

主编 裴国献

异体 肢体

移植

LIMB TRANSPLANTATION

 人民卫生出版社

异体

肢体

移植

LIMB TRANSPLANTATION

主 编 裴国献


副主编 相大勇

Andrew Lee (美国)

编著者 (按章节顺序排列)

裴国献	朱立军	孟晓静
陈 滨	Andrew Lee (美国)	
马忠立	郑晓勇	相大勇
石作为	陈国奋	任义军
黎健伟	秦 煜	任高宏
陆海波	谭 琪	王 磊
郑小飞	武大林	洪 军
王 钢	邓容建	顾立强
付绍杰	陈丽光	豆勇刚
王慧君	郑 萍	

主编助理 陈炅昊

 人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

异体肢体移植 / 裴国献主编. —北京: 人民卫生出版社,
2009.5

ISBN 978-7-117-11259-8

I. 异… II. 裴… III. 四肢-移植术(医学) IV. R658

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 015811 号

异体肢体移植

主 编: 裴国献

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 29.5

字 数: 875 千字

版 次: 2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11259-8/R · 11260

定 价: 128.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

异体肢体移植

- 本书是我国第一部有关异体肢体移植的专著。全书共四篇32章。
- 第一篇为异体肢体移植基础与临床，主要介绍异体肢体移植的免疫学基础、相关基础研究及异体肢体各类组织移植实验研究；第二篇为异体肢体移植国际临床现状，详细介绍了目前各国开展异体肢体移植的情况；第三篇为异体肢体移植手术规程，详细叙述了供、受者的选择、HLA配型、供肢的切取与保存、手术技术、免疫抑制药物的使用、术后处理及对排斥反应的监测；第四篇为异体肢体移植的现存问题与展望，对有关异体肢体移植的心理学、伦理学、法律问题等进行了论述；对异体肢体移植目前存在的主要问题进行了分析，提出了异体肢体移植的主要研究对策与发展前景。
- 本书内容翔实，资料新颖，论述系统，对异体肢体移植的基础研究与临床工作具有重要的指导意义，具有较高的参考价值。本书适合于异体组织与器官移植学科、骨科、整形外科的医生及医学生、研究生阅读和参考。



裴国献

1954年10月生人。医学博士，教授，主任医师、博士研究生导师。曾任南方医科大学南方医院创伤骨科主任。现任第四军医大学西京骨科医院院长。在学术上曾任首届国际手与复合组织异体移植协会秘书长，现任该协会常务理事。目前担任国务院学位委员会学科评议组成员、国家科技进步奖评审专家、国家自然科学基金评审专家、中华医学科技奖评审委员会评审专家、亚洲创伤骨科学会理事、中华医学会显微外科学分会候任主任委员、中华医学会骨科学分会创伤骨科学组副组长、《中华骨科杂志》常务编委、《中华创伤骨科杂志》总编辑等学术职务。



MOITATVAJ92AFT 8M1J

裴国献教授系国内著名的骨科及组织工程研究专家，创立了肢体严重战、创伤救治的多项新理论与新技术，形成了较为完整的理论及临床救治体系，取得了多项具有国际先进、亚洲首例及国内领先的创新性成果。在国际上最先报道四肢同时离断再植成功；首创下肢严重创伤避免截肢的“双桥式皮瓣移植”修复新技术；成功地率先开展了亚洲第1、第2例（世界第3、第4例）异体手移植术，被评为2000年度“中国医药科技十大新闻”，为国内最早开展组织工程学研究之一；并在国际上率先提出血管、神经与组织工程化组织和器官同步构建的新理论，在大动物（恒河猴）体内分别成功构建出带血管、神经的组织工程骨，证实了这一理论的科学与重要的临床价值。

