

医 师 文 库

器官移植学

主 编 夏 穗 生



上海科学技术出版社

器官移植学

主 编 夏穗生

上海科学技术出版社

器官移植学

主编 夏穗生

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所经销 上海市印刷三厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 21.5 字数 503,000

1995年11月第1版 1995年11月第1次印刷

印数 1—5,000

ISBN 7-5323-3802-9/R·1054

定价: 35.80元

作者简介

(以编写先后为序)

- 夏穗生:** 教授、主任医师, 器官移植研究所所长, 卫生部器官移植重点实验室主任兼学术委员会主任委员, 腹部外科器官移植外科临床研究中心主任, 同济医科大学, 武汉。中华器官移植学会主任委员, 中华外科学会副主任委员, 湖北省器官移植学会主任委员, 国际外科学会会员, 亚洲器官移植学会会员。
- 徐星培:** 研究员, 卫生部武汉生物制品研究所, 武汉。卫生部大学后生物制品教学委员会委员, 湖北省医学遗传学常务理事。
- 姜汉英:** 副教授, 器官移植研究所实验研究室主任, 移植免疫研究室副主任, 同济医科大学, 武汉。中华器官移植学会秘书, 湖北省器官移植学会委员兼秘书。
- 程敦秀:** 副研究员, 器官移植研究所移植免疫研究室副主任, 同济医科大学, 武汉。
- 张肖红:** 医学硕士, 讲师, 器官移植研究所实验研究室副主任, 同济医科大学, 武汉。湖北省器官移植学会委员。
- 陈 实:** 医学博士, 教授, 器官移植研究所副所长, 同济医科大学, 武汉。中华器官移植学会常务委员, 湖北省器官移植学会委员。
- 熊汝成:** 医学博士, 教授, 上海医科大学, 上海。第一届中华器官移植学会名誉主任委员。
- 张亚平:** 河南血液净化指导中心主任, 郑州市泌尿医学研究所, 郑州。国际血液净化学会会员。
- 何长民:** 教授, 主任医师, 第二军医大学长征医院, 上海。国际器官移植学会会员, 亚洲器官移植学会会员。
- 闵志廉:** 教授, 主任医师, 第二军医大学长征医院泌尿科主任, 上海。中华器官移植学会委员, 卫生部器官移植重点实验室学术委员会委员。
- 曾凡军:** 主治医师, 器官移植研究所临床研究室副主任, 血液透析中心副主任, 同济医院, 同济医科大学, 武汉。中华器官移植学会委员, 湖北省器官移植学会委员。
- 李慎勤:** 主任医师, 济南军区总医院泌尿外科主任, 济南。
- 罗永礼:** 教授, 主任医师, 第一军医大学南方医院, 广州。中国透析移植研究会委员。
- 王 莺:** 医学硕士, 主治医师, 同济医科大学器官移植研究所, 武汉。
- 张志红:** 医学硕士, 主治医师, 同济医科大学器官移植研究所, 武汉。
- 周 平:** 医学博士, 副研究员, 副主任医师, 器官移植研究所临床研究室副主任, 同济医科大学, 武汉。
- 黎鉴泉:** 教授, 主任医师, 沈阳军区总医院, 沈阳。中国透析移植研究会委员。
- 董宗俊:** 教授, 外科主任, 心胸血管外科主任, 首都医科大学宣武医院, 北京。
- 陈肖嘉:** 主任医师, 胸外科副主任, 北京结核病胸部肿瘤研究所, 北京。中华器官移植学会委员。
- 陆道培:** 教授, 血液病研究所所长, 北京医科大学, 北京。中华医学会副会长, 中华器官移植学会副主任委员, 卫生部器官移植重点实验室学术委员会委员。
- 黄晓军:** 医学博士, 血液病研究所主治医师, 北京医科大学, 北京。

- 胡远峰: 教授,主任医师,上海市第一人民医院,上海。中华器官移植学会委员,全国胰岛移植研究协作组组长,卫生部器官移植重点实验室学术委员会委员。
- 刘敦贵: 副教授,副主任医师,器官移植研究所临床研究室主任,同济医科大学,武汉。湖北省器官移植学会委员。
- 陈国锐: 教授,专科主任医师,中山医科大学附一院普外科,广州。中华器官移植学会常务委员,卫生部器官移植重点实验室学术委员会委员。
- 王植柔: 教授,泌尿外科研究室主任,实验中心主任,科研处处长,广西医学院,南宁。第一届中华器官移植学会委员。
- 秦兆寅: 教授,主任医师,西安医科大学附二院,西安。中华器官移植学会常务委员,卫生部器官移植重点实验室学术委员会委员。
- 詹炳炎: 教授,研究室主任,湖北医科大学附一院,武汉。中华器官移植学会常务委员,湖北省器官移植学会委员。
- 许汝仑: 副教授,副主任医师,济南市第一人民医院外科主任,济南。
- 朱树干: 医学硕士,副主任医师,副教授,济南市第一人民医院外科,济南。
- 沈耕荣: 教授,主任医师,重症肝炎研究室主任,上海第二医科大学瑞金医院,上海。
- 谢青: 医学硕士,主治医师,上海第二医科大学瑞金医院重症肝炎研究室,上海。人胎肝细胞移植治疗重症肝炎临床协作组成员。
- 陈忠华: 医学博士,教授,同济医科大学器官移植研究所,武汉。剑桥大学生物医学中心研究员,英国剑桥。
- 张伟杰: 医学硕士,主治医师,同济医科大学器官移植研究所,武汉。

