

- erine Asphyxia and the Developing Fetal Child, 1977, p149, Chicago Year Book Medical Publishee, Inc.
- [10] Ester F H et al: Am Heart J 1966; 71:58
- [11] Harrison D C et al: New Engl J Med 1970; 282: 687
- [12] Opie I. H: J Mol Cell Cardiol 1970; 1: 107
- [13] Cascarano J et al: Proc Soc Exp Biol Med 1968; 127: 25
- [14] Rivera A J et al: Biol Neonate 1972; 20~22
- [15] Gennser G et al: Biol Neonate 1972; 21: 90
- [16] Kloner R A: Am J Med 1989. 86(1 A): 14~22
- [17] Less M H et al: Moss Heart Disease In Infants, Children and Adolescents, 3rd ed, 1983, p658, Williams and Wilkins, Baltimore.
- [18] Rosen K G et al: Pediatr Res 1967; 9: 854
- [19] Avery and Taensch: Schaffer's Diseases of the Newborn, 5th ed, 1984, p133~1458, W B Saunders Company.
- [20] Avery and Taensch: Schaffer's Diseases of the Newborn, 5th ed, 1984, p 161~164, W B Saunders Company.
- [21] 庞汝彦等:《国外医学儿科学分册》1984;1:34
- [22] Rowe R D et al: The Neonate With Congenital Heart Disease 2nd ed, 1981, vol 5, p 397, W B Saunders Company.
- [23] Keith J D and Rowe R D: Heart Disease in Infancy and Childhood, 3rd ed, 1978, p 927, Macmillan Publishing Company.

单克隆抗体 OKT₃ 用于心脏移植后排异的防治

上海第二医科大学附属仁济医院 胸心外科 顾严己综述 高晓东、王一山审校

提要 环孢素 A 对心脏移植后存活率产生重大影响,但排异仍是导致术后早期死亡主要原因。单克隆抗体 OKT₃ 能选择性地占用于 T 淋巴细胞表面 T_H 抗原识别结构,因而能阻断 T 细胞的排异作用。1986 年美国 FDA 批准用于肾移植后抗排异。近两年试用于心脏移植后效果亦令人满意,特别是对排异的预防作用。文中简述 OKT₃ 特性,用于心脏移植后抗排异的效果,副作用,抗体产生等问题,并分析其应用前景。

心脏移植近十年来取得重大突破,但排异仍是术后早期死亡的主要原因^[1]。七十年代环孢素 A (Cyclosporine A) 的问世对心脏移植后的存活率产生举足轻重的影响,但此药还存在许多不足,对慢性排异的效果还未充分肯定^[2]。迄今为止,还没有一种完全符合理想的特效抗排异药物,所以在宏观上仍有必要探索更为有效的免疫抑制剂。单克隆抗体 OKT₃ 是第一个被美国食品药物管理署 (FDA) 批准作为临床治疗用途的单克隆抗体,目前已成功地用于肾移植后排异的防治,近两年正试用于心脏移植后的抗排异防治。本文将简述 OKT₃ 的特性、用于心脏移植后抗排异的功效及所产生的副作用,并分析此药用于心脏移植的前景。

OKT₃ 单克隆抗体的特性和作用机理

单克隆抗体技术系于 1975 年由英国剑桥大学 Kohler 和 Milstein 发明,并于 1984 年获诺贝尔生理医学奖,此项发明是当代免疫技术的重大突破。单克隆抗体的制作原理是借助于培养杂交瘤细胞 (hybridoma) 的方法,首先将纯化的人类 T 细胞注入小鼠体内,经免疫后取出小鼠脾脏制成单个细胞悬液,再将单个脾细胞与骨髓瘤细胞相融合,目的是,前者可在体外培养得到抗原信息永存地传代,而后者则能分泌出特异的单克隆抗体。经上述制备过程后,即可在体外反复培育这些杂交瘤细胞,使之不断增殖,从而得到大量的针对某一抗原特性细胞的单克隆抗体。

