

## 对肺移植受者痰液检测的评价

肺移植已成为越来越多的终末期肺疾病患者治疗的选择。这些肺疾病包括自发性肺纤维化 (IPF)、囊性纤维变性 (CF)、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或肺动脉高压。尽管手术方法和移植后免疫抑制剂近年来已得到改善, 但预后仍不理想。2 年存活率为 70% ~ 80%, 5 年存活率仅为 50% ~ 60%。除肺部感染外, 慢性排斥引起的移植物衰竭是发病率和死亡率增高的主要原因。移植物慢性排斥的特点表现为与导致以小气管为主的气道组织损伤和纤维变性的炎性过程有关的进行性肺功能降低。慢性排斥常被视为“毛细支气管闭塞性综合征 (BOS)”。

经支气管的组织活检是一种创伤性检测同种移植物中组织学改变的主要手段, 具有某些潜在的危险, 例如肺泡出血或气胸。痰诱导为无创性检查方法, 可广泛用于呼吸道疾病的检查。该方法诊断明确, 有利于指导治疗。到目前为止, 对肺移植痰液诱导的研究尚无人报导。

本文对 41 例肺移植病人进行了痰液检测研究, 其中单肺移植 25 例, 双肺移植 15 例, 1 例囊性肺纤维化患者行双肺移植后又接受了单肺再移植。对照组为 15 例健康非吸烟成年人。要求受试者均无急性感染胸片; 白细胞计数和 C-反应蛋白 (CRP) 水平必须在正常范围内或没有改变; 痰培养为阴性; 慢性排斥诊断标准由国际心肺移植学会提供: 依据支气管组织活检标本的组织学发现或肺功能进行性降

低的临床标准、或一段时间内的气体交换状况及始终一致的胸片或高分辨率的 CT 扫描、或联用这些方法进行确定。

研究人员从痰液分泌物中分离出痰堵塞物, 并用光学显微镜检查来确定痰中具有涎和鳞状细胞污染的最低可能性。然后对痰细胞计数、染色, 区分出鳞状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞和淋巴细胞。当鳞状细胞污染低于 20% 时, 细胞自旋 (cytospin) 的质量被认为是适当的。同时, 根据非鳞状细胞总数的百分数计算出细胞类型的相对比例。

研究结果显示 21 例进行肺移植的病人符合移植物慢性排斥的临床标准, 而其他 20 例则显示出移植物功能正常 (12/25 单肺移植, 9/16 双肺移植)。有慢性排斥的患者移植后经过的时间大于无排斥病人 (移植后中值 732 对 241 天,  $p = 0.02$ ); 且每秒用力呼出量 ( $FEV_1$ ) 的绝对值与相对值以及  $FEV_1$  与肺活量 (FVC) 比值明显较低。而有无慢性排斥的单肺和双肺移植病人的痰 CRP 水平相似。

因此, 移植物慢性排斥是限制肺移植病人总预后的主要原因。以往监测排斥的技术标准常为有创性, 对病人可能有一定的伤害。而评价痰诱导在肺移植中作用的研究是一种无创的、安全的监测肺移植病人的下呼吸道炎症的检查方法。

由于单肺和双肺移植后患者有不同的肺疾病,

单肺移植病人又在原位保留了自体肺,因此应对二组进行独立分析。与健康志愿者相比较,二组病人的总痰细胞计数明显增高,中性粒细胞比例亦有所增高,证实与慢性排斥无关,且可能与口服皮质类固醇有关。在同样使用口服皮质类固醇的情况下,慢性排斥者气道堵塞的严重性更为明显。

与支气管肺泡灌洗液标本相反,单肺移植者的痰诱导细胞评估存在一定问题,因为它不能确定痰样是来自移植肺还是残留肺。有可能是因残留肺的病理学改变面对痰中性粒细胞产生了影响。同样单肺移植者主要患有 IPF 或 COPD,这二种疾病均与中性粒细胞在下呼吸道聚集有关。

研究发现,痰液中的中性粒细胞反映了与慢性排斥的发病机理、炎症促进、组织损伤和气道壁改变有关的主要炎性过程。这些发现与支气管肺泡灌洗和组织活检研究的结果一致。研究人员指出,慢性排斥期间灌洗液中或肺组织中的中性粒细胞明显增高。因而进一步的研究将对系列痰诱导的敏感性和肺移植病人慢性排斥的预测值进行评估。中性粒细胞对慢性排斥的可能作用机理必须予以阐明,因为靶向中性粒细胞的新的抗炎药物(例如,白三烯 B<sub>4</sub> 拮抗剂或选择性磷酸二酯酶抑制剂)在这种情况下有可能提供有效的治疗益处。

(张铭地摘译) ■

## 轻度卒中后的血管生成和功能恢复

研究人员利用大鼠模型证实,实验性“微小卒中(minor stroke)”引起的局部缺血周边区域内存在的动脉血管变宽且增长。美国圣路易斯市华盛顿大学医学院的 Ling Wei 指出,另有证据表明在 30 天之内可发生血管生成,在缺血边缘区域形成一个新的毛细血管网。目前他们正在评估血管的可塑性如何影响神经元连接。

Wei 及其同事利用一种光学检测系统和一个 6~8mm 的颅骨窗来鉴定 3~6 个为管皮质供血的中脑动脉近端和远端分支。一条骨缝穿过硬脑膜并受每条小动脉制约。在实验组,此缝可连接起来;但在对照组此缝仍未闭合。

应用视频显微镜结合荧光染色技术在结扎后片刻和结扎 30 天后检测每只小鼠组织中的灌注水平;在另一个以相似方法处理的动物组中,应用免疫化学方法检测血管生成。

结扎之后,内核心几乎没有可见的灌注,但有一个可减少灌注的周边环和一个未改变灌注的外

环。结扎 30 天后,缺血边缘区内血管的直径和长度可显著增加,荧光染色能够进入中脑动脉的被堵部分。血管生成已经发生,但被限制在缺血的边缘区。

堪萨斯大学医学中心老年病中心的 Randolph Nudo 认为,此项在大鼠中进行的研究对了解脑皮质内缺血性梗死部位周围组织的血管生成有重要作用。在动物模型中,此类血管生成的长期研究是罕见的;这是同一动物表面侧突及其供养血管床发生卒中后血管生成的第一个直接证据。

Wei 报告说,该研究组目前计划探究应用药物、基因治疗、康复及其他方法以便加强局部血供修复的途径,从而减少卒中的损伤和改善脑功能。Nudo 评论说,从最近的一些研究来看,此项研究特别有刺激性,这些研究可以证明皮质梗死周围神经元显著的生理学和解剖学的可塑性。

(苏浚曼摘译) ■