

• 综述 •

单克隆抗体 OKT₃ 在心脏移植中的应用

北京市心肺血管医疗研究中心 安贞医院(100029) 来永强 综述 周其文 审校

排斥反应仍然是心脏移植患者术后所面临的主要并发症。排斥反应常导致移植心脏功能失常,是术后死亡的主要原因。环孢霉素 A (CSA) 的临床运用提高了心脏移植的成功率,使心脏移植患者的存活时间明显延长。但环孢霉素 A 临床应用的同时,也带来一些严重的并发症,突出的为肾脏毒性作用。随着免疫学的进展,单克隆抗体已逐渐进入临床,对器官移植的排斥反应有明显的抑制作用,并为人们所接受。

OKT₃ 为 IgG_{2a} 型的单克隆抗体,它直接作用于人体淋巴细胞的 CD₃ 抗原,通过清除 T 淋巴细胞或抗原修饰机理来发挥其免疫功能^(1,2)。OKT₃ 已被广泛地运用于临床肾脏、肝脏等器官的移植。在心脏移植中,OKT₃ 也能有效地阻止排斥反应的发生,延迟首次排斥反应发生的时间,降低排斥反应发生的频率,延长移植心脏的存活时间⁽³⁻⁵⁾。OKT₃ 治疗的 30—60 分钟内,即有 T 淋巴细胞的急剧下降,这种 T 淋巴细胞的清除作用可能通过抗体依赖的细胞毒作用导致细胞的分解破坏。移植心脏发生急性排斥反应时,运用 OKT₃ 治疗能减少淋巴细胞数量,逆转大部分的排斥反应。对于部分发生顽固性心脏排斥反应的患者,OKT₃ 同样具有快速和有效性⁽⁶⁾。

一、OKT₃ 治疗的优点

目前,排斥反应的免疫治疗常采用环孢霉素 A、硫唑嘌呤及强的松(免疫三联)。皮质类固醇类激素的长期运用会引起高血压、高脂血症等副作用;对于儿童患者,激素的长期运用会明显地影响其生长发育。OKT₃ 可与免疫三联共同运用,进行诱导免疫抑制治疗,大大地降低术后排斥反应的发生。同 OKT₃ 进行诱导免疫抑制治疗能明显降低,甚至在部分患者能完全撤除激素⁽⁵⁻⁷⁾,这样可以避免激素的长期运用而致的各种并发症。另外,在肾功能受损的心脏移植患者,因环孢霉素 A 的肾脏毒性作用会影响肾脏功能,而用 OKT₃ 进行诱导免疫抑制治疗,可以避免环孢霉素 A 的应用,对于防止排斥反应发生,避免术后肾功能衰竭的发生,具有其独特的优点。

OKT₃ 作为诱导免疫抑制剂的应用,其疗程一般为 10—14 天。Wittwer⁽⁸⁾ 等对用 OKT₃ 治疗的心脏移植患者进行了血浆 OKT₃ 浓度的检测,发现在 OKT₃ 治疗的 5—14 天,OKT₃ 能达到一个稳态,但此稳态有明显的个体差异。Norick⁽⁹⁾ 证明:用 OKT₃ 进行 7 天的诱导免疫抑制治疗,即能有效地发挥其抗排斥作用,且花费较少,对患者的治疗及经济有益。

二、OKT₃ 运用的缺点及克服方法

OKT₃ 因能清除体内的 T 细胞,在发挥其抗排斥作用的同时,导致抗感染能力的下降,尤其易致病毒感染,如 T 细胞病毒的感染。巨细胞病毒感染率在 OKT₃ 治疗的患者中明显升高,且与 OKT₃ 的剂量有明显关联。stratta⁽¹⁰⁾ 在 OKT₃ 治疗期间,同时给以抗病毒药物 Acyclovir,发现能明显地降低疱疹病毒、E-B 病毒及真菌感染,而巨细胞病毒的感染则无明显改变。因此寻找较好的抗巨细胞病毒药物,在 OKT₃ 治疗期间进行辅助治疗,能减少巨细胞病毒的感染。

OKT₃ 为鼠源性单克隆抗体,当其作为免疫抑制剂注入人体后,会诱导人抗鼠抗体的产生^(11,12),此抗体能与 OKT₃ 结合,导致 OKT₃ 治疗的失败。Schroeder⁽¹²⁾ 发现,首次用 OKT₃ 治疗,抗鼠抗体的生成率为 29%。OKT₃ 本身也具有抗原性,机体会对其产生免疫应答,产生 IgM 型抗 OKT₃ 独特型抗体,但只有 IgG 型抗 OKT₃ 独特型抗体能中和 OKT₃ 的免疫抑制活性。首次用 OKT₃ 治疗,抗鼠抗体为低滴度时,再次用 OKT₃ 治疗,部分患者会变为高滴度。Schroeder 报道:高达 57% 的心脏移植患者抗鼠抗体会转为高滴度。所以,在用 OKT₃ 对患者再次治疗时应特别慎重,当抗鼠抗体或抗 OKT₃ 独特型抗体阴性时,方可再次运用。Legender⁽¹³⁾ 用免疫荧光抑制实验,可区分 IgG 型和 IgM 型抗 OKT₃ 独特型抗体,这样为 OKT₃ 的临床运用提供了一个确切的依据。抗鼠抗体的产生,导致外周血中 CD₃⁺ 细胞大量增加,明显影响 OKT₃ 的疗效;抗 OKT₃ 独特型抗体的存在,导致 OKT₃ 失去活性,使 OKT₃ 的再次

