

- Eur-J-Pharmacol, 1995, 288(3): 373-377.
- [9] Hiromichi Y. Release of intracellular stored Ca^{2+} by inositol-1,4,5-triphosphate an overview [J]. Gen pharmacol, 1990, 21: 387.
- [10] Burgos GRG, Biali FI, Cherkys BD, et al Different calcium Channels mediate transmitter release evoked by transient or sustained depolarization of mammalian sympathetic ganglia [J]. Neuroscience, 1995, 64(1): 117.
- [11] Sien RW, Tilien RY. Calcium channels, stores and oscillations [J]. Ann Rev cell Biol, 1990, 6: 715.
- [12] Fu WM, Huang FL: L-type Ca^{2+} channel is involved in the regulation of spontaneous transmitter release at developing synapses [J]. Neuroscience, 1994, 58: 131.
- [13] Van L uijtelaar E L T M, A tes N, Coenen AML. Role of L-type Calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats [J]. Epilepsia, 1995, 36(1): 86.
- [14] Heinemann U, Hamon B. Calcium and epileptogenesis [J]. Exp Brain Res, 1985, 65: 1.
- [15] Swandulla D, Lux HD. Activation of a non-specific pacemaker neurons of Helix Pomatia [J]. J Neurophysiol, 1985, 54: 1430.
- [16] Gene CP, Many LS, Ranjit KR, et al Anticonvulsant Properties of calcium channel blockers in mice: N-Methyl-D-L-Aspartate and Bay K 8644-Induced convulsions are Potentially Blocked by the Dihydropyridines [J]. Epilepsia, 1993, 34: 372.
- [17] Macdonald RL, Kelly KM: Mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs [J]. Epilepsia, 1994, 35 (Suppl. 4): S51.
- [18] Pledger GW, Sackellares JC, Treiman DM, et al Flunarizine for treatment of partial seizures: results of a concentration controlled trial [J]. Neurology, 1994, 44: 1830.

收稿日期: 2004-04-22; 修回日期: 2004-06-05 责任编辑: 李新志

同种异体器官移植免疫耐受的机理研究进展

刘小村¹ 刘小群²(综述) 张百萌³(审校)

【主题词】 器官/移植; 移植同种/免疫学; 免疫耐受

【中图分类号】 R 655.4 【文献标识码】 A

【文章编号】 1009-6647(2004)07-1013-04

在非同卵双生子间进行同种移植, 几乎必然发生排斥反应。手术技巧的改进、器官灌注与保存、HLA 配型和免疫抑制药物的联合使用, 极大地提高了移植物的存活率和存活时间。但长期的非特异性免疫抑制将造成明显的发病率和死亡率, 特别是引起感染和恶性肿瘤。对慢性移植排斥迄今尚无有效的控制方法。因此, 彻底克服器官移植排斥反应的最理想措施是诱导受者建立针对移植物的免疫耐受。体内诱导针对特定抗原的免疫耐受的机理和手段是多方面的。

1 建立嵌合体诱导同种移植免疫耐受

在同种异体器官移植中, 建立异基因嵌合体被认为是诱导耐受的理方法。先用大剂量放射线照射或应用免疫抑制剂破坏受体的免疫系统, 然后移植供体骨髓或输注供体血液从而构建混合性嵌合体^[1,2,3]。Zhang 等^[4]在 MHC 完全错配 B10·D2 (H-2d, IE+)·(·)B10 (H-2b, IE-) 小鼠同种心脏移植中, 建立了稳定长久的多血源混合嵌合, B10·D2 移植心以供者特异的方式被长久接受, 而没有移植后血管病 (CAV)。Kawai 等^[5]用 5 只猕猴施行 MHC 错配的同种心脏异位移植, 通过诱导短暂的混合造血细胞嵌合使移植心长期存活, 而没有慢性免疫抑制。Millan 等^[6]给 4 例受者行 HLA 错配的活体肾和造血组织联合移植, 移植后行全淋巴组织照射及给予抗胸腺球蛋白, 形成了多血源宏嵌合 (multilineage macrochimerism), 未发生 GVHD 和重感染, 1 例患者 12 个月停用免疫抑制剂, 1 例患者 9 个月时停用泼尼松, 随后环孢素减量。马萨诸塞州总医院在多发性骨髓瘤引起的终末期肾病的选择性病例中应用混合嵌合体成功

