

活性区及制备具有免疫活性但有功能缺陷的突变株。有些细菌毒素(大肠杆菌的耐热及不耐热肠毒素、白喉杆菌外毒素、葡萄球菌激酶等)已能经克隆技术纯化而用于上述目的。理论上,很多毒素基因可在试管内特殊地加以诱变并使之在自然宿主细胞染色体内与野型毒素基因相互置换,从而建立一株无毒或能分泌类毒素及可供用以研制疫苗的细胞系。目前使用的重组霍乱疫苗即是按上述原理研制的。

现有的多种疫苗因造价高(乙肝及狂犬疫苗),保护力弱(霍乱及伤寒菌苗)及毒性大(百日咳及风疹疫苗)而不能满足预防的需要,但克隆后的保护性抗原可弥补上述缺陷。重组疫苗技术并不复杂而其造价又较由人自愿者或哺乳动物组织培养基培养提供的疫苗便宜。由克隆蛋白制备的疫苗(亚单位疫苗)为无毒疫苗(因其中不含完整病毒颗粒)。例如手-足-口病的疫苗的不适用性在于减毒株病毒有转变为毒性的可能,但重组疫苗对该病有效,且无引起感染的危险。HBsAg及HSV表面的糖蛋白已经克隆成功,并具有免疫活性。

疫苗研制过程中的抗原纯化技术问题仍有待于解决。基因克隆遗传工程大大简化了这一程序,但对细菌的分泌性功能决定簇的实质尚研究得不够透彻。已经提出一种新的蛋白纯化技术,其所纯化的蛋白对预防乙肝十分有效。将HBsAg基因嵌入牛痘病毒基因组中,在痘苗复制过程中,HBsAg即能得到表达。用重组病毒免疫家兔可以获得保护性抗-HBsAg。新近研究表明,应用能产生流感病毒血凝素的重组疫苗可预防流感发生。

尽管基因克隆技术及McAb能提高传染病快速诊断水平,但这些新技术目前仅主要地应用于疫苗研制及某些疾病的治疗。这些新技术与肽链合成技术结合应用时,有可能使以传统方法不能预防的疾病得到控制。上述技术目前已派生出如重组RNA及导向性药物释放性McAb等新的技术分枝,表明这些新技术在传染病领域里应用的广阔前景。

[The England Journal of  
Medicine 1984, 311(14):892  
施道学译 管震校]

## 010 肺 移 植 的 现 状

仲田 祐等

以治疗呼吸衰竭为目标,从1955年开始进行了肺移植的基础实验。

世界上同种肺移植的临床病例,在脏器移植中以肾移植为最多,接着是心、肝、胰,以肺脏为最少最晚,文献发表的不过46例。

Hardy在1963年首次报告了肺移植临床病例。患者诊断为肺癌,58岁、男性。因肺功能低下接受左肺移植,术后应用

强地龙、硫唑嘌呤,进行<sup>60</sup>钴照射等,术后18天死于尿毒症。

46例同种肺移植的受者大多数为慢性阻塞性肺疾患,其次为肺癌、支气管扩张症等。同种肺移植的大致界限一般认为是18天。1968年比利时的Derom进行的右肺移植存活10个月。受者为23岁男性矽肺患者,供者为脑肿瘤死亡的42岁女性。移植肺的功能活动良好,移植1个月后对侧并发气胸。

因慢性排异反应及感染所致的呼吸衰竭而死亡。

同种肺移植的高峰为1968及1969年,以后有减少的倾向,移植效果也未见提高。80%的病例在18天内失败,仅有4例存活1个月以上,2例存活3个月以上,均不理想。死因除术后5天内死于呼吸衰竭外,以肺炎、败血症为多,其次为排异反应、支气管吻合部裂开等。在感染或排异反应的鉴别方面较为困难。

Shumway、Reiz自1981年3月以来,进行11例心肺合并移植,除3例失败外,8例存活,远远超过肺单独移植的效果。

世界上心脏及心肺移植的临床病例:1983年Cooley报告自1967年Barnard心脏移植成功以来,世界上已进行心脏移植250例,最长存活为13年。初期的病例因排异反应在1年内80%死亡。然而由于环孢子菌素A的出现,最近的病例,1年存活在80%以上,5年存活达40%。对照非手术病例3个月存活为10%,因而对心脏移植延长生命的效果,已得出不容置疑的结论。

自1977年Reiz开始的心肺合并移植的实验,1981年3月借助环孢子菌素A应用于临床。在美国国内接受心肺合并移植者达28例。1983年中进行13例移植,据说其中6例存活。心肺合并移植的最长存活病例已经过了三年,健康地活跃于社会上。其它存活2年以上者为3例。但最大的问题是感染及多脏器损害,特别是肾衰及肝功能不全。排异反应由于心脏活检可以诊断,多数病例可由排异反应得到恢复。心肺合并移植的效果较好,为将来带来很大希望。

肺移植困难的原因,在日本首先是供肺来源的困难。尤其是有脑死的问题。供者的选择在临床上ABO血型及淋巴细胞的交叉配血认为是最低限度的,肺移植手技是可以满足的。但有吻合部的狭窄、血栓形成,其次是去神经的问题,去神经一个是咳嗽反射

