

加强我国器官移植的基础研究

To Strengthen the Basic Research of China's Organ Transplantation

谢蜀生

(北京医科大学免疫学系,教授、博士生导师

北京 100083)

器官移植是20世纪医学最重大的成就之一。由于梅达沃(Medawar)等人先驱性的工作,揭示了器官移植排斥的免疫学本质,采取了HLA组织配型和免疫抑制药物的应用,有效地提高了移植器官的成活率。1990年诺贝尔医学奖授予肾移植和骨髓移植的开创者穆拉伊(Murray)和托马斯(Thomas),标志着器官移植作为一种临床治疗方法已经成熟。目前组织器官移植已成为血液病,以及心、肺、肾、肝等重要器官功能衰竭的重要治疗手段。可以预料,随着移植排斥问题的彻底解决,器官移植在重大疾病的治疗上,必将起到越来越重要的作用。

目前临床器官移植存在的主要问题是:(1)由于组织相容性抗原的多态性,随机个体间HLA完全相同的情况极其罕见,严重限制了供体器官的来源;(2)为防止移植排斥,患者需终生应用免疫抑制药,增加了各种微生物感染和肿瘤的发病率,昂贵的药费也给患者和社会带来沉重负担;(3)随着器官移植的成功开展,供体器官短缺的问题更突出。据报道,目前在需要进行心脏移植的患者中,有50%的病人在等待合适的供体心脏的过程中死亡。解决此问题的关键,从本质上讲,仍是移植物的免疫排斥问题。因此研究同种(Allo)和异种(Xeno)移植排斥机理,有效地防止移植排斥的发生,是当前器官移植学研究的主要课题,也是当代生物医学研究的前沿领域之一。这方面的研究近年来都取得了许多令人瞩目的进展。

一、同种移植的基础研究的现状和问题

同种移植是当前器官移植的主流。经过近半个多世纪的探索,对同种器官移植排斥机理的基础研究已经相当深入,为解决HLA多态性和免疫抑制方法存在的问题,目前同种移植基础研究的重点已转向移植耐受的研究。所谓移植耐受就是通过诱导免疫耐受的方法,使器官移植的受体(患者)对供体的器官产生特异的免疫无反应性,这样就可以不用

HLA配型,也无须应用免疫抑制药物,而使移植的器官能长期存活。长期以来,这种用免疫耐受的方法克服移植排斥一直是免疫学家和临床学家不懈追求的目标。自50年代早期梅达沃等人用胚胎期注射抗原的方法成功地诱导了同种异体移植耐受以来,免疫耐受的研究经历了以下重要的阶段。

1. 对胚胎期或新生期B淋巴细胞耐受的研究

80年代中期以前,免疫耐受的研究主要集中在在这个方面,其间虽然也发现了成年动物高、低带耐受现象,但其思想框架仍未脱离比内(Burnet)和梅达沃的范围。因此这些研究虽然在揭示免疫耐受产生的机理方面作了许多基础性的工作,但对机体免疫耐受的本质的认识还很不深入,其应用前景也很不明确。

2. 对成年动物T细胞耐受的研究

80年代中期,T细胞克隆的建立及T细胞抗原受体结构本质的阐明,大大促进了对T细胞耐受的研究。此后,T细胞耐受的研究逐渐成为免疫耐受研究的主流。这是免疫耐受研究中的一个重大转折,因为从理论上讲,T细胞是执行免疫功能和调节免疫应答的关键细胞;从实践上看,器官移植排斥及许多自身免疫病的发病机理主要都是T细胞介导的免疫应答。因此,T细胞免疫耐受的研究,不但具有重要的理论意义,而且具有更明确的应用前景。在这个时期T细胞免疫耐受研究的一个重要进展,是阐明了胸腺和骨髓是自身反应淋巴细胞克隆排除的主要场所。胸腺内处于发育不成熟阶段的胸腺细胞,对免疫耐受诱导敏感,此时如识别胞腺基质细胞上的自身MHC与自身肽的复合物,就会通过凋亡机制而被排除,从而导致耐受。目前对骨髓中发生的选择过程尚知之甚少。这些发生在骨髓和胸腺中的克隆排除导致的耐受称为中枢耐受(Central Tolerance)。

