

· 综述 ·

小儿肝移植免疫耐受机制的研究进展

周献平¹ 刘颖斌¹ 综述 施诚仁² 全志伟¹ 审校

肝移植几乎成为治疗小儿终末期肝脏疾病的唯一选择。但器官的长期生存率低及难以控制的慢性排斥反应仍是临床较为棘手的问题^[1-2]。与成人相比,小儿移植术后要求使用更少的免疫排斥药物,达到更高的个体及移植肝的生存率。利用免疫耐受机制实现患者对供者器官特异性的耐受,减轻因长期应用免疫抑制药物带来的毒副作用及经济负担,是临床工作的目标。现就小儿免疫、免疫耐受特点、机制及小儿肝移植免疫耐受的研究进展做一综述。

一、小儿移植免疫耐受的特点

机体免疫系统未发育成熟是导致免疫耐受的主要原因,故胎儿期及新生儿期易产生免疫耐受。免疫耐受在胚胎期容易建立,新生儿次之,成人后较难。产生耐受的原因除年龄因素外,抗原分子上的抗原决定簇与免疫细胞上抗原识别结构的关系,抗体的遗传和内外因素都与免疫耐受密切相关^[3]。虽然如此,小儿肝移植术后免疫排斥问题仍不容忽视,和成人相比,二次手术再移植的肝脏更不易被受者接受^[4]。由于免疫系统有自身的特点,在成人移植中取得的结论并不一定适用于小儿。另外,新生儿及婴儿处于生理性免疫功能低下状态,手术的应激反应会不同程度干扰机体免疫功能,应激反应的调节往往表现为免疫抑制作用^[5]。因此小儿作为一个特殊群体,其免疫学机制应单独加以研究^[6]。

二、免疫耐受的机制及相关研究

免疫耐受是指在无需持续使用免疫抑制剂的条件下,受体对于供体抗原不产生免疫排斥反应,但对细菌、病毒等其它外来抗原保持正常免疫反应能力的一种状态^[7]。免疫耐受机制可分为:中枢性耐受和外周性耐受。而外周性耐受又可分为克隆剔除、免疫无能或不反应、免疫调节细胞调节等^[8]。

(一) 中枢性耐受机制的实验研究

目前有两种试验方法建立高度稳定的中心性免疫耐受模型:同种异体的胸腺移植和造血干细胞移

植。Nobori^[9]等将成年猪的胸腺移植于幼猪体内,结果发现植入到幼猪体内的成体胸腺在新环境下发生了“返老还童”性改变,其结构和功能恢复至幼年时期水平;进一步研究发现:该胸腺能够诱导机体产生特异性免疫耐受。表明成年供体的胸腺可以在幼年受者体内产生特异性免疫耐受。虽然目前未见胸腺和肝脏联合移植的报道,但理论上通过这种联合移植方式实现免疫耐受是完全可能的。

20 世纪 60 年代,Monaco 等^[10]在小鼠免疫诱导试验中,术前对受者小鼠进行骨髓移植(donor bone marrow, DBM),移植后受者获得了对同一个体皮肤移植物的免疫耐受。此后,这种通过骨髓移植诱导免疫耐受的研究受到越来越多的关注,并从嵌合体的角度来解释免疫耐受的形成原因。Ayala R 等^[11]对 42 例肝移植患者进行随访观察,结果表明:与成年患者相比,小儿肝移植术后具有较高的供者嵌合体比例,稳定、高比例的嵌合体成为肝移植耐受的标志。有国际医疗机构曾报道通过骨髓或干细胞移植诱导嵌合体形成,进而产生免疫耐受,但这种方法的临床疗效存在不确定性,且嵌合体的诱导方法会导致移植物抗宿主及其他相关并发症,所以这种耐受的诱导方式没有成为一个被广泛采纳的医疗实践^[12-13]。特别指出的是:嵌合体的形成会受到许多因素(如免疫抑制剂的应用、CMV 感染、供肝者年龄)的影响。嵌合体所致完全免疫耐受也可以在特定的病理及治疗条件下产生^[14]。

(二) 外周克隆剔除

外周克隆剔除的主要作用机制是通过清除受者体内引发排斥反应的免疫细胞克隆,从而实现免疫耐受。2003 年匹兹堡大学 Starzl^[15]和他的同事们开始这种尝试:在开始移植前,对受者使用高剂量淋巴细胞清除剂,之后使用低剂量他克莫司维持治疗。治疗效果令人满意,尽管没有实现完全停用免疫抑制剂,但药物用量明显减少,免疫抑制剂引发的并发症降低。鉴于匹兹堡大学积极治疗的效果,Eason^[16]等对 15 例肝移植术后 6 个月的患者停用免疫抑制剂,给予抗胸腺细胞球蛋白,并维持一定量的免疫抑

制剂。与预期的疗效相反,受试者中有 11 人在减少免疫抑制剂后,出现了急性排斥反应。因此有学者认为^[17]:外周克隆清除理论是不完备的,免疫耐受形成过程中有许多作用机制参与其中(T 细胞无能、细胞因子偏移、T 细胞调节等),受者体内攻击移植物的淋巴细胞不能通过外周克隆清除的方式完全清除,移植后建立调节网络是维持免疫耐受的重要因素。

