

# 第二十一章

# 移植免疫

[www.med126.com](http://www.med126.com)

# 概述

## ❖ 基本概念

### (1) 移植(transplantation)

指应用自体或异体的正常细胞、组织或器官，置换病变或丧失功能的细胞、组织或器官，以维持或重建机体生理功能的一类治疗方法；包括细胞移植(如干细胞移植)、组织移植(如植皮)及器官移植(如肾移植)。

# 概述

## ❖ 基本概念

### (2) 移植排斥反应

指移植后，受者免疫系统识别移植抗原后产生免疫应答 (IR)，进而破坏移植物的过程；或者移植物中免疫细胞 (来源于供者) 针对受者组织抗原发生 IR，导致受者组织损伤。前者称为宿主抗移植物反应 (HVGR)，后者称为移植物抗宿主反应 (GVHR)。

(3) 移植物 (graft):

被移植的细胞、组织或器官。

(4) 供者 (donor):

提供移植物的个体。

(5) 受者 (recipient):

接受移植物的个体。

## ❖ 移植的类型

\*据移植物的来源及遗传背景不同，分为4类：

1、**自体移植** 移植物取自受者自身（不排斥）

如：面部烧伤病人：大腿皮肤移植到面部

2、**同系移植**：指遗传基因完全相同或基本近似个体间的移植，一般不会发生排斥反应

如：同卵孪生子（遗传结构相同）

近交系动物（遗传结构近似）

### 3、同种移植：即同种异体移植

同种内遗传基因不同的个体间的移植

➤ 临床移植大多属此类型

➤ 常出现排斥反应：

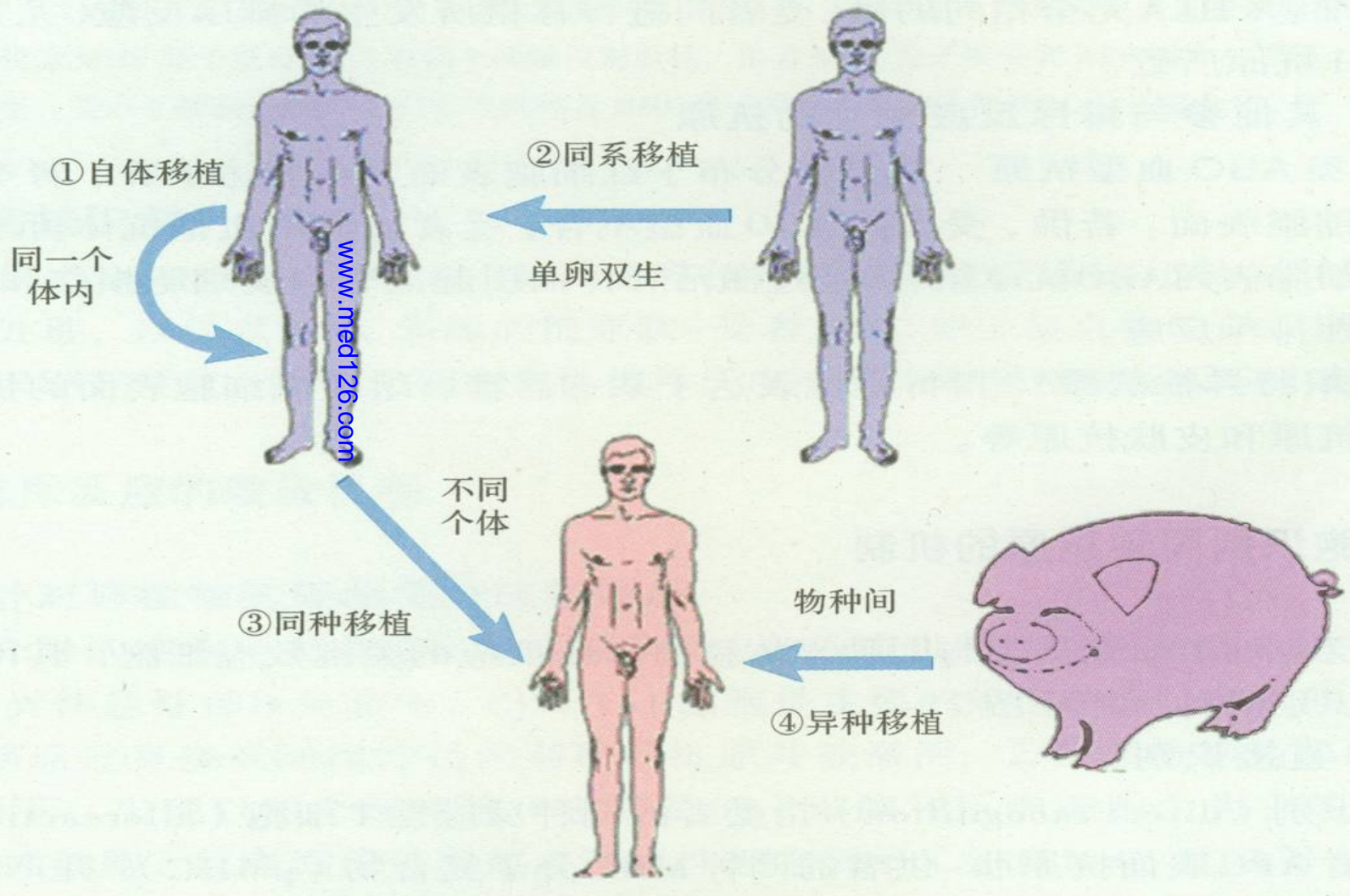
强弱取决于供受者遗传背景的差异程度。

### 4、异种移植：不同种属个体间的移植

猪的组织器官 → 人的移植

器官来源易得，但产生严重的排斥反应

\* 本章重点介绍同种异体移植



移植的4种类型

# 第一节 同种异体器官移植排斥的机制

## 一、介导同种移植排斥反应抗原

引起移植排斥反应的抗原称为移植抗原或组织相容性抗原,包括:

### (一)主要组织相容性抗原(MHC抗原)

指引起强烈排斥反应的移植抗原,人类主要是HLA系统(HLA-I类和II类抗原)



(二)次要组织相容性抗原 (mH抗原): 表达组织细胞表面, 由某些多态性基因编码, 可被MHC分子提呈. HLA完全相同的供、受者间的移植排斥反应 (尤其是GVHR) 主要由mH抗原所致。

mH抗原主要包括两类:

- (1) 与性别相关的mH抗原: 如H-Y抗原, Y染色体编码产物, 主要表达于精子、表皮细胞及脑细胞表面。
- (2) 由常染色体编码的mH抗原: 在人类包括HA1-HA5, 各类mH的组织分布不同, 某些可表达于所有组织细胞, 有的仅表达于造血细胞和白血病细胞。

## (三)其他参与排斥反应的抗原

### 1. 红细胞血型抗原:

- \* ABO血型: 不仅存在于红细胞表面, 也广泛存在于除中枢神经系统外的各种组织细胞表面, 并可分布于体液及分泌液中。
- \* 供者与受者ABO血型不配合
  - 受者血清中天然血型抗体与移植物血管内皮细胞表面的血型抗原结合
  - 激活补体, 介导II型超敏反应
  - 血管内皮细胞损伤和血管内凝血  
(超急性排斥反应)