应用失败。所以, OKT₃ 的再次应用, 取决于抗鼠抗体及抗 OKT₃ 独特型抗体的存在及其强度。探索各种方法来阻止这两种抗体的产生, 多次运用 OKT₃ 进行免疫抑制治疗已成为人们越来越感兴趣的问题。近来, 人们在实践中探索到, 在 OKT₃ 治疗期间, 同时运用硫唑嘌呤及小剂量的强的松, 能减少抗体的生成, 延长 OKT₃ 的作用时间。当 OKT₃ 与小剂量的环孢霉素 A 或免疫三联共同运用时, 效果更佳, 能明显地降低抗鼠抗体及抗 OKT₃ 独特型抗体的生成这样可以更充分地发挥 OKT₃ 的免疫抑制特性, 而小剂量的环孢霉素 A 与强的松也不会引起很大的副作用, 对心脏移植患者具有重要的应用价值。

三、OKT₃ 的副作用

OKT₃ 治疗期间, 尤其是 OKT₃ 的首次应用, 会引起一系列的并发症, 如寒战、发烧、恶心、呕吐、低血压甚至急性肺水肿, 这些副作用可能与 OKT₃ 治疗时, T 淋巴细胞的活化及所释入的淋巴因子有密切联系。肿瘤坏死因子(TNF)在其中有很大的作用。TNF 能刺激血管内皮细胞及单核细胞, 产生白细胞三烯、血小板活化因子、白细胞介素 1 等介质, 导致明显的血流动力学改变。Breisblatt^[14] 对心脏移植患者在 OKT₃ 治疗期间, 进行了血流动力学监测及多种生物活性因子的测定, 发现在首次用 OKT₃ 治疗的 8 小时内, 出现典型的血流动力学双期改变, 高动力阶段和心肌功能失常阶段, 而 TNF 在此变化中起了很大作用。因而, 在 OKT₃ 首次治疗期间, 对心脏移植患者应进行严格的血流动力学监测, 防止各种并发症所造成的严重后果。

四、OKT₃ 应用的进展

近来, 人们在大鼠的异位心脏移植模型中, 用两种抗 CD₃ 单克隆抗体 OKT₃DiG₁ 和 OKT₃DiG_{2b} 进行动物实验, 发现它们具有强免疫抑制特征, 弱免疫刺激特性, 其独特型明显区别于 OKT₃。因为约有 30% 的人具有与鼠 IgG₁ 单克隆抗体结合的 Fc γ 受体, 而 90% 以上的人, 其 Fc γ 受体缺乏与鼠 IgG_{2b} 单克隆抗体结合的功能。因此, 根据特定的 T 细胞激活和抑制特性及特定的独特型来选择单克隆抗体, 可以增加 OKT₃ 的免疫抑制效果, 尤其是 OKT₃IgG_{2b} 在心脏移植的免疫治疗中, 具有更大的吸引力^[15]。

OKT₃ 为 IgG 型免疫球蛋白, 在酶的作用下会裂解生成 F(ab')₂ 片段。F(ab')₂ 片段具有抗体活性, 它能与相应的抗原特异性结合, 但免疫球蛋白的抗原决定簇不在 F(ab')₂ 片段中, 因而它不会刺激

机体的免疫系统, 产生抗 OKT₃ 独特型抗体。F(ab')₂ 片段具有明显的免疫抑制特性, 它能导致 T 淋巴细胞的清除, 对 T 淋巴细胞的 TcR 具有修饰及覆盖作用^[16]。F(ab')₂ 片段能选择性地清除 CD₄⁺ 细胞, 导致辅助性 T 细胞失功; 使 CD₄⁺ 细胞比例增多, CD₄⁺/CD₈⁺ 比例逆转, 从而对移植物的耐受性增强, 而 CD₄⁺ 细胞的清除, 对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用。F(ab')₂ 片段能抑制白细胞介素 a 受体的表达, 对巨噬细胞及淋巴的细胞均有稳定作用, 这样可以避免用 OKT₃ 治疗的初次治疗反应。同时, F(ab')₂ 片段的运用, 也会降低抗独特型抗体的生成, 充分发挥其免疫抑制作用。通过对 F(ab')₂ 片段的不断探索, 可以使 OKT₃ 在心脏移植的免疫治疗方面迈上一个新的台阶。

