

文章编号:1005-6947(2006)01-0078-02

· 国内外动态 ·

《医学图景新闻》记者与 Thomas Starzl 的访谈录

编者按:2005年11月16日,匹兹堡大学的 Thomas Starzl 被授予2004年美国国家科学奖章,以表彰他40多年来在器官移植方面的开创性工作和杰出成就。《医学图景新闻》的 Laurie Barclay 采访了 Starzl 博士,以下是访谈内容。在贯彻落实科学发展观,提倡创新和不断探索精神的今天,Starzl 谈到的经历对我们有很大的启发。本刊特译载以供参考。

Barclay (B): 当你做首例肝移植时是如何开创移植新领域的?

Starzl (S): 从1958年开始,我完成了两种狗肝移植模型。第一种仅只肝移植,从而导致我1967年的首例人肝移植成功,从此肝移植技术得到推广。第二种模型则是包括肝、胃肠和胰腺的多器官移植,这种手术也在1987年开始在人体上获得成功。为了从动物到人体的移植成功,我必须开发新的手术技术和器官采集和保存的原则,这些原则至今仍应用于人类器官移植。当我开始做实验性肝移植时,那时没有任何同种异体器官移植的先例,也没有免疫抑制剂的使用。因此,许多人认为这项工作的临床应用前景非常渺茫。然而,它最终引发了基础医学、临床医学和生物伦理学等相关领域的连锁反应,同时也开创了移植的新领域。

B: 请你谈谈你职业生涯中你认为的最高峰是什么?

S: 我只能说是一些平台而不是高峰。从1958—1963年间,我的实验研究在于人肝同种异体移植,虽然只限于肝移植,但研究结果已广泛应用于各类型移植器官的采集和保存等方面。1962年首先着重于狗肾移植免疫抑制的研究,这是因为肾移植比肝移植的困难小些。实验的结果导致硫唑嘌呤和强的松的联合应用。从1962—1963年在科罗拉多大学(以下简称科大)开始了人肾移植项目。我们在世界上首次实现肾移植存活1

年以上。首批64例1年生存率超过70%。虽然在肾移植方面成绩卓著,但1963年首例人肝移植失败。1967年以前中止了人肝移植的工作。这段时间我着重通过动物实验研究以解决必须克服的一些问题。最终获得了4项进展,从而为整个移植领域打下基础。肝移植方面首先发现全肝取代比辅助性肝移植好,从了解到为何辅助性肝移植生存率低的原因中,得出了一些适用于许多人类疾病的科学概念。进展之一是进一步了解了宿主对器官HLA配型的作用。肾移植对HLA配型的相容程度的要求不象骨髓移植(BMT)那样严格,除非是完全不相容。需要器官移植的濒死患者不能等待一个配型完美的器官,但希望在接受了HLA配型不够好的器官移植后仍能获得好的结果。1964年我发现ABO血型配合可以避免宿主早期产生抗移植抗体,从而降低了超急性排斥的危险。1965年原崎、Marchioro医生和我设计了细胞毒抗体交叉试验,可以避免宿主体内早期形成细胞毒抗体。

1963—1967年间的另一项工作是改善免疫抑制,应用抗狗和人的淋巴细胞的抗血清,我制备了抗淋巴细胞球蛋白(ALG),并在狗身上进行试验。实验结果表明,在肝肾移植前、移植中和移植后应用有效。1966年我提出和研究了人特异性抗淋巴细胞球蛋白与硫唑嘌呤和低剂量的强的松三药联用。在狗肝移植中我发现许多狗

即使仅应用硫唑嘌呤4个月或少剂量的ALG仍能长期存活。这使我建立了对人肝移植必胜的信心。

第3项进展是1963—1967年间,应用死后体外灌注方法保存供体器官,改善技术后,可使狗肝保存较长的时间。至此,肝移植已成为可能,肝移植终于成功。1967年我们在科大重新开始施行肝移植。当年数例肝移植患者应用了硫唑嘌呤、强的松和ALG,并成为长期存活者。

1975年开始我意识到门静脉中含有保持肝体积、肝功能及肝再生所必须的体液因子。它们起着促肝护肝的作用。内源性胰岛素是门静脉血中最重要的组分。这一发现使我们对肝的病理生理有了进一步的了解,特别是门腔静脉分流和肝性脑病方面的认识。从而也使我们将这些知识应用于先天性糖原、胆固醇、 α -1-抗胰蛋白酶代谢障碍疾病的处理。除了肝移植外,我们开始意识到基因治疗和干细胞生物学将最终应用于治疗此类疾病。

1992—1996年我进行了器官和骨髓移植中嵌合依赖机制的研究,我和Rolf Zinkernagel合作从1997年至今观察如何通过移植免疫学帮助我们阐明传染病、癌症和自家免疫性疾病有关免疫学问题。移植免疫还带出了一系列基础学科、临床、伦理学的不同意见,诸如器官捐献规定、死亡定义、认同意愿、人体试验、资源最佳配置、永久性立法以及如何保证最佳分配可供

器官等问题。我可以高兴地说,经我培训的数百名医生继续发挥着器官移植学科的领军作用,将我们的研究成果广泛传播,不仅应用于移植,也对免疫学和整个医学产生了极大的影响。

B: 你在移植领域的巨大成就应归功于什么?

