

器官保存学

主 编：郑军华 闵志廉 朱有华



第二军医大学出版社

器官保存学

主编 郑军华 闵志廉 朱有华

第二军医大学出版社

2000·上海

内 容 简 介

本书是国内第一本较为系统地阐述器官保存研究领域有关理论及实践的专著。全书分5篇,37章,共60余万字,包括器官移植中的伦理学问题和有关法规、器官保存的基础理论与实践、器官保存与移植中的损伤机制、器官的切取和保存、器官保存研究中的新理论和新方法等内容。作者还综合国外的研究现状,提出了今后的研究方向,如:①通过基因工程技术改造器官;②通过转基因动物技术得到更多的器官;③通过克隆技术,克隆出人体所需要的各种器官。全书内容翔实、新颖,资料丰富,具有较高的理论性与较强的实践性。本书可供从事器官移植工作的临床和实验人员以及研究生参考使用,并可作为医学生的课外阅读教材。

图书在版编目(CIP)数据

器官保存学/郑军华,闵志廉,朱有华主编. - 上海:第二军医大学出版社,2000.9

ISBN 7-81060-112-1

I. 器… II. ①郑…②闵…③朱… III. ①器官-移植术(医学)-研究②器官-保藏-研究
IV. R617

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 44910 号

器 官 保 存 学

主 编:郑军华 闵志廉 朱有华

责任编辑:邓晓群

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海长阳印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:27.25 字数:675 480

2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 次印刷

印数:1~4 000

ISBN 7-81060-112-1/R.072

定价(精):55.00 元

努力钻研

造福病家

吴孟超

2000年4月

中国科学院院士、中国工程院院士、第二军医大学
肝胆外科医院院长吴孟超教授题词

序

在现代医学领域里,移植学是一项重要的新课题。器官移植已成为治疗不少严重病变器官的有效措施。而衡量一个国家的医学水平,也多以器官移植的开展情况及其效果作为评价标准之一。因此可以说,器官移植是体现医学科技发展水平的一个高支点的项目。

器官保存是器官移植学的三大支柱之一。从器官移植的历史来看,正是由于对器官保存中细胞和组织损伤的基本机制有了进一步了解,从而研制出多种器官保存液,才带来了20世纪后期器官移植的兴旺。目前的器官保存的研究已涉及到转基因动物、克隆器官等领域。

我国器官移植工作的起步与国外相比虽然晚了约10年,但近15年来发展较快,已在许多地区和单位开展起来,取得了可喜的成绩,不但积累了不少临床实践经验,且显示出自己的特长。我国已开展了国际上所有类型的临床器官移植,已由肾移植,肝移植,心移植,心肺移植,胰岛、胰腺移植,骨髓移植和角膜移植发展到脾移植、甲状腺移植、肾上腺移植、胸腺移植、睾丸移植和脑组织移植。就器官保存液来说,我国的HC-A液、WMO-1液促进了肾移植的广泛开展,并已有了我国自己研制的、享有专利保护的多器官保存液。

但目前我国还缺少一本较系统的有关器官保存领域的专

著,来全面叙述器官保存方面的基础理论和临床实践。郑军华博士是我国器官移植队伍中杰出的青年学者之一,在器官移植工作中做出了不少成绩,也获得了多项成果。他在闵志廉、朱有华教授的指导下,撰写了《器官保存学》这一专著。全书分5篇,37章,共60余万字,概括了器官保存的全貌,详细阐述了器官移植中的伦理学问题和有关法规、器官保存的基础理论和临床应用、缺血-再灌注损伤的发生机制、器官的切取和保存研究中的新理论和新方法等,不但介绍了国际上的先进技术和最新研究水平,还总结了自己的实践经验及体会、心得。这是一本内容新颖,反映了国内外器官保存领域前沿水平的专著,它的出版将有助于进一步促进我国器官保存的基础研究和临床工作,使我国器官移植工作提高到一个新的发展水平、进入一个新的发展阶段。