地诱导了免疫耐受, 这是一个创新^[7]。但 Umemura 的研究显示供者 T 细胞移入对诱导同种移植耐受是必需的, 而对同种骨髓移植后形成持续的造血细胞嵌合则非必需, 而且高度嵌合并非必然与特异性同种耐受相关, 指出嵌合与同种移植耐受相分离^[8]。

2 封闭共刺激途径诱导免疫耐受

共刺激通路的阻断是目前移植免疫研究最活跃的领域之一。虽然有多种细胞参与排斥, 但其中只有 T 细胞是必需的。而幼期 T 细胞的活化须靠双信号作用^[9]: 信号 1 由 TCR 同 MHC/特异抗原肽复合物相互作用组成; 信号 2 是由同一 APC 递呈的共刺激信号。最具代表性的共刺激分子是 APC 上表达的 B7 分子 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2) 及其 T 细胞上的受体 CD28^[10]。在移植免疫中第 2 个最重要的共刺激途径是 CD40-CD40L (gp39, CD154) 相互作用。CD40 在 APC 上表达, CD40L 在激活的 CD4+ T 细胞上表达^[11]。对 T 细胞的共刺激作用引起 L-2 分泌和抗凋亡蛋白 Bcl 家族包括 Bcl-x1 的表达。缺乏共刺激信号时的抗原识别过程中产生 T 细胞无能, T 细胞一旦产生无能, 该细胞将不能在今后对完整的活化信号 (即信号 1 和信号 2) 起反应, 因为受抗原刺激后不能产生 L-2, 由于没有 L-2, T 细胞就不能增殖和分化成为效应细胞。已诱导产生无能的 T 细胞若在体外给以 L-2 可以功能性地恢复激活状态。许多封闭共刺激作用的实验方法都能有效延长同种移植存活并诱导耐受, 大多研究集中在 CTLA-4/CD80, CD28/CD86, CD40/CD40L 3 对共刺激分子上^[1,12-16]。Ohata 等^[17]在鼠异基因骨髓移植治疗白血病的实验中, 应用抗 CD28 抗 CD80 单克隆抗体明显减轻了 GVLR, L-12mRNA 表达明显减少, 认为阻断共刺激分子诱导移植耐受是一种有前途的方法。Fishbein 等发表了新

作者单位: 1. 厦门大学医院普外科, 福建 厦门 361005; 2. 江西省宜春县医院外科 336300; 3. 厦门中山医院肝胆外科 361004

型抗 CD154 单克隆抗体 AH·F5 研究的第 1 份报告^[18], 获得了供者特异性的皮肤移植物耐受, 但前提是供者特异性脾细胞预处理, 指出须进一步研究摄入量或第 2 因子的影响。Iwasaki 证明了全身给予 CTLA4Ig 防止复合组织同种移植 (CTAs) 急性排斥的可行性^[19]。

