

- [2] Chang JC, Hilsenbeck SG, Fuqua SA. Genomic approaches in the management and treatment of breast cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 92(4):618.
- [3] Chen MH, Ibrahim JG, Chi YY. A new class of mixture models for differential gene expression in DNA microarray data[J]. J Statist Planning Infer, 2008, 138(2):387.
- [4] Pal NR, Aguan K, Sharma A, et al. Discovering biomarkers from gene expression data for predicting cancer subgroups using neural networks and relational fuzzy clustering[J]. BMC Bioinformatics, 2007, 8(5):1.
- [5] Dudda-Subramanya R, Lucchese G, Kanduc D, et al. Clinical applications of DNA microarray analysis[J]. J Exp Ther Oncol, 2003, 3(6):297.
- [6] Xu JQ, Wan N, Cheng J. Bio-chip technology and microfilm laboratory[J]. Med Philos, 2000, 21(2):8.
- [7] Norregaard OJ. Modification-specific proteomics: characterization of post-translational modifications by mass spectrometry[J]. Current Opinion in Chem Biol, 2004, 8(1):33.
- [8] Yuan GB. Progress of mutation, diagnosis and treatment of gene in thyroid carcinoma[J]. Clin J Cancer Biother, 2009, 16(3):305.
- [9] Wreesmann VB, Siczka EM, Socci ND, et al. Genome-wide profiling of papillary thyroid cancer identifies MUC1 as an independent prognostic marker[J]. Cancer Res, 2004, 64(6):3780.
- [10] Mansfield ES, Sarwal MM. Arraying the orchestration of allograft pathology[J]. Am J Transplant, 2004, 4(6):853.
- [11] Schuster SC. Next-generation sequencing transforms today's biology[J]. Nat Methods, 2008, 5(1):16.
- [12] Sultan M, Schulz MH, Richard H, et al. A global view of gene activity and alternative splicing by deep sequencing of the human transcriptome [J]. Science, 2008, 321(5891):956.
- [13] Harris TD, Buzby PR, Babcock H, et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome[J]. Science, 2008, 320(5872):106.
- [14] Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics [J]. Trends Genetics, 2008, 24(3):133.
- [15] Wang L, Zhu J, Deng C, et al. An automatic and quantitative on-chip cell migration assay using self-assembled monolayers combined with real-time cellular impedance sensing[J]. Lab Chip, 2008, 8(6):872.
- [16] Lee G J, Lee WS, Jeon KS, et al. cDNA Microarray Expression Analysis and Toxicological phenotype for Anticancer[J]. Drug, 2004, 66(11):1339.
- [17] Kunz M, Ibrahim SM, Koczan D, et al. DNA microarray technology and its applications in dermatology[J]. Exp Dermatol, 2004, 13(10):593.

(收稿日期:2010-03-15)

· 综 述 ·

组织工程支架和细胞的相互作用

向鸿照 综述, 王远亮, 杨维虎 审校

(重庆大学生物力学与组织工程教育部重点实验室 400044)

关键词:组织工程支架; 细胞; 收缩力

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.060

中图分类号:R318.1; Q813.1**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2010)22-3131-04

组织工程是把支架、细胞和生长因子三者相结合,用于病变、损伤部位组织和器官的修复、重建和再生。其中支架作为细胞外基质(ECM)的替代物,为细胞和生长因子负载提供一个3D环境。理想的支架除了应该具有足够的孔隙率以利于氧气和营养物质的运输,还要有足够的力学性能负载和刺激细胞,传递细胞信号,保证细胞的正常表型^[1-3]。因此,了解组织工程中细胞和支架的相互作用对组织和器官的制备具有重要的意义。

1 支架对细胞的作用

理解3D支架对细胞组织的作用是组织工程研究的重点。支架对细胞的刺激主要是通过支架的构型、机械性能和外力作用3种途径实现的,其中对3D支架的机械性能的评估是组织工程研究的关键。下面分别进行论述。

1.1 支架模量对细胞生理功能的影响 支架的机械性能对细胞的表型、生长、迁移和繁殖等生理活动起到调节和控制的作用^[4-5],其中支架刚性(主要指杨氏模量)对细胞行为的影响最

