

# 人类白细胞抗原基因分型方法分辨水平的专家共识

中国血小板基因数据库协作组 浙江省血液中心

**摘要:**人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因分型已广泛应用于造血干细胞捐献者资料库建立、供受者组织配型、血小板基因数据库建立以及疾病关联诊断、遗传学和其他科学研究。随着 HLA 等位基因数量的增加和分型技术发展,对于 HLA 基因分型分辨水平界定、供受者 HLA 位点结果描述和配合判定等存在一定差异,为提高对 HLA 基因分型分辨水平的界定和解读的规范性,HLA 基因检测实验室和临床移植领域的多名专家,依据国内外相关文献和临床实践制定此专家共识,对国内 HLA 基因分型分辨水平的定义、分型方法、供受者结果描述和相合判定等进行了概述并达成共识,以期进一步规范实验室 HLA 基因分型,保障检测结果的准确性。

**关键词:**人类白细胞抗原;等位基因;基因分型方法;分辨水平;描述方式

**中图分类号:**R457.1 R331.1+42 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-549X(2024)7-0721-07

**DOI:**10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.07.001

## Expert consensus on the resolution level of the methods for HLA genotyping

Workshop of Blood Donor Database for Platelet Matching Transfusion in China, Blood Center of Zhejiang Province

**Abstract:** Human leukocyte antigen (HLA) genotyping has been widely used in establishing the database of the donors for hematopoietic stem cell, HLA matching selection between the donor and recipient, establishing the database of platelet donors with known HLA genotype, diagnosis of HLA association with diseases, genetics study and other scientific research. With the increasing number of HLA alleles and the development of HLA genotyping technology, there are some controversy in the definition of resolution for HLA genotyping, the description of the results for HLA genotyping between donor and recipient and the determination of HLA matching level. In order to improve the normalization of the definition and interpretation of HLA genotyping resolution, this expert consensus is formulated by many experts from the fields of HLA genotyping in the laboratory and clinical transplantation according to the relevant domestic and foreign literature and clinical practice. The definition of the resolution of HLA genotyping, the methods of HLA genotyping, the description of the results between donor and recipient and HLA matching determination are summarized, which will further standardize HLA genotyping technology and ensure the accuracy of the results for HLA genotyping.

**Key words:** human leukocyte antigen; allele; genotyping method; resolution level; description mode

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)具有高度遗传多态性,在移植免疫、输血医学、疾病关联和诊断、药物不良反应监测等领域具有重要的意义<sup>[1-8]</sup>。随着基因分型检测技术的发展,越来越多的 HLA 等位基因被鉴定出来,截至 2024 年 1 月已发现 HLA 等位基因数量为 38 008 个<sup>[9-10]</sup>。目前,对于 HLA 基因分型方法的分辨水平界定、供受者 HLA 位点结果描述和配合判定等,各实验室在执行和解读层面上有所差异;如无统一约定或共识,可能存在 HLA 基因分型结果的理解和判读上形成歧义的情况。为提高对 HLA 基因分型分辨水平的界定和解读的规范性,HLA 基因检测实验室和临床移植领域的多名专家,在全面复习相关文献的基础上,经过充分讨论,就国内 HLA 基因

分型的分辨水平定义、分型方法、供受者结果描述和相合判定等形成了此专家共识,以期进一步规范实验室 HLA 基因分型,保障检测结果的准确性和结果描述的正确性,以方便临床使用。

## 1 HLA 等位基因命名表述方式

世界卫生组织 HLA 因子命名委员会制定了 HLA 等位基因的命名原则<sup>[9]</sup>,它涉及多条规定,主要是采用 4 个区域的数字进行等位基因的区分,每个区域中间用冒号分开(图 1,以 HLA-A \* 01: 01: 01: 02N 为例)。第 1 个区域数字用于描述等位基因所属的家族,多数与血清学家族相对应;第 2 个区域数字表示编码区改变;第 3 个区域数字表示编

