

抗内毒素治疗的新策略

王东宁¹ 张惟杰¹ 吴祥甫^{2*}

¹(上海交通大学生命科学与技术学院,上海 200030)

²(中科院上海生物化学与细胞生物学研究所,上海 200031)

摘 要 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是 G⁻ 菌造成的败血症或脓毒性休克病理中最重要的致病因素,若在整个病理过程的上游,即在细菌内毒素水平阻断脓毒性休克的发生,就可能限制或阻止病理性的次级炎症级联反应。本文综述了各种不同来源的 LPS 结合蛋白在结合 LPS 从而中和并阻断内毒素的过程中的功效及应用现状,探讨了最终用于人类败血症或脓毒性休克临床治疗的有效方案。

关键词 细菌内毒素, LPS 结合蛋白, 抗内毒素治疗

中图分类号 Q939.92 文献标识码 C 文章编号 1000-3061(2001)03-0241-05

1 细菌内毒素的危害

尽管各种抗生素的出现大大改善了抗微生物的治疗,但对于革兰氏阴性菌(G⁻ 菌)感染所引起的脓毒性休克及其他临床并发症仍是难以克服的难题。在这些感染的病理过程中,除了细菌的某些组分如 DNA 的变化对生物体引起的效应之外,生物体自身的单核细胞和巨噬细胞等在受到外界刺激时会释放一些细胞因子,这些细胞因子的过量释放也会导致全身炎症的发生,引起败血症或脓毒性休克(Septic shock)。TNF- α 是其中最主要的一种细胞因子,它可在 IL-1、

IFN- γ 、M-CSF、GM-CSF、MAF 等细胞因子刺激下过量产生而引发炎症反应,然而存在于 G⁻ 菌细胞壁上的内毒素——LPS 是其最强的刺激剂。目前认为革兰氏阴性杆菌或脑膜炎球菌引起的弥漫性血管内凝血、中毒性休克就是由于细菌内毒素 LPS 刺激机体产生过量的 TNF- α , 从而引起发热、心脏、肾上腺严重损害、呼吸循环衰竭,甚至引起死亡。所以细菌内毒素 LPS 堪称“祸首”。

细菌内毒素是 G⁻ 菌细胞外壁的主要成分,它是一种复合糖脂,又称为脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)。以大肠杆菌(*Escherichia coli*)为例,其脂多糖组成结构如下(图 1)。

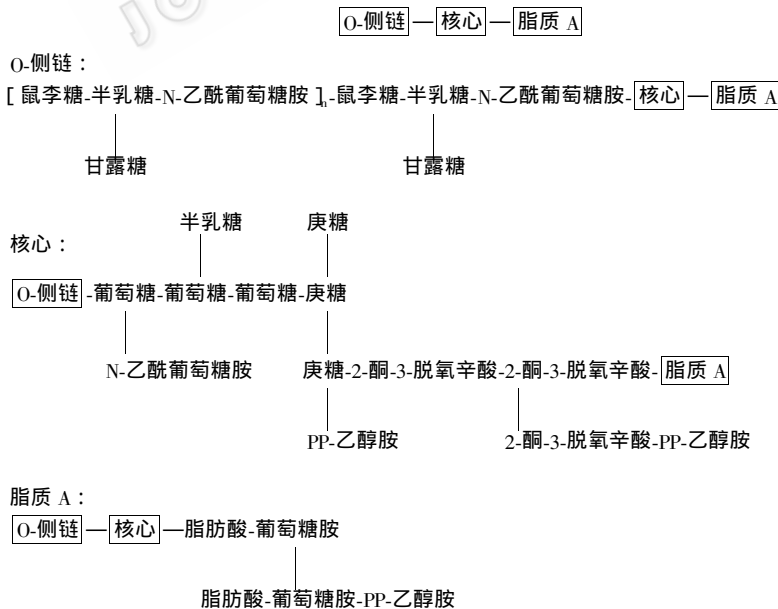


图 1 大肠杆菌脂多糖结构组成

Fig. 1 Construction of Lipopolysaccharide(LPS) in *E. coli*

细菌受到抗生素或补体膜攻击复合物的攻击后出现死亡并裂解, LPS 被释放出来, 这是 LPS 产生的主要来源。此外, 在细菌的对数生长期或细菌营养缺乏时, 细菌会自行释放 LPS。在腹部急性炎症时, 肠道中的 G^- 菌可移位至血流中造成肠源性内毒素血症。细菌内毒素主要通过两个方面发生作用: 一方面, LPS 在细菌周围形成一稳固的保护屏障以逃避抗生素的作用, 从而有利于 G^- 菌在人体内的存活和增殖; 另一方面, LPS 作用于寄主细胞, 诱导诸如 TNF 和白介素 (IL) 等细胞因子的释放, 从而导致多种炎症介质参与的级联反应, 使机体处于一种自身无法控制的混乱状态, 严重时可能造成脓毒性休克^[1]。

