DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0011　　**文章编号** 1671-8852(2025)03-0403-04

内皮系统在心脏移植排斥反应中的研究进展

黄　霞[1]　任　伟[1]　阮永乐[1]　胡　锐[1]　石　烽[1]　吴智勇[1,2,3]
[1]武汉大学人民医院心血管外科　湖北　武汉　430060；
[2]心血管病湖北省重点实验室　湖北　武汉　430060；
[3]武汉大学心血管病研究所　湖北　武汉　430060

摘要　心脏移植手术是治疗终末期心力衰竭的最佳治疗方式，而影响心脏移植术后患者生存率的重要原因为排斥反应的发生。移植物内皮细胞表面所表达的抗原与受体内免疫系统相互作用所产生的体液免疫、细胞免疫反应在排斥反应中起到核心作用。内皮细胞表达抗原种类及数量的检测可作为预测术后治疗效果的重要指标，以移植物内皮系统为靶点的不同治疗方式的研究具有广阔的前景。

关键词　心脏移植；排斥反应；血管内皮细胞
中图分类号　R392.4
文献标识码　A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Research advances of endothelium system on rejection in the heart transplantation

HUANG Xia[1], REN Wei[1], RUAN Yongle[1], HU Rui[1], SHI Feng[1], WU Zhiyong[1,2,3]
[1]Dept. of Cardiovascular Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China;
[3]Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Nowadays, heart transplantation is the best way to treat end-stage heart failure, and the major cause of graft failure is rejection. The humoral and cellular immunity caused by the interaction between antigens presented on the endothelial cells of the graft and the immune system are the core mechanisms of rejection. Antigens expressed on the endothelial cells can be regarded as an important indicator predicting the outcome of the transplantation, and research on treatments targeting the graft endothelium holds great promise.

Key Words　Heart Transplantation; Rejection; Endothelial Cells

目前治疗终末期心力衰竭患者的首选方法是同种异体心脏移植[1]。当前心脏移植术后受者1、5、10年的生存率分别为90%、80%、65%[2]。研究[3]发现，移植物内皮细胞（endothelial cells，ECs）是与受体免疫系统接触的第一个靶点，异体器官存活的关键原因在于其完整性及与受者免疫系统的相互作用。内皮细胞表达的一些抗原是抗体介导排斥反应的靶标，例如ABO血型系统、人类白细胞抗原

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：82300539）
作者简介：黄霞，女，1996—，医学硕士生，主要从事心脏移植的基础与临床研究，E-mail：kasumi0903@foxmail.com
通信作者：吴智勇，男，1977—，医学博士，主任医师，硕士生导师，主要从事主动脉夹层肺损伤、心脏移植的心肌保护等研究，E-mail：wzy2008@whu.edu.cn

(human leukocyte antigen,HLA)和主要组织相容性Ⅰ类分子相关链A(major histocompatibility complex class-Ⅰ related A,MⅠCA)系统。鉴于当前心脏移植排斥反应的重要性及内皮系统与排斥反应关联的研究日渐增多,现对内皮系统在心脏移植排斥反应中的研究作一综述。

1 抗体介导的对同种异体移植内皮细胞的免疫反应

1.1 ABO血型抗原 ABO血型抗原是一种与糖蛋白和糖脂结合的碳水化合物,是特异性抗原(异凝集素)的靶标,在内皮细胞表面大量表达[4]。以前,由于预先形成的异凝集素有导致超急性排斥反应的风险,因此禁止供体和受体之间血型不相容的心脏移植。虽然ABO血型的限制在心脏移植中极为严格,但由于可用于移植的合适器官与等待移植的患者之间的巨大差异导致等待移植的平均时间以及与之相关的发病率和死亡率增加。因此,为了应对这一重要挑战并增加可用于移植的器官数量,现在正在研究各种方法,包括ABO血型不相容心脏移植。研究[5]表明,在婴儿心脏移植中ABO不相容移植后的结果与ABO相容移植后的结果相同,在长期存活率方面似乎没有差异,移植后心脏同种异体血管病变的发生率也没有增加,这与患儿体内抗原及抗体表达量均极低有关。自从1985年Alexandre使用ABO血型不相容器官移植的开创性工作以来,这种移植物已经通过在通常的免疫抑制方案中加入血浆置换和脾切除术的组合来实现。