序 言

被誉为21世纪“医学之巅”的器官移植,其成就已越来越明显地为大家所认识和肯定。随着外科学技术的完善,离体脏器活力有效保存方法的建立,以及强有力控制移植后排斥反应措施与药物研制的成功,终于使器官移植从幻想进入现实,成为一门新的尖端学科。

人的脏器虽各有功能,大体可划分为生命必需和生命非必需器官两大类。如果生命器官如心、肝、肺、肾发生严重病变以致功能衰竭,已非一切药物、内科治疗和所有沿用手术能够治愈,唯一希望只能寄托在更换一个新的器官,“给我一个肾脏!”,既是绝望哀叹,也是希望所在。当一个长期无尿而陷于尿毒症肾功能衰竭境地的患者,移植一个健康新肾,一旦血管接通,在尚未完成吻合输尿管前,即可见尿液从其残端中潺潺而出,有的急如喷泉,此情此景,常使首次看到、初入器官移植临床领域的年青医生惊喜不已,称之为“奇妙的一瞬”。再者,远期随诊表明,器官移植不仅仅是救人一命,而更在于还其正常人生,在植入器官功能良好的同时,患儿能正常发育,成人能结婚生育,过正常家庭生活,恢复其社会活动、工作能力、智力与精力,有正常心理与精神状态。这就使得医学从单纯延长生命,提高到恢复正常生活质量,从垂危的绝症中重新成为社会上有用之人,这是现代器官移植学带给人类的伟大贡献!

根据1994年World Transplant Center Directory统计,迄今全球已有40余万病人受益,其中以肾、肝、心、骨髓、胰肾、肺移植等类型构成器官移植的核心。临床移植的成功还同时促进相关学科的发展,如遗传移植学、移植免疫学、移植免疫抑制药物与药理学,以及离体器官保存、异种移植,形成了一个完整的器官移植医学系列,展现出一崭新医学专业中的奇花异蕾的情景。

50年代中,我在国内开展并首先报告典型性肝切除以后,觉得肝外科向何发展,颇有“尽头”之感,经反复考虑,特别在看到美国的Starzl博士有关肝移植动物实验成功,继而在1963年应用于临床3例,一种突然的灵感触动了我,“柳暗花明又一村”肝外科的方向难道不在于肝移植吗?继之进一步扩大视线,深切地认为整个普外科的希望可寄托于器官移植,而投身于此,将其作为我自己事业前进的继续和毕生奉献的专业是适宜的。于是在60年代初,在当时的武汉医学院腹部外科研究室的简陋手术室内,组织一个研究小组,开始作无肝狗到肝移植的模型,于当时极端困难的气氛中,顶住了阻力,完成了百余次狗的原位肝移植,摸索出一套可供临床应用的术式,在国内是率先的,同时也开展了狗肾、小肠等移植实验。在党的三中全会政策的光辉指引下,70年代末到80年代初,我国临床器官移植掀起了一个高潮,其标志是,在全国第九届外科学术会议上形成了一个专题,肝移植是其重点。

从那时起,我考虑到我国书库的空白,开始想编写一本《器官移植学》专著,包括其历史沿革发展,器官移植的现代概念、范畴,新的基础理论和临床成就,系统、全面、具体地描述各种临床脏器、组织、细胞移植的实施和围手术期处理、并发症防治、现代免疫抑制措施,重点介绍我国器官移植的全貌、成绩、地位、特点和难点,体现全书的历史性、科学性、现代性、全面性、实用性和国情性六个特性,力求符合当今国际现况和我国的实际需要。

要编写一本内容体现上述要求的专著,一开始我就有十分困难之感,几次考虑,几次推

迟,颇有难以描述的矛盾心态,在此踌躇之际,老师裘法祖教授给我甚大的鼓励,并介绍与上海科学技术出版社联系洽谈有限期的签约,从而清除杂念,下定决心从事编写,几经切磋,列出全书结构框架、章节,接着有计划的邀请我国各地器官移植造诣甚深的教授、专家、医师,约写其擅长,均蒙允诺,全书轮廓,逐渐显露端倪。

迄今已历时三载,有幸如期陆续收到约稿,反复学习,精心编纂汇集,终于成册,辗转翻阅,自觉已达编写初衷,颇有一种释重轻松之感,“回首当时实艰难,人生一搏亦坦然;耕耘甘苦三年切,赢得春风送果来!”

