

异种角膜移植抗排斥的研究进展

曾妮, 邓应平

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科
作者简介: 曾妮, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、屈光手术。

通讯作者: 邓应平, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病、屈光手术. dyp558@163.com

收稿日期: 2011-12-20 修回日期: 2012-04-10

Research progress in anti-rejection of heterokeratoplasty

Ni Zeng, Ying-Ping Deng

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Ping Deng, Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com

Received: 2011-12-20 Accepted: 2012-04-10

Abstract

• On account of vastity and easy availability of the corneal donor, heterokeratoplasty is indicated for a number of serious corneal disorders, such as severe degeneration of corneal scar, cone-shaped deformation. However, the postoperative rejection continues to be a major barrier to the application of this technique. Now this paper reviews the relevant mechanisms and prevention of rejection.

• KEYWORDS: corneal transplantation; heterologous; rejection

Zeng N, Deng YP. Research progress in anti-rejection of heterokeratoplasty. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(5): 864-865

摘要

异种角膜移植术由于角膜供体来源广、取材易, 可以解决多种角膜疾病, 如角膜严重瘢痕变性、圆锥变形等, 但术后强烈的免疫排斥反应严重阻碍此项技术的发展, 现就其免疫排斥反应的机制及相应预防措施做一综述如下。

关键词: 角膜移植; 异种; 排斥反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.17

曾妮, 邓应平. 异种角膜移植抗排斥的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(5): 864-865

0 引言

在我国, 眼外伤和感染性角膜疾病是继白内障后第二大致盲原因, 目前穿透性角膜移植是已被公认为治疗角膜严重瘢痕变性、恢复视力的唯一有效方法^[1], 并且其手术成功率较高, 但角膜供体来源的缺乏和局限严重影响了此

治疗技术的发展和运用。因此利用异种角膜供体成为解决这一问题的另一途径, 但手术后排斥反应是威胁角膜移植片成活, 导致手术失败的主要因素。目前已有临床数据证明, 烷化剂、抗代谢药物、激素、环孢霉素 A (CsA) 等^[2]免疫抑制剂可减少免疫排斥反应的发生, 现就其各种免疫排斥反应的方法做一综述。

1 免疫排斥反应的机制

角膜免疫成分在角膜移植排斥反应中起着重要作用, 且异种角膜移植的排斥反应主要是由细胞介导的急性排斥反应^[3]: (1) 创伤修复和炎症: 在创伤及缝线等刺激下, 趋化郎格罕氏细胞等进驻损伤部, 为角膜排斥反应的发生奠定了基础^[4]。(2) 致敏与免疫活性细胞特异性增殖: 在切口的缝线外, 各层损伤或脱落的细胞通过非特异性炎症反应趋化来的抗原递呈细胞 (包括郎格罕氏细胞) 的作用, 增殖并释放更多的淋巴因子, 促进淋巴细胞增殖, 增强 MHC 抗原表达和对炎症性细胞的趋化^[3]。(3) 植片破坏: 在 Th/i 表面的 Ia 抗原与其分泌的 IL-2 共同作用下, Tc 细胞分化成熟, 并通过新生血管接近移植片, 对移植的异种角膜细胞产生免疫排斥反应^[5]。此时, 移植片逐渐变得混浊, 基质水肿。

2 异种角膜移植排斥反应的临床表现特征

临床表现特征: (1) 在一个成功移植的透明植片上再次出现炎症反应; (2) 炎症过程主要限于植片, 不影响受主组织; (3) 反应开始于植片边缘, 靠近血管之处; (4) 病理学改变主要是局部充血、组织水肿、淋巴细胞和浆细胞为主的浸润^[6]。

3 抗免疫排斥反应的方法

3.1 环孢霉素 A Dos Reis 等^[7]提出: 角膜移植术后的早期细胞免疫反应主要有 Th 细胞介导, 使用 CsA 选择抑制 T 淋巴细胞分泌白细胞介素 2, 3, 4 和 γ -干扰素等因子, 从而有效抑制异种角膜移植术后的细胞免疫反应。另外, 根据徐锦堂等^[8]在异种角膜移植的研究, 经临床数据证明 CsA 有可能通过影响钙离子依赖性途径来抑制由 B 淋巴细胞介导的体液免疫反应^[9], 事实证明 CsA 可以在不同程度上同时抑制细胞免疫和体液免疫排斥反应, 有效阻碍移植片的新生血管生成, 有助于提高异种植片的存活率。