2. 组织特异性抗原：指表达于某一器官、组织或细胞表面的抗原，如血管内皮细胞抗原和皮肤抗原等。

\*不同组织器官的组织特异性抗原的免疫原性不同，移植后发生排斥反应的强度亦各异。如皮肤、肾、肝脏依次减弱。

## 二、T细胞识别同种异体抗原的机制

同种异体移植排斥反应的关键性效应细胞主要是同种反应性T细胞，其对同种异型移植抗原（MHC分子）的识别可通过两种机制：

直接识别机制

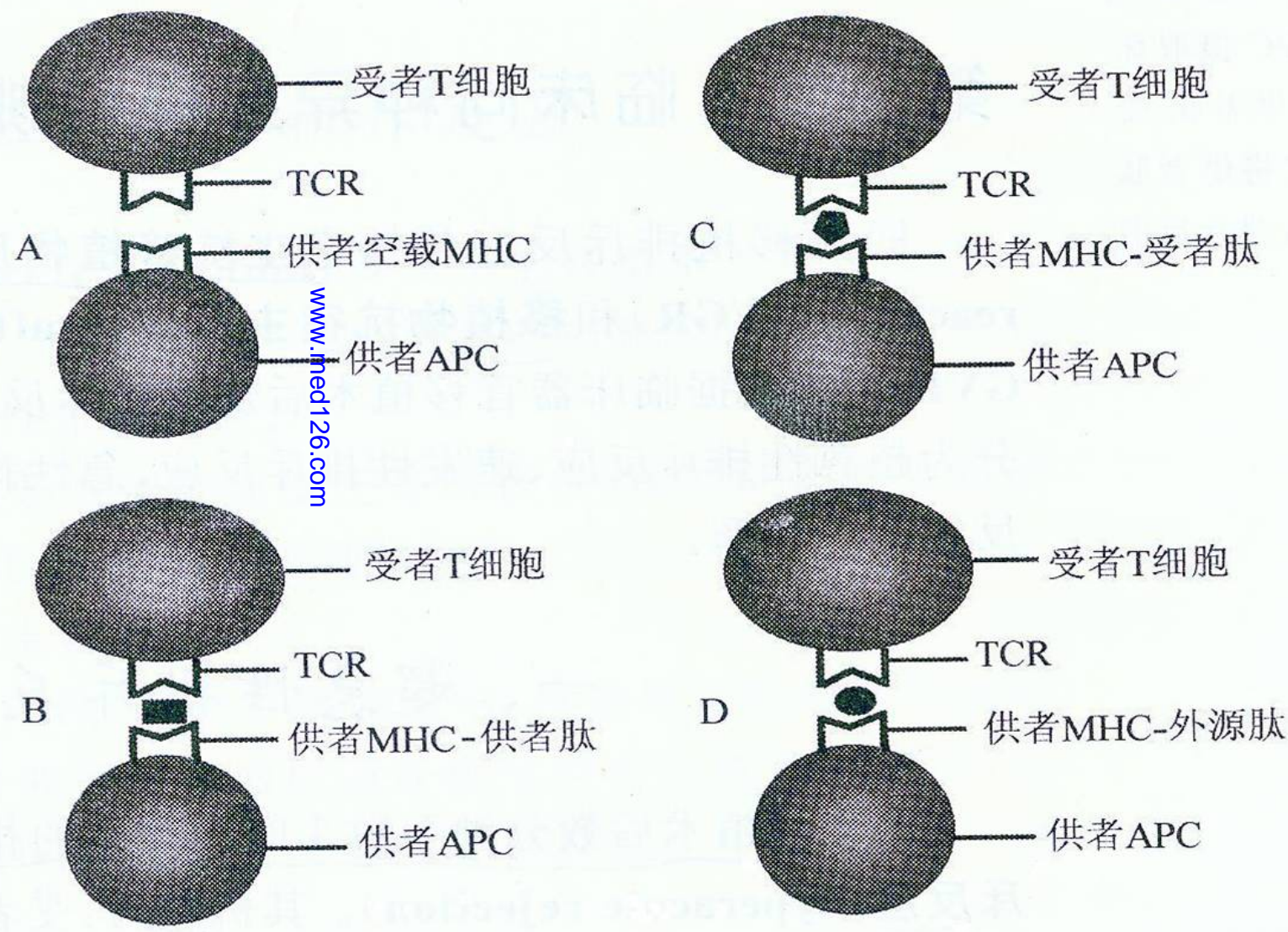
间接识别机制

# (一)直接识别机制

受者T细胞TCR直接识别供者APC表面抗原肽-供者同种MHC分子复合物 ( pMHC )：主要识别供者同种异型MHC分子-外来抗原肽复合物或供者MHC分子-供者自身肽复合物，也可识别供者完整的同种异型MHC分子天然结构。



\* 供者APC主要是移植物中残留过客白细胞，包括成熟的DC和巨噬细胞等APC。



直接识别的靶结构

## 直接识别的特点：

- \* 速度快、强度大，在急性排斥反应中起主要作用。
- \* 参与直接识别的T细胞约占T细胞总数的1%~10%，被称为同种反应性T细胞 (allo-reactive T cell);
- \* 直接识别不受自身MHC限制
- \* 它们对免疫抑制药（如环孢素）比较敏感。

## (二) 间接识别机制

受者T细胞识别经过受者APC加工处理的  
供者MHC分子来源的抗原肽-受者MHC分  
子的复合物

www.med126.com

受者APC对供者MHC抗原进行加工、处理，以MHC II类分子-抗原肽复合物的形式提呈给受者T细胞，使之活化，引起排斥反应。



供者MHC分子

经受者APC加工处理

供者MHC分子  
来源的Ag肽

受者APC上的  
MHC分子

复合物

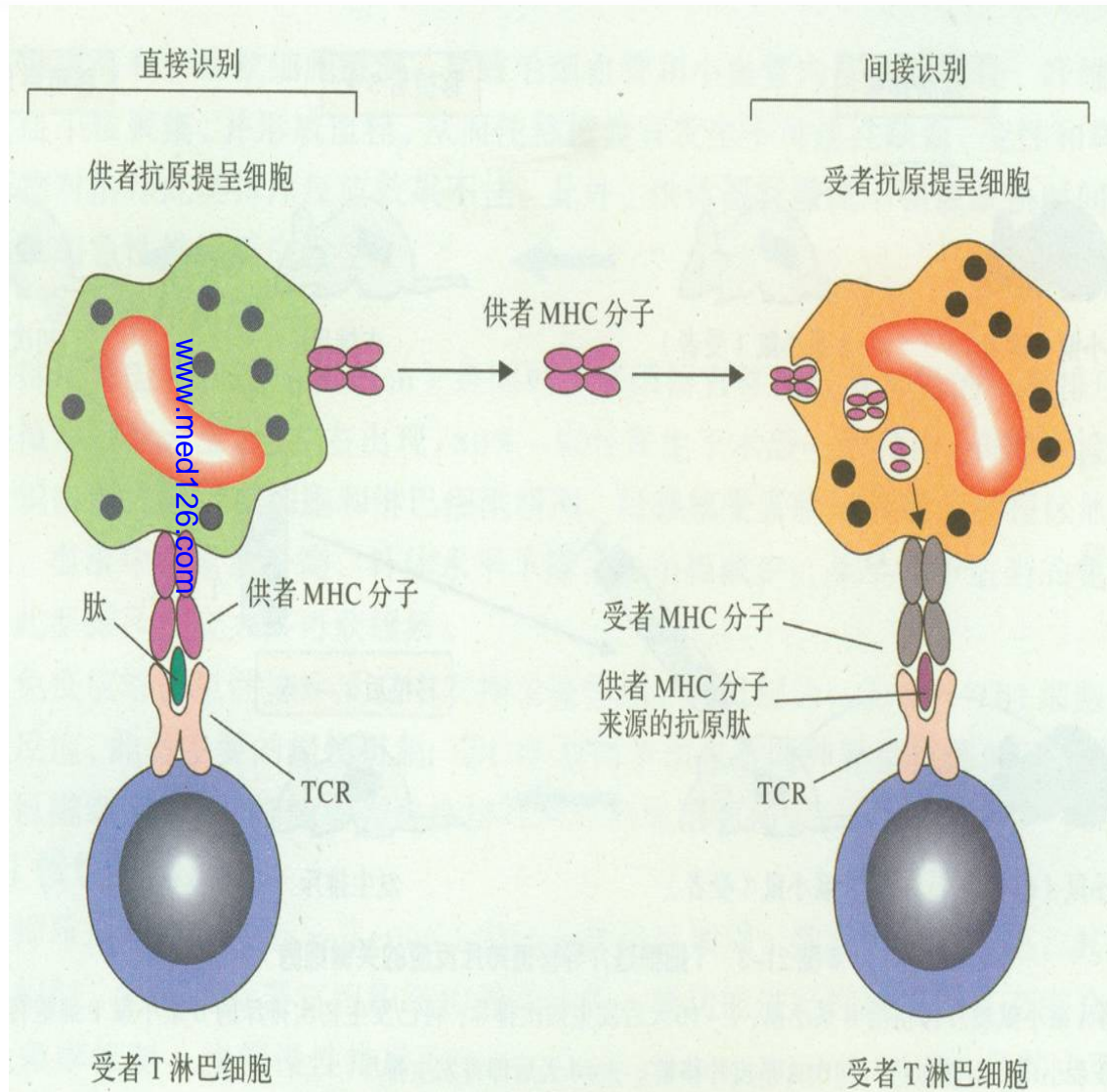
识别

受者T细胞的TCR

www.med126.com

## 间接识别的特点

- \* 间接途径有赖于受者的APC对同种异型抗原进行加工、处理，其所引起的排斥反应出现较晚。
- \* 参与间接识别的T 细胞约占T 细胞总数的0.001%~0.01%，由于此种T细胞须识别与自身MHC分子结合的移植抗原才能产生免疫应答，故又被称为自身MHC限制性T细胞。
- \* 间接识别途径对免疫抑制药相对不敏感。