码区同义突变;第 4 个区域数字表示内含子或 5' 或 3' 非编码区的变异。此外,异常表达的等位基因在名称后加上后缀,如 N、L、S、C、A、Q。其中,“N”表示该等位基因无对应蛋白表达产物,称为无效等位基因(null allele);“L”表示与正常水平相比,具有“低”细胞表面表达的等位基因(low allele);“S”表示该等位基因的蛋白表达产物不在细胞表面而为可溶性“分泌”分子(secreted allele);“C”表示该等位基因蛋白表达产物位于“细胞质”而不是细胞表面(cytoplasm allele);“A”表示“异常”表达,但是对该等位基因蛋白是否表达以及蛋白表达的定位存在疑问(aberrant allele);“Q”表示“可疑”表达,该等位基因的突变点已在其他等位基因中被证实会影响抗原的正常表达水平(questionable allele)。



图 1 HLA-A \* 01:01:01:02N 命名示意

Figure 1 The naming diagram for HLA-A \* 01:01:01:02N

## 2 HLA 基因分型方法

HLA 基因分型检测位点主要有 HLA- I 类基因 (HLA-A、-B 和 -C) 和 HLA- II 类基因 (HLA-DRB1、-DQB1 和 -DPB1) [11-14]。近年来随着技术的发展,实验室常见方法有聚合酶链反应序列特异性引物 (polymerase chain reaction sequence-specific primer, PCR-SSP)、序列特异性寡核苷酸探针 (PCR sequence specific oligonucleotide probe, PCR-SSOP) [15]、PCR 直接测序 (PCR-sequence based typing, PCR-SBT) [16-18]、二代测序 (next generation sequencing, NGS) [19-26] 和第三代测序技术 (third generation sequencing, TGS 或者单分子测序技术) 等方法 [27-29]。每种方法分辨水平存在差异,常见方法特点及其分辨水平比较见表 1。工作中应根据实验目的和检测要求选择相应的方法。

## 3 HLA 基因分型的分辨水平

### 3.1 低分辨 (low resolution)

基于标本序列分析结果指定出的等位基因,仅能达到 HLA 等位基因命名的第 1 个区域前 2 位数

值对应的特异性。若分辨率与血清学结果相当,则该分型结果也称为低分辨。

### 3.2 中分辨 (intermediate resolution)

基于标本序列分析结果指定出的等位基因通常能指定出 1 组等位基因的第 1 个区域数值相同而第 2 个区域是某几个等位基因的组合,分辨水平达不到高分辨,但排除了部分第 2 个或者其他区域有区别的等位基因 [15]。

### 3.3 高分辨 (high resolution)

基于标本序列分析结果能指定出 1 组等位基因,它们的肽结合位点区域核苷酸编码的氨基酸序列相同,并可排除不表达等位基因。肽结合位点包括 HLA- I 类 α 链的结构域 1 和 2 (对应外显子 2 和外显子 3) 以及 HLA- II 类 α 和 β 链的结构域 1 (对应外显子 2) [30-33]。

### 3.4 超高分辨 (ultra-high resolution)

基于标本序列分析 (包括除抗原结合区域外的其他外显子、内含子、非编码区域等) 结果指定出的等位基因,其分辨精确程度大于高分辨水平,但不完全达到等位基因分辨水平,多数情形下见于 NGS 和 TGS 技术进行 HLA 分型的结果 [34-36]。

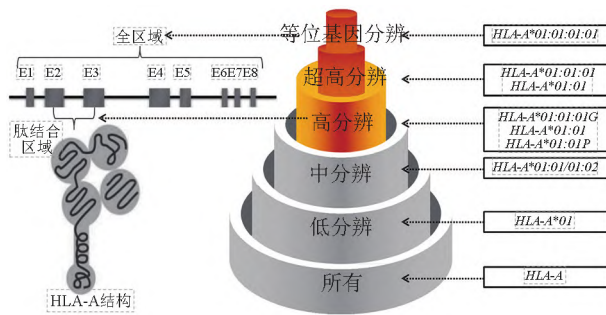
### 3.5 等位基因分辨 (allelic resolution)

基于标本 DNA 序列分析结果,通常是全区域的序列测定和相分析,应可以指定出唯一的 HLA 等位基因,并能区分 HLA 等位基因命名的全部数字域的碱基差异 [37] (图 2), 与世界卫生组织 HLA 因子命名委员会命名的单个等位基因名称一致。例如 HLA-A \* 01:01:01:01 和 HLA-A \* 02:03:02。

表 1 不同 HLA 基因分型方法的特点及其分辨水平

Table 1 Characteristics and resolution levels of different methods for HLA genotyping