实验证明, LPS 是诱导产生炎症介质的最有效的刺激物, 因而对血流中 LPS 的检测及去除都可能有助于预防生理上的致热源效应。LPS 的组成成分脂质 A 是 LPS 分子结构的内核成分。脂质 A 本身也有重要的生物活性, 它能增强所有内毒素引起的病理效应。

2 抗内毒素的治疗策略

正如前述, 细菌内毒素在细菌的周围形成了一层稳固的保护屏障以逃避抗生素的作用, 所以至今仍无直接针对 G^- 菌的有效抗生素可用于治疗 G^- 菌引起的败血症或脓毒性休克等疾病。目前对于 G^- 菌所致败血症的治疗方案主要基于以下两种设想:

其一, 该病理过程的部分或全部均是由一个复杂的次级炎症反应介导的, 而其中涉及的 LPS 如何刺激单核巨噬细胞 (M ϕ) 活化的机理目前已基本清楚: 首先, 内毒素可与多种蛋白分子结合, 其中主要是通过脂多糖结合蛋白 (LPS binding protein, LBP) 结合形成 LBP-LPS 复合体, 该可溶性复合体再与 M ϕ 表面的 CD14 受体结合, 从而刺激这些细胞分泌 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF^[2]。有实验表明, LPS 与 LBP 结合后, 刺激 M ϕ 活化的能力极大地增强, LBP-LPS 复合体刺激 M ϕ 产生 TNF- α 的能力比单独的 LPS 刺激高 1000 倍^[3]。该过程中, LPS 刺激后引起细胞膜转导的效应系统包括腺苷酸环化酶、磷酸酯酶以及钙离子通道的激活, 进而产生包括环核苷酸、磷酸肌醇、甘油二酯、花生四烯酸和 Ca^{2+} 等第二信使系统。G 蛋白可能参与了细胞膜的信号转导过程^[4]。另外作为第二信使的甘油二酯和磷酸肌醇既可激活属于丝氨酸/苏氨酸激酶类的蛋白激酶 C (PKC), 又可激活神经鞘磷脂酶, 这两种酶最终都能活化 NF- κ B, 从而影响细胞因子的基因转录过程^[5]。而活化的 M ϕ 在分泌多种细胞因子的同时, 其细胞表面也有多种细胞因子受体的表达, 这些细胞因子又可以与其对应受体的结合进一步增强或抑制 M ϕ 的功能, 从而形成一个局部的调节网络。上述过程可以通过如下示意图加以形象描述 (图 2)。

在了解上述内毒素刺激单核巨噬细胞活化炎症级联反应的分子生物学机制的基础上, 可以考虑通过阻断和破坏该级联过程, 从而降低败血症引起的死亡。目前有关此方向的进一步研究论证仍在进行中。

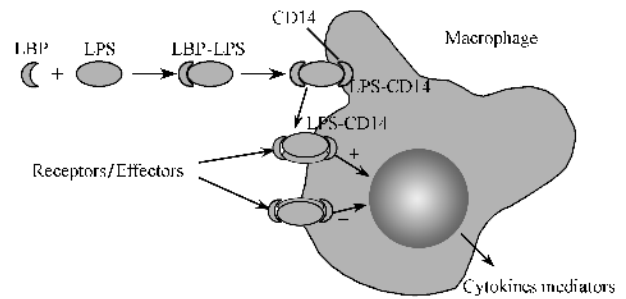


图 2 LPS 对巨噬细胞的作用

Fig.2 Activities of LPS to macrophages

理中最重要的致病因素, 若在整个病理过程的上游, 即在细菌内毒素水平阻断脓毒性休克的发生, 就可能限制或阻止病理性的次级炎症级联反应。通过结合 LPS 从而中和并阻断内毒素的作用的设想, 已越来越引起人们的关注。