值此书告竣之际,首先感谢外科老师裘法祖教授的教育和培养,其次要感谢参加撰写的各位教授专家与同道们在百忙中挥毫,介绍其丰富的经验。也要感谢我的夫人石秀湄,为了保证我的工作和编写,生活上始终的倍至关怀,特将此书奉献给她。更要深深地感谢上海科学技术出版社,给我一个编写此书的机会,热情的通力合作和勉励,否则,此书是难以完成的。此外,也要感谢吴喜红同志绘制精美插图和陈丽君、王虹、左利群、王蓓等同志在编书进程中的协助工作。

最后,回忆全书从构思到写作,从定稿到出版,时光冉冉,三易春秋,虽尽力为之,但毕竟挂一漏万,在所难免,吁请读者各位多提宝贵意见,以供再版时修改,是深为感谢的。

夏穗生 1994.5于武汉

目 录

第一章 器官移植发展的里程碑	1	三、急性排斥反应	59
第一节 国际器官移植的发展	1	四、慢性排斥反应	61
第二节 我国器官移植的发展	4	第二节 免疫抑制治疗	62
第二章 器官移植概述	8	一、免疫抑制治疗的发展概况	62
第一节 移植术概念	8	二、化学免疫抑制剂	63
第二节 临床常用移植的概念	9	三、生物免疫抑制措施	73
第三章 器官移植免疫学	11	四、免疫反应处理的其他方法	76
第一节 同种器官移植的免疫学基础	11	第五章 器官保存	78
一、免疫系统	11	第一节 供移植用器官低温灌洗与保存原则	78
二、免疫应答	15	一、器官保存的基本理论	78
三、排斥反应的免疫学基础	17	二、器官保存的方法	83
四、免疫耐受	25	三、常用的器官保存液	85
第二节 HLA 系统与器官移植	27	第二节 单纯低温灌洗的实施	86
一、小鼠主要组织相容性系统——H-2系统	28	一、表面冷却	86
二、人类主要组织相容性系统——HLA系统	29	二、最初灌注	86
三、HLA 配型在器官移植中的作用	39	三、冷灌注液	87
第三节 HLA 检测	41	四、冷保存中的氧供应	90
一、HLA-I 类(A、B、C)抗原测定	42	五、新型长效广谱保存液——UW 液	91
二、HLA-II 类(DR、DQ)抗原测定	45	六、肾冷保存后早期功能的恢复	93
三、微量混合淋巴细胞培养技术(MLC)	46	七、冷保存的临床应用及展望	93
四、HLA-DRB ₁ 基因的 DNA 分型与 PCR 寡核苷酸探针非放射性核素杂交技术	47	八、冷保存的注意事项	93
五、淋巴细胞毒交叉配合试验	50	第三节 多器官联合切取	94
六、常用液体配方	50	一、脑死亡供者多器官联合切取手术	94
第四节 供、受者免疫学选配	53	二、无心跳尸体多器官切取方法	96
第四章 排斥反应与免疫抑制	56	第六章 肾移植	98
第一节 排斥反应	56	第一节 肾移植评估与展望	98
一、超急性排斥反应	56	一、重视肾移植受者的选择和移植前的准备	99
二、加速性排斥反应	57	二、提高尸肾保存质量,扩大供肾来源	99
		三、高效免疫抑制药物的应用	100
		四、排斥反应诊断与治疗的进展	101
		第二节 透析在肾移植中的应用	102
		一、概述	102

二、血液透析疗法	103	诊断	153
三、腹膜透析疗法	110	三、细针抽吸活检的原位杂交免疫 细胞化学	156
四、肾移植前的透析	111	第四节 SPECT 诊断	157
五、肾移植后的透析	111	一、基本概念及原理	157
第三节 肾移植手术的适应证 和禁忌证	112	二、肾脏显象常用放射性药物	157
一、肾移植手术的适应证	112	三、用法与用途	157
二、肾移植手术的时机	113	四、排斥反应的 SPECT 诊断	158
三、肾移植手术的禁忌证	114	五、常见并发症的 SPECT 鉴别诊断	159
第四节 肾移植术前准备与术 后处理	114	第五节 预防与治疗	160
一、肾移植术前准备	114	一、预防	160
二、肾移植术后处理	117	二、治疗	162
三、如何维持水、电解质平衡	118	第八章 肾移植术后并发症	166
四、肾移植术后少尿或无尿	119	第一节 近期并发症	166
五、肾移植术后免疫抑制剂用药方案	119	一、出血及血管并发症	166
第五节 肾移植手术：术式一	120	二、泌尿系并发症	167
一、取肾手术	120	三、切口并发症	170
二、肾移植手术	123	四、其他并发症	170
第六节 肾移植手术：术式二	129	第二节 远期并发症	171
一、供肾切取	130	一、血管并发症	171
二、供肾的修整	133	二、尿路并发症	172
三、供肾植入	134	三、其他并发症	173
第七节 胎肾移植	138	第九章 肝移植	174
一、胎肾应用解剖	139	第一节 概论	174
二、胎肾发育及生理	139	第二节 适应证、手术时机与禁 忌证	175
三、胎肾移植	140	一、适应证与手术时机	175
四、胎肾移植并发症及防治	141	二、禁忌证	177
第七章 肾移植排斥反应的防治	143	第三节 供、受者选配与术前准备	177
第一节 一般诊断	143	第四节 肝移植术式	178
一、超急性排斥反应	143	一、原位肝移植	178
二、加速性排斥反应	144	二、新的术式的创制	182
三、急性排斥反应	144	三、再次与多次肝移植	184
四、慢性排斥反应	146	第五节 术后一般处理和并发 症处理	184
第二节 影像学诊断	147	一、术后一般处理	184
一、计算机X线体层摄影(CT)诊断	147	二、排斥反应和免疫抑制	185
二、磁共振成象(MRI)诊断	148	三、其他并发症	185
三、超声诊断	149	第十章 胰腺移植	187
第三节 细针抽吸活检	151	第一节 胰腺移植的意义和发 展概况	187
一、细针抽吸细胞学检查	151		
二、细针抽吸活检的免疫细胞化学			