	特点	结果分辨水平
PCR-SSP	操作相对简单;基于已知序列设计引物;1 个 HLA 位点分型需要多对引物;检测新突变点能力较弱	低、中、高分辨,多数为低分辨
PCR-SSOP (Luminex 平台)	探针数量较大;依据探针数量分为低分辨和高分辨试剂;基于已知序列设计探针;检测新突变点能力一般	低、中、高分辨,多数为中、高分辨
PCR-SBT	基于 Sanger 测序原理,为公认的金标准方法;需要特定测序设备;分型中存在不能确定 HLA 等位基因组合 (模糊组合) 情形	高分辨、超高分辨、等位基因分辨,多数为高分辨
NGS	高通量;可实现多个 HLA 位点的同步测序,成本较低;需要特定测序设备;多数平台碱基读长较短;需要较强的生物信息学分析	高分辨、超高分辨、等位基因分辨,多数为高分辨、超高分辨
TGS	高通量;可实现多个 HLA 位点的同步测序;需要特定测序设备;平台碱基读长很长,可实现单一长链测定;需要较强的生物信息学分析	高分辨、超高分辨、等位基因分辨,多数为超高分辨、等位基因分辨



注:以 HLA-A 位点为例

图 2 HLA 基因分型分辨水平示意

Figure 2 Schematic diagram for HLA genotyping at different resolution level

## 4 HLA 基因分型结果的描述方式

### 4.1 HLA 等位基因描述方式

根据实验室选用的检测方法及其分辨水平,报告出相应的等位基因情况。由于不同的检测方法或者组合方法的分辨水平明显不同(图 2),因此报告应注明选用的方法,依据分析的序列情况指定等位基因。

#### 4.1.1 单一等位基因描述方式

依据选用方法分辨水平的差异,可分成不同的描述方式。以 *HLA-A \* 01: 01: 01: 01* 为例,在等位基因分辨水平可描述为 *HLA-A \* 01: 01: 01: 01*;超高分辨水平可描述为 *HLA-A \* 01: 01: 01* 或者 *HLA-A \* 01: 01*;高分辨水平可描述为 *HLA-A \* 01: 01* 或者 G 组(参见 4.1.3)或者 P 组(参见 4.1.4);中分辨水平可描述为 *HLA-A \* 01: 01/01: 02* 的形式;低分辨水平可描述为 *HLA-A \* 01*。

#### 4.1.2 一组或多个等位基因组合描述方式

当标本检测存在不能确定 HLA 等位基因组合(模糊指定),可采用 1 组或多个等位基因组合的描述方式,等位基因间采用“/”描述。例如 *HLA-A \* 01: 01/01: 02/01: 03*,它们可能是 *HLA-A \* 01: 01*、*A \* 01: 02*、*A \* 01: 03* 中的任意一个;当等位基因数目过多时,可描述为 *HLA-A \* 01: XX*。

#### 4.1.3 HLA 等位基因 G 组描述方式

肽结合位点区域(HLA - I 类的外显子 2 和 3, HLA- II 类的外显子 2)核苷酸序列相同的 1 组 HLA 等位基因,用这组等位基因中最小数字等位基因前 3 个区域数字后加上大写 G 进行描述。如 *HLA-A \* 01: 02: 01: 01/A \* 01: 02: 01: 02/A \* 01: 02: 01: 03/A \* 01: 412/A \* 01: 420N*,它们在肽结合域碱基序列完全一致,可写为 *HLA-A \* 01: 02: 01G*。

#### 4.1.4 HLA 等位基因 P 组描述方式

肽结合位点区域核苷酸编码的氨基酸相同的 1 组 HLA 等位基因,用这组等位基因中最小数字等位基因前 2 个区域数字后加上大写 P 进行描述。如 *HLA-A \* 01: 02: 01: 01/A \* 01: 02: 01: 02/A \* 01: 02: 01: 03/A \* 01: 02: 02/A \* 01: 412* 这一组的等位基因在肽结合域的编码蛋白完全一致,可描述为 *HLA-A \* 01: 02P*。