2.1 来自人体的 LPS 结合蛋白

过去几年关于与 LPS 相互结合的蛋白分子的资料很多。其中来自人体的 LPS 结合蛋白主要有以下几种: LBP、膜联 CD14 (mCD14)、可溶性 CD14 (sCD14)、脂蛋白 (Lipoproteins, LPs)、杀菌性增透蛋白 (Bactericidal permeability increasing protein, BPI)、hCAP18 和血浆淀粉样 P 组分 (Serum amyloid P component, SAP) 等。

2.1.1 LBP^[6]: 一种 60kD 的哺乳动物血浆糖蛋白, 主要由肝细胞合成, 生理条件下 LBP 在血浆中的含量极低 ($< 100\text{pg/mL}$), 当肝细胞受到 LPS 刺激后, LBP mRNA 的合成迅速增加, 血浆中的浓度也快速增高, 可高达 100 倍, 因而它也是一种急性期反应蛋白。LBP 具有一个高特异结合脂质 A 的位点, 通过与 LPS 的脂质 A 结合形成可溶性 LBP-LPS 复合体, 起到运送 LPS 并使之易于与 M ϕ 表面的 mCD14 受体相结合的作用, 进而刺激了 M ϕ 分泌 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 等细胞因子, 引起全身性的炎症级联反应。

2.1.2 sCD14: 一种 48kD 的单链蛋白, 由 M ϕ 分泌。实验表明, sCD14 可以抑制 LPS 刺激人类单核细胞的活化, 这种作用可能与 sCD14 和 mCD14 竞争性结合 LPS 有关^[7]。

2.1.3 LPs: 是一类存在于血浆中的脂蛋白, 它们是体内防御败血症期间由内毒素造成的内毒素血症的重要标志物质。它们通过与 LPS 的结合降低其毒性作用, 并使其刺激 M ϕ 分泌 IL-1、IL-6 和 TNF 的能力明显减弱^[8]。

2.1.4 BPI^[9,10]: 是一种 55kD 的阳离子蛋白, 它也能通过与脂质 A 结合来减少单核细胞对细胞因子的分泌, 并能中和内毒素对机体的多种毒性作用。

上述几种蛋白分子已在过去文献报道^[11]中有所提及, 故这里只做简述。下面要特别提出的是两种最近报道的 LPS 结合蛋白, hCAP18 和 SAP。

2.1.5 hCAP18^[1,12,13]: 它是日益壮大的抗菌肽家族——Cathelicidin 的一个成员。Cathelicidin 曾在许多败血症中被发现, 这些蛋白由白血球产生并以前蛋白质形式存在, 它们可被加工成更小而更具活性的肽。hCAP18 是迄今在人体中发

现的唯一的 Cathelicidin,它以 17kD 形式存在于特定的颗粒中,在脱颗粒作用之后则变为一个更短却更有活性的 37 个氨基酸的形式,被称为 LL-37。目前认为 hCAP18 的抗菌作用与其能部分结合 LPS 从而使细菌外膜破裂有关。

2.1.6 SAP^[14]:一段来自于人血液中含 27~39 个氨基酸的 SAP 的多肽。它可以非常有力地阻止 LPS 诱导的人血液中巨噬细胞的活化,此外还能延长用 LPS 处理后发生脓毒性休克的对放线菌素 D 敏感型鼠的存活期,这暗示了其在抵御人类 G⁻ 菌脓毒性休克中的潜在应用价值。

2.2 非人体来源的 LPS 结合蛋白

由于 LPS 结合蛋白是一种急性期反应蛋白,其细胞内含量仅在受到 LPS 刺激后会迅速增加 100 倍,因而通常水平下人体内源的 LPS 结合蛋白的量不足以起到中和内毒素的作用。下面介绍几种非人体来源的 LPS 结合蛋白,它们因为能特异结合 LPS 而中和其毒性作用,所以具有潜在的临床应用价值。

2.2.1 多粘菌素 (polymyxin B, PMB),是一种阳离子环肽抗生素,它能结合并中和大多数脂质 A 的生物活性。体外和动物实验表明它与 LPS 的结合可降低带有盲肠结扎或穿孔的鼠的致死率;另外对于 LPS 刺激的 NO 产量以及对隔离鼠的星形细胞(肝中)周围 TNF- α 产量均有影响^[15]。然而因为 PMB 对于中枢神经系统及肾的乳铁蛋白的毒性,使其在 G⁻ 菌所致败血症的基础治疗或辅助治疗方面的应用尚受到限制。PMB 目前作为抗生素局部使用。另有实验证明, PMB 与大分子底物,如淀粉或 IgG 复合可延长其在血管内的半寿期并通过降低肾小球过滤及传递到肾小管来减低其肾毒性^[16]。

