

实验研究

中西医结合治疗家兔同种肾移植排斥反应的初步观察报告

北京医学院第三附属医院成形外科研究室 朱洪荫 王雪圃 孙玉良 刘燕

二十世纪六十年代以来,由于组织相容性抗原的发现及检查方法的确立,以及免疫抑制剂的应用,临床器官移植的发展异常迅速,但是由于这些抑制免疫的药物皆非专一地、特异地作用于移植所激发的免疫反应,因而长期应用这些药物会导致机体抗感染能力、抗肿瘤能力降低,而发生严重的并发症,甚至危及移植患者的生命。至于移植术后移植物中出现的慢性排斥,更是没有有效的治疗方法。所以,筛选既能抑制免疫排斥反应而又没有重大副作用的新的免疫抑制药物,或是能减少免疫抑制药物的使用剂量而能收到较好的治疗效果的某些药物或疗法的综合应用,对临床器官移植有重要意义。

器官移植术后,由于抗原-抗体反应,免疫复合物形成,激活补体系统,血管壁通透性增高,凝血机制活跃,导致一系列血管及血运损害——移植体内水肿、充血、出血、血管痉挛血流受阻、血栓形成等。这些损害与祖国医学瘀血症的论述颇相吻合。应用活血化瘀疗法治疗瘀血症已有几千年之实践经验,绝大多数中草药在发挥疗效的同时很少有严重副作用。因此,我们认为从中草药中筛选能改善移植排斥反应的治疗药物应是可期待的有意义的研究工作。

实验方法

(一) 移植模型的制作:

我们选用市售3公斤左右的杂系家兔,按同毛色、同性别组成供受体,行同种肾移植术。应用显微外科技术将移植肾的肾动脉、静脉与受体的股动脉、静脉行端端吻合术,输尿管经侧腹壁与受体膀胱行直接吻合或隧道吻合。行肾移植术的同时摘除自体左肾,右肾于术后1到3周内摘除。

(二) 药物:

中药为我室自行配制的以活血化瘀药为主,佐以清热解毒药组成的移植Ⅲ号。其处方为:当归15克,赤芍10克,川芎15克,桃仁10克,红花15克,丹参15克,益母草30克,银花30克,白茅根30克,板

蓝根30克,紫花地丁30克,秦艽15克,黄芪30克,附子10克,熟地10克。每剂煎为20毫升。

西药为临床最常用的硫唑嘌呤和强的松。

(三) 实验分组:

将已作肾移植术的家兔分为三个大组,不给药对照组、西药对照组和中西药治疗组。西药对照组按给药剂量或给药次数不同又分为三个小组。Ⅰ组:硫唑嘌呤、强的松各20毫克,每日2次;Ⅱ组:硫唑嘌呤、强的松各20毫克,每日1次;Ⅲ组:硫唑嘌呤、强的松各15毫克,每日2次。

中西药治疗组除均给予移植Ⅲ号20毫升,每日2次外,亦分为三个小组。Ⅰ组:自移植术后给予硫唑嘌呤、强的松各15毫克,每日2次,7~10天后每日递减5毫克,减完为止;Ⅱ组:硫唑嘌呤、强的松各15毫克,于移植术后第2、7、14、21天时投予;Ⅲ组,待出现排斥反应时连续给予硫唑嘌呤、强的松各15毫克,每日2次,共3天,必要时再给。

(四) 病理检查:

动物死亡后行尸检,移植的肾及其他肉眼观察不正常的器官均取标本行病理学检查。存活较长的动物,定期自移植肾取活体组织标本,行病理学观察。本实验将移植肾的急性排斥反应按下述标准分为四级。无排斥反应(-):移植肾呈正常组织结构,间质无细胞浸润及水肿;轻度排斥反应(+):移植肾的肾小球或血管周围有少数单核细胞呈灶性浸润,间质水肿不明显;中度排斥反应(++):移植肾间质中单核细胞为灶性浸润,浸润的细胞较多,致有的浸润灶之间发生连接,水肿明显;高度排斥反应(+++):单核细胞在间质中呈弥散性浸润,或细胞浸润虽然仍为灶性,但由于浸润的细胞数量多,多数浸润灶连接在一起呈片状,水肿极为显著。

实验结果

(一) 一般观察:

1. 不给药对照组,该组家兔于移植术后6~8天

即出现中度及重度的排斥病变, 12只家兔于术后 8.08 ± 2.64 天(均值 $\pm$ 标准差, 下同)死亡, 10只家兔死于急性排斥, 1只死于肺炎, 1只死于出血性败血症和肺、肠壁出血。

