维普资讯 http://www.cqvip.com

429-431 垂体移植．微囊包膜技术 垂体腺瘤 (37)

第23卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.23 No.4
1998 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1998

微囊包膜垂体移植

R736.405 R730.56

临床学院神外科 谢延凤* 综述 郑履平 审校

中图分类号 R653.13 R617

免疫排斥和供体来源是垂体移植应用于临床的两个关键问题。近年来，由于免疫隔离技术的发展和神经内分泌检查手段的提高，从而使垂体移植有可能应用于临床。本文在概述垂体移植史的基础上，着重就免疫隔离方法中的微囊包膜技术进行了综述，并对应用此技术将垂体腺瘤细胞作为选择性垂体移植新供体来源的问题作了介绍。

1 垂体移植史的概述

自1909年Crowe等[1]开始垂体移植的研究至今已近一个世纪，1952年，Harris和Jacobson[2]首次把垂体移植于鼠正中隆起下方的促垂体区(HTA)，可使鼠各靶腺的形态和功能得到恢复而移植到其它部位则无效。1985年Tulipan等[3]首次报道用放免分析测定血清T4和PRL水平，作为判断垂体移植功能恢复的指标，进一步证实了移植在该部位的垂体可以重建其正常的激素分泌功能。1986年Tulipan等[4]在大鼠脑垂体移植中发现，在基因型相差很小的品系间，移植至HTA的垂体，可以存活并重建其分泌功能;而在基因型相差较大的品系间，即使术后使用免疫抑制剂，移植也未能成功。Widner等[5]人也发现，同种异体或异种间移植时，免疫排斥反应还是存在的。我们在垂体移植方面也进行了一些研究，80年代末，建立了大白兔去垂体模型，同时还进行了下丘脑部垂体移植的实验研究，通过对去垂体兔下丘脑不同部位的垂体移植，以RIA检测血中的PRL和T4水平，并对移植物进行光镜和电镜观察，也证实下丘脑促垂体区是垂体移植的最佳部位。然而，由于HTA已在免疫屏障以外，加之该区手术风险大，故临床应用有一定局限性，动物实验表明[6-8]:垂体移植在颅外的许多部位，也可达到分泌激素，重建功能之目的，但免疫排斥反应使移植不能持久。

为了克服颅外垂体移植中的最大障碍免疫排斥反应，许多学者已经做了大量的研究工作。如术前的组织配型、术后的免疫抑制剂应用和移植物的预处理。免疫隔离是移植物预处理的一个新领域。有人用中空纤维作为免疫隔离材料，取得了一定效果。近年来，在组织或细胞移植方面的免疫隔离研究，特别是微囊包膜技术的研究[9]已取得了可喜成果，是一种较为有效的免疫隔离方法。

2 免疫隔离材料

2.1 聚丙烯复合物(XM50)中空纤维

聚丙烯复合物(XM50)中空纤维是一种良好的免疫隔离材料，管壁为海绵状的超滤膜，有壁孔，允许分子量5万以下的物质自由通过，免疫球蛋白、补体和各种免疫活性细胞被隔离在中空纤维之外，而胰岛素分子量<1万，各种垂体激素分子量均在3万以下，可由中空纤维内扩散出去；营养成分及细胞代谢产物分子量更小，可自由出入中空纤维。这样，植入中空纤维的细胞既能存活及行使内分泌功能，又能免遭排斥。Hymer[10]和Vasilatos—Younken等[11]将XM50中空纤维包裹垂体于大鼠和鸟类脑移植获得成功。

2.2 微包囊

微包囊是采用无毒的高分子材料多聚赖氨酸，海藻酸凝胶制成的具有半透膜性质的小球囊，可将移植的组织或细胞包裹于球囊内。与中空纤维同样原理，包裹于囊内的细胞可以通过此膜获得各种营养物质而存活，同时能够排出所分泌的分子量较小具有生物活性的物质[12-13]，如胰岛素、各种垂体激素。而具有免疫活性的大分子物质如免疫球蛋白(分子量>15万)及免疫活性细胞却不能透入，从而避免宿主对移植物的排斥反应，起到