S: 坚持不懈。即使在面临障碍、批评和明显失败的时候。我意识到移植的成功不仅依靠外科技术,还有赖于供体器官的保存和准备,调控供体受体组织之间相互关系的各种因素,开发免疫抑制的战略方案,以及将从移植得到的知识应用于其它疾病。

B: 你的从业生涯中在移植方面还有哪些成就?

S: 有些人错误的认为肝移植脱胎于肾移植,其实这两项技术从1958年就同步开展。我在肝移植中发现通过免疫抑制改善预后,这一概念使得肾移植得到广泛开展。1959年在免疫抑制应用之前,波士顿的 Joseph Murry 和巴黎的 Jean Hamburger 移植孪生兄弟的肾获得成功。受体接受了亚致死量的照射。采用这种方法仅能使少数患者存活,最终放弃了此技术。1959—1962年 Robert Schwartz 和 Robert Gord 采用移植后每日给以6-巯基嘌呤可以改善家兔皮肤移植存活。Roy Calne 和 Charles Zukoski 后来证明6-MP或硫唑嘌呤可以提高狗肾移植的存活率,但最多也仅只40d。

1960—1962年 Murray 首次试验每日服6-MP或硫唑嘌呤单药或其它细胞毒药物同用于人肾移植,首批10例仅1例存活1年,最终于17个月失败。虽然我对此非常失望,但也意识到有效的免疫抑制对肾移植至关重要。如果能解决在肾异体移植中的问题,结果将可应用于任何一种移植。1961年底我在科大开始了硫唑嘌呤和强的松的试验。1966年采用ALG、硫唑嘌呤加低剂量强的松三联用药方案失败,原因是ALG的效价因

批号不同而异,其作用不可预测。随后应用针对T细胞总体和T细胞亚群或其它特异性靶点的单抗出现了突破。但仍然沿袭我首先提出的ALG诱导策略。

20世纪60年代中期 Henri Gamier 和 Roy Calne, John Terblanche 发现大约1/5远亲繁殖的猪即使不给免疫抑制剂对同种异体肝移植也不排斥。后来我也证实了这一现象。随后1966年首例人肝移植成功,1968年在南非开普敦首例人心脏移植成功,1969年首例胰腺移植在明尼阿波里斯成功,都应用了我的三联用药方案。人BMT需要HLA配型相合,1968年应用全身照射杀灭宿主细胞的方法进行BMT,以后骨髓毒性药物、ALG和其它用于器官移植的药物被证明对BMT后免疫抑制有效。虽然对器官移植存在许多怀疑和批评,但肝肾移植目前已广泛应用并成为对某些不可逆转晚期疾病患者的一种标准疗法。世界上存活最长的肝移植患者其移植肝已存活36年。我在科大移植的其他34位患者至少存活了25年。

1979年 Calne 首先应用环孢霉素于肝移植研究中是一个伟大的转折。以后我证实环孢霉素加强的松更为有效。10年后又增加他克莫斯(Tacrolimus)于二联或三联方案,效果更好,特别是用于肝移植。

B: 为了保持移植手术远期效果好,在供体组织准备、手术技巧、抗排异药物以及针对受体的一些处理方面,你都作出了哪些贡献?

S: 我关于实验性肝肾移植免疫抑制的研究可以用于各种器官移植。其中最关键的是用硫唑嘌呤防止排异反应出现问题时可用大剂量强的松冲击疗法加以扭转。一旦治疗成功,免疫抑制剂的量可在较短时间内逐步减少

到原有剂量,提示移植器官有免疫耐受原。直到80年代早期,硫唑嘌呤加强的松及其改良方案仍是免疫抑制的标准方案。随着全球进行更多的移植,我们假设HLA相合对肾移植的成功并不是那么重要的,宿主抗移植反应(GVHD)危险性很小。但我们也认识到肾移植后必需终身应用免疫抑制剂。器官移植与BMT在许多方面有所不同。应用他克莫斯于人体胰岛移植首次达到不再需用胰岛素。以后导致广泛应用于小肠和多脏器联合移植。问题不在于急性排异,而在于慢性排异、免疫低下的并发症以及免疫抑制剂的不良反应。

B: 可否谈谈你目前进行的关于供体和受体细胞间相互关系的研究?

S: 1990年起我们意识到器官移植方面更多的进展有赖于阐明器官嫁接机制的研究。如何调节这些机制以增强免疫耐受。其中之一是用从受体骨髓中游离出来的白细胞去取代被移植供体内的白细胞。但是,1992年我发现了一种微嵌合现象(Microchimerism),即是在被移植器官内有少数供体白细胞长期存活下来。这一发现对免疫学有很大的意义。它有助于解释为何HLA相容性在器官受体方面不十分重要,为何不致出现GVHD。器官移植的排异逆转和耐受是由于克隆耗竭(clonal exhaustion)和克隆缺失(clonal deletion)以及免疫忽视(immune ignorance)。由此使我们能够通过促进产生免疫耐受机制的方法来改变免疫排斥。

B: 你今后的研究将着重哪些方面?

S: 至今了解的东西诸如微嵌合现象在诱导免疫耐受方面的意义,可以阐明免疫在与移植无关的疾病方面的作用。还可以引导我们探索治疗的全新途径。

(Medscape Medical News 2005 - 12 - 15 晏仲舒译)