同种异型抗原的直接识别和间接识别

# 直接和间接识别同种异型MHC抗原的比较

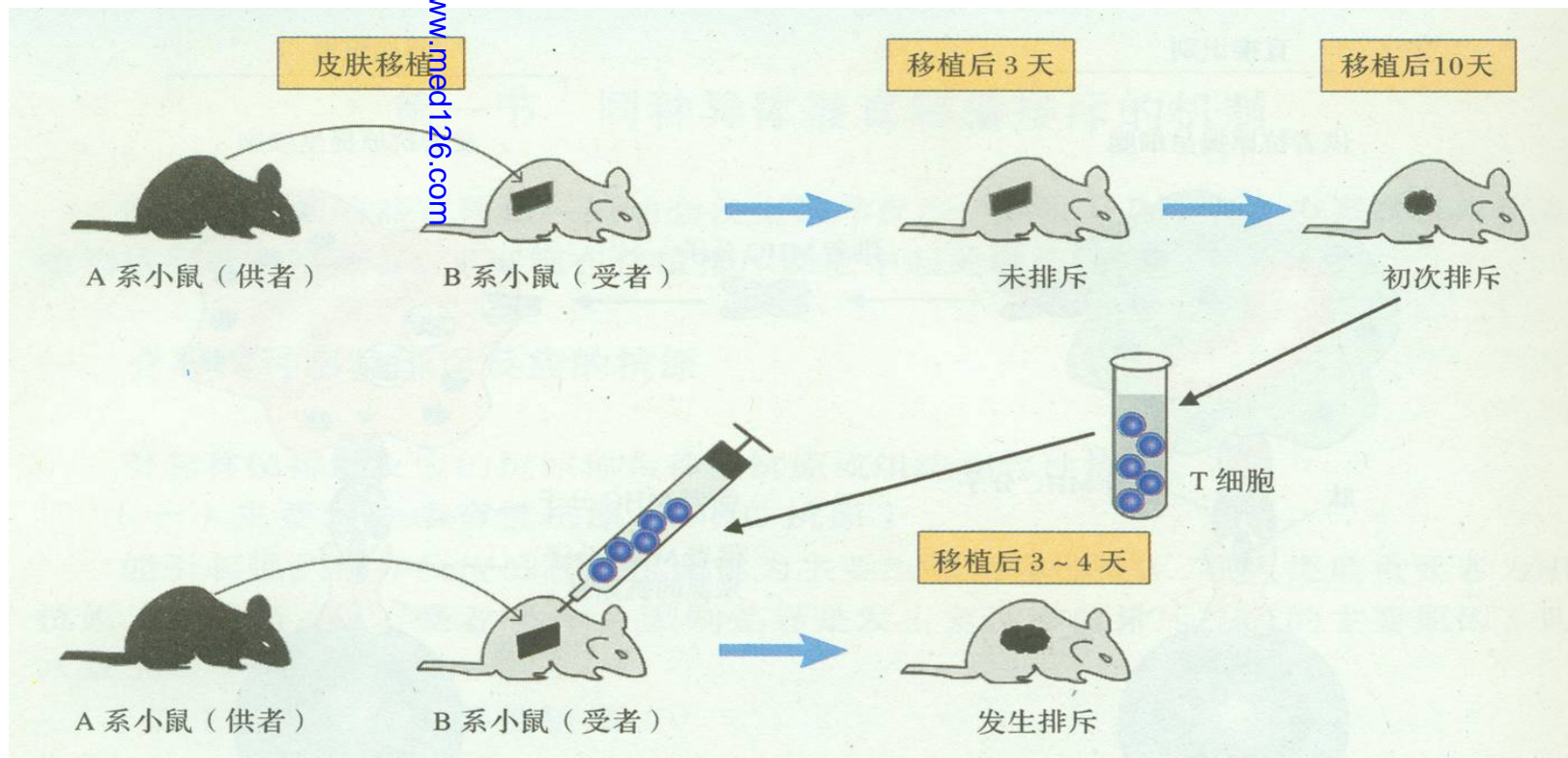
	直接识别	间接识别
被识别分子的形式	未经加工的同种异型MHC分子-肽复合物	经加工的同种异型MHC抗原
抗原提呈细胞	供者APC	受者APC
被激活的T细胞	CD4+Th1、CD8+CTL	CD4+Th为主
排斥反应强度	非常强烈	较弱
参与排斥反应的类型	急性排斥反应（早期）	急性排斥反应（中、晚期） 慢性排斥反应
对环孢素的敏感性	敏感	不敏感

