置换和我们的经验。

11 《ABO 血型不合器官移植的研究进展》

作者：李世朋，张建军

来源：实用器官移植电子杂志 2015 年 1 月第 3 卷第 1 期

摘录：

人类 ABO 抗原不仅存在于红细胞表面，也存在于移植物的血管内皮、胆管上皮和肝窦内皮细胞表面，抗原可一直存在到移植术后 150 天左右，故 ABO-i 肝移植术后容易发生抗体介导的免疫反应。

ABO-i 肝移植面临的主要问题：

1 感染：ABO-i 肝移植的最常见死亡原因是感染，包括细菌、真菌及病毒感染，且发生率仍在上升。

原因有以下几点：① ABO-i 肝移植通常是在急诊情况下进行，患者一般情况较差，对手术麻醉的耐受能力有限，且没有足够的时间来进行术前准备；② ABO-i 肝移植患者术前、术后均要进行多次血浆置换术以降低其血型抗体免疫球蛋白 IgM 和（或）IgG 滴度，此有创操作亦增加了感染机会；③ ABO-i 肝移植患者围手术期要使用大剂量的免疫抑制剂，患者免疫状态受到很大程度的抑制，对感染的抵抗能力明显降低。

2 急性 AMR：AMR 主要发生在移植后 2~3 周，预后较差。临床上肝移植术后典型的 AMR 主要表现为肝细胞坏死和发生肝内胆管并发症。当 ABO-i 供肝植入受者体内后，受者体内作为天然抗体的 A、B 凝集素可直接与移植物血管内皮细胞上的抗原结合，从而形成抗原抗体复合物，引起一系列补体反应，激活补体系统，迅速破坏移植物内的血管网，引起广泛血栓，导致移植物功能丧失。结果发现，血型 A 型或 B 型患者比 O 型患者有较低的抗体水平，在 O 型患者，抗 A 抗体水平较抗 B 抗体水平增高。ABO-c 心脏移植是一个公认的可以增加器官可用性的方法。。与 ABO-c 相比，受体 ABO-i 活体供肾移植往往会发生更强烈的免疫抑制，而这种差异是否会导致移植后较高的患癌症的风险是未知的。

12《等候肾移植患者中 RHD 阴性血液样品的基因分型及意义》

作者：付绍杰，奉艳林，于立新等

来源：南方医科大学学报 2017 年 06 期

摘要：

目的：探讨等候肾移植患者中 RHD 阴性血型基因血清学与分子生物学的差异。

方法：收集 2006 年 1 月~2016 年 1 月广州市各器官移植中心等候肾移植的患者中经血清学检测为 Rh D 阴性的血样 103 例，采用分子生物学方法(定量 PCR-测序技术)进行 RHD 基因分型。血清学与分子生物学两种方法对 Rh D 假阴性检出率行 χ^2 检验。

结果：103 例血样中，Rh D 真阴性(即 10 个外显子全部缺失)56 例(54.5%)，Rh D 假阴性(即 Rh D 阳性，但是 10 个外显子中有部分缺失、重复、错义突变)47 例(45.6%)。在 47 例 Rh D 假阴性中，弱 D(weak D)1 例(2.1%)、部分 D(partial D)13 例(27.7%)、放散 D(D-elution)33 例(70.2%)。血清学与分子生物学对 Rh D 阴性识别的差异呈统计学显著性($P<0.05$)。

结论：103 例血清学检测出的 Rh D 阴性中有 45.6%通过分子生物学方法检测实际为 Rh D 阳性变异体，说明血清学技术对识别 Rh D 阴性呈较高错误率。利用分子生物学技术进行受者和供者 RHD 血型基因分型，对于精确肾移植配型具有重要的临床意义。

讨论：在临床肾移植中，非精准的 RhD 血型检测会导致 RhD 变异体的患者丧失肾脏移植替代治疗的机会；RhD 变异体的供者移植给 RhD 真阴性的患者后可能发生不明原因的排斥反应、移植肾功能恢复延迟（DGF）、移植物存活时间缩短等不良愈后。

目前国内各器官移植中心 RhD 血型的确定基本以血清学检测结果为标准，一旦检测出患者为 RhD 阴性，RhD 阴性供肾稀缺，基本丧失肾移植机会，部分患者在等待合适供肾的过程中因尿毒症各种并发症逝去。其中相当一部分经血清学检测为 RhD 阴性患者实为 RhD 阳性变异体，可以接受 RhD 阳供肾。

