

外周血干细胞移植后 GVHD 的动态监控可溶性人类白细胞抗原 -I 及临床意义

夏荣^{1,2}, 邱慧颖¹, 章卫平¹, 曹琼², 兰炯采², 温宏升¹, 王健民¹ (1 第二军医大学长海医院血液科, 上海 200433; 2 南方医科大学南方医院输血科, 广东广州 510515)

摘要:目的 研究动态监测可溶性人类白细胞抗原 -I (sHLA-I) 血清浓度对预测异基因外周血干细胞移植 (allo-PBSCT) 后移植物抗宿主病 (GVHD) 的意义。方法 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 双抗夹心法, 以 W6/32 单克隆抗体包被酶标板, 加被检血清, 再加抗 β 2m 辣根过氧化物酶及底物显色。测定 63 名中国汉族正常献血员 sHLA-I 含量, 并对 24 例异基因外周血干细胞移植患者移植前及移植后不同时间段血清 sHLA-I 含量进行连续检测。结果 6 例未发生 GVHD 和 4 例仅发生 I 度 GVHD 移植受者 sHLA-I 水平在移植前后无明显变化 ($P>0.05$); 而发生 II-IV 度 GVHD 的 14 例移植患者在发生 GVHD 前 3~7 d, sHLA-I 浓度就有统计学意义的升高 ($P<0.05$), 在 GVHD 期升高程度更明显, 具有显著性差异 ($P<0.005$)。经免疫抑制剂冲击治疗至稳定期又降至基础水平。结论 动态监控 allo-PBSCT 患者血清中 sHLA-I 含量对预测外周血干细胞移植后 GVHD 及治疗效果和预后有重要意义。

关键词: 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 人类白细胞抗原; 动态监控

中图分类号: R329.24 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2005)06-0687-04

Dynamic monitoring of graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation by soluble HLA-I antigen detection

XIA Rong^{1,2}, QIU Hui-ying¹, ZHANG Wei-ping¹, CAO Qiong², LAN Jiong-cai², WEN Hong-sheng¹, WANG Jian-min¹

¹Department of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

²Department of Blood Transfusion, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To assess the value of dynamic monitoring of soluble human lymphocytic antigen-I (sHLA-I) in the prediction of graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). **Method** Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to quantitatively detect serum sHLA-I. The serum samples for testing were added into W6 32 monoclonal antibody-coated microtiter plate and incubated with anti- β 2m HRP followed by color development with the addition of the substrate. Serum sHLA-I level was measured in 63 healthy blood donors of Shanghai and in 24 PBSCT recipients before and at different time points after the operation. **Result** No changes in sHLA-I levels occurred in allogeneic PBSCT recipients without GVHD or with only grade I GVHD, but sHLA-I reached high levels in patients suffering GVHD II - IV ($P<0.05$), which was effectively lowered by the application of immunosuppressants. **Conclusion** Measurements of sHLA-I levels can be valuable for monitoring GVHD after PBSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease; human lymphocytic antigen; dynamic monitoring

人类白细胞抗原 (HLA) 又称移植抗原, 存在于几乎所有的有核细胞表面, 是区别种内个体间差异的主要分子, 与移植排斥密切相关。可溶性人 HLA-I 抗原 (sHLA-I) 存在于血清^[1]、汗液、乳汁、尿液^[2]中的 HLA-I 类分子, 其结构与膜 HLA 分子基本相同, 是由 α 链和 β 链微球蛋白以非共价键形成的异源二聚体, 其中 α 链具有多态性抗原决定簇, 并可被同种抗血清或单克隆抗体 (mAb) 识别^[3]。sHLA-I 在体内参与免

疫应答, 具有免疫调节功能, 可诱导产生免疫耐受, 临床上可抑制移植排斥反应的发生。1997 年以来, 国外相继有文献报告肝^[4]、骨髓^[5]、心^[6]、肾^[7]、肺^[8]的受者在排斥反应发生前 1 周左右患者血清中总 sHLA-I 和供者特异性 sHLA-I 水平会升高, 而不发生排斥反应者则不升高, 提出 sHLA-I 作为监控器官移植排斥反应的指标。本研究对 24 例异基因外周血干细胞移植患者移植前后血清中 sHLA-I 的浓度进行了检测。