1.2 人类白细胞抗原 也称主要组织相容性复合物抗原(major histocompatibility complex,MHC),MHC可分为MHC-Ⅰ类分子和MHC-Ⅱ类分子,HLA Ⅰ类抗原在大多数有核细胞表面表达,并将细胞内的抗原暴露于$CD8^+$ T细胞,进而分化为细胞毒性T细胞,从而杀伤异体细胞,发挥细胞毒效应;HLA-Ⅱ类抗原主要在B淋巴细胞、单核细胞和树突细胞中表达,通过抗原呈递细胞来介导免疫反应[6-7]。HLA-Ⅰ类或Ⅱ类在同种异体移植血管内皮细胞上的表达可以解释在Ⅰ类或Ⅱ类供体特异性抗体(donor-specific antibody,DSA)存在下发生的排斥反应。与HLA-Ⅱ类分子相比,HLA-Ⅰ类分子表达量更加广泛,但有研究表明,虽然HLA-Ⅱ类抗原通常不会在移植的心脏中表达,但可以通过器官提取和储存过程中引入的炎症和功能障碍来诱导表达[8]。等待心脏移植的患者可能会出现针对HLA的循环抗体。形成抗体的这个过程称为致敏。致敏发生于输血、怀孕、既往器官移植或心室辅助装置的放置。在急性细胞排斥反应(acute cellular rejection,ACR)期间,受体免疫系统通过直接和间接机制将移植物识别为非自身。在直接形式中,供体抗原呈递细胞(antibody presenting cell,APC)从移植物迁移到受体淋巴组织,并将供体HLA分子呈递给受体T细胞;在间接同种识别中,受体APC将供体HLA片段呈递给受体T细胞[9]。与ABO血型介导的排斥类似,当人体接受同种异体器官移植时,如果术前未能正确估计配型,人体会发生极为强烈的超急性或加速性排斥反应,并且在发生排斥反应时若不能及时接受免疫抑制治疗,则会导致非常严重的后果。移植结果高度依赖于供体-受体的组织相容性。在肾移植中,器官分配取决于HLA供体-受体相容性的程度,高度相容性可增加移植物存活率。然而,在心脏移植中,由于缺血时间和供体有限,不可能考虑HLA相容性[10]。然而,一些回顾性研究[11]表明,HLA匹配似乎会影响心脏移植的结果和长期存活率。免疫抑制治疗的诱导和长期维持会影响移植结果。最近对抗供体特异性抗体的策略包括脱敏治疗,然后是短时间等待移植[12-13]。其他措施,例如尽量减少输血或通过放疗或去除白细胞减少对HLA抗原的暴露也很重要[8]。

1.3 主要组织相容性Ⅰ类分子相关链A MⅠCA是位于MHC基因区域内5号染色体上的高度多态性基因编码的表面糖蛋白,于1994年由BAHRAM等[14]首次报道。HLA是同种异体移植排斥的主要靶点。然而,既往研究表明,并非所有诊断为抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection,AMR)的心脏移植受者都会产生抗供体HLA抗体,这表明对移植物表达的抗原的体液免疫反应不仅限于抗HLA抗体,还有重要的非HLA靶抗原的MⅠCA。MⅠCA同种抗体与实体器官移植中的急性和慢性血管排斥有关,并且在补体存在的情况下可能对ECs产生细胞毒性。这些抗原在成纤维细胞、上皮细胞、单核细胞和内皮细胞上表达,通常不在淋巴细胞上表达;因此,使用淋巴细胞作为靶点的移植前交叉配型测试无法检测到MⅠCA的DSA[15-16]。如果未来对此能够进行更深入地研究,或许会对心脏移植评估及移植后治疗方面起到重要作用。

1.4 其他抗原 在移植过程中,人体内皮细胞还

可表达多种其他抗原以介导免疫排斥反应[17]。据报道[15]，ECs抗原的非HLA抗体在实体器官移植中具有有害作用，器官血管内衬的ECs是同种异体移植排斥期间宿主免疫系统的最近目标。通过对2001年至2005年168例心脏同种异体移植受者进行分析，在发生排斥反应的患者中都检测出了ECs抗体。有趣的是，许多已鉴定的抗内皮抗体是自身抗体，据推测，缺血再灌注损伤或排斥引起的ECs损伤可能导致ECs特异性抗原的释放，并导致产生针对这些抗原的抗体。对于这一类抗原，可以看作是由于自身器官上皮损伤引起的自身免疫性疾病，但其治疗方法与异体抗原介导的免疫反应有所差异，因此仍需要后续研究来确定其中的机制。