本研究中，在 RhD 血清学初筛检测为阴性的个体中，有高达 45.6%为假阴性（weak D、partial D、Delution），这必须引起临床医生的高度重视，并行精准的检测，避免不必要的临床风险。RhD 变异体中的弱 D（weak D）、部分 D（partial D）和放散 D（D-elution）可以产生抗 D 抗体，也可以不产生抗体，抗 D 抗体的产生取决于 D 抗原的数量，D 抗原数量越多 D 抗体产生越多，反之亦然。这就为 RhD 假阴性

（weak D、partial D、D-elution）的患者在行肾移植前对供受者的选择提供了强有力的理论依据。

对于血清学为阴性而实为部分 D（partial D）、弱 D（weak D）或放散 D（D-elution）RhD 假阴性的肾移植供者而言，假如 RhD 假阴性供肾移植给真正 RhD 阴性病人，因 D 抗原的存在，术后可能发生严重的反复性周期性的排斥反应、不明原因的移植肾功能延迟恢复（DGF）、移植物存活时间缩短、感染、慢性移植物抗宿主病等。对于那一部分为 RhD 真实阴性的供者，很可能移植给 RhD 假阴性的受者，而 RhD 真实阴性的受者得不到适合的供肾，造成 RhD 真实阴性供肾资源的浪费和不合理分配。

大多数移植中心对于 RhD 阴性供者没有将其作为阴性供者来对待，无形中又降低了真正为阴性受者接受阴性供肾的几率。对于血清学 RhD 阴性的病人，大多器官移植中心的策略是告知其为 RhD 阴性难以获得 RhD 阴性供肾，建议维持血液透析治疗。实际上血清学 RhD 阴性的受者有 45.6%为假阴性，因此这部分病人因 RhD 血型检测方法的原因而失去肾移植替代治疗的机会，这 45.6%的受者中大部分可以接受 RhD 阳性供肾，获得安全成功的肾移植替代治疗，用分子生物学方法进行 RHD 基因分型有利于实现精准的肾移植供受体选择，改变目前 RhD 阴性的受体普遍被放弃肾移植替代治疗的现状。

国内虽有极少数跨 RhD 血型肾移植的个案报道，术后恢复良好，分析其原因可能为 RhD 血型阴性患者实为部分 D（partial D）、弱 D（weakD）或放散 D（D-elution）的 RhD 假阴性，其本身就可接受 RhD 阳性供肾。

综上所述，对于肾移植受者中 RhD 变异体的个体只要无抗 D 抗体，均可考虑选择 RhD 阳性供肾，应当将 RhD 变异体从血清学为 RhD 阴性的个体中识别出，因此，有必要将肾移植供受者进行分子生物学 RHD 基因检测列入肾移植技术规范，更加精准的深入研究 RHD 基因对于肾移植供受者选择的影响。

13 《肾脏移植中 A 型受者血型基因错配的临床研究》

作者：王亦斌, 于立新, 付绍杰等

来源：江苏医药 2015 年 4 月第 41 卷第 8 期

摘要：

目的：为了了解 A 血型抗原同型移植这一是公认的供体器官选择安全标准，在基因水平上可能带来的对肾移植的风险。

方法：采用 PCR-SSP 技术对 2008 年 5 月-2013 年 2 月我院行肾移植手术中 A 型受者以及其接受的 A 型供肾共 124 份 DNA 进行 A 血型基因分型，其中受者 81 例，供者 43 人。

结果：研究发现，血清学均为 A 型的 2 份样本的基因型分别为 A101 和 A202，即 A 基因和 O 基因均不相同。调查显示，本组数据 A2 基因频率为 4.84%(6/124)，低于欧洲人群(20%)，高于日本人群(.02%)。本组研究还发现，A 型相同的供受者之间的 A 基因型实际错配率为 39.5%(32/81)，低于文献报道的随机错配率 53.1%；其中 A2 的受者 100%接受了与自己不相同的 A1 供肾，A1 与 A2 的错配率(38.75%vs100%)之间差异显著， $P<.001$ 。A1 与 A2 错配受者的 AR 转归率(100%vs0%)之间亦呈显著差异， $P0<.01$ 。