3. 胸腺外T细胞免疫耐受的研究

90年代以来,免疫耐受的研究证明,自身反应T细胞在胸腺内排除是不完全的,在成熟淋巴细胞中存在着自身反应的T细胞,但处于功能灭活状态。这一发现表明,机体内存在着胸腺外耐受途径,即不但成年动

物发育中的淋巴细胞可以产生免疫耐受,而且成熟的淋巴细胞也可以产生耐受,称之为外周耐受(Peripheral Tolerance)。中枢耐受与外周耐受理论的建立为用人工的方法,在成年动物(包括人类)体上诱导对特异抗原的免疫耐受奠定了理论基础。成年动物免疫耐受的诱导具有重要意义。因为如果淋巴细胞的免疫耐受只能在胚胎期或新生期诱导,那么其实际应用前景必然是十分有限的。

上述研究的进展,使器官移植耐受的研究发展成了一个具有重大临床应用潜力的基础性研究领域,90年代以来移植耐受的研究已进入了一个快速发展的时期,在实验动物(主要是鼠类)的研究中,在不用免疫抑制药的情况下,已成功地用诱导免疫耐受的方法获得了多种移植器官,如心、肝、肾、胸腺、皮肤、骨髓等的长期存活,为临床用诱导免疫耐受的方法避免器官移植排斥,展示了光辉的前景。

1993年斯塔特尔(Starzl)等报告,一组44位分别已存活11~23年的肝移植患者,其中6人分别在术后5~13年后开始停用免疫抑制药,嵌合体检查均为阳性,分别在断药后1~11年中均没有发生排斥现象;另一组10位长期存活的肝移植患者中,5位已分别停药长达3~30年之久,均为嵌合体阳性,也均无排斥现象发生。这些结果表明,即使在目前临床常规的处理条件下,一些器官移植患者实际上已经达到了移植耐受的状态,只是目前还没有一个过硬的停药指标,无人敢承担移植器官被排斥的风险。但是有充分的理由相信,通过深入研究,临床器官移植耐受的成功应用,一定会在不远的将来,完成从必然王国向自由王国的转变。

目前移植耐受研究的主要目标是探索适合临床应用的诱导免疫耐受的方法,以获得HLA组织配型不同个体之间移植器官的长期存活。这是同种器官移植基础研究彻底解决移植排斥的最后的进军。器官移植学和移植免疫学的这一历史特点已引起各国免疫学家和临床医学家的高度重视,第15届(1994年)和第16届(1996年)国际器官移植大会都提出加强移植耐受的研究,并认为本世纪末和下世纪初的10年间,将是移植耐受的研究获得突破的关键时期。可以预料,在不久的将来,用诱导免疫耐受的方法防止器官移植排斥和治疗自身免疫病将会成为现实。移植耐受在临床的成功应用将大大降低医疗费用,避免免疫抑制药物应用的毒副作用,并在相当大程度上缓解供体器官短缺的问题。它具有重大的社会、经济效益,值得我们高度重视。