3 细胞凋亡与免疫耐受

细胞凋亡的概念最早由 Kerr 等 1972 年提出, 是由基因控制的细胞主动性程序性死亡过程。细胞凋亡是移植排斥反应中细胞死亡的主要方式, 其中主要是 CTL 介导的靶细胞的凋亡, Fas/FasL 通路是 CTL 介导凋亡的主要途径, 另一主要途径是穿孔素/颗粒酶途径。Fas 广泛存在于多种组织细胞, 但主要表达于免疫细胞。各亚群胸腺细胞均可表达 Fas, 其中 CD4+、CD8+ 细胞表达量明显高于其他亚群。人外周血淋巴细胞 Fas 表达的多少依次为 CD4+ T 淋巴细胞、CD8+ T 淋巴细胞和 CD20+ B 淋巴细胞。FasL 主要表达于活化的 T 淋巴细胞, 且 Th1 克隆的表达比 Th2 克隆更高。FasL 是死亡因子, Fas 则是它的受体, FasL 激活 Fas 后导致表达 Fas 的细胞凋亡。利用 Fas 途径来诱导同种异体耐受是受到某些免疫赦免组织表达 FasL 的启发。Bellgrau 等^[20]和 Griffith 等^[21]分别最早报道了同种异体睾丸和眼免疫耐受中 FasL 的重要作用。如果将 FasL 基因转入移植器官或细胞, 并使之持续性表达 FasL, 或将移植细胞与 FasL 阳性的细胞共移植, 可以诱导免疫耐受。Lau 等^[22]在同种异体胰岛细胞移植时植入人工构建的 FasL+ 的同源肌母细胞, 使胰岛细胞移植物存活时间明显延长且较长时间维持血糖在正常范围内。Jerzak 等^[23]阐明了人体胎盘前 3 个月的细胞凋亡在维持母体-胎儿之间和滋养细胞改型中免疫赦免中的保护机制。Carroll 等^[24]认为加速诱导 Fas 介导的 T 细胞凋亡是一种建立移植耐受的策略。

4 树突状细胞与免疫耐受

树突状细胞 (DC) 分髓系 DC 和淋巴系 DC 两类^[25]。DC 表达丰富的 MHC-I 类和 MHC-II 类分子 (HLA-DP、DQ、DR, HLA-A、B、C), 并高水平表达多种共刺激分子如 B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、LFA-3 (CD58)、CD40、ICAM-1 (CD54) 等。近年来, DC 在免疫反应中的作用机制逐步被阐明, 认为 DC 是抗原提呈过程中的中心环节, 而耐受诱导过程中的一个主要决定因素是 APC 功能, 其在启动初次免疫应答时至关重要, 而且某些 DC 本身能够诱导免疫耐受。胸腺是中枢耐受诱导的原发部位, 胸腺内 DC 细胞是 T 细胞阴性选择过程中最重要的细胞, 克隆清除诱导耐受的直接办法是在胸腺内注射供者细胞。胸腺输注供者 DC 有可能为诱导新生耐受提供治疗方法。髓系 DC 是目前发现的功能最强的专职性抗原提呈细胞。DC 表面供刺激分子表达缺陷时向 T 细胞提呈抗原诱导 T 细胞无能而诱导耐受在前文已有阐述。目前多用转染效应高的腺病毒或表达持续时间长的逆转录病毒为载体将某些具有诱导耐受作用的免疫抑制分子的基因转染供体 DC 并使其高效表达, 从而干扰或阻断抗原提呈, 延长移植物存活。或用 FasL 基因转染供体 DC, 使之与受体抗原特异性 T 细胞上 Fas 相互作用诱导受体这些 T 细

胞的凋亡, 从而使受体出现对供体移植物特异性的耐受。Garrovillo 等^[26]的研究表明, 经静脉给予基因工程制造的表达供者 MHC 分子的 DC 具有诱导移植耐受的能力。Chiffreau 等^[27]用 LFA15-0195 (一种脱氧精肌菌素的同功异质体) 处理, 使供者 DC 获得了诱导耐受和扩增调节性 CD4+ T 细胞的能力, 诱导了 MHC 完全错配的大白鼠同种心脏移植物的耐受。

