DOI:10.16016/j.2097-0927.202309072

供者特异性 HLA 抗体及去敏治疗对单倍体造血干细胞移植植入效果的影响

马 遥,张艳芳,周 慷,罗 云,陈 姝,娄世锋,邓建川 400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院血液内科

［摘要］ **目的** 分析供者特异性 HLA 抗体(anti-HLA donor-specific antibodies,DSA)及 DSA 阳性患者的去敏治疗对单倍体造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation,haplo-HSCT)植入效果的影响。**方法** 收集 2017 年 3 月至 2023 年 7 月重庆医科大学附属第二医院血液内科行 haplo-HSCT,并完成 HLA 抗体及 DSA 检测的患者 70 例,分析 DSA 阳性和 DSA 阳性患者去敏治疗对造血干细胞移植植入效果的影响。**结果** 70 例 haplo-HSCT 患者完成抗体检测,DSA 阳性患者 15 例(21.4%),其中 7 例(46.7%)强阳性,3 例(20.0%)中度阳性,5 例(33.3%)弱阳性。DSA 阳性患者移植后粒系植入中位时间较 DSA 阴性患者明显延迟($P=0.027$)。植入失败(graft failure,GF)患者 6 例,DSA 阳性 4 例(26.7%),明显高于 DSA 阴性($P=0.025$)。多因素分析结果显示,DSA 是发生 GF 的独立影响因素($HR=9.273$, 95% $CI=1.505\sim57.124$,$P=0.016$)。10 例 DSA 中度和强阳性患者进行去敏治疗,4 例采用联合去敏治疗,患者均成功植入(100.0%),6 例采用单一去敏治疗,有 4 例(66.7%)发生 GF,联合去敏治疗的 GF 发生率显著低于单一去敏治疗($P=0.008$)。**结论** DSA 是导致 haplo-HSCT 患者植入延迟和 GF 的重要因素,对 DSA 中度及强阳性患者的单一去敏治疗效果有限,而多联合的去敏治疗时,动态监测抗体滴度水平下降,可保证干细胞的成功植入,降低 GF 发生。

［关键词］ 供者特异性 HLA 抗体;单倍体造血干细胞移植;植入失败;去敏治疗
［中图法分类号］ R392.4; R617; R733.7 ［文献标志码］ A

Effects of anti-HLA donor-specific antibodies and desensitization on engraftment of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

MA Yao, ZHANG Yanfang, ZHOU Kang, LUO Yun, CHEN Shu, LOU Shifeng, DENG Jianchuan Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the effects of anti-HLA donor-specific antibodies (DSA) and desensitization for DSA+ patients on engraftment of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT). **Methods** The patients who underwent haplo-HSCT and examinations for HLA antibodies and DSA in our department from March 2017 to July 2023 were recruited in this study. The effects of desensitization measure on engraftment in the DSA+ patients after haplo-HSCT were analyzed. **Results** Among the 70 patients who underwent haplo-HSCT and test for HLA antibodies, 15 (21.4%) patients were DSA positive, including 7 (46.7%) cases of strong positive, 3 (20.0%) cases of moderate positive, and 5 (33.3%) cases of weak positive. The median duration for neutrophil implantation was significantly extended in the DSA+ patients than the negative patients ($P=0.027$). For the 6 patients developed graft failure (GF), 4 were DSA+ which was statistically higher than the DSA− patients ($P=0.025$). Multivariate regression analysis showed that DSA was an independent factor affecting GF ($HR=9.273$, 95%CI: 1.505~57.124, $P=0.016$). Among the 10 patients (7 strong positive and 3 moderate positive DSA) received desensitization therapy, 4 patients received combination desensitization, with a 100% rate of successful transplantation, and 6 received single desensitization, with 4 (66.7%) experiencing GF, so the GF rate was obviously lower in the

［通信作者］ 邓建川,E-mail:dengjccq@hospital.cqmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

combination than the single desensitization ($P=0.008$). **Conclusion** In haplo-HSCT patients, DSA is an important factor leading to implantation delay and GF. While, single desensitization treatment has limited efficacy. In combined DSA desensitization therapy, the decrease of antibody titer should be dynamically monitored to ensure the successful implantation of stem cells and reduce GF rate.