3.2 T 细胞免疫接种 Cohen^[10]曾用 T 细胞疫苗接种治疗实验性脑脊髓炎和佐剂性关节炎并取得成功, 且避免了非特异性免疫治疗的许多副作用。角膜细胞组织抗原与机体细胞相似, 均可诱发受者机体在移植术后产生免疫移植排斥反应, 因此我们可设想使用 T 细胞疫苗接种抑制角膜移植术后的免疫抑制反应^[11]。由供体角膜和淋巴细胞诱导对供体特异性淋巴细胞制备成的 T 细胞疫苗, 在体外诱导产生 CD4⁺ 和 CD8⁺ 免疫细胞^[12], CD8⁺ 细胞在 CD4⁺ 细胞的辅助下特异性抑制抗移植植物淋巴细胞的转化及增殖过程, 且其疗效显著, 优于雷公藤甲素, 接近 CsA, 但是 T 细胞疫苗是通过抑制受体对供体抗原特异性的免疫反应使

受体获得对供体特异性免疫耐受^[13]。并且它本身是淋巴细胞,对于机体本身不是一种异物,也就是说“抗原”是特异性T细胞(疫苗),应答细胞也是T细胞,有效降低移植术后的毒副作用。因此,T细胞疫苗接种在抗移植排斥方面,可能是一种特异性、高效、无毒副作用,且具有一定临床应用前景的新疗法^[14]。

3.3 沙利度胺 正常角膜无血管生成,其营养的供应主要由环绕于周边的角膜血管网渗入^[15],病理状态下,移植片角膜血管网周围生成大量新生毛细血管,最终形成角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV),这是异种角膜移植术后排斥反应的常见病理临床表现。国际上早已有众多抑制CNV的方法,如药物治疗、激光治疗、同位素治疗和手术治疗^[16]。近期已证明沙利度胺可通过阻碍VEGF和bFGF的表达实现对CNV生成的明显抑制^[17]。

3.4 冬虫夏草 目前临床提出,冬虫夏草对免疫系统有双重调节作用^[18]。在正常动物与免疫机能低下的肿瘤动物临床对照组中,可证实冬虫夏草能增强机体的免疫功能^[19],且临床证实CsA能选择性抑制T淋巴细胞^[20]。而冬虫夏草同属于微生物免疫抑制剂,与CsA有相同的免疫抑制功能,在异种角膜移植术后,机体处于免疫增强状态,冬虫夏草可能通过它特有的作用机制发挥免疫抑制作用。另一方面,由于冬虫夏草还具有滋补强身、扶正固本、对造血系统及肝肾无毒副作用等独特优点^[21],因此将其同免疫抑制剂一起应用于角膜移植术后,可相对减少免疫抑制剂用量,降低免疫抑制剂的副作用发生率,有利于提高手术成功率。

3.5 高渗葡萄糖作用 500g/L高渗葡萄糖通过其渗透作用有效减轻移植术后角膜植片的水肿,并且为角膜上皮及内皮细胞的生长提供了足够的营养糖源,抑制并延缓了角膜上皮及内皮细胞的凋亡周期,并通过对细胞生长周期的调控抑制CNV的生成,降低术后免疫排斥反应的发生率,并延长植片的生存时间^[22]。目前临床长期使用的糖皮质激素具有抗炎、抗感染及促进机体修复、机体免疫抑制作用^[23],但是它的抗炎、抗感染功能发挥必须以机体良好的活性功能为前提,且发挥功能的速度相对缓慢。异种角膜移植术后短时间内角膜植片功能活性尚未完全恢复,因此此时的糖皮质激素的抗炎、抗水肿疗效相对减弱。500g/L葡萄糖的高渗脱水作用对移植术后植片的消肿作用疗效显著^[24],实验证明局部应用500g/L葡萄糖联合地塞米松可以有效快速减轻异种板层角膜移植术后的角膜水肿及局部炎性反应,并降低CNV的生成率,减少术后排斥反应^[25]。此治疗方法的推出明显提高异种角膜移植的手术成功率,有助于其顺利发展。