2　细胞介导的对同种异体移植内皮细胞的免疫反应

既往研究认为，排斥反应过程是由APC介导，当APC迁移到宿主次级淋巴器官时，会将异体抗原呈递给T细胞。然而，人体内皮细胞已被证明能够直接激活T细胞，继而发生免疫反应。与猪和啮齿动物的内皮细胞不同，人体内皮细胞强烈表达人类白细胞抗原分子，特别是小血管和毛细血管内皮细胞表达HLA-Ⅰ类分子和HLA-Ⅱ类分子，以此来提供T细胞活化的“第一信号”；人体内皮细胞还可通过表达有效抗原呈递所需的共刺激分子来提供“第二信号”[18]。这表明，内皮细胞直接激活T细胞尤为重要，供体的抗原呈递细胞注定会随着时间的推移而消失，但内皮细胞的存活率与同种异体移植物的存活率有关，它可能在移植后的任何时间引发急性排斥反应。因此，了解内皮细胞与T细胞之间的相互作用非常重要，对心脏移植排斥反应进一步研究，为提供针对内皮系统为靶点的不同治疗方式作出贡献。

2.1　内皮细胞与$CD8^+$ T细胞　内皮细胞不仅是宿主免疫反应的被动细胞，而且是淋巴细胞激活中的主动参与者，既往有实验证实，内皮细胞可表现为抗原呈递细胞。将$CD8^+$ T细胞与内皮细胞共培养，$CD8^+$ T细胞可增殖并获得一种效应表型，其特征是高表达穿孔素，产生白细胞介素（interleukin，IL）2及干扰素γ，进而促进内皮细胞表达HLA-Ⅰ类及Ⅱ类分子。通过使用阻断性单克隆抗体，在内皮细胞表面的HLA-Ⅰ类分子中发现了T细胞受体和辅助受体CD8，以及内皮细胞表面的共刺激分子CD80和T细胞表面的CD28，这些是T细胞活化的基本信号[19]。有体内实验[20]证实，在去除了次级淋巴器官的同种异体心脏移植小鼠模型中，$CD8^+$ T细胞能够被直接激活进而发生移植物排斥反应。最后，在心脏受者体内发现的波形蛋白特异性自身反应性$CD8^+$ T细胞表明，移植细胞反应可能从针对同种异体抗原扩散到自身免疫[21]。

2.2　内皮细胞与$CD4^+$ T细胞　越来越多的证据表明，微血管来源的人体内皮细胞可直接激活$CD4^+$ T细胞。人体内皮细胞可持续表达HLA-Ⅱ类分子，但与HLA-Ⅰ类分子相比，其表达程度较低。这些HLA-Ⅱ类分子可在CD4共受体的帮助下被T细胞受体识别并结合，以此来提供$CD4^+$ T细胞激活的“第一信号”；人体内皮细胞还可提供特定的“第二信号”，其细胞间黏附分子1和淋巴细胞功能相关性抗原3在T细胞表面与淋巴细胞功能相关性抗原1和淋巴细胞功能相关性抗原2结合[18]。当这两个信号被激活后，$CD4^+$ T细胞则开始增殖分化，从而增强HLA及黏附分子的表达。根据局部微环境的不同，$CD4^+$ T细胞可分化为不同的细胞亚群，除了所熟知的介导排斥反应的Th1和Th2亚群，与许多自身免疫性疾病有关的Th17细胞也可在内皮细胞的介导下出现。研究显示Th17细胞不仅能够引起同种异体移植排斥反应，并且能够与调节性T细胞（regulatory T cell，Treg细胞）相互抑制[22-23]，而Treg细胞是免疫调节中的关键细胞。

2.3　内皮细胞与Treg细胞　Treg细胞是通过叉头状转录因子3基因的表达来定义的一个$CD4^+$ T细胞亚群。它们是免疫反应的重要调节因子，胸腺来源的Treg细胞可预防自身免疫性疾病，外周诱导的Treg细胞可积极调节免疫耐受[24]。Treg细胞在组织水平上起作用，能够影响抗原呈递细胞将抗原呈递给常规T细胞的能力，使之失活或成为调节细胞。由于Treg细胞在免疫抑制中的特殊作用，关于它的研究越来越多，目前已经相当成熟。其免疫调节机制主要体现在5个方面：①Treg细胞活化后能够抑制常规T细胞的活化与增殖；②Treg抑制效应T细胞表达IL-2及其他细胞因子，从而发挥免疫抑制作用；③Treg对靶细胞的抑制作用是接触依赖性的，但也能够分泌抑制性细胞因子，如IL-10和TGF-β等；④Treg能够以颗粒酶B或穿孔素依赖的方式介导效应T细胞或APC的裂解，从而抑制免疫应答；⑤Treg还可以通过减弱共刺激信号及移植抗原提呈作用等方式对APC进行负向调节。经证实，

