

# 心脏移植中抗排异药物的研究进展

李国锋 庄志铨 单友亮 (中国人民解放军第一军医大学南方医院 广州 510515)

器官移植中免疫抑制剂环孢霉素(CsA)的应用,已明显地提高了患者术后生存率。但是,寻找高效、低毒、价廉的免疫抑制剂或免疫调节药物仍是各国学者致力研究的重要课题。为此,本文就心脏移植术后抗排异反应药物的实验和临床研究作一文献概述,供同行参考。

## 1 雷公藤多苷( $T_H$ )

石氏<sup>[1]</sup>观察了 $T_H$ 对大鼠移植心的免疫抑制功能,给移植术后的大鼠腹腔注射 $T_H 25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,对照组为生理盐水,大鼠存活时间分别为 $14.6 \pm 1.9\text{d}$ 和 $8.2 \pm 0.9\text{d}$ ,相差显著。该剂量连续使用,可见大鼠脾细胞、淋巴细胞转化受到抑制,高氏<sup>[2]</sup>等报告了 $T_H$ 可延长移植物存活时间,并证实其可能的机制包括减少小鼠脾脏T淋巴细胞及亚群的数量和比例,同时抑制分裂原诱导的增殖反应。

## 2 雷公藤氯内酯醇(Tripchlorolide, $T_A$ )

文献<sup>[3]</sup>应用纯系大鼠(Lon-F<sub>344</sub>)心脏移植模型,比较分析了CsA和不同剂量 $T_A (50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 9例,灌胃给药)的移植心脏存活时间,病理损害计分以及移植受体大鼠单个核细胞IL-2生成活性和血清中SIL-2R水平,证实 $T_A$ 可明显延长移植心脏存活时间和减少移植排异反应程度。研究结果表明, $T_A$ 具有较强的抗移植排异作用。

## 3 拟青霉培养液(PAK)

PAK为虫草及其菌丝培养物。张氏<sup>[4]</sup>等采用健康纯系大白鼠,DA为供体,Lewis为受体,行大鼠异位心脏移植。受体鼠术后经腹腔分别注入生理盐水,4% PAK及1% CsA共5d,取脾细胞及全血,用<sup>3</sup>H TdR掺入法测定T淋巴细胞转化试验及IL-2活性。结果表明,一定浓度的PAK确有一定的免疫抑制作用,可考虑为临床器官移植辅助性用药。另据报道<sup>[5]</sup>,采用DBA/2小鼠耳廓皮下同种异体鼠心脏组织移植方法,研究蝙蝠蛾发酵菌丝培养物的抗排斥作用。结果发现,3.0 mol $\cdot \text{L}^{-1}$  PAK能显著延长心脏移植物存活期,降低术后免疫应答排斥反应初期小鼠体内腹腔巨噬细胞(PM $\Phi$ )吞噬作用及产生IL-1活性,与空白对照组相比差异有极显著意义。

## 4 转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )

是一类多功能的细胞调节蛋白,在哺乳动物器官组织中存在着3种形式的TGF $\beta$ ,分别是TGF $\beta_1$ 、TGF $\beta_2$ 和TGF $\beta_3$ ,它们位于不同的染色体上,且由不同的细胞表达和分泌。Wallick<sup>[6]</sup>首先报道了小鼠同种异体心脏移植模型的动物腹腔内每天注射重组人TGF $\beta_1$ ,明显延长了移植物存活时间。该现象被Wal-tenberger在大鼠异体心脏移植模型中重复证实。

## 5 人精浆(Human seminal plasma)免疫抑制因子

李氏<sup>[7]</sup>选用ono大鼠异位心脏移植模型和心脏移植后急性排异反应的体外模型,证实心脏移植后应用人精浆(HSP)免疫抑制因子具有明显的抗排异作用,能够抑制受体淋巴细胞对供体心肌细胞刺激的增殖反应,剂量为 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,共用7d。

## 6 丹参注射液(Injection radix salviac miltiorrhazae)

肌内注射丹参注射液 $12\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 与空白组比较,可使大鼠异体移植心脏的存活期延长,但不同剂量对存活期的影响无明显差异。在家兔心脏移植模型中,将丹参注射液与强的松( $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )合用,其抗排斥反应较单独使用时有明显增强( $P < 0.05$ )<sup>[8]</sup>。王氏等<sup>[9]</sup>试用丹参注射液可延长小鼠同种异体移植心肌组织的存活期,并采用心电图描记及组织病理学方法对移植心肌情况进行动态观察。实验结果提示,丹参组的移植心脏的心电存活数明显高于对照组,丹参可减轻移植物的毛细血管损伤,保护心肌细胞,减轻免疫细胞浸润。丹参还可能直接对抗体液和细胞免疫的排斥反应。

## 7 己酮可可碱(Pentoxifylline, Ptx)

具有抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )的生物活性,并能减轻应用CsA后所产生的毒性反应。实验研究分为4组,即空白组、Ptx组、Ptx+CsA组和CsA组。剂量分别是Ptx $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和CsA $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,腹腔注射,共12d。结果单独应用Ptx组和Ptx与CsA合用组移植物最长存活时间分别是11.4d和11.8d,两组之间的差异不显著,但比对照组和低剂量CsA组的存活时间要长<sup>[10]</sup>。