二、异种器官移植基础研究的现状与问题

同种供体器官短缺使异种移植的研究在80年

代末兴起,到90年代初期已形成一个热潮。在这个时期,异种移植研究的主要进展是,通过实验研究对异种排斥的免疫学机理有了更多的认识。异种移植排斥的机理较同种移植复杂得多,超急排斥(Hyperacute Rejection, HAR)就是异种移植需要克服的第一个种属屏障。大多数不同种属的动物的体内存在着针对异种器官的天然抗体,因此异种器官植入后(如猪心脏→人体),将立即被受体血液中的天然抗体所识别,通过活化补体,导致植入的移植器官在几小时内就被排斥。目前针对超急性排斥的策略是培育转基因动物(如猪),例如将人的衰变加速因子(DAF)的基因通过转基因技术使之在猪的心脏中表达,由于DAF可以阻止人补体的活化,因而可以使植入人体的异种猪心脏避免超急排斥的发生。目前这种转基因猪已经培育成功,并在动物实验中显示出确有防止超急排斥的效果。看来通过转基因技术防止超急排斥的策略是可行的,但是这仍不能完全解决异种排斥的问题。随着研究的深入,人们认识到,异种移植除超急排斥外,还存在一种称之为迟发型异种排斥(Delayed Xenograft Rejection)的机理,其特点是单核细胞和NK细胞的浸润和活化,导致各种细胞因子的释放和粘附分子的表达,继之为血管内皮细胞活化、血栓形成等一系列病理变化,最终导致移植物在移植后几天内被排斥。DXR不需要天然抗体和补体参与,是与超急排斥完全不同的异种排斥机制。此外,除超急排斥和迟发型异种排斥外,T细胞为主要效应细胞的急性排斥和慢性排斥也是异种排斥的重要障碍。因此防止异种器官移植排斥是一个难度很大的问题,例如目前人们比较关注的转基因猪器官移植,即使可以避免超急排斥,也不能最终避免被排斥的命运。怀特(White)等用转DAF基因的猪心脏移植给狒狒,并联合强力免疫抑制药物,结果使移植的猪心脏在狒狒体内存活了60多天,这是一个令人振奋的结果,但同时也表明目前的手段距离有效控制异种排斥还很远。

除上述复杂的异种排斥机制外,异种移植的临床应用还面临着以下两个重要的问题。一是未知病原从动物传播到人的问题。正常寄生在动物体内的病毒可能通过移植器官进入人体,它们或直接或通过与其它病毒重组产生新病毒,导致目前医学尚无法控制的病毒感染。艾滋病就属于这种传染病。1997年,由于在猪体内发现类似人艾滋病毒的逆转录病毒,英国政府已明令禁止转基因猪器官在人体内的应用研究。二是异种个体之间的分子不相容性(Molecular Incompatibility)。现代生物医学的研究已证明,机体的组织器官通过在功能上相互协调完成机体的各项生理功能。各组织器官之间的信息传递是靠各种分子与其相应的细胞膜受体的结合来

完成的。这些分子—细胞膜受体之间的相互作用，就是机体内部各组织器官相互通讯的分子语言系统。不同种属的动物，其分子由于结构上的差异，有可能不能与其他动物的细胞膜受体结合，从而中断了信息传递途径，导致功能丧失。如人的粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)就不能与小鼠造血细胞上的 GM-CSF 受体结合，因而不能刺激小鼠的造血功能。类似的例子还有很多。机体的任何组织器官在机体内都不是一个“自主”的系统，它们的功能都受神经系统和内分泌系统的影响和调节。人的神经、内分泌分子能否有效地与异种器官(如猪心脏)的细胞进行有效的沟通，从而使异种器官在受者体内长期有效地行使正常的生理功能，目前尚不能肯定。这种异种个体之间的分子不相容性，使大多数不同种属动物的生殖细胞在结合后，根本不能发育为成熟的个体；在异种器官移植上，则有可能使移植的器官不能长久地行使功能，这有可能是比异种排斥更难以克服的种属屏障。异种移植排斥和异种个体分子不相容性是生物长期进化过程中，为保持种属的稳定，防止种间混杂的重要机制，在生态学上具有重要意义，克服种属屏障是异种器官移植面临的严重挑战。

因此异种器官移植的基础研究应考虑以下几个方面：(1)异种移植排斥的机理目前还没有完全搞清楚，仍是需要深入研究的重要方面；(2)防止异种排斥的方法，包括转基因动物技术的应用、异种移植耐受的诱导、新型强力免疫抑制药的研制等等；(3)研究分子不相容性对异种器官长期存活及功能表达的影响及探索克服途径。异种移植的基础研究难度很大，前景难测，但在科学上具有重要的理论意义和在实践上有可能具有的实际应用前景，值得我们予以关注和重视。但在可见的将来，对其临床应用，尚不能有过高的期望。

