

细胞凋亡与心脏移植

(文献综述)

(华中科技大学同济医学院心血管疾病研究所心外科,武汉 430022 高思海综述 杨辰垣审校)

提要 本文概述了细胞凋亡与心脏移植的关系。从抗凋亡途径保护供心,将为心脏移植提供新的研究方向。

关键词 细胞凋亡 心脏移植

中图分类号: Q 813 R 617 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000- 6877(2001) 06- 0331- 02

心脏移植已成为终末期心脏病人的有效治疗手段。然而,急慢性移植排斥反应及移植血管病严重影响了移植及受者的存活时间。目前,许多证据表明,细胞凋亡在心脏移植排斥反应及移植血管病中起重要作用。本文就细胞凋亡与心脏移植关系及应用作一综述。

1. 细胞凋亡与心脏移植

目前,许多研究证实,细胞凋亡在心脏移植排斥反应和移植血管病中起重要作用。

Beranek^[1]研究认为,细胞凋亡是心脏移植排斥反应中心肌细胞死亡的主要机制,并且蛋白水解作用在终端补体复合体所导致的心肌细胞凋亡中起关键作用。Kageyama等^[2]将DA大鼠心脏移植给Lewis大鼠,发现心脏移植植物Fas, FasL, 颗粒酶B和穿孔素基因表达水平显著升高,心肌细胞凋亡在移植后第5天达到高峰。认为心脏移植排斥反应所导致的心肌细胞凋亡是通过穿孔素-颗粒酶途径和Fas-FasL途径。Akyurek等^[3]在研究慢性排斥反应和移植血管病中发现Fas介导的细胞凋亡是慢性排斥反应中心脏病理损害的重要机制。

Jollow等^[4]通过对心脏移植病人定期心内膜活检,发现在排斥等级3A的病人中,83%~98%的心脏移植植物单核浸润细胞发生凋亡,但是未见心肌细胞凋亡。Hoffen等^[5]对心脏移植病人心内膜活检时发现,65.7%的CD4⁺和26.6%的CD8⁺T细胞发生凋亡。绝大多数浸润细胞表达Fas,绝大多数T细胞及所有巨噬细胞表达FasL。在排斥反应中,浸润T细胞在导致心肌损伤的同时发生自身凋亡。Krown等^[6]认为TNF- α 是导致移植心脏细胞凋亡的重要机制。Birks

等^[7]发现心脏移植植物pro-caspase-9, caspase-3, pro-caspase-3, caspase-9均显著升高,认为细胞凋亡是导致移植心脏功能障碍的主要机制。

Dong等^[8]将Lewis大鼠心脏移植给F344大鼠,发现心脏移植植物Bax表达明显增多,用TUNEL法(TdT介导的dUTP缺口末端标记法)检测凋亡细胞,发现TUNEL细胞分布在高表达Bax的心肌细胞及浸润淋巴细胞中。提示移植血管内皮细胞损伤与浸润淋巴细胞凋亡主要由Bax介导。

Formigli等^[9]在心脏移植过程中发现,在缺血再灌注损伤的心肌和血管内皮细胞中,有31.2%的细胞核发生凋亡(原位末端标记法,ISEL法)。提示心脏移植中,心肌的缺血再灌注损伤在诱导凋亡中起关键作用。Yang等^[10]发现同种异体心脏移植植物心肌环氧化酶-2(COX-2)在心脏移植排斥反应中表达增强,并且与诱导型NO合酶(iNOS)表达呈平行关系。提示心肌细胞的凋亡可能是通过NO来诱导的。

Koglin等^[11]在研究CBA小鼠对C57BL/6小鼠心脏移植急慢性排斥反应时,发现DNA梯状水平(ladder) DNA裂解片段、Caspase-1转录水平及TUNEL细胞在排斥反应时明显升高,并且以上指标,在急性排斥反应是慢性排斥反应的2倍以上,而对照组却未测出上述指标。

Szabolcs等^[12]通过对30例心脏移植排斥等级3A/B(国际心肺移植学会标准)病人与12例移植排斥等级为零(标准同上)即未排斥病人右心室心内膜活检发现,3A/B等级病人心肌细胞凋亡数是零等级病人的30倍。并且绝大多数是巨噬细胞(CD68)富集与浸润的心肌细胞,在这些巨噬细胞和心肌细胞中,iNOS

