

- [17] Dekel D, Shlanlamit L. Cell-scaffold mechanical interplay within engineered tissue[J]. *Semin Cell Deve Biol*, 2009, 20(11):656.
- [18] Simon C, Geraldine R, Jennifer S, et al. The relationship between the mechanical properties and cell behaviour on PLGA and PCL scaffolds for bladder tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(7):1321.
- [19] Kumiko M, Shinichi T, Kosuke O, et al. Comparative study of silk fibroin porous scaffolds derived from salt/water and sucrose/hexafluoroisopropanol in cartilage formation[J]. *J Biosci Bioeng*, 2009, 108(1):68.
- [20] Christophe P, Kiyoshi T, Yasuyuki S, et al. A method for the design of 3D scaffolds for high-density cell attachment and determination of optimum perfusion culture conditions[J]. *J Biomechan*, 2008, 41(2):1436.
- [21] Annegret H, Dahlmann N, Belen M, et al. Dynamic protrusive cell behaviour generates force and drives early matrix contraction by fibroblast[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 31(3):4158.
- [22] Deepak V, Ranga R. Surfactant-free CdTe nanoparticles mixed MEH-PPV hybrid solar cell deposited by spin coating technique[J]. *Solar Energy Mate Solar Cells*, 2009, 93(9):1482.
- [23] Ranjna CD, Aroop KD. Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications[J]. *Botechnol Adv*, 2009, 27(2):334.

(收稿日期:2009-12-05 修回日期:2010-04-14)

· 综 述 ·

移植物抗宿主病的细胞治疗

郝 磊 综述, 陈幸华 审校

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

关键词:造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 细胞治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.061

中图分类号:R457.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3134-04

异基因造血干细胞移植是目前治疗血液系统恶性疾病的有效方法。以前认为其成功机制在于移植前后的化疗或放疗对肿瘤细胞的杀伤作用。目前一致认为,供体 T 细胞可以诱导杀死恶性细胞,即移植物抗白血病反应(GVL),是异基因造血干细胞移植成功治疗血液系统恶性疾病的关键所在。但是,供体淋巴细胞在杀死受体恶性细胞的同时,可以识别受体细胞表面的主要组织相容性抗原和次要组织相容性抗原,损害受体正常组织,即移植物抗宿主病(GVHD)。GVHD 是导致异基因造血干细胞移植患者发病和病死的主要原因,成为阻碍移植成功的关键因素。

理论上,寻找与受体人白细胞抗原(HLA)配型相合的供体是预防 GVHD 发生的根本措施,然而即使 HLA 相合同胞供体移植,也会因受体次要组织相容性抗原的识别导致 GVHD 的发生。当前,GVHD 的预防性治疗包括移植物 T 细胞去除(TCD)和免疫抑制剂的应用。免疫抑制剂具有强烈的不良反应,TCD 显著降低了供体 T 细胞的有利作用如增强植入、控制机会性感染和抗肿瘤效应。这些措施的应用在控制 GVHD 的同时,也削弱了 GVL 效应,使恶性肿瘤复发率增高。GVHD 和 GVL 效应的有效分离是异基因造血干细胞移植需要解决的关键问题,成为医学研究的焦点。本文对 GVHD 的发生、发展以及目前有望解决这一难题的细胞治疗进行综述。

1 GVHD 的发生机制

发主 GVHD 的 3 个条件:(1)移植物必须是有免疫活性的细胞;(2)移植物供者缺少宿主带有的同种抗原;(3)宿主不对移植物产生有效的免疫反应。GVHD 的发生、发展主要分为 3 个阶段:(1)造血干细胞移植前的预处理包括化疗和放疗,虽然可以最大程度地杀灭宿主体内的肿瘤细胞,但同时造成其他组织如胃肠道、肝脏等的损伤,导致炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 等大量释放。这些细胞因子增强宿主主要组织相容性复