4 发展

随着同种异体器官来源的日益短缺,异种器官移植成为目前研究的主要方向之一。但是由于存在的严重排斥反应、人畜共患传染病和伦理等方面的问题^[26],以及长期应用免疫抑制药物带来的不良作用等,都制约着异种器官移植的发展,其中术后免疫排斥是最为严重的问题,因此集中研究并解决术后排斥反应这一大难题是提高手术成功率的重要保障。

参考文献

1 丁伟,伍桂军,陈家祺,等.大鼠异种穿透性角膜移植的临床免疫学研究.眼科研究 2006;2(18):19-21
2 Chen D, Cao R, Guo H. Pathogenesis and pathology of delayed xenograft

rejection in pig-to-rhesus monkey cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(1):2480-2482
3 Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR, et al. Indications for penetration keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada, 1996-2004. *Can J Ophthalmol* 2007;42(2):244-250
4 马生虎,陈建宏,金秉义.异种角膜移植临床研究.眼科新进展 2006;2(20):43-44
5 Pindjakova J, Vitova A, Krulova M, et al. Corneal rat-to-mouse xenotransplantation and the effects of anti-CD4 or anti-CD8 treatment on cytokine and nitric oxide production. *Transpl Int* 2005;18(7):854-862
6 唐娜,李辰,徐锦堂,等.人对猴异种穿透性角膜移植的实验研究.中国实用眼科杂志 2001;19(1):140-141
7 Dos Reis GA, Shevach EM. Effect of cyclosporin A on T cell function *in vitro*: the mechanism of suppression of cell proliferation depends on the nature of the T cell stimulns as well as the differentiation state of the responding T cell. *J Immunol* 1982;129(6):2360-2367
8 徐锦堂,钟敬祥.环孢霉素A对角膜移植排斥反应的实验研究.眼科研究 2000;6(4):66
9 Borel JF. Effect of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 2004;32(1):1017
10 Cohen IR. Mechanisms of resistance to autoimmune disease induced by T-cell vaccination. in: Demameed. *The Molecular Biology of Autoimmune Herdelberg Springer-Verlin* 1999;12(2):333-339
11 闰峰,蔡莉,黄振平,等.树突状细胞在角膜移植排斥反应中的免疫调节机制的探讨.眼科学报 2008;10(26):10
12 李志杰.角膜移植免疫学研究进展.国外医学眼科学分册 2000;17(4):238
13 王晶,丁伟,张力,等.T细胞疫苗接种抗异种角膜移植排斥的实验研究.解放军医学杂志 1998;2(23):12
14 徐旭.用紫外线照射对供体特异性输血诱导对同种移植的特异性免疫无反应性.中华器官移植杂志 2004;12(4):187
15 赵莹,柳林.沙利度胺对鸵鸟-兔异种板层角膜移植后新生血管生长的影响及其机制.国际眼科杂志 2004;4(5):810-814
16 Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;380(6573):439-442
17 Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997;64(61):971-978
18 陈燕平,刘青青,商英杰,等.冬虫夏草的免疫作用研究对细胞免疫作用的影响.中药通报 2001;8(5):33
19 张士善.冬虫夏草的药理作用.药学报 2001;6(3):14-15
20 李贵仁,万修华,吴强,等.冬虫夏草抗角膜移植排斥反应实验研究的初步报告.中国中医眼科杂志 2003;5(2):70-73
21 黄明明,崔小瑞,邵雪熹,等.虫草类的免疫药理研究-人工发酵虫草菌的免疫抑制作用的观察.中华器官移植杂志 1984;5(2):58
22 吴连胜,陈建苏,徐锦堂,等.异种全厚板层角膜移植术后局部应用高渗葡萄糖的研究.眼外伤职业眼病杂志 2008;1(30):5-8
23 李凤鸣.中华眼科学.北京:人民卫生出版社 2004:561
24 Mieyal PA, Bonazzi A, Jiang H, et al. The effect of hypoxia on endogenous corneal epithelial eicosanoids. *Vis Sci* 2000;41(8):2170-2176
25 Chen J, Li Q, Xu J, et al. Study on biocompatibility of complexes of collagen-chitosan-sodium hyaluronate and cornea. *Artif Organs* 2005;29(2):104-113
26 刘丽敏,接英,潘志强,等.供体骨髓细胞输注诱导免疫耐受延长猪-猴异种角膜移植植片存活的研究.首都医科大学学报 2010;1(31):18-25