

- DNA directly from heat - treated blood by loop - mediated isothermal amplification [J]. Clin Chem, 2006, 52(2): 303 - 306
- 33 Enosawa M, Kageyama S, Sawai K, *et al.* Use of loop - mediated isothermal amplification of the IS900 sequence for rapid detection of cultured mycobacterium avium subsp. paratuberculosis [J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(9): 4359 - 4365
- 34 Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, *et al.* Detection of human Herpes - virus 7 DNA by loop - mediated isothermal amplification [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(3): 1348 - 1352
- 35 Thai HTC, Le MQ, Vuong CD, *et al.* Development and evaluation of a novel loop - mediated isothermal amplification method for rapid detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(5): 1956 - 1961
- 36 Mori Y, Kitao M, Tomita N, *et al.* Real - time turbidimetry of LAMP reaction for quantifying template DNA [J]. J Biochem Biophys Methods, 2004, 59(2): 145 - 157
- 37 聂凯, 王大燕, 秦萌等. 基于颜色判定的环介导逆转录等温扩增技术检测人甲型 H1N1 流感病毒基因 [J]. 病毒学, 2010, 26(2): 81 - 86
- 38 Xuejun M, Yuelong S, Kai N, *et al.* Visual detection of pandemic influenza A H1N1 virus 2009 by reverse - transcription loop - mediated isothermal amplification with hydroxynaphthol blue dye [J]. Journal of Virological Methods, 167(2), 2010: 214 - 217
- 39 Sally L. Wastling, Kim Picozzi, Abbas S. L. Kakembo, Susan C. Welburn. LAMP for Human African Trypanosomiasis: A Comparative Study of Detection Formats [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(11): E865
- 40 张跃伟, 李旭妮, 郭盼盼等. 荧光显色在环介导等温扩增 (LAMP) 检测猪繁殖与呼吸综合征病毒的应用 [J]. 农业生物技术学报, 2010, 18(3): 508 - 513
- 41 蔡哲钧, 冯杰雄, 朱圣禾. 核酸环介导等温扩增技术 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1092 - 1093
- (收稿: 2011 - 04 - 06)
- (修回: 2011 - 04 - 11)

肾移植发展现状研究

杜然然 高东平 李 扬 池 慧

肾移植作为当今公认的治疗终末期肾脏疾病最理想的方法越来越受到医院、家庭和社会的关注。本文对肾移植在国内外的历史沿革与发展进行了回顾, 综述了当前肾移植技术发展过程中需关注的重点及解决办法, 并综合科技进步和技术手段变迁, 展望未来肾移植研究的技术趋势, 以期对肾移植的临床诊治和科学研究有所帮助。

一、肾移植的沿革与发展

1. 国际肾移植概述: 自 20 世纪初欧美学者就开始对临床肾移植工作进行各种尝试。1902 年, Ullmann 和 Decastello 就成功地完成了同种动物肾移植。1933 年, 乌克兰外科医生 Voronoy 施行了第 1 例人同种异体尸肾移植, 虽未成功, 但这是对人肾移植最早的尝试。1936 年, 苏联医生沃罗诺伊 (Voronoy) 进行了最早的同种肾移植, 并首次发现输血对移植肾存活有益。1954 年, 在美国波士顿的布里格姆医院, 约瑟夫·默里 (Joseph Murry) 医生做了世界第 1 例纯合双

生子间的肾移植手术, 获得成功, 开辟了器官移植的新纪元, 也为其他器官 (如肝、胰和心脏等) 的移植铺平了道路。1959 年和 1962 年 Hamburger 等先后成功完成了异卵孪生间活体肾移植和表亲间活体肾移植, 2 例患者均健康存活 10 余年^[1]。20 世纪 60 年代中期, Hamburger 和 Dausset 开展了供受者间的组织配型, 显著降低了超急性排异的发生率, 加上硫唑嘌呤在临床应用上的推广, 肾移植手术逐渐得以广泛应用^[2]。20 世纪 90 年代以后, 随着淋巴细胞免疫球蛋白制剂的普及, 以及脾切除术抑制排斥等方法的使用, 患者及移植肾的 8 年存活率明显提高。经过一个多世纪的探索和发展, 目前肾移植已在世界各地成功开展并普及。

由于等待肾移植的患者数量不断增加, 而供体器官缺乏, 使得相当多的患者只能依靠长期透析来维持生命。据美国器官分享联合网 (UNOS) 统计资料可知, 从 2000 ~ 2010 年底, 在 UNOS 上注册等待接受肾移植的患者数量从 50000 人左右上升至接近 100000 人, 且上升势头呈逐年加速趋势。