[**Key words**] anti-HLA donor-specific antibodies; haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; graft failure; desensitization measure

Corresponding author: DENG Jianchuan, E-mail: dengjccq@hospital.cqmu.edu.cn

异基因造血干细胞移植是治疗恶性血液病、遗传性疾病及骨髓衰竭性疾病等的重要方法[1]。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)全相合的同胞造血干细胞移植是异基因造血干细胞移植的重要方式,但随着移植技术的进展,近年来 HLA 不匹配的造血干细胞移植及单倍体造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation,haplo-HSCT)已经成为异基因造血干细胞移植的重要方式[2]。然而,haplo-HSCT 存在较高的移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)、感染和移植后复发等问题,其中较高的植入失败(graft failure,GF)发生率是严重威胁患者生存的重要因素[3]。

HLA 是具有高度多态性的同种异体抗原,也是人类主要组织相容性复合物抗原,与同种异体移植中的排斥反应密切相关。在 HLA 不匹配的器官移植中,患者血清中预先存在的抗 HLA 抗体,靶向针对不匹配供者的 HLA 抗原时,这些抗体被称为供者特异性 HLA 抗体(anti-HLA donor-specific antibodies, DSA)[4]。DSA 的产生与多种因素相关,如女性、多次妊娠、反复输血以及罹患骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)等[5]。在 HLA 不匹配的器官移植中,DSA 的发生率达 30%,对器官移植排斥或 GF 发生产生重要影响[6]。近年来,DSA 在造血干细胞移植领域中的作用也愈发受到医疗工作者的关注[7]。多项研究表明,患者体内存在的 DSA 是导致造血干细胞移植物 GF、粒系重建时间延迟和长期生存低下的重要因素之一[8-9]。欧洲血液及骨髓移植协作组(EBMT)共识强烈建议,接受 haplo-HSCT 的患者应进行 HLA 抗体检测,以避免 DSA 所致的 GF 和不良生存事件的发生[10-11]。尽管患者可能有多个潜在的供者,但仍然面临着可能选择患者与适当的供者有 DSA 的情况,如果没有替代供者,建议在移植前采取对 DSA 阳性患者进行去敏治疗。针对 DSA 阳性的去敏治疗措施较多,但主要运用于实体器官移植中,近期已有多种 DSA 阳性去敏治疗开始应用于造血干细胞移植,包括血浆置换、利妥昔单抗、硼替佐米、大剂量人免疫球蛋白、供者血小板输注等[7],然而其在造血干细胞移植中,去敏治疗的效果仍存在争议。本研究总结并分析了本中心 haplo-HSCT 中 DSA 阳性及 DSA 阳性患者去敏治疗对造血干细胞移植植入效果的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

筛选 2017 年 3 月至 2023 年 7 月重庆医科大学附属第二医院住院的 160 例血液系统疾病患者,纳入 70 例 haplo-HSCT 患者。纳入标准:移植前进行 HLA 配型及抗体分析检测,ECOG 评分<2 分,左心室射血分数>50%,血清肌酐<130 mmol/L,血清胆红素<35 mmol/L,转氨酶<2 倍正常值的上限,肺功能测试值>50%预测,供者和患者均签署知情同意书,完成 haplo-HSCT。排除标准:无 HLA 检测或配型分析报告,全相合移植,无关供者移植,人类免疫防御病毒阳性、重大精神疾病和妊娠等。本研究已通过本院伦理委员会审批[2023 年科伦审第(142)号]。

1.2 HLA 分型及抗体的检测

HLA 分型及抗体检测外送至公共平台检测,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、DPB1 共 12 个位点。采用 Luminex 流式液相芯片法筛选患者的血清中是否存在抗 HLA 抗体,LABScreen 试剂(美国 One Lambda 公司)检测患者血浆/血清是否存在Ⅰ类和Ⅱ类抗 HLA 抗体。HLA 抗体阳性者根据制造商的说明(在 Luminex 平台上使用 LanogaPark,CA,美国)使用单抗原珠Ⅰ类(HLA-A、-B 和-C)和Ⅱ类(HLA-DR、-DQ 和-DP)HLA 抗体检测,以确定是否为针对供者位点的 DSA 阳性。根据实验室检测敏感性及相关研究报道[11-12],DSA 水平高于 500 平均荧光强度(mean fluorescence intensity,MFI)被认为是 DSA 阳性,MFI<500 为阴性,500~5 000 为弱阳性,5 000<MFI<10 000 为中度阳性,MFI≥10 000 为强阳性。