在这里值得提及的一点是，由于同种供体器官的严重短缺，如果异种器官可供临床应用，就具有了很高的商业价值，因此国外一些生物技术公司以很高的热情介入异种器官移植研究，出于商业的利益驱动，广告式的科普宣传是难以避免的。这在几乎所有的生物技术产品的开发上都普遍存在。现代科学技术向生产力的转化速度越来越快，商业精神与科学精神产生了融合，这很难讲不是一件好事；但对科学成果的宣传中太多地掺入商业性的渲染，则可能产生许多不良的后果。对从事科学研究的科学家、科学政策的制定者，甚至进行商业投资的老板们来说，在选择研究课题、进行重大课题的立项和投资时，保持清醒的判断和十分审慎的态度是非常重要的。从第 15 届国际器官移植大会(1994)以来，对异种器官移植临床应用的热情已明显降温，重新把重点放到艰难的基础性研究上来，这表明医

学界对异种器官移植这一问题的心态已从浮躁走向平和，是值得高兴的事。

三、关于我国器官移植基础性研究的问题

目前国家已确定，基础性研究要把国家目标放在重要位置，这是一个关系到基础研究的战略布局和总体安排的十分重要的问题。重大疾病的防治是医学科学研究的重要目标。多年来，对肿瘤、心脑血管病的研究，国家通过多种渠道已有许多投入，对器官移植的基础性研究的投入则相对很少，因此从医学学科发展的布局来看，加强器官移植的研究是十分必要的。

同种移植是当前临床器官移植的主要方向。同种器官移植排斥的最终解决在于移植耐受研究的突破，现在用免疫耐受的方法，防止器官移植排斥的前景已经实实在在地呈现在我们面前。器官移植免疫学正处在这样一个激动人心的发展时期，我们应当抓住这个历史的机遇。免疫耐受的研究已列入我国免疫学发展战略中优先发展的领域。我国在此领域的研究经过 10 多年的积累，已具有了一定的基础，尤其在移植耐受的研究方面，取得了较好的成绩，但与国外的差距还很明显。很显然，对免疫耐受这样一个在基础理论和临床实践中都有重要意义的研究领域，国家有必要进行重点扶持。

从长远来看，异种移植有可能成为同种器官移植的补充；更重要的是，异种器官移植具有突破种属屏障的问题，从这个角度来看，异种移植不管是否能成功，其基础研究在科学上都具有特殊的重要意义。我国对异种移植的基础研究还刚起步，有深度的研究还没有开展。为使我国在此领域占有一席之地，积极开展，并重点扶持异种移植的基础研究是完全必要的。

1996 年，“863”计划为《器官移植用转基因动物模型的研究》立项，正式开始我国异种移植的应用研究。1998 年《异种移植的基础研究》作为自然科学基金资助的重大项目也已通过并将实施；《同种器官移植耐受的研究》作为自然科学基金资助的重点项目也将于今年通过招标并予实施。这些措施必将有力地推动和促进我国临床器官移植的发展。但从资助的强度来看，对同种器官移植的研究的投入比例太小，与其在临床器官移植中的主体地位是不相称的；而对异种移植的基础研究，主要仍偏向于技术的研究(主要是转基因猪)，其它属于基础性的研究内容较少，这也是与异种移植基础研究的主要方向不符的。异种移植的基础研究究竟应将重点放在何处，如何与“863”课题相协调，国内专家议论颇多，值得决策部门重视。

(下转第 22 页)