* 男，1965－02出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

免疫屏障作用，移植物可在宿主体内长期存活下来。

有人认为。凝胶—多聚赖－凝胶三层夹膜是最为理想的微包囊，与受体氨酸组织有良好的生物相容性，并能隔离免疫排斥，在不使用免疫抑制剂的情况下，可使移植获得成功。Chen等[14]报道通过选择不同大小分子量的多聚赖氨酸，可控制膜通透性，并可通过选择不同的实验参数，制成不同大小的微包囊，以满足不同细胞移植的需要。

此外，还有其它一些免疫隔离材料可用于细胞移植，如琼脂糖胶微囊、琼脂糖胶/聚苯乙烯磺酸微囊，聚氯乙烯丙酮中空纤维、聚砜材料制成的中空纤维等。

3 人工细胞制备及应用

人工细胞即微囊包裹的能分泌生物活性物质的活细胞。早在1957年首先由Chang氏研究成功[15]这种微囊技术除包裹酶、各种吸附抗原外，还可用于包裹活组织或细胞。

人工细胞的制作方法[16,17]是将待移植的活细胞倒入海藻酸钠溶液内混匀，然后通过一种特制的微囊形成器具，细胞悬液被滴入氯化钠溶液内形成圆珠，用2—[N—cyclohe xylamino]ethane—Sulfuric acid (CHES)进行洗涤，最后用0.1%多聚赖氨酸包膜而成人工细胞。

人工细胞应用最早，研究最全面的是微囊包膜胰岛细胞移植治疗糖尿病。许多学者[18,19]先后报道应用海藻酸凝胶包裹胰岛细胞移植于糖尿病大鼠腹腔内获得良好效果，并能很好控制血糖浓度持续数月之久。我院人工细胞研究室舒昌达教授在这方面做了大量的研究工作，对糖尿病大鼠的疗效观察近2年，血糖控制良好。除此之外，许多学者将这种微囊技术逐步应用于其它细胞移植研究。如甲状腺和甲状旁腺[20]、肿瘤细胞[21]。在神经系统疾病的治疗方面，也得到了不同程度的应用，如采用微囊化的嗜铬细胞移植治疗帕金森氏病的动物模型[22]、微囊包膜嗜铬细胞移植于蛛网膜下腔治疗慢性顽固性疼痛患者[23]、微囊包膜神经生长因子分泌细胞移植治疗神经系统退行性病变等[24]。

4 微囊包膜垂体细胞移植

微囊包膜垂体细胞移植[25]具有可能免除垂体功能不全患者长期服用激素替代品所带来的精神烦恼和严重的经济负担的应用前景。Chen等[14,26]在这方面做了许多实验研究，他们制备的微囊包膜垂体细胞在体外培养能正常地分泌垂体激素并维持6个月不破碎；动物实验证明这种微囊包膜的垂体细胞能在大鼠体内功能存活4周。

5 微囊包膜垂体瘤细胞移植与存在问题

微囊包膜垂体瘤细胞移植是利用垂体腺瘤细胞的自主性分泌，不受下丘脑激素调控，结合微包囊的免疫隔离作用，避免下丘脑正中隆起下方移植手术风险，而将微囊包膜的垂体瘤细胞移植于颅外许多部位，如皮下、肌肉、腹腔等处。并采用RIA检测垂体激素水平，可在活体情况下判断移植物存活及分泌功能情况。

然而，微囊包膜垂体瘤细胞移植也存在许多问题。1、由于TSH腺瘤极少，不可能替代甲状腺素应用，好在甲状腺素片价格不高，患者尚能接受。2、应用微囊包膜GH腺瘤细胞移植治疗垂体性侏儒症具有较大前景，但由于垂体腺瘤细胞的非单一性[27,28]，如一种细胞可分泌两种激素或混合两种瘤细胞，因而移植就互有影响。如移植微囊包膜GH腺瘤细胞，有造成高催乳素血症的可能。将肿瘤细胞先在体外进行培养，筛选出具有分泌单一GH的腺瘤细胞，经微囊化后再行移植，可能避免移植后发生高催乳素血症。3、动物实验发现，移植的微包囊垂体瘤细胞在宿主体内存活时间不长，原因是微包囊破碎所致，可通过增加微囊包膜的强度以延长其完整期或采用分次移植方法，以期更适合临床应用。4、由于分泌性腺瘤细胞呈自主性分泌，因而垂体激素分泌量不能调控。移植量多少适宜，有待进一步研究。

微囊包膜技术作为一种崭新的免疫隔离技术越来越受到人们的重视。目前，微囊包膜垂体瘤细胞移植仍处在动物实验和临床探索阶段，未见微包囊垂体移植于下丘脑HTA报道。国内已有数家