中国科学院院士
中华医学会器官移植学分会
名誉主任委员

袁法祖

2000年仲夏

前 言

器官移植是体现医学科技发展水平的一个高支点的项目。有学者指出,器官移植是 21 世纪的“医学之巅”。欧美国家,尤其是美、英等国都投入了巨大的人力、物力开展器官移植的临床和基础研究。我国的医疗卫生部门也将器官移植工作的开展作为三级医院的一个标志。而器官保存是器官移植学的三大支柱之一。从器官移植的历史来看,正是由于 20 世纪 70 年代以来多种器官保存液的研制成功,才带来了 80 年代后器官移植的兴旺。近 10 年来,器官保存的研究从基础理论、动物实验到临床应用都取得了重大的进展,对于器官保存中细胞和组织损伤的基本机制有了更为深入的了解,使得器官的有效保存时间明显延长,进一步促进了临床移植工作的开展。我国最近 10 年来器官移植工作得到了飞速发展,一些项目已经在亚洲领先。同样,在器官保存过程中的损伤机制以及器官保存液方面的研究也有一定的突破。但国内尚无一本有关器官保存方面的专著。

作者所在的第二军医大学长征医院泌尿外科(肾移植中心)一直在肾脏保存领域进行连续性研究。于 1980 年研制成功 HC-A 肾脏保存液,经过 20 年全国多数肾移植单位的临床应用,已经得到广泛的肯定;于 1988 年获国家自然科学基金的资助,在国内第一个建立了肾脏深低温保存研究的实验室,拥有离体肾脏机器灌注(IMP)等装置,在肾脏深低温保存方面积累了一些经验;于 1992 年获全军八五攻关课题的资助,设计并制造了能严格控制温度的低温冰箱,在肾脏亚低温保存方面进行了探索;于 1994 年及 1998 年获国家自然科学基金和上海市科委重点基金资助,进行了多器官保存液的研究,发明了长征-1 号(CZ-1)多器官保存液,获得国家发明专利,受到了移植界专家的一致肯定,并实现了成果转化。本中心已完成同种异体肾脏移植 2 000 余例次,其 1 年和 3 年人/肾存活率达国际先进水平;先后获得国家科技进步二等奖 1 项、军队医疗成果一等奖 1 项和军队科技进步二等奖 3 项。编写本书的初衷是总结我们的实践经验,在器官保存领域完成一部基础理论与临床实践相结合的专著。

与国外发达国家相比,我国器官保存研究水平还存在一定的差距,

尤其是在器官保存基础理论、器官保存液、机器灌注保存、深低温保存、转基因动物、克隆器官等方面。为了跟上世界器官保存研究领域发展的步伐,将新理论、新知识和新技术及时、全面地介绍给国内的同行,是我们编写本书的又一目的。

全书共 60 余万字,分 5 篇,37 章,包括器官移植中的伦理学问题和有关法规、器官保存的基础理论与实践、器官保存与移植中的损伤机制、器官的切取和保存、器官保存研究中的新理论和新方法等内容。综合国外的研究现状,编者提出今后的研究方向,应包括:①通过基因工程技术改造器官,使之能增强对抗缺血-再灌注损伤的能力,并有利于进一步揭示器官保存的损伤机制;②通过转基因动物技术得到更多的器官,使之能满足对人类器官供体的需求,使更多的患者享受高科技带来的益处;③通过克隆技术,克隆出人体所需要的各种器官,从而真正避免排斥反应并消除免疫抑制治疗给患者带来的各种并发症。本书可供从事器官移植的临床和实验人员以及研究生参考,并可作为医学生课外阅读教材。

编写过程中,编写者力求达到内容新颖、资料丰富、理论与实践兼顾,以及简洁实用的目的。

在编写过程中还得到了我国器官移植界前辈何长民教授的多次指点和帮助,在此表示衷心感谢。

由于编者学术水平有限,缺点甚至错误在所难免,真诚希望国内同行不吝指正。

愿本书能在推动我国器官移植的发展和器官保存理论的研究中贡献绵薄之力!