第二节 胰腺供者的选择及供胰的切取	188	四、注意维持肾功能	209
一、供者的选择	188	五、感染的预防	209
二、供胰的切取	188	六、免疫抑制剂的应用	209
第三节 胰腺移植受者的选择及术式	191	第六节 心脏移植术后并发症	210
一、受者的选择标准	191	一、感染	210
二、受者的手术术式	192	二、移植心脏的排斥反应	211
第四节 胰、肾联合移植	194	三、移植动脉硬化	213
第五节 胰腺排斥反应的诊断和处理	196	四、恶性肿瘤	214
一、排斥反应的临床表现和诊断	196	第七节 心脏移植结果	214
二、排斥反应的预防及治疗	197	一、与手术死亡率有关的因素	214
第六节 胰腺移植术后并发症及处理	198	二、与存活率有关的因素	215
一、移植胰腺炎	198	三、死亡原因	215
二、胰外分泌液渗出	198	第十二章 肺移植	216
三、吻合口漏合并外瘘或脓肿	199	第一节 肺移植适应证	216
四、移植胰血管栓塞	200	一、单肺移植适应证	216
五、术后出血	200	二、双肺移植适应证	217
六、其他术后并发症	200	三、心肺联合移植适应证	217
第七节 移植胰的功能与疗效	200	第二节 肺移植受者选择	218
第十一章 心脏移植	203	一、医学标准	218
第一节 心脏移植的历史回顾	203	二、社会、心理标准	218
第二节 心脏移植的适应证与禁忌证	204	第三节 肺移植供体	218
一、心脏移植的适应证	204	一、肺移植供体标准	219
二、心脏移植的禁忌证	204	二、供肺切取及保存	219
第三节 供心的准备	204	第四节 肺移植手术	220
一、供心的标准	204	一、单肺移植术	220
二、供心切取手术	204	二、双肺移植术	221
第四节 受体的准备与心脏移植术	205	三、心肺联合移植术	222
一、受体准备	205	第五节 肺移植的排斥反应	223
二、原位心脏移植手术技术	206	一、临床表现	223
三、异位心脏移植手术技术	206	二、排斥组织学及分级标准	223
四、原位与异位心脏移植的优缺点	208	三、诊断	224
第五节 心脏移植的术后处理	208	四、治疗	225
一、术后监护	208	第六节 肺移植的主要并发症	225
二、血流动力学支持	208	一、内出血	225
三、呼吸系统管理	208	二、急性肺水肿	226
		三、气管吻合口并发症	226
		四、移植肺感染	227
		五、阻塞性细支气管炎(OE)	228
		第七节 我国肺移植的基本概况	229
		第十三章 骨髓移植	230
		第一节 概述	230