为重要。很难准确定义3D支架中细胞的形态和支架刚性之间的关系,因为支架中细胞的表型是一个物理和生化性质共同作用的复杂过程,除了考虑支架的模量外,还要考虑蛋白水解敏感性,细胞生长因子等因素。Daniel等^[6]在研究支架模量和蛋白水解敏感度对细胞表型的影响中,发现在柔顺支架中(0~100 Pa)生长的细胞更多表现出星形,而刚性较大(>500 Pa)的支架中生长的细胞则主要表现为圆球形,见图1。并且对于不同的细胞和支架其相关系数是变化的。支架模量除了影响细胞的形态之外,还控制细胞的分化和迁移功能^[7]。Engler和Jean^[8]研究发现,当间充质干细胞(MSCs)被种植在聚酰胺(PA)凝胶支架上时,通过控制支架基底的模量可以影响细胞的分化。此外,当支架的弹性模量分别相似于肌肉、脑和骨组织的弹性模量时,可以诱导细胞分化成肌细胞、神经元、成骨细胞。并且,基体模量直接诱导细胞骨架的肌动蛋白的重构。在细胞植入初期,支架基底的模量会影响相邻内皮细胞融合。在Engler和Jean^[8]的实验中 PLLA/PLGA 混合物的机械性能影

响支架肌肉细胞的构造、分化和成活力,刚性的 PLLA/PLGA 支架支持细胞聚集形成线性管状。Reinhart 等^[9]发现采用柔软的基底有利于细胞在支架中的黏附和保持细胞之间的接触,刚性的基底则鼓励细胞迁移活动,基底的弹性强度与细胞迁移的速度和距离相关。为了研究支架的模量对细胞繁殖的影响, Hadjipanayi 等^[10]和 Levy-Mishali 等^[11]对比成纤维细胞在刚性和柔顺 2 种胶原支架上的生长情况,刚性支架中的成纤维细胞 2 d 时表现出较高的繁殖能力(其细胞密度为柔顺支架上细胞密度的 2 倍),2 d 时柔顺支架细胞繁殖数目与刚性支架相比显示出 4 d 的滞后期,6 d 时柔顺支架细胞繁殖数目表现出 6 d 的滞后期。

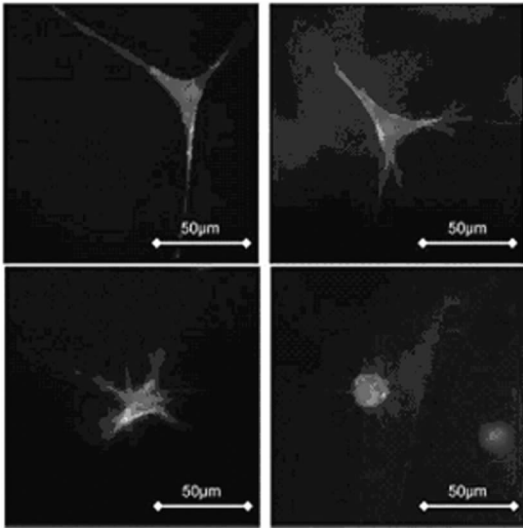


图 1 细胞在不同硬度支架中的形态

1.2 支架模量对细胞收缩力的影响 细胞收缩力是细胞在 3D 支架黏附和生长过程中,受到支架模量和构型等因素的刺激产生的调控细胞应答和响应的力。细胞的收缩力对很多生理功能如感染、伤口愈合、血管再狭窄非常重要。支架模量对细胞收缩力的影响现在还没有一个统一的定论,研究这方面的文献也较少,有的结论甚至相互矛盾。Karamichos 等^[12]发现种植成纤维细胞在硬的胶原凝胶支架中,细胞产生的收缩力下降。而 Yi 等^[13]的实验结果显示支架的硬度和细胞产生收缩力的强度成正比。与此矛盾的是,有学者通过力学测量发现细胞的收缩力大小与支架的硬度无关。作者认为不同的结论可能源于支架不同的应变水平或细胞不同时期的影响,以及不同的研究模型和理论。研究支架的模量和细胞力之间的关系是一个复杂的问题。首先需要提高实验仪器精度以及规范操作,使用来源一致的支架并且统一的细胞处理技术。

