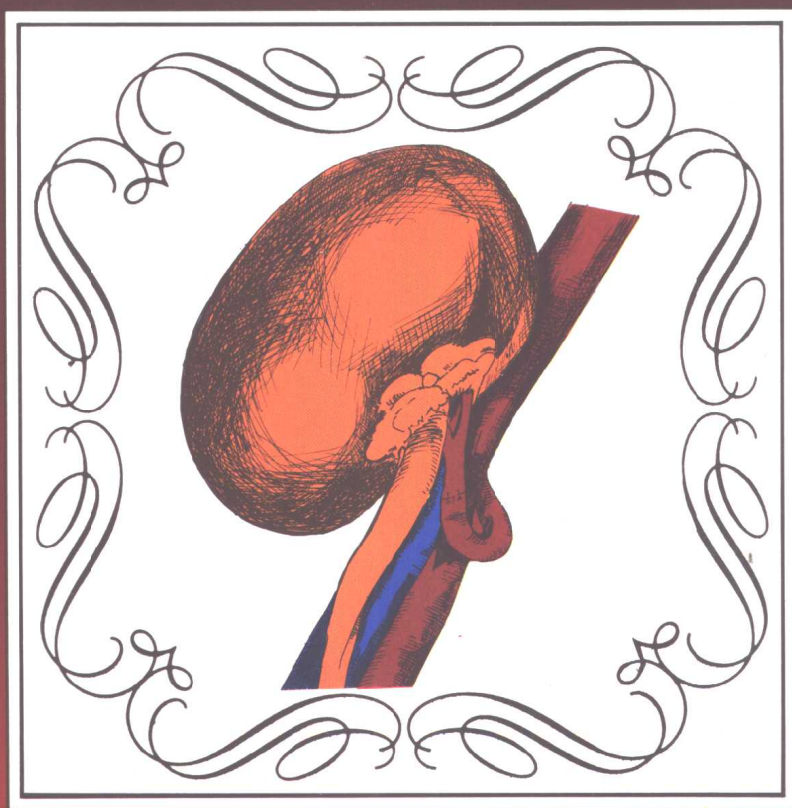




临床肾脏科植字

主编 沈昌理 黄湖辉 萧露露 襍亦雄

主审 郑克立

广东科技出版社

临床肾脏移植学

CLINICAL TRANSPLANTATION OF KIDNEY

主 编

沈昌理 黄湖辉 肖露露 禡亦雄

主 审

郑克立

广东科技出版社

粤新登字 04 号

图书在版编目 (CIP) 数据

临床肾脏移植学/沈昌理主编.
—广州: 广东科技出版社, 1996. 6
ISBN 7-5359-1613-9

I. 临…
II. 沈…
III. 肾脏-移植术
IV. R699. 2

出版发行: 广东科技出版社
(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)
经 销: 广东省新华书店
排 版: 广东科电有限公司
印 刷: 广东惠阳印刷厂
(惠州市南坛西路 17 号 邮码: 516001)
规 格: 787×1092 1/16 14 印张 字数 280 千
版 次: 1996 年 6 月第 1 版
1996 年 6 月第 1 次印刷
印 数: 0001—3200 册
I S B N 7-5359-1613-9
分 类 号: R·283
定 价: 30.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

前 言

人类利用器官移植治病的认识由来以久，从本世纪初，欧美学者对临床肾脏移植工作开始进行了一系列艰苦卓绝的尝试，于1936年（Voronoy）开展了第一例尸体肾脏移植治疗急性肾功能衰竭，尽管移植肾只存活48小时，但是给今天成功的肾脏移植替代治疗带来了一线曙光。全世界移植工作者经历了半个多世纪的努力，走过了一段曲折的道路，通过不断完善移植外科技术、发掘新的免疫抑制药物，终于使肾脏移植研究走出了低谷，进入了良好的临床应用时期。

自1968年成立了国际移植学会以来，世界各地先后成立肾脏移植中心，器官移植在突飞猛进地发展。1992年，全球肾脏移植已达106,000例，并且以每年10,000例的数量增加；人/肾双存活率分别达91.0%~97.9%和81.5%~89.57%，1994年底止，移植病例数为13201，我国的尸体肾脏移植一年的平均人/肾双存活率也达到86.5%，10年存活病例超过100人。例数居亚洲之首。

未来肾脏移植的发展，将侧重于改良移植术，延长移植物的远期有功能存活，改善移植物的保存和建立依靠组织配型分配器官的议案，使有限的脏器更好地发挥救治濒临危境的患者的作用。

本书作者在多年临床移植工作的基础上，参考近年来国内外文献及赴美国、日本学习期间的学术交流资料，系统介绍了肾脏移植的临床应用。鉴于参加编撰的学者较多，各位作者的工作体会和侧重有所不同，因此，在编排中只作大体的规范，不强求一致。

著名泌尿外科专家，郑克立教授给予本书以极大的支持和指导，在百忙中对全书进行细致地审阅，并将自己的最新研究成果“尸体移植体外循环试验”奉献给本书，谨此表示衷心地感谢。