加紧密相关。

Dong等⁽¹³⁾在12例心脏移植后患有移植冠状动脉病(T₁CAD)的病人冠状动脉活检中发现,所有样本中都可检测到Fas并且100%的内皮细胞和几乎33%的T细胞和巨噬细胞为Fas⁺并且TUNEL⁺细胞几乎都是Fas⁺细胞。提示T₁CAD病人的血管内皮细胞损伤是通过Fas介导的细胞凋亡途径。并且CD4⁺T细胞是主要的效应细胞。

2. 抗细胞凋亡在心脏移植中的应用

2.1 Fas/FasL途径 Fas/FasL途径在诱导淋巴细胞凋亡中起重要作用。表达FasL的细胞能通过Fas/FasL途径促使Fas⁺细胞凋亡。如果能使Fas⁺T细胞凋亡,则能抑制心肌细胞凋亡。Takeuchi等⁽¹⁴⁾通过转基因技术,使心脏移植高表达FasL,发现心脏移植不仅没有杀伤活化T细胞(Fas⁺),反而自身被更快地排斥掉。其机制与表达FasL的供体心肌细胞被大量中性粒细胞浸润及移植手术操作有关,并且两者起协同作用。Min等⁽¹⁵⁾通过对小鼠树突状细胞(DC)进行基因改造,使DC表面高表达FasL。在心脏移植前,将改造的DC输给小鼠,发现心脏移植在受体小鼠存活时间明显延长(20±4天)而在未输改造DC的受体小鼠体内仅存活10±2天。提示表达FasL的DC细胞通过Fas/FasL途径诱导Fas⁺活化T细胞凋亡,从而达到免疫抑制的。

2.2 p53途径 有文献报道,在心脏移植中,心肌细胞的凋亡是p53依赖性的⁽¹⁶⁾。通过基因工程突变或基因工程敲除技术,使p53基因工程突变或缺失,则能抑制移植物凋亡。Hu等⁽¹⁶⁾将C57BL/6-J小鼠心脏移植给BALB/c小鼠。发现p53缺失的C57BL/6-J小鼠心脏移植给BALB/c小鼠后,心脏移植存活时间为10.5±1.1天。而p53正常表达的供心仅存活7.6±0.5天。并且发现,在p53缺失的供心中Bcl-2高表达,Bax低表达。提示p53缺失可能是通过提高Bcl-2/Bax比例而发挥抗凋亡作用的。

2.3 NOS2途径 最近,有文献报道,N₂O合酶-2(NOS2)介导途径在急性排斥反应移植物衰竭中起重

要作用⁽¹⁷⁾,并且这种作用与诱导移植物凋亡有关⁽¹⁸⁾。Koglin等⁽¹⁸⁾通过基因敲除受体小鼠的NOS2基因,发现NOS2缺失受体小鼠的移植排斥分数、细胞凋亡数、p53转录水平、caspase-3表达水平与NOS2正常受体小鼠相比均明显降低;并且Bcl-2/Bax比率明显上升。提示NOS2基因缺失,可通过下调p53基因转录水平而发挥抗凋亡作用。

3. 展望

目前,凋亡的许多具体机制尚未阐明,仍需要进一步探讨和研究。我们相信,随着对凋亡机制的进一步阐明,最终将给心脏移植带来更加广阔的前景。

参 考 文 献

1. Beranek JT. Transplantation 1997; 64(11): 1632-1633.
2. Kageyama Y, et al. Ann Thorac Surg 1998; 65: 1604-1609.
3. Akyurek LM, et al. J Clin Invest 1998; 101: 2889-2899.
4. Jollow KC, et al. Transplantation 1997; 63(10): 1482-1489.
5. Hoffman EV, et al. Am J Pathol 1998; 153: 1813-1824.
6. Krown KA, et al. J Clin Invest 1996; 98: 2854.
7. Birks EJ, et al. Transplantation 2000; 70(10): 1498-1506.
8. Dong CM, et al. Lab Invest 1999; 79(12): 1643-1653.
9. Formigli, et al. Microvasc Res 1998; 56(3): 277-281.
10. Yang XC, et al. Circulation 2000; 101(4): 430-438.
11. Koglin J, et al. Transplantation 1999; 67(6): 904-909.
12. Szabo M J, et al. Transplantation 1998; 65(6): 804-812.
13. Dong CM, et al. Lab Invest 1996; 74(5): 921-931.
14. Takeuchi, et al. J Immunol 1999; 162: 518-522.
15. Min WP, et al. J Immunol 2000; 164: 161-167.
16. Hu YH, et al. Transplantation 2000; 69(12): 2634-2640.
17. Szabo M J, et al. Circulation 1996; 94: 1665-1673.
18. Koglin J, et al. Circulation 1999; 99: 836-842.

