

Molecular Immunology of Renal Transplantation
Base and Clinic

肾移植分子免疫 基础与临床

主编 韩瑞发 马腾骧



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

Molecular Immunology of Renal Transplantation Base and Clinic

副主编 姚 智 那彦群



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北京

图书在版编目(CIP)数据

肾移植分子免疫基础与临床/韩瑞发,马腾骧主编. —北京:人民军医出版社,2005.10
ISBN 7-80194-822-X

I. 肾… II. ①韩…②马… III. 肾-移植术(医学) IV. R699.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 060789 号

策划编辑:杨德胜 文字编辑:缪其宏 责任审读:周晓洲

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号

邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:39 彩页:10 面 字数:932 千字

版次:2005 年 10 月第 1 版

印次:2005 年 10 月第 1 次印刷

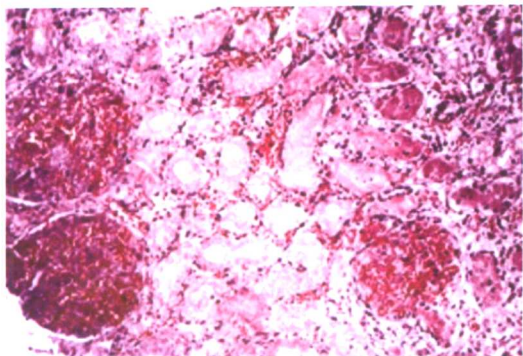
印数:0001~3000

定价:110.00

版权所有 侵权必究

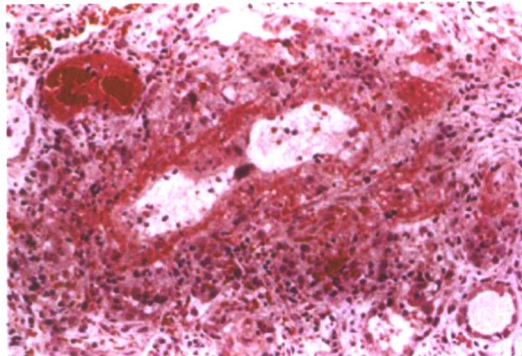
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者、本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252



