

同种异体心脏移植中急性排斥反应免疫学机制及进展

赵子进 霍 治[△] 陈璐瑶

(中南大学湘雅医学院 湖南 长沙 410012)

摘要 :目前 ,同种异体心脏移植已成为一种应用于临床治疗终末期心脏病的较为有效方法。急性排斥反应是目前同种异体心脏移植中最常见的一种移植免疫排斥反应 ,是心脏移植第一年失败的主要原因。因此 ,解决和研究心脏移植中急性排斥反应及其发生机制 ,已成为当今临床移植研究的紧迫课题。现就其免疫学机制,目前研究现状及进展等作一综述。

关键词 :同种异体心脏移植 ,急性排斥反应 ,免疫学机制

中图分类号 :R617 ,R654.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2009)23-4587-03

Progress of the Immunological Mechanism of Acute Rejection in Allogeneic Cardiac Transplantation

ZHAO Zi-jin, HUO Zhi[△], CHEN Lu-yao

(Central South University Xiangya School of Medicine, 410012, Changsha, China)

ABSTRACT: At present, allogeneic heart transplantation has become a kind of more effective manner which used in clinical treatment of end-stage heart. Acute rejection of allogeneic heart transplantation is currently the most common form of allograft rejection and is the main reason for the failure of heart transplantation during the first year. Thus, the solution and study of acute rejection in heart transplantation and its mechanism, has become the urgent task for the study of clinical transplantation. This article discussed its immunological mechanisms, status and progress of current research.

Key words: allogeneic heart transplantation; acute rejection; immunological mechanisms

Chinese Library Classification: R617, R654.2 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2009)23-4587-03

目前 ,同种异体心脏移植已成为临床上治疗终末期心脏病的一种较为有效的方法^[1]。随着科学技术的发展 ,术后排斥反应 ,尤其是急性排斥反应已经成为继供心保存、外科手术、术后感染之后阻碍心脏移植成功的最主要因素。因此 ,研究和解决心脏移植中急性排斥反应及其发生机制 ,已成为当今临床移植研究的紧迫课题^[2]。国内外学者已经对心脏移植的急性排斥反应发生机制做了大量的研究 ,但目前尚未完全明了。总的来说 ,急性排斥反应的发生与缺血 - 再灌注损伤、外科性创伤等有密切关系 ,但最主要的影响因素还是细胞免疫和体液免疫反应 ,其中 ,细胞免疫主要表现为间质内单个核细胞浸润 ,体液免疫则以血管炎为特征 ,现就其免疫学机制的研究现状及进展做一综述。

1 急性排斥反应的识别模式及损伤机制

1.1 T 细胞对同种异型抗原的识别模式

1.1.1 直接识别 一般认为 ,T 细胞对同种异型抗原的直接识别在移植早期急性排斥反应中起重要作用 ,直接识别机制迄今仍未完全阐明。按照经典的 MHC 限制理论 ,若同种移植供者 APC 与受者 T 细胞之间的 MHC 型别不同 ,二者应不能发生相互作用 ,而目前的观点是 : (1)TCR 对肽 -MHC 分子复合物的识

别具有简并性 (degeneracy) ,即同一 TCR 可识别不同的肽 -MHC 分子复合物 ; (2)具有直接识别能力的受者同种反应性 T 细胞并非一个独立的亚群 ,它们实际上是受者体内与识别其他外源性抗原的 T 细胞存在交叉反应性 (cross-reactivity) 的 T 细胞。

1.1.2 间接识别 间接识别是指供者移植物的脱落细胞或 MHC 抗原经受者 APC 摄取、加工和处理 ,以供者抗原肽 - 受者 MHC 类分子复合物的形式提呈给受者 CD4+T 细胞并使之活化。间接识别也是移植排斥反应的重要机制。在急性排斥反应早期 ,间接识别与直接识别机制协同发挥作用 ,在急性排斥反应中晚期 ,间接识别机制的作用更为重要。

1.2 急性排斥反应的损伤机制

同种异体移植术后 ,移植物流失或功能衰竭是移植失败的最主要原因 ,其实质是宿主免疫系统针对移植物发生了免疫排斥反应。急性排斥反应的同种异型器官移植中最常见的一类排斥反应。现阶段研究证实 ,同种移植排斥反应最主要的机制是由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应 ,即通过相应抗原激活的 T 细胞聚集于移植物流失并释放细胞活性因子或直接杀伤而造成免疫损害。其中主要有以下三种免疫损伤机制 : (1)辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocyte ,Th)介导的迟发型超敏反应 ; (2)细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte ,CTL)直接杀伤表达异型抗原的移植细胞 ; (3)其他免疫效应细胞 (如巨噬细胞、NK 细胞等)和免疫效应分子 (如抗体、补体等)也在一定程度上参与急性排斥反应的组织损伤。