合体抗原(MHC)、黏附分子以及趋化因子的表达,还可以提高供者 T 细胞异源反应性的敏感度。经损伤的胃肠道进入机体的细菌脂多糖(LPS)进一步加重了炎症细胞因子的释放。(2)在宿主抗原提呈细胞(APC)或非 APC 直接提呈以及供体 APC 的间接提呈抗原的作用下,供者的 T 细胞表面受体(TCR)识别 APC 表面的 MHC-抗原肽分子后发生交联(第一信号),同时 APC 表面共刺激分子如 CD80 和 CD86 等和 T 细胞表面 CD28 分子结合(第二信号),在双信号的刺激作用下,T 细胞激活、增殖、分化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞。(3)表达组织特异性黏附分子和趋化因子受体的抗原特异性 T 细胞迁移至表达多种黏附分子和趋化因子的外周组织,即 GVHD 的靶器官如皮肤、胃肠道和肝脏等。Th1 型细胞分泌的细胞因子不仅诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 NK 细胞的激活,还进一步激活单核吞噬细胞系统,增强炎症细胞因子的再次释放,同时一氧化氮(NO)的释放也增加。因此,除了 CTL 和 NK 细胞介导的 Fas/FasL 途径和穿孔素/颗粒酶途径对 GVHD 靶器官造成直接损伤外,非特异性炎症细胞因子也促进了器官特异性病理变化。

2 基因多态性和 GVHD

对于相关和无关异基因造血干细胞移植,GVHD 的发生主要与 HLA 不合有关。一项最大的关于供受体之间 HLA 相合的分析表明:HLA-A、HLA-B、HLA-C 和 DRB1 不相合时,病死率显著增加^[1]。除了已经确认的 HLA-A 和 HLA-B 不相合可以导致 GVHD 以外,临床数据表明,不同 HLA-C 和 HLA-B 等位基因,因表达异源反应性 NK 细胞表面 KIR 抑制性受体的配体,参与单倍同一性无关 HSCT 的 GVHD 和 GVL 效应,KIR 配体不相合时,特别是急性髓细胞性白血病,GVHD 的发生率降低,总体生存率提高。虽然 HLA 完全相合是成功移植的最佳条件,但是大多数患者无法得到配型完全相合的供

体,识别可允许不合的特异性 HLA 等位基因,将有利于多数需要异基因造血干细胞移植的患者。

尽管采用高分辨率 HLA 分型,急性 GVHD 仍然是 HLA 相合异基因造血干细胞移植病死率的主要原因。此时,供体 T 细胞识别与之有差异的宿主次要组织相容性抗原(mHAg),mHAgs 是与主要组织相容性复合物结合的多态性肽,来源于细胞内蛋白,可以普遍表达或造血系统限制性表达。移植前、后大量细胞因子合成,即“细胞因子风暴”。大多数细胞因子基因包含遗传性多态性,多态性是一些短核苷酸序列,呈现可变数量的重复(可变数量的串联重复或微卫星)或单个核苷酸多态性。位于基因启动子转录结合位点,改变基因转录,从而调节炎症刺激导致的细胞因子的产生。因此,健康人群中存在细胞因子表达量的差异。研究最早的是 TNF 和 IL-10 基因多态性与发生急性 GVHD 危险和严重度之间的关系^[2]。TNF 是急性 GVHD 过程中上调的重要细胞因子,IL-10 拮抗 TNF 的释放及功能。在 HLA 相合的异基因造血干细胞移植中,推测高表达人群浓度增高的 TNF- α 促进了 GVHD 的发生,由于 IL-10 的低表达,不能完全下调 GVHD 反应。许多研究表明关于 TNF 和 IL-10 基因多态性以及受体基因和 GVHD 的关系具有生物学意义。与 GVHD 相关的其他细胞因子基因多态性包括 IL-6 基因启动子功能多态性、IFN- γ 内含子微卫星多态性以及 IL-1 基因家族多态性。

已经证实其他非 HLA 编码的基因如维菌药物 D 受体(VDR)和雌激素受体(ER)对急性 GVHD 的发展也会产生影响,VDR 内含子 8 区和 ER 内含子 1 区的多态性与 GVHD 的发生以及异基因造血干细胞移植后患者总体生存有关。

3 细胞治疗和 GVHD

3.1 间充质干细胞(MSC) Friedenstein 等首次报道在骨髓基质中存在干细胞,随后很多研究证实采用 Friedenstein 的方法分离得到的 MSC 可以向成骨、成软骨、脂肪细胞、肌细胞、星形胶质细胞、内皮细胞和肺上皮细胞分化。MSC 缺乏特异性表面标记,不表达 CD45、CD34 和 CD31 等造血和内皮细胞表面标记。据估计,其占骨髓有核细胞数的 0.01%~0.001%。人 MSC 与胸腺上皮有共同的表面标志,它们表达与 T 细胞相互作用的黏附分子包括 VCAM-1、ICAM-1 及 LFA-3,推测 MSC 可能对 T 细胞发育及免疫调节发挥作用。