OKT₃ 单克隆抗体的抗原取自人类 T 淋

巴细胞的 T_H 抗原, 抗体系统经与小鼠脾脏产生抗体的细胞在体外与小鼠骨髓瘤细胞相融合, 再由经筛选而形成杂交瘤细胞所分泌出的单克隆抗体。若将人类 T 淋巴细胞中其它抗原成份制作成的有关杂交瘤细胞, 便可获得针对人类 T 淋巴细胞各种亚群表面抗原决定簇的单克隆抗体。1979 年美国龚忠恕等将这些单克隆抗体制成产品^[7,8], 统称为 OKT 单克隆抗体系列, 其中 OKT₁ 为抗人类外周 T 淋巴细胞单克隆抗体; OKT₂ 为抗人类辅助性 T 淋巴细胞和诱导性 T 淋巴细胞单克隆抗体; OKT₃ 为抗人类胸腺细胞单克隆抗体, OKT₄ 为抗人类抑制性和细胞毒性 T 淋巴细胞单克隆抗体。OKT₁ 单克隆抗体的主要作用机理是能特异性地作用于人类 T 淋巴细胞 T_H 抗原识别结构, 而对 B 淋巴细胞和粒细胞没有直接作用。OKT₃ 之所以能被批准用作抗排异治疗是因为 T 淋巴细胞表面抗原中仅 CD₃ 与移植抗原识别有关^[9,10]。

心脏移植后 OKT₃ 防治排异的应用结果

1986 年 8 月在芬兰赫尔辛基召开的国际移植器官学术会议上, 美国犹他大学心脏移植小组首次报告了 OKT₃ 单克隆抗体试用于临床心脏移植后防治排异的结果^[9,11]。该研究组在 6 例以往应用常规治疗方法抗排异无效的病人中发现, 用 OKT₃ 治疗后 4 例病人表现为全效, 2 例病人为半效。出现全效是指病人在接受治疗后 48 小时心内膜活检即出现组织学方面的改善, 而且在治疗后 72 小时以及治疗后 7 天和 10 天的重复心内膜活检的组织学结果中均示稳定; 而半效则是指病人对 OKT₃ 曾一度有效, 治疗后 48 小时心内膜活检示排异好转, 但 72 小时及其后又出现逆转。更使人惊讶的是, 在 12 例试用 OKT₃ 预防排异发生的病人中无一人在用药期间出现明显排异反应, 应用 OKT₃ 后病人出现中度及重度排异及需要进行治疗者显著低于应用抗胸腺球蛋白(ATG)和 ATG 结

合激素预防排异的对照组病人。试用结果还表明, OKT₃ 单克隆抗体不仅能用于防治心脏移植后的早期排异, 而且还能预防远期排异。

紧接着, 美国佛罗里达大学坦巴总医院心脏移植组亦在 1987 年第 6 期的心脏移植杂志上报道了 OKT₃ 治疗心脏移植后顽固性排异病人的初步结果^[12]。顽固性排异系指病人在心脏移植后反复出现排异而经多种药物如激素、ATG 和环孢素 A 等免疫抑制剂及多种常规治疗方案治疗无效者。该院自 1985 年 7 月至 1986 年 9 月共有 11 例顽固性排异心脏移植病人应用 OKT₃ 单克隆抗体治疗, 其中异位心脏移植 1 例、原位心脏移植 10 例, 治疗剂量为每天 5mg, 单次静脉推注, 平均治疗 14.4 天。所有 11 例病人中仅 1 例对此药不敏感, 其余 10 例用药后排异出现意想不到的好转, 心内膜活检示心肌组织学改变从平均 8.4 级降至 4.1 级, 以后便能维持在 0~4 级, 仅属轻度排异范围(分级方法参见表 1)。用药后 2 例曾出现轻度口腔念珠菌感染, 1 例出现腹泻, 但均未影响疗程。

表 1 心内膜活检心肌组织学改变的分级法

分级	心肌组织学改变
0	无排异改变
1—2	血管周围聚有单核细胞
3	血管周围聚有单核细胞并向组织间隙发展
4—8	组织间隙单核细胞聚集伴心肌细胞进行性变性
9—10	心肌细胞严重变性, 伴组织间隙单核细胞, 粒细胞聚集