处于不同分化发育阶段的 DC 具有不同的功能特点。正常情况下大多数体内 DC 处于非成熟状态, 低水平表达 MHC 分子以及 CD40、CD54 (ICAM-1)、B7 等辅助分子, 具有极强的抗原内吞和加工处理能力, 体外激发 MLR 能力较弱, 分化成熟后则相反。低表达或不表达共刺激分子的未成熟 DC 在与 T 细胞相互作用时可导致 T 细胞的无能, 从而诱导耐受^[28]。

5 应用针对 T 细胞共受体的抗体诱导移植免疫耐受

CD4 和 CD8 分子作为 T 细胞的共受体, 分别与 MHC-II 及 MHC-I 类分子结合, 可增强 T 细胞与 APC 间的黏附作用, 参与第 1 激活信号的启动和诱导。Zhai 等^[29]用抗 CD4 单克隆抗体治疗使大鼠同种移植心长期被接受。通过抗 CD4、抗 CD8 等单克隆抗体诱导的 T 细胞耐受具有传染性, 表现为这种耐受可传染给后继成熟的 T 细胞, 或过继转移给同种异体宿主。因此此类耐受一旦形成, 无需长期使用单克隆抗体。IL-15 是强有力的 T 细胞生长因子, 对 CD8+ T 细胞特别重要, Ferrari 用拮抗剂 IL-15/Fc 蛋白防止了共刺激分子阻滞受抵抗的排斥^[30], 这是一种抗排斥的新的有力策略。

6 通过“免疫偏离”建立移植免疫耐受

根据 CD4+ 辅助性 T 细胞 (Th) 所产生的细胞因子种类, 分为 Th1 和 Th2 细胞, Th1/Th2 模式被用来解释许多免疫学现象。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β 等促炎性因子, 主要参与细胞免疫; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10, 主要参与体液免疫。正常状态下, Th1/Th2 处于动态平衡之中。同种异体移植中, Th1 细胞通过促进移植物抗原特异性的细胞毒性 T 细胞和迟发型超敏反应 T 细胞启动排斥反应; 而 Th2 产生的细胞因子可抑制 Th1 活性, 下调 Th1 驱动的排斥反应, 消除损伤效应, 从而有助于建立, 移植免疫耐受。Klugewitz 等^[31]采用 TCR 转基因 CD4+ T 细胞过继转移, 造成 Th1/Th2 表型偏离, 来检测肝脏的免疫调节效果, 实验表明肝窦内皮细胞选择性地抑制产生 IFN- γ 细胞的扩增, 而促进表达 IL-4Th2 细胞的生长, 从而使肝脏具有致耐受性。

7 阻断黏附分子诱导耐受

在宿主抗移植物排斥反应中, T 细胞须迁移到移植物内并与靶细胞发生黏附, 才能激发免疫应答。某些黏附分子 (如 ICAM-1 及其配体 LFA-1) 在其中发挥重要作用。Pietersz 等^[32]单用 LFA-1 和 ICAM-1 单克隆抗体-伊达比星结合物成功诱导小鼠同种移植心脏的耐受。Horimoto 等应用 HM G-CoA 还原酶抑制剂西立伐他汀 (cerivastatin) 延长了大鼠同种心脏移植物的存活期, 可能是通过 ICAM-1/LFA-1 阻断细胞间信息传递的结果^[33]。

8 口服抗原诱导耐受

直接口服抗原诱导耐受是通过口腔或黏膜接触抗原而诱导的一种免疫应答低下状态。低剂量口服抗原可刺激调节性 T 细胞的分化,引起主动性免疫抑制。高剂量口服抗原可导致克隆排除和无能,诱导耐受的产生。Yasufuku 等^[34]给同种肺移植大鼠口服 V 型胶原蛋白 (co1(V)) 未发生闭塞性细支气管炎 (BO), TGF- β 整体上调; 未服用者则发生了 BO, TGF- β 没有出现上调。