很多动物实验和临床研究都证实异基因造血干细胞移植时同时输注供体或第三者来源的 MSC 可以降低 GVHD 的发生率及严重程度。Gurevitch 等的研究发现 BALB 小鼠在接受 B6 小鼠骨髓移植时,同时植入包括供鼠 MSC 在内的骨髓块,其发生 GVHD 的危险度与没有接受移植的对照组相比显著降低。患急性淋巴细胞白血病的 9 岁男孩,进行骨髓移植后 70 d 出现 IV 度急性 GVHD,免疫抑制剂无效,73 d 时静脉输注其母亲骨髓来源 MSC(2×10^6 个/kg),220 d 时 GVHD 的症状完全消失,患者出院^[3]。Lazarus^[4]的临床研究发现,46 例患血液恶性疾病的患者行骨髓或外周血干细胞移植的同时,移植体外培养的 MSC,13 例患者(28%)出现 II~IV 度急性 GVHD,无病生存率达到 53%。然而在最大的 2 项前瞻性研究中,II~IV 度和 III~IV 度急性 GVHD 的发生率分别为 44%~64% 和 12%~26%。深入证实 MSC 的有利作用有待进一步的随机试验。

输注外源性 MSC 可以降低 GVHD 的发生率,其机制可能在于 MSC 对免疫细胞的抑制作用,包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 APC。MSC 分泌或免疫细胞受 MSC 刺激而分泌的一

些可溶性分子包括肝细胞生长因子(HGF)、前列腺素 E₂(PGE₂)、转化生长因子 β (TGF- β)、吡啶胺 2,3 二氧酶(IDO)、NO 和 IL-10 等参与了体外 MSC 的抑制作用^[5-7]。最新研究还发现 MSC 分泌的 HLA-G5 是其发挥抑制作用所必需的^[8]。根据 MSC 接受的刺激不同,比如异源性决定子、膜蛋白、有丝分裂剂或细胞因子等,分泌的可溶性分子也不同。细胞接触方式也可能参与了抑制,如 MSC 表面 B7H1 的表达^[9]。

3.2 NK 细胞 NK 细胞是骨髓来源的大颗粒淋巴细胞,约占人外周血淋巴细胞总数的 5%。是机体发挥天然免疫功能的重要组成部分,同时对获得性免疫也起到一定调节作用。和 T、B 淋巴细胞不同,NK 细胞不表达抗原特异性受体,其功能的发挥主要依赖于 NK 细胞表面一系列抑制性和活化性受体,调节细胞的活性。NK 细胞主要受自体 MHC I 类分子特异性受体负性调节,当此受体不发生交联时,靶细胞被裂解。因此,NK 细胞的杀伤对象主要是一些不表达或低表达 MHC I 类分子的靶细胞。同样,当接触不相合的异源靶细胞时,NK 细胞识别自体 MHC I 类分子发生障碍,从而引起异源性反应(“丢失自我”学说)。NK 细胞表面重要的抑制性受体包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)和杀伤细胞凝集素样受体 CD94/NKG2A。由于所有个体均表达 CD94/NKG2A 的配体 HLA-E,因此,表达 CD94/NKG2A 的 NK 细胞不发生异源性反应。在人类,根据 MHC I 类分子 $\alpha 1$ 螺旋羧基末端的氨基酸不同,KIR 识别 3 组 HLA 等位基因配体,即 HLA-C 组 1(Asn80)、HLA-C 组 2(Lys80)和 HLA-Bw4。NK 细胞异源性反应发生于 KIR 配体不相合时。

在 F1H-2d/b \rightarrow H-2b 移植动物模型中,移植前输注供体抗受体异源性 NK 细胞后,受体可以接受含有超过致死剂量 30 倍的异源 T 细胞的骨髓移植,但却没有 GVHD 的病理证据,推测原因是表达 H-2d 特异性 Ly49A-G2 受体不表达 H-2b 特异性 Ly49C/I 受体的供体 NK 细胞被激活从而杀死受体 APC,而受体 APC 是启动 GVHD 的重要细胞。体外实验证实异源性 NK 细胞可以杀死急性髓细胞白血病(AML)、慢性髓细胞白血病、T 细胞急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤细胞等^[10]。临床前期动物模型中,输注异源性 NK 细胞可以消除 NOD/SCID 鼠移植的人 AML 细胞。