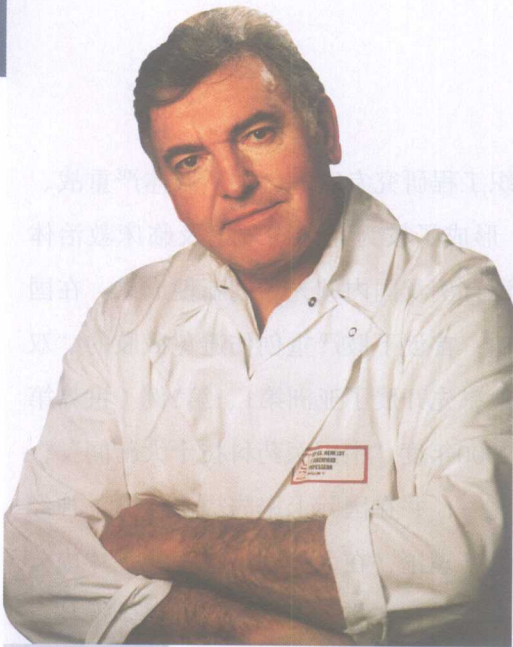
主持国家重大基础研究项目（973）、国家高新技术发展项目（863）重大专项课题、国家自然科学基金重点基金、军队杰出青年科技基金等17项基金项目；以第一完成人共获得各类科技成果奖17项，其中国家科技进步二等奖1项、省（军队）科技成果一等奖3项、二等奖4项、全军重大科技成果奖2项、国家发明专利6项。先后被授予“全国首届中青年医学科技之星”、“国家级有突出贡献的中青年科学技术专家”、“全国百千万人才工程”首批人选、“总后院士后备人选”、“军队科技金星”、“军队专业技术重大贡献奖”、“中央组织部直接联系掌握的高级专家”等多项国家级殊荣。

以第一作者及通讯作者在国内外重点期刊发表论述156篇。创办中华医学会系列杂志《中华创伤骨科杂志》。先后主编《手外科解剖与临床》《同种异体骨移植》《组织工程学实验技术》《周围神经损伤基础与临床》《显微手外科学》《成人骨折学》《现代微创骨科学》和《南方战区高温高湿环境火器伤救治与卫勤保障》等8部专著。

异体 肢体 移植

序

LIMB TRANSPLANTATION



同种异体复合组织移植（CTA）开辟了一条新的医学冒险之路，它是指对来源于不同胚层，具有不同组织学、解剖结构和功能的血管化组织的移植，包括膝关节、喉、单手和双手、腹壁甚至子宫或者阴茎。所有这些移植都是非生命所必需，而且大部分是可视的。

手移植是同种异体复合组织移植中的一种。30年前手外科医生已经可以对创伤性离断的手指、手掌和前臂进行再植，为什么手移植不进行的更早一些呢？答案可能与皮肤有关，它是人体免疫原性最强的组织，容易发生严重排斥反应，而且长期使用和看着一个来自已故的人的手是一件不容易接受的事情。

事实上手移植和它的同种异体复合组织移植需要面对三个挑战：

——技术和功能：除了纯粹的技术方面，功能恢复依赖于在截肢后几年移植植物在大脑皮质中的再认知。这个问题，里昂医院的神经科学家们根据MRI的研究已经可以使我们放心。

——免疫学：主要的问题是不同组织的免疫原性是否相互叠加。显然，这不是事实。根据我们的经验，在免疫抑制剂治疗的诱导期使用抗胸腺细胞球蛋白能够阻止排斥反应的发生。当排斥反应发生的时候也比想象中更容易逆转。这是否与移植植物发生排斥反应时早期皮肤出现红斑相关？抑或是其它相关因素？移植植物骨髓中的造血干细胞虽然数量少，但经过血管化后是否起到重要的作用？它们是否就是在移植植物皮肤中长期存在的T淋巴调节细胞的来源？根据这些推理，Earl Owen和我在1998年决定进行首次手移植的尝试。

——心理学：今天，对移植的肢体的心理学适应性与肢体的敏感性的同步恢复已经很明了，我们团队中的心理学家认识到受者否认现象的重要性。否认现象存在两个截然不同的想法，例如“我清楚我的移植手来自于一个已故的人”和“我不想知道这些”。否认依赖于“分裂作用”：大脑的一部分思考一件事情，另一部分则完全相反，这样来解除矛盾。

