

前列环素在肺移植中的应用

郝冰 张沪生

【摘要】 前列环素用于肺移植术后急性期和慢性期并发症的防治具有充分的理论依据, 已经被用于移植肺的灌洗与保存中, 如能广泛在临床使用, 将可能提高肺移植的成功率, 延长患者的生存期。

【关键词】 前列环素; 肺移植; 肺动脉高血压

肺移植是治疗终末期肺疾病的唯一手段, 与实施初期相比, 目前术后生存率已有明显提高, 1 月、1 年和 5 年生存率分别为 90%、70% 和 50%^[1,2]。但术后第 1 月死亡率为 10%、1 年死亡率仍达 30%, 与其他器官移植相比, 肺移植仍面临更多问题。影响肺移植临床疗效的因素较多, 包括急性排斥反应等急性期并发症以及以闭塞性广泛细支气管炎综合症 (Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS) 为主的慢性期并发症^[1,2]。前列环素 L_2 (Prostacyclin L_2 , PGI_2) 是一种由内皮细胞产生的前列腺素^[3], 能在肺移植前后的各个阶段发挥有益作用, 临床应用后有望提高肺移植患者的生存率。

1 前列环素的基本作用

PGI_2 对肺脏的主要作用是扩张肺血管和抑制肺血管的重塑^[4,5], 还具有抑制血小板凝集、白细胞与血管内皮细胞粘附、中性粒细胞溶酶体酶与过氧化物阴离子产生以及抑制血管平滑肌细胞增殖的功能^[6,7]。肺移植过程涉及到血管等组织结构改变、肺泡周围炎症以及血管平滑肌增生等多种病理生理变化。 PGI_2 的上述基本作用是在肺移植中被广泛应用的理论基础。

2 肺移植过程中前列环素的变化

PGI_2 主要由肺血管内皮细胞产生, 是肺生理状态下 20 碳化合物中最重要的一种, 在抵御外来侵害、维持组织细胞的生理功能中发挥重要作用^[8,9]。目前还没有血中或肺组织中 PGI_2 在临床肺移植过程中变化规律的相关报道。但动物实验证实, 器官缺血时内源性

PGI_2 分泌低下, 而与其作用相反的血栓素 A_2 (Thromboxan A_2 , TXA_2) 增多, 并于再灌注的第 1~4 小时达到分泌高峰, 但从第 5 小时开始 PGI_2 的产生逐渐恢复, 呈回升趋势^[10]。因此, 在缺血再灌注的最初 4 小时, PGI_2 与 TXA_2 处于分泌不平衡的状态, 这种变化促使肺血管收缩、血小板和白细胞向肺组织聚集, 并诱导中性粒细胞分泌溶酶体酶和过氧化物阴离子等物质, 成为导致再灌注损伤、降低术后生存率的直接因素。

3 前列环素在供体肺灌注及保存中的作用

与活体肺移植相比, 脑死亡肺移植是未来肺移植的主流。但目前临床上只有约 20% 的脑死亡供体提供了适于移植的肺, 由此而进行的肺移植比率还明显低于其他器官^[11]。因此研究更长时间的良好的肺保存方法显得尤为重要。8~10 小时的肺保存虽然已经成为现实, 但仍远低于其他器官。为了更有效地保持器官活性, PGI_2 在部分肺移植中已经被用于摘除肺的灌洗^[12,13]。其方法一般是在肺摘除之前静脉输入和肺摘除后添加在血管床冲洗灌注液中使用。器官摘除后, 须立即放入低温保存液中。 PGI_2 能有效抑制因低温造成的血管痉挛, 加快脏器的冷却速度, 并有助于血管内血液的清除; 同时还可通过抑制血小板凝集、阻碍白细胞与内皮细胞粘附的作用, 有效减低血管内残留的血细胞对内皮细胞的损害。许多动物实验也已证实, 在肺摘除前静脉输入 PGI_2 及在肺灌洗液中添加 PGI_2 能有效促进移植术后肺功能的恢复^[14,15]。