单倍体相合移植时,在移植抗宿主方向(GVH)KIR 配体不相合情况下,供体 NK 细胞识别的自身 HLA I 类分子在受体中没有表达,抑制活化信号缺失,从而被激活,产生异源性反应。在 KIR 配体不相合的 57 例成年 AML 患者,复发率降低的同时,GVHD 的发生率也明显降低。将 HLA 和 KIR 基因分型与 NK 细胞异源反应性功能鉴定相结合寻求单倍体相合供者的概率从 30% 增加到 60%^[11]。Ruggeri^[12] 研究还发现,85 例接受单倍体移植的 AML 患者中,输注供者异源反应性 NK 细胞组的 GVHD 明显降低。100 多例单倍体相合移植治疗 AML 的研究证实,NK 异源反应是患者生存改善的独立预测因子。无关供体移植时,NK 细胞异源反应增强了 GVL 效应^[13]。

3.3 CD4⁺CD25⁺T 细胞(Treg) 调节性 CD4⁺CD25⁺T 细胞(Treg)正常在胸腺中发育成熟,组成性表达 CD25(IL-2 受体 α 链),在人类和鼠 CD4⁺细胞中占 5%~10%,MHC II 类分子的表达在其发育中发挥重要作用,调节自身免疫过程。Treg 特异性表达转录因子 FoxP3,与细胞发育及抑制功能有关,它的突变导致免疫失调。大量证据表明共刺激分子和细胞因子在 Treg 发育过程中发挥重要作用,但其具体机制不清楚。T

细胞对自身抗原的耐受是在胸腺内发育过程中经过克隆删除或诱导无能形成的,一些自身特异性 T 细胞可以逃逸到外周,此时需要外周免疫耐受机制控制 T 细胞反应。Treg 保证了外周免疫耐受机制的正常发挥。在许多不同的 Treg 缺陷的动物模型中,观察到多种 T 细胞介导的器官特异性自身免疫性疾病,且可以通过输注 Treg 得到防治。体外实验已经证实,当受到抗 CD3 单克隆抗体或异源 APC 刺激时,Treg 呈现低反应性。Yamazaki^[14]证实,体外 Treg 可以抑制混合淋巴细胞反应 (MLR)。

发生异源性或自体 GVHD 的一个重要原因是外周免疫调节系统缺失,从而下调异源反应性或自体反应性 T 细胞的能力下降。因此,外周免疫调节系统的重建对 GVHD 的防治起关键作用。有学者比较了接受供体总 T 细胞和缺乏 Treg 的 T 细胞的受鼠中 GVHD 的发生率,结果表明移植物中缺乏 Treg 时显著加速 GVHD 诱导的死亡,当共输注 T 细胞和等量的 Treg 时,显著推迟,甚至阻止了 GVHD 的发生。只有供体来源而非受体来源的 Treg 产生这种效应。Masteller 等^[15]比较了异源抗原扩增的 Treg 和多克隆 Treg 对受鼠 GVHD 发生的影响,结果表明,接受后者的受鼠脾脏、肺和肝脏出现组织学 GVHD 征象,而接受前者的受鼠没有或仅残留 GVHD 征象,因此,相对多克隆 Treg,抗原特异性 Treg 治疗 GVHD 更加有效。但这并不意味着 Treg 对免疫反应的抑制是抗原特异性的,它的活化需要 TCR 的激活,活化的 Treg 在体外是以抗原非依赖性方式作用的。抗原特异性 Treg 可以避免大量输注多克隆 Treg 造成的一些不良反应,如降低对肿瘤和感染的免疫等。在 A20 白血病模型中,CD8⁺而非 CD4⁺T 细胞体外可以裂解 A20 细胞,而体外培养的 Treg 对 CD4⁺T 细胞的抑制作用更强^[16]。所以,Treg 抑制 GVHD 的效应比 GVL 的效应更强,它能将二者有效分开,但这需要进一步证实。

临床 BMT 中 Treg 对 GVHD 的调节作用的证据很少,Miura^[17]的研究表明,与没有 GVHD 临床症状的患者比较,发生 GVHD 的患者外周血淋巴细胞 Foxp3 mRNA 表达水平显著降低,急性 GVHD 患者中,Foxp3 mRNA 表达水平和 GVHD 的严重程度负相关,认为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞在调节异源免疫反应中发挥重要作用。Sakaguchi^[18]研究了 CD62L⁺和 CD62L⁻两个不同 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞亚群与急性 GVHD 致死率的关系发现,当与供者 CD4⁺CD25⁻T 细胞一起移植时,仅 CD4⁺CD25⁺CD62L⁺调节性 T 细胞亚群具有阻止严重组织损伤和保护受体免受致死性急性 GVHD 的作用。CD62L 是非常重要的淋巴细胞归巢受体及 T 细胞分化中的细胞表面分子。在移植早期,CD4⁺CD25⁺CD62L⁺调节性 T 细胞亚群较 CD4⁺CD25⁺CD62L⁻调节性 T 细胞亚群能更多地进入宿主肠系膜淋巴结及脾脏内,调节性 T 细胞能够进入这些致病性自身反应性 T 细胞聚集场所的能力是其具有避免急性 GVHD 发生的先决条件。