由于我们的技术水平有限，缺乏编写经验，难免有错误之处，欢迎读者批评指正。

编者

一九九五年十月八日

序

肾脏移植是治疗终末期肾病患者最理想方法已被世界学者所公认。随着透析技术的广泛展开,这一崭新领域近年来在我国蓬勃发展,肾脏移植的数量及质量取得令人鼓舞的成绩,研究步伐走在东南亚的前面,并且进入世界先进行列。

在这项高、新的现代医学领域中,涌现出大批的中青年技术骨干,他们将必然地成为器官移植学科的主力军。《临床肾脏移植学》是由中山医科大学等一批热爱本职工作的中青年医师以极大的科学热情研究了大量的国内外器官移植的文献,并将自己多年的临床实践经验融汇其中,编撰成书。这些中青年学者的努力进取和勤奋开拓的务实精神确实令人欣喜。

全书题材新颖,涉及面广,文字精练,颇具力度,有些新的学说和观点鲜明,独树一帜,可鉴而引之。本书基本反映出现代肾脏移植的面貌,对人类器官移植领域的发展将起到推波逐澜的作用,可作为广大医务工作者,特别是移植专科医师的临床参考书。为活跃我国移植学科的学术气氛,百家争鸣,鞭挞同道,激励来者,使我国的肾脏移植工作更上一层楼,造福于人类,愿乐意为之序。

郑克立

一九九五年十月八日

编 委 员 会

主 编 沈昌理 黄湖辉

肖露露 禡亦雄

主 审 郑克立

编 委 王一峰 刘剑伦 李树浓 张治贤

幸连春 杨 鸿 黄子通 赖德源

插图绘制 黄婉金

目 录

第一章 移植免疫学	(1)
第二章 肾脏移植病理学	(16)
第三章 肾脏移植 HLA 配型	(27)
第四章 肾脏移植受者的评估	(44)
第五章 肾脏移植供体的选择	(53)
第六章 终末期肾脏病替代治疗的选择	(59)
第七章 尸体肾摘取和肾脏保存	(68)
第八章 肾脏移植技术	(75)
第九章 肾脏移植的外科并发症	(89)
第十章 肾脏移植的近期治疗	(95)
第十一章 器官移植免疫抑制剂及用药指南	(114)
第十二章 肾脏移植的远期康复	(132)
第十三章 儿童肾脏移植	(144)
第十四章 糖尿病肾病的肾脏移植和胰、肾联合移植	(154)
第十五章 肾脏移植术后的感染并发症	(162)
第十六章 肾脏移植的影像学检查	(177)
第十七章 肾脏替代治疗的药物应用	(185)

第一章 移植免疫学

一、免疫系统的组成

- (一) 淋巴细胞
- (二) 细胞因子

二、同种移植排斥的免疫反应特征

三、同种肾移植排斥的分类、发生机理及病理改变

- (一) 超急排斥和迟发型超急排斥（或称加速排斥）
- (二) 急性排斥
- (三) 慢性排斥
- (四) 内皮细胞在移植物排斥的作用

四、移植抗原

- (一) 主要组织相容性抗原
- (二) 非 MHC 移植抗原
- (三) 可溶性 HLA 抗原

五、排斥的机理

- (一) 预先存在的抗体的反应
- (二) 细胞反应
- (三) 抗体介导的血管反应

六、器官移植的免疫学检测

- (一) 移植术前免疫学检测的主要作用
- (二) 移植前淋巴细胞毒交叉试验
- (三) 肾移植后免疫学检测

七、移植免疫耐受性

- (一) 免疫抑制效应
- (二) 耐受性的临床应用

人类第一例肾脏移植成功是 1954 年，现在，美国每年进行约 9000 例肾移植。由于免疫抑制、器官保存、供体和受体的选择、术后处理等方面的改进，已使一年的存活率超过 90%。然而移植物的排斥仍然是器官移植的严重问题。实际上肾移植 10 年存活率为 35% 左右。这与当今免疫抑制的非特异性性质有密切的关系。对同种移植排斥的免疫生物学及受体耐受机理的进一步研究，将会大大改善对排斥的治疗处理，减少它的复发，同时也消除因长期免疫抑制处理所带来的合并症。在过去的 30 多年中，由于认识到排斥是因为组织相容性差异引起免疫反应的结果，临床上采用选择更合适活体供体或最佳抗

原配合的尸体供体,以减少遗传差异。动物实验发现免疫抑制剂(特别是环孢素 A)或合并使用供体抗原可以改变免疫反应,而达到部分耐受,这种认识被应用于亲属肾移植的供体特异性输血,提高了移植效果。因此组织相容性配合的改进,新的免疫方法,移植物排斥的免疫学和病理学的认识对了解排斥和长期的移植物被接受的免疫学变化提供了良好的基础,促使器官移植更快的成为重要临床领域。