#### 4.1.5 等位基因代码(allele codes)描述方式

采用代码方式来描述一定范围内的等位基因。例如:*HLA-DRB1 \* 01: AD* 分型结果代表 *HLA-DRB1 \* 01: 01* 或 *HLA-DRB1 \* 01: 04*。等位基因代码列表可从网页查阅(<https://bioinformatics.bethematchclinical.org/hla-resources/allele-codes/allele-code-lists/allele-code-list-In-numerical-order/>),它包含两个部分:1)通用代码,可用于多个等位基因组或位点的代码,例如 *HLA-DRB1 \* 01: AD=HLA-DRB1 \* 01: 01/DRB1 \* 01: 04*; *HLA-A \* 30: AD=HLA-A \* 30: 01/A \* 30: 04*。2)等位基因特异性代码,用于血清学交叉反应组的等位基因组合以及包含表达特征的等位基因组合(N、S、L 等后缀)。例如 *HLA-DRB3 \* 01: 01/02: 02=HLA-DRB3 \* 01TP*(血清学交叉组的组合)和 *HLA-A \* 24: 02/24: 09N=HLA-A \* 24: AMG*(含无效等位基因的组合)。在国内 HLA 常规报告中,一般不采用该描述方式。但中国造血干细胞捐献者资料库和脐带血造血干细胞库的入库标本分型中有该描述方式。

#### 4.1.6 新等位基因描述方式

当检测标本中存在明确或疑似 HLA 新等位基因时,在未获得世界卫生组织 HLA 因子命名委员会正式命名前,建议采用带 NEW 的方式进行描述,例如 *HLA-DRB1 \* 11: NEW, 13: NEW*;同时针对不同变异类型(表 2),进行结果备注说明<sup>[38]</sup>。

#### 4.1.7 HLA 等位基因书写规范的说明

在 HLA 等位基因结果的报告中,整个 HLA 等位基因用斜体表示,参照“1 HLA 等位基因命名表述方式”进行书写,HLA 与基因座位是大写的方式,星号、冒号、数字以英文格式输入。

### 4.2 单体型描述方式

单体型是指个体从父母双方的其中任意一个遗传获得的 1 组 HLA 等位基因组合。通过家系分析可以获得单体型,单体型描述通常按照 HLA 位点在 6 号染色体上位置(图 3),依次描述对应位置上 HLA 位点的等位基因情况,例如 *HLA-A \* 02: 07-C \* 01:*

02-B \* 46: 01-DRB1 \* 09: 01-DQB1 \* 03: 03。

表 2 各变异类型的描述方式

Table 2 The description for variants in different type

	等位基因 1	等位基因 2	备注(最接近等位基因+变异位置+变异情况)	解释
碱基点突变	<i>DRB1</i> * 11: NEW	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 11: 01, 13: 02+c.284A/G	+c.284A/G, 表示在 284 位 A/G 杂合
	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 13: 02+c.284A>G	+c.284A>G, 表示在 284 位 A 突变成 G
插入、缺失、置换的突变类型	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 13: 02+c.284_285insG	+c.284insG, 表示在 284_285 位之间插入 G
	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 13: 02+c.284delG	+c.284delG, 表示在 284 位缺失 G
	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 13: 02+c.284_286delGT GinsA	+c.284_286delGTGinsA 表示 284、285、286 位缺失了 GTG 后插入 1 个碱基 A
	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 11: 01, 13: 02 + c. 284A/G, 299C/T	+c.284A/G, 299C/T, 表示 284 位 A/G 杂合, 299 位 C/T 杂合
多个碱基突变或者多种形式变异共存时	<i>DRB1</i> * 11: 01	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 13: 02+c.284delG, 299C>T	+c.284delG, 299C/T 表示 284 位缺失 G, 299 位 C 突变成 T
	<i>DRB1</i> * 11: NEW	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 11: 01, 13: 02+c.284 存在插入、缺失或置换	当可确定变异位置时标记具体位置
无法确认是否插入缺失或置换时	<i>DRB1</i> * 11: NEW	<i>DRB1</i> * 13: NEW	<i>DRB1</i> * 11: 01, 13: 02+2 号外显子存在插入、缺失或置换	当无法确定变异位置时, 提供变异的外显子

4.3 基因型描述方式

单一 HLA 位点基因分型, 该位点基因型为 2 个等位基因的组合。例如 *HLA-A* \* 02: 07: 01, 33: 03: 01。当检测多个 HLA 位点, 基因型是个体的 2 个 HLA 单体型组合。但在 HLA 基因分型中, 多数情形下并未指定出单体型, 因此并不列出单体型, 而是依次描述某个单一 HLA 位点的基因型。例如 *HLA-A* \* 02: 07, 33: 03; *-C* \* 01: 02, 03: 02; *-B* \* 46: 01; 58: 01; *-DRB1* \* 03: 01, 09: 01; *-DQB1* \* 02: 01, 03: 03。