2.2.2 来自于鲎血变形细胞中的一组 LPS 结合蛋白:1956 年, Bang 首先发现给美洲鲎注入 G⁻ 菌后,会引起鲎全身性血液凝固而致命。1968 年, Levin 和 Bang 发现这一作用主要由 G⁻ 菌细胞壁上的 LPS 引起。从此,各国纷纷用超声波破碎法提取鲎变形细胞裂解物,以制成鲎试剂商品,用以检测微量的内毒素。事实证明,鲎变形细胞中具有一系列蛋白,它们在结合 LPS 后可激活细胞内凝固酶,凝固酶可进一步将凝固蛋白原加工转化为凝固蛋白,从而形成了凝胶^[17]。后来的研究则集中于鲎变形细胞内那些具有 LPS 结合活性的蛋白因子,因为它们与 LPS 的结合将有助于中和内毒素,从而可应用于 G⁻ 菌引起的脓毒性休克的治疗领域。这些蛋白主要包括以下两类:

鲎类(包括美洲鲎科和东方鲎科)抗 LPS 因子(Limulus anti-LPS factor, LALF 和 Tachypleus anti-LPS factor, TALF)^[18] 是两种能阻断 LPS 刺激的鲎凝血系统的抗凝剂。它们存在于鲎的变形细胞中,为 11.8kD 的单链多肽,这个多肽能以高亲和力和结合 LPS 并中和脂质 A 的大部分生物活性^[17,19]。用重组方法得到的 LALF 被命名为内毒素中和蛋白(Endotoxin-neutralizing protein, ENP),大量动物实验表明 LALF 或 ENP 均具有保护动物抵御 LPS 和 G⁻ 菌侵袭的作用^[20,21,22]。然而 LALF 和 ENP 的毒性和免疫原性可能成为其最终应用于人类

的障碍,尚需进一步研究。类似于 PMB, LALF 与 IgG 一类的载体偶联可提高其体内的半寿期并防止肾过滤^[23]。

factor B^[24]和 factor C^[25]是鲎血变形细胞中的一类专门结合 LPS 的丝氨酸蛋白酶原。它们结合 LPS 后自身即被活化,然后通过一系列级联反应最终活化凝固蛋白使血液凝固。目前已完成对这些蛋白因子结构序列的分析,并构建了部分重组子^[2,26]。同时,体外实验已表明了这些蛋白因子及重组因子对于 LPS 的高结合能力,并部分论证了其引起对 G⁻ 菌的抑菌作用^[2]。有关 factor B 和 factor C 这类蛋白应用的动物实验尚无报道,可能是由于这类蛋白因子在基因组中的拷贝数较低且分子量较大的缘故。然而受 ENP 的启发,我们又何尝不可尝试重组合成 factor B 或 factor C 中高特异结合 LPS 的活性肽段呢?

2.3 脂质 A 的结构类似物

最后尚有一类脂质 A 的类似物质,它们是一些结构上与脂质 A 相似,但其毒性已经缺失或降低的大分子复合物。它们可与 LPS 竞争结合 LBK(也可能是其他的 LPS 结合分子),从而抑制了巨噬细胞和嗜中性粒细胞的活性^[22,27,28,29]。最近研究较多的脂质 A 的类似物 E5331,具有有效的抗菌活性,它在对抗内毒素血症和菌血症的动物模型中已证实有效^[30,31]。此外,更多不同来源的脂质 A 类似物,诸如脂质 A 的前体——脂质 X、脂质 IVa 等的研究也在开展中^[32,33]。

3 展望

总之,由于 G⁻ 菌引起的脓毒性休克的致死率一直居高不下,且始终没有有效的抗生素类药物,所以建立一些辅助传统治疗方案的新方案,以改善这种危害极大的病症的破坏性后果,极为必要。综合前述,阻断 LPS 的方案是极富有吸引力的,因为它不仅钝化或干脆阻断了其后引起败血症的一系列病理的炎症级联反应,而且并不妨碍次级因子在抵御感染中的积极效应。尽管在 G⁻ 菌感染和败血症中,内毒素的释放可能是一个持续的过程,然而使用内毒素结合蛋白或者某些阻断炎症过程的因子对于败血症的防治总是有益处的。