(三) 调节性 T 细胞的临床研究

上世纪 90 年代后期, Sakaguchi 等发现起源于胸腺组织内的一类 CD4⁺、CD25⁺ 淋巴细胞群, 占外周淋巴细胞的 5%~10%, 这部分细胞在预防自身免疫病方面发挥重要作用。研究表明:调节性 T 细胞不仅可以预防自身免疫性疾病的发生, 而且可以预防移植物的排斥反应, 诱导机体产生免疫耐受^[18]。Koshiba^[19] 等观察肝移植患儿, 发现耐受患儿外周淋巴细胞中 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞的比例升高。经分选后, 将 CD25⁺ T 细胞加入到 CD25⁻ T 细胞的混合淋巴反应体系中, 随着 CD25⁺/CD25⁻ 的比例降低, 混合淋巴反应逐渐增强, 与第三方抗原相比, 这种效应在供受者反应体系中更为明显, 他们认为在受者的免疫系统中存在着与供者发生特异性反应的 T 淋巴细胞群。而在耐受个体中的调节性 T 细胞特异性抑制了该细胞群的活性, 从而维持了免疫耐受状态。研究发现^[20]:免疫抑制剂-钙神经素抑制剂能减少 Foxp3 与靶基因的结合, 从而抑制调节性 T 细胞的功能, 不利于免疫耐受的形成。Schmidt^[21] 等的观察也证实了这个观点。因此, 临床上免疫抑制剂的选择对于耐受状态的形成有重要意义。

(四) 操纵性耐受 (Operational tolerance)

操纵性耐受是指在完全停用免疫抑制剂后, 受者能够长期接受移植物的一种状态。但是在此过程中移植物可能会出现某些形态学的改变^[22]。临床上, 一些患者在完全停用免疫抑制剂后, 移植器官得以长期存活, 在肝移植患者中, 这种操纵性耐受的成功率更高。操纵性耐受的机制十分复杂, 虽然研究者从不同角度进行阐述, 如:质量效应理论、微嵌合理论等, 但是到目前为止, 尚无一种权威性理论能够对其作出准确的解释。因此, 操纵性耐受在具体实施过程中, 也无一个统一的标准。在小儿肝移植患者中, 因免疫抑制剂引发感染的发病率和死亡率已超过器官排斥率^[23]。因此免疫抑制剂应采用最小化原则, 甚至实行操纵性耐受的尝试。但是操纵性耐受患者停用免疫抑制剂后, 肝脏病理改变是一个

不容忽视的因素。Yoshitomi^[22] 等对肝移植术后患者进行随访观察, 发现操纵性耐受组病人的肝纤维化程度明显高于免疫抑制剂应用组及正常肝对照组, 而且对操纵性耐受病人应用免疫抑制剂后, 肝纤维化程度得以改善。因此, 在耐受患者中, 应全面评估免疫抑制剂的应用价值。

免疫耐受的形成和维系是一个精密调控的复杂过程, 目前对免疫耐机制受的理解还有限, 很多诱导受试动物产生免疫耐受的试验方法并不适用于临床, 因此, 在肝移植领域尚未确定一个切实可行的免疫耐受的诱导方法, 大部分接受肝移植的患者仍需要终生使用免疫抑制药物。在深入研究移植免疫学的基础上, 制定出适合小儿特点的肝移植免疫耐受诱导方案, 是将来临床努力的方向。

参考文献

- 1 杨振宇, 陈福真, 李滨, 等. 小儿亲体部分肝移植治疗肝母细胞瘤[J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(2): 32-34.
- 2 Desai M, Neuberger J. Chronic liver allograft dysfunction [J]. Transplant Proc, 2009, 41(2): 773-776.
- 3 王永午. 现代小儿免疫学病[M]. 第 2 版, : 人民军医出版社, 2001: 5: 59.
- 4 Sieders E, Peeters PM, Tenvergert EM, et al. Retransplantation of the liver in children [J]. Transplantation, 2001, 71(1): 90-95.
- 5 任红霞, 陈兰萍, 吴晓霞, 等. 腹腔镜下幽门环肌切开术对患儿细胞免疫的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2008, 7(3): 14-16.
- 6 Tinckam KJ, Sayegh MH. Transplantation tolerance in pediatric recipients: Lessons and challenges [J]. Pediatr Transplantation, 2005, 9(1): 17-27.
- 7 Muramatsu K, Kuriyama R, You-Xin S, et al. Chimerism studies as an approach for the induction of tolerance to extremity allografts [J]. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, 61(9): 1009-1015.
- 8 Miao CH. Recent advances in immune modulation [J]. Curr Gene Ther, 2007, 7(5): 391-402.
- 9 Nobori S, Shimizu A, Okumi M, et al. Thymic rejuvenation and the induction of tolerance by adult thymic grafts [J]. PNAS, 2006, 103(50): 19081-19086.
- 10 Siemionow M, Nasir S. Chimerism and bone marrow based therapies in transplantation [J]. Microsurgery, 2007, 27(5): 510-521.
- 11 Ayala R, Grande S, Albizua E, et al. Long-term follow-up of donor chimerism and tolerance after human liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2009, 15(6): (下转第 222 页)