裴国献教授和相大勇医生编写的这本《异体肢体移植》详细介绍了手移植和同种异体复合组织移植这个崭新领域的研究。我非常荣幸受邀为此书写序。作为国际显微外科学会的前任主席，我非常清楚中国外科医生在显微外科领域占有非常重要的地位。作为国际手与复合组织异体移植协会的创立者之一，我对中国同行在移植医学历史中创造了一个新的时代所做出的卓越贡献表示感谢。

国际手与复合组织异体移植协会主席

JM. 杜伯那德



异体 肢体 移植

P

R E F A C E

L I M B T R A N S P L A N T A T I O N

A new medical adventure was opened by composite tissue allografts (CTAs) i.e. simultaneous transplantation of vascularized tissues of various embryologic origin, histologic and anatomic structure, functionality. Knee joints, larynx, single hand and double hands, abdominal wall and even uterus or penis. All these grafts are not vital and mostly visible.

Hand transplantation is the model of CTAs. A question is why it has not been performed earlier when hand surgeons were able from more than thirty years to replant fingers, hands, forearms on the same patient after traumatic amputation. The answer is probably related to the presence of skin, the most immunogenic tissue of the body and the target of a severe rejection. Also, the fantasy of seeing and using permanently hands of a dead person has probably interfered.

本景

5/4/1

Actually hand allografts and other CTAs have 3 challenges to take up :

- Technical and functional: beyond purely technical aspects, the functional results depend on the capacity of the graft to be reintegrated in the cerebral cortex several years after amputation. From this standpoint, MRI studies by neuroscientists in Lyon have reassured us.

- Immunological : the main question was whether the various degrees of tissue immunogenicity were going to add up. Clearly, it is not the case. In our experience, usual induction immunosuppressive treatment including thymoglobulines was effective in preventing rejection. When rejection occurred, it was much easier to reverse than expected. Is it related to the simplicity of an early diagnosis when erythema appears on the grafted skin ? Is it related to other factors ? the hematopoietic stem cells of the grafted bone marrow in small quantity but in anatomical situation and vascularized are they playing a role ? Are they at the origin of the T regulatory lymphocytes demonstrated in the grafted skin at long term ? It is on this theoretical basis that ,Earl Owen and myself, we have decided to take the step of the first hand transplantation in 1998.

- Psychological: today, it is clear that graft psychological appropriation progresses with return of distal sensitivity. Psychiatrists in our group have shown the importance for the recipient of the denial phenomenon. Denial consists in having simultaneously two contradictory thoughts such as “ I know my transplanted hand is a dead person hand” and “I don't want to know it”. Denial relies on “ splitting” : one part of the brain thinks one thing and the other the reverse in order to rule out contradiction.

Hand transplantation and other CTAs open many new fields of research that are detailed in this book on “LIMB TRANSPLANTATION “ edited by Guoxian PEI and Dayong XIANG. It is a great honour for me to have been invited to write this preface. As the past president of the International Microsurgical Society, I know the major role of Chinese surgeons in the development of microsurgery. As a founder of the International Hand and Composite Tissue Allograft Society, I acknowledge the outstanding participation of my Chinese colleagues in the opening of this new era of transplantation history.



1999年2月，应邀在美国Texas大学医学院作“显微外科在中国”的演讲后，一位教授向我提出了报告主题之外的两个话题：“法国已成功开展了国际首例异体手移植术，美国近日也刚开展了1例，请问：第一，对于异体肢体移植，中国医生如何评价？你自己的观点是什么？第二，中国显微外科在国际上很先进，中国是否也准备开展这项工作，你是否也准备开展呢？”我很爽快地回答了他的问题：“中国医生对于异体肢体移植目前存有争议，我自己的观点是不主张。在中国，目前尚未听到有哪家医院准备开展这项工作。”