这一章主要讨论移植免疫反应的主要组成,免疫反应的抗原,各种排斥的表现和机理,排斥的免疫学监测以及免疫耐受的有关问题。

一、免疫系统的组成

与移植免疫有关的成分包括 T 淋巴细胞及细胞因子(cytokine)。

(一) 淋巴细胞

淋巴细胞是免疫反应的主要成分,根据其表面的细胞标记可分为二大亚型,即 B 细胞和 T 细胞。另一类没有 B 或 T 细胞标记的,含有大颗粒的淋巴细胞称为自然杀伤(NK)细胞, NK 细胞没有粘附性也没有吞噬能力,在杀伤过程中不受 HLA 限制,动物免疫系统受到刺激时可使 NK 活性升高,它的效应可能通过某些淋巴因子介导的。肾移植排斥过程中常发现有 NK 细胞存在,其确切作用还不清楚,但目前已受到重视。

1. B 细胞

B 细胞在骨髓和外周血发育成熟,体液免疫的主要细胞。B 细胞是 I 类抗原性细胞,能作为抗原呈递细胞而激活 CD4+T 细胞,同时可以产生抗体或成为“记忆”细胞。

2. T 细胞

T 细胞在胸腺内发育成熟,通常负责细胞免疫反应和延迟型超敏反应。

(1) T 细胞亚群。在胸腺内未成熟 T 细胞表达 CD1 和/或 CD2 标记,但成熟后离开胸腺的所有 T 细胞均表达 CD3 抗原,成熟 T 细胞还根据其表面表达抗原进一步分为 CD4 和 CD8 亚群。在识别外源或自身 HLA 抗原过程中两个亚群各有分工。CD4 细胞仅和 HLA- I 类抗原起作用,常常具有辅助、诱导功能。CD8 细胞仅和 I 类抗原起作用,常常具有细胞毒或抑制功能。但是在免疫反应过程中这些细胞往往是相互影响,相互依赖,还没发现某一细胞垄断的现象。

CD4+T 细胞还可以进一步分为 TH1 和 TH2 细胞。TH1 细胞产生炎症细胞因子(如白介素 2、干扰素),而 TH2 细胞则产生免疫调节和诱导抑制的细胞因子(如白介素 4、5 和 10)。

(2) T 细胞受体。T 细胞介导的移植物排斥的抗原特异性是由 T 细胞受体所决定。该受体是由 α 及 β 两条多肽链组成的细胞表面分子,每条链约 40~50KB。含恒定区和可变区,而可变区和抗原识别有关, T 细胞受体的氨基酸序列与免疫球蛋白多肽链非常相似,因此推想它们也有相似的结构。CD3 复合体是由 4~5 条非多态性肽链(分别命名 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η)组成。它与相对应 T 细胞表面受体的 α 和 β 连接。显然 α 和 β 链与抗原特异性识别有关,但是 CD3 肽链与受体形成或/和信息传递是否有关现在还不清楚。现在认为 T 细胞受体的改变而触发的 T 细胞激活是由 CD3 复合体所介导的。

从这个意义来说, T 细胞受体/CD3 蛋白是代表了受体/信息传递复合体。

(3) 辅助受体。受体淋巴细胞与供体细胞之间的相互作用不限于 T 细胞受体的抗原特异性复合体和 HLA 分子。另外一些“辅助分子”也对此相互作用有关。这些非抗原所依赖的受体—配基不同程度地影响细胞粘附, 激活(信息传递)及特异性效应功能。例如白细胞功能相关抗原-1 (leukocyte function-associated antigen-1 LFA-1) 与它的配基互相作用, 又如胞内粘附分子 (intracellular adhesion molecules, ICAM-1 和 ICAM-2) 表达于抗原提呈细胞, 成为白细胞粘附的部位。这些分子同样也可以成为抗排斥治疗所使用的单克隆抗体的靶子。

3. 抗原提呈细胞

有一些细胞能够将外源性蛋白加工处理并提呈给 T 淋巴细胞, 这些细胞统称为抗原提呈细胞, 其中包括单核细胞、巨噬细胞、B 细胞和树突状细胞。如 T 细胞一样, 抗原提呈细胞也是免疫系统组成部分, 能够分泌它们自己的细胞因子(单核因子), 这些因子可以促进和指引免疫反应, 如白介素 1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF-2), 在同种移植中如果出现抗原提呈细胞是一个不良征兆, 因为它们可以作为 T 杀伤细胞的激活物, 同时也可以产生氧自由基, 直接对移植细胞起毒性作用。

(二) 细胞因子

细胞免疫反应很大程度上是由细胞因子所介导的, 细胞因子(包括白细胞介素)在免疫系统中起重要作用, 例如在免疫或炎症反应中将诱导细胞和效应细胞连接起来。免疫抑制的主要作用是终止细胞因子的产生, 从而调整某些细胞亚群。致敏的 T 细胞和它的配基作用是高度特异的, 但细胞因子的功能则是非特异的。在排斥过程中有许多细胞因子释出。细胞因子和白细胞介素的区别还不很清楚, 一般而言, 白细胞介素是指白细胞亚群之间的介导者。

在相应抗原存在前提下, 免疫反应的出现导致抗原提呈细胞和 T 细胞相互作用, 然后使巨噬细胞产生 IL-1 和 IL-6, T 细胞合成白细胞介素。

1. 白介素 1 (IL-1)