对 Treg 调节免疫反应的机制提出了很多观点,包括释放调节性细胞因子(如 IL-10、TGF-β),诱导 T 细胞无能以及反应性 T 细胞的凋亡等^[19]。一致认为细胞之间的接触是发挥其调节功能所必需的。

3.4 其他细胞 正常成熟树突状细胞(mDCs)是刺激 T 细胞免疫的强力 APC,而正常不成熟树突状细胞(iDCs)参与外周 T 细胞免疫耐受的诱导。由于 iDCs 在炎症刺激下可以转变成 mDCs,所以,不适于临床上免疫疾病的治疗。有学者分离出人和鼠调节性 DCs(rDCs),表达高水平的 MHC 分子,但共刺激

分子表达量很低,激活异源反应性 T 细胞能力减弱,相反可以强烈诱导 T 细胞免疫耐受,即使在炎症条件下,其免疫调节功能也不会降低。当骨髓移植后输注宿主 MHC 相合 rDCs 时,急性 GVHD 导致的致死率显著降低,对 GVL 的效应没有明显影响,rDCs 对急性 GVHD 的控制在于体内诱导 T 细胞耐受以及对效应 T 细胞的直接抑制,且对 CD4⁺T 细胞的诱导免疫耐受的作用大于 CD8⁺T 细胞,而 CD8⁺T 细胞主要参与 GVL 效应,因此,输注 rDCs 对 GVL 效应的影响不大。

影响 GVHD 和 GVL 的 T 细胞功能上至少存在 4 种,包括 CD4⁺辅助性 T 细胞(Th1 和 Th2)和 CD8⁺细胞毒性 T 细胞(Tc1 和 Tc2),Th1 和 Tc1 主要分泌 I 型细胞因子(IL-2 和 IFN-γ),而 Th2 和 Tc2 主要分泌 II 型细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-10)。I 型和 II 型细胞因子的平衡对 GVHD 的发生、发展起到重要作用。Fowler 和 Gress^[20]发现动物实验中,输注体外扩增的 Th2/Tc2 表型 T 细胞可以促进 HLA 不相合异源移植物的植入,降低 GVHD 的发生率,同时 Th2/Tc2 细胞通过穿孔素和颗粒酶途径杀死肿瘤细胞。人特异性 Tc1 和 Tc2 在体外已经扩增成功,将进一步推进临床应用。

参考文献

- [1] Flomenberg N. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation; HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome[J]. *Blood*, 2004, 104(7): 1923.
- [2] Dickinson AM. Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(5): 479.
- [3] Le Blanc K. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. *Lancet*, 2004, 363(19): 1439.
- [4] Lazarus HM. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(5): 389.
- [5] Sato K. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2007, 109(1): 228.
- [6] Beyth S. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 2214.
- [7] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1815.
- [8] Selmani Z. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺ CD25 high FOXP3⁺ regulatory T cells [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 212.
- [9] Augello A. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(5): 1482.
- [10] Caligiuri MA, Velardi A, Scheinberg DA, et al. Immuno-

- therapeutic approaches for hematologic malignancies[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004; 337.
- [11] Ruggeri L. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation [J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(5): 404.
- [12] Ruggeri L. Natural killer cells as a therapeutic tool in mismatched transplantation [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17(3): 427.
- [13] Beelen DW. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias[J]. Blood, 2005, 105(6): 2594.
- [14] Yamazaki S. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(8): 2758.
- [15] Masteller EL, Tang Q, Bluestone JA. Antigen-specific regulatory T cells—ex vivo expansion and therapeutic potential [J]. Semin Immunol, 2006, 18(2): 103.
- [16] Joffre O. Induction of antigen-specific tolerance to bone marrow allografts with CD4⁺ CD25⁺ T lymphocytes [J]. Blood, 2004, 103(11): 4216.
- [17] Miura Y. Association of Foxp3 regulatory gene expression with graft-versus-host disease [J]. Blood, 2004, 104(7): 2187.
- [18] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 531.
- [19] Piccirillo CA, Thornton AM. Cornerstone of peripheral tolerance; naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. Trends Immunol, 2004, 25(7): 374.
- [20] Fowler DH, Gress RE. Th2 and Tc2 cells in the regulation of GVHD, GVL, and graft rejection; considerations for the allogeneic transplantation therapy of leukemia and lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 38(3/4): 221.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期 2010-05-11)