4 前列环素对肺移植急性期并发症的作用

不全、感染、急性排斥反应以及支气管吻合不全。但在术后第 1 月死亡原因中所占比例最大的是移植反应所致的原发性肺功能不全^[1,2]。移植反应是一种弥漫性肺泡损害(Diffuse Alveolar Damage, DAD), 虽然其发生与手术损伤、缺血再灌注损伤、淋巴回流中断、去神经等多种因素有关, 但目前认为其本质是缺血再灌注损伤^[11]。由于缺血再灌注过程中氧浓度的变化, 血管内皮细胞产生氧化应激物、多种炎性因子以及 TXA₂ 等增加并活化补体, 使白细胞与内皮细胞表面的粘附因子增多, 从而造成内皮细胞损害及血管通透性增加, 使肺泡 2 型上皮细胞的功能低下, 最后发展成为肺水肿^[16,17]。Okada 等^[18]研究发现, 在肺移植前给受体大鼠应用 PGI₂ 类似物贝拉普罗钠(Beraprost sodium), 能有效抑制移植早期血小板向肺内的聚集, 减轻术后移植反应。另有实验表明, 在移植术后早期雾化吸入小剂量 PGI₂ 与磷酸二酯酶抑制剂咯利普兰(rolipram) 能有效抑制蛋白质向血管外的渗出^[19]。其作用机制除 PGI₂ 抑制血小板和白细胞聚集、对抗 TXA₂ 等作用外, δ 受体的激活也可能参与其中^[20]。依前列醇是一种 PGI₂ 化学结构相似物, 临床观察证明其术后吸入对急性肺损伤有良好的治疗作用; 与吸入 NO 相比, 没有产生活性氧的危险, 使用方便也更为经济^[21]。但因依前列醇的气道伤害、诱发咳嗽等副作用较强, 其开发研究已暂时停止。有研究表明, 另一种 PGI₂ 化学结构相似物伊洛前列素(iloprost) 能减轻肺移植术后的急性肺损伤^[16,22]。通过发挥其扩血管及抑制血小板凝集等作用, 伊洛前列素还可以使本来原位肝移植禁忌症的门脉高压患者能够接受移植手术, 其作用也优于依前列醇^[23]。对于伊洛前列素在肺移植等器官移植中的临床应用, 人们寄予厚望。

静脉滴注 PGI₂ 是治疗原发性肺动脉高压(Primary Pulmonary Hypertension, PPH) 的常用方法^[24]。当 PGI₂ 治疗无效或效果不显著时, PPH 患者应接受肺移植手术。但与因其他疾病接受肺移植的患者相比, PPH 患者移植早期的死亡率较高^[11]。PPH 患者接受肺移植后, 右心后负荷较高的肺被置换为血管抵抗较低的肺, 一般需要几个月才能适应^[25]。在此期间, 因为左心不能适应增高的前负荷而很容易发生左心功能不全甚至导致急性肺水肿。针对于此, 有关 PGI₂ 及其受体在心脏各房室及组织器官分布变化的相关研究正在积极展开, 试图通过 PGI₂ 的正性肌力作用防治移植早期肺水肿的发生^[26]。

肺移植术后的慢性并发症主要包括 BOS、感染、恶性肿瘤等。BOS 发病率占其中的 30% ~ 50%, 也是患者术后 1 ~ 5 年的首位死亡原因^[1,2]。目前认为 BOS 与术后急性期的肺损伤有关, 主要病理特征是移植肺细支气管腔内形成纤维肉芽组织, 迄今尚无有效的治疗方法^[27,28]。研究发现, 移植肺细支气管腔内形成的纤维肉芽组织内存在大量 PGI₂ 受体; 因此, 通过添加 PGI₂, 促进其与受体结合活化腺苷环化酶, 在理论上应该能够有效抑制纤维肉芽组织增生, 阻滞 BOS 的进展。

PGI₂ 已经在临床移植术前供体肺的灌洗和保存中被应用, 将其用于移植术后急性和慢性期并发症的预防和治疗也具有充分的理论依据, 如果能在临床上广泛使用, 将有助于提高肺移植患者的术后生存率, 延长生存时间并改善患者的生活质量。