“中国显微外科在国际上很先进，是否中国也准备开展这项工作！”美国教授的这一话题在我回国后一直萦绕于耳。肢体缺失重建一直是外科医生半个世纪以来的梦想，异体肢体移植的成功无疑是外科领域的一项重要技术革命，是组织器官移植的一次重大突破。然而，其显而易见的弊端同样亦引起诸多争议。从另一角度思考，正由于异体肢体移植刚刚问世与不成熟，就更需要有人去积极探索与实践；再则，中国显微外科技术一直在国际上处于领先地位，且已有异体肢体移植成功先例，中国理应在这一领域有自己的话语权，这就促成了亚洲首二例异体单手移植和首例异体双前臂移植手术在中国的成功开展。到目前为止，国际上已先后有法国、美国、中国、比利时、马来西亚、意大利、奥地利、波兰及西班牙等9个国家共开展了33例44肢（指）异体肢体移植，其中包括同卵双生前臂异体移植1例、拇指移植1例及中国未经国际手与复合组织异体移植注册机构[International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation(IRHCTT)，网址为www.handregistry.com]注册的右手掌异体移植1例、右手异体移植1例。到目前为止国内共有6个单位开展了12例15肢（指、掌）异体肢体移植。

手不仅是劳动器官，同样亦是美容、交际、表达感情的重要器官；手缺失患者不仅存在功能障碍，同样亦有其严重的心理创伤，故其要求重建完整肢体的急切心情是常人难以想象到的。从目前国际上已开展的大多数异体肢体移植长期观察的效果来看，其移植效果完全可与自体肢体移植相媲美。在2007年9月于奥地利因斯布鲁克举行的第七届国际复合组织异体移植大会上，大会邀请到东道国双手异体移植术后7年的患者Theo Kelz现场演说，展示了其移植双手的良好外形与功能，令与会者颇为惊叹！这名患者不仅重返警察工作岗位，而且驾驶摩托车周游世界，并将其个人经历写成

著作出版并在大会上赠送与会者。但值得特别提出的是：中国开展的病例中，在其术前心理评估、相关指标检测、用药监控、以及每日必做的全程科学康复等方面多有不周、欠妥或疏于实施，从而大大影响了移植手术的效果与成功。同时，由于多种原因，国内多数病例已失去随访。与国外相比，这些都值得我们科学层面上深入反思，总结经验教训，开展相关深入的研究。

对于异体肢体移植这种非生命必需的器官移植来说，要求既要获得良好的生活质量，又要做到对人体的危害减少到最低限度。然而，异体肢体移植病例均曾发生过的不同程度的慢性排斥反应、长期应用抗排斥反应药物引起的副作用、长期疗效尚难确定及昂贵的医疗费用等因素，严重影响了异体肢体移植手术的开展，从而促使国际上从事这一研究的学者们对这一手术进行了新的审视与评价，一致认为：异体肢体移植手术可取得成功，其临床实践具有重要的科学价值，应予积极探索。但鉴于此项研究尚为初始，诸多基本科学问题尚未解决，因而只有在医者、病人、法律三方面的条件均具备的前提下方可慎重实施，而绝不能盲目从之；目前应重点开展相关的基础研究工作。异体肢体移植的探索之路是漫长的、艰辛的，但相信在有志于这一领域科学家们的不懈追求下，异体肢体移植重建肢体缺失这一外科医生的梦想终将得以完美实现！

本书编写历时6年，为直接参与异体肢体移植工作的免疫学、组织配型、伦理学、心理学、药理学、麻醉学、器官移植和骨科学专家共同编撰完成，以期全面、准确的反映此领域的基本知识、基础理论与外科技术，并将最新国际进展尽可能予以全面展现。在此首先感谢参与写作的各位作者，感谢美国匹兹堡大学医学院Andrew Lee教授将自己异体肢体移植的动物实验系列研究工作撰写成章，正是由于他们的辛勤劳动与通力协作，才使得此书终为付梓。同时要感谢此领域的基础与临床开拓者们，正是由于他们的大胆探索创新及所提供的珍贵资料，才使本书内容丰富与完整。在此，我还要特别感谢国际首例异体手移植与异体面移植医生、国际手与复合组织异体移植协会创立者之一、现任国际手与复合组织异体移植协会主席、法国里昂医院JM. Dubernard教授为本书欣然作序。