第二节 适应证与疗效	230	二、带血管的自体脾移植术	254
一、肿瘤性疾病	230	第二节 同种脾移植	255
二、非肿瘤性疾病	231	一、同种带血管脾移植	255
第三节 骨髓移植前的准备	232	二、同种脾细胞输注	258
第四节 供者的选择与 HLA 配 型问题	233	三、同种脾组织薄片大网膜内移植	259
第五节 骨髓移植的预处理方案	233	第十六章 小肠移植	260
第六节 骨髓采集、处理与回输	235	第一节 小肠移植的沿革和发展	260
第七节 骨髓移植的病程与造 血重建	235	第二节 小肠移植适应证	261
一、外周血与免疫的恢复	235	第三节 临床移植技术	261
二、骨髓与造血祖细胞的恢复	235	一、供体的选择	261
三、骨髓与血象恢复的影响因素	235	二、供肠部位的选择	262
四、植活的证据	236	三、供肠的切取、灌洗与保存	262
第八节 骨髓移植的主要并发 症及其防治	236	四、血管吻合	263
一、感染	236	五、移植肠的处置	263
二、移植物抗宿主反应	238	六、并发症及其预防	264
三、肺部并发症	239	第四节 小肠移植的免疫反应 与控制	265
四、出血性膀胱炎	240	一、免疫反应的特点	265
五、生长发育迟滞及肝脏并发症	240	二、诊断免疫反应的新方法	265
第十四章 胰岛移植	241	三、免疫抑制措施	266
第一节 胰岛移植实验研究	241	第十七章 多器官移植	267
一、胰岛的分离与纯化	241	第一节 适应证	267
二、胰岛细胞单层培养与增殖研究	242	第二节 移植要点	268
三、实验性胰岛移植	243	第三节 免疫抑制与术后其他 处理	269
四、异体胰岛移植物排斥的机制与 防治	244	第四节 特点和评估	269
五、糖尿病复发	246	第五节 问题和发展趋势	270
六、胰岛组织保存方法	246	第十八章 甲状旁腺移植术	271
第二节 胰岛移植临床研究	246	第一节 同种异体甲状旁腺移 植术	271
一、供体组织的来源与制备	247	一、移植的适应证	271
二、移植部位和方法	248	二、供体问题	271
三、免疫抑制剂的应用	248	三、带血管甲状旁腺移植法	272
四、胰岛移植效果	249	四、小薄片植入埋藏法	276
五、并发症与不良反应	251	五、经 ⁶⁰ Co照射、裸鼠中间过渡胎甲 状旁腺移植法	277
第三节 展望	251	六、甲状旁腺经培养后移植法	277
第十五章 脾移植	252	七、临床疗效评定标准	278
第一节 自体脾移植	252	第二节 自体甲状旁腺移植术	278
一、自体脾组织片移植术	252	一、移植适应证	278
		二、移植方法	278

第十九章 肾上腺移植	280	作用	294
第一节 肾上腺移植的历史和		一、胸腺移植对细胞免疫的影响	294
现况	280	二、胸腺移植对体液免疫的影响	295
一、肾上腺移植的三个阶段	280	三、胸腺移植对肿瘤的影响	295
二、肾上腺细胞移植	281	第三节 胚胎胸腺移植技术	295
第二节 肾上腺移植的供体	281	一、胚胎胸腺移植的类型、方法	296
一、对尸体肾上腺供者的要求	281	二、术后排斥反应及预防	299
二、对胚胎肾上腺供者的要求	282	三、多次移植和复合免疫组织移植	299
三、肾上腺取出术	282	第四节 胚胎胸腺移植的注意点	299
四、胚胎供体肾上腺取出术	283	第二十二章 睾丸移植	301
第三节 肾上腺植入术	284	第一节 自体睾丸移植	301
一、肾上腺移植受者的选择	284	一、手术适应证	301
二、肾上腺植入术	284	二、手术方法	301
三、胚胎肾上腺植入术	285	三、术后处理	302
四、同种肾上腺移植的术后处理	285	四、手术效果评价	302
第四节 肾上腺细胞移植的概况	286	第二节 同种睾丸移植	302
一、肾上腺细胞培养和移植的历史	286	一、回顾与现状	302
二、同种肾上腺细胞移植的临床应用	286	二、手术适应证	303
第二十章 胚胎器官腹腔内移植	288	三、手术要点	303
第一节 概论	288	四、术后处理	303
一、应用胚胎器官移植的理论基础	288	五、临床应用	303
二、供体来源与选择	288	六、评价与展望	304
三、供体的灌注与保存	288	第二十三章 脑与神经组织移植	305
四、显微外科技术应用	289	第一节 脑与神经组织移植的	
五、术后移植体血运及功能观察	289	历史	305
六、排斥反应和抗排斥治疗	290	第二节 脑在移植学方面的特点	306
第二节 带血管胰脏腹腔内移植	290	一、脑是免疫特惠部位	306
一、移植方法	290	二、影响脑移植植物生存的因素	306
二、移植后治疗	291	第三节 脑与神经组织移植物的	
第三节 带血管胎儿甲状腺-甲		理想来源与类型	307
状旁腺腹腔内移植治		一、理想来源	307
疗甲状旁腺功能低下		二、脑与神经组织移植植物类型	307
症	292	第四节 脑与神经组织移植的	
一、移植方法	292	实施	308
二、术前、术中及术后治疗	293	一、移植部位	308
第二十一章 胚胎胸腺移植	294	二、手术方法	309
第一节 胚胎胸腺的发育与解		三、移植后的功能评价	309
剖结构	294	第五节 展望	310
一、胸腺的发育	294	第二十四章 肝细胞移植	312
二、解剖结构	294	第一节 肝细胞移植的历史回顾	312
第二节 胚胎胸腺移植的免疫		第二节 肝细胞移植的适应证	