及呼吸调节的问题,另一个是肺血管床及支气管的状态有问题。

在供肺本身及保存方面,肺血管外水分滞留可移行为肺水肿,另外还有排异反应的问题。对排异反应使用免疫抑制剂,特别是因肺与外界相通易引起肺感染,另外排异反应本身也可因所有肺血管外水分滞留而形成肺水肿,这些与咳嗽反射的丧失、肺不张相结合,随着肺动脉压的升高,血气值的恶化而使肺水肿进一步加剧。

排异反应早期诊断方法的发现:作为同种肺移植的免疫抑制方法虽已应用多种,但与其它脏器移植比较,抑制是非常困难的。环孢子菌素A是非常有希望的免疫抑制剂,从而为开辟肺移植工作提供了途径。肺移植过程中如产生排异反应,极易将移植肺废毁,导致个体的死亡。因此排异反应的早期诊断成为绝对的条件。

用犬进行肺移植实验虽已进行,但用这个实验模型在研究排异反应上有一定限度。作者最近用显微外科技术已能进行大鼠同位性移植,用这个模型进行排异反应的早期诊断。将AC1及WKY的左肺互作供体,在F344进行了同位性移植。前者平均6.8天,后者平均17.6天发生排异反应,在X线片上显示不透明阴影。于是进行WKY、F344之间的移植,按时采取支气管肺泡灌洗液、血液、肺组织液等,检测淋巴细胞数、淋巴细胞转化试验等,在产生排异反应的极早期在支气管肺泡灌洗液中这些数据增高。作为排异反应的早期诊断法是非常有效的方法。

供肺的保存:供肺的保存在临床应用上是非常重要的环节。已知胶体渗透压在灌洗液的组成中是重要的。用作者试制的灌洗液将供肺的肺内血液清洗后进行单纯冷却保存。24小时保存组全部获得成功。以24小时存作为临床应用上的目标考虑为最低限度的必需时间,正努力争取能保存48小时。

供肺的获得与脑死：关于供肺的取得有很多难题。作为供肺应该使用死体肺已经没有什么争论。于是就遇到脑死的问题。关于脑死的问题近几年已引起争论。目前日本脑电图学会关于脑死的条件，从法律上、伦理上、日本人的感情方面，即或可以被接受，在考虑肺移植时也不一定能得到良好的供体。原因是在脑的急性原发性病变时的判定标准5

个条件之中，急性血压持续下降低血压继续6小时以上这样一点。认为象这样在脑死的情况下摘出的肺进行移植时，移植肺多半在早期移行至休克肺、肺水肿，将失去受者。作者认为休克肺是开展肺移植的主要障碍。

〔日本胸部临床1984；43（8）：627  
（日文）汪成学摘译 谭澍润校〕

## 011 反复性自发性流产的白细胞治疗

Stirral GM

当临床医生遇到一个生理学或病理学的新概念时，他们首先就是要了解这一新概念同他们临床实践的关系。在某些情况下，科学依据如果当作标准而错误地加以应用，那么就会产生潜在的危险。生殖免疫学正面临着这些问题。已有许多妊娠性疾病的病因归咎为免疫异常。虽然不断提出一些合理的假说，但是现有的资料几乎毫无例外地不能满足临床的需要。目前认为一个典型的妊娠疾病—反复性自发性流产，就是免疫异常所致。

虽然Rocklin和他的同事认为患反复性自发性流产妇女的血清中并不存在“免疫封闭因子”，但自从Taylor和Faulk报告了他们用供者血的复合黄色层成分，在怀孕的前六个月注射给有原发性反复性流产病史的4名妇女，而使她们成功地怀孕以后，这个课题再次提了出来。另外发现夫妻间具有共同的MHC抗原比预计的要多，Faulk认为，这种共同具有的MHC抗原本身并不重要，但它可作为拥有相同滋养层淋巴细胞交叉反应性抗原（TLX）的标志，他推测，如果拥有过多的TLX共同抗原，将阻止保护性封闭抗体的产生，而使滋养层细胞遭受

免疫疾病的攻击，结果引起流产。他认为，如果输注供血者的白细胞而产生抗体反应，则就可能使其后的妊娠成功。Beer和他的同事在怀孕前两次皮下注射其丈夫的白细胞，成功地治疗了许多反复性自发性流产的妇女，他们除了发现夫妻间共同具有过量的I型和II型MHC抗原外，还发现一部分妇女患者对其亲代的MHC抗原呈现无应答反应，他们推测由此而干扰了免疫调节，结果导致流产。据报导，如果母亲是用其亲代的白细胞进行治疗，那么出生的婴儿其中有一个不能存活，尽管“移植物抗宿主”反应在理论上是可能的，但这个问题的本质还不清楚，Mowkray等并没有证明夫妻具有共同的HLA抗原与反复性流产有关，但他们强调在这些病人中，母体不能产生封闭抗体是一个关键因素。病人可随机地用她们自己的或是她们丈夫的淋巴细胞进行治疗。

尽管这种疗法看来具有临床价值，但单从治疗来说，问题的本质还不清楚。在取得真正的进展以前，必须进行实验模型系统的研究，而后者需进行严格的科学试验，对于考虑的封闭抗体或其它因子必须确定其特性，并作分离和纯化。因此，Chavez和