2. 西药对照组: 该组23只家兔不论给药剂量及给药次数不同均死于感染并发症, 死于出血性败血症共19只(82.6%), 其他死于肺炎、肠梗阻。病理检查并可见到肺、肠壁出血以及肺水肿、脾肿大等。但死亡时移植肾只呈轻度排斥反应病理改变, 表明硫唑嘌呤、强的松等免疫抑制药物有强大的免疫抑制作用, 但亦有严重的副作用, 如因感染而死亡。I、II、III组家兔术后存活时间分别为 8.55 ± 2.38 天(11只)、 7.25 ± 1.5 天(4只)和 10.75 ± 4.37 天(8只)。

3. 中西药治疗组: 本组家兔由于加用的硫唑嘌呤、强的松的剂量较小, 在全部45只家兔中, 死于出血性败血症家兔仅7只(15.6%), 比西药对照组出血性败血症发生率有明显下降, 其死因主要有肺炎、肝炎、肝病、肾及肾周围感染等, 因技术操作失误而将药物误吸入肺而死亡有6只, 另死于急性排斥和慢性排斥各1只。中西药治疗组I、II、III组家兔存活时间分别为 11.63 ± 7.82 天(19只)、 10.13 ± 6.28 天(15只)和 19 ± 34.16 天(11只), 生存时间有延长的趋向。

(二) 病理观察:

从附表可以看出, 不给药对照组绝大多数家兔出现严重排斥反应, 中度(++)及重度(+++)占11/12只(91.7%); 西药对照组家兔出现的排斥反应较轻, 中度(++)及重度(+++)排斥反应仅占7/23只(30.4%), 但均以严重感染而死亡; 中西药治疗组家兔出现的排斥反应亦较轻, 中度(++)及重度(+++)排斥反应仅为14/45只(31.1%), 死于急性排斥和严重感染亦较少。但有一个现象值得注意, 该组动物移植术后存活时间超过一个月者, 在移植肾中皆有慢性排斥反应的表现。

讨 论

从附表可以看出, 西药对照组与中西药治疗组对移植排斥反应皆有明显疗效, 虽然移植植物中排斥反应程度两组差别不显著, 但从动物的存活时间来看, 中西药治疗组有延长的趋向。说明西药免疫抑制剂副作用确实比较严重, 致实验动物基本早期死于感染并发症; 而活血化瘀药为主的移植III号与临床常用的硫唑嘌呤、强的松联合应用, 可以减少副作用严重的免疫抑制药物的用量, 而能更好地收到治疗移植排斥

附表 各组家兔排斥反应程度情况

分 组		总动物 数	排斥反应程度			
			无(-)	轻度 (+)	中度 (++)	高度 (+++)
不给药对照组		12	1		2	9
西药对照组	I 组	11	2	7	1	1
	II 组	4	1	2	1	
	III 组	8	1	3	3	1
中西药治疗组	I 组	19	4	9	5	1
	II 组	15		9	4	2
	III 组	11	2	7	1	1

反应的效果。

近年来对活血化瘀药物的作用机理进行研究, 提出以下几方面的作用: (1) 改善微循环使停滞的血流加速, 减轻细胞聚集, 如川芎、红花、丹参、当归、莪术等。(2) 调整血管壁通透性的紊乱, 如当归、红花、赤芍、桃仁等。(3) 防止或减轻血栓形成, 抑制血小板聚集, 如当归、赤芍、鸡血藤、川芎等; 促进纤维蛋白溶解, 如川芎、赤芍、红花等; 降低血浆粘度, 使红细胞解聚, 如大黄、丹参、红花、赤芍等。(4) 扩张血管, 如川芎、毛冬青、赤芍、牛膝、水蛭等。

在抑制机体免疫的研究方面, 严宣佐等报告* 用益母草、当归、赤芍、桃仁、红花、制大黄和甘草组成方剂, 在小鼠实验有明显地抑制形成抗体的细胞(溶血空斑试验)和血凝抗体的效能。赤芍、红花、川芎、当归等有抑制瘤细胞增殖的作用, 是否能抑制致敏的淋巴细胞分化增殖还有待研究。活血化瘀药对一些自身免疫疾患, 如红斑狼疮、硬皮病等, 有一定疗效。从目前对自身免疫疾病的发病机制来推测, 活血化瘀药有可能加强T抑制细胞的作用。

中西药治疗组的观察结果表明: II、III组所用的免疫抑制药物要比西药对照组少得多, 但移植植物中表现的排斥反应程度两组相差并不显著; III组在移植术后单独用中药移植III号阶段, 移植植物中仍有急性排斥反应出现, 必须加用西药免疫抑制剂; 中西药治疗后移植植物有慢性排斥反应进行性发展。从以上结果分析我们认为: 移植III号在治疗移植物的排斥反应中有一定的抑制免疫排斥反应的作用, 但不够有力; 其作用主要在于治疗排斥反应所导致的一系列血运损害, 改善移植植物功能, 使动物存活期延长。

* 严宣佐等: 活血化瘀中药对小白鼠体液免疫影响的初步报告, 中医杂志 (9): 61, 1979。