及作用机制	312	一、尝试-放弃-再兴的历史进程	318
第三节 肝细胞移植的方法及		二、异种移植分类法	318
效果	314	第二节 异种移植的三大免疫	
一、肝细胞悬液及其他制剂的制备	314	学屏障	318
二、肝细胞悬液的保存	314	第三节 异种移植实验研究进展	319
三、肝细胞移植的方法及效果	315	一、免疫排斥机制方面的研究	319
四、肝细胞移植后的转归	315	二、免疫抑制治疗方面的研究	320
五、肝细胞移植的副作用	316	第四节 异种脏器移植临床进展	320
第四节 肝细胞移植临床应用		一、建立严格的动物筛选系统和程序	320
概况	316	二、狒狒肝对人类肝炎病毒有否抵	
第五节 肝细胞移植的展望	317	抗力	321
第二十五章 异种移植	318	第五节 异种胰岛移植进展	321
第一节 历史回顾与异种移植		主要参考文献	324
分类	318		

第一章

器官移植发展的里程碑

第一节 国际器官移植的发展

用一个好的器官来取代一个丧失功能或患有致命性疾病的坏器官，是人类自古以来的一个愿望。器官移植应用于临床到目前已取得伟大的成就；展望未来，则被誉为 21 世纪的“医学之巅”。但回顾历史是一个漫长和艰辛的过程，历经四个阶段。

一、幻想阶段

早在纪元前，中国和古希腊都有用器官移植来治疾病，作为一种神奇传说而加以记载。如在公元前 300 年，国内有扁鹊大夫为两人互换内脏以治病的故事，也是人类史上最古老的文献，见于《列子》，原文如下：“鲁公扈赵齐婴曰，汝曩之所疾，自外而干府藏者，固药石之所见，今有偕生之疾，与本偕长，今为汝攻之何如。二人曰：愿先闻其验。扁鹊谓公扈曰：汝志疆而气弱，故足于谋而寡于断。齐婴志弱而气疆，故少于虚而伤于专。若换汝之心，则均于善矣。扁鹊遂饮二人毒酒，迷死三日，剖胸探心，易而置之，投之神药，既悟如初，二人辞归。”这段文章的大意是扁鹊大夫，见扈、赵两人有疾，给喝毒酒后使之失去知觉 3 日，施行剖胸互相换心，两人均愈。为了纪念这个最早的神医，1987 年在美国华盛顿召开的第二届国际环孢素学术会议以扁鹊像为会徽，并以大会第一张幻灯片显露于全场，这是我国外科学界的光荣。古欧洲也有类似的记载，如 15 世纪意大利诗人 Calenzio 描述当时的奴隶献自己的鼻子给主人，在欧洲文艺复兴时代也有油画显示移植肢体的想象；甚至在 16 世纪 Ambrosepare 有牙齿移植的记载，但并未成活。

二、实验研究阶段

自 18 世纪开始，陆续有零星器官移植的实验记录。苏格兰 Jolmtjuuter 报告鸡睾丸的自体移植。更多的是一些外科医生进行某些组织和器官的同种或异种移植实验，1835 年 Bigger 报告两只小羚羊作同种异体角膜移植成功。根据 Woodruff 综述，19 世纪首次发表了以下的多种移植：游离皮肤、肌腱、神经、软骨、肾上腺、甲状腺、甲状旁腺等移植。从技术上看实际上属于种植，因并不吻合血管，而是将其切成薄片或小块埋入体内。在临床上只有用异体骨移植修补骨缺损偶获成功，实际上只是一种结构移植。真正的带血管吻合的移植则始于本世纪，1902 年 Ulman 首先用套接血管法施行自体同种和异种肾移植，但真正的现代血管吻合法则是 Carree。1902~1912 年 Carree 和 Guthrie 首次用血管缝合法施行整个器官移植的动物实验，包括心、肾、脾、卵巢、肢体以及各种内分泌器官。他们对一只同种猫肾移植，存活 21 日，直到排斥反应才死亡。根据 Stickel 的记录，还有肺、肝、部分胃肠道和胰腺等移植。由于当时对同种和异种组织器官移植后发生的免疫排斥反应尚未认识，只能对外科技术起到促进作用，无法获得移植物的长期存活。

在带血管的动物器官移植外科技术获得成功的鼓舞下，逐渐有人试用移植器官来治病。最早试用于临床的是同种肾移植。1936 年俄国 Voronov 首次为 1 例尿中毒的病人移植尸体肾，供肾取自一个脑炎死亡者，术后 48h 患者死亡。此后 Woodruff、Dubost、Hamburger

和 Hume 均有肾移植的报告,特别是 Hume 报告 9 例、其中 1 例移植尸体肾于病人大腿部,存活了 5 个半月。同样由于对免疫排斥反应缺乏认识而未使用任何免疫抑制措施,在 20 世纪 50 年代以前,移植肾难以获得长期有功能存活。