收稿日期: 2005-01-06

基金项目: 南方医科大学南方医院院长基金

Supported by the Dean's Foundation of Nanfang Hospital, Southern Medical University

作者简介: 夏荣 (1966-), 男, 安徽芜湖人, 博士, 现为上海第二军医大学长海医院血液科临床医学博士后

通讯作者: 王健民, 电话: 021-25070545, E-mail: jmwang@medmail.com.cn

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病人及健康献血员 汉族正常献血员 63 名 (男 39 名、女 24 名), 年龄 18~40 岁, 来自南方医院输血科。异基因外周血干细胞移植患者 24 例来自长海医院血液科, 21 例为同胞供体, 3 例为非血缘关系供体;

其中男 9 名、女 15 名,年龄 14~43 岁,平均 28 岁。24 (GVHD)评价按文献[9]标准。
例移植受者的基本临床资料见表 1,移植物抗宿主病

表 1 同种异基因外周血干细胞移植病人基本临床资料
Tab.1 Clinical data of the allo-PBSCT patients included in this study

NO	Diagnosis	Conditioning	Prophylaxis	aGVHD (onset)	HLA class typing	Survival time(d)
1	AML-M2	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	0	A2,31 B8	alive
2	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	0	A1,A29 B8,57	Cw6 alive
3	AML-M2	Cy/TBI	CsA/MTX	0	A2,36 B5,13 Cw4	+109
4	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	0	A11,28 B7,18 Cw5	alive
5	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX	0	A1,3 B8,39 Cw5,w7	+117
6	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	0	A24,29 B27,62 Cw7	+135
7	ALL	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	I(+11)	A2,3 B35,47 Cw7,	alive
8	AML-M1	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	I(+28)	A2,31 B7,35 Cw1,w3	alive
9	AML-M2	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	I(+30)	A3,19 B8,40 Cw3	+159
10	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	I(+32)	A2,24 B11,28 Cw5,w7	alive
11	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+24)	A3,24 B7,41 Cw1,w3	+143
12	CML	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+25)	A2,3 B7,37 Cw4,w5	alive
13	CML	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+26)	A2 B35 Cw4	alive
14	AML-M1	Cy/TBI	CsA/MTX	II(+28)	A3,19 B7,28 Cw7	+107
15	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+46)	A1,24 B58,40 Cw3	+156
16	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+37)	A24,29 B27,49 Cw3,w3	alive
17	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+19)	A2,30 B8,13 Cw6,w7	+138
18	AML-M2	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	II(+21)	A11,29 B18,41 Cw1,w3	alive
19	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX	III(+21)	A3 B37 Cw7	+98
20	AML-M2	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	III(+33)	A2,29 B44,47	alive
21	ALL	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	III(+34)	A11,28 B8,35 Cw4	alive
22	SAA	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	III(+23)	A2,28 B57,8 Cw6,w7	alive
23	AML-M3	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	III(+32)	A3,28 B7,8 Cw7	+125
24	AML-M4	Cy/TBI	CsA/MTX/MMF	IV(+18)	A1,2 B8,40 Cw3	+103

AML: Acute myeloid leukemia with FAB classification; ALL: Acute lymphoblastic leukemia; CML: Chronic myeloid leukemia. Conditioning: Cyclophosphamide and total body irradiation (Cy/TBI); Prophylaxis: Cyclosporin A(CsA) and methotrexate (MTX). aGVHD: Acute graft-versus-host disease. onset: Day of onset of aGVHD.

1.1.2 血清标本 采集外周血干细胞移植前、后病人及健康献血员外周血 5~8 ml 分离血清。3 个月内每 7 d 系统收集外周血干细胞移植后本组研究对象的血液标本。并针对症状个别采集 1 年内的标本。所有标本均存放于 -30 ℃保存。

1.1.3 试剂 W6/32 单克隆抗体 (晶美公司 Serotec 产品);兔抗人 β 微球蛋白(一抗,华美公司,Fitzgerald 产品);羊抗兔 IgG HRP (酶标二抗,华美公司产品);sHLA I 标准品(HLA B7,Sangsart 产品);底物液(磷酸盐 柠檬酸缓冲液,pH 5.0);终止液(2 mol/LH₂SO₄)。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 双抗夹心法 采用本研究室创建的 ELISA 双抗夹心法^[10]定量检测 sHLA-I。将 96 孔酶标板经磷酸盐缓冲液(PBS,pH 9.6,0.05 mol/L)冲洗后,每孔加 W6/32 单抗(10 mg/L)100 μl,置 4 ℃作用 18 h,再以含吐温 -20 的 PBS 洗涤液(pH 7.4,0.02 mol/L)冲洗,每孔加 1%牛白蛋白(BSA)-PBS,室温封闭 1 h,再冲洗后备用。被检血清以样本稀释液(0.25%