参 考 文 献

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(7): 796 - 803.
2. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(7): 804 - 15.
3. Smyth EM, Austin SC, Reilly MP, et al. J Biol Chem, 2000, 275(41): 32037 - 45.
4. Hyman AL, Mathe AA, Leslie CA, et al. J Pharmacol Exp Ther, 1978, 207(2): 388 - 401.
5. Robbins IM. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(1): 5 - 6.
6. Lindemann S, Gierer C, Darius H. Basic Res Cardiol, 2003, 98(1): 8 - 15.
7. Okuyama M, Kambayashi J, Sakon M, et al. Life Sci, 1995, 57(11): 1051 - 9.
8. Shaul PW, Pace MC, Chen Z, et al. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999, 20(1): 113 - 21.
9. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Chest, 2003, 123(2): 338 - 43.
10. Kimblad PO, Green K, Sjöberg T, et al. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(10): 999 - 1004.
11. Trulock EP. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(3): 789 - 818.
12. Wittwer T, Wahlers T, Fehrenbach A, et al. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(7): 684 - 92.
13. Date H, Shimizu N, Fujio E, et al. Nippon Rinsho, 2001, 59(6): 1145 - 50.
14. Hausen B, Muller P, Bahra M, et al. Transplantation, 1996, 62(12): 1714 - 9.
15. Jiang XW, Kambara K, Gotoh N, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(5 Pt 1): 1669 - 75.
16. Kawashima M, Nakamura T, Schneider S, et al. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(7): 794 - 801.
17. Naidu BV, Fraga C, Salzman AL, et al. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(7): 784 - 93.

18. Okada Y, Marchevsky AM, Kass RM, et al. Transplantation, 1998, 66 (9): 1132 - 6.
19. Schutte H, Schell A, Schafer C, et al. Transplantation, 2003, 75(6): 814 - 21.
20. Lim H, Gupta RA, Ma WG, et al. Genes Dev, 1999, 13(12): 1561 - 74.
21. Fiser SM, Cope JT, Kron IL, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(5): 981 - 2.
22. Lockinger A, Schutte H, Walmrath D, et al. Transplantation, 2001, 71(2): 185 - 93.
23. Minder S, Fischler M, Muellhaupt B, et al. Eur Respir J, 2004, 24 (4): 703 - 7.
24. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. N Engl J Med, 1998, 338(5): 273 - 7.
25. Xie GY, Lin CS, Preston HM, et al. Chest, 1998, 114(2): 477 - 81.
26. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, et al. Circulation, 2001, 104(18): 2210 - 5.
27. Suzuki Satoshi, Hao Bing, Sugawara Takafumi, et al. Transplantation, 2004, 78: 524 - 529.
28. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(2): 181 - 7.

骨髓输注联合免疫抑制剂诱导移植物长期存活

姜虹 综述 陈江华 审校

【摘要】 排斥反应至今仍是困扰器官移植的难题。近年来,骨髓联合输注成为移植免疫耐受研究的新方向,其疗效已得到了初步肯定;骨髓输注与免疫抑制剂联合应用,有可能会成功诱导移植物免疫耐受。

【关键词】 骨髓联合输注;免疫耐受;器官移植

器官移植已成为终末期脏器功能衰竭有效的治疗方法之一。随着手术技巧的提高,新的免疫抑制剂的应用,器官移植的短期存活率显著提高,国内外大中心肾移植的 1 年人/肾存活率都已达到 95%。但排斥反应仍是器官移植需要解决的主要问题。长期非特异免疫抑制剂的应用,使患者处于肿瘤、机会感染及药物中毒等高风险中;尽管有新的免疫抑制剂不断推出,慢性排斥反应仍难以预防和逆转,使移植器官的长期存活率不能明显提高,肾移植的 10 年存活率仍低于 50%。在保持患者良好生活质量和移植物功能的前提下,减少免疫抑制剂剂量,降低其副反应,最终达到免疫耐受,是研究的目标。骨髓联合输注诱导移植免疫耐受是目前研究的新途径之一,其疗效已得到了初步肯定,与免疫抑制剂联合应用诱导免疫耐受的效果还有待进一步研究。

1 发展历史

骨髓输注属于细胞输注,用这种方法诱导免疫耐受可以追溯到上世纪二、三十年代胚胎学家的研究。目前其公认的起源是十九世纪四十年代,Owen 等^[1]发现异卵双生胎牛在母体内血液互换而不发生排斥是由于形成了血型嵌合体。Burnet^[2]首先提出了免疫耐受这一理论。Medawar 等^[3]发现无论是同卵双生还是异卵双生,小牛出生后对孪生供皮移植耐受,均由于胚胎期形成了血型嵌合体。1950 年代,Medawar 等^[4]开始了供者细胞输注诱导移植物耐受的研究,取供者肾脏、脾脏等组织细胞输入孕鼠胚胎内,小鼠出生发育成熟后移植供者皮肤,移植物存活时间得到显著延长,且二次移植同样耐受,并具有特异性;受体小鼠生殖不受影响,但第二代鼠移植物存活时间显著下降,对受体鼠输注正常淋巴细胞后立即诱发排斥反应,提示耐受与宿主免疫低反应性有关。随后,他们用全血代替体细胞,亦获得了同样