2 急性排斥反应的活化机制

作者简介 赵子进 ,临床医学八年制在读 ,Email safinxy@gmail.com

陈璐瑶 ,女 ,临床医学八年制在读 ,Email luyao1101@gmail.com

[△]通讯作者 霍治 ,中南大学湘雅学院免疫学教研室 ,

Email huozhi@msn.com

(收稿日期 :2009-10-02 ,接受日期 :2009-10-28)

2.1 细胞反应机制

2.1.1 Th 细胞的活化 Th 细胞能产生使 T 细胞、B 细胞活化的多种细胞因子,在体内和体外都发现有三条途径可使同种异型反应性 Th 细胞活化。(1)CD⁴⁺ 淋巴细胞直接对 MHC 类分子同种异型抗原发生应答;(2)CD⁴⁺ 淋巴细胞对自身 APC 的 MHC 类分子提呈的同种异型抗原多肽发生应答;(3)CD⁸⁺ 淋巴细胞直接对 MHC 类同种异型抗原发生应答。

相对于 MHC 类相同的移植物而言,直接途径在 MHC 类分子不同的移植物的急性排斥反应中的作用更重要。单独 CD⁸⁺T 细胞也有排斥表达 MHC 类分子组织的能力,然而 CD⁸⁺T 细胞的直接活化不及 CD⁴⁺T 细胞有效,且 CD⁸⁺T 细胞不能辅助 B 细胞促进抗体应答。

2.1.2 细胞毒性 T 细胞、单核细胞的活化和抗体的诱导 活化的 CD⁴⁺ 辅助性 T 淋巴细胞(CD4⁺ Th1)及其分泌的 IL-2 等能够活化 CTL,目前还发现,通过间接递呈机制 CTL 可直接识别靶器官的 MHC 抗原而活化,与此同时,CD⁴⁺ T 细胞产生的干扰素- γ (IFN- γ)又可活化单核细胞。另外,活化的 CD⁴⁺ Th2 细胞在 IL-1 存在的条件下,可通过分泌 IL-4、IL-5 诱导 B 细胞成熟为浆细胞,产生针对移植抗原的特异性抗体,进而对靶器官进行免疫攻击^[3]。

2.2 体液反应机制

急性排斥反应中的体液免疫主要是由特异性抗体发挥调理作用、免疫粘附、ADCC 和 CDC 作用等,通过固定补体、损伤血管内皮细胞、介导血凝、血小板聚集、溶解移植物细胞和释放促炎性介质等多种机制,参与排斥反应的发生。但就目前研究而言,抗体在急性排斥反应中不起重要作用。

2.3 急性血管排斥反应(acute vascular rejection, AVR)

在急性排斥反应中,可出现特征性的 AVR,其发生机制为:(1)激活的 T 淋巴细胞直接杀伤血管内皮细胞,或通过分泌淋巴因子激活炎性细胞,引起内皮细胞坏死;(2)受者体内产生针对血管内皮细胞同种抗原的 IgG 类抗体,通过补体依赖的细胞毒作用,导致移植物血管坏死。目前认为,在三条补体活化途径的共同末端效应中,若激活发生在细胞脂质双层上,则形成攻膜复合体(membrane antigen, MAC),并可造成移植心脏的损伤。

2.4 细胞因子和表面受体调控

在移植物植入后,急性排斥反应的发生会有一段时间延迟,这一延迟涉及多细胞、多因子参与的复杂生物过程。细胞因子主要是由各种免疫细胞产生的小分子多肽或糖蛋白,作为细胞间传递分子,介导和调节免疫应答和炎症反应。在 T 淋巴细胞介导的免疫排斥反应中,Th1 分泌的细胞因子主要有 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β 等,它们对 T 细胞的活化起到正反馈作用,加重移植排斥;Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 及 IL-10 等。对 Th2 细胞因子在移植排斥反应中的作用,尚有两种不同的看法:一种认为 Th2 细胞因子可抑制 Th1 细胞引起的排斥反应,促进机体对共同的免疫耐受,延长移植物的存活时间^[3];另一种看法则认为 Th2 细胞因子可以辅助 B 淋巴细胞活化并转化为浆细胞,进一步分泌针对同种异型抗原的特异性抗体,引发对靶细胞、组织和器官的体液免疫反应,进而促进了排斥反应的发生与发展^[3]。

一般将众多的与移植物免疫有关的细胞因子分为两大类:一类是对 T 细胞活化起到正反馈的作用,它们加重免疫排斥反应;一类是对 T 细胞的活化起到了负反馈作用,它们在一定程度上抑制排斥反应。