www.med126.com

### 三、移植排斥反应的效应机制

#### (一) 针对移植物的细胞免疫应答效应

T细胞介导的细胞免疫应答在移植排斥反应中发挥关键作用



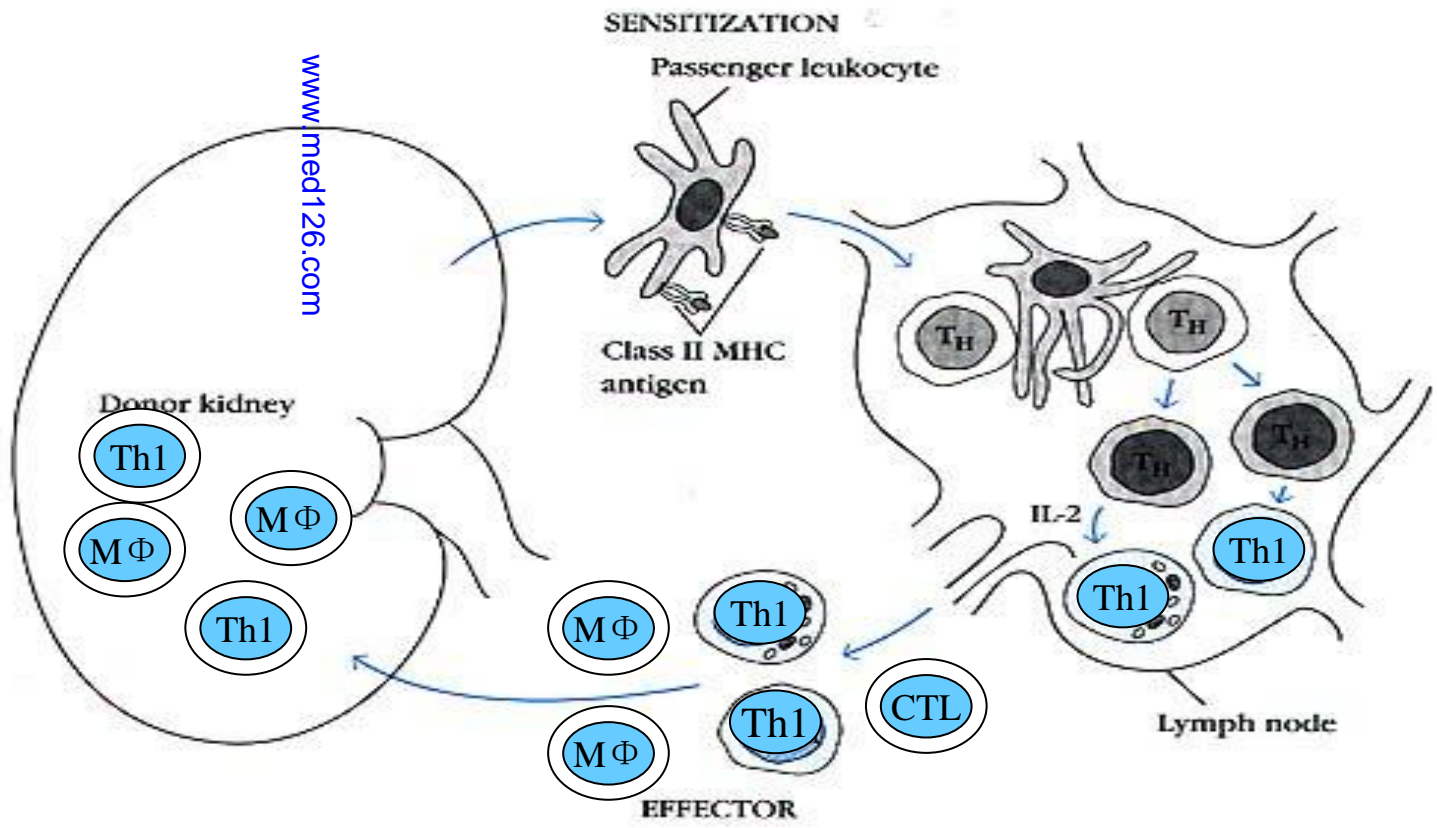
证实T细胞是介导移植排斥反应的关键细胞的实验

在急性排斥反应中，Th1细胞是主要的效应细胞。

Th1细胞的作用机制：

Th1细胞经直接/间接途径识别移植抗原被激活 → 释放MCP-1、IFN- $\gamma$ 、IL-2等CKs → 单个核细胞（主要是Th1细胞和M $\phi$ ）浸润并激活M $\phi$ 并使之释放炎性CKs（如IL-1、TNF- $\alpha$ 等） → 迟发型超敏反应性炎症 → 移植物被排斥

# 急性肾移植排斥反应发生机制示意图



## (二) 针对移植物的体液免疫应答效应

抗原特异性Th细胞 → 辅助B细胞产生针对同种异型移植抗原的特异性抗体

\* → 与移植细胞膜抗原结合，形成免疫复合物

→ 激活补体

→ 介导溶细胞效应

\* → 吞噬细胞表面FcR与C3bR

→ 调理吞噬

\* → ADCC效应 → 杀伤移植细胞



### ③参与移植排斥反应的非特异性效应机制

多种因素可启动移植物非特异性损伤，如：

- ①外科手术造成的机械损伤；
- ②移植物被摘取并植入受者体内的过程中经历缺血和缺氧，可导致组织损伤；
- ③移植物植入并恢复血循环经历缺血-再灌注，通过产生大量氧自由基而损伤组织细胞。

## 第2节 移植排斥反应的类型

一、宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR)

1、超急性排斥反应

2、急性排斥反应

3、慢性排斥反应

二、移植物抗宿主反应(graft host versus host reaction, GVHR)

# 1、超急性排斥反应（hyperacute rejection）

移植物血液循环恢复后数分钟或数小时（也可在24~48小时）内发生的排斥反应，由体液免疫介导。

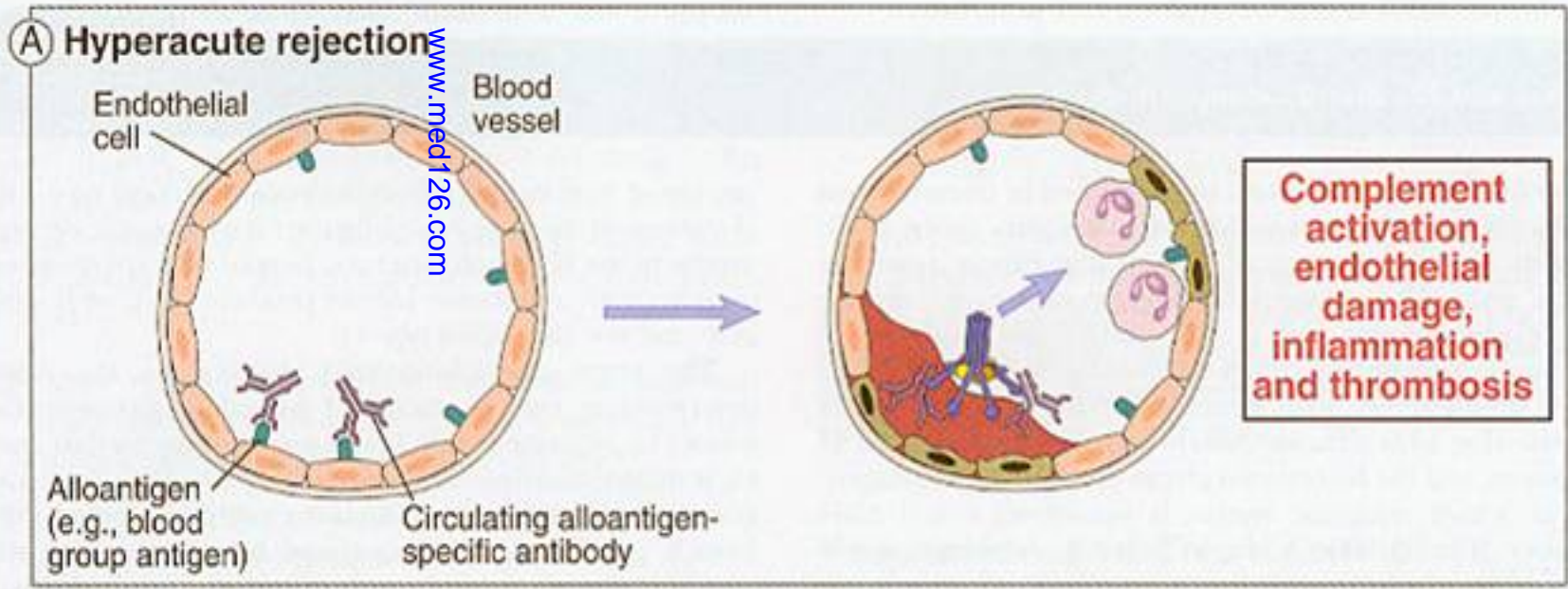
\* **免疫学基础**：受者体内预存抗供者同种异型抗原（如HLA抗原、ABO血型抗原、血小板抗原、血管内皮细胞抗原等）的抗体（多为IgM）与移植物细胞表面相应抗原结合