BSA-PBS,含 Mg²⁺ 1 mmol/L)作 1:25 稀释,稀释液单独作空白对照。每孔加样 100 μl,37 ℃保温 2 h 后弃上清液并洗涤,再加兔抗人 β2m HRP (1%BSA-PBS 1:1 000 稀释)100 μl,37 ℃保温 1 h,弃上清液并洗涤,加底物应用液四甲基联苯胺(TMB)100 μl,37 ℃保温 30 min,加 2 mol/L 硫酸 50 μl 终止反应,然后在 5 min 内以酶标测读仪(双波长 450 nm/630 nm)测定吸光度值。

1.2.2 资料分析 以各个体在功能稳定期测得的平均值作为该患者的基线水平,以此基线值为基础。由于同种异基因外周血干细胞移植病人移植前后各个体血清中的 sHLA-I 含量差异很大,我们采用 ΔsHLA-I=[post- PBSCT concentration]- [pre- PBSCT concentration],求得每例患者每份标本的增加率,进而求得本研究中 24 例标本 sHLA-1 的平均增加率,各组患者间进行比较。并运用 SPSS13.0 统计软件进行 t 检验和均数及标准差分析,获得有意义的数据。

2 结果

2.1 健康献血者 sHLA-I 平均值

63 名正常非亲属献血员测得的 sHLA-I 平均值为(738.16±403.18) μg/L,较外周血干细胞移植前病人血清 sHLA-I 水平没有显著性差异。

2.2 外周血干细胞移植受者移植前、后 sHLA-I 的动态检测

2.2.1 未发生 GVHD 患者移植前后 sHLA-I 含量变化 检测结果表明 6 例临床未发生 GVHD 的外周血干细胞移植受者,其血清中 sHLA-I 含量无明显波动。移植前后 *t* 检验结果 *P*>0.05,没有显著性差异(表 2)。

2.2.2 发生 I 度 GVHD 患者移植前后 sHLA-I 含量变化 检测结果表明 4 例临床证实发生 I 度 GVHD 的外周血干细胞移植受者,其血清中 sHLA-I 含量无明显波动。发生 GVHD 前、中及免疫冲击治疗后至稳定期与移植前 sHLA-I 基础水平含量的 *t* 检验分析结果 *P*>0.05,没有显著性差异。*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=1.267±6.968(表 3)。

2.2.3 发生 II 度 GVHD 患者移植前后 sHLA-I 含量变化 检测结果表明 8 例临床证实发生 II 度 GVHD 的外周血干细胞移植患者,其血清中 sHLA-I 含量在发

生 GVHD 前、中及免疫冲击治疗后有明显波动。发生 GVHD 前与移植前 sHLA-I 基础含量的 *t* 检验分析结果 *P*<0.05,具有显著性差异。*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=62.258±5.493(表 4)。GVHD 期间与移植前 sHLA-I 基础含量的 *t* 检验分析结果 *P*<0.05,具有显著性差异。*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=102.612±6.615。免疫冲击治疗后至稳定期与移植前 sHLA-I 基础水平含量的 *t* 检验分析结果 *P*>0.05,没有显著性差异;*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=3.041±3.004。

表 2 PBSCT 后未发生 GVHD 的移植病人移植前后血清 sHLA-I 含量变化

Tab.2 Serum sHLA-I level in PBSCT recipients with grade 0 GVHD

No	Baseline level(ng/ml)	sHLA-I(post-transplantation)
1	628.52±26.17	649.64±30.67*
2	436.60±30.18	426.95±25.53*
3	726.67±22.34	710.51±27.78*
4	843.23±19.81	849.69±23.57*
5	453.65±28.09	464.19±35.76*
6	962.13±32.66	960.21±41.22*