1.3 DSA 中度及强阳性患者的去敏治疗

清除 DSA 抗体:治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange,TPE)血浆 1 500~2 000 mL/次,2~3 次;

中和 DSA 抗体:静注人免疫球蛋白(intravenous injection immunoglobulin,IVIG)0.4 g/(kg·d)×4 d。

抑制抗体生成:利妥昔单抗 100 mg/次×1 次;硼替佐米 1.3 mg/m^2×1 次。

1.4 移植预处理方案

针对急性白血病、MDS、淋巴瘤、慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia,CML)患者采用下述 BUCY 方案:白消安(busulfan,BU)3.2 mg/(kg·d)×3 d;环磷酰胺(cyclophosphamide,CY)50 mg/(kg·d)×2 d;氟达拉滨 30 mg/(m^2·d)×5 d;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin,ATG)2.5 mg/(kg·d)×(3~4)d(若联合 CD25 单抗,ATG 减少至 2~3 d);针对复发或难治患者,联合阿糖胞苷 2 g/(m^2·d)×3 d;伴中枢神经系统受累患者,加用噻替哌;针对再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿患者,BU 减量至 3.2 mg/(kg·d)×1 d。

PTCY 方案:苯达莫司汀 200 mg/(m^2·d)×1 d;BU 3.2 mg/(kg·d)×3 d;CY 12.5 mg/(kg·d)×2 d,后置 CY 50 mg/(kg·d)×2 d。

GVHD 的预防采用环孢素 A+霉酚酸酯+短程 MTX 的方案,部分加用间充质干细胞。

1.5 供者干细胞植入标准

粒系植入定义为移植后连续 3 d 绝对中性粒细胞计数(ANC)>0.5×10^9/L 的第 1 天记为粒系重建时间。血小板植入的定义为:在不需要输注血小板情况下,连续 3 d 血小板计数维持在 20×10^9/L 以上的第 1 天记为血小板重建时间。GF 包括:原发植入失败定义为在移植后 28 d 连续 3 d 未能达到 ANC >0.5×10^9/L;继发植入失败被定义为植入成功后续出现的持久 ANC<0.5×10^9/L,或供体嵌合率低下。

1.6 其他定义

单核细胞计数和 CD34 计数为每公斤受者体质量单核细胞或 CD34 细胞的总数量。急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)根据标准进行定义。从移植时间到因任何原因死亡,计算总体生存率(overall survival, OS)。

1.7 统计学分析

采用 SPSS22.0 进行数据处理。对供患者基本信息和造血干细胞移植基本特征相关变量统计进行描述性数据分析。抗体阳性组和阴性组之间,计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验,数值小于 5 时采用 Fisher's 精确概率法;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以中位数 M(范围)表示,组间比较采用非参数统计。对影响供体细胞植入的相关因素进行 Logistic 回归分析,用 Kaplan-Meier 计算 OS。生存曲线的比较采用 log-rank 检验,P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

共纳入 70 例 haplo-HSCT 患者,中位年龄 39 岁(范围 12~59 岁),其中男性 43 例(61.4%),女性 27 例(38.6%);供者中位年龄 30 岁(范围 13~58 岁)。32 例(45.7%)为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML),13 例(18.6%)为 AA,9 例(12.8%)为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocyte leukemia,ALL),7 例(10.0%)为 MDS,其他疾病患者 9 例。患者均接受外周血干细胞移植,患者的临床资料见表 1。在受者-供者关系方面,父母供子女 20 例(28.6%),同胞供者 16 例(22.8%),子女供父母 34 例(48.6%)。