据目前已有结果分析, OKT₃ 单克隆抗体用于防治心脏移植术后排异效果令人鼓舞。综合几处的治疗结果, 35 例病人中 33 例治疗有效, 有效率达 94%^[9]。大多数接受治疗病人均为术后中度以上排异者, 且对常规治疗不敏感。有关专家认为, OKT₃ 用于心脏移植后有两点特别引人关注, 一是其用药后作用发生快, 二是能为心功能严重不全的排异心脏所接受。

更应引起重视的是, OKT₃ 单克隆抗体对排异的预防有特殊功效。OKT₃ 在心脏移植术后早期几乎能立即阻止供心的抗原被受体的免疫系统所辨认, 因此, 能对排异的发生起到预防作用, 上述优点已在临床应用过程中得到证实。Gilbert 等最近报道^[13], 在 51 例随机应用 OKT₃ 和 ATG 预防心脏移植后排异的病人中(其它辅助用药条件两组均一致), 前者 25 例在用药后 15 天内无一出现排异, 而后者 26 例则有 35% 的病人出现轻度乃至中度及重度排异。上述结果充分显示了 OKT₃ 预防排异发生的优越性。

用法及用量

OKT₃ 单克隆抗体用药方法极为简单。心脏移植病人一般体重超过 30 公斤者每天

表 2 OKT₃ 治疗心脏移植后排异用药方案^[2]

药物	用法用量	治疗时间(天)				
		1	2	3	4	10~14
OKT ₃	5mg 静脉推注	△	△	△	△	△
甲基强的松龙	500mg(OKT ₃ 推注前 6—12 小时)	△	△			
硫唑嘌呤	2mg/kg	△	△	△	△	△
环孢霉素	4~6mg/kg	△	△	△	△	△
强的松	20mg 口服			△	△	△

表 3 OKT₃ 预防心脏移植后排异发生用药方案^[2]

药物	用法用量	用药时间(天)														
		术前	1	2	4	15	16	17	24	31	33	52	68	80	90	
OKT ₃				△	△	△										
环孢霉素	6mg/kg口服				△	△										
	5mg/kg口服						△	△	△	△	△	△	△	△	△	
硫唑嘌呤	4mg/kg静注	△														
	2mg/kg口服		△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
甲基强的松龙	500mg/kg静注	△														
	375mg/kg静注		△													
氯化考的松	1mg/kg静注	△	△	△	△	△										
强的松	1mg/kg口服						△	△								
	<1mg/kg口服								△	△						
长春新碱	0.025mg/kg静注							△	△	△	△	△	△	△	△	

5mg, 体重不足 30 公斤者每天 2.5mg, 单次静脉推注。用药时应注意必须在 1 分钟内将药物全部推注完毕, 因其副反应出现程度往往与用药速度成反比, 即推注愈慢, 产生副反应愈严重。此外, 推注时最好加一直径为 0.2μm 的特制蛋白过滤器, 滤去较大分子的异体蛋白, 以减轻副反应。

OKT₃ 无论用于治疗还是用于预防均采用联合用药的方法。联合用药的目的, 一是可以发挥药物各自的抗排异特长, 二是可相互弥补不足之处及防止副反应的产生。药物具体用法参见表 2、表 3。

副反应及产生抗体问题

1. 副反应 几乎所有接受 OKT₃ 单克隆抗体治疗的病人均会产生下述单项或多项症状, 这些症状包括发热、寒颤、头痛、恶心、呕吐以及腹泻, 偶尔, 病人还有可能出现低血压、肺水肿、支气管痉挛和无菌性脑膜炎等严重症状^[14]。造成这些反应的原因是 T 淋巴细胞破坏后所释放的各种淋巴因子和其本身的裂解产物, 因此, 所产生的症状类似于过敏反应, 而明显有别于其它几类免疫制剂如硫唑嘌呤和环孢素 A 等。一般情况下 OKT₃ 用药后仅出现类似预防接种后的轻微反应, 但有时亦可相当严重, 肾移植后应用此药即有因肺水肿而导致死亡的报道^[15]。