\* **组织病理学特点**：早期引起毛细血管内大量中粒聚集，小动脉血栓形成，继之出现缺血、变性、坏死。

\* 可见于移植术前反复多次输血、多次妊娠、长期血液透析或再次移植的个体，也可由于移植抗原与病原微生物具有共同抗原所致。

\* **损伤机理**：体液免疫为主→移植物血管内皮细胞损伤→出血、水肿、血管内凝血→移植物急性坏死

# 超急性排斥反应



## 2、急性排斥反应：最常见

✚ **发生时间：**移植后数天~2周（80%~90%发生于移植后一个月内）

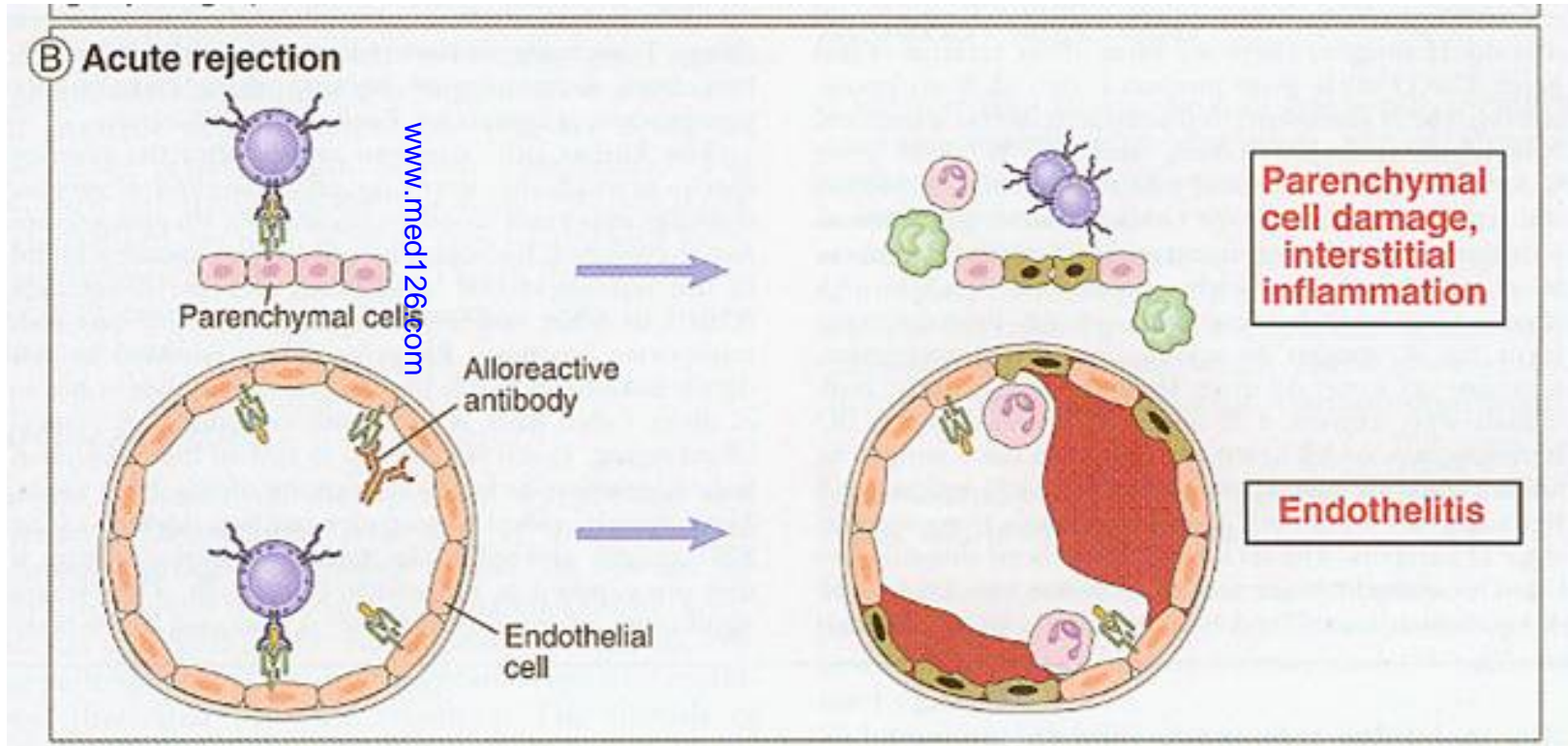
✚ **原因：**供、受者HLA 抗原不合

\* **病理学检查：**移植物组织有大量巨噬细胞和淋巴细胞浸润。主要表现为急性血管炎和急性间质炎。

\*肾移植受者表现为移植区胀痛，少尿或无尿，血中尿素氮↑，补体水平↓，血小板减少。

• **损伤机制：**细胞免疫应答起主要作用：①CD4+Th1细胞介导迟发型超敏反应→组织损伤（主要损伤机制）；②CD8+CTL直接杀伤表达同种异型抗原的移植物细胞；③Th1细胞释放CKs激活的MΦ和NK细胞→组织损伤。

# 急性排斥反应 (acute rejection)

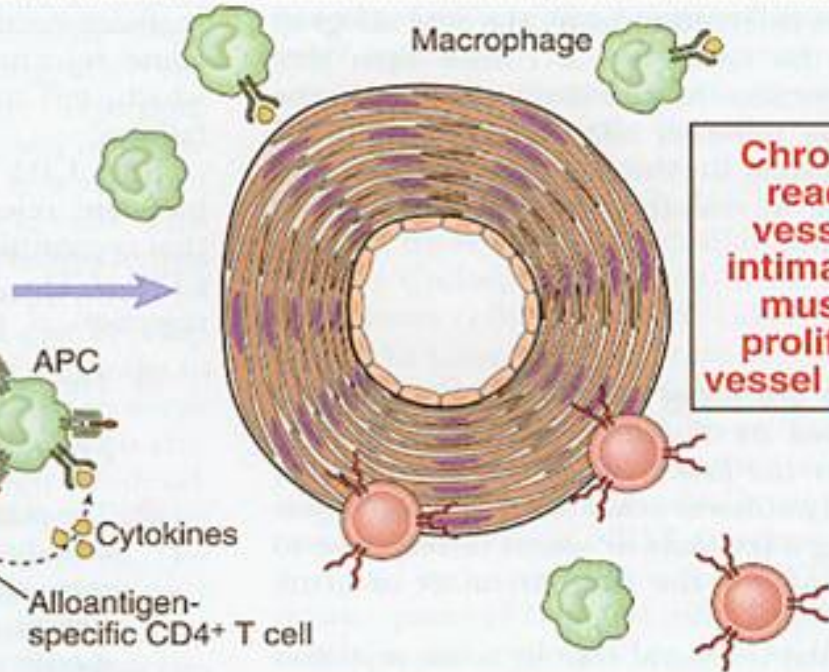
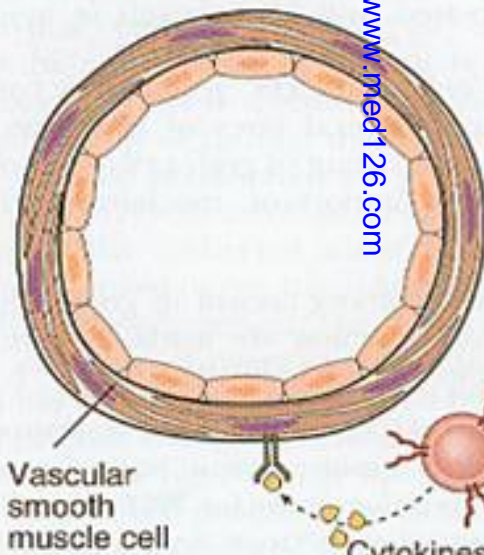


### 3、慢性排斥反应（chronic rejection）

- 发生时间：移植后数周~数月，甚至数年
- 原因：尚未完全清楚
- 损伤机理：
  - (1) **免疫学机制**：以血管内皮细胞损伤引发血管慢性排斥为主，其机制为：①CD4<sup>+</sup>Th1细胞介导迟发型超敏反应为主要损伤机制；②急性排斥反应反复发作，引起移植物血管内皮细胞持续性轻微损伤并不断分泌多种生长因子，导致血管内膜平滑肌细胞增生，血管壁增厚，血管硬化→组织器官退行性变。
  - (2) **非免疫学机制**：如术后早期缺血-再灌注障碍；移植器官去神经支配和血管损伤；免疫抑制药物的毒性作用；受者并发高脂血症、高血压、和慢性MCMV感染等。

# 慢性排斥反应

© Chronic rejection



Chronic DTH reaction in vessel wall, intimal smooth muscle cell proliferation, vessel occlusion



## 二、移植物抗宿主反应 (GVHR)

正常个体接受同种异体移植术后，其免疫系统将会对移植物发动免疫攻击，发生宿主抗移植物反应 (host versus graft reaction , HVGR )

免疫功能严重低下的个体接受含有大量免疫细胞的异体移植物 (如骨髓) 后，移植物中的免疫细胞可被受者的组织相容性抗原激活，产生针对受者组织器官的免疫应答，导致受者组织损伤，即移植物抗宿主反应 (graft versus host reaction , GVHR )。