三、进入临床阶段

1954 年 Murray 首次施行同卵双生姐妹间的肾移植获得成功,使人们觉察到同质移植和同种移植的免疫学差别。1959 年美国 Murray 和法国 Hamburger 各自第一次为异卵双生同胞间施行肾移植,此两例受者均接受全身照射作为免疫抑制,而移植肾获得长期存活。1962 年 Murray 第一次施用尸体肾做同种肾移植,改用硫唑嘌呤作免疫抑制药,获得长期存活。这 3 次不同类型的肾移植相继获得成功,标志着现代器官移植时期的实际开始,人类长期向往的器官移植疗法终于实现。

现代器官移植是历经三个重要的突破才确立起来的。一是血管吻合技术的发展;二是短期低温保存供移植用器官法成功, Belzer(1967 年)的持续低温脉冲式机器灌洗法能安全保存供肾 72h, Collins(1969 年)创用细胞内液型液作简单低温储存法,能安全保存供肾 24h,使离体供移植用的器官,从切下到移植后接通血管,能始终保持着活力;三是用免疫抑制药物控制排斥反应的成功;1961 年硫唑嘌呤、1963 年泼尼松(作为类固醇类药物的代表)、1966 年抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、1971 年环磷酰胺的相继应用。

在临床肾移植成功的鼓舞下,60 年代人类各种同种器官移植陆续开展,包括肝、肺、脾、胰腺、心脏、小肠、胰岛移植的陆续开展(表 1-1),加以 1968 年美国通过脑死亡的哈佛标准,在法律上保证在心跳着的尸体上切取脏器,以促使临床外科器官移植的稳步发展。

表 1-1 临床脏器移植国际首开纪录(60 年代)

年份	作者	移植类型
1960	Woodruff	全脾移植
1963	Starzl	全肝原位移植
1963	Hardy	肺移植
1964	Hardy	心脏原位移植(异种:黑猩猩心)
1964	Detterling	小肠移植(节段,亲属)
1966	Kelly	胰腺移植(节段)
1967	Barnard	心脏原位移植(同种)

四、临床发展阶段

临床器官移植的发展,在 60~70 年代不是一帆风顺的。在常规免疫抑制药物的作用下(常规二联为硫唑嘌呤加泼尼松,常规三联再加 ALG),有的器官移植如肾、肝、心移植获得较广泛应用和开展。60 年代在移植物有功能方面,有所进展;进入 70 年代后,移植数呈逐年有所增加,但其结果(移植物有功能存活和病人存活率)徘徊不前。如尸体肾移植 1 年有功能存活在 70%~75% 左右,心移植 70%,肝移植在 60%,难以再予提高,有些移植如胰腺、肺、小肠和脾移植趋于停顿或予以放弃,出现新的移植术式企图替代,如胰岛移植和心肺联合移植分别替代胰腺移植和肺移植,小肠移植和脾移植则不再试行。

直到 1978 年,新一代强有力的免疫抑制剂环孢素 A 的问世,使临床同种器官移植疗效获得迅速提高。经过 10 多年的应用,获得了一系列引人注目的成就,目前正处于一个新的全面飞跃的时期,也可称之为环孢菌素时代。进入 90 年代有下列 10 大进展标志:①三种最常用的器官移植有功能存活率呈大幅度的稳定提高,肾移植 1 年存活率已达 95% 以上,心、

肝移植也分别达到 90% 与 80% 以上。②出现了大批 10 年, 甚至 20 年以上的长期存活群, 其移植器官功能良好, 有生活、工作和社会活动能力, 身体、心理和精神均处于正常状态。③移植数字成倍增长, 到 1989 年全球肾移植已超过 16 万人次, 心、肝移植均超过 4 000 人次, 骨髓移植每年以 2 500~3 000 例次的速度前进, 新兴的胰腺移植已达 1500 例次。④新的器官移植和移植术式不断涌现, 如甲状旁腺、脾脏、肾上腺、睾丸、胸腺、神经组织移植和联合移植(心肺、胰肾)相继兴起, 许多器官还开展了再次、3 次和多次移植。⑤一度趋于低潮的移植, 如肺移植、小肠移植又呈上升趋势, 相继出现长期存活, 如单肺移植已出现 1~2 年有功能存活, 小肠移植在 1989 年已有首例功能良好的存活半年以上的公开报道。⑥腹部多器官一期移植已成为当今器官移植新的探索热点, 到 1989 年已有 4 例公开报道, 开创了 193 日长期有功能的纪录, 到了 90 年代初用于上腹部晚期癌肿, 获得最长达 21 个月的无复发疗效。⑦保存液取得突破性的进展, 1987 年美国 Wisconsin 医科大学(Belzer)创制了一种 UW 新保存液。已经证明, 作低温灌洗可以连续安全保存胰腺或肾脏达 72h, 保存肝脏达 30h 或更长。⑧以环孢菌素 A 为主, 辅以 OKT₃、激素为代表的新的免疫抑制联用方案, 已经成为全球性广泛应用的基本模式。环孢素 A 的应用为上述各种器官移植长期良好疗效创造了条件, 公认为现代临床器官移植成功的一项有力保证。新的免疫抑制剂 FK506 已开始用于临床。⑨开展器官移植的单位日益增多, 出现了大批临床与研究相结合的大型综合性中心, 有着现代化的高速运送工具和以电脑控制的供、受者的调度中心。⑩我国器官移植日益显露出自己的特点, 以带血管的胚胎器官移植、经短期培养的胚胎胰岛移植和多种形式的脾脏移植三者为代表, 构成了我国器官移植的特色, 取得了令国际瞩目的成绩(详见下文)。毫无疑问, 上述成绩的获得还和现代外科技术与麻醉的进步、电脑快速通讯和高速运送供移植用脏器的交通网的建立, 以法律形式准许切取“脑死亡”者脏器在发达国家中的普遍推行等因素有关。