9 问题与展望

尽管有很多关于耐受诱导机制的知识和许多成功诱导实验性耐受的事实,但也存在不少问题。临床移植的耐受诱导如今仍只是一梦想。目前,对移植免疫耐受的概念尚未完全统一,定义多达数十种,概念上的混淆增加了对实验结果解释的难度。虽然胸腺内注射诱导耐受在啮齿类动物已证明极为有效,但未见大动物实验报道。在一些遭到排斥的移植器官中也能够检测到一定量的受体细胞,及前文提到的嵌合与耐受相分离现象,说明嵌合状态与免疫耐受之间并非单纯的因果关系。病毒感染给耐受诱导带来麻烦,Rossini 等^[35]和 Williams 等^[36]的实验研究均发现病毒感染使原先诱导耐受而抑制的同种反应得以恢复。啮齿类与人的区别妨碍了将成功的耐受诱导方案用于临床。啮齿类动物的血管内皮细胞不表达 MHC II 类抗原,使得啮齿类动物的移植比人要简单。还有,目前尚不清楚消失的成人胸腺是否仍然保持了再造外周免疫系统的功能。

总之,同种异体器官移植免疫耐受的机理错综复杂。目前的实验研究倾向于应用联合诱导策略,并充分利用转基因等现代分子生物学技术,从深度和广度上促进免疫耐受的形成。相信在不久的将来临床移植耐受诱导将获成功。

【参考文献】

- [1] Wekerle T, Kurtz J, Ito H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with co-stimulatory blockade induces macrochimerism and tolerance without cytoreductive host treatment[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 464-469.
- [2] Kawai T, Wee SL, Bazin H, et al. Association of natural killer cell depletion with induction of mixed chimerism and allograft tolerance in nonhuman primates[J]. *Transplantation*, 2000, 70(2): 368-374.
- [3] Maali S, De Fazio SR, Cozzo JJ. Requirement for early donor cell chimerism during prolonged survival of murine skin allograft[J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1667-1675.
- [4] Zhang QW, Tomita Y, Matsuzaki G, et al. Heart allograft tolerance without development of posttransplant cardiac allograft vasculopathy in chimerism-based, drug-induced tolerance[J]. *Transplantation*, 2002, 73(4): 652-656.
- [5] Kawai T, Cosimi AB, Wee SL, et al. Effect of mixed hematopoietic chimerism on cardiac allograft survival in cynomolgus monkeys[J]. *Transplantation*, 2002, 73(11): 1757-1764.
- [6] Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, et al. Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation[J]. *Transplantation*, 2002, 73(9): 1386-1391.
- [7] Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. The kidney transplant program at the Massachusetts general hospital[J]. *Clin-Transpl*, 2001, 123-130.
- [8] Umemura A, Morita H, Li XC, et al. Dissociation of hemopoietic chimerism and allograft tolerance after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *J-Immunol*, 2001, 167(6): 3043-3048.
- [9] Janeway CA, Bottomly K. Signals and sings for lymphocyte responses[J]. *Cell*, 1994, 76(2): 275-285.
- [10] Linsley PS, Ledbetter JA. The role of the CD28 receptor during T cell response to antigen[J]. *Annu Rev Immunol*, 1993, 11: 191-212.
- [11] Larsen CP, Pearson TC. The CD40 pathway in allograft rejection, acceptance, and tolerance[J]. *Curr Opin Immunol*, 1997, 9(5): 641-647.
- [12] Im SH, Barchan D, Souroujon MC, et al. Role of tolerogen conformation in induction of oral tolerance in experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. *J Immunol*, 2000, 165(7): 3599-3605.
- [13] Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA4 T cell activation molecule[J]. *Science*, 1992, 257(5071): 792-795.
- [14] Yang Z, Rostami S, Koebelein B, et al. Cardiac allograft tolerance induced by intra-arterial infusion of recombinant adenoviral CTLA4 Ig[J]. *Transplantation*, 1999, 67(12): 1517-1523.
- [15] Hwang KW, Sweatt WB, Brown IE, et al. Cutting edge: targeted ligation of CTLA-4 in vivo by membrane-bound anti-CTLA-4 antibody prevents rejection of allogeneic cells[J]. *J-Immunol*, 2002, 169(2): 633-637.
- [16] Pierson RN 3rd, Crowe JE Jr, Pfeiffer S, et al. CD40-ligand in primate cardiac allograft and viral immunity[J]. *Immunol-Res*, 2001, 23(2-3): 253-262.
- [17] Ohata J, Sakurai J, Saito K, et al. Differential graft-versus-leukaemia effect by CD28 and CD40 co-stimulatory blockade after graft-versus-host disease prophylaxis[J]. *Clin-Exp-Immunol*, 2002, 129(1): 61-68.
- [18] Fishbein TM, Wang L, Benjamin C, et al. Successful tolerance induction under CD40 ligation in a rodent small bowel transplant model: first report of a study with the novel antibody AH. F5[J]. *Transplantation*, 2002, 73(12): 1943-1948.
- [19] Iwasaki N, Gohda T, Yoshioka C, et al. Feasibility of immunosuppression in composite tissue allografts by systemic administration of CTLA4 Ig[J]. *Transplantation*, 2002, 73(3): 334-340.
- [20] Bellgrau D, Gold D, Selawry H, et al. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection[J]. *Nature*, 1995, 377(6550): 630-632.
- [21] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege[J]. *Science*, 1995, 270(5239): 1189-1192.
- [22] Lau HT, Yu M, Fontana A, et al. Prevention of islet allograft rejection with engineered myoblasts expressing FasL in mice[J]. *Science*, 1996, 273(5271): 109-112.
- [23] Jerzak M, Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta

centa: the role in maintaining immune privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodelling [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 100(2): 138-142

[24] Carroll HP, Ali S, Kirby JA. Accelerating the induction of Fas-mediated T cell apoptosis: a strategy for transplant tolerance [J]. Clin-Exp-Immunol, 2001, 126(3): 589-597.

[25] Risoan M, Soumelis V, Kodowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation [J]. Science, 1999, 283(5405): 1183-1186

[26] Garrovillo M, Ali A, Depaz HA, et al. Induction of transplant tolerance with immunodominant allopeptide-pulsed host lymphoid and myeloid dendritic cells [J]. Am J Transplant, 2001, 1(2): 129-137.

[27] Chiffoleau E, Beriou G, Dutartre P, et al. Role for thymic and splenic regulatory CD4+ T cells induced by donor dendritic cells in allograft tolerance by LF15-0195 treatment [J]. J-Immunol, 2002, 168(10): 5058-5069

[28] Jonuleit H, Schmitt E, Schuler C, et al. Induction of interleukin 10-producing nonproliferating CD4+ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells [J]. J Exp Med, 2000, 192(9): 1218-1222

[29] Zhai Y, Shen XD, Lehmann M, et al. T cell subsets and in vitro immune regulation in "infectious" transplantation tolerance [J]. J-Immunol, 2001, 167(9): 4814-4820

[30] Ferrari-Lacraz S, Zheng XX, Kim YS, et al. An antagonist L-15/Fc protein prevents costimulation blockade-resistant rejection [J]. J-Immunol, 2001, 167(6): 3478-3485

[31] Klugewitz K, Blumenthal BF, Schrage A, et al. Immunomodulatory effects of the liver: deletion of activated CD4+ effector cells and suppression of IFN-gamma-producing cells after intravenous protein immunization [J]. J-Immunol, 2002, 169(5): 2407-2413

[32] Pietersz GA, Sandrin MS, Ling S, et al. LFA-1 and ICAM-1 antibody-idarubicin conjugates separately prolong murine cardiac allograft survival [J]. Transpl-Immunol, 2001, 9(1): 7-11

[33] Horimoto H, Nakai Y, Nakahara K, et al. HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin prolonged rat cardiac allograft survival by blocking intercellular signals [J]. J-Heart-Lung-Transplant, 2002, 21(4): 440-445