编 者
2000 年 7 月

目 录

第一篇 器官移植中的伦理学问题和有关法规	(1)
第一章 生命和死亡的伦理学问题	(3)
第一节 生命的含义	(3)
一、生命开始的认识标准	(3)
二、完整的人的生命与生物学生命的区别	(3)
三、完整的人的生命定义	(4)
第二节 死亡的确认	(4)
一、死亡的形式	(4)
二、心脏死亡和肺脏死亡	(5)
三、脑死亡	(5)
第三节 死亡的宣布	(5)
一、死亡的分期	(5)
二、假死	(6)
三、医生的职责	(7)
第四节 安乐死	(8)
一、安乐死的概念	(8)
二、安乐死的实施及意义	(8)
第二章 脑死亡的标准及意义	(9)
第一节 脑死亡的标准	(9)
一、脑死亡概念的由来	(9)
二、脑死亡的病因	(9)
三、脑死亡的病理	(9)
四、脑死亡的判别要素	(10)
五、脑死亡的诊断标准	(11)
六、小儿脑死亡的诊断标准	(13)
七、脑死亡诊断的辅助检查	(14)
第二节 判断脑死亡的重要性	(15)
一、脑死亡与停止复苏	(15)
二、脑死亡诊断的实际意义	(15)
[附] 医生和公众对脑死亡的看法	(17)
第三章 器官移植与伦理学问题	(18)
一、概述	(18)
二、供移植的自然器官的获取方式	(18)
三、与活体供者相关的问题	(21)
四、确定死亡的特殊问题	(22)
五、人工器官和其他身体部分	(23)

第四章 供体来源问题及相关法规	(24)
第一节 供体的来源及有关法规	(24)
一、活供体	(24)
二、有心跳的脑死亡供体	(25)
三、无心跳的尸体供体	(27)
四、非传统的特殊供体	(27)
五、异种供体	(27)
第二节 供体移植器官严重短缺	(27)
一、供体移植器官短缺的原因	(28)
二、现有的对策	(28)
第五章 器官移植的协调组织机构	(30)
一、尸体器官移植工作程序	(30)
二、欧洲的移植协调组织	(30)
三、西班牙的国家移植机构	(31)
四、美国有关移植的组织机构和法规	(32)
第六章 我国器官移植法的酝酿	(36)
一、器官移植需要全社会的支持	(36)
二、中国人体器官移植法律问题专家研讨会纪要	(37)
三、人大代表的呼吁	(40)
四、器官资源的共享	(42)
第二篇 器官保存的基础理论与实践	(43)
第七章 器官保存的低温生物学问题	(45)
第一节 细胞存活的基本原理	(45)
一、细胞在体外存活的基本条件	(45)
二、局部缺血和低温保存对组织细胞的影响	(48)
三、细胞低温保存后的修复与衰亡	(54)
第二节 低温保存的生物学问题	(55)
一、低温保存的生物学基础	(55)
二、器官特有的低温生物学问题	(69)
三、器官热缺血、冷缺血及再灌注的病理学	(71)
第八章 单纯冷却灌洗保存	(74)
第一节 低温保存的特点	(74)
一、生理系统中的低温	(74)
二、低温与细胞结构	(75)
三、低温与能量传导	(75)
四、低温对体外器官的影响	(76)
五、缺氧状态下的低温保存	(76)
六、低温下提高移植植物功能的方法	(77)
第二节 器官灌洗及灌洗保存液	(78)

一、器官灌洗	(78)
二、灌洗保存液的组成要求	(79)
三、仿细胞外液型溶液	(79)
四、仿细胞内液型溶液	(79)
五、高渗性溶液	(80)
六、UW 液	(81)
七、HTK 液	(88)
八、其他灌洗保存液	(88)
九、国内器官保存液的研究现状	(89)
十、低温保存液的不足之处	(92)
第九章 机器持续灌注保存	(93)
一、灌注机器	(93)
二、灌注保存液	(94)
三、灌注条件	(95)
第十章 深低温保存	(97)
一、概述	(97)
二、冻-融损害的机制	(98)
三、低温保护剂的导入和洗脱方法	(98)
四、降温	(100)
五、复温与融化	(101)
六、实验结果	(102)
七、评价	(104)
第十一章 保存器官的活性测定及能量代谢	(108)
第一节 保存器官的活性测定	(108)
一、非损伤性测定指标及方法	(108)
二、损伤性测定方法	(109)
三、最新进展	(109)
第二节 保存器官的能量代谢与生存能力	(110)
一、能量代谢的研究方法	(110)
二、常温及低温缺氧器官的能量代谢	(110)
三、能量代谢与保存器官生存能力的关系	(111)
第十二章 器官库及其临床应用	(113)
第一节 现代医学中的器官库	(113)
一、器官库的概念	(113)
二、器官保存的基本方法	(113)
第二节 器官移植与人体器官库	(114)
一、国外综合性器官库工作情况	(114)
二、国内移植器官保存现状	(116)
第三节 器官库所需的降温冷冻设备	(117)