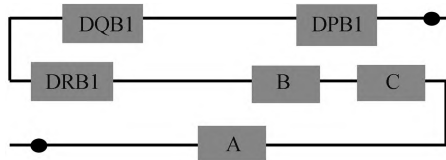


图 3 经典 HLA-I 类基因和 HLA-II 类基因在 6 号染色体位置示意

Figure 3 The schematic diagram for the positions of classical HLA-Class I and HLA-Class II genes on chromosome 6

5 造血干细胞移植供受者 HLA 基因分型结果描述和相合判定

5.1 造血干细胞移植供受者 HLA 基因分型结果描述

供者、受者 HLA 基因分型结果描述与“4.3 基因型描述方式”一致。为了便于临床选择, 非亲缘关系供受者应按照位点一一对应列出(表 3), 宜对有错配的等位基因进行标注, 可采用黑体、下划线、其他颜色等方式。亲缘关系供受者, 在家系分析条

件满足情况下, 应尽可能指定出 HLA 单体型, 并指出相合程度, 如 5/10 相合。

表 3 供受者检测的 HLA 位点高分辨水平相合程度描述

Table 3 The description of the matching for HLA loci at the high-resolution level between donor and recipient

	<i>HLA-A</i>	<i>HLA-C</i>	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-DRB1</i>	<i>HLA-DQB1</i>	相合水平
患者	02: 07	01: 02	46: 01	03: 01	02: 01	
	33: 03	03: 02	58: 01	09: 01	03: 03	
供者 1	02: 07	01: 02	46: 01	03: 01	02: 01	10/10
	33: 03	03: 02	58: 01	09: 01	03: 03	
供者 2	02: 07	01: 02	46: 01	03: 01	02: 01	9/10
	33: 03	03: 02	58: 01	09: 01	03: 01	
供者 2	02: 07	01: 02	46: 01	03: 01	02: 01	8/10
	33: 03	03: 04	58: 01	09: 01	03: 01	

5.2 非亲缘关系供受者 HLA 位点相合的判定

根据 HLA 检测位点和使用方法分辨水平描述供患者 HLA 基因型。如检测 *HLA-A*、*-C*、*-B*、*-DRB1*、*-DQB1*, 供受者检测的 HLA 位点在高分辨水平全部相同(表 3), 则可描述为高分辨水平的 10/10 相合<sup>[37, 39-41]</sup>。但应注意到不同分辨方法差异, 高分辨水平的 10/10 相合, 在超高分辨和等位基因分辨时, 可能存在位点的错配<sup>[37]</sup>。此外, 非亲缘关系供受者 HLA 高分辨水平的 10/10 相合, 并不表明其 HLA 单体型完全相同。

5.3 亲缘关系供受者 HLA 位点相合判定

5.3.1 供受者 HLA 位点全相合

供受者检测的 HLA 位点全部相同, 并且家系单体型分析相符或者可排除 HLA 基因座位间的重组<sup>[42-43]</sup>。由于供受者并非测定全部 HLA 位点, 因此通常所指供受者 HLA 位点全相合是指检测区域的相合, 但不能排除其他位点重组的可能。

### 5.3.2 供受者 HLA 位点半相合

供受者检测的 HLA 位点中,有 1 个来自父亲或者母亲的单体型相同<sup>[44-45]</sup>。判定供受者 HLA 位点半相合时,应考虑可能存在的重组现象。因此在判定为 HLA 位点半相合时,应能分析出父母潜在的所有 HLA 单体型或者能排除 HLA 基因座位间的重组,多数情形需要父母、较多家系成员尤其是直系亲属家庭成员的分析才能确定。

## 6 结语

HLA 基因分型已广泛应用于临床移植供受者选择、药物不良反应监测、疾病关联诊断遗传学分析等。不同 HLA 基因分型检测方法具有不同的分辨能力,因此应根据应用实际需求选择合适的方法;近年来 HLA 分型技术得到飞速发展,已有多种方法可实现超高分辨和等位基因分辨。因此根据不同检测方法的能力,精准描述出个体的 HLA 等位基因、基因型和单体型,对于指导其临床应用和科学研究具有重要的意义。本共识针对 HLA 分型技术发展结合实际工作,将促进 HLA 分型工作的标准化。此外,本共识将根据 HLA 分型技术的发展和临床实践经验不断完善。