1.3 支架构型对细胞的影响 支架作为细胞生长的外部环境,支架的构型为细胞提供了黏附的基底和生长的空间,同时还影响细胞在支架中的密度分布,以及制备的组织器官的形状和功能^[14]。实验显示,内皮细胞种植在不同尺寸的球形支架中,当球的直径减小时细胞病死率增加。在微岛结构中培养内皮细胞,显示繁殖细胞的增加主要出现在微岛的边缘,其中细胞密度最大的部位分布在微岛的角上。此外,MSCs 种植在胶原 3D 支架微岛结构中,结果显示分化的脂肪细胞主要聚集在微岛结构的中心部位,成骨细胞则主要分布在微岛结构的边缘部位。说明支架构造对细胞分化可产生特殊影响。Victor 等^[15]研究了支架材料、长度、结构对制备工程肌腱组织的影响,发现当支架为海绵结构时得到肌腱力学性能优于凝胶结构

的支架;延长轴方向,长度较大的支架其制得的肌腱径向力学性能优于短支架;支架对细胞作用力传递有梯度缓冲作用。

通过认识支架几何形状对细胞行为的作用,促进三维支架制造技术的发展,这些技术能有效地控制支架的几何形状,满足组织和器官制备的需要。例如光成型技术、静电纺丝编制技术、3D 打印制备支架等。

1.4 外力作用对细胞的影响 支架在外力作用下影响细胞的表型、分化和繁殖。不同的细胞和组织采用不同的支架、反应器、刺激方式。机械刺激在组织生长过程提供剪切力,通过拉伸(单轴和双轴)、静态和动态的负载影响细胞的行为。例如 collagen-glycosaminoglycan 支架种植成纤维细胞,在模拟环境下拉伸方向、拉伸幅度、弹性形变次数和频率对组织工程细胞的弹性模量都会产生影响^[16]。在体外对种植在胶原表面的 MSCs 细胞应用机械刺激,制备得到机械性能增加的肌腱组织,随后植入体内。此外,对人骨髓干细胞进行的机械刺激,结果显示这种刺激有利于骨细胞和骨组织的产生。最近发现,在聚乙二醇(PEG)支架上种植关节软骨细胞,经过动态的压力和拉伸刺激 28 d,与静止状态培养相比,细胞表现出很高的弹性模量。这些发现都表明外部的刺激能诱发细胞的生理变化,细胞的生理变化反过来又影响支架的性质^[17]。角膜成纤维细胞分别种植在单轴拉伸和无拉伸的胶原支架中,证明细胞排列和形态与支架的重排一致,细胞种植在未拉伸的支架中,自由取向,成星形状态,而细胞在拉伸环境中平行于长轴方向排列。增加支架对细胞影响的理解能更好地指导组织工程支架的制备。

2 细胞对支架的作用

支架在调控细胞行为的同时其性质也受到细胞活动的影响,主要表现为支架变形、支架降解和模量下降。支架性质的改变是细胞物理和生化两方面作用的结果^[18]。

一方面由于细胞活动时产生的收缩力引起支架重新塑形。支架中细胞活动包括伸展、收缩、迁移 3 个阶段。首先细胞在工程支架中铺展和黏附,在蛋白水解的帮助下伸展层形足板进入支架内部,细胞和细胞之间是隔开的,周围支架不发生形变;12 h 后细胞产生收缩力引发支架向细胞靠拢,然后诱使支架局部微小变形;3 d 后支架中的细胞相向迁移,开始发生相互联系;7 d 时支架中的细胞相互连接并且产生聚集,引起整个支架的收缩(即支架被压缩变形)。细胞之间的连接作用破坏了支架的弹性恢复。细胞的星形形状有利于它们与支架基底黏附以及通过支架孔相互连接。

另一方面是由于蛋白酶的作用。蛋白酶的作用分为 3 类:(1)蛋白水解酶作用^[19],它们破坏支架纤维蛋白骨架,为细胞层形足板进入 3D 支架内部提供渠道。这种水解作用降低支架的模量,加速支架的降解。(2)产生新的结构蛋白如胶原,引起支架的局部结构和力学性能发生变化。(3)调控肌动蛋白,肌动蛋白是控制细胞收缩作用的关键。其中 α -SMA (alpha smooth muscle actin) 对细胞肌动蛋白丝合成有调节作用。有学者研究了单个肌纤维细胞中 α -SMA 蛋白的表达与细胞收缩力的关系,发现 α -SMA 对收缩力的产生没有影响,但是它的存在能提高细胞的收缩力大小,两者表现为一种近似的线性关系,至于原理现在还不清楚。有学者发现 α -SMA 含量高不仅能提高肌动蛋白丝表达和细胞的黏附性能,还可以有效地通过调节优化细胞亚单元的空间分布实现细胞的变形,影响细胞功能。转换生长因子 TGF- β 蛋白调节能增加 α -SMA 的表达,促进肌纤维细胞分化。有研究发现 TGF- β_1 与 TGF- β_3 相比更能