此可见,在制定高等学校合并方案时,一定要仔细分析各学校各自的优势,首先应当考虑有优势互补特点的学校合并;即便优势相同的学校合并,也要争取第一种结果。

对于综合实力有明显差异的学校,只能采取兼并的方式,即实力强者兼并实力弱者,以免弱者没有得到加强,强者反而被削弱。

四、高等学校合并重组后要分流出富余人员

根据教育经济学的理论,生均成本是衡量办学效益的重要指标,而校均规模和生师比是影响生均成本的两个因素。其中生师比起决定作用,因为目前高等学校的生均成本高,主要是高在“人头费”上^[3]。如果只是把几所大学简单地合并起来,对其内部结构和人员不作调整,虽然可以增加校均规模,但却不会提高生师比,因而达不到提高办学效益的目的。所以,在高等学校合并的同时还必须采取调整、重组学科专业,合理配置师资力量,精减管理机构 and 人员等配套措施,分流出一批富余人员,使生师比有所提高。可以说,能不能分流出富余人员,是高等学校合并成功与否的一个关键。

五、高等学校合并过程中需要有一定的经费投入

高等学校在合并过程中调整教学、科研、办公的场地和设备,分流安置富余人员,都要付出一定的代价。高等学校的实质性合并要求财务统一,但要很快对被合并学校已有的经费实行统一管理会有不少困难。只有先注入一部分资金,使新的学校运转起来,在运转的过程中逐步实现财务统一。学校合并还涉及到办学体制、管理体制、投资体制等多方面的改革,还需要有相应的政策,而有些政策对学校来说就意味着经费投入。因此,高等学校的合并并不是没有代价,而是要付出成本的,这既包括支付给为改革和调整付出了代价的各方的“补偿性成本”,也包括为推进改革而支付的“激励性成本”^[4]。只要高等学校合并经过了充分论证和精心操作,新组建的学校就应该能发挥出潜在的效益,使

(上接第 40 页)

器官移植的基础研究涉及到多科学的联合,从课题立项到实施都应当更广泛地组织各相关学科的专家对此领域的研究现状和趋势进行认真的、客观的分析研究,并根据我国已有的研究基础和特色,选择好合适的突破口,分阶段、有步骤地逐步推

所付出的成本得到回报。

六、要促进高等学校合并必须改变现行的干部制度

已经合并的高等学校遇到的主要问题之一,就是如何安置干部。按现行的干部制度,高等学校的干部同政府公务员一样有局、处、科等级别,而干部的许多待遇又与他们的级别联系在一起。学校合并以后,干部的级别不能变,而且对每个人都要安排与他的级别相对应的岗位,于是一所大学就会有近 20 位校级领导,学校机关的一个处就可能有七八位处级领导。这违背了通过学校合并,减少机构和人员,提高办学效益的初衷。实际上,各院校由于层次、规模不同,其管理的工作量和难度也有很大差别,不考虑这些差别而把所有大学都定为司局级本来就不合理。况且大学本是人才培养和科学研究的机构,在其管理中学术的因素应当占较大比重,完全不必要划分干部的行政级别。所以,在高等学校合并过程中打破“官本位”体制,既有利于减少合并的阻力,又能使学校管理更合乎教育的规律。

七、被合并的高等学校在地域上应当相互靠近

高等学校合并以后,为实现资源共享,其内部各单位的联系和交流要大大加强。如果这些单位在地域分布上过于分散,势必使联系和交流十分不便,而且还增加了办学成本。因此,有关学校的地域分布也是制定高等学校合并方案时应当认真考虑的一个问题。

参考文献

- [1]1992 年以来全国高等教育管理体制规定,中国教育报,1998 年 1 月 19 日
- [2]马陆亭、冯厚植、邱宛华,关于普通高等学校分类的思考,上海高教研究,1996(6)
- [3]周川,新一轮院系调整的特征与问题,高等教育研究,1998(2)
- [4]丁小浩、闵维方,规模效益理论与高等教育结构调整,高等教育研究,1997(2)

(责任编辑 肖庆山)

进我国在这一重要领域的研究,以使我国器官移植的基础研究水平在近期内尽快缩短与国外的差距,并力争在某些方面有所突破,为在下个世纪我国在此领域的研究进入世界先进水平奠定基础。

(责任编辑 肖庆山)