本共识署名单位排名不分先后,均为并列第一。

所有专家均为本共识第一作者(以专家姓氏笔画排序):马春娅(解放军总医院第一医学中心)、马骁(江苏省人民医院)、王东梅(北京市红十字血液中心)、王珏(中国医学科学院输血研究所)、王振雷(河北省血液中心)、王菲(山西省血液中心)、毛伟(重庆市血液中心)、邓志辉(深圳市血液中心)、叶欣(广州血液中心)、冯智慧(青岛市中心血站)、吐尔洪·克维尔(乌鲁木齐市血液中心)、吕蓉(安徽省血液中心)、朱发明(浙江省血液中心)、朱传福(山东省血液中心)、朱远雁(武汉血液中心)、刘建成(宁夏血液中心)、刘铮(河南省红十字血液中心)、刘湘(北京博奥医学检验所)、刘颖(哈尔滨市血液中心)、齐璐(陕西省血液中心)、汤龙海(苏州市中心血站)、安仕萍(天津市血液中心)、芦凤亮(哈尔滨市血液中心)、苏品璨(云南大学附属医院)、苏湘晖(岳阳市中心血站)、杜可明(上海获硕贝肯生物科技有限公司)、李代红(天津市第一中心医院)、李伟(北京市红十字血液中心)、

李剑平(辽宁省血液中心)、李晓丰(辽宁省血液中心)、杨春晴(潍坊市中心血站)、杨晓琴(深圳华大医学检验实验室)、杨颖(上海市血液中心 WHO 输血合作中心)、吴海林(青海省血液中心)、何成涛(南京红十字血液中心)、沈钢(武汉血液中心)、沈捷(江苏省人民医院)、宋文倩(大连市血液中心)、张志欣(北京市红十字血液中心)、张伯伟(河南省红十字血液中心)、张德梅(山西省血液中心)、陈强(中国医学科学院输血研究所)、易海(中国人民解放军西部战区总医院)、和艳敏(浙江省血液中心)、周春苗(海南省血液中心)、周燕(南宁中心血站)、郑舒凯[德必基生物科技(厦门)有限公司]、赵倩(河北省血液中心)、胡贵宾(襄阳市中心血站)、聂向民(山东省血液中心)、徐筠婷(深圳市血液中心)、郭婷婷(内蒙古自治区血液中心)、章婷婷(江苏伟禾生物科技有限公司)、宿军(潍坊市中心血站)、韩瑜(吉林省血液中心)、焦立新(吉林省血液中心)、谢毓滨(长沙血液中心)、解金辉(天津市血液中心)、谭茜茜(成都市血液中心)、谭湘芳(南华大学附属第二医院)

共识顾问:张志欣(北京市红十字血液中心)

执笔作者:和艳敏(浙江省血液中心)、毛伟(重庆市血液中心)、李晓丰(辽宁省血液中心)、沈捷(江苏省人民医院)、刘铮(河南省红十字血液中心)

通信作者:朱发明, E-mail: zfm00@hotmail.com

### 利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] ATSUTA Y, KATO S, MORISHIMA Y, et al. Comparison of HLA allele mismatch and antigen mismatch in unrelated bone marrow transplantation in patients with leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25 (3):436-442.
- [2] DEHN J, SPELLMAN S, HURLEY C K, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR [J]. Blood, 2019, 134(12):924-934.
- [3] SHOVAL R, FEIN J A, LABOPIN M, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(11):