目前的研究方向,一方面应集中于依据已知的人体的 LPS 结合蛋白合成一些特异结合 LPS 的肽段,同时可进一步开发外源性高效结合 LPS 的肽类物质,利用分子生物学手段克隆其基因并进行高表达,从而为开发这一类多肽类药物奠定基础;另一方面则应通过进一步的动物实验,深入了解 LPS 结合蛋白(尤其是非人体来源的多肽)在动物体内造成的毒性和免疫原性等负面效应,考虑合成各种既保证其 LPS 结合活性又可去除其毒性或免疫原性的复合类物质,使其最终能应用于人类败血症或脓毒性休克的临床治疗。

REFERENCES(参考文献)

- [1] Judith Hellman, H. Shaw Warren. Antidotoxin strategies, *Infectious Disease Clinics of North America*. 1999, 13(2): 371~386
- [2] A M W Pui, Ho B, Ding J L. Yeast recombinant Factor C from horse-shore crab binds endotoxin and causes bacteriostasis. *Journal of Endo-*

- [3] Halling JL ,Hamill D R ,Lei M G *et al.* Identification and characterization of lipopolysaccharide-binding proteins on human peripheral blood cell populations. *Infect Immun.* 1992 **60**(3) :845 ~ 852
- [4] Yasui K ,Becker EL ,Shalafi RI. Lipopolysaccharide and serum cause the translocation of G-protein to the membrane and prime neutrophils via CD14. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 **183**(3) :1280 ~ 1286
- [5] Schutze S ,Potthoff K ,Machleidt T *et al.* TNF activates NF-kappa B by phosphatidylcholine-specific phospholipase C-induced " acidic " sphingomyelin breakdown. *Cell.* 1992 **72**(5) :765 ~ 776
- [6] Landmann R ,Knopf HP ,Link S *et al.* Human monocyte CD14 is up-regulated by lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1996 **64**(5) :1762 ~ 1769
- [7] Haziot A ,Rong GW ,Bazil V *et al.* Recombinant soluble CD14 inhibits LPS-induced tumor necrosis factor-alpha production by cells in whole blood. *J Immunol.* 1994 **152**(12) :5868 ~ 5876
- [8] Harris HW ,Grunfeld C ,Feingold KR *et al.* Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest.* 1990 **86**(3) :696 ~ 702
- [9] Abrahamson SL ,Wu HM ,Williams RE *et al.* Biochemical characterization of recombinant fusions of lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein. Implications in biological activity. *J Bio Chem.* 1997 **272**(4) :2149 ~ 2155
- [10] Elsbach P ,Weiss J. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), a potent element in host-defense against gram-negative bacteria and lipopolysaccharide. *Immunobiology.* 1993 **187**(3-5) :417 ~ 429
- [11] DAI J H(戴继红) ,XU F(许峰) ,LU H Z(鲁焕章) The molecular biology on endotoxin-induced activation of macrophage. *Foreign Medical Sciences Section of Pathophysiology and Clinical Medical(国外医学生理、病理科学与临床分册)*. 1998 **18**(1) :47 ~ 50
- [12] Zanetti M ,Gennaro R ,Romeo D. Cathelicidins a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett.* 1995 **374**(1) :1 ~ 5
- [13] Gudmundsson GH ,Agerberth B ,Odeberg J *et al.* The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem.* 1996 **238**(2) :325 ~ 332
- [14] Haas CJ ,Zee R ,Benaissa-Trouw B *et al.* Lipopolysaccharide(LPS)-binding synthetic peptides derived from serum amyloid P component neutralize LPS. *Infect Immun.* 1999 **67**(6) :2790 ~ 2796
- [15] Mayumi T ,Takezawa J ,Takahashi H *et al.* Low-dose intramuscular polymyxin B improves survival of septic rats. *Shock.* 1999 **11**(2) :82 ~ 86
- [16] Corrigan JJ Jr ,Bell BM. Endotoxin-induced intravascular coagulation : prevention with polymyxin B sulfate. *J Lab Clin Med.* 1971 **77**(5) :802 ~ 810
- [17] Morita T ,Ohtsubo S ,Nakamura T *et al.* Isolation and biological activities of limulus anticoagulant (anti-LPS factor) which interacts with lipopolysaccharide(LPS). *J Biochem (Tokyo)*. 1985 **97**(6) :1611 ~ 1620