2.2 DSA 阳性患者情况分析

15 例 DSA 阳性患者临床特征见表 2,其中 7 例(46.7%)强阳性,3 例(20.0%)中度阳性,5 例(33.3%)弱阳性。患者中位年龄为 48 岁(范围 15~59 岁),其中女性 14 例,男性 1 例。7 例(46.6%)患者 DSA 针对Ⅰ类 HLA 抗原,4 例(26.7%)针对Ⅱ类 HLA 抗原,4 例(26.7%)是Ⅰ类和Ⅰ类抗原都有,HLA-Ⅰ类抗体强阳性 6 例,HLA-Ⅱ类抗体强阳性 7 例。

2.3 干细胞植入及生存情况

55 例 DSA 阴性患者中,53 例(96.4%)获得粒细胞植入;早期死亡 5 例,其中 2 例在粒系植入前,3 例在粒系植入后。15 例 DSA 阳性患者,11 例(73.3%)粒系植入,无早期死亡。DSA 阳性患者粒系植入中位时间较 DSA 阴性患者明显延迟(P=0.027)。植入失败患者 6 例,其中 DSA 阳性患者 GF 的 4 例(26.7%),明显高于 DSA 阴性患者(χ^2=5.039,P=0.025)。多因素分析结果显示(表 3),DSA 是 GF 的独立影响因素(HR=9.273,95% CI=1.505~57.124,P=0.016),与患者性别、患者年龄、供者年龄、血型相合程度、HLA 相合程度、配型情况、累积 MFI 值、移植预处理方案、DSA 阳性去敏治疗及回输干细胞数量因素无显著相关。aGVHD 和 cGVHD 在 DSA 阳性和阴性的患者之间均无显著差异。移植成功患者 1 年和 2 年的 OS 分别为 86.8%、74.0%。DSA 阳性患者 1 年和 2 年 OS 均为 60.9%,有低于 DSA 阴性患者趋势,但差异无统计学意义(P=0.524,图 1)。通过多因素回归分析 OS 影响因素,发现只有 GF 是 OS 的独立影响因素(HR=26.780,95%CI=6.386~112.298,P<0.01)。

表 1 70 例患者临床资料[中位数(范围),例(%)]

指标	haplo-HSCT 患者(n=70)	DSA 阳性(n=15)	DSA 阴性(n=55)	P 值
年龄/岁	39(12~59)	48(15~59)	39(12~59)	0.109
性别(男/女)	27/43	14/1	26/29	0.006
疾病类型				0.165
AA	13(18.6)	6(40.0)	7(12.7)	
AML	32(45.7)	4(26.7)	28(50.9)	
MDS	7(10.0)	2(13.3)	5(9.1)	
ALL	9(12.8)	1(6.7)	8(14.5)	
其他	9(12.8)	2(13.3)	7(12.7)	
供者年龄[中位数(范围)]/岁	30(13~58)	34(16~52)	29(13~58)	0.647
血型不合	28(40.0)	5(33.3)	23(41.8)	0.013
主要不合/主次均不合	15(21.4)	0(0.0)	15(27.3)	
次要不合	13(18.6)	5(33.3)	8(14.5)	
配型位点相合(GVH 方向,12 位点)				0.609
6 位点	12(17.1)	2(13.3)	10(18.2)	
7 位点	18(25.7)	4(26.7)	14(25.5)	
8 位点	16(22.8)	2(13.3)	14(25.5)	
8 位点以上	24(34.3)	7(46.7)	17(30.9)	
移植预处理方案				0.095
Bu+CY	55(78.6)	14(93.3)	39(70.9)	
PTCY	15(21.4)	1(6.7)	16(29.1)	
CD34 总量	7.5(1.9~19.7)	7.3(3.0~19.7)	7.6(1.9~17.8)	0.864
单个核总量	7.0(3.8~17.4)	6.9(4.7~12.0)	7.1(3.8~17.4)	0.932
植入失败	6(8.6)	4(26.7)	2(3.6)	0.025
早期死亡	5(7.14)	0(0.0)	5(9.1)	
粒系重建时间	14(8~35)	15(10~35)	14(8~20)	0.027
血小板重建时间	15(9~210)	16(11~66)	15(9~210)	0.447
aGVHD 分级				0.259
0~Ⅰ级	45(64.3)	12(80.0)	33(60.0)	
Ⅱ~Ⅳ级	25(35.7)	3(20.0)	22(40.0)	
cGVHD 分级	29(47.5)	7(46.7)	22(47.8)	0.938