由单核细胞及巨噬细胞产生, 是 T 细胞激活的辅助刺激物。IL-1 的靶细胞有很多种类, 但在免疫和炎症反应中则有共同机理。例如 IL-1 能对 T 和 B 细胞发育过程和功能活化各环节进行调节, 包括胸腺内 T 细胞的成熟, B 前体细胞的成熟, 淋巴因子的产生, 淋巴因子受体的合成和表达, 淋巴细胞增殖, IL-1 对几种炎症细胞的重要功能就是刺激花生烯酸的代谢(产生前列腺素)和分泌炎症蛋白(即中性蛋白水解酶, 如胶原酶, 弹性蛋白酶, 纤维蛋白溶酶原激活物等)。IL-1 还具有致热原功能, 可使体温明显升高, 皮质醇阻止 IL-1 的产生。

2. IL-2

早期将 IL-2 描述为 T 细胞的有丝分裂因子, 后来研究发现它对 B 细胞和 NK 细胞也有同样作用。IL-2 的反应的同时这些细胞表面表达 IL-2 受体。增值信息的传递需要 IL-2 受体 (55KD), 但静止 T 细胞则没有此受体。然而在抗原提呈细胞和相应抗原同时存在的条件下, T 细胞表达有活性的 IL-2 受体, 并对 IL-2 起反应。

IL-2 受体由一条 55KD 的 α 链和一条 77KD 的 β 链通过非共价形式结合成分子复合

体,对 IL-2 有高度亲和力。此复合体和 IL-2 相互作用触发了抗原激活的 T 淋巴细胞进入有丝分裂和克隆扩增。环孢素 A 和 FK506 具有巨大的免疫抑制能力就是与它们能障碍 IL-2 的产生有关。

3. IL-3 和 IL-4

IL-3 是 T 淋巴细胞分泌的糖蛋白,能支持造血祖细胞的生存和分化。IL-3 能促进各种造血细胞的发育,包括中性粒细胞,巨噬细胞,巨核细胞,肥大细胞,红细胞, T 和 B 淋巴细胞。IL-4 除了是 B 细胞繁殖的辅助刺激者外,还能增加 MHC-Ⅱ 类抗原的表达,并能刺激造血祖细胞。

4. IL-6

IL-6 在免疫反应过程中产生,主要影响 T 和 B 细胞的生长和分化。然而在很多情况下,IL-6 的作用还必须有其他因素存在才表现出来,例如 IL-1, IL-6 对 T 细胞繁殖的刺激不仅仅是直接的促生长信号,而且还能诱导 IL-2 受体,使 T 细胞处于对 IL-2 反应的状态。在其他相应刺激存在下,IL-6 同时能促进 B 细胞生长和分化成为抗体分泌细胞。与 IL-1 一样,IL-6 在炎症的发生和蔓延也起重要作用。在感染早期肝细胞能产生一种“急性期蛋白”(acute phase protein),IL-6 和 IL-1 在急性期蛋白的产生的过程中表现出协同作用。IL-6 同样具有致热原功能,能使体温明显升高。

5. 肿瘤坏死因子 (TNF)

TNF 是活化巨噬细胞主要产物之一,它的主要作用是分解代谢和炎症,它能使凝血物质激活,IL-1 从内皮细胞释放。TNF 是中性粒细胞粘附和激活的主要介导者,促进超氧负离子的产生和脱颗粒。

急性期反应的许多方面包括白蛋白产生下降,纤维蛋白和酸性糖蛋白合成增加都是 TNF 和 IL-1 共同作用的结果。在中枢神经系统内,TNF 可产生致热原反应,这可能是由于直接作用下丘脑神经元或通过 IL-2 的释放结果。

TNF 能使原代培养的 T 细胞表达 TNF 受体,同时能使 HLA-DR 抗原和 IL-2 受体表达增加。因此,TNF 能使 IL-2 诱导 T 细胞增殖的效应提高。TNF 也能使 IL-2 依赖的 γ 干扰素诱生增高。OKT3 单克隆抗体的致命性首次效应 (fatal first-dose reaction) 就是与 TNF 的释放有关。

二、同种移植排斥的免疫反应特征

1944 年 Medawar 通过家兔皮肤移植实验,证实了同种移植排斥的免疫机制。他描述了初次排斥的组织学改变,同时证实当再次移植同一供体的皮肤给原来受体,可能出现再次排斥现象,即移植物很快被破坏,而且是通过特异性免疫记忆来实现的。

1953 年 Madawar 等人成功地诱导了新生动物耐受性,即给初生动物注射某一异体抗原,当此动物长大后再次接触同一抗原时,不引起免疫反应,他们发现产生免疫耐受的新生鼠接受正常同种淋巴细胞的输注,可以恢复排斥同种皮肤移植物的能力。大鼠经照射后可延长对皮肤移植的排斥,此时输注原始淋巴细胞则可使排斥能力恢复。但是如输注已产生免疫耐受动物的淋巴细胞则无此功能。新生动物去除胸腺使 T 淋巴细胞大大