诱导 α -SMA 表达。bFGF、PGE2 能抑制 TGF- β_1 的表达,阻碍细胞收缩力的产生。这些作用都是通过整合素传递给细胞外支架。

除此之外,组织工程中细胞的培养条件^[20]也会影响支架的模量。培养液除了提供足够的养分和缓冲作用外,还含有激素和生长因子以促进细胞的增殖。考虑这些因素有利于更好地理解细胞与支架或 ECM 相互作用的机制。

3 测量细胞收缩力仪器

测量细胞收缩力和研究收缩力的调节功能是理解组织和器官的生理和病理功能的关键。定量细胞收缩力的大小为组织工程选择理想的细胞和支架提供帮助。以下介绍检测细胞收缩力的最新仪器和原理。

CFM 力学检测仪通过传感器记录支架的微小形变(灵敏度为 10^{-6} m)换算成力的大小。获得细胞对支架作用力随时间变化的曲线图。缺点是存在背景噪声(它反映所有细胞对支架的作用,没有生长在支架上的细胞产生的力也被记录下来)。一个典型的 CFM 曲线能显示 10^6 个生长在胶原支架中的成纤维细胞产生的力,推断出某个时间细胞产生的力。如培养 8 h,一个成纤维细胞可以产生大约 0.1 nN 的力。有学者对此系统加以改进,从测量结果中扣去背景噪音,得到更加准确的结果。有学者测量细胞收缩力对 collagen-glycosaminoglycan 支架的影响,结果显示支架中成纤维细胞密度和所产生的力之间呈线性关系。此外将关节软骨细胞种植在相同的支架上,力/时间曲线显示单个细胞力峰值为 0.3 nN(3 h)。

Eastwood 设计了更加精密的 CFM(t-CFM)系统。t-CFM 系统可以检测细胞对支架的机械力反应,当成纤维细胞种植在 3D collagen-glycosaminoglycan 支架中时,t-CFM 装置检测发现种植 8 h 以后细胞收缩力减少,达到一个新的平衡。显示出细胞具有一种自我调节功能,能减少由于外界刺激对细胞的破坏和干扰。人们使用 t-CFM 检查了骨髓干细胞在胶原支架中的收缩情况,结果显示力学峰值随供体的不同而不同。

在 t-CFM 基础上研制出(SIM-CFM)^[21]。这种装置可以同时获得细胞作用力、外部载荷和支架微观的图像。SIM-CFM 能提供 4 个关键数据,通过这 4 种数据可以确定支架形变过程。这 4 种数据是细胞的尺寸、细胞内应力、动态的细胞扰动和支架在湿态时位移。这些数据的测定有助于衡量支架的变形和细胞力之间的关系。

对细胞图像的观测可以借助原子力显微镜观测细胞和支架的微观作用。标定细胞的空间构型采用类似细胞间骨架聚合物 F-actin 的细胞角蛋白中间丝的免疫荧光染色,或者通过分子探针(Eugene OR)对细胞内进行荧光探针标记^[22-23]。

前面介绍这些技术对于研究工程细胞和组织的生长极为重要。合适相匹配的细胞和支架将会有助于提高组织工程技术,获得所需健康的组织器官。

4 结 论

本文主要是介绍组织工程中细胞和支架间的相互作用,介绍了支架的机械性能对细胞功能的影响,细胞的收缩力对支架的作用,还有最新的测量装置和作用原理。将来的研究应当着重发展新的实验装置,有效地定量细胞产生的收缩力。这些技术应该提供一个可供操作的统一规范,从而使实验结果具有可比性,更加精确。探讨细胞与支架,细胞和细胞之间的作用将为进一步的组织工程模型提供理论依据,有助于寻找更好的组织工程支架和细胞。

参考文献:

