

术后感染并发症严重影响患者术后康复。目前发现术后高血糖增加术后感染性并发症发生率^[4]。Battistella 等^[5]认为接受低热量 PN 和传统 PN 的创伤患者感染发生率明显降低, McCowen 等^[6]的研究亦表明低氮、低热量静脉营养能有效降低术后患者感染性并发症的发生。本研究提示 HHPN 组感染发生率小于 TPN 组, 与詹文华等^[7]的研究一致。相对于标准 TPN, HHPN 可能通过减轻术后以高血糖表现为主的术后异常高分解代谢的发生并缓解了肝脏等器官代谢功能异常, 从而减轻了手术导致的患者免疫功能损害从而有效降低术后感染并发症。目前, 对于 HHPN 导致的术后感染率降低的具体机制尚不明, 有待于进一步研究明确。

低氮、低热量胃肠外营养在胃癌术后营养支持中的应用尚处于临床初步的探索阶段, 其对术后患者免疫功能的影响目前尚存在较多争议。其对术后患者免疫功能的调节的临床效用尚有待于进一步的研究明确。

参 考 文 献

[1] 舒志军, 黎介寿. 降低非蛋白质热量对减轻全胃肠外营养致淤

胆的效果观察[J]. 中华外科杂志, 1990, 28(6): 752-756.

- [2] Colacchio TA, Yeager MP, Hildebrandt LW, et al. Perioperative immunomodulation in cancer surgery[J]. Am J Surg, 1994, 167(1): 174-179.
- [3] Patiño JF, Pimiento SE, Vergara A, et al. Hypocaloric support in the critically ill[J]. World J Surg, 1999, 23(6): 553-559.
- [4] Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting[J]. Endocr, 2002, 49(5): 531-537.
- [5] Battistella F, Widergren JT, Anderson JT, et al. A prospective randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition[J]. J Trauma, 1997, 43(1): 58-60.
- [6] McCowen KC, Friel G, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition; effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications-a randomized clinical trial[J]. Crit Care Med, 2000, 28(11): 3606-3611.
- [7] 詹文华, 蒋志明, 唐云, 等. 低氮低热量肠外营养对胃手术后患者结局的影响: 120 例随多中心临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(25): 1729-1733.

(收稿日期: 2010-09-27) (供稿编辑: 单晓光)

· 综述 ·

肺移植基因治疗的研究进展

徐建康 姚 飞 邵永丰 张石江

【提要】 肺移植是目前治疗终末期肺病的唯一有效方法, 然而肺移植的应用和疗效受到供体的缺乏、原发性移植肺功能障碍(PGD)、免疫抑制治疗相关并发症及慢性移植肺功能障碍等因素的影响。基因治疗作为一种分子水平的治疗策略, 通过修改移植器官基因, 修复受损移植器官来解决这些问题。

【关键词】 肺移植; 基因治疗

【中图分类号】 R617 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-3685(2011)07-0841-03

自从 1983 年人类取得首次同种异体单肺移植的成功^[1], 近 30 年来, 肺移植取得了显著的进展, 已成为治疗终末期肺病的唯一有效方法。2009 年国际心肺移植学会(ISHLT)统计数据显示, 全球报道肺移植 29 732 例, 其中 1994~2007 年接受肺移植者的 1 年、3 年、5 年、10 年生存率分别为 79%、64%、52%、29%^[2]。尽管如此, 肺移植

仍有相当高的并发症率和病死率^[3]。目前肺移植仍面临诸多难题, 包括供体的缺乏、缺血-再灌注(I-R)损伤、原发性移植肺功能障碍(PGD)、长期免疫抑制治疗引起的各种并发症及慢性移植肺功能障碍等^[4]。基因治疗作为一种分子水平的治疗策略, 在移植过程中引入阻断损伤和(或)保护细胞及器官的分子, 从而减轻供肺损伤, 改善移植肺功能, 延长移植肺存活时间。此外, 基因治疗还可以降低移植术后免疫抑制剂的强度, 减少免疫抑制治疗相关并发症

挥巨大的治疗及预防损伤作用。

一、肺移植基因治疗中目的基因转染

1 转染途径 在肺移植的基因治疗中,供肺获取前,体内常温经气道转染,已被证明优于体内系统性或体外局部转移,并且实现了高水平的转基因表达,避免其它器官如心脏、肝脏或肾脏等不必要的转染^[5]。