本书虽几经修改，力求完善，并尽可能将最近的国际进展予以收纳，但面对这个崭新的领域，难免有疏漏、欠妥，乃至错误之处，祈盼同道不吝雅正。



2009年3月于西安

目 录

第一篇 异体肢体移植基础与研究	1
第一章 异体肢体移植概论	3
第一节 异体肢体移植历史	3
第二节 异体肢体移植现状	4
一、异体肢体移植的提出与伦理观念的转变	4
二、异体肢体移植的临床实施	4
第二章 移植肢体移植免疫学基础	9
第一节 移植免疫学基本概念	9
一、移植抗原	9
二、免疫应答的基本概念	11
第二节 免疫排斥反应的原理	16
一、移植排斥反应的类型	16
二、移植排斥反应的基本免疫应答过程	16
三、移植排斥的免疫学机制	17
第三节 肢体组织的抗原性	22
一、皮肤组织的抗原性	22
二、骨组织的抗原性	24
三、血管组织的抗原性	25
四、肢体复合组织的抗原性	26
第四节 异体肢体移植的免疫排斥反应	26
第三章 异体肢体移植基础研究	30
第一节 异体肢体移植动物实验研究	30
一、历史回顾（动物模型进化）	30
二、动物模型用来做 CTA 实验	32
三、CTA 的药物治疗	37
四、免疫耐受诱导的实验策略	44
五、结论	52
第二节 异体肢体移植的动物模型	65
一、术前准备	65
二、手术方法	65

三、术后处理	67
四、常见并发症及预防	68
第三节 X线照射降低供肢免疫原性的实验研究	69
一、材料和方法	69
二、结果	70
三、讨论	71
第四节 X线照射供体对异体肢体移植排斥反应的影响	73
一、材料与方 法	73
二、结果	74
三、讨论	75
第五节 TNF- α 单克隆抗体在诱导大鼠异体肢体移植 免疫耐受中的作用实验研究	77
一、实验材料	77
二、急性排斥反应诊断标准	77
三、实验方法与统计学处理	78
四、结果	78
五、讨论	81
第六节 基因治疗与异体肢体移植免疫耐受	83
一、基因治疗概述	83
二、基因治疗诱导免疫耐受的策略	84
三、基因治疗与异体肢体移植免疫耐受	86
第七节 树突状细胞与异体肢体移植免疫耐受	87
一、树突状细胞系统	87
二、树突状细胞与免疫耐受的诱导	87
三、肢体移植中的树突状细胞与免疫耐受	88
第八节 同种异体肢体移植后免疫耐受的研究进展	89
一、建立嵌合体诱导免疫耐受	89
二、应用 T 细胞共受体抗体	90
三、封闭共刺激途径	91
四、其他相关研究	91
第九节 异体肢体移植神经再生研究	92
一、免疫抑制状态下的周围神经再生	93
二、FK506 加速周围神经损伤修复后功能恢复的实验研究	94
三、FK506 加速周围神经损伤修复后功能恢复的临床研究	95
第四章 异体肢体组织移植实验研究	98
第一节 异体皮肤移植实验研究	98
一、消除异体皮肤抗原的研究	98
二、异体皮肤移植免疫耐受的研究	100
三、以异体(种)皮肤为载体的组织工程皮肤的构建	103
第二节 异体血管移植实验研究	107
一、异体血管移植免疫反应机制	107
二、异体血管移植免疫原性的研究	108