[34] Yasufuku K, Heidler KM, Woods KA, et al. Prevention of bronchiolitis obliterans in rat lung allografts by type V collagen-induced oral tolerance [J]. Transplantation, 2002, 73(4): 500-505

[35] Rossini AA, Mordes JP, Greiner DL, et al. Islet cell transplantation tolerance [J]. Transplantation, 2001, 72(8 Suppl): S43-46

[36] Williams MA, Tan JT, Adams AB, et al. Characterization of virus-mediated inhibition of mixed chimerism and allospecific tolerance [J]. J-Immunol, 2001, 167(9): 4987-4995

收稿日期: 2004-05-02; 修回日期: 2004-05-27 责任编辑: 刘继烈

剖宫产术后再次阴道分娩的病例选择和处理

李娟(综述) 赵忠桢(审校)

【主题词】 剖宫产术; 接生/方法

【中图分类号】 R 714.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1009-6647(2004)07-1016-03

一次剖宫产, 永远剖宫产, 是 1916 年 Edward Craig 的格言。上个世纪初国外学者就剖宫产术后阴道试产进行了大量的研究, 否定了以往的格言。本文对近年来国外对剖宫产术后阴道试产病例的选择及成功率, 试产过程的处理作一综述如下。

1 阴道试产病例选择

1.1 前次剖宫产的术式 Kerr^[1]1924 年提出古典式剖宫产子宫破裂的发生率为 4%。而子宫下段横切口破裂发生率低于 2%。Shipp 等^[2]比较了 377 例子宫下段纵切口和 2912 例子宫下段横切口, 两组子宫破裂的发生率相同。纵切口组 1.0%, 横切口组中 0.8%。纵切口手术病例选择不包括那些切口向上延到宫底的病例。所以阴道试产以选择前次剖宫产为子宫下段横切口的病例比较安全。

1.2 前次剖宫产次数 对两次以上的剖宫产者, 阴道试产的病例较少。Asakura 等^[5]对 300 例 2 次以上剖宫产病例进行研究, 发现子宫破裂的发生率仅稍高于 1 次剖宫产史者(1.0%,

0.5%)。Caughey 等^[4]对 12000 例剖宫产史者研究, 其中有 1586 例 2 次以上剖宫产史, 子宫破裂的发生率是 1 次剖宫产史的 3 倍(1.8%, 0.6%)。也有一些报导 2 次以上剖宫产史者中子宫破裂的发生率是 1 次剖宫产者的 5 倍。所以对 2 次以上剖宫产史者, 阴道试产必须非常慎重。

1.3 曾经试产成功的病例 McNally 等^[5]研究了有 1 次剖宫产史者, 其中 302 例有阴道分娩史者再次妊娠中有 1 例子宫破裂, 无阴道分娩史的 361 例中也有 1 例子宫破裂。子宫破裂的发生率都是 0.3%。而 Zelop 等^[6]发现有阴道分娩史的子宫破裂的发生率减少。有 1 次剖宫产史, 没有阴道分娩史的子宫破裂的发生率是 1.1% (30/2762), 而有阴道分娩史者是 0.2% (2/1021) (P < 0.04)。有 2 次剖宫产史者没有阴道分娩史的子宫破裂的发生率是 3.9% (4/103), 有阴道分娩史的是 2.5% (1/40), 没有统计学差异。现存的资料倾向是有过 1 次剖宫产史的且有阴道分娩史的, 子宫破裂的危险性相对较低。

1.4 胎位对试产成功的影响 双胎: 研究的病例很少, Strong 等^[7]选择了 56 例双胎妊娠, 其中 25 例阴道试产, 8 例成功(17%), 先兆子宫破裂是单胎妊娠的 2 倍。臀位: Hannah

作者单位: 天津第一中心医院妇产科 300192