- [18] Warren HS ,Glennon ML ,Wainwright N *et al.* Binding and neutralization of endotoxin by Limulus antilipopolysaccharide factor. *Infect Immun.* 1992 **60**(6) :2506 ~ 2513
- [19] Muta T ,Miyata T ,Tokunaga F *et al.* Primary structure of anti-lipopolysaccharide factor from American horseshoe crab ,Limulus polyphemus. *J Biochem(Tokyo)*. 1987 **101**(6) :1321 ~ 1330
- [20] Saladino RA ,Stack AM ,Thompson C *et al.* High-dose recombinant endotoxin neutralizing protein improves survival in rabbits ,with *Escherichia coli* sepsis. *Crit Care Med.* 1996 **24**(7) :1203 ~ 1207
- [21] Kuppermann N ,Nelson DS ,Saladino RA *et al.* Comparison of a recombinant endotoxin-neutralizing protein with a human monoclonal antibody to endotoxin for the treatment of *Escherichia coli* sepsis in rats. *J Infect Dis.* 1994 **170**(3) :630 ~ 635
- [22] Alpert G ,Baldwin G ,Thompson C *et al.* Limulus antilipopolysaccharide factor protects rabbits from meningococcal endotoxin shock. *J Infect Dis.* 1992 **165**(3) :494 ~ 500
- [23] Fletcher MA ,Kloczewiak M ,Loiselle PM *et al.* TALF peptide-immunoglobulin conjugates that bind lipopolysaccharide. *Journal of Endotoxin Research.* 1996 **3** :49
- [24] Nakamura T ,Horiuchi T ,Morita T ,Iwanaga S. Purification and properties of intracellular clotting factor ,factor B ,from horseshoe crab (*Tachypleus tridentatus*) hemocytes. *J Biochem (Tokyo)*. 1986 **99**(3) :847 ~ 857
- [25] Nakamura T ,Tokunaga F ,Morita T ,Iwanaga S. Interaction between lipopolysaccharide and intracellular serine protease zymogen ,factor C , from horseshoe crab (*Tachypleus tridentatus*) hemocytes. *J Biochem (Tokyo)*. 1988 **103**(2) :370 ~ 374
- [26] Roopashree S ,D Chai ,C Ho B and Ding J L. Expression of *Carcinoscorpius rotundicauda* factor C cDNA. *Biochemistry and Molecular Biology International.* 1995 **35**(4) :841 ~ 849
- [27] Freeman BD ,Yatsiv I ,Natanson C *et al.* Continuous arteriovenous hemofiltration does not improve survival in a canine model of septic shock. *J Am Coll Surg.* 1995 **180**(3) :286 ~ 292
- [28] Ganz T ,Weiss J. Antimicrobial peptides of phagocytes and epithelia. *Semin Hematol* 1997 **34**(4) :343 ~ 354
- [29] Lynn WA ,Liu Y ,Golenbock DT. Nether CD14 nor serum is absolutely necessary for activation of mononuclear phagocytes by bacterial lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1993 **61**(10) :4452 ~ 4461
- [30] Christ WJ ,Asano O ,Robidoux ALC *et al.* E5531 ,a pure endotoxin antagonist of high potency. *Science.* 1995 **268**(5207) :80 ~ 83
- [31] Kawata T ,Bristol JR ,Rose JR *et al.* Anti-endotoxin activity of a novel synthetic lipid A analog. *Prog Clin Biol Res.* 1995 **392** :499 ~ 509
- [32] Golenbock DT ,Leggett JE ,Rasmussen P *et al.* Lipid X protects mice against fatal *Escherichia coli* infection. *Infect Immun.* 1988 **56**(4) :779 ~ 784
- [33] Golenbock DT ,Will JA ,Raetz CR *et al.* Lipid X ameliorates pulmonary hypertension and protects sheep from death due to endotoxin. *Infect Immun.* 1987 **55**(10) :2471 ~ 2476

The New Antiendotoxin Strategies

WANG Dong-Ning¹ ZHANG Wei-Jie¹ WU Xiang-Fu²

¹(College of Life Science and Technology ,Shanghai Jiao Tong University ,Shanghai 200030 ,China)

²(Shanghai Institute of Biochemistry and cell biology ,Chinese Academy of Sciences ,Shanghai 200031 ,China)