根据陈忠华的统计, 在开创和发展器官移植过程中, 有 9 个年度的诺贝尔奖金获得者, 详见表 1-2。

表 1-2 与器官移植直接有关的诺贝尔奖金获得者

年度	获奖者	主要贡献
1912	Alexis Carrel	血管外科(血管直接缝合吻合法)与移植实验模型
1930	Karl Lansteiner	ABO 血型
1950	Philip S Hench	
	Edward C Kendall	可的松和 ACTH
	Tadeus Reichstein	
1960	Peter Medawar	获得性免疫耐受
	F Macfarlane Burnet	
1980	Baruj Benacerraf	Ir 基因
	Jean Dausset	HLA
	George Snell	H-2
1984	Cesar Milstein	单克隆抗体
1989	Deorge Hitchings	BW322(硫唑嘌呤)
	Trudy Elion	
1990	Joseph E Murray	肾移植
	E. Domr all Thomas	骨髓移植
1992	Edmond Fischer	protein kinases(蛋白激酶)
	Edwin Krebs	

据全球移植中心名录(Worldwide Transplant Center Directory, WTCD)于1993年公布,国际上统计常见临床器官移植的单位,移植累积数和最长存活者均有明显提高(表1-3)。

表 1-3 WTCD 1994 年公布全球临床器官移植情况

1993年移植单位数	移植类别	病例总数	最长存活者
507	肾移植	315 737	31年
261	骨髓移植	48 965	20年
232	心移植	29 395	23年
83	肺移植	2 817	单肺8年 双肺7年
170	肝移植	34 307	24年
80	胰腺移植	1 476	13年
113	胰肾移植	4 040	

有的移植由于国际上尚未常用,未列入统计内,如小肠移植、胰岛移植、脾脏移植,详见相应各章。

第二节 我国器官移植的发展

在国际影响下,我国器官移植的实验始于50年代,首先在武汉、北京作了各种动物如肝、肾、肺的同种移植的尝试,但当时均无报道。有系统、有计划的大量动物试验作于70年代初,如武汉医学院夏穗生组,于1973~1977年作了130次狗的原位肝移植,以摸索整套手术方式以期运用于临床。

一、临床移植的开端

就临床大脏器移植而言,我国和国外一样,始于肾移植。1960年北京医学院吴阶平做了首次尸体肾移植,由于未有有效的免疫抑制措施,未能长期存活。而公开报道,则始于1972年中山医学院梅骅的1例亲属供肾移植,存活超过1年,起了较大影响。于是,70年代末、80年代初形成了我国临床器官移植的一个高潮。从1977年开始,肾移植在我国大城市中开始推行,同年临床肝移植在上海(林言箴组)和武汉(夏穗生组)分别开始。以后,步伐加快,我国临床器官移植成为1978年第9届全国外科学术会议新兴主题之一,当时统计为肾移植210例,肝移植11例,心移植1例,关节移植2例。会后器官移植在我国较大范围持续开展起来,到1981年在武汉召开我国第一次器官移植座谈会时,全国统计肾移植已达800例,肝移植54例,甲状旁腺移植25例,心移植3例,肺移植2例,骨髓移植3例。到1983年又陆续开展了同种肾上腺、胰岛、胰腺移植等。但是这一长达多年高潮期间所开展的大多数大脏器移植是不够满意的,究其原因,主要有:①由于我国风俗习惯和传统观点,迄今尚未接受“脑死亡”概念,严重影响供移植用器官的质量。②信息设施和交通工具尚未现代化,难以形成远距离运送器官。③当时缺乏有效的免疫抑制剂。④医药费用高昂,非一般病人和单位有能力承受等。自1983年后,除肾移植外,我国多数大脏器移植暂时转入低谷,但也有新兴的如脾移植。现将我国大脏器开创和最长存活的纪录(不包括台湾省)列于表1-4。