**P*>0.05 vs Base level

表 3 PBSCT 后发生 I 度 GVHD 的移植病人移植前后血清 sHLA-I 含量变化

Tab.3 Serum sHLA-I level in PBSCT recipients with grade I GVHD

No	Baseline level(ng/ml)	sHLA-I before aGVHD	sHLA-I during aGVHD	Stable phase sHLA-I after treatment
7	728.52±41.23	743.64±26.74*	744.73±28.98**	738.77±45.02 [#]
8	436.60±27.78	429.95±31.07*	439.81±19.87**	433.50±32.12 [#]
9	926.67±34.41	912.51±29.85*	916.89±27.46**	923.74±29.44 [#]
10	643.23±29.63	653.99±31.46*	646.90±32.14**	652.99±30.66 [#]

P*>0.05, *P*>0.05, [#]*P*>0.05 vs base level

表 4 PBSCT 后发生 II 度 GVHD 的移植病人移植前后血清 sHLA-I 含量变化

Tab.4 Serum sHLA-I level in PBSCT recipients with grade II GVHD

No	Base level(ng/ml)	sHLA-I before aGVHD	sHLA-I during aGVHD	Stable phase sHLA-I after treatment
11	653.65±32.45	704.83±24.41*	761.18±28.78**	664.18±30.11 [#]
12	445.23±33.68	513.30±31.12*	565.88±29.03**	455.10±40.26 [#]
13	756.10±40.14	829.21±36.71*	841.26±32.98**	751.42±27.35 [#]
14	967.32±37.65	1 030.53±31.23*	1 043.69±35.65**	973.29±65.33 [#]
15	1 068.26±33.21	1 155.87±40.12*	1 158.80±30.16**	1 057.63±36.06 [#]
16	598.78±27.87	655.06±29.17*	709.04±24.43**	591.80±21.46 [#]
17	465.41±21.36	528.87±26.38*	597.74±25.97**	456.42±30.21 [#]
18	623.65±31.98	658.80±36.19*	721.71±30.98**	632.91±28.67 [#]

P*<0.05, *P*<0.05, [#]*P*>0.05 vs base level

2.2.4 发生 III-IV 度 GVHD 患者移植前后 sHLA-I 含量变化 检测结果表明 6 例临床证实发生 III-IV 度 GVHD 的外周血干细胞移植患者,其血清中 sHLA-I 含量在 GVHD 前、中及免疫冲击治疗后发生明显波动。发生 GVHD 前与移植前 sHLA-I 基础含量的 *t* 检验分析结果 *P*<0.05,具有显著性差异。*Mean+SD*

(ΔsHLA-I)=60.878±4.927(表 5)。GVHD 期间与移植前 sHLA-I 基础含量的 *t* 检验分析结果 *P*<0.05,具有显著性差异。*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=172.920±9.886。免疫冲击治疗后至稳定期与移植前 sHLA-I 基础水平含量的 *t* 检验分析结果 *P*>0.05,没有显著性差异;*Mean+SD*(ΔsHLA-I)=3.903±5.885。

表 5 PBSCT 后发生 III-IV 度 GVHD 的移植病人移植前后血清 sHLA-I 含量变化

Tab.5 Serum sHLA-I level in PBSCT recipients with GVHD of grades III-IV

No	Base level(ng/ml)	sHLA-I before aGVHD	sHLA-I during aGVHD	Stable phase sHLA-I after treatment
19	757.72±25.12	822.74±27.18*	908.08±31.22**	No Stable phase
20	413.18±21.67	459.16±24.36*	559.41±34.45**	431.06±25.46 [#]
21	921.63±30.13	71.06±32.18*	1100.18±28.36**	900.37±33.12 [#]
22	838.51±21.98	47.08±25.14*	1041.95±27.33**	846.44±27.29 [#]
23	502.16±27.77	74.84±29.24*	577.00±30.12**	497.74±30.04 [#]
24	778.23±31.08	61.29±27.89*	939.51±26.24**	No Stable phase

*P<0.05, **P<0.05, [#]P>0.05 vs Base level

3 讨论

人类白细胞抗原(HLA)又称主要组织相容性抗原,存在于几乎所有的有核细胞表面,是区别种内个体间差异的主要分子,与移植排斥密切相关。可溶性HLA-I 抗原(以下简称 sHLA-I)存在于人血清、汗液、乳汁、尿液中的HLA I 类分子,其结构与膜HLA 分子基本相同,是由α链和β链微球蛋白以非共价键形成的异源二聚体,其中α链具有多态性抗原决定簇。sHLA-I 在体内参与免疫应答,具有免疫调节功能,可诱导产生免疫耐受,临床上可抑制移植排斥反应的发生。正是鉴于sHLA-I 的上述诸多功能,近年来对sHLA-I 的研究倍受移植免疫工作者的重视。

