

移植物处理减轻同种异体移植后排斥反应的研究进展

肖博 综述 郭树忠 审校

同种异体移植是当今医学界应用最多的移植类型，其术后的排斥反应是影响移植物功能和长期存活的主要因素。近年来，许多研究表明，多种因素影响移植术后的排斥反应，其中，对移植物进行适当的保存和处理可能会降低移植后排斥反应的强度。本文就异体移植后排斥反应的免疫机制、移植物的处理方法进行综述。

一、异体移植后排斥反应的免疫机制特点

排斥反应是由异体抗原介导的适应性免疫反应，主要由淋巴细胞、抗原提呈细胞（antigen-presenting cell, APC）等发挥作用。越来越多的证据表明，固有免疫反应可通过以下几条通路影响适应性免疫反应。首先，固有免疫反应过程会产生大量的细胞因子和趋化因子，这些因子是T淋巴细胞迁移到移植物的必要因素，其中的一些因子在自体移植过程中不表达，而仅在异体移植中才予表达^[1]。其次，适应性免疫细胞表面可以表达补体受体，移植术后产生的补体有可能通过调理作用增加这些细胞的抗原提呈能力，增加排斥反应的发生率^[2]。第三，表达Toll样受体（toll like receptor, TLR）的APC可以调节共刺激分子以及细胞因子的表达，从而调节适应性免疫反应的强度。第四，树突状细胞（DC）是激活异体排斥反应的主要细胞，移植物中的DC生理状态下处于不成熟状态，而它的完全激活需要一系列的“危险信号”，如脱氧核糖核酸（DNA）、热休克蛋白、炎症因子、细胞碎片等^[3]，激活后，DC才能进一步成熟，发挥抗原提呈作用，而这些危险信号都可以由固有免疫反应系统提供。在体外，经历缺血损伤的DC有更强烈的刺激同种异体T淋巴细胞的能力，并且产生更多的干扰素（IFN）- γ 和白介素（IL）-6。第五，移植物中的实质细胞在手术创伤、缺血再灌注损伤等影响下产生的炎症刺激会过表达主要组织相容性复合体（MHC），产生炎症因子和黏附分子，最终导致细胞凋亡，在这一过程中，这些细胞同样可能提呈抗原，激活适应性免疫排斥反应^[4]。

二、移植物的处理方法

对供体进行处理可以达到以下两个目的：一是维持细胞的正常代谢途径，加强细胞对非特异损伤的耐受；二是去除或调节移植物中APC的功能。

移植物处理方式主要有药物治疗（免疫抑制剂、抗炎

症药物、细胞因子、血管保护剂、单克隆抗体、抗氧化剂）、放射治疗（ γ 射线或紫外线照射）、细胞移植（骨髓细胞、血液、脾细胞、DC、淋巴细胞）、缺血预处理和基因治疗。处理的时机一般选择在移植物灌注和保存期间或是在切取供体之前。针对抑制排斥反应免疫机制的移植物处理方法主要有以下两方面。

1. 对移植物中树突状细胞的处理：去除移植物中DC的方法包括 γ 射线照射，应用细胞毒性药物、光敏性药物+紫外线照射，应用抗淋巴细胞抗体。将肾脏组织去除DC后异体移植，移植物可获得长期存活^[5]。有学者证实，去除心脏移植物中的DC，虽然不能成功诱导免疫耐受，但可显著延长移植物存活时间，表明免疫反应受到抑制。低剂量的紫外线照射人胰腺组织可以减少共刺激分子的表达，减少免疫原性^[6]。免疫抑制剂对DC的作用各有不同^[7]。钙拮抗剂对DC的成熟影响不大，但可以有抑制共刺激分子及细胞因子产生的作用。肾上腺皮质激素和维生素D受体激动剂可以影响DC的成熟和功能^[8]。诱导血红素氧合酶（heme oxygenase, HO）-1也可以减少抗原特异性DC^[9]。有实验证实，大鼠异体肝移植后，短时间应用他克莫司，受体鼠会产生抗原特异性的耐受。

但是有部分学者提出，移植物中的DC在诱导耐受过程中起不可或缺的作用^[10-11]。Ochando等^[10]证实，在使用抗CD2单克隆抗体和抗人T细胞CD3鼠单抗对小鼠心脏异体移植进行诱导耐受实验中，诱导成功的个体中供体DC细胞向淋巴结进行迁移，而排斥反应的个体中供体DC向脾脏进行迁移，这显示，供体DC向受体次级淋巴器官迁移的部位与免疫耐受有关。有学者用免疫组织化学方法观察受体脾脏内供体来源细胞的浸润情况，结果显示，与产生排斥迹象的心脏移植相比，肝移植后受体内供体来源的DC细胞显著增多^[11]，说明供体DC在受体淋巴器官中的存在同耐受诱导密切相关。

有学者尝试对DC进行改造，使其表达IL-10、转化生长因子（TGF）- β 、FASL或细胞毒T淋巴细胞相关抗原4免疫球蛋白（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin, CTLA4Ig），并将该DC注入各种鼠类异体移植模型中，结果均可显著延长移植物存活时间。有报道指出将携