在供体选择上, 活体供肾在延续了 20 世纪 90 年代的增长后, 近些年数量逐渐稳定, 由于肾移植总量需求增加, 尸体供肾依然是肾移植的重要器官来

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2008BAI60B01)

作者单位: 100020 北京协和医学院/中国医学科学院医学信息研究所

通讯作者: 池慧, 电子信箱: chi. hui@imicams. ac. cn

源。在欧美国家,尸体肾移植所占比例依然较高,据美国器官分享联合网(UNOS)统计资料可知,1999~2008 年美国尸体肾移植数量从 8043 例上升至 10551 例,而活体肾移植数量在 2004 年上升至最高峰超过 6600 例后近些年来基本维持在 6000 例左右。

2. 国内肾移植概述:我国于 20 世纪 50 年代起开展了肾移植动物实验,20 世纪 70 年代肾移植在全国正式展开,1960 年吴阶平院士率先施行第 1 例人体肾移植。到 20 世纪 70 年代末,肾移植作为治疗慢性肾衰竭、尿毒症的有效方法在我国大城市逐渐推广。在 1972 年 12 月,广州中山医学院首次开展我国活体亲属供肾移植。但直到 20 世纪 90 年代,随着外科技术的进步和新型免疫抑制剂的应用,肾脏移植才进入了飞跃发展时期。至 1997 年底,上海长征医院、北京友谊医院、广州南方医院、广州中山医院以及武汉同济医院等 5 家单位肾移植数已超过 1000 例次。而我国首例自体肾移植手术也于 2002 年 3 月在解放军广州军区武汉总医院完成。

目前,我国慢性肾衰竭导致尿毒症的发病率约为 90~100 人/百万人口,小儿 CRF 的年平均人数增长达 13.67%。2002 年,全国年内肾移植总数超过 5000 例。至 2009 年底,除台湾省外,我国 160 个医疗单位共完成肾移植近 10 万余例次^[2,3]。但近 5 年以来,全国每年所能提供的肾脏约 4000~5000 只,且主要是尸体供肾,在可预见的未来所能获取的肾脏还可能减少,因此,每年可供移植的肾脏还远不能满足全国百万余尿毒症患者的需要。但是随着“器官移植法”、“脑死亡”等立法的完善,相信这些问题将会逐渐解决。

二、肾移植关注重点

2000 年以来国际肾移植研究的热点与 20 世纪 90 年代基本一致。在肾移植各个环节存在多种因素影响肾移植的长期存活,为保证肾移植效果,研究者的关注环节涵盖肾移植整个流程,特别是关注免疫抑制剂和干扰素等药物的疗效和不良反应,积极开展免疫移植剂的个体化应用研究预防和改善术后并发症。主要关注重点包括移植手术方法、免疫抑制和移植后并发症的预防等方面。

1. 移植手术方法:目前,肾移植手术已标准化,即移植于髂窝部,将供肾动脉与受者髂窝内动脉端端吻合,移植肾静脉与受者髂外或髂总静脉端侧吻合,输尿管直接种植于膀胱。供肾种植分 3 个步骤:①移植部位的选择与暴露;②移植肾血管重建;③尿路重建。

而活体供体的手术方式,确保供体的安全是目前最重要的原则,不能为追求用新技术,在没把握的情况下选择自己不熟悉的手术方式^[4]。Connie 等^[5]比较了开放、手辅助腹腔镜和单纯腹腔镜 3 种取肾手术方式,开放取肾术的各种并发症均显著低于腹腔镜手术方式。邱江等^[6]认为,经腹开放手术方式已无必要,而经腹膜后开放和腹腔镜的选择,应根据术前影像学检查、供者经济情况,术者熟练程度综合考虑。

目前广泛接受的观点认为,腹腔镜供肾摘取术比传统开放手术具有明显的优越性,但在某些情况下,开放手术仍不能完全被取代。腹腔镜手术有创伤少、术后恢复快,供者心理影响较小的优点,但手术技巧要求高、费用昂贵、手术时间和供肾热缺血时间较长,而且存在一定的严重并发症。开放性手术仍然具备手术时间短、费用低廉、热缺血时间短、安全性较高的优点,尤其在有肾血管解剖变异时。此外,目前有报道小切口供肾摘取术使开放手术的手术切口大幅度减小,与腹腔镜手术相差已不大。因此,开放性手术仍有一定的适应证,在供肾为双支或多支副肾动脉时优势更为明显(分离和切取时)。