一、程序降温冷冻装置	(117)
二、简易降温冷冻方法	(118)
三、相变和冷冻循环	(118)
四、几个典型的生物材料冷冻程序	(119)
第四节 美国器官库管理方式简介	(119)
一、器官库的社会原则	(120)
二、相对独立的器官库	(122)
三、移植接受者	(123)
四、展望	(123)
第三篇 器官保存与移植中的损伤机制	(125)
第十三章 器官保存基础研究的新进展	(127)
第一节 器官保存中氧自由基损伤及其对策	(127)
一、氧自由基损伤的理论	(127)
二、器官保存与移植过程中自由基产生的机制及作用	(129)
三、氧自由基损伤的防治对策	(129)
第二节 钙及钙拮抗剂与肾脏缺血-再灌注损伤	(131)
一、钙对肾组织及细胞的损伤	(131)
二、钙拮抗剂在肾脏缺血-再灌注损伤中的应用	(134)
第三节 铁离子和氧自由基在缺血-再灌注损伤中的作用	(136)
一、氧自由基和再灌注损伤	(136)
二、铁离子在氧化性损伤中的作用	(137)
三、铁与再灌注损伤	(138)
四、铁螯合剂的治疗作用	(138)
第四节 肝细胞钙超载与肝细胞损伤	(139)
一、正常肝细胞钙稳态	(139)
二、钙超载与肝细胞损伤	(140)
第十四章 器官缺血-再灌注损伤中的分子生物学研究	(142)
第一节 肾脏缺血-再灌注损伤基因表达变化的研究进展	(142)
一、应激和基因表达	(142)
二、凋亡酶基因	(143)
三、炎症反应	(144)
四、补体系统	(145)
五、肾脏转运蛋白基因	(145)
六、基因表达下降	(146)
第二节 线粒体在肝脏缺血-再灌注损伤中的作用	(146)
一、肝移植中的缺血-再灌注损伤	(146)
二、线粒体是肝脏缺血-再灌注损伤期间活性氧产生的主要器官	(149)
三、线粒体是肝脏缺血-再灌注损伤的靶器官	(150)
四、线粒体的保护剂	(151)

第三节 粘附分子在缺血-再灌注损伤中的作用	(151)
一、粘附分子的分类	(152)
二、粘附分子在缺血-再灌注损伤中作用的实验研究	(152)
三、选凝素家族与缺血-再灌注损伤	(153)
四、粘附分子与心肌缺血-再灌注损伤	(156)
五、P 选凝素在心脏缺血-再灌注损伤中的研究进展	(157)
六、ICAM-1 表达的基因调控和影响因素	(158)
第四节 白细胞在缺血-再灌注损伤中的作用	(161)
一、中性粒细胞参与缺血-再灌注损伤的证据	(161)
二、中性粒细胞在缺血-再灌注损伤发生、发展中的作用	(162)
三、抗粘附治疗在缺血-再灌注损伤中的应用及存在的问题	(162)
第五节 内皮细胞在缺血-再灌注损伤中的作用	(163)
一、内皮细胞是活性氧产生的主要部位	(163)
二、内皮细胞抗氧化系统的损伤	(164)
三、缺血-再灌注对内皮细胞 Ca^{2+} 浓度的影响	(164)
四、缺血-再灌注对内皮细胞血管活性物质的影响	(164)
五、缺血-再灌注对内皮细胞粘附性的影响	(165)
六、内皮细胞凝血、抗凝性质的改变	(166)
第六节 内皮素与心脏缺血-再灌注损伤	(166)
一、ET 对心脏缺血-再灌注损伤的影响	(167)
二、ET 引起缺血-再灌注损伤的机制	(167)
第七节 细胞因子与胶原基因调控	(168)
一、胶原的一般生物学特性	(169)
二、细胞因子	(169)
三、细胞因子对胶原基因表达的网络调控	(171)
四、细胞因子的自分泌调控机制	(171)
五、细胞因子调控胶原基因表达的信号转导	(171)
[附] 国内有关器官保存领域的分子生物学研究	(172)
第十五章 细胞凋亡与器官保存	(176)
第一节 细胞凋亡的概念与特征	(176)
一、细胞凋亡的概念	(176)
二、细胞凋亡的特征	(176)
第二节 细胞凋亡在器官移植中的作用	(177)
一、凋亡与器官保存	(177)
二、凋亡与移植缺血-再灌注损伤	(177)
第三节 细胞凋亡的检测手段	(178)
一、细胞凋亡形态学观察	(179)
二、细胞凋亡的流式细胞术分析	(179)
三、细胞凋亡的 DNA 降解分析方法	(180)