## (一) 发生条件

(1) 供受者HLA型别不符

(2) 移植物中含足量的免疫细胞，尤其是T细胞

(3) 受者处于免疫无能或免疫功能极度低下的状态

\* GVHR主要见于骨髓移植后，胸腺、脾移植或新生儿接受大量输血时也可能发生

主要效应细胞：骨髓移植物中成熟T细胞。

供者CD4<sup>+</sup>T细胞识别宿主组织相容性抗原

→发生活化、增殖、分化，产生IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子

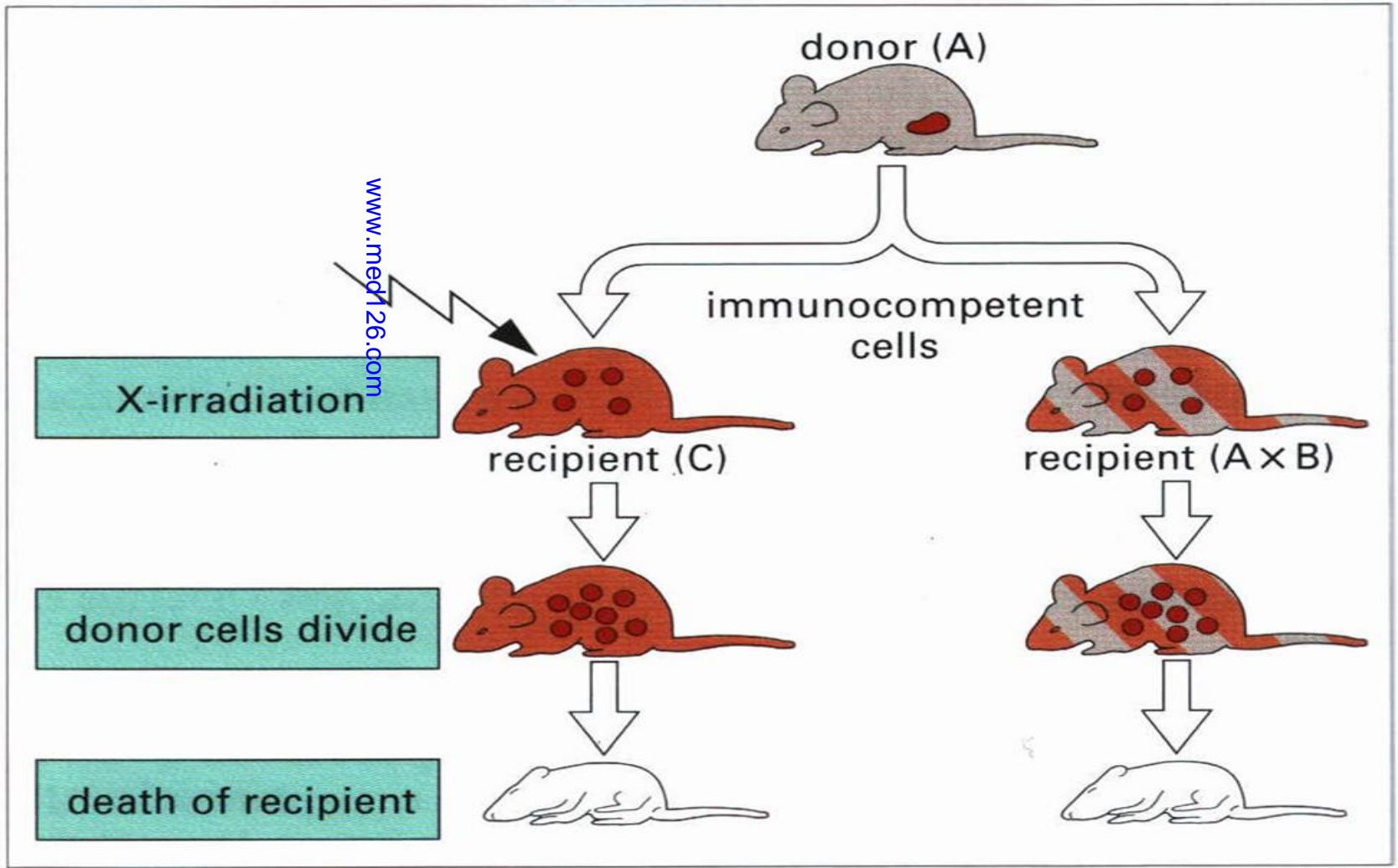
→进一步激活CTL、M $\phi$ 、NK细胞，

→直接或间接杀伤宿主靶细胞

## (二) 分类

- 1、急性移植抗宿主病 (GVHD) → 皮肤、肝脏、肠道等上皮细胞损伤 → 皮疹、黄疸、腹泻等，甚至皮肤和肠黏膜脱落，导致死亡
- 2、慢性GVHD → 皮肤病、肠道黏膜剥落及一个或多个器官纤维化和萎缩 → 器官功能丧失

# GVHR的动物实验



# Graft versus host disease



## 第3节 移植排斥反应的防治原则

### 一、供者的选择

#### 1、红细胞 血型检查

#### 2、受者预存细胞毒性抗体的测定

3、HLA分型不同HLA基因座位产物对移植排斥的影响各异。在肾移植中，HLA的重要性依次为HLA-DR>HLA-B>HLA-A。骨髓移植若HLA不相配，所致GVHR特别强烈，故要求也特别高。

4、交叉配型：对目前分型即使难以检出的某种抗原的差异，必须进行交叉配型，在骨髓移植中尤为重要。

5、mH抗原分型：男性个体组织细胞表面表达与性别相关的mH抗原；应尽可能选择同性别的供者

## 二、移植物和受者的预处理

### 1. 移植物预处理

实质脏器移植时，应清除其中的过路细胞，以  
↓ HVGD

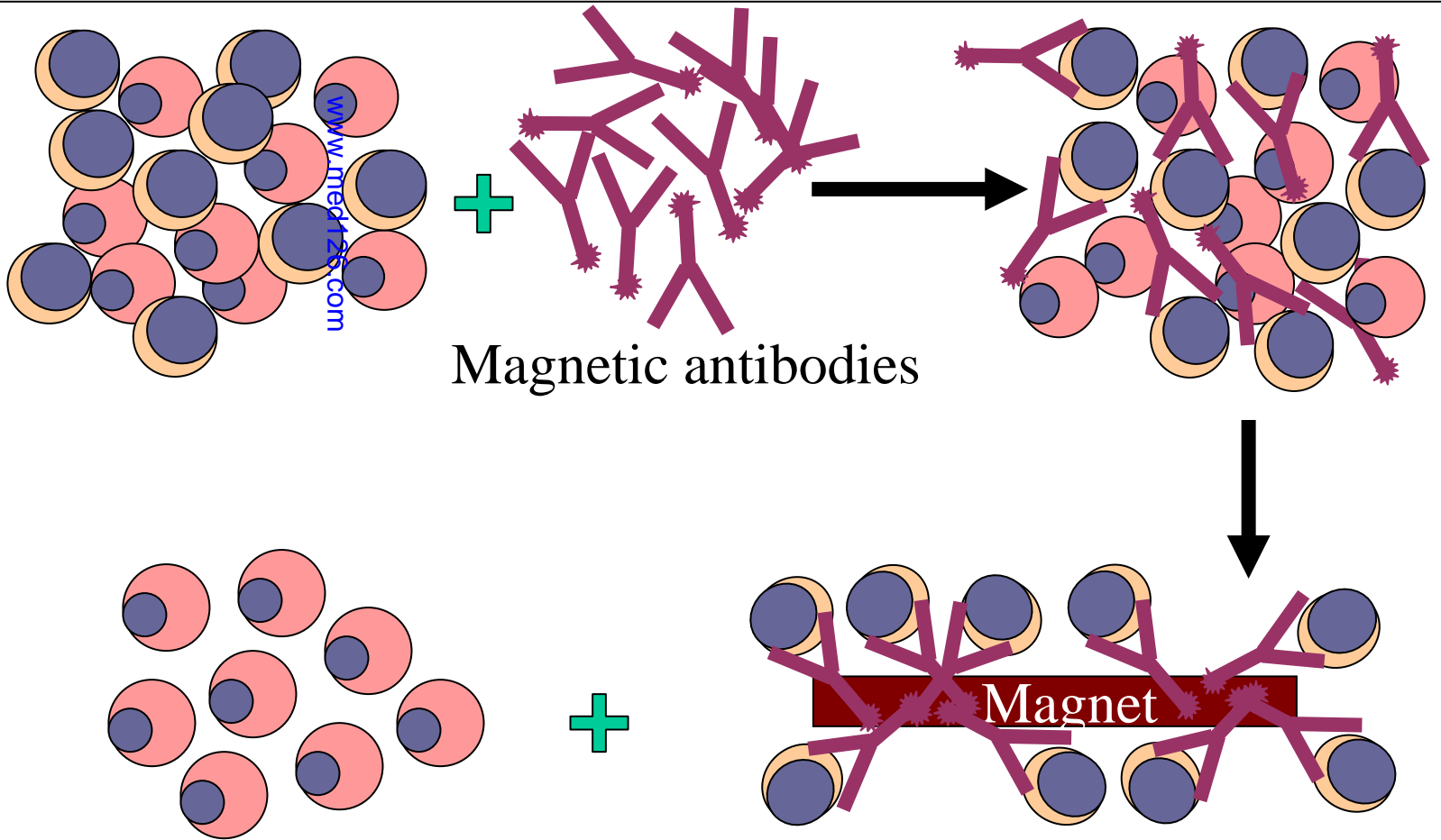
骨髓移植时，应去除其中的T细胞，以防GVHD

### 2. 受者预处理

实质脏器移植时，为逾越ABO屏障，可采用术前输注供者特异性血小板；应用血浆置换术去除受者体内天然血型抗体等

\* 南华大学附属二医院新近在国内首次成功进行了ABO血型不合的肾移植

# Removal of T cells from marrow graft





### 三、免疫抑制疗法

(显著提高移植物的短期存活率)