2. 免疫抑制剂的应用:免疫抑制药物抑制排斥反应、促进移植物存活,但同时也会导致受者和移植物的毒性损伤,影响受者和移植物的存活。它的每一个新进展都推动了肾移植的发展。通过 20 多年来研究的经验积累,人们认为最佳的免疫抑制剂至少应达到 3 个目标:①选择性:即药物只抑制 T 细胞和 B 细胞的同种免疫反应;②协同性:即治疗方案中的每种药物以超附加的模式发挥作用;③特异性:即诱导受者特异性的对移植物的耐受。但是,当前临床应用的免疫抑制剂只是部分地满足这些目标,常用的免疫抑制剂为硫唑嘌呤、环孢素 A、霉酚酸酯、他克莫司等化学免疫抑制剂、生物制剂类免疫抑制剂。

自钙调素抑制剂(CNI)类药物应用以来,其稳定、可靠的抗排斥作用得到普遍认可,肖序仁等^[7]就通过临床得出以 CNI 为基础的三联药物治疗方案改善了肾移植受者和移植物的存活。但亦不能否认长期应用 CNI 所造成的肝肾毒性是几乎在所有应用 CNI 患者可观察到的表现。新型的免疫抑制剂如抗淋巴细胞药物 mTOR 抑制剂西罗莫司,其突出的特点是很少肾毒性,具有抗增殖和抗肿瘤作用,其应用给器官移植受者提供了替换 CNI 药物的机会,因而成为近年来的临床研究热点^[8,9]。徐志强等^[10]对肾移植术后以口服 CNI 为主要免疫抑制剂的患者,进行

西罗莫司的转换治疗,发现因慢性移植肾肾病进行药物转换的受者,转换后肾功能改善;其他转换后移植后肝损害及高血糖也有所改善,因此认为西罗莫司在转换治疗时疗效优于钙调磷酸酶抑制剂。值得一提的是,近年来随着无肾毒性的新型免疫抑制剂雷帕霉素和抗 CD25 单抗开始进入临床应用,人们期望能使排斥反应进一步降低,在临床实践中必须注意防止免疫不足和免疫过度,应根据不同个体的实际情况,充分发挥免疫抑制剂的功效,并最大程度地减少不良反应^[11]。也有学者认为这些新型免疫抑制剂的出现虽使肾移植术后的长期存活成为可能,但在使用新型免疫抑制方案时应着重减少不良反应而不是单纯降低排斥反应发生率^[12]。

目前国内在实际应用上,肾移植排斥反应对免疫抑制剂的选择仍然相对稳定,主要是 CsA、AZP、皮质类固醇激素、多克隆抗体和单克隆抗体等,且多采用联合治疗的方案,主要是因为每种免疫抑制剂都具有 3 种与剂量有关的作用,即治疗作用、非免疫的毒性作用和免疫缺陷性的毒性作用,只有联合用药,才能在最小的毒性下发挥最大的免疫抑制作用。

而肾移植免疫抑制剂联合用药也从最初的激素和硫唑嘌呤二联免疫抑制治疗方案,到之后的激素、硫唑嘌呤和环孢素 A (CSA) 的旧三联免疫抑制疗法,再到激素、MMA、和 CSA /FK506 的新三联抑制方案不断发展。但要根据不同个体对不同的免疫抑制剂耐受情况、经济承受能力等来选择不同的药物组合,齐隽、闵志廉等研究发现,使用不同免疫抑制用药方案,术后 6 个月内急性排斥反应的发生率分别为:CsA + Aza + Pred 方案 23.2%;CsA + MMF + Pred 方案 16.7%;FK506 + Aza (MMF) + Pred 方案 15.4%,两两比较,以 CsA 为基础的二三联免疫抑制方案中,使用 MMF 组合的急性排斥反应发生率显著低于使用 Aza 组合者,使用 CsA + MMF + Pred 和 FK506 + Aza (MMF) + Pred 方案的移植肾 1 年存活率分别为 92.6% 和 92.8%,明显高于 CsA + Aza + Pred 方案的 82.5%。表明使用 MMF 和 FK506 有利于移植肾的长期存活。