AA:再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;ALL:急性淋巴细胞白血病;BU:白消安;CY:环磷酰胺;aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病

表 2 15 例 DSA 阳性患者的临床特征

编号	性别	年龄/岁	诊断	配型位点相合数	供受者关系	供者年龄/岁	供受者血型	HLA 类型	DSA 去敏治疗	CD34 计数/($\times10^6$/kg)	单个核计数/($\times10^8$/kg)	是否植入成功
1	女	24	ALL	7	父供女	48	B-B	Ⅰ类	无	4.3	9.5	是
2	女	56	AA	9	子供母	32	O-O	Ⅱ类	有	6.1	11.7	是
3	女	55	MDS	8	子供母	26	O-O	Ⅱ类	有	8.7	7.0	是
4	男	33	AA	9	同胞兄弟	34	A-A	Ⅰ类	无	7.0	6.7	是
5	女	15	AML	10	父供女	50	A-O	Ⅰ类+Ⅱ类	有	12.0	8.7	是
6	女	18	AA	7	父供女	49	O-A	Ⅱ类	有	14.0	6.0	是
7	女	48	AML	7	女供母	24	A-A	Ⅰ类+Ⅱ类	有	7.3	8.0	是
8	女	39	AML	6	女供母	20	A-A	Ⅰ类+Ⅱ类	有	3.0	6.2	否
9	女	54	AA	9	同胞兄弟	49	B-B	Ⅰ类	有	4.5	6.1	是
10	女	45	AML	6	同胞兄弟	42	O-O	Ⅰ类	有	10.9	5.7	否
11	女	49	AA	9	子供母	24	B-B	Ⅰ类+Ⅱ类	无	8.0	8.3	是
12	女	51	AML	7	同胞兄弟	50	A-AB	Ⅰ类	无	5.3	4.7	是
13	女	51	CML	8	子供母	29	O-A	Ⅰ类	有	5.3	6.4	否
14	女	36	AA	10	子供母	16	A-A	Ⅱ类	无	11.0	12.0	是
15	女	59	MDS	12	子供母	36	O-A	Ⅰ类	有	19.7	6.9	否

ALL:急性淋巴细胞白血病;AA:再生障碍性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓系白血病;CML:慢性髓系白血病

表 3 GF 及 OS 的多因素回归分析

影响因素	GF		OS	
	P 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)
患者性别	0.254	0.277(0.031~2.513)	0.607	1.275(0.506~3.213)
患者年龄	0.121	1.069(0.983~1.162)	0.452	1.013(0.980~1.047)
供者年龄	0.247	0.955(0.884~1.032)	0.270	0.978(0.940~1.017)
血型不合	0.176		0.662	
主要及主次均不合	0.809	1.357(0.114~16.164)	0.787	0.838(0.233~3.011)
次要不合	0.076	5.700(0.636~38.800)	0.438	1.577(0.499~4.983)
配型情况(GVH)	0.626		0.705	
配型情况(GVH 6 个位点相合)	0.350	2.750(0.330~33.921)	0.593	0.651(0.135~3.141)
配型情况(GVH 7 个位点相合)	0.731	0.647(0.054~7.746)	0.317	0.501(0.129~1.940)
配型情况(GVH 8 个位点及以上相合)	0.807	0.733(0.061~8.832)	0.944	1.040(0.349~3.095)
DSA 阳性	0.016	9.273(1.505~57.124)	0.530	1.393(0.496~3.912)
累积 MFI 值>10 000	0.698	1.571(0.160~15.465)	0.376	0.402(0.053~3.026)
移植预处理方案	0.680	1.596(0.173~14.756)	0.521	0.712(0.253~2.005)
DSA 阳性去敏治疗	0.178	3.600(0.558~23.244)	0.849	1.131(0.318~4.021)
干细胞 CD34 计数	0.966	0.995(0.796~1.244)	0.880	0.989(0.861~1.137)
干细胞单个核计数	0.127	0.640(0.362~1.134)	0.169	0.852(0.679~1.070)
植入失败	-	-	<0.001	26.780(6.386~112.298)
粒系植入时间	-	-	0.430	1.038(0.946~1.140)
血小板植入时间	-	-	0.912	0.999(0.981~1.018)