带 CTLA4Ig 基因的 DC 移植前 24 h 注射至供体, 最终导致移植物长期存活^[12]。

2. 保护供体细胞: 对移植物中的细胞进行保护可以维持细胞的功能, 同时降低其免疫原性。其中, 研究较多的是 HO-1 系统。诱导 HO-1 可以减少缺血再灌注损伤引起的炎症和细胞凋亡, 以及异体抗原介导的细胞毒性^[13]。在一系列动物模型中, HO-1 过表达可以改善经历较长冷保存时间的移植物的功能^[14]。有研究认为, HO-1 过表达还可以调高心脏内抗凋亡蛋白 bcl2 和 bag1 的表达^[15], 抑制内皮细胞上黏附分子的表达。有研究认为 HO-1 的表达还能抑制慢性排斥反应^[16]。一氧化碳是 HO-1 表达的副产物, 同样能够起到细胞保护作用。最近有研究指出, 使用抗氧化新药依拉达奉对小鼠心脏移植物进行体外灌注, 可使异体移植物的存活时间从 8 d 延长至 26 d, 其作用机制可能是组织移植物内 DC 向受体次级淋巴器官迁移, 并且这一方法还能有效抑制异体移植后的慢性排斥反应, 改善移植物的长期功能^[17]。

总之, 移植物的状态及其免疫原性可影响移植的最终结局。供体不仅是排斥反应的对象, 还参与了免疫排斥反应的启动过程。虽然许多实验已证实对移植物进行处理具有较好的效果, 但多局限于动物实验, 而临床证据尚少。因此, 有必要展开相关的前瞻性、随机化、多中心的研究, 以提高移植物处理的有效性。

参 考 文 献

- [1] Koga S, Auerbach MB, Engeman TM, et al. T cell infiltration into class II MHC-disparate allografts and acute rejection is dependent on the IFN-gamma-induced chemokine Mig [J]. *J Immunol*, 1999, 163 (9): 4878-4885.
- [2] Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (6): 582-587.
- [3] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self [J]. *Science*, 2002, 296 (5566): 301-305.
- [4] van der Woude FJ. Graft immunogenicity revisited: relevance of tissue-specific immunity, brain death and donor pretreatment [J]. *Nephron*, 2002, 91 (2): 181-187.
- [5] Goodman E, Fiedor P, Fein S, et al. Low-dose ultraviolet B pretreatment of human islets reduces graft immunogenicity through the induction of antigen-presenting cell apoptosis without adversely affecting insulin secretion [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27 (1): 1347-1348.
- [6] Lechler R, Ng WF, Steinman RM. Dendritic cells in transplantation—friend or foe? [J] *Immunity*, 2001, 14 (4): 357-368.
- [7] Lagaraine C, Lebranchu Y. Effects of immunosuppressive drugs on dendritic cells and tolerance induction [J]. *Transplantation*, 2003, 75 (9 Suppl): 37S-42S.
- [8] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity [J]. *Nature*, 1998, 392 (6673): 245-252.
- [9] Martins PN, Kessler H, Jurisch A, et al. Induction of heme oxygenase-1 in the donor reduces graft immunogenicity [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37 (1): 384-386.
- [10] Ochando JC, Krieger NR, Bromberg JS. Direct versus indirect allorecognition: visualization of dendritic cell distribution and interactions during rejection and tolerization [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6 (10): 2488-2496.
- [11] Okuda T, Ishikawa T, Azhipa O, et al. Early passenger leukocyte migration and acute immune reactions in the rat recipient spleen during liver engraftment: with particular emphasis on donor major histocompatibility complex class II⁺ cells [J]. *Transplantation*, 2002, 74 (1): 103-111.
- [12] Ierino FL, Mulley W, Dodge N, et al. Dendritic cells expressing soluble CTLA4Ig prolong antigen-specific skin graft survival [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88 (8): 846-850.
- [13] 王健东, 杜隽铭, 李济宇, 等. HO-1 诱导剂体外灌注对大鼠移植肝脏保护作用的研究 [J]. *器官移植*, 1 (2): 103-106.
- [14] Amersi F, Buelow R, Kato H, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104 (11): 1631-1639.
- [15] Squiers EC, Bruch D, Buelow R, et al. Pretreatment of small bowel isograft donors with cobalt-protoporphyrin decreases preservation injury [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31 (1-2): 585-586.
- [16] Martins PN, Reuzel-Selke A, Jurisch A, et al. Induction of carbon monoxide in the donor reduces graft immunogenicity and chronic graft deterioration [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37 (1): 379-381.
- [17] Jurewicz M, Ueno T, Azzi J, et al. Donor antioxidant strategy prolongs cardiac allograft survival by attenuating tissue dendritic cell immunogenicity [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (2): 348-355.

(收稿日期: 2011-09-15)

(本文编辑: 邬加佳)