检测sHLA-I 的方法有细胞毒抑制试验,一维等电聚焦凝胶电泳(ID-IEF),流式细胞仪(FACS)及酶联免疫吸附试验(ELISA)四种。细胞毒抑制试验操作简便,但只能定性,不能定量,也容易受抗体额外反应干扰。ID-IEF 可检测sHLA-I 的同种异型,但也不能定量。FACS 要求设备及试剂用量大。双抗夹心法ELISA 检测sHLA-I 技术至今未引进国内,本法包被抗体为W6/32 单抗,它能与sHLA-I 分子α链3区(无多态性)结合,再以抗β2m HRP 与W6/32 单抗结合,从而测定sHLA-I。不同文献报告,正常人血清中sHLA-I 含量有所不同,区别如下:(990±160) μg/L(美国), (868.9±715.0) μg/L(日本), (415.6±256.1) μg/L(韩国)。我们测定本组中国人为(738.16±403.18) μg/L。各实验室的结果互有出入的原因,除与种族差异有关外,也与试剂及实验技术有关。sHLA-I 的临床意义在于:与各个体正常基础水平相比较或动态观察其升降,故试剂和操作方法必须一致才能正确比较其结果。

Zavazava 等^[9]曾报告肾和心脏移植各50 例,出现临床排斥反应前10 d sHLA-I 升高10 倍,排斥反应控制后下降。随后国外有文献相续报告肝、骨髓、心、肾、肺的移植受者在排斥反应发生前一周左右患者血清中总sHLA-I 和供者特异性sHLA-I 水平会升高,而不发生排斥反应者则不升高,提出sHLA-I 作为监控器官移植排斥反应的指标。升高的sHLA-I 主

要来源目前有两个方面的解释:一是GVHD 后受到免疫损伤的受体组织在发生GVHD 时,免疫细胞被活化刺激局部或全身性细胞因子的释放,而这些细胞因子又可以上调HLA-I 类抗原的表达。二是免疫损伤导致受体细胞死亡,死亡细胞膜上的HLA-I 类抗原可以水解脱落释放入血液循环。

目前监控外周血干细胞移植后GVHD 主要是通过实验室血清学参数,主要包括:丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、碱性磷酸酶等和组织病理学。然而前者标本易于获得,但不灵敏和特异,后者目前常用于临床诊断排斥反应,但为侵入损伤性,预测价值有限。我们初步观察了本组外周血干细胞移植病例,移植后依据GVHD 的发生及等级,受体内sHLA-I 浓度有无不同的变化。研究发现移植后发生II-IV 级GVHD 的移植病人其血清中sHLA-I 含量与移植前浓度有显著性差异(P<0.005)。14 例发生II-IV 度GVHD 移植病人在GVHD 前期sHLA-I 即有显著性升高(P<0.005),GVHD 期间sHLA-I 升高达更具差异并达到峰值,ΔsHLA-I 的均数从GVHD 前期60.878 上升到GVHD 期间172.920 可以预见检测血清中sHLA-I 的含量对于外周血干细胞移植后GVHD 的发生具有监控作用。经免疫抑制剂冲击治疗后,在稳定期又降至基础水平。而无GVHD 或I 级GVHD 患者sHLA-I 无明显波动(P>0.05)。Liem^[10]的研究也曾报道BMT 移植后发生GVHD 时患者血清中sHLA-I 有明显升高,但未证实在排斥前sHLA-I 类分子浓度的变化,笔者认为这是与移植后样本的及时采集有关联。

sHLA-I 作为一种新的血清学参数,对外周血干细胞移植的监控较敏感、特异,且是一种非损伤的客观实验诊断指标。因此我们认为通过动态检测sHLA-I 类分子的浓度,可能有助于监控排斥反应,判断移植状况。但由于不同个体的sHLA-I 类分子浓度相差很大,所以应当建立每例患者的基线水平,并以基线值为基础,动态分析每位患者每份标本sHLA-I 的升高和降低才具有临床意义。由于本研究实验样本数的限制,对于sHLA-I 在器官移植排斥反应中的变