降低,同时也明显延长同种移植的存活期。先天性无胸腺小鼠不能排斥同种皮肤移植物。Mitchison 还证实排斥的能力可以通过淋巴细胞被动转输,即将已排斥了同种移植物的受体的淋巴细胞转输给一正常动物,此时如将原供体皮肤移植到此动物,即出现再次排斥现象(即免疫记忆导致加促排斥)。上述事实说明特异性同种反应 T 淋巴细胞直接引起移植物的破坏,这种反应细胞很可能是细胞毒性 T 细胞。早期对抗体是否参与排斥过程缺乏证据。现已查明,同种特异性抗体通过直接补体介导细胞毒性或抗体依赖细胞毒性参与皮肤、肾及其它移植物的排斥。

三、同种肾移植排斥的分类、发生机理及病理改变

人类肾脏同种移植排斥,临床上主要分为三种类型:即超急排斥(包括迟发型超急排斥或称加速排斥),急性排斥和慢性排斥三种。从组织学上看三型排斥各有不同表现,但常常发现同一活检标本呈现几种类型的排斥,特别是急性排斥和慢性排斥同时存在。

(一) 超急排斥和迟发型超急排斥(或称加速排斥)

超急排斥于移植手术后 48 小时内发生,常常于移植物恢复血流后几分钟内发生,临床表现为尿量突然减少或无尿,移植肾脏呈花斑纹状、发绀、变软、变大,手术期间取移植肾作活检仅见肾周围多核白细胞浸润,隔数小时后再取肾组织作活检可见肾小球毛细血管和小动脉栓塞,皮质梗死,广泛肾小管坏死。免疫荧光检查可见 IgG 和补体沉积于肾小球毛细血管壁。毛细血管腔内可见血小板和纤维蛋白凝集块。间质组织可见出血,皮髓质交界处特别明显。超急排斥是由于受体血液循环中存在抗供体的细胞毒性抗体。在人类抗 I 类组织相容性抗原的抗体和抗 ABO 血型的抗体可以引起超急排斥,但抗 II 类抗原的抗体则不能。因为抗体直接作用于血管内皮细胞,因而出现血管内凝血,血管阻塞。近年来使用预防性交叉配合试验技术,超急排斥的发病率已低于 1%。

与超急相似的病理过程——迟发型超急排斥(或称加速排斥)通常发生于手术后 2~5 天。临床表现为排尿突然停止、体温升高、移植肾肿大甚至破裂,血小板明显减少,组织学改变类似早期的超急排斥,通过活检或放射核素扫描证实全部或几乎全部血管闭塞即可诊断。加速排斥是超急排斥的一种类型,也是因为受体血液循环中存在抗供体细胞毒抗体。这种抗体可能是由于记忆性体液抗体反应而产生。抗体水平较低,故通常的淋巴细胞毒性试验无法检出。但是也不能排除细胞免疫的作用,因为很多时使用 OKT3 单克隆抗体可以逆转此危机。

(二) 急性排斥

急性排斥常见于手术后第七天至六个月,也有在手术后几年发生急性排斥,尤其是当停用免疫抑制剂后易于出现。临床表现为无尿、发热、移植肾肿大而柔软,有时病人无症状,但血清肌酐升高。

根据病理改变,急性排斥可分为两类:即急性细胞性排斥(或称为小管间质型)和急性血管性排斥。后者对治疗的反应差,预后不良。而出现严重细胞性或间质性急性排斥时,只要加强免疫抑制治疗可以收到良好的疗效。

总的说来,移植肾于急性细胞性排斥时表现为肿大和水肿,皮质和髓质区有局部出

血。镜下发现间质水肿，皮质区间质内有大量细胞浸润，淋巴细胞占 50%，单核-巨噬细胞占 25%、浆细胞占 12%。有时可见嗜酸细胞和多核白细胞。细胞浸润可以弥散性分布于整个皮质区内，也可能局部聚集于肾小管周围，肾小球周围或血管周围间隙。肾小管上皮细胞之间存在淋巴细胞（即肾小管炎）是急性排斥的常见而又可靠的组织学表现。但是细胞浸润程度与移植存活时间则无关系。移植肾间质有单核类细胞浸润，但它具有正常功能，说明细胞浸润不能预测移植肾的后果。

肾小管可表现不同程度损伤，肾小球间膜（Mesangium）的单核类细胞增加（即肾小球炎），免疫荧光检查肾小球和血管无免疫球蛋白沉积，髓质区一般无明显改变。

急性血管性排斥也表现上述急性细胞性排斥的组织病理学改变，轻度或中度血管性排斥表现动脉或小动脉内皮下单核类细胞浸润（血管内膜炎）。而在严重血管性排斥时出现纤维素样坏死和纤维素血栓形成。出现皮质梗死和出血，免疫荧光检查发现 IgG、IgM 和补体沉积于肾小球毛细血管袢和动脉、小动脉壁。

用单克隆抗体检查急性排斥期移植肾的浸润细胞主要是 T 淋巴细胞。而且 CD8+T 细胞（Tc 及 Ts）多于 CD4+T 细胞（Th 及诱导 T 细胞）。它们的分布也不一样，CD4+细胞局灶性分布于肾小球周围、肾血管周围。而 CD8+细胞通常弥散性分布，而且在肾小球、肾小管及肾血管的浸润细胞中均有 CD8+细胞。一般来说，当出现急性排斥时，加强免疫抑制治疗，可以完全消除，而且移植肾功能也可以完全恢复。