· 综 述 ·

穴位镇痛在无痛分娩中的研究进展

陈 佳 综述, 孙江川, 常淑芳 审核

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 无痛分娩; 穴位镇痛

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.062

中图分类号: R714.3; R245.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)22-3137-03

无痛分娩用物理、药物或精神疗法减少产妇在分娩过程中的疼痛, 而镇痛药物的使用可抑制催产素的缩宫效应, 导致产后出血^[1]。借助于药物或精神疗法的无痛分娩, 因药物不良反应或侵人性操作而得不到很好的推广。随着医学模式的转变和人民生活水平的提高, 女性对生殖健康、生活质量有了更高的期待。安全舒适的无痛分娩方法一直是产妇及产科医生关注的重要问题。穴位镇痛是一种古老的镇痛方法, 目前已应用于分娩镇痛, 但对达到穴位刺激目的的物理手段及镇痛机制尚需进一步研究。

1 分娩疼痛产生机制

在医学疼痛指数中, 分娩痛仅次于烧灼伤痛, 位居第二。分娩痛涉及内脏痛和躯体痛, 子宫平滑肌等长收缩可引起子宫肌层缺血, 从而导致钾离子、组织胺、5-羟色胺和缓激肽等致痛物质释放; 同时, 子宫下段及宫颈部扩张、延伸, 刺激机械感受器, 这些伤害性刺激沿着感觉神经与交感神经一起经宫颈旁、骨盆、腹下丛等进入腰交感链, 通过 T₁₀₋₁₂ 和 L₁ 部位的白色交通支进入脊髓背角, 从而产生分娩痛。

分娩过程分为 3 个阶段: 第一产程是从规律宫缩至宫口开全, 可再分为潜伏期和活跃期, 活跃期以子宫加强收缩及宫颈加速扩张为特征; 第二产程是宫口开全至胎儿娩出; 第三产程为胎儿娩出至附属物娩出。第一产程的疼痛主要通过 T₁₀ 至 L₁ 阶段的内脏神经传导。而在第一产程后期和整个第二产程, 增加躯体神经 S₁ 及 S₂ 的参与^[2-5]。

2 分娩痛的普遍性及其对母婴的影响

分娩痛是一个复杂的生理和心理过程, 是不可避免的。据报道, 约有 50% 的产妇, 分娩时感到剧烈疼痛, 难以忍受; 35% 的产妇分娩时感到中等程度的疼痛, 尚可忍受; 仅有 15% 的产妇分娩时感到轻微的疼痛。英国的 Dick-Read 提出“害怕-紧张-疼痛综合征”, 他认为分娩疼痛可以增加产妇的需氧量, 人体内的儿茶酚胺增多, 胎盘血液供应减少, 从而引起胎儿缺氧; 疼痛时, 产妇的呼吸速度加快, 可造成过度通气, 呼吸性碱中毒, 氧解离曲线左移, 导致血红蛋白释放氧量减少, 胎盘缺氧, 最终导致胎儿缺氧。

3 穴位无痛分娩现状

分娩可致 50% 产妇剧烈疼痛。理想的镇痛应有效减轻疼痛, 让产妇能够积极、主动参与和体验分娩的过程, 而且对胎儿和分娩进程影响最小。分娩镇痛的方法包括椎管阻滞即硬膜外、蛛网膜下腔、腰麻-硬膜外联合阻滞、连续蛛网膜下腔阻滞、局部神经阻滞、吸入麻醉药物镇痛以及针刺镇痛等等。其他还包括温水治疗法、催眠术、按摩等, 它们多数作为椎管阻滞的辅助方法。连续硬膜外麻醉联合自控硬膜外镇痛在分娩镇痛中, 效果显著, 但是它对分娩结局的影响一直存在争议^[6]。在众多的分娩镇痛方法中, 穴位镇痛由于其镇痛效果确切, 且无药物相关不良反应而倍受青睐。穴位镇痛分娩主要是在分娩过程中经穴位给予物理等刺激以达到镇痛目的, 主要包括以下几种方法。