- [1] Alvaro M, Eun JK, Cynthia A, et al. A three-dimensional scaffold with precise micro-architecture and surface micro-textures[J]. *Biomaterial*, 2009, 30(5): 4610.
- [2] Wang L, Shashi KM, William H, et al. Influence of micro-well biomimetic topography on intestinal epithelial Caco-2 cell phenotype[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(8): 1.
- [3] Vincenzo G, Filippo C, Paola T, et al. Polyactic acid fibro-reinforced polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(5): 3662.
- [4] Biman B, Subhas C. Cell proliferation and migration in silk fibroin 3D scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(2): 2956.
- [5] Anthony CJ, Christoph HA, Dietmar WH, et al. The correlation of pore morphology, interconnectivity and physical properties of 3D ceramic scaffolds with bone ingrowth[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29): 1440.
- [6] Daniel D, Havazelet B, Dror S. Defining the role of Matrix compliance and proteolysis in three-Dimensional cell spreading and remodeling[J]. *Biophys J*, 2008, 94(4): 2914.
- [7] Deok-Ho K, Karam H, Kshitiz G, et al. Mechanosensitivity of fibroblast cell shape and movement to anisotropic substratum topography gradients[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 5433.
- [8] Engler AJ, Jean S. Biophysical Regulation of Endoderm By 3-Dimensional Fibronectin Matrix [J]. *Biophys J*, 2009, 96(3): 523.
- [9] Reinhart KCA, Dembo M, Hammer DA. Cell-Cell mechanical communication through compliant substrates [J]. *Biophys J*, 2008, 95(12): 6044.
- [10] Hadjipanayi E, Mudera V, Brown RA. Close dependence of fibroblast proliferation on collagen scaffold matrix stiffness[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2008, 33(5): 1384.
- [11] Levy-Mishali M, Zoldan J, Leavenberg S. Effect of scaffold stiffness on myoblast differentiation[J]. *Tissue Eng Part A*, 2008, 51(11): 2607.
- [12] Karamichos D, Brown RA, Mudera V. Collagen stiffness regulates cellular contraction and matrix remodeling gene expression[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 83(4): 887.
- [13] Yi F, Gong YQ, Prabar K, et al. Spatial Coordination of Actin Polymerization and ILK-Akt2 Activity during Endothelial Cell Migration[J]. *Deve Cell*, 2009, 16(5): 661.
- [14] Cheng K, Lai YZ, William S. Three-dimensionsal polymer scaffolds for high throughput cell-based assay systems [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(3): 2801.
- [15] Victor S, Marepalli N, Jason T, et al. Effect of scaffold material, construct length and mechanical stimulation on the in vitro stiffness of the engineered tendon construct[J]. *J Biomechan*, 2008, 41(11): 822.
- [16] Jungreuthmayer C, Jaasma S. Deformation simulation of cells seeded on a collagen-GAG scaffold in a flow perfusion bioreactor using a sequential 3D CFD-elastostatics model[J]. *Med Eng Phys*, 2009, 31(4): 40.

- [17] Dekel D, Shlanlamit L. Cell-scaffold mechanical interplay within engineered tissue[J]. *Semin Cell Deve Biol*, 2009, 20(11):656.
- [18] Simon C, Geraldine R, Jennifer S, et al. The relationship between the mechanical properties and cell behaviour on PLGA and PCL scaffolds for bladder tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(7):1321.
- [19] Kumiko M, Shinichi T, Kosuke O, et al. Comparative study of silk fibroin porous scaffolds derived from salt/water and sucrose/hexafluoroisopropanol in cartilage formation[J]. *J Biosci Bioeng*, 2009, 108(1):68.
- [20] Christophe P, Kiyoshi T, Yasuyuki S, et al. A method for the design of 3D scaffolds for high-density cell attachment and determination of optimum perfusion culture conditions[J]. *J Biomechan*, 2008, 41(2):1436.
- [21] Annegret H, Dahlmann N, Belen M, et al. Dynamic protrusive cell behaviour generates force and drives early matrix contraction by fibroblast[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 31(3):4158.
- [22] Deepak V, Ranga R. Surfactant-free CdTe nanoparticles mixed MEH-PPV hybrid solar cell deposited by spin coating technique[J]. *Solar Energy Mate Solar Cells*, 2009, 93(9):1482.
- [23] Ranjna CD, Aroop KD. Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications[J]. *Botechnol Adv*, 2009, 27(2):334.