3. 并发症的预防:虽然目前外科手术技术不断提高并且新型高效的免疫抑制剂也在广泛应用,使得肾移植术后并发症大为减少,但与一般外科手术相比,肾移植受者由于存在不同程度的器官功能受损和代谢紊乱,并长期使用免疫抑制剂,因此肾移植术后并发症仍较多。目前,肾移植并发症按时间划分可分为

早期并发症、中远期并发症;按系统划分可分为心血管系统并发症(如血管并发症等)、泌尿系统并发症(如尿路并发症)等。其中轻者可影响患者的生活质量和移植肾的功能,重者可威胁患者的生命。因此如何预防并发症的发生成为人们关注的重点,国内外专家也都开展了相应的研究,下面主要介绍几种常见的并发症的预防。(1)急性肾小管坏死(ATN):聂峰等^[13]认为急性肾小管坏死(ATN)是肾移植后常见的并发症之一,严重影响移植肾和受者的长期存活率。在早期相关研究的基础上,如 Morel 等研究证实 GSH 有利于改善和恢复近端肾小管的重吸收功能和远端肾小管的浓缩功能。在临床上采用含 GSH 的灌洗液灌洗供肾,在术后也让受者使用 GSH,以此来防止 ATN 取得了较好的效果。(2)尿路并发症:尿路并发症作为肾移植后常见外科并发症之一主要包括尿瘘、输尿管梗阻、输尿管反流、尿路感染等,处理不当可危及移植肾存活甚至患者生命^[14]。其原因与尿路重建方式的选择及手术技巧、供肾输尿管血供情况等有关。Butlerworth PC 等研究发现提高移植的精细程度、保护输尿管末端良好血供是预防肾移植后尿路并发症的关键,但要涉及到取肾、修肾和移植整个过程。而关于移植中放置输尿管支架管,能否降低该并发症的发生率,聂志林等^[15]在总结各学者观点的基础上认为放置输尿管支架管可降低移植后早期输尿管梗阻的概率,虽容易并发尿路感染,但只要护理得当、拔除及时,仍主张常规放置。(3)淋巴系统并发症:淋巴系统并发症主要包括淋巴囊肿和淋巴漏,部分患者会出现鞘膜积液与阴囊水肿^[16]。导致术后可能形成淋巴漏或淋巴囊肿的原因主要有操作粗暴,分离广泛且结扎淋巴管不彻底、仔细,或只用电凝等^[17]。对于肾移植术后伤口淋巴漏,需要保持引流通畅,引流管拔除时间不宜过早。对于术后发生长时间伤口淋巴漏以及出现症状性淋巴囊肿的患者,则需要及时处理,以防止对患者和移植肾造成损害。(4)肺部感染:肾移植术后肺部感染的病原体诊断困难,且病情进展快,预后差。朱有华等^[18]认为早期诊治,果断减少或停用免疫抑制剂用量,及时给予足量、广谱抗生素,加强营养对症支持治疗是救治成功的关键。陈江华^[19]认为肾移植术后半年内是重症肺部感染的敏感时期,个体化免疫抑制方案联合抗病毒用药可降低肺部感染的发生率。虽然肺部感染的早期症状多不典型,但是血象增高、疲乏、轻微活动后气喘等可视为感染的重要先兆,适当减少 MMF 用量可减少肺部感染

的机会,肺部 CT 平扫有助于肺部感染的早期诊断。

三、肾移植的技术趋势

由于供体器官的短缺使人们开始积极探索异种移植。随着外科技术(血管吻合技术)、组织器官低温保存等技术的进步及免疫抑制药物(特别是环孢素)控制排斥反应的成功,肾移植最有前景的方向转移到了器官克隆及组织工程方面,这两种技术可以从根本上解决肾移植中面临的供体短缺以及肾移植组织配型困难,也减少了术后免疫抑制剂的不良后果。

1. 异种肾移植的研究:由于肾源的严重缺乏使异种肾移植具有非常广阔的应用前景,成为目前克服人类肾源不足的途径之一。虽然异种移植在实际应用方面仍面临很多问题如生理功能不相容及各种排斥反应等,但仍可能依靠分子生物学和免疫学的飞速发展加以克服。目前各国学者都纷纷投入到这方面的研究中,其中猪是研究的主要目标。以色列科学家 DekeI 等^[20]使用猪的胎肾组织块种植裸鼠体内,诱导形成了有功能的猪肾脏。另外异种移植关注的问题还包括:原本只能在动物间传播的病毒经由患者存在在人群间传播危险;被种植动物肾脏后的患者由于器官种属问题产生较大精神压力。