（三）慢性排斥

慢性排斥的病理学特征是动脉缩窄、缺血性皮质改变及肾小球病变。临床表现为肾功能逐渐丧失、肾小球滤过率降低、高血压、蛋白尿及血清肌酐升高。慢性排斥的发生时间变化很大，从手术后几个月到几年均可发生。此时肾脏表现为缩小、苍白、颗粒状皮质。组织学改变包括：动脉和小动脉内膜增厚导致进行性管腔缩小，泡沫细胞堆积和钙沉积。肾小管萎缩、间质纤维化、密集而坚实的肾小球都是动脉病变的结果。这些病变是由于体液抗体对血管的损伤。免疫荧光检查发现有免疫球蛋白、补体成分及纤维蛋白原沉积。血管病变包括内膜增生、中膜坏死及其他动脉退行性变。缺血区的肾小球呈进行性硬化，间质纤维化代替了正常的肾实质。进行性慢性排斥是一个不可逆的，现在还无法治疗的病理过程。增强免疫抑制剂也无法改善肾功能的。

据 Knight 报导，自从环孢素 A 应用于临床移植后，大大提高了短期移植存活率，但慢性排斥仍然是阻碍长期存活的重要原因。他分析了 1981~1989 年共 643 例肾移植，其中 69 例发生慢性排斥。尸体供肾的慢性排斥发生率为 13.4%，而活体亲属供肾为 3%。诊断慢性排斥的时间为手术后 15±14 个月。经诊断为慢性排斥后一年和三年移植肾存活率为 51% 和 25%。而对照组（同时进行肾移植而无慢性排斥）则分别为 98% 和 86%。慢性排斥组与对照组比较，在 HLA 配合的情况、受体移植前群体反应性抗体（Panel Reactive Antibody）、输血史、脂质水平、环孢素 A 使用情况及以前急性排斥发作情况等方面，两组均未发现明显差异。使用环孢素 A 加皮质素作免疫抑制剂比过去常规使用的硫唑嘌呤，其慢性排斥发生率较低，但慢性排斥的临床表现和预后则相似。现将三种类型的排斥进行简单比较。

表 1-1 肾同种移植排斥的比较

类型	发作时间	主要介导者	肉眼表现	治疗	预后
超急排斥	立即	体液抗体	松软, 紫绀	肾切除	移植肾丧失
加速排斥	2~5 天	体液抗体 *	肿大, 苍白或紫绀	肾切除 * *	移植肾丧失
急性排斥	7~30 天	细胞免疫和体液抗体	水肿, 皮质坏死	免疫抑制	良好 (通常是可逆的)
慢性排斥	时间不定	体液抗体和细胞免疫	移植肾缩小, 苍白	无	差 (通常是进行性)

根据 Charles (12) 意见, 加速排斥是由 T 淋巴细胞介导, 而不是体液抗体。可以试用 ALG, ATG 或 OKT3 单抗治疗。

(四) 内皮细胞在移植排斥中的作用

移植与受体免疫系统之间的相交接处就是移植物的血管内皮细胞。各种移植疾病都会发现血管异常, 特别是几种类型的排斥, 分述如下: 在超急排斥时, 内皮细胞是主要的靶细胞, 因为它处于相交接处, 而且表达许多同种抗原。因此预先存在于受体的抗体能结合于供体内皮细胞, 并破坏它。

靶抗原包括 ABO 抗原, HLA I 类和 II 类抗原。内皮细胞特异性同种抗原也可能存在, 因为有时供-受体之间 ABO 及 HLA 均相配合, T 细胞交叉配合阴性反应, 但还是产生超急排斥, 这提示可能存在内皮细胞特异性同种抗原系统。

此外, 内皮细胞还主动参与超急排斥的发生。在排斥的早期, 也就是广泛形成纤维蛋白血栓后不久, 中性粒细胞和血小板沿着各种小血管损伤的内皮附着。过去认为内皮细胞在此过程中仅仅是被动旁观者, 也就是说内皮细胞-抗内皮细胞抗体复合物激活补体, 释出中性粒细胞的趋向性因子。补体和中性粒细胞破坏和溶解了内皮细胞, 导致基底膜暴露而激活凝血系统。

现在的研究发现, 除上述作用外, 内皮细胞还能被诱导表达炎症细胞粘附分子, 如粒细胞膜蛋白-140 (GMP-140) 通常是在 weibel-Palade 小体内, 但在凝血酶或组织胺激活后, 几分钟内即可表达于细胞表面。又如内皮的白细胞粘附分子-1 (ELAM) 是一种糖蛋白, 当接触白细胞介素-1 或肿瘤坏死因子后, 即可表达于内皮细胞表面。这些蛋白都能促使中性粒细胞粘附于内皮细胞。

在急性细胞排斥过程中, 毛细血管和小静脉的内皮细胞是最初的靶细胞, 在大鼠同种肾移植, 肾小管周围毛细血管首先出现淋巴细胞聚集。而在大鼠心脏同种移植, 微血管内皮细胞结构和功能损伤比心肌细胞损伤出现更早。