2 载体选择 基因治疗中载体系统主要包括病毒载体系统和非病毒载体系统。病毒载体系统主要包括腺病毒载体、腺病毒相关载体、逆转录病毒载体、仙台病毒载体等。病毒载体特性各不相同,例如:逆转录病毒和慢病毒载体可将目的基因整合入靶细胞的 DNA,使得转基因长期表达,但易引起宿主的基因突变,而腺病毒载体不能将目的基因整合于靶细胞染色体中,没有致癌的危险,但目的基因表达时间相对较短。非病毒载体是带有正电的高分子聚合物,其本身具有功能性的基团与细胞配体进行化学耦联,并将目的基因浓缩至适当体积,使其容易被靶细胞吞噬,完成目的基因的转染。此外,在肺动脉高压大鼠模型中,证实了以细胞为载体的基因治疗的有效性,并且没有任何严重副作用,但其在肺移植中的应用仍有待于进一步的实验研究和临床验证^[6]。

二、肺移植基因治疗相关基因

1 T 细胞调节相关基因

白细胞介素 10(IL-10)是一种多效性细胞因子合成抑制因子,其主要功能是减轻炎症和抑制免疫反应。IL-10 参与 T 淋巴细胞免疫反应的调节,抑制 T 淋巴细胞的激活,减轻 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞在组织中的浸润,诱导 T 淋巴细胞的免疫耐受;同时,IL-10 能减少前炎症因子如 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 产生^[7],并且通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)介导的基因转录发挥其抗炎特性;IL-10 激活 FAS/FAS 配体 (FAS-L) 和 B 细胞淋巴瘤-白血病 2 相关 X 蛋白 (Bax) 途径增加了同种异型反应型 CD8⁺ T 细胞的凋亡,从而减轻 I-R 损伤^[8];IL-10 还能够调节适应性免疫反应。IL-10 使专职抗原递呈细胞,如树突状细胞和巨噬细胞 MHCII 类抗原及共刺激分子表达下调,肺部在缺少炎症刺激时,树突状细胞对 T 细胞的调节作用部分是由 IL-10 实现的,IL-10 诱导 IL-10 分泌型调节型 T 细胞 (TR1) 的产生。肺移植基因治疗 IL-10 诱导的免疫调节环路,

CD40Ig 的表达产物可竞争性抑制 CD40 的作用,从而阻断 T 细胞活化的 CD40/CD154 共刺激信号(第二信号)通路,从而减轻排异反应,诱导免疫耐受。细胞毒性 T 细胞相关抗原 4Ig (CTLA4Ig) 的表达产物是 CD28 分子的竞争性抑制剂,从而阻断 CD28/B7 的相互作用,抑制 T 细胞活化,显著减轻移植物的急性排斥反应^[10]。此外,CTLA4Ig 还可以诱导吲哚胺 2,3 过氧化酶 (IDO) 产生。IDO 的活化及其代谢产物能抑制 T 细胞对异体抗原的免疫应答,是机体抑制抗原递呈细胞 T 淋巴细胞应答的主要机制之一。大鼠肺移植供体肺转染 IDO 可减轻移植肺的急性再灌注损伤^[11]。睡美人转座子介导的 IDO 基因在供体的长时间表达对移植相关的远期并发症,如闭塞性支气管炎综合症 (BOS) 也有一定的治疗作用^[12]。

2 细胞保护相关基因

转化生长因子 β (TGF- β) 具有抗炎和免疫调节作用,其联合 IL-10 的基因转染可更有效地减轻肺移植的 I-R 损伤和急性排斥反应。TGF- β 还可以诱导血红素加氧酶-1 (HO-1) 产生,控制肺内炎症。HO-1 酶促反应及其产物在人体起到调节和保护的作用,对于减少排异反应所致的损伤、保护供肺有着重要意义^[13];HO-1 还可以调节诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 生成,调节一氧化氮 (NO) 浓度,提高内源性 NO 浓度,可以减轻或改善 I-R 损伤^[14]。

NF- κ B 是细胞凋亡和促炎性因子的调节因子,与 I-R 损伤和急性排斥反应密切相关。大鼠肺移植模型中,NF- κ B 抑制基因转染表达后,能够减轻移植肺 I-R 损伤^[15]。

热休克蛋白 (HSP) 具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等生物学功能,参与机体的免疫调节过程。肺移植中 HSP-70 的转基因表达可以明显改善移植肺 I-R 损伤。近年来有研究表明,HSP-27 表达增强能够减轻炎症反应对细胞的损伤,并与 BOS 的发生有着密切关系^[16,17]。

3 细胞凋亡相关基因

FAS/FAS-L 途径是细胞凋亡的重要途径之一,在肾脏、心脏移植的动物模型中,FAS-L 基因转染移植植物可以改善移植物功能,增加术后存活率;在肺移植的基因治疗中,FAS 表达的增加可以促进 T 细胞介导的细胞凋亡过程。