参考文献

1. Goldstein G. Overview of the development of orthoclone OKT₃ monoclonal antibody for therapeutic use in transplantation. Transplant Proc 1987; 19:1.
2. Caillat - Zuerman S, et al. The OKT₃ immunosuppressive effect: in situ antigenic modulation of human graft - infiltrating T cells. Transplantation 1990; 49:156.
3. Bristor MR, et al. Use of OKT₃ monoclonal antibody in heart transplantation: Review of the initial experience. J Heart Transplant 1988; 7:1.
4. Gay WA, et al. OKT₃ monoclonal antibody in cardiac transplantation. Ann Surg 1988; 208:287.
5. Prieto M, et al. OKT₃ induction and steroid - free maintenance immunosuppression for treatment of high risk heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1991; 10:901.
6. Gilbert EM, et al. Treatment of refractory cardiac allograft rejection with OKT₃ monoclonal antibody. Am J Med 1987; 82:202.
7. Pritzker MR, et al. Steroid - free maintenance immunotherapy: Minneapolis heart institute experience. J Heart Lung Transplant 1992; 11: 415.
8. Wittwer CT, et al. The quantitative flow cytometric plasma OKT₃ assay. Its potential application in cardiac transplantation. Transplantation 1989; 48: 533.

(下转第 239 页)

淀线,表明经一系列提纯过程所获得的 CMLC 仍然与肌凝蛋白有共同的抗原性。在 ELISA 实验中,以 CMLC 为包被抗原,兔抗人 CMLC 抗血清为结合抗体,抗血清稀释至 1:128000 时仍有呈色反应,(其阳性对照样品来自军科院)。

上述结果表明,本文采用 PAGE 电泳方法,选择了合适的分离条件,从人心肌粗提纯的 CMLC 中,有效地制备了纯度较高而又保留其抗原性的 CMLC,为建立心肌梗塞的肌凝蛋白轻链的诊断方法奠定了基础。

参考文献

- Saiton M, et al. Clinical significance of serum cardiac myosin light chain I in patients with muscular dystrophy. *Rinsho - shinkeigaku* 1990; 30(8): 835.
- Hermens WT. Comments on "Quantification of myocardial infarct size after coronary reperfusion by serum cardiac myosin light chain II in conscious dogs". *Circ Res* 1990; 67:784.
- Nagai R, et al. Clinical application of immunoassays for cardiac myosin light chains. *Rinsho Byori* 1989; 37:1353.
- Khaw BA, et al. Detection of serum cardiac myosin light chains in acute experimental myocardial infarction. *Circulation* 1978; 58:1130.
- Yu Q. Purification and identification of human cardiac myosin light chains. *Bulletin of Chinese Academy of Medical Sciences* 1990;12:46.
- Schöbler W, et al. A simple and fast method for the preparation of the human cardiac myosin light chain. *Acta Biol Med Germ* 1982; 41:33.
- Smoller M, et al. Purification of mouse myosin by gel filtration. *Biochem Biophys Acta* 1964; 86: 187.
- Holt JC, et al. An immunological characterization of the light chains. *Biochem* 1975; 14:4600.
- Yazaki Y, et al. Fractionation of the light chains from rat and rabbit cardiac myosin. *Biochem Biophys Acta* 1973; 328:464.
- Novick FN, et al. Prospective randomized trial of short term immunosuppressive prophylaxis using OKT₃ or Minnesota equine ALG (abstract). *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:163.
- Stratta RJ, et al. A randomized prospective trial of acyclovir and globulin prophylaxis in liver transplants receiving OKT₃ therapy. *Arch Surg* 1992; 127:55.
- O'connell JB, et al. Sensitization to OKT₃ monoclonal antibody in heart transplantation: Correlation with early allograft loss. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:217.
- Schroeder TJ, et al. Antimurine antibody formation following OKT₃ therapy. *Transplantation* 1990; 49:48.
- Legender C, et al. Prediction of successful allograft rejection retreatment with OKT₃. *Transplantation* 1992; 53:87.
- Breisblatt WM, et al. Hemodynamic response to OKT₃ in orthotopic heart transplant recipients: Evidence for reversible myocardial dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:359.
- Woodle ES, et al. Anti - CD₃ monoclonal antibody therapy: An approach toward optimization by in vitro analysis of new anti - CD₃ antibodies. *Transplantation* 1991; 52:361.
- Woodle ES, et al. OKT₃F(AB')₂ fragments - retention of the immunosuppressive properties of whole antibody with marked reduction in T cell activation and lymphokine release. *Transplantation* 1991; 52:354.

(1993 年 7 月 9 日收稿)

(上接第 254 页)

(1992 年 8 月 20 日收稿)