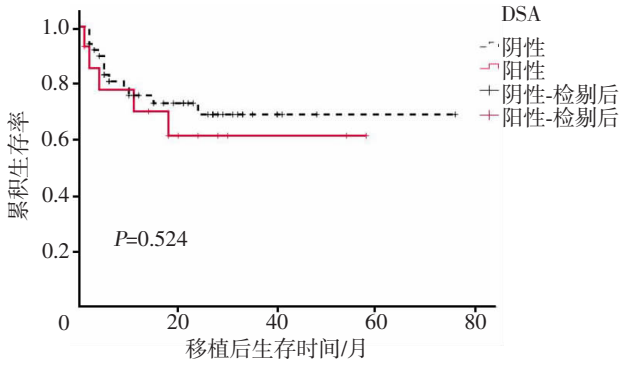


图 1 DSA 阳性和 DSA 阴性患者的 OS 比较

2.4 DSA 阳性患者的去敏治疗

15 例 DSA 阳性患者,针对 10 例中度阳性和强阳性的患者进行去敏治疗(表4),联合去敏治疗组患者 4 例(3 例强阳性,1 例中度阳性,累及 MFI 中位值 27 675),采用清除或中和抗体(TPE、IVIG)+抑制抗体生成(硼替佐米、利妥昔单抗)的方法;单一去敏治疗组患者 6 例(累及 MFI 中位值 15 898),包括 4 例强阳性,2 例中度阳性,仅采用中和抗体或者抑制抗体产生的措施;5 例患者 DSA 弱阳性(累及 MFI 中位值 1 127),未采取去敏治疗。3 个治疗组在性别、年龄、粒系重建时间及血小板重建时间无显著差异,联合去敏治疗组和单一去敏治疗组患者累积 MFI 值明显高于无去敏治疗组($P=0.032$),累及 MFI 值>10 000 患者比例更高($P=0.014$)。而单一去敏治疗组患者 GF 发生率明显高于联合去敏治疗组($P=0.008$)。治疗后有 3 例患者监测抗体水平,其中 2 例患者复查 DSA 位点水平明显下降,干细胞成功植入,而 1 例患者的抗体滴度,经治疗后无明显降低,最终发生 GF。

表 4 DSA 阳性患者去敏治疗对比 [中位数(范围),例(%)]

DSA 去敏治疗措施	联合去敏治疗组(*n*=4)	单一去敏治疗组(*n*=6)	无去敏治疗组(*n*=5)	*P* 值
性别(女)	4(100.0)	6(100.0)	1(0.2)	0.310
年龄/岁	36(15~56)	49(39~59)	39(24~51)	0.466
累积 MFI 值	27 675(9 711~55 495)	15 898(5 084~93 741)	1 127(973~1 436)	0.032
累积 MFI>10 000	3(75.0)	4(66.7)	0(0.0)	0.014
粒系重建时间/d	16(15~35)	15(14~16)	15(15~16)	0.398
血小板重建时间/d	19(15~66)	16(15~18)	16(15~18)	0.721
植入失败	0(0.0)	4(66.7)	0(0.0)	0.008