同种异体移植排斥反应的本质主要是受者T细胞针对移植物HLA抗原的特异性免疫应答，故免疫抑制药物的作用主要是通过抑制受者的免疫应答而提高或延长移植物的存活率。

# 防治移植排斥的常用药物及其作用机制

药 物	作用机制
<p><b>CsA和FK506</b></p> <p>硫唑嘌呤</p> <p>麦考酚酸酯</p> <p>雷帕霉素</p> <p>皮质类固醇</p> <p>抗CD3抗体</p> <p>抗IL-2R抗体</p> <p>CTLA4-Ig</p> <p>抗CD40配体抗体</p>	<p>抑制转录因子NFAT活化，阻断T细胞合成IL-2等CKs</p> <p>抑制淋巴细胞前体增殖</p> <p>抑制淋巴细胞内鸟苷合成，阻断淋巴细胞增殖</p> <p>干扰IL-2信息传递，阻断淋巴细胞增殖</p> <p>抑制巨噬细胞合成细胞因子发挥抗炎效应</p> <p>与T细胞CD3分子结合，诱发吞噬或补体介导的溶细胞作用，清除T细胞</p> <p>阻断IL-2与其受体结合，抑制T细胞增殖</p> <p>阻断APC表面B7分子与T细胞表面CD28分子结合，抑制T细胞活化</p> <p>阻断CD40L与巨噬细胞表面CD40结合，抑制巨噬细胞活化</p>

- 中草药类免疫抑制剂：如雷公藤、冬虫夏草等具有明显的免疫调节作用和免疫抑制作用
- \*其他免疫抑制方法：脾切除放射照射移植物或受者淋巴结，血浆置换和淋巴细胞置换等

[www.med126.com](http://www.med126.com)

(四)移植后的免疫监测：有助于及时采取相应的防治措施。常用检测指标包括：淋巴细胞亚群百分比和功能检测；免疫分子（细胞因子、抗体、补体、可溶性HLA分子、黏附分子、细胞因子受体表达水平等。