2. 非血管化组织的异种移植:与血管化组织移植相比较,非血管化组织移植能够由猪移植到灵长类动物而不引起超急性或急性血管性排斥反应。例如猪的胰岛能够被移植到人类,同样猪的神经也能够被移植。新动物实验表明,胚胎肾移植后可以成长发育为有排泄功能的肾脏,而大部分血管来源于受体。而近些年来在后肾移植方面的研究表明,后肾可以被成功移植到许多部位包括鸟的绒毛膜尿囊的隔膜下、眼睛的前房、肾脏的包膜下^[21]。

3. 器官克隆及组织工程在肾移植中的应用:正常组织器官的发育是由胚胎干细胞分化成组织多能干细胞,进而形成组织器官的。利用人体胚胎干细胞克隆出与患者相同的肾脏是最理想的供体,可以解决肾脏移植中排异反映和供肾不足。目前,国内一些实验室正在探索如何在体外模拟肾脏胚胎发育过程,期望获得人类胚胎干细胞体外诱导分化的内外干预因素及其作用机制,从而为肾脏体外克隆提供理论依据^[22]。

组织工程学是一门新兴的交叉学科,它将体外培养扩增的、具有特定生物学功能的种子细胞与可降解生物材料相结合形成细胞-材料复合物,再把复合物植入病损的器官部位,随着生物材料逐渐被降解吸

收,细胞形成新的相应组织和器官^[23]。目前组织工程学的关键技术尚待突破:寻找可靠细胞来源;获得符合需要的生物材料;解决大体积组织或器官的血运问题;构建体外培养系统。虽然目前组织工程学在肾移植领域尚处于基础研究阶段,但如能获得成功,将具有广泛的应用前景。

综上所述,肾移植技术是解决终末期肾病患者的最重要治疗方案。目前我国在肾移植临床应用上仍存在诸多障碍,如何正确使用移植手术方法、减轻免疫抑制剂不良反应、加强肾移植术后并发症的预防等成为肾移植的主要问题。随着异种器官移植、干细胞和组织工程学等领域研究的深入,肾移植技术发展正面临新的发展契机。潜在的新方法不仅可以解决供肾短缺矛盾,还可以提高肾移植的长期存活率。相信随着技术发展,我国肾移植在数量和质量上定会有长足进步。

参考文献

- 1 金昊,昌盛. 亲属活体肾移植的发展和现状[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(5): 318-320
- 2 刘荣耀,王东文. 肾移植:过去、现在、未来[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2008, 6(1): 15-17
- 3 朱有华,石炳毅. 肾脏移植手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:7-11
- 4 朱同玉. 亲属活体肾移植中应注意的几个问题[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(1): 49-50
- 5 Connie LD, Francis LD. Living-donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(7):2098-2110
- 6 邱江,李军,陈立中,等. 亲属肾移植供者 66 例术前评价及手术方式分析[J]. 中国组织工程研究与临床健康, 2009, 13(44): 8667-8670
- 7 肖序仁,敖建华,卢锦山. 不同免疫抑制方案对肾移植受者和移植肾存活的影响[J]. 中华移植杂志, 2009, 3(2): 97-103
- 8 Chatel MA, Larkin DF. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(2):179-184
- 9 Campistol JM. Minimizing the risk of cancer in transplant patients[J]. G Ital Nefrol, 2010, 27(50):81-85
- 10 徐志强,万有贵,陈博,等. 西罗莫司在肾移植受者中的转换治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(5):810-812
- 11 Korean OAG, Samia AE, Shadia AAD, et al. Compliance of kidney transplant patients to the recommended lifestyle behaviours: single centre experience[J]. Int J Nurs Practice, 2008, 14(5): 398-407
- 12 邹本警,王赞滔,张永利,等. 免疫抑制剂在肾移植中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37):5829-5832
- 13 聂峰,孙煦勇,李壮江,等. 应用还原型谷胱甘肽预防肾移植后急性肾小管坏死[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(9):566-567
- 14 Praz V, Leisinger HJ, Pascual M. Urological complications in renal