的完整性及生理通透性的重要作用,能抑制半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)8和Caspase-3表达,减少细胞凋亡,改善肺功能^[18]。同时,Bcl-2能减少细胞色素C的释放,减少IL-1 β 的产生,从而减轻I-R损伤。

此外,对受体进行基因治疗也是肺移植基因治疗的一个重要方向。对受体进行基因治疗,增强受体对移植物的耐受能力,从而增加移植成功率。在移植前,将来源于供者的MHC基因转入受者的细胞或组织,能够促进移植器官免疫耐受的形成。

三、肺移植基因治疗的发展方向

目前,肺移植高成功率很大程度上是取决于严格的供肺选择标准,但也是造成了供肺短缺的原因之一。基因治疗就是一个很好的选择,那些达不到移植标准的供肺即为基因治疗潜在的目标。

基因治疗领域的主要问题是有效性和安全性,各种载体各有其利弊。尽管非病毒系统导入基因的效率相对较差,但非病毒载体的生物安全性较好,特别是靶向性的脂质体、多聚物,以及脂质体、多聚物/DNA复合物等新产品的出现,结合电脉冲、超声等新技术,明显提高了导入效率和靶向性,是今后非病毒载体发展的重要方向^[19]。动物实验模型中肺移植的基因治疗取得了一定的研究成果,但是将其运用于临床还有一定的差距,但是随着肺移植基因治疗的不断深入,其研究成果也将在不久的将来应用于临床,使肺移植患者获益。

参 考 文 献

- [1] Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. [J]. N Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145.
- [2] Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009 [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(10): 1031-1049.
- [3] Botha P, Trivedi D, Weir C.J, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(5): 1154-1160.
- [4] Sato M, Keshavjee S. Gene therapy in lung transplantation [J]. Curr Gene Ther, 2006, 6(4): 439-458.
- [5] Okada Y, Zuo X.J, Toyoda M, et al. Adenovirus mediated IL-10 gene transfer to the airway of the rat lung for prevention of lung allograft rejection [J]. Transpl Immunol, 2006, 16(2): 95-98.

distribution and transfection efficiency in the lung [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(5): 768-773.

- [7] Oishi H, Okada Y, Kikuchi T, et al. Transbronchial human interleukin-10 gene transfer reduces acute inflammation associated with allograft rejection and intragraft interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha gene expression in a rat model of lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(3): 360-367.
- [8] Oshima K, Cui G, Tung T, et al. Exogenous IL-10 overexpression reduces perforin production by activated allogenic CD8⁺ cells and prolongs cardiac allograft survival [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(1): 277-284.
- [9] Vemaelen K, Pauwels R. Pulmonary dendritic cells [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(5): 530-551.
- [10] Poinier N, Azimzadeh AM, Zhang T, et al. Inducing CTLA-4-dependent immune regulation by selective CD28 blockade promotes regulatory T cells in organ transplantation [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(17): 10-17.
- [11] Liu H, Liu L, Visner GA. Nonviral gene delivery with indoleamine 2, 3-dioxygenase targeting pulmonary endothelium protects against ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Transplant, 2007, 7(10): 2291-2300.
- [12] Liu H, Liu L, Fletcher BS, et al. Sleeping Beauty-based gene therapy with indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibits lung allograft fibrosis [J]. FASEB J, 2006, 20(13): 2384-2386.
- [13] Morse D, Lin L, Choi AM, et al. Heme oxygenase-1, a critical arbitrator of cell death pathways in lung injury and disease [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(1): 1-12.
- [14] Suda T, Mora BN, D'Ovidio F, et al. In vivo adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer ameliorates lung allograft ischemia-reperfusion injury [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 119(2): 297-304.
- [15] Ishiyama T, Dharmarajan S, Hayama M, et al. Inhibition of nuclear factor kappaB by IkappaB superrepressor gene transfer ameliorates ischemia-reperfusion injury after experimental lung transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(1): 194-201.
- [16] Jackson RM, Garcia-Rojas. Kinase activity, heat shock protein-27 phosphorylation, and lung epithelial cell glutathione [J]. Exp Lung Res, 2008, 34(5): 245-262.
- [17] Wood KL, Nunley DR, Moffatt-Bruce S, et al. The role of heat shock protein 27 in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(7): 786-791.
- [18] Zhang YX, Fan H, Shi Y, et al. Prevention of lung ischemia-reperfusion injury by short hairpin RNA-mediated Caspase-3 gene silencing [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(3): 758-764.
- [19] Geiger J, Aneja MK, Rudolph C. Vectors for pulmonary gene therapy [J]. Int J Pharm, 2010, 299(1): 84-88.