在人类同种肾移植, 急性细胞性排斥时, 肾小管周围的毛细血管和它们的内皮细胞是最初也是最重要的靶细胞, 因为细胞浸润主要集中在间质, 而肾小管很少或仅轻度浸润, 说明在细胞性排斥引起的早期肾功能降低是微血管损伤和缺血的表现, 而不是毒性淋巴细胞对肾小管细胞的直接损伤。体内和体外实验表明内皮细胞参与急性细胞排斥的诱导和效应时相。诱导时相就是同种特异性宿主 T 细胞的激活及随之而出现细胞增殖和细胞介素的产生。免疫反应的诱导 (免疫反应传入支) 时相需要抗原提呈细胞作用, 使 T 细胞识别外来 HLA 分子, 经过 CD4 淋巴细胞与 MHC II 类抗原阳性细胞相互作用而释

放白介素-2, 后者使激活的、CD4 和 CD8 细胞大量增殖, 在此过程中内皮细胞具有类似抗原提呈细胞的功能, 能提呈外来 HLA I 类和 II 类抗原, 而且能将宿主的抗原提呈细胞吸引到移植物。效应时相 (免疫反应传出支) 同样由于内皮细胞粘附分子的表达, 使更多淋巴细胞和单核细胞吸附而促引排斥。

慢性排斥最常见病理变化是闭塞性动脉病。组织学改变为向心性内膜增生, 主要在中度大小的肌性动脉。内膜增生包括平滑肌细胞增殖和炎症细胞 (巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞、浆细胞和嗜酸细胞)。内皮细胞合成和释出血小板生长因子 (PDGF), 它是间叶细胞制分裂原, 能使血管内膜和平滑肌细胞增殖。

四、移 植 抗 原

(一) 主要组织相容性抗原

1. 无论在活体肾移植还是在尸体肾移植中, HLA 的配合都直接影响肾脏移植的效果, 见附表 1-2。

表 1-2 HLA 配合与移植肾存活的关系 *

HLA 配合情况	例数 10 年存活率 (%)		半数存活率 * *
HLA 两个单倍型相同的兄弟姐妹	916	74	20 年
HLA 一个单倍型相同的兄弟姐妹	5044	51	11.4 年
尸体供体	39060	40	8.9 年

* 全部病人均使用环孢素 A

* * 半数存活时间 (Half-life time) 指总病例数中的一半移植肾存活, 另一半已丧失所需的时间。

上述结果表明, 亲属供肾的肾移植, HLA 配合情况对移植后果有重要影响, 这一点学者们都是同意和接受的。

但是对于无血缘关系供-受体, 如尸体供肾的移植, HLA 匹配是否与移植后果存在相关, 曾在很长时间有争论, 特别是那些存在多种民族的国家, 如美国白种人与黑种人之间的移植, 其后果较差。经过多年研究现在也渐趋一致看法, 即无论是欧洲还是北美, HLA 配合情况对移植后果有着重要影响。Opelz (同上引文) 分别分析统计了欧洲和北美 HLA 配合对移植的影响, HLA 配合情况包括 HLA-A、B 及 DR 位点抗原, 即供、受体各有 6 个抗原, 其结果见图 4。

2. 现在由于使用环孢素 A 等免疫抑制药物以及护理的改善, 不管 HLA 匹配情况如何, 肾、心及肝移植的一年移植存活率高达 80% 以上, 这是很大的成就 (过去一年存活率约 50% 左右), 是否能因此成就而忽略了组织分型在移植中的作用呢? 肯定不能。Terasaki 统计了 1966~1975 年间和 1984 年以后 (后者代表环孢素 A 时代) 的尸体供肾的一年存活率和半数存活时间 (前者代表短期存活率, 后者代表长期存活率) 见附表 1-3。

表 1-3 尸体供肾的肾移植存活情况比较

组别	例 数	一年存活率 (%)	半数存活时间 (年)
1966~1975 年	6366	47	7.5
1984 年后 (环孢素 A) 23709		77	7.1

可见, 环孢素 A 应用带来了现代肾脏移植时期, 尸体肾移植的一年生存率有明显提高。但是从长期存活率来看, 其半数存活时间与 15 年前的移植效果是一样的。这是因为尽管使用了最先进的免疫抑制剂, 也无法改变移植物的年丧失率。很难相信, 过去 25 年对慢性排斥的防治毫无改善。慢性排斥是由于血管逐渐缩窄, 病情发展很慢, 需要几年时间, 一旦出现临床症状, 目前的药物无法阻止其发展, 而且很快使移植物丧失。重要是预防, 也就是选择 HLA 配合良好的供体。HLA 完全相同的兄弟姐妹间的移植, 其慢性排斥发生率低, 而半数存活时间可长达 25 年。而 HLA 不配合的尸体供肾, 其存活时间仅为 7 年。这种差异与病者年龄、原发疾病、施行移植术的医院、免疫抑制治疗均无关系。

3. 组织分型相配合对长期存活率的影响变得更为显著。据 Terasake 统计环孢素 A 时代, 以 6 个抗原最佳匹配的半数存活时间为 20 年, 而最差配合 (6 个抗原均不同) 为 6.5 年。Opelz 统计分析, 在环孢素 A 时代 HLA 配合对移植后果的影响, 见附表 1-4。