四、生化指标测定	(181)
五、核酸内切酶的分析	(181)
第四节 缺血-再灌注损伤时细胞凋亡的发生机制及基因调控	(182)
一、缺血-再灌注损伤时细胞凋亡的发生机制	(182)
二、缺血-再灌注损伤时细胞凋亡的基因调控	(183)
三、抑制细胞凋亡,防治缺血-再灌注损伤	(183)
第十六章 一氧化氮及一氧化氮合酶与器官保存	(185)
第一节 一氧化氮的生物学功能和作用机制	(185)
一、NO 的发现	(185)
二、NO 的代谢	(185)
三、NO 在心血管系统中的作用	(186)
四、NO 在周围神经系统中的作用	(186)
五、NO 在中枢神经系统中的作用	(187)
六、NO 的神经毒性作用	(189)
七、NO 的免疫功能	(190)
八、NO 双重作用机制的探讨	(191)
第二节 一氧化氮合酶的种类和相关的分子生物学研究	(191)
一、NOS 的种类	(191)
二、NOS 的蛋白质结构	(192)
三、NOS 辅助因子和功能调节	(192)
四、NOS 基因克隆和染色体定位	(193)
第三节 一氧化氮与缺血-再灌注损伤	(194)
一、NO 在缺血-再灌注损伤中的作用机制	(194)
二、NO 在缺血-再灌注损伤中的作用	(194)
三、NO 在新型器官保存液中的作用	(195)
四、NOS 抑制剂对移植物功能的影响	(196)
五、NO 与肝脏缺血-再灌注损伤	(196)
第四节 一氧化氮研究的基本问题和临床研究方向	(197)
一、基本问题	(197)
二、临床研究方向	(198)
第十七章 器官保存与免疫反应	(199)
第一节 局部免疫抑制治疗研究的新进展	(199)
一、局部免疫抑制治疗有效性的可能机制	(199)
二、局部用药的药代动力学优点	(200)
三、局部免疫抑制的效果及给药方法	(201)
四、结论	(201)
第二节 器官冻存与移植排斥反应	(202)
一、胰岛冻存与移植排斥反应	(202)
二、心脏瓣膜冻存与移植排斥反应	(203)

三、皮肤冻存与移植排斥反应	(204)
四、小结	(204)
第三节 移植肾慢性排斥的非免疫性因素	(204)
一、供肾本身的损伤	(205)
二、移植肾功能延迟恢复	(205)
第四节 缺血-再灌注损伤对移植肾的影响	(205)
一、缺血-再灌注损伤导致的 DGF 对移植肾的影响	(206)
二、缺血-再灌注损伤与急性排斥反应	(207)
三、缺血-再灌注损伤与慢性排斥反应	(209)
四、移植肾缺血-再灌注损伤的防治	(210)
五、展望	(212)
第四篇 器官的切取和保存	(213)
第十八章 器官移植的发展概况	(215)
第一节 器官移植的发展历程与现状	(215)
一、发展的历程	(215)
二、现状	(217)
第二节 我国移植外科的发展与特点	(218)
一、发展概述	(218)
二、现状	(219)
三、展望	(225)
第十九章 肾脏的切取与保存技术	(227)
第一节 肾脏移植的历史	(227)
一、动物实验的启蒙阶段	(227)
二、移植成功-免疫进展阶段	(227)
三、临床蓬勃发展时期	(228)
第二节 供肾选择及切取	(228)
一、供肾选择	(228)
二、供肾切取	(230)
第三节 供肾灌注与肾脏灌注保存液	(234)
一、供肾灌注	(234)
二、肾脏灌注保存液	(235)
第二十章 肝脏的切取与保存技术	(236)
第一节 肝脏移植的历史和进展	(236)
一、肝脏移植的历史	(236)
二、肝脏移植的重大进展	(237)
第二节 供体肝脏的选择与切取	(238)
一、肝移植供受体的选择和移植术前准备	(238)
二、非活体供肝切取技术	(238)
三、亲属(活体)供肝切取技术	(240)