维普资讯 http://www.cqvip.com

单位进行微囊包膜垂体瘤细胞移植研究，如获成功，则可望解决垂体移植临床应用中所面临的供体来源，免疫排斥反应和移植部位的选择等难题，并且可望成为垂体功能不全特别是选择性垂体功能不全患者的有效治疗方法。

参 考 文 献

1. Crow S J. et al. J Exp physio,1909;2:389
2. Harris GW, Jacobson D,Proc R Sol Biol,1952;139:263
3. Tulipan NB, et al. Neurosurgery,1985;16:331
4. Tulipan NB,et al. Neurosurgery,1986;18:316
5. Widner H, Brain Res Rev 1988;13:287
6. Akalan N, et al ,Surg, 1988;30:342
7. Bridges RS, et al. Horm Behav,1988;22:194
8. Chen Z－P. et al. Transplantation,1990;50:513
9. Matthew HW, et al.Biotechnol prog,1993;9:510
10. Hymer WC,et al. Neuroendocrinology,1981;32:339
11. Vasilatos－Younken R, Science,1987;66:891
12. Lim F, Sun AM,Science,1980;210:908
13. Chen Z－P et al. Chinese Medical Journal 1994;107:220
14. Chen Z－P, et al. Arti Cells Blood Substitutes and Immob Biotech,1994;22(5)A。
15. Chang TMS:Artificial cells,charles C.Thomas, Springfield 1972
16. Goosen MFA,O, et al. Biotechnol £ Bioengin,1985:27:146
17. Halle JP,et al.Transplantation,1993;55(2):350
18. Leung YF, et al.Artificial organs,1983;7(2):208
19. Krestow M, et al,Transplantation,1991;51(3):651
20. Fu XW, Transplantation,1989:47:432
21. Shimi SM, et al.Br J Cancer,1991;63:675
22. Tsang PW, et al. Arti Cells Blood Substitutes and Immob Biotech,1994;22(5):A－67
23. Lysaght M,Gentile F,Lir ,et al. Arti Cells Blood Substitutes and Immob Biotech,1994;22(5):A33
24. Lindvall O,Odin P.Curr Opin Neurobiol,1994;4(5):752
25. Dupuy B, et al.Biomaterials, 1991;12:493
26. Chen Z－P,et al.1995 ASSFN Meeting, Marina del Rey, CA 1995;March 8
27. Serri O,Clin Endoerinol ,1987;27:675
28. Robert F, et al.Hum Pathol,1988;19(1):1327

(收稿日期 1997－06－03)

风湿性心脏病。继发性。肺动脉高压

431－433

(38)

继发于风湿性心脏病的肺动脉高压症

临床学院胸心外科 蒋迎九* 综述 李朝先 审校

R541.206
R543.2

中图分类号 R544.1

静息状态下肺动脉平均压大于2.67kPa，或运动后肺动脉平均压超过4.0kPa，即称肺动脉高压症(简称肺高压)[1]。风湿性心脏病(简称风心病)后期可继发肺高压，在需手术治疗的风心病患者中，约占10%[2]。而肺高压的发生可明显影响风心病的手术疗效和预后[3,4]。因此对肺高压的术前诊断与处理，一直受到临床的广泛关注。本文就风心病肺高压的发病机理、诊治现状作一综述。

1 发病机理

风心病由于:①慢性二尖瓣病变;②慢性左心衰;③肺静脉不全梗阻与堵塞。可致肺静脉瘀血而发生肺高压。肺动脉压与右心排血量、肺血流量、血粘度及肺血管阻力有关，在前三者相对恒定时，肺动脉压高低取决于肺血管阻力的大小。肺静脉瘀血、反射性肺小动脉痉挛、反复发作所致的肺小血管病理性梗阻，皆可致肺血管阻力增大而发生肺高压。

近年来，在细胞、分子水平对肺高压发生机理的研究表明，缺氧、药物、血管壁机械应力改变等因素可致管壁内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞的生长、代谢、功能发生改变[5,6,7]。局部血管活性物NO/内皮素、TXA_2/PGI_2等失衡，可致血管痉挛;局部肾素、内皮素、醛固酮、细胞生长因子、转化因子等的量出现异常，改变了管壁构成细胞的正常增殖

* 男，1969－11出生，硕士研究生