3 讨论

既往研究表明,在 halo-HSCT、脐带血移植、无关供者全相合移植中,DSA 均与植入延迟及 GF 密切相关[13-14]。一项关于 89 例接受 haplo-HSCT 患者的研究结果显示,DSA 阳性患者的 GF 为 30%、植入延迟率 40%、治疗相关死亡率 75%,均显著升高($P<0.05$)[15]。而一项针对 126 例 HLA 不匹配的造血干细胞移植患者中,DSA 阳性率仅为 3.97%,中性粒细胞植入延迟主要与女性、干细胞来源和高 HSCT 特异性共病指数相关,采取 DSA 去敏治疗后,发现 DSA 阳性对干细胞植入无显著影响[16]。西班牙的一项多中心回顾性分析包括 1 454 例 haplo-HSCT 患者,在 69 例(4.7%)DSA 阳性患者中 8 例(12%)发生原发性 GF,明显高于 DSA 阴性患者,DSA 强度与更差的 OS 相关[17]。本研究显示,DSA 阳性患者在 halpo-HSCT 占 21.4%,均以女性为主,DSA 阳性患者粒系植入时间明显延迟,GF 率达 26.7%,明显高于 DSA 阴性患者($P=0.025$)。DSA 对 GVHD、OS 均无显著影响,可能与样本量较小及采取了 DSA 阳性的去敏治疗影响有关。

为降低 GF 的风险,实体器官移植中,采用 TPE、IVIG、利妥昔单抗和硼替佐米来逆转 DSA 介导的移植排斥反应和减少抗体负荷[6, 11]。MISRA 等[18]发现血浆置换可以降低 DSA,但如果 MFI 值很高(超过 18 000),则需高达 20 次以上的置换频率才能达到预期疗效。利妥昔单抗和硼替佐米,则是通过抑制 B 细胞/浆细胞,阻断 DSA 的产生。对 83 例 haplo-HSCT 患者前瞻性分析,采用利妥昔单抗单药对 DSA 阳性患者进行去敏治疗,但高水平的 DSA(MFI≥5 000)阳性患者仍发生较高的植入不良[19]。而在 14 例 DSA 阳性的 haplo-HSCT 患者中,接受硼替佐米联合 IVIG 的去敏治疗,仅 2 例患者抗体滴度明显下降;需要通过再次增加 IVIG 剂量、利妥昔单抗、TPE 等联合治疗手段,才能使抗体滴度下降,保证患者成功植入[20]。因此,单一去敏治疗不能达到理想的效果,而联合的去敏治疗可能带来较好的效果。

对于 DSA 高滴度患者,采用联合去敏治疗临床效果也存在差异。一项多中心回顾性分析,对 64 例 DSA 阳性患者,采用 TPE、利妥昔单抗、硼替佐米及供者血小板输注等组成的联合去敏治疗,监测治疗后的抗体水平,仍有 7%的患者持续 MFI>5 000,5%的患者 MFI 持续 >10 000,2 例患者出现植入失败[17]。而一项 126 例 HLA 不匹配的造血干细胞移植的前瞻性临床研究显示,5 例 DSA 阳性患者,其中 3 例(1 000 < MFI <5 000)采取包括 TPE、IVIG、利妥昔单抗和供者血小板输注的联合去敏治疗后干细胞成功植入,无 GF 发生,对移植未产生不良影响[16]。本中心采用 TPE、IVIG、利妥昔单抗、硼替佐米等多药组合方式,对 DSA 中度及强阳性患者进行去敏治疗,联合去敏治疗效果优于单一去敏治疗,GF 发生率更低。

总之,在拟行 haplo-HSCT 患者,检测 HLA 抗体,对于 DSA 阳性患者,DSA 抗体水平滴度过高,可能导致粒系植入延迟或植入失败的发生,需采取联合的 DSA 去敏治疗,并在处理后动态监测抗体滴度水平,保证干细胞的成功植入,降低 GF 发生。因本研究为单中心回顾性研究分析,样本量有限,存在一定的局限性,需要前瞻性的多中心临床研究更好地定义和验证 haplo-HSCT 中 DSA 管理的共识策略。

致谢 感谢上海荻硕贝肯医学检验所有限公司提供抗体的检测报告

参考文献:

[1] SNOWDEN J A, SÁNCHEZ-ORTEGA I, CORBACIOGLU S, *et al*. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 [J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(8): 1217-1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.

[2] TIMOFEEVA O A, PHILOGENE M C, ZHANG Q J. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Hum Immunol, 2022, 83(10): 674-686. DOI: 10.1016/j.humimm.2022.08.007.