STK11与黑斑息肉综合征

(文献综述)

1. Churchman M, et al. DNA Sequence 1999; 10 (4-5): 255-261. 2. Wang ZJ, et al. J Med Genet 1999; 36(5): 365-368. 3. Hemminki A. Cell Mol Life Sci 1999; 55(5): 735-750. 4. Hemminki A, et al. Nat Genet 1997; 15(1): 87-90. 5. Francis M, et al. Gastroenterology 2000; 119: 1447-1453. 6. Hemminki A, et al. Nature 1998; 39: 184-187. 7. Jenne DE, et al. Nature Genetics 1998; 18: 38-43. 8. Torjan J, et al. Am J Gastroenterology 1999; 94(1): 257-261. 9. Tiainen M, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(16): 9248-9251. 10. Jiang CY, et al. Clin Genet 1999; 56(2): 136-141. 11. Gruber SB, et al. Cancer Res 1998; 58(23):

5267-5270. 12. Thmas J, et al. Am J Gastroenterol 2000; 95(3): 596-604. 13. Johan GA, et al. Lancet 1999; 353(10): 1211-1215. 14. Lisa A, et al. Human Mutation 2000; 16: 23-30. 15. Miyaki M, et al. Cancer Res 2000; 60(22): 6311-6313. 16. Entius M, et al. Gut 1997; 41: 320-322. 17. Rowan A, et al. J Pathol 2000; 192(2): 203-206. 18. Trjan J, et al. Gut 2000; 47(2): 272-276. 19. Nakagawa H, et al. Jpn J Cancer Res 1999; 90(6): 633-637. 20. Forster LF, et al. J Clin Pathol 2000; 53: 791-793. 21. Oishwang S, et al. J Med Genet 1998; 35: 42-44. 22. Gulberg P, et al. Oncogene 1999; 18(9): 1777-1780.

乳腺癌抗血管生成治疗的临床研究进展

(文献综述)

(第二军医大学长征医院普外科,上海 200003 张国锋综述 王元和 王强审核)

提要 乳腺癌的生长、转移与复发是血管生成依赖的,故以肿瘤血管生成的各个环节及其发生过程中的生化改变为靶点,研制血管生成抑制剂,可有效地抑制肿瘤生长、侵袭、转移和复发,将成为肿瘤防治的一条新途径。本文主要综述乳腺癌抗血管生成治疗的临床研究进展。

关键词 乳腺癌 血管生成 抗血管生成 血管生成抑制剂 肿瘤治疗

中图分类号: R73 R4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6877(2001)06-0335-03

乳腺癌的总体治愈率近10年来没有得到显著提高,肿瘤的复发和转移是肿瘤治疗失败的主要原因。单纯靠改进手术技巧很难提高手术切除率,降低术后复发、转移率。而乳腺癌的生长、转移与复发是血管生成依赖的,故以肿瘤血管生成的各个环节及其发生过程中的生化改变为靶点,研制血管生成抑制剂,可有效地抑制肿瘤生长、侵袭、转移和复发,将成为肿瘤防治的一条新途径。它对选择手术方式、制定综合治疗方案,提高乳腺癌病人5年生存率都具有重要意义。

1. 肿瘤的抗血管生成治疗

早在200多年前,英国外科医生Hunter等⁽¹⁾首先提出了angiogenesis的术语,即“血管生成”,用以描述正在发育期间驯鹿角中新生血管的生长。100多年前人们就已发现,肿瘤组织较正常组织富含血管,但普遍

认为这种血管反应只是一种炎症反应,并非肿瘤生长所必需⁽²⁾。直到1971年,Folkman等⁽³⁾才首次提出了“肿瘤生长依赖于血管生成”的观点。且为越来越多的证据所支持⁽⁴⁾。肿瘤血管生成的过程在很大程度上受血管生成因子激活剂和抑制因子的调节。肿瘤细胞、内皮细胞和巨噬细胞受缺氧、系统刺激、基底膜通道的信息传递等使局部微环境发生变化之因素的作用而合成和释放上述因子。当二者之间的平衡被打破时,即发生血管生成过程^(4,5)。

Folkman等⁽⁶⁾研究小组又于1996年提出了血管生成切换(angio-genic switch)的概念,即将肿瘤的生长分为两期:(1)血管前期,又称无血管期:肿瘤细胞处于休眠状态,肿瘤主要依靠周围组织的弥散来获取营养物质和排泄代谢产物,所以明显限制了其持续性的生