## 8 利福平(Rifampicin)

小鼠随机分为2组,每组12只,分别于手术当日

同时给药。利福平组按  $500\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量灌胃,阳性对照组用 0.6% 硫唑嘌呤混悬液灌胃,空白对照组用等量生理盐水灌胃。结果:空白组中有 7 只鼠于植心后第 8d 出现排异终点,植心第 13d 全部移植心脏的心电消失。阳性组于植心后第 10d 有 4 只鼠心电消失,第 12d 心电消失者为 75%。利福平组则迟至 12d 才有 3 只鼠出现排异终点,但半数以上直到移植后 14d 才出现心电消失,最长存活时间 18d。方差分析显示,给药组、阳性对照组与空白组比较,存活时间有极显著性差异<sup>[11]</sup>。

#### 9 吡罗昔康 (Piroxicam)

给同种半心移植的小鼠服用吡罗昔康,按  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  两种剂量连续灌胃 14d,并与生理盐水和强的松组比较。结果表明,吡罗昔康与强的松组差异不显著 ( $P > 0.05$ ),提示吡罗昔康对同种小鼠半心移植后的排斥反应,具有免疫抑制作用,从而延长了小鼠移植半心的存活时间<sup>[12]</sup>。

#### 10 甘草锌 (Zinc glycyrrhizin)

甘草酸具有抗过敏作用和免疫抑制作用,微量元素锌则有增强机体细胞免疫功能,激活胸腺素,增强 T 细胞功能的作用。汤氏<sup>[13]</sup>等将移植半心后的小鼠分别给予生理盐水、甘草酸锌  $25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续灌胃 14d。结果存活时间分别为  $8.83 \pm 1.5\text{d}$ ,  $13.33 \pm 3.8\text{d}$  和  $12.65 \pm 2.5\text{d}$ ; 10d 内排斥率分别为 91.67%, 23% 和 41.67%,用药组和对对照组有显著差异。

#### 11 谷氨酸 (Acid glutamic)

王氏报道<sup>[14]</sup>,小鼠随机分为 5 组,每组 10~12 只,分别为生理盐水组、氢化考的松、D-谷氨酸、L-谷氨酸和谷氨酸钠组。除谷氨酸钠为  $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  外,其余  $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,均为腹腔注射。结果平均存活时间分别为:  $11.48 \pm 1.47\text{d}$ ,  $21.67 \pm 6.33\text{d}$ ,  $16.55 \pm 3.14\text{d}$ ,  $15.25 \pm 2.80\text{d}$  和  $16.65 \pm 5.10\text{d}$ 。氢化考的松组作用略强,但毒性与副作用较大。目前认为谷氨酸可望成为一种低毒有效的免疫抑制剂。

#### 12 抗人类外周 T 淋巴细胞单克隆抗体 (OKT<sub>3</sub>)

用 OKT<sub>3</sub> 治疗 11 例顽固性排异心脏移植患者,治

疗剂量为每日 5mg,单次静脉推注,平均治疗 14.4d。结果仅有 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 4.0 级,以后便能维持在 0~4 级,仅属轻度排异范围。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<sup>[15]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 石益民,李炎唐,肖序仁等.雷公藤多苷在大鼠异位心脏移植中的应用.中华器官移植杂志,1992,2: 81
- 2 高江平,李炎唐,刘成贵.雷公藤多苷对异位心肌移植小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响.中华器官移植杂志,1992,1: 26
- 3 李学旺,杨军,毕增祺等.雷公藤氯内酯醇对大鼠异位心脏移植免疫抑制作用的实验研究.中国医学科学院学报,1994,16(6): 438
- 4 张肖红,张政,夏穗生等.虫草类中药对大鼠心脏移植后 IL-2 活性及 T 淋巴细胞转化试验的影响.中华实验外科杂志,1994,11(2): 74
- 5 向明,崔小瑞,黄明明.拟青霉类生物碱的抗排斥作用及其机制研究.同济医科大学学报,1994,23(3): 178
- 6 Walick SC, Figari IS, Morris AD, et al. Prevention of human TGF- $\beta_1$  on heart transplantation in rats. J Exp Med, 1990, 172: 1777
- 7 李温斌,陈宝田,石镜等.精浆免疫抑制因子抗心脏移植后急性排异反应的大鼠实验研究.首都医学院学报,1995,16(1): 48
- 8 庄红明,朱洪荫,秦泽莲等.丹参注射液对实验动物同种移植心脏存活期的影响.中西医结合杂志,1988,1: 29
- 9 王学,沈文律,谭建三等.中药丹参延长小鼠同种移植心肌组织存活作用的研究.华西医学,1994,9(3): 345
- 10 尹登平,裘法祖. Pentoxifylline 结全环孢素 A 治疗小鼠同种异位心脏移植排斥反应.中华器官移植杂志,1994,15(1): 36
- 11 汤少明.利福平对小鼠同种异体半心移植存活时间的影响.现代应用药学,1993,1: 7
- 12 汤少明,罗辉,颜大胜等.炎痛喜康对同种小鼠移植半心存活时间的影响.中华器官移植杂志,1992,2: 84
- 13 汤少明,罗辉,颜大胜等.甘草锌对小鼠同种半心移植存活时间的影响.中国实验临床免疫学杂志,1991,5: 37
- 14 王立人.谷氨酸对小鼠耳后心脏移植存活时间的影响.中华实验外科杂志,1990,4: 167
- 15 Sweeney. Treatment and suppression of OKT<sub>3</sub> after heart transplantation. J Heart Transplant, 1987, 6: 324  
(1996年8月27日收稿)

## 干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状

高青 (武汉市传染病医院 武汉 430022)

慢性乙型肝炎 (CHB) 的病人,由于机体抗病毒功

能部分缺损,细胞和体液免疫调节功能紊乱,致使乙型