[3] AULETTA J J, KOU J Q, CHEN M, *et al*. Real-world data showing trends and outcomes by race and ethnicity in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research [J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(6): 346.e1-346.e10. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.03.007.

[4] CIUREA S O, THALL P F, WANG X M, *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.

[5] CIUREA S O, THALL P F, MILTON D R, *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.

[6] AKHTAR W, PETERZAN M A, BANYA W, *et al*. Donor specific antibodies association with survival and adverse events after heart transplantation: a single center retrospective study between 2006 and 2021[J]. Clin Transplant, 2023, 37(4): e14914. DOI: 10.1111/ctr.14914.

[7] ROCCA U L, PERRONE M P, PICIOCCHI A, *et al*. Anti-HLA donor-specific antibodies in allogeneic stem cell transplantation: management and desensitization protocol[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10): 1717-1720. DOI: 10.1038/s41409-019-0497-1.

[8] LIMA A C M, GETZ J, DO AMARAL G B, *et al*. Donor-specific HLA antibodies are associated with graft failure and delayed hematologic recovery after unrelated donor hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(8): 493.e1-493.e10. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.05.014.

[9] HUANG Y R, LUO C X, WU G X, *et al*. Effects of donor-specific antibodies on engraftment and long-term survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis[J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(5): 544-551. DOI: 10.1038/s41409-023-01932-6.

[10] APPERLEY J, NIEDERWIESER D, HUANG X J, *et al*. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a global overview comparing Asia, the European union, and the United States[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1): 23-26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.11.001.

[11] CIUREA S O, CAO K, FERNANDEZ-VINA M, *et al*. The European society for blood and marrow transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(5): 521-534. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8.

[12] ALTAREB M, AL-AWWAMI M, ALFRAIH F, *et al*. Incidence and significance of donor-specific antibodies in haploidentical stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(6): 680-686. DOI: 10.1038/s41409-023-01950-4.

[13] JO T, ARAI Y, HATANAKA K, *et al*. Adverse effect of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies directed at HLA-DP/-DQ on engraftment in cord blood transplantation[J]. Cytotherapy, 2023, 25(4): 407-414. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.10.005.

[14] KRUMMEY S M, GAREAU A J. Donor specific HLA antibody in hematopoietic stem cell transplantation: implications for donor selection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 916200. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916200.

[15] ZOU J, ROMEE R, SLADE M, *et al*. Untreated donor specific antibodies against HLA are associated with poor outcomes in peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(6): 898-901. DOI: 10.1038/bmt.2017.7.

[16] LA ROCCA U, PERRONE M P, PICIOCCHI A, *et al*. Donor specific anti-HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. Single center prospective evaluation and desensitization strategies employed[J]. Blood Transfus, 2023. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2450/BloodTransfus.464.

[17] BAILÉN R, ALENDA R, HERRUZO-DELGADO B, *et al*. Results of haploidentical transplant in patients with donor-specific antibodies: a survey on behalf of the Spanish Group of Hematopoietic Transplant and Cell Therapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1165759. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1165759.

[18] MISRA M K, XIN J J, BROWN N K, *et al*. Effective desensitization for a strong donor-specific HLA antibody in a case of HLA-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. HLA, 2019, 94(3): 307-311. DOI: 10.1111/tan.13627.

[19] 王志东, 孙于谦, 闫晨华, 等. 单倍型相合造血干细胞移植前血液病患者体内供者特异性抗人类白细胞抗原抗体水平对利妥昔单抗去敏治疗后造血重建不良的影响分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200728-00713.
WANG Z D, SUN Y Q, YAN C H, *et al*. Negative effects of donor specific anti-HLA antibody on poor hematopoietic recovery in patients with hematological diseases receiving haploidentical stem cell transplantation and rituximab for desensitization[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(7): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200728-00713.

[20] CHOE H, GERGIS U, HSU J, *et al*. Bortezomib and immune globulin have limited effects on donor-specific HLA antibodies in haploidentical cord blood stem cell transplantation: detrimental effect of persistent haploidentical donor-specific HLA antibodies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(2): e60-e64. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.10.018.

(收稿:2023-09-13;修回:2023-12-22)
(编辑 汪勤俭)