干扰素γ刺激的内皮细胞在与同种异体$CD4^+$ T细胞共培养时能够诱导Treg细胞生成[25]。内皮细胞诱导的Treg细胞具有功能活性,能够有效抑制抗原刺激的$CD8^+$ T细胞的增殖;另一方面,Treg细胞也可影响内皮细胞,Treg细胞释放TGF-β,下调内皮细胞上黏附分子的表达,从而限制T细胞的迁移并减少局部炎症反应[26]。

3 总结与展望

目前心脏移植排斥反应是影响受者长期生存的主要障碍,并由多种因素共同作用。随着对移植排斥反应的研究逐渐增多,心脏移植排斥反应的研究取得了巨大进步。本文从体液免疫和细胞免疫两方面阐述了内皮系统对心脏移植排斥反应中的研究进展,但心脏移植排斥反应尚存在潜在诸多病理生理学过程,将内皮系统作为靶点研究同种异体实体器官移植排斥反应具有广阔的前景,因此还需要对此进行更深入的研究。近年来,免疫抑制剂雷帕霉素的促耐受作用已被证实,其通过降低内皮细胞的免疫原性和抗原呈递能力来治疗免疫排斥反应[27]。另一种免疫抑制剂贝拉西普也可能通过限制内皮细胞激活T细胞的能力来防止移植物排斥反应,其通过与共刺激分子CD80和CD86结合来阻断第二信号,目前已被批准用于肾移植受者。与肾移植受者一样,贝拉西普维持免疫抑制有可能改善心胸移植受者的预后,正处于研究阶段[28]。

参考文献

[1] KIM I C, YOUN J C, KOBASHIGAWA J A. The past, present and future of heart transplantation[J]. Korean Circ J, 2018, 48(7): 565-590.

[2] FERREIRA A, FERREIRA V, ANTUNES M M, et al. Dilated cardiomyopathy: A comprehensive approach to diagnosis and risk stratification[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 834.

[3] LIBURD S T, SHI A A, POBER J S, et al. Wanted: An endothelial cell targeting atlas for nanotherapeutic delivery in allograft organs[J]. Am J Transplant, 2022, 22(7): 1754-1759.

[4] WANG X, ZHANG F, JIANG Y, et al. Highly individual- and tissue-specific expression of glycoprotein group A and B blood antigens in the human kidney and liver[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 66.

[5] CHAUHAN D, ORLANDI V, RAJAB T K, et al. Postoperative outcomes in infants undergoing ABO-incompatible heart transplantation in the United States[J]. Ann Thorac Surg, 2022, 114(5): 1746-1752.

[6] LEHLE K, KROHER J, KOLAT P, et al. Existence of circulating anti-endothelial cell antibodies after heart transplantation is associated with post-transplant acute allograft rejection[J]. Heart Vessels, 2016, 31(5): 752-757.

[7] WANG S, ZHANG C, WANG J, et al. Endothelial cells in antibody-mediated rejection of kidney transplantation: pathogenesis mechanisms and therapeutic implications[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 8746303.

[8] NUNODA S. Impact of pretransplant antibodies on outcomes after heart transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2019, 24(3): 220-226.

[9] MUNTJEWERFF E M, MEESTERS L D, VAN DEN BOGAART G, et al. Reverse signaling by MHC-I molecules in immune and non-immune cell types[J]. Front Immunol, 2020, 11: 605958.

[10] BOUQUEGNEAU A, LOHEAC C, AUBERT O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2018, 15(5): e1002572.

[11] MANGIOLA M, MARRARI M, FEINGOLD B, et al. Significance of anti-HLA antibodies on adult and pediatric heart allograft outcomes[J]. Front Immunol, 2017, 8: 4.

[12] FRANDSEN E L, ALBERS E L. Management of the sensitized pediatric heart transplant patient[J]. Transl Pediatr, 2019, 8(4): 302-313.

[13] TOLDO S, QUADER M, SALLOUM F N, et al. Targeting the innate immune response to improve cardiac graft recovery after heart transplantation: Implications for the donation after cardiac death[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): E958.

[14] BAHRAM S, BRESNAHAN M, GERAGHTY D E, et al. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(14): 6259-6263.

[15] JEON J H, BAEK I C, HONG C H, et al. Establishment of HLA class I and *MICA*/B null HEK-293T panel expressing single *MICA* alleles to detect anti-*MICA* antibodies[J]. Sci Rep, 2021, 11: 15716.

[16] BHARAT A, MOHANAKUMAR T. Immune responses to tissue-restricted nonmajor histocompatibility complex antigens in allograft rejection[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 6312514.

[17] SEE S B, MANTELL B S, CLERKIN K J, et al. Profiling non-HLA antibody responses in antibody-mediated rejection following heart transplantation[J]. Am J Transplant, 2020, 20(9): 2571-2580.

(下转第412页)