结论研究证明：虽然实际错配率低于随机错配率，但是 A 型相同的肾移植中确实存在“跨血型移植”的实际情况。研究提出，A 基因型错配虽然可增加肾移植后 AR 发生率，但是，只有 A2 受者错配会导致难以逆转的 AR 和移植肾 2 年内失功。研究认为，受者 A2 血型基因错配具有独立增加移植后发生 AR 几率的作用，并且导致移植后 2 年后失功的不良预后的危险因素。因此，采用 PCR-SSP-DNA 分型技术可以识别表型、纯合型和遗传型，辅助精确确认受者 A2 血型，将有益于提高肾移植的安全性和改善移植肾长生存时间。

14 《Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and O recipients》

《10 年实践：A2 肾移植到 B 和 O 血型受体》

作者：Nelson PW, Landreneau MD, Luger AM

来源：Transplantation. 1998 Jan 27;65(2):256-60.

摘要：

背景：本文总结了我们对 50 例 A2 和 A2B 血型肾移植入 B 和 O 患者的 10 年经验。

方法：自 1986 年以来，我们已从 46 名尸体捐献者和 4 名活体捐献者(血液 A2 组 47 名捐献者；A2B 组 3 名捐献者)的肾脏移植到 19 名 B 和 31 名 O 患者体内。1991 年，我们开始优先将这些肾脏分配给 B 和 O 受体，这些受体是根据抗-A IgG 效价低(≤ 4)从受体群体中选择的。免疫抑制治疗方案与 ABO 相容移植没有区别。

结果：此研究方法选择患者前 1 个月的功能发生率为 68%(19/28)，而现在是 94%(17/18)。采用这种选择方法的尸体供体移植物的 2 年生存率为 94%，而 640 例同时和连续的 ABO 相容移植物的 2 年生存率为 88%。所有四例与活体相关的移植肾一直在发挥功能，平均随访 71 个月。自从我们开始优先分配 A2 肾给 B 和 O 受体以来，接受 A2 或 A2B 肾的 B 患者比例从 29%(8/28)上升到 55%(10/18)。

结论：将 A2 或 A2B 肾移植到 B 和 O 患者体内，在临床上移植前抗-A 滴度低的受体选择前提下，与 ABO 相容的移植相当。这种方法增加了 B 组受者肾移植的机会。

15 《器官移植中的输血治疗策略》

作者：胡丽华

来源：中国输血杂志 2012 年 10 月第 25 卷第 10 期

摘录：

目的器官移植已成为目前治疗终末期器官疾病的最佳方法之一，输血是其中重要的支持治疗措施之一。在制定输血方案时，应根据具体病情需要和输血目的，在充分权衡输血利弊前提下，在选择适当的时机合适的血液成分制品及其剂量 ABO 血型不合造血干细胞移植(HSCT) 中输血治疗原则 ABO 血型不合造血干细胞移植时，当干细胞植活后，受者血型动态转变为供者血型，造成移植后复杂的免疫学状态，干扰输血前检查的判定(如正反定型不一致、混合凝集现象)，影响输血治疗及时、安全、有效的实施。在移植的不同时期，输注红细胞、血小板的血型可能不一样，临床医师应与输血科密切配合，为每一位患者制定输血方案。

16 《实体器官移植患者的输血治疗》

作者：田路

来源：中国输血杂志 2004 年 4 月第 17 卷第 2 期

20 世纪 80 年代，在施行肾和肝移植的成年受者中，有 6 %-8 %查出具有临床意义的红细胞同种抗体。另有 8 %肝移植受者是在术中大量输血后产生抗体。现在施行肾和肝移植患者在术前和术中尽可能少输血，采用一些措施减少出血并提高血红蛋白(Hb)水平器官移植是延长某一脏器衰竭患者生存的一种治疗手段，输血是移植治疗中不可或缺的组成部分。输血不仅可以补充患者需要的各种血液成分，还有复杂的血清学方面的问题和输血反应，通过免疫学机制，对移植效果产生影响。

由于肾移植手术比较成熟，移植前患者通过透析和使用 Epo 等药物，病情稳定，一般术中不需要输血，是移植术中用量最少的。单纯肺移植约 2/3 不输血，心脏移植用量较多，肝移植用量最大。因肝移植患者术前一般状况较差，多为内科治疗不能缓解者，常伴有严重凝血功能障碍、低蛋白血症、门脉高压、腹水等症状，加之腹腔粘连加大了手术难度。在多种因素作用下，用量居首。



为中国血型基因检测贡献力量!!!

为人民服务!!!