2.4.1 正反馈细胞因子 目前认为,IL-2 的免疫放大效应是急性免疫排斥反应发生的重要机制。但最近研究表明,IL-15 能激活 T 淋巴细胞,使之产生趋化性,并诱导 T 淋巴细胞增殖,增强 T 细胞、NK 细胞毒活性,促进 T 细胞、NK 细胞产生 IFN- γ 、TNF- α 等 Th1 型细胞因子的作用强于 IL-2;它还可通过与 IL-2R β 、 γ 和 IL-15R α 链结合刺激外周血单核细胞,对移植物产生杀伤活性和细胞毒活性,并刺激 B 淋巴细胞的增殖分化和 DNA 合成^[4-6]。最近发现 IL-15 与 IL-2 及 IL-12 在移植排斥反应方面有协同作用,共同在介导抗移植物免疫中发挥重要作用^[7]。也有研究显示,IL-1 β 可促进 T 细胞的增殖、分化及活化,刺激 T 细胞分泌 IL-2、 γ -干扰素(IFN- γ)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-4 等细胞因子及表达 IL-2R^[8],可激活核因子 κ B (NF κ B)^[9],IL-1 β 还可增加 T 细胞表面 MHC- 类抗原的表达,诱导杀伤性 T 细胞(CTL)的分化。这些均说明 IL-1 β 可能也在器官移植排斥反应中起重要作用。也有研究证明,IL-2 受体(CD25)也参与了移植排斥反应,其机制可能在于增加 MHC 类和 类抗原的表达,以及通过调节 CK 来影响供体在受体的存活,尤其重要的是,CD25 可能导致细胞因子网络的表达向 TH1 类偏离^[10,11]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种促血管生长因子,可以在同种异体移植的排斥反应过程中表达。VEGF 在移植心排斥过程中是一个积极的促免疫炎症因素,加速排斥反应的作用。它是一种表达要早于目前大量研究的淋巴细胞因子而在早期起表达作用的因子,并在其后的淋巴细胞免疫排斥反应过程中,特别是启动和增强过程发挥有重要作用,其表达水平和移植物存活时间有密切关系^[12-14]。因此它可能是联系早期单纯组织损伤和之后免疫排斥反应的中介桥梁^[15]。

2.4.2 负反馈作用的细胞因子 在心脏移植实验中,很多的研究者均发现了移植心脏存活的时间与内源性 IL-10 表达的量存在一定的关系。IL-10 是 Th2 类细胞因子,具有下调 Th1 类细胞因子表达,拮抗 Th1 类细胞因子的作用,可以有效抑制炎症性细胞因子和化学因子前体的产生,同时增强其自然拮抗物的表达^[16]。

转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1)是一种对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要调节作用的多肽,具有促进和抑制细胞增殖的双向作用,在免疫系统中表现出负调节因子效应。TGF- β 1 对 CD⁴⁺ T 细胞有效的增殖抑制作用是由于其能抑制 IL-2 的产生并上调细胞周期抑制子^[17],即 TGF- β 1 对 IL-2 诱导的 T 细胞增殖、活化发挥有效的负调控作用,而且 TGF- β 1 也可通过分别抑制转录因子所必需的 IFN- γ (T-bet)^[18]和 IL-4 (GA TA-3)^[19]的表达,来阻滞 Th1 和 Th2 细胞的分化。IL-2 是 Th1 类细胞因子,因此可以认为 TGF- β 1 的高表达抑制了 IL-2 产生,从而进一步抑制了免疫排斥反应的发生。蒋雄刚等^[16]的实验结果发现 IL-10 和 TGF- β 1 的产生和功能可能相互依赖,通过刺激增强一种因子的表达可能同时会

起另一种因子的表达增加。

3 展望

随着现代医学生物学技术的迅速发展,人们分别在细胞、分子和基因水平上对同种心脏移植急性排斥反应发生机制进行各方面的研究,并取得了很大进展。但在很多研究领域仍存在分歧和未知,如 Th2 细胞因子在免疫排斥反应中的作用、自身免疫耐受的诱导、早期诊断急性排斥反应的指标,以及红细胞及淋巴细胞本身生物特性的改变在急性排斥反应过程中的作用等方面,均需进一步的研究和探索。相信经过各方面的努力,同种心脏移植急性排斥反应机理将日益明确,从而为移植排斥反应的早期诊断提供可靠的指标,及时调整免疫抑制治疗,有效控制急性排斥反应,延长移植物的存活时间和功能,从根本上改变移植现状和前景。

参考文献(References)