- transplantation from cadaveric donor grafts; a retrospective analysis of 20 years[J]. *Urol Int*, 2005, 75: 144 – 149
- 15 聂志林, 李黔生. 肾移植后的尿路并发症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(31): 6097 – 6010
- 16 Zietek Z, Sulikowski T, Tejchman K. Lymphocele after kidney transplantation[J]. *Respir Care Clin of north Am*, 2007, 39(9): 2744 – 2747
- 17 Adani GL, Baccarani U, Risaliti A. Treatment of recurrent symptomatic lymphocele after kidney transplantation with intraperitoneal Tonckhoff catheter[J]. *Urology*, 2007, 70(4)
- 18 朱有华, 闵志廉, 姚亚成, 等. 肾移植患者重症肺部感染的诊断与救治[J]. 中华器官移植杂志, 2001(1): 14 – 16
- 19 陈江华. 应重视肾移植术后早期肺部感染的预防[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008(1): 45 – 46
- 20 Dekel B, Burakova T, Arditti FD, *et al*. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation[J]. *Nat Med*, 2002, 9(1): 53 – 60
- 21 刘荣耀, 王东文. 肾移植研究的新进展[J]. 国外医学移植与血液净化分册, 2005, 3(1): 23 – 25
- 22 张元芳, 王翔. 21 世纪中国器官移植的发展与思考[J]. 上海医学, 2004, 27(11): 791 – 795
- 23 Goldstein SA. Tissue Engineering[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 9(6): 183 – 192
- (收稿: 2011 – 06 – 04)
(修回: 2011 – 06 – 23)

内皮祖细胞研究进展

郑 睿 姚建民

随着人们生活水平的不断提高, 冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率正逐年提高, 其已经转变成为目前严重危害人类健康的三大主要疾病之一。目前的主要治疗方法有内科药物治疗、经皮冠脉支架置入术(PCI)、激光心肌再血管化、冠状动脉旁路移植术(CABG)。尽管近期发现的新生鼠心肌细胞可以完全再生^[1]的研究结果一定程度上打破了以往认为的心肌细胞是一种终末分化细胞、缺乏再生能力的观点, 但是对于成人来说, 上述旧观点依然成立, 一旦发生不可逆的大量缺血性坏死, 势必导致相应区域的心肌细胞被纤维结缔组织所替代, 从而导致心功能的降低。冠状动脉血供的重建是治疗心肌梗死最有效和最根本的方式, 但是, 面对患者中病变较重、远端血管完全闭塞、血管纤细的情况, 上述治疗方式所能提供的血运重建效果明显不足。因此, 为了缩小心肌梗死发生后的梗死面积, 更加有效地重建缺血心肌的血供, 近年来逐渐开展的细胞移植技术为我们展现出了一片治疗方式的新天地。因此, 关于探索更进一步改善心肌梗死患者预后的治疗方式已经成为目前极为迫切的问题。

一、内皮祖细胞的基础研究现状

以往, 血管生成(vasculogenesis)是指中胚层源

性的前体细胞原位分化为成血管细胞(angioblast), 继而分化为内皮细胞形成原始毛细血管网; 而血管新生(angiogenesis)被定义为, 机体或组织受胚胎发育过程或出生后血流增加的需要而从已存的血管以一种出芽的方式发生的毛细血管分支。在内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)被发现以前, 血管生成普遍被认为只存在于早起胚胎的发生过程中。但自从 1997 年 Asahara^[2]报道了一组异源性的骨髓源性 CD34⁺ 细胞可以分化为内皮细胞(endothelial cell, EC)后, 出生后血管生成的存在便被证实以及广泛的接受了。之前, 细胞因子的应用已经被证实能够增强组织的新生血管(neoangiogenesis)的生成^[3], 但是, 考虑到存在于循环血中的 EPC 数量非常稀少, 而这一问题可能已经限制了细胞因子应用, 因此, 一系列基于 EPC 的血管生成功能的动物或临床实验已经展开, 目前在再生医学领域已经初步证实了其潜在的治疗效果^[4]。

在 Asahara 的发现后不久, Shi^[5]报道了一种与前者发现的 EPC 具有相似功能的细胞群, 他们有着相似的抗原决定簇, 但是两者的形态及增殖却有着明显的不同。这前后的两种细胞日后被分别称为早期 EPC(early EPC)和晚期 EPC(late EPC)^[6]。相继的报道, 虽然冠以内皮集落形成细胞(endothelial colony-forming cell, CFU-EC)和内皮细胞集落形成单位(endothelial cell colony-forming unit, ECFC)的称呼, 但实质上也更进一步的支持了有关于 EPC 的这一分类^[7]。

基金项目: 首都医学科学发展基金重点资助项目(2009 – 2049)

作者单位: 100700 中国人民解放军北京军区总医院心肺中心一

区

通讯作者: 姚建民, 电子信箱: jimiao@vip.sina.com