- e573-e584.
- [4] SMITH A G, PEREIRA S, JARAMILLO A, et al. Comparison of sequence-specific oligonucleotide probe vs next generation sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 typing: Toward single-pass high-resolution HLA typing in support of solid organ and hematopoietic cell transplant programs[J]. *HLA*, 2019, 94(3):296-306.
- [5] BAXTER-LOWE L A. Growing evidence that 2-field high-resolution HLA typing is important for kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(12):3277-3278.
- [6] MANSOURI M, VILLARD J, RAMZI M, et al. Impact of donor KIRs and recipient KIR/HLA class I combinations on GVHD in patients with acute leukemia after HLA-matched sibling HSCT[J]. *Hum Immunol*, 2020, 81(6):285-292.
- [7] KAWAJIRI A, KAWASE T, TANAKA H, et al. HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Human leukocyte antigen (HLA) haplotype matching in unrelated single HLA allele mismatch bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(3):407-415.
- [8] FUCHS E J, MCCURDY S R, SOLOMON S R, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide[J]. *Blood*, 2022, 139(10):1452-1468.
- [9] MARSH S G. WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update May 2010[J]. *Tissue Antigens*, 2010, 76(6):509-13.
- [10] BARKER D J, MACCARI G, GEORGIU X, et al. The IPD-IMGT/HLA database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1):D1053-D1060.
- [11] PETERSDORF E W, CARRINGTON M, O'HUIGIN C, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(1):e50-e60.
- [12] JAIME-PÉREZ J C, CANCELA-MURRIETA C O, SALAZAR-CAVAZOS L, et al. Impact of HLA-DPB1 matching on clinical outcomes after haploidentical-related hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Rev Invest Clin*, 2020, 72(2):69-79.
- [13] BUHLER S, BALDOMERO H, FERRARI-LACRAZ S, et al. Analysis of biological models to predict clinical outcomes based on HLA-DPB1 disparities in unrelated transplantation [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17):3377-3386.
- [14] MANGUM DS, CAYWOOD E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *Hum Immunol*, 2022, 83(10):687-694.
- [15] NAM M, JUNG K, ROH E Y, et al. Evaluation of Lab-Type-SSO HLA typing for HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 loci [J]. *Clin Lab*, 2021, 67(1).
- [16] LI X F, ZHANG X, LIN F Q, et al. The novel *HLA-A\*02:405* allele characterized by sequencing-based typing [J]. *HLA*, 2023, 102(6):742-744.
- [17] LI X F, ZHANG X, LIN F Q, et al. Characterization of the novel *HLA-B\*15:269* allele by sequencing-based typing [J]. *HLA*, 2023, 102(6):754-756.
- [18] ZHANG Y, CHEN Y, XU H, et al. SOAPTyping: an open-source and cross-platform tool for sequence-based typing for HLA class I and II alleles [J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(1):295.
- [19] CREAMY L E, GUERRA S G, CHONG W, et al. Next-generation HLA typing of 382 International Histocompatibility Working Group reference B-lymphoblastoid cell lines: Report from the 17th International HLA and Immunogenetics Workshop [J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(7):449-460.
- [20] LIU C, DUFFY B F, WEIMER E T, et al. Performance of a multiplexed amplicon-based next-generation sequencing assay for HLA typing [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0232050.
- [21] NESTOROWICZ K, BOGACZ A, BUKOWSKA A, et al. High-resolution allele frequencies for NGS based HLA-A, B, C, DQB1 and DRB1 typing of 23,595 bone marrow donors recruited for the Polish central potential unrelated bone marrow donor registry [J]. *Hum Immunol*, 2020, 81(2-3):49-51.
- [22] CARGOU M, RALAZAMAHLEO M, BLOUIN L, et al. Evaluation of the AllType kit for HLA typing using the Ion Torrent S5 XL platform [J]. *HLA*, 2020, 95(1):30-39.
- [23] LEE M, SEO J H, SONG S, et al. A new human leukocyte antigen typing algorithm combined with currently available genotyping tools based on next-generation sequencing data and guidelines to select the most likely human leukocyte antigen genotype [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:688183.
- [24] WANG F, DONG L, WANG W, et al. The polymorphism of HLA-A, -C, -B, -DRB3/4/5, -DRB1, -DQB1 loci in Zhejiang Han population, China using NGS technology [J]. *Int J Immunogenet*, 2021, 48(6):485-489.
- [25] ZHANG T, LI Y, YUAN X, et al. Establishment of NGS-based HLA 9-locus haplotypes in the Eastern Han Chinese population highlights the role of HLA-DP in donor selection for transplantation [J]. *HLA*, 2022, 100