- [1] Sharon A. Hunt, M.D. Taking Heart-Cardiac Transplantation Past, Present, and Future[J]. Nengljmed, 2006,355;3:231-235
- [2] Sui Wei-guo, Chen Huai-zhou, Zou Gui-mian. Acute Rejection in Allogeneic Cardiac Transplantation [J]. Journal of Transplant Medicine, 2008,3(1):33-38
- [3] Dekel B, Boober WO, Morons H, et al. Acute cellular rejection of human renal tissue by adoptive transfer of allogeneic human peripheral blood mononuclear cells into chimeric rats :sequential gene expression of cytokines, chemokines and cytolytic effector molecules, and their regulation CTLA242Ig [J]. IntImunol, 1999, 11: 1673
- [4] Hausen B, Gummert J, Berry GJ ,et al. Prevention of acute allograft rejection in nohuman primate lung transplant receipients [J]. Transplantation, 2000,69:488-496
- [5] Smith XG, Bolton EM, Ruchatz H, et al. Selective blockade of IL-15 by soluble IL-15 receptor alpha-chain enhances cardiac allograft survival[J]. J Immunol, 2000,165:3444-3450
- [6] Baan CC, Knoop CJ, Holweg CT, et al. The macrophage-derived T-cell growth factor interleukin-15 is present in interleukin-2-independent rejection after clinical heart and liver transplantation [J]. Transplant Proc, 1999,31: 2726- 2728
- [7] Alvarez CM, Fernandez D, Builes M, et al. Intragraft cytokine expression in heart transplants with mild or no histological rejection [J]. Clin Trans-plant, 2001,15:228-235

- [8] Hultner L, Kolsch S, Stassen M, et al. In activated mast cells, IL-1 upregulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9[J]. J Immunol, 2000,164: 5556-5563
- [9] Varga G, Dreikhausen U, Kracht M, et al. Molecular mechanisms of T lymphocyte activation: convergence of T cell antigen receptor and IL-1 receptor-induced signaling at the level of IL-2 gene transcription[J]. Int Immunol, 1999, 11: 1851-1862
- [10] Lietz K, Beniaminovitz A, Burke E, et al. Influence of donor-recipient HLA-DR matching on efficacy of anti-CD25 mAb in cardiac transplantation[J]. Transplant Proc, 2001,33:1018-1019
- [11] Hans S, Bruce K, Mark D, et al. Basiliximab versus antihymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection [J]. Transplantation, 2001,72:1915-1916
- [12] Melder RJ, KoenigGC, WitwerBP, et al. Duringangiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium[J]. NatMed, 1996, 2: 992
- [13] Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, et al. Vascular endothelial growth factorgene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection[J]. J AmSoc Nephrol, 2002, 13: 260
- [14] Shin Y, Uranishi R, NakaseH, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the rat dural arterioenous fistula model[J]. No To Shinkei, 2003, 55: 946
- [15] Xu Peng, Xia Jia-hong, Jiang Xiong-gang, Zhang Kai-lun. The relationship of serum vascular endothelial growth factor and acute rejection after heart transplantation in rats [J]. Guangdong Medical, 2005,26:1469-1470
- [16] Jiang Xiong-gng, Zhang Xiang-hui, Xu Peng, et al. The expression of IL-2 ,IL-10 and TGF- β 1 in acute rejection of rat cardiac allograft[J]. The Journal of Huazhong Science and Technology University (Medicine Edition), 2005, 34:584-587
- [17] Heat h V L, Murphy E E, Crain C, et al. 1 TGF-beta 1 down regulates Th2 development and result s in decreased IL-4 induced STAT6 activation and GATA-3 expression[J]. Eur J Immunol, 2000, 30: 2639
- [18] Gorelik L, Flavell R A1 Transforming growt h factor beta in T-cell biology[J]. Nat Rev Immunol, 2002 , 2: 46
- [19] Gorelik L, Constant S, Flavell R. A1 Mechanism of t ransforming growth factor beta induced inhibition of T helper type 1 differentiation[J]. J Exp Med, 2002, 195: 1499

(上接第 4592 页)

- [20] Mojzisova G, Mirossay L, Kuceroval D, et al. Protective effect of selected flavonoids on in vitro daunorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Phytother Res, 2006, 20(2): 110-114
- [21] Bruynzeel AME, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, et al. The effect of monohydroxyethylrutoside on doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients treated for metastatic cancer in a phase II study [J]. Br J Cancer, 2007, 97(8), 1084 - 1089

- [22] Kim KH, Oudit GY, Backx PH. Erythropoietin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324(1): 160-169
- [23] Chularojmontri L, Wattanapitayakul SK ,Herunsalee A ,et al. Antioxidative and cardioprotective effects of Phyllanthus urinaria L. on doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28 (7): 1165-1171