(下转 695 页)

- [3] Mcnamara DM, Holubkov R, Janosko K, *et al.* Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 103(12): 1608-10.
- [4] Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(9): 853-6.
- [5] Tetickovic E, Gajsek-Marchetti M, Matela J, *et al.* Three dimensional ultra-sonography for the evaluation of atherosclerotic stenosis of the carotid trunk[J]. *Coll Antropol*, 2001, 25(2): 511-20.
- [6] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, *et al.* Evaluation of scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 270-4.
- [7] Harry Y, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy [J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(8): 601-10.
- [8] Ikononidis I, Andreotti F, Economou E, *et al.* Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin [J]. *Circulation*, 1999, 100(8): 793-8.
- [9] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, *et al.* Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators [J]. *Circulation*, 1999, 100(3): 230-5.
- [10] Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein risk assessment [J]. *Am J Med*, 2004, 116(Suppl 6A): 95-165.
- [11] Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis [J]. *Am J Med*, 2004, 117: 499-507.
- [12] Ridker PM, Rifai N, Rose L, *et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1557-65.
- [13] Schieffer B, Bunte C, Witte J, *et al.* Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(2): 362-8.
- [14] 李宏芬, 沈志霞, 常延河, 等. 中国人群血管紧张素转换酶基因与血管紧张素 II - I 型受体基因 A1166-C 单核苷酸多态性分析 [J]. *中华检验医学杂志*, 2003, 26(2): 89-92.
- Li HF, Shen ZX, Chang YH, *et al.* Distribution of polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and A116-C single nucleotide polymorphism of angiotensin II type I receptor gene in normal Chinese [J]. *Chin J Lab Med*, 2003, 26(2): 89-92.
- [15] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics [J]. *Science*, 1999, 286(5439): 487-91.
- [16] Prasad A, Narayanan S, Husain S, *et al.* Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition [J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 35-41.
- [17] Tiret L, Rigat B, Visvikis S, *et al.* Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels [J]. *Am J Hum Genet*, 1992, 51(1): 197-205.

(上接 690 页)

化规律,生物学意义及影响因素尚有待积累更多病例进一步分析。

参考文献:

- [1] Higuchi A, Hagihara M, Tsumuraya N, *et al.* Comparison of soluble and membrane bound HLA-class I and DR levels in umbilical cord blood and adult peripheral blood [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2003, 28(1): 1-7.
- [2] Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, *et al.* Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2 [J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 6-19.
- [3] Maller J, Scheck M, Zipfel A, *et al.* Influence of perioperative sHLA-I concentration on the histological development of the liver graft [J]. *Transpl Int*, 2000, 13(Suppl 1): S449-51.
- [4] Sediva A, Stary J, Hromadrikova I, *et al.* Determination of soluble HLA class I molecules in children in bone marrow transplantation [J]. *Cas Lek Cesk*, 2000, 139(20): 630-4.
- [5] Koelman CA, Vaemen IM, Balk AH, *et al.* Donor-derived soluble HLA plasma levels can not be used to monitor graft rejection in heart transplant recipients [J]. *Transpl Immunol*, 2000, 8(1): 57-64.
- [6] Burlingham WJ, Class FH. Soluble MHC in allograft recipients [J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(5): 401-2.
- [7] Risso M, Sundiresan S, Lynch J, *et al.* Increased concentration of soluble human leukocyte antigen class I levels in the bronchoalveolar lavage of human pulmonary allograft [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16(11): 1135-40.
- [8] 兰炯采, 石宁, 郑世荣, 等. 可溶性 HLA-I 的检测及中国人正常值 [J]. *中国免疫学杂志*, 1999, 5(15): 228-30.
- Lan JC, Shi N, Zheng SR, *et al.* Quantification of serum soluble HLA class I antigens [J]. *Chin J Immunol*, 1999, 5(15): 228-30.
- [9] Zavazava N. Soluble HLA class I molecules: biological significance and clinical implications [J]. *Mol Med Today*, 1998, 4(3): 116-21.
- [10] Liem LM, Koelman CA, Doxiadis N, *et al.* Elevated serum HLA class I levels coincide with acute and chronic graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20(1): 227-34.

(责任编辑:段咏慧)