三、异体血管移植技术	110
第三节 异体神经移植实验研究	113
一、新鲜同种异体神经的抗原性研究	113
二、减轻同种异体神经移植宿主免疫反应的方法	113
三、影响同种异体神经移植效果的因素	115
四、周围神经组织工程研究	116
第四节 异体肌腱移植实验研究	119
一、异体肌腱移植的历史	119
二、异体肌腱的来源、制备与贮存	119
三、异体肌腱移植后的生物学过程	123
四、异体肌腱移植粘连的预防及处理	126
五、异体肌腱移植的生物力学变化	127
六、异体肌腱移植的免疫排斥反应	128
七、异体肌腱移植的临床应用	130
八、展望	131
第五节 异体骨移植实验研究	133
一、异体骨移植的免疫反应	133
二、异体骨移植的骨愈合	141
三、异体骨移植的生物力学	153
四、吻合血管异体骨移植的相关基础研究	157
第六节 异体关节移植实验研究	165
一、存在的问题与对策	165
二、供者选择、材料来源及制备、储存	166
三、吻合血管的同种异体关节移植	167
四、展望	168
第七节 异体关节软骨移植实验研究	169
一、异体软骨组织移植的抗原性	169
二、冷冻保存对软骨组织的影响	170
三、冷冻保存对软骨组织损伤机制的研究	170
四、冷冻保存方法的研究	171
五、结语	171
第八节 复合异体组织冷冻保存与移植实验研究	172
一、冷冻保存对细胞及组织的损伤	172
二、冷冻保存对细胞抗原的影响	173
三、复合组织冷冻保存技术的研究	173
四、带血管组织冷冻保存后同种异体移植的研究	174
五、结语	174
第二篇 异体肢体移植国际临床现状	177
第五章 法国异体肢体移植	179
第一节 国际首例异体单手移植	179
第二节 国际首例异体双手移植	182

第三节	国际首例异体双手移植功能随访	186
一、	方法	186
二、	结果	187
三、	讨论	191
第四节	法国第 2 例异体双手移植	192
第六章	美国异体肢体移植	195
第一节	美国首例异体手移植	195
第二节	美国第 2 例异体手移植	203
第三节	美国第 3 例异体手移植	204
第四节	美国第 4 例异体手移植	205
第五节	美国第 5 例异体手移植	206
第七章	中国广州异体肢体移植	207
第一节	亚洲首 2 例异体单手移植	207
第二节	亚洲首例异体双手移植	211
第八章	中国南宁异体肢体移植	215
第一节	异体单手移植	215
第二节	异体拇指移植	217
第九章	奥地利异体肢体移植	219
第一节	奥地利异体双手移植	219
第二节	奥地利异体双手移植术后 18 个月随访	223
第十章	马来西亚异体肢体移植	227
第十一章	意大利异体肢体移植	229
第十二章	中国哈尔滨异体肢体移植	232
一、	手术概况	232
二、	康复计划	234
第十三章	比利时异体肢体移植	237
第十四章	中国南京异体肢体移植	241
第十五章	中国济南异体肢体移植	243
第十六章	德国异体肢体移植	245
第十七章	西班牙异体肢体移植	247

第十八章 波兰异体肢体移植	249
第一节 波兰首例异体手移植	249
第二节 波兰第2例异体手移植	250
第三篇 异体肢体移植手术规程	251
第十九章 供者的选择	253
第一节 HLA 组织配型	253
一、HLA 的基本概念	253
二、HLA 组织配型的供体选择及其临床意义	258
第二节 供、受者相关实验室检查	259
一、ABO 血型鉴定	259
二、Rh 血型鉴定	261
三、HLA 分型	263
四、供者病原体抗体检测	269
第三节 HLA 抗体检测及其临床意义	275
一、HLA 抗体检测	276
二、HLA 抗体检测的临床意义	280
第二十章 受者的选择	282
第一节 手术适应证	282
第二节 心理评估与心理干预	283
一、肢体移植病人可能出现的心理问题	283
二、肢体移植病人的心理干预	284
第二十一章 受者的术前准备	287
第一节 术前相关准备	287
一、讨论、核实与签字	287
二、对受者重要脏器功能的评估	287
三、对存在的疾病进行治疗	288
第二节 受者实验室检查	288
一、术前检查	288
二、术后检查	290
第二十二章 供肢的切取与保存	292
第一节 供肢的切取	292
第二节 供肢的保存	292
第二十三章 异体肢体移植手术	294
第一节 麻醉与术后镇痛	294
一、术前访视	294
二、麻醉方法	294
三、术中观测指标	294