(收稿日期:2009-12-05 修回日期:2010-04-14)

· 综 述 ·

移植物抗宿主病的细胞治疗

郝 磊 综述, 陈幸华 审校

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

关键词:造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 细胞治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.061

中图分类号:R457.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3134-04

异基因造血干细胞移植是目前治疗血液系统恶性疾病的有效方法。以前认为其成功机制在于移植前后的化疗或放疗对肿瘤细胞的杀伤作用。目前一致认为,供体 T 细胞可以诱导杀死恶性细胞,即移植物抗白血病反应(GVL),是异基因造血干细胞移植成功治疗血液系统恶性疾病的关键所在。但是,供体淋巴细胞在杀死受体恶性细胞的同时,可以识别受体细胞表面的主要组织相容性抗原和次要组织相容性抗原,损害受体正常组织,即移植物抗宿主病(GVHD)。GVHD 是导致异基因造血干细胞移植患者发病和病死的主要原因,成为阻碍移植成功的关键因素。

理论上,寻找与受体人白细胞抗原(HLA)配型相合的供体是预防 GVHD 发生的根本措施,然而即使 HLA 相合同胞供体移植,也会因受体次要组织相容性抗原的识别导致 GVHD 的发生。当前,GVHD 的预防性治疗包括移植前 T 细胞去除(TCD)和免疫抑制剂的应用。免疫抑制剂具有强烈的不良反应,TCD 显著降低了供体 T 细胞的有利作用如增强植入、控制机会性感染和抗肿瘤效应。这些措施的应用在控制 GVHD 的同时,也削弱了 GVL 效应,使恶性肿瘤复发率增高。GVHD 和 GVL 效应的有效分离是异基因造血干细胞移植需要解决的关键问题,成为医学研究的焦点。本文对 GVHD 的发生、发展以及目前有望解决这一难题的细胞治疗进行综述。

1 GVHD 的发生机制

发主 GVHD 的 3 个条件:(1)移植物必须是有免疫活性的细胞;(2)移植物供者缺少宿主带有的同种抗原;(3)宿主不对移植物产生有效的免疫反应。GVHD 的发生、发展主要分为 3 个阶段:(1)造血干细胞移植前的预处理包括化疗和放疗,虽然可以最大程度地杀灭宿主体内的肿瘤细胞,但同时造成其他组织如胃肠道、肝脏等的损伤,导致炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 等大量释放。这些细胞因子增强宿主主要组织相容性复

合体抗原(MHC)、黏附分子以及趋化因子的表达,还可以提高供者 T 细胞异源反应性的敏感度。经损伤的胃肠道进入机体的细菌脂多糖(LPS)进一步加重了炎症细胞因子的释放。(2)在宿主抗原提呈细胞(APC)或非 APC 直接提呈以及供体 APC 的间接提呈抗原的作用下,供者的 T 细胞表面受体(TCR)识别 APC 表面的 MHC-抗原肽分子后发生交联(第一信号),同时 APC 表面共刺激分子如 CD80 和 CD86 等和 T 细胞表面 CD28 分子结合(第二信号),在双信号的刺激作用下,T 细胞激活、增殖、分化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞。(3)表达组织特异性黏附分子和趋化因子受体的抗原特异性 T 细胞迁移至表达多种黏附分子和趋化因子的外周组织,即 GVHD 的靶器官如皮肤、胃肠道和肝脏等。Th1 型细胞分泌的细胞因子不仅诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 NK 细胞的激活,还进一步激活单核吞噬细胞系统,增强炎症细胞因子的再次释放,同时一氧化氮(NO)的释放也增加。因此,除了 CTL 和 NK 细胞介导的 Fas/FasL 途径和穿孔素/颗粒酶途径对 GVHD 靶器官造成直接损伤外,非特异性炎症细胞因子也促进了器官特异性病理变化。

2 基因多态性和 GVHD

对于相关和无关异基因造血干细胞移植,GVHD 的发生主要与 HLA 不合有关。一项最大的关于供受体之间 HLA 相合的分析表明:HLA-A、HLA-B、HLA-C 和 DRB1 不相合时,病死率显著增加^[1]。除了已经确认的 HLA-A 和 HLA-B 不相合可以导致 GVHD 以外,临床数据表明,不同 HLA-C 和 HLA-B 等位基因,因表达异源反应性 NK 细胞表面 KIR 抑制性受体的配体,参与单倍同一性无关 HSCT 的 GVHD 和 GVL 效应,KIR 配体不相合时,特别是急性髓细胞性白血病,GVHD 的发生率降低,总体生存率提高。虽然 HLA 完全相合是成功移植的最佳条件,但是大多数患者无法得到配型完全相合的供