OKT₃ 单克隆抗体应用后产生的副反应可通过注射前用其它药物进行预防, 这些药物包括激素、解热镇痛药及抗组胺等药物。由于 OKT₃ 用药后的副反应多出现于首次用药后, 一般情况下治疗三天后副反应便可明显缓解。

2. 病人产生抗

OKT₃ 抗体, 由于 OKT₃ 单克隆抗体本身是一种小鼠异体蛋白, 注入人体后将会刺激机体产生抗鼠抗体^[16,17]。这些抗体包括抗同型抗体 (Antiisotypic) 和抗独特型抗体 (Anti-idiotypic), 前者针对标记鼠 IgG_{2a} 表位或免疫球蛋白链或型的抗原, 后者则特异地针对免疫球蛋白分子中的抗原识别部份或 H 链或 L 链中的不同部位。抗 OKT₃ 抗体的产生将对药物的重复使用带来困难, 但注射 OKT₃ 时同时应用硫唑嘌呤和激素等药物可有效地阻止抗独特型抗体的产生。文献报道, 采取了此类对抗措施的病人大多数均能重复使用 OKT₃^[18]。从发展角度看, 理想的治疗性单克隆抗体应是人体骨髓瘤细胞和淋巴细胞产生的杂交瘤抗体, 这些工作目前已有不少突破, 但亦有许多技术性问题有待解决。

评价及结语

OKT₃ 单克隆抗体的问世是移植免疫抑制治疗的一大进展。作为一种新的免疫抑制剂用于防治心脏移植后排异必须具备如下条件, 即此种抑制剂的副反应或毒性反应不能与目前常用的免疫抑制剂类同, 如环孢素类、抗代谢类、烷基化物和激素类等, 否则将会加重药物的毒性。OKT₃ 鉴其单克隆抗体的特性, 注入人体后虽会对机体产生一定的免疫反应, 但这些反应所导致的症状并不类同于其它免疫抑制剂的副反应和毒性反应, 而且 OKT₃ 对肝肾功能和造血系统均无明显的直接作用, 符合作为新免疫抑制剂的标准。

再 OKT₃ 的机制为作用于细胞的抗原识别结构, 能够单一地作用于 T 淋巴细胞, 而且价格便宜, 用药方便, 故极有可能得到推广应用于临床心脏移植后排异的防治。

参考文献

- [1] Frazier O H et al: Surg Clin Nor Am 1986; 36: 477~490
- [2] Solis E et al: J Heart Transplant 1986; 5: 2~5
- [3] Bristow M R et al: J Heart Transplant 1988; 7: 1~11
- [4] Cosimi A B et al: Transplantation 1981; 32: 535~539
- [5] Goldstein G: Transplant Proc 1987; 19(Suppl 1): 1
- [6] Kohler G et al: Nature 1975; 256: 495~497
- [7] Kung P C et al: Science 1979; 206: 347~349
- [8] Reinherz E L et al: Cell 1980; 19: 821~827
- [9] Reinherz E L et al: Cell 1982; 30: 735~743
- [10] Borst J et al: Nature 1984; 321: 455~458
- [11] Gilbert E M et al: Transplant Proc 1987; 19(Suppl 1): 45~53
- [12] Sweeney M S et al: J Heart Transplant 1987; 6: 324~328
- [13] Gilbert E M et al: Circulation 1987; 78: 1021
- [14] Gilbert E M et al: Am J Med 1987; 82: 202~206
- [15] Ortho Multicenter transplant study group: N Engl J Med 1985; 313: 337~342
- [16] Chatenoud L et al: Transplant Proc 1985; 17: 558~559
- [17] Chatenoud L et al: Science 1986; 232: 1406~1408
- [18] Goldstein G et al: Transplantation 1986; 42: 507~511

心脏性猝死的生物学研究途径: 结构、功能和病因

Myerburg RJ 等

提要 本文从生物学角度, 阐述心脏性猝死的结构病理学和功能病理生理学之间相互作用的新观点。

近 20 年来, 心脏性猝死 (SCD) 仍然是一临床难题和复杂的病理生理学奥秘。本文综

述 SCD 综合征的结构病理学和功能病理生理学。