四、供肝修整技术	(240)
五、供肝的快速降温与保存技术	(241)
第二十一章 心脏的切取与保存技术	(247)
第一节 心脏移植的历史和现状	(247)
一、心脏移植的实验研究	(247)
二、心脏移植的临床开端与第一次高潮	(247)
三、心脏移植的持续深入研究与第二次高潮	(248)
四、国外心脏移植的发展现状	(249)
五、我国心脏移植的现状	(251)
第二节 供体心脏的选择、获取和保护	(252)
一、供心的选择	(252)
二、供心采集的组织结构	(254)
第三节 供心切取方法	(257)
一、原位心脏移植的供心单独切取方法	(257)
二、多器官联合采集的心脏切取方法	(259)
第四节 供心保护	(260)
一、供心的保护原理	(260)
二、心肌保护液的种类及现状	(261)
三、原位心脏移植供心保护的具体方法	(262)
第二十二章 心肺联合移植	(264)
第一节 历史回顾	(264)
第二节 心肺供体的切取和保存	(266)
一、供体选择标准	(266)
二、供体准备和治疗	(267)
三、供体心肺切取	(267)
四、供体的保护	(269)
第二十三章 供肺的切取与保存技术	(271)
第一节 肺移植的发展简史和现状	(271)
一、发展简史	(271)
二、现状	(271)
第二节 供肺的选择、切取与保存	(272)
一、供肺的选择	(272)
二、供肺的切取	(272)
三、供肺的保存	(273)
第二十四章 胰腺的切取与保存技术	(275)
第一节 胰腺移植的历史	(275)
第二节 胰腺移植供者选择及供胰切取	(276)
一、供者的选择	(276)
二、供胰的切取	(277)

第二十五章 小肠移植	(280)
第一节 小肠的切取与保存.....	(280)
一、历史与现状.....	(280)
二、无心跳尸体供肠的快速获取.....	(281)
三、小肠移植物的保存.....	(282)
第二节 肝肠联合移植.....	(283)
一、肝肠联合移植的免疫耐受.....	(283)
二、肝肠联合移植供体的选择与获取.....	(284)
第二十六章 多器官联合移植	(285)
一、概述.....	(285)
二、切取方法.....	(286)
第二十七章 肾上腺移植	(289)
第一节 肾上腺的解剖及生理.....	(289)
一、肾上腺的解剖.....	(289)
二、肾上腺的生理.....	(290)
第二节 肾上腺移植.....	(291)
一、肾上腺热缺血损害与皮质再生.....	(291)
二、肾上腺移植的分类.....	(292)
三、自体肾上腺移植.....	(292)
四、同种异体肾上腺移植.....	(292)
第二十八章 甲状旁腺移植	(295)
第一节 甲状旁腺移植的历史.....	(295)
一、动物实验研究.....	(295)
二、甲状旁腺组织移植.....	(295)
三、带血管的甲状旁腺移植.....	(296)
四、实验性甲状旁腺冷冻保存.....	(296)
第二节 甲状旁腺移植方法.....	(296)
一、胚胎带血管甲状腺-甲状旁腺移植.....	(296)
二、甲状旁腺组织移植.....	(298)
三、甲状旁腺细胞悬液输注移植.....	(299)
第二十九章 睾丸移植与卵巢移植	(300)
第一节 睾丸移植.....	(300)
一、同种睾丸移植.....	(300)
二、睾丸保存实验与尸体睾丸移植.....	(301)
三、睾丸间质细胞同种移植的实验与临床观察.....	(302)
第二节 国外卵巢移植发展近况.....	(303)
一、异种卵巢移植.....	(303)
二、同种异体卵巢移植及自体移植.....	(303)
第三节 国内卵巢移植发展状况.....	(304)