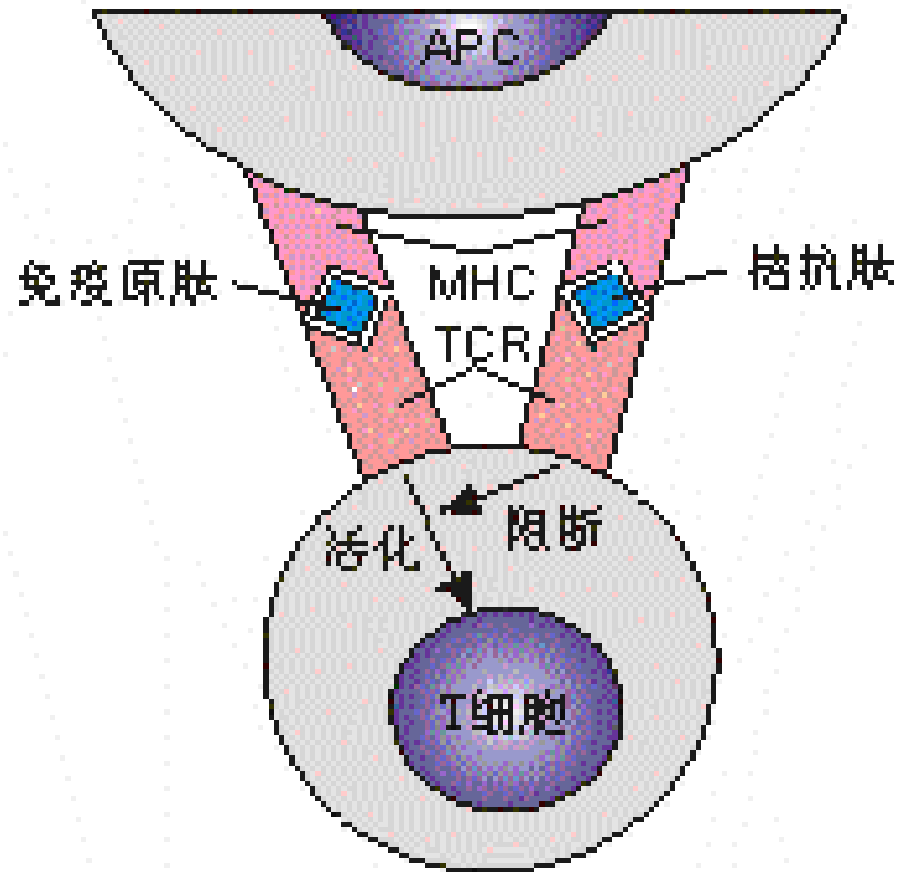
## 第四节 器官移植相关的免疫学问题

### (一) 诱导同种移植耐受

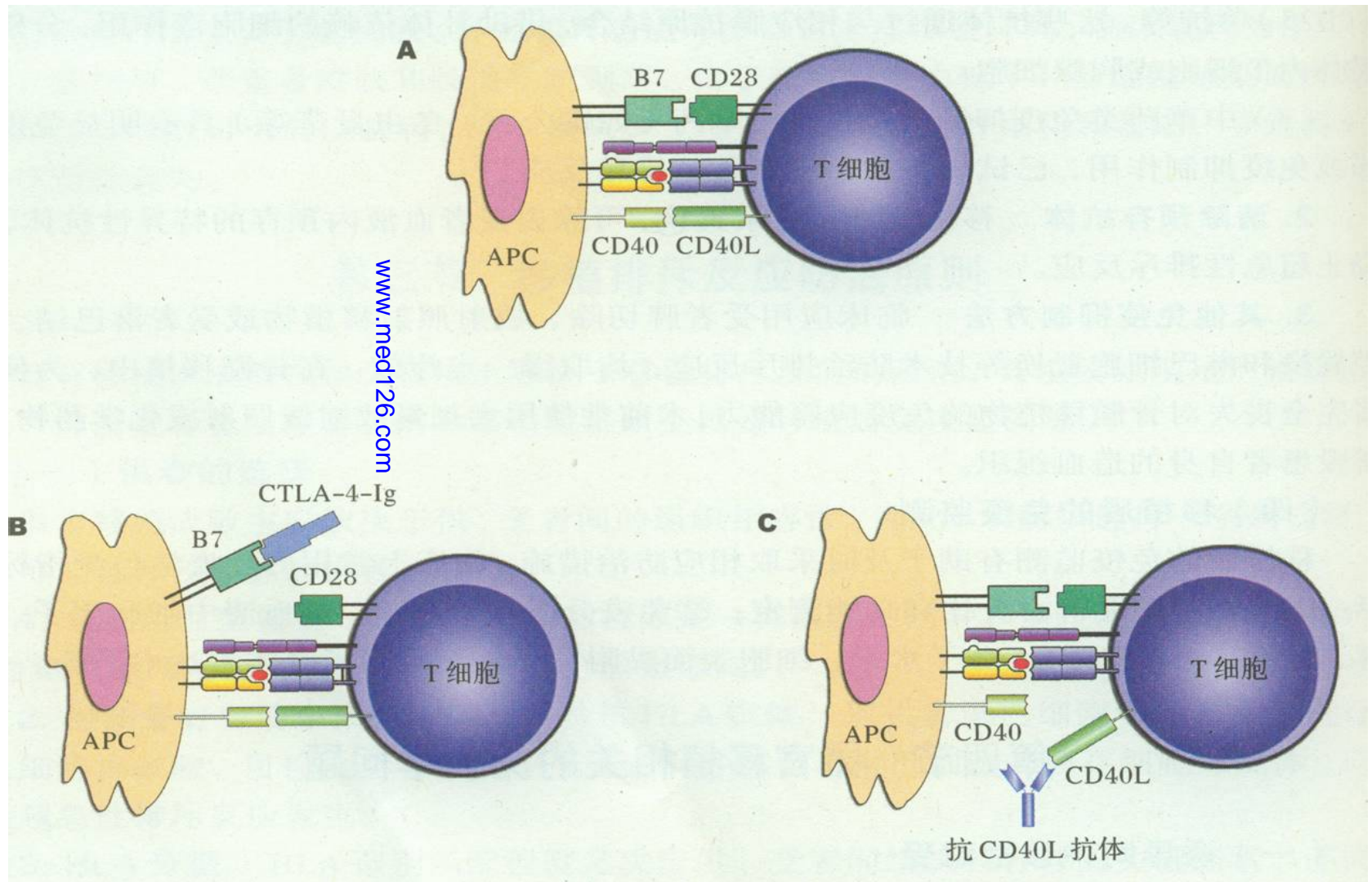
是控制移植排斥的最理想方法

1. 封闭同种反应TCR: 利用人工合成供者MHC分子的模拟肽或分离供者的可溶性MHC分子, 封闭受者同种反应性T细胞的TCR而抑制其活化
2. 阻断共刺激信号: 应用黏附分子抗体或可溶性配体封闭相应黏附分子, 阻断受者同种反应性T细胞的共刺激信号而诱导移植耐受。

\* 应用结构类似的人工合成肽段可阻断第一信号的传导,抑制同种反应性T细胞活化



B: 抗原肽的拮抗肽阻断活化信号



CTLA-4-Ig融合蛋白和抗CD40L单抗阻断共刺激通路

### 3. 供者特异性输血 (DST)

DST诱导耐受的机制可能是:

- ①促进Th2活化, 抑制Th1功能;
- ②诱导受者产生抗供者组织抗原的特异性封闭抗体;
- ③刺激机体产生针对同种反应性TCR独特型表位的抗体;
- ④异体淋巴细胞在宿主体内产生类似GVHR的反应, 杀伤受者同种反应性T细胞。

4. 过继输注Treg细胞: Treg诱导耐受机制是

- ①抑制同种反应性CD8+T细胞的细胞毒作用;
- ②直接或间接受下调DC表达共刺激分子或黏附分子, 抑制同种反应性T细胞激活、增殖, 并诱导其失能或凋亡

5. 过继输注或诱导未成熟DC: 未成熟DC仅表达低水平共刺激分子和MHC II类分子, 导致特异性T细胞缺乏活化信号而失能或凋亡。



## 6. 定向调控Th细胞亚群分化

阻断Th1细胞及其所分泌的细胞因子（如IL-2、IFN- $\gamma$ ）的效应，或增强Th2细胞及其所分泌细胞因子（如IL-4、IL-10）的效应，有利于建立移植耐受。

[www.med126.com](http://www.med126.com)

## 7. 阻断效应细胞向移植物局部浸润

移植物局部产生的趋化因子可募集、激活PMN、单核-巨噬细胞、T细胞，介导对移植物的损伤。阻断这些免疫细胞浸润，可明显延长移植物存活期。

## (二)排斥反应的特殊情况-免疫赦免区

机体接受同种或异种移植后不发生或仅发生轻微排斥反应的部位。包括胸腺、角膜、眼前房、软骨、脑、胎盘滋养层、内分泌腺等。

- 这些部位与血液循环和淋巴循环相对隔绝，有些部位还有特殊的屏障结构，故淋巴细胞和抗体不易进入；
- 某些组织（如软骨）免疫原性较弱，不易引发排斥反应；
- 某些赦免区组织细胞高表达Fas L，同种异体反应性T细胞进入该部位并被激活后，可高表达Fas 抗原，从而通过Fas/FasL途径使激活的特异性T细胞凋亡，导致对移植物的耐受。

### (三) 异种移植的实验研究

1. 异种移植的意义：解决供者器官不足

理想动物种属：猪

3. 存在的问题：

① 人体内存在对远缘动物细胞表面多糖分子（ $\alpha$ -半乳糖）的天然抗体（多为IgM型）可引起超急性排斥反应，是异种移植成功的最大障碍之一。此外，移植细胞表面补体（因供者DAF、MCP、CD59、CR1等补体调节因子与受者不同）和凝血系统的激活起重要作用。

② 异种移植排斥反应对免疫抑制剂不敏感

③ 存在动物微生物感染人类的危险性

④ 异种移植的动物模型有待建立和完善

3. 防治方法：①清除受者体内的天然抗体；②清除供者移植植物中的半乳糖抗原：如敲除猪的半乳糖转移酶基因；③阻断受者补体激活途径：如应用转基因技术制备血管内皮细胞表达人的CD59（与CD2结合，再结合C8、C9，抑制MAC的形成。）等补体调节蛋白的转基因猪，用其器官作为供者器官。

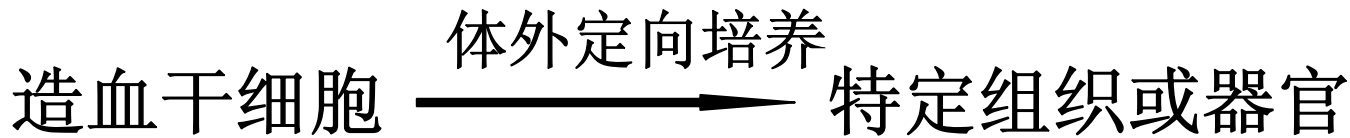
## (四)造血干细胞 (HSC) 移植

- HSC来源: 骨髓、外周血、脐带血
- 供者要求: HLA型别必须与受者一致, 否则易发生GVHD, 导致移植失败, 并威胁受者生命。  
(除同卵孪生者外, 同胞兄弟姐妹中HLA完全相合者几率最高)
- 临床应用: 治疗血液系统疾病 (如白血病、淋巴瘤) 遗传性血液病、某些经放疗或化疗后恶性实体肿瘤、先天性免疫缺陷病和代谢失调等。

## (五) 组织工程

借助组织工程培育人类器官，是未来扩展人器官移植物来源的重要途径。

如：



www.med126.com

# 小结

- 1、人类同种移植排斥的靶抗原主要是**HLA**抗原，其次是**mH**、血型抗原与组织特异性抗原
- 2、移植排斥反应主要由**T细胞**(**CD8<sup>+</sup>CTL**与**CD4<sup>+</sup>Th**)所介导；T细胞对同种异型**MHC**分子的识别有直接识别和间接识别两种方式
- 3、移植排斥反应分为**HVGR**（包括超急性、急性与慢性排斥反应）和**GVHR**两类
- 4、移植排斥的防治措施主要有选择组织型别相配的供者、合理使用免疫抑制药物及诱导移植耐受等

# 思考题

- (1) 何谓移植免疫？移植根据遗传背景可分几类？
- (2) 移植排斥反应的种类有几种？其中宿主抗移植物反应的类型有几种？各有何特点？
- (3) 移植物抗宿主反应发生的条件是什么？



## 超急性排斥反应病例

患者何×，女，45岁，因慢性肾功能衰竭出现尿毒症，入院接受同种异体肾移植手术。入院前曾接受多次输血和血液透析。

患者在硬膜外麻醉下行右侧同种异体肾移植术，手术过程顺利，但在作肾动、静脉吻合并开放血流15分钟后，被移植的肾脏即开始呈现花斑状，张力逐渐减退，搏动减弱。25分钟后肾脏呈紫色，尿流减少，主治医师考虑为超急性排斥反应，即行移植肾摘除术。

摘除肾病理检查结果确诊为超急性排斥反应。术后继续行血液透析及抗感染治疗，患者一般情况好转出院。

问题：

1. 结合病例简述超急性排斥反应的发生原因和机制。
2. 临床上有哪些免疫措施可预防同种异体肾移植排斥反应？

3. 该患者发生超急性排斥反应的可能原因是其体内存在
- A. 抗HLA抗体所导致
  - B. 特异性CTL细胞所导致
  - C. ABO天然血型抗体所导致
  - D. 特异性Th1细胞所导致
  - E. 抗血小板抗体所导致