有报导对比尸体肾移植中 HLA-A、B 和 HLA-DR 匹配对移植效果的前瞻性研究。结果发现, HLA-A 位点抗原无明显影响, 而 HLA-B 和 DR 位点抗原则几乎有同样重要的影响。1983 年 Hendrick 报导, 受体是否存在 DRw6 抗原对移植后果有重要影响, 如果受体不带有 DRw6 抗原, 那么其移植肾一年存活率明显提高, 其机理仍不清楚。

更为有力的证据如下: 美国建立了许多移植中心参加的器官供应网络, 将 16000 个等待肾移植的受者的 HLA 分型储存于计算机库, 当有移植肾供应时, 即运送给 6 个抗原完全相配合的受者。此计划已取得巨大的成功。300 多名病人的一年存活率达 88%~90%。根据推算其半数存活时间达 19 年, 已接近 HLA 完全相同的兄弟姐妹供肾的水平。

表 1-4 HLA 的配合与移植后果的关系 *

HLA 不配合数	病例数	10 年存活率 (%)	半数存活时间 (年)
0	853	50	11.4
1	2261	44	9.4
2	4627	43	9.6
3	6192	40	9.0
4	5050	38	8.6
5	3106	34	7.8
6	989	30	6.8

* HLA6 个抗原包括 HLA-A、B 及 DR 位点, 病人均在环孢素 A 治疗范围。

4. 为了使组织分型更好服务于临床移植, 还要注意:

- (1) 使用单克隆的组织分型试剂发现新的 HLA 抗原, 尽量减少错误分型的发生。
- (2) 建立更大规模的器官分配网络, 以便更好达到理想的 HLA 的匹配。
- (3) 随着 HLA 分子的氨基酸成份的了解, 过去以为每一个 HLA 特异性就是单纯一

个抗体结合部位 (epitope), 现在看来是不对的, PCR 技术对 HLA 研究领域的渗透, 已使可以进行 DAN 扩增做 HLA 分型, 现在知道一个分子 (例如 HLA-A1) 可以有多个多态性抗体结合部位。因此应该进一步研究抗体结合部位的匹配对移植后果的影响, 使 HLA 分型更趋于完善。

(二) 非 MHC 移植抗原

ABO 血型抗原是一个强的移植抗原, 特别对肾移植而言。Lewis 血型抗原 (第六对染色体编码) 同样也参与肾移植的排斥。最近有人报导单核细胞抗原系统, 它的抗原表达于供体单核细胞和血管内皮细胞, 它所诱发的抗体也能引起排斥反应。人类男性 Y 抗原也是次要相容性抗原之一, 在骨髓移植中起作用。

(三) 可溶性 HLA 抗原

可溶性 HLA 抗原出现在肾移植后发生排斥反应, 但是, 未出现临床症状的受者血清和血浆中, 所以, 监测受者血清中 HLA 抗原的表达, 能够早期诊断和治疗排斥反应, 近年来, 可溶性 HLA 抗原的术后观察已开始进入临床应用研究。

五、排斥的机理

了解各种免疫系统的组成和它们之间的相互作用, 有助于我们分析排斥过程中三种不同的机制, 每种机制与某一种排斥相联系, 但在临床实践中, 这些机制可以同时存在。

(一) 预先存在的抗体的反应

同种移植的超急性排斥是由于受体在移植前存在抗供体 HLA 的抗体, 当进行移植术时, 抗原抗体反应激活补体介导的组织损伤。这些抗体可以是由于以前接受输血, 多次妊娠, 以前接受过移植或者感染而产生。移植前的交叉配合试验就是检验这种抗体, 如果交叉试验阳性进行移植时的受体的抗体就与移植物血管内皮起反应, 从而激活补体, 导致免疫和凝血的串联反应, 结果由于出血和梗塞使移植器官缺血。

(二) 细胞反应

T 细胞被认为是同种移植排斥的主要介导者, 因此现代抗排斥治疗主要是针对 T 细胞。细胞反应可分为几个时期, 好像凝血或补体激活一样形成串联反应, 其最终结果是产生细胞毒性 T 淋巴细胞, 使移植物破坏。

1. 抗原提呈

同种移植识别的第一步是抗原提呈, 重要的抗原提呈细胞 (APC) 是巨噬细胞和供体树突状细胞。APC 表达受体 HLA II 类抗原, 因而能与 T 细胞起反应。APC 将外来抗原加工处理并提呈给 T 细胞。在排斥过程中, 供体细胞如果被诱导表达它自身 HLA II 类抗原时也可成为 APC, 其详细机理还不很清楚。

2. T 细胞的识别

同种抗原的识别包括 APC 和受体淋巴细胞许多表面分子相互作用。反应的开始是 T 细胞受体和同种抗原的特异性相互作用, 导致 APC 分泌 IL-1, 而 IL-1 作为辅助因子, 激活 T 细胞, 使 IL-2 产生和 IL-2 受体表达。因此 T 细胞的激活是二个信号过程, 第一是抗原, 第二是 IL-1 (或加上 IL-6)。这些信号触发了跨膜信号传递, 导致细胞激活。IL-