Abstract Lipopolysaccharide(LPS) is important in the pathogenesis of sepsis infected by gram-negative bacteria in humans ,and part or all of this pathophysiology is mediated by a complex secondary inflammatory response .Administration of purified LPS or a variety of LPS-free recombinant mediators can reproduce much of the pathophysiology of gram-negative sepsis .There has been an explosion of new information over the last several years regarding the interactions of LPS with proteins and cells .Blocking sepsis at the bacterial toxin level is appealing because it is upstream ,so that the secondary pathologic inflammatory cascade may be limited or prevented .A variety of antiendotoxin strategies have been proposed .Therapies under investigation include agents that bind and neutralize LPS ,agents or systems that enhance LPS clearance ,and agents that inhibit LPS interaction with serum elements or cellular receptors .

Key words G⁻ endotoxin , LPS-binding proteins , antiendotoxin strategies

Received :November 7 2000

* Corresponding author .Tel 86-21-64374430-5292 ;Fax 86-21-64338357 ;E-mail :xfwu@summ.sh.cn

干细胞及其应用研究

干细胞(Stem cell)是目前细胞工程研究最活跃的领域 ,随着基础研究、应用研究的深化 ,这项技术将会在相当程度上引发医学领域的重大变革 .跨入新世纪 ,生命科学工作者和医学科学工作者将会把精力集中在干细胞工程的研究和开发上 ,这已成为生命科学领域一个重要热点 .因为(1)干细胞是一类不成熟的母细胞或原始细胞 ,它可以分化成机体内任何类型的组织或器官 ,以实现肌体内部的建构和自我康复力 ;(2)由于干细胞具有特定的分化潜能 ,表现其全能性、多能性和专能性 ,有可能将其研制成“干细胞生物制剂” ,用于治疗 and 保健 ,减轻老化 ,恢复青春活力及其他 .正因为如此 ,干细胞的研究、开发显得格外活跃 .我国研究人员已发现人体烧伤皮肤原位处存在着皮肤干细胞 ,利用它在一定药剂调控下能使烧伤皮肤原位再生 ,修复如初 ,不显疤痕 ,这是我国在皮肤干细胞研究及其临床应用上的重要突破 ,它可免除新皮肤移植手术 ,也不存在排异反应问题 .在意大利 ,一家医学院的医生从患者父亲眼的巩膜边缘切取干细胞移植到眼疾患者女儿(32岁)眼球上 ,可使其眼球表面修复平整 ,尔后再进行普通的角膜移植手术 ,这样为因烧伤致盲患者的复明带来希望 ;也是将活人的干细胞移植到另一人体的一次突破 ,有两点因素(1)曾多次进行角膜移植手术均告失败 ,主要因为眼球外层不平整 ,角膜移植后很快脱落 ;(2)为使眼疾患者眼球平整而采用近亲者的干细胞 ,大大减轻移植手术后排异反应 .实践已证明 ,人的视网膜有干细胞存在 ,只不过平时干细胞处于“休眠”状态 ,一旦眼球受损伤亦具有自我修复能力 ,对眼疾患者恢复视力是有益的 .

干细胞的功能独特 ,确实有其重要的实用价值 .在美国 ,斯坦福大学医学院病理学家及其合作者成功地分离到造血干细胞 ,并将其重新再注入到成年癌症患者的体内 ,以帮助恢复放疗破坏的骨髓 ,无疑为放疗癌症患者的治疗带来好消息 .干细胞在扩大神经细胞的新来源方面也发挥重要作用 .过去一直认为人脑一旦进入成年期就无法再生新的神经细胞 ,但这一观点通过研究实践给以否定 ,关键在于人的机体各种组织 ,不论是皮肤或内脏都有干细胞的存在 ,只不过平时它们处于“沉睡”之中而未显示其特定的分化功能 .据近期《科学美国人》介绍 ,皮肤、骨髓细胞均有可能转化为神经细胞(注 :这同细胞产生一种促生蛋白有密切关系) .预计1~2年内有可能进行干细胞移植于人体的临床实验 ,如果成功地话 ,则可用皮肤干细胞、骨髓干细胞等修复因疾病或其他原因造成的神经损伤 .

总之 ,有“万能细胞”之称的干细胞有着奇特的潜在用途 ,还有待深入研究和开发 .随着临床医学实践和发展 ,皮肤原位干细胞的利用和调控以及干细胞治疗医学的研究与发展必将为21世纪人类的各种疾病治疗和延缓衰老做出它的贡献 ,并展现其光明的应用前景 .