- (6):582-596.
- [26] JEKARL D W, LEE G D, YOO J B, et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies of the Korean population and performance characteristics of HLA typing by next-generation sequencing[J]. HLA, 2021, 97(3):188-197.
- [27] JOHANSSON T, KOSKELA S, YOHANNES D A, et al. Targeted RNA-based Oxford Nanopore Sequencing for typing 12 classical HLA genes[J]. Front Genet, 2021, 12:635601.
- [28] DE SANTIS D, TRUONG L, MARTINEZ P, et al. Rapid high-resolution HLA genotyping by MinION Oxford nanopore sequencing for deceased donor organ allocation [J]. HLA, 2020, 96(2):141-162.
- [29] LIU C, BERRY R. Rapid high-resolution typing of Class I HLA genes by Nanopore Sequencing[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2120:93-99.
- [30] MENEGHINI M, PERONA A, CRESPO E, et al. On the clinical relevance of using complete high-resolution HLA typing for an accurate interpretation of posttransplant immune-mediated graft outcomes[J]. Front Immunol, 2022, 13:924825.
- [31] BUHLER S, BALDOMERO H, FERRARI-LACRAZ S, et al. High-resolution HLA phased haplotype frequencies to predict the success of unrelated donor searches and clinical outcome following hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10):1701-1709.
- [32] LIU C, YANG X, DUFFY B F, et al. High-resolution HLA typing by long reads from the R10.3 Oxford nanopore flow cells[J]. Hum Immunol, 2021, 82(4):288-295.
- [33] ENGEN R M, JEDRASZKO A M, CONCIATORI M A, et al. Substituting imputation of HLA antigens for high-resolution HLA typing: Evaluation of a multiethnic population and implications for clinical decision making in transplantation[J]. Am J Transplant, 2021, 21(1):344-352.
- [34] TURNER T R, HAYHURST J D, HAYWARD D R, et al. Single molecule real-time DNA sequencing of HLA genes at ultra-high resolution from 126 International HLA and Immunogenetics Workshop cell lines [J]. HLA, 2018, 91(2):88-101.
- [35] MAYOR N P, HAYHURST J D, TURNER T R, et al. Recipients receiving better HLA-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel HLA typing method, Have Superior Survival: A Retrospective Study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(3):443-450.
- [36] MAYOR N P, WANG T, LEE S J, et al. Impact of previously unrecognized HLA mismatches using ultrahigh resolution typing in unrelated donor hematopoietic cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21):2397-2409.
- [37] LITTLE A M, AKBARZAD-YOUSEFI A, ANAND A, et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation[J]. Int J Immunogenet, 2021, 48(2):75-109.
- [38] HOFMANN J A, BOCHTLER W, ROBINSON J, et al. World Marrow Donor Association guidelines for the reporting of novel HLA alleles[J]. HLA, 2023, 102(1):62-64.
- [39] YAKOUB-AGHA I. Transplantations from HLA-Identical siblings versus 10/10 HLA-matched unrelated donors [J]. Semin Hematol, 2016, 53(2):74-76.
- [40] MOYER A M, HASHMI S K, KRONING C M, et al. Clinical outcomes of HLA-DPB1 mismatches in 10/10 HLA-matched unrelated donor-recipient pairs undergoing allogeneic stem cell transplant [J]. Eur J Haematol., 2017, 99(3):275-282.
- [41] LORENTINO F, LABOPIN M, BERNARDI M, et al. Comparable outcomes of haploidentical, 10/10 and 9/10 unrelated donor transplantation in adverse karyotype AML in first complete remission [J]. Am J Hematol, 2018, 93(10):1236-1244.
- [42] STELET V N, CITA R F, MENDES M F, et al. The novel *HLA-DQB1\*05:240* allele was likely generated by recombination between *DQB1\*05:01* and *DQB1\*03:02*[J]. HLA, 2022, 99(2):144-145.
- [43] LONG H, WU L, JIAO L, et al. The novel *HLA-DRB1\*12:96* allele was likely generated by recombination between *DRB1\*12:01* and *DRB1\*14:01* [J]. HLA, 2022, 100(3):290-291.
- [44] DUDA K, WIECZORKIEWICZ-KABUT A, KOCLĘGA A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains a feasible approach for elderly with acute myeloid leukemia: a 10-year experience[J]. Ann Hematol, 2023, 102(7):1907-1914.
- [45] NAGLER A, LABOPIN M, MIELKE S, et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT [J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(7):791-800.

(2024-04-23 收稿, 06-26 修回)

本文编辑:夏玲 李宜博