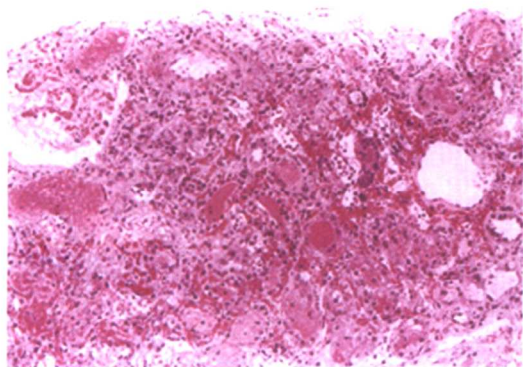
彩图1 超急性排斥反应

注：肾小管上皮细胞凝固坏死，肾小球血管腔内纤维索性血栓和出血（ $\times 100$ ）（见第10章第二节）



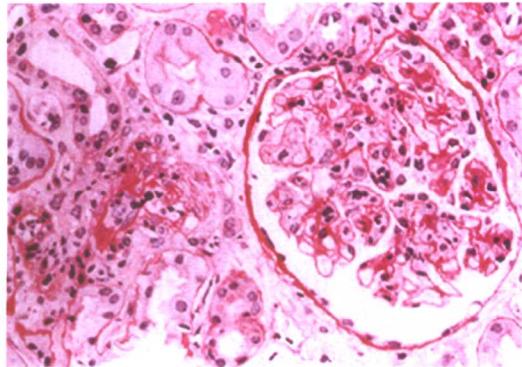
彩图2 抗体介导型排斥反应

注：动脉壁纤维素样坏死和出血（ $\times 100$ ）（见第10章第二节）



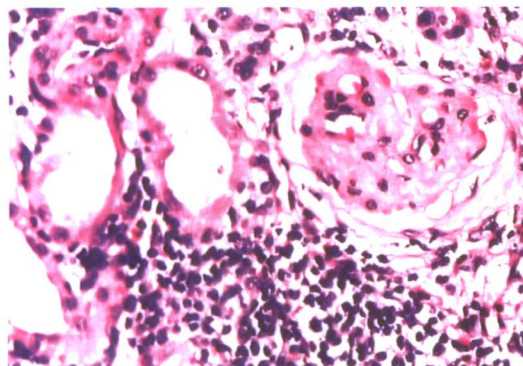
彩图3 抗体介导型排斥反应

注：细动脉及肾小球血栓、间质出血和细胞浸润伴有肾小管变性坏死（ $\times 100$ ）（见第10章第二节）



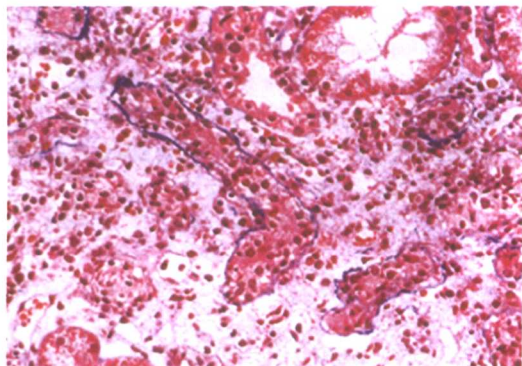
彩图4 抗体介导型排斥反应

注：细动脉、肾小球球囊内白细胞和淋巴细胞浸润，急性血管型排斥反应和急性移植肾肾小球炎症改变（ $\times 400$ ）（见第10章第二节）



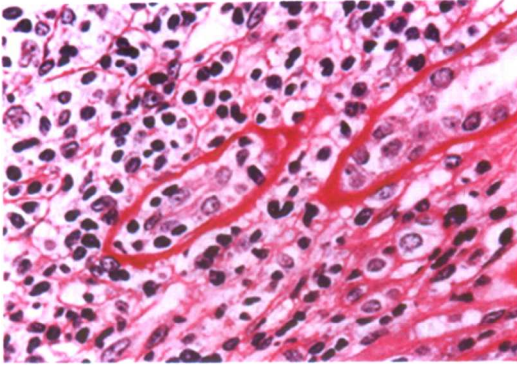
彩图5 急性细胞性排斥反应

注：肾间质大量淋巴细胞浸润，急性肾小管、肾小球炎（ $\times 400$ ）（见第10章第二节）



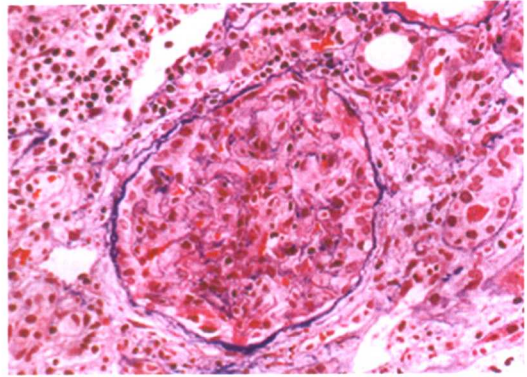
彩图6 重度急性细胞性排斥反应

注：淋巴细胞向间质浸润，肾小管明显水肿，伴有纤维素样坏死（ $\times 200$ ）（见第10章第二节）



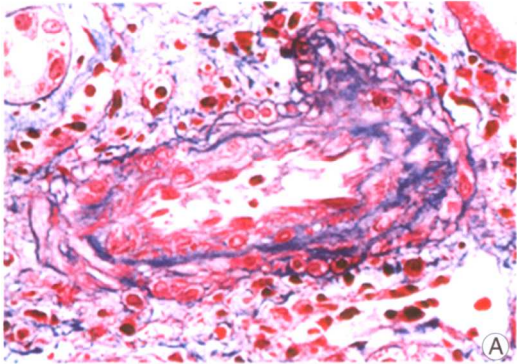
彩图 7 急性细胞性排斥反应

注：肾间质淋巴细胞、炎细胞浸润，急性肾小管炎 (PAS 染色 × 400) (见第 10 章第二节)



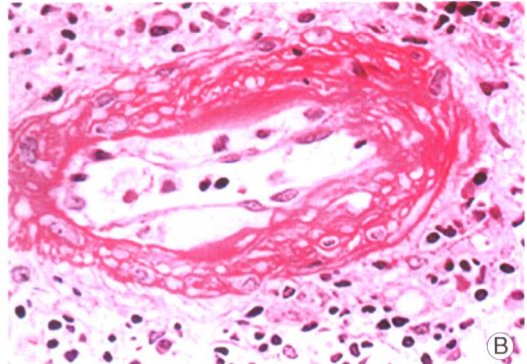
彩图 8 急性排斥反应

注：重度移植肾小球炎，肾小球内皮下肿大的淋巴细胞浸润 (× 200) (见第 10 章第二节)



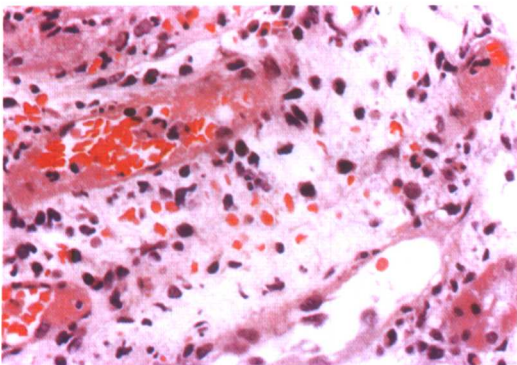
彩图 9 典型的血管型排斥反应

注：连续切片显示重度移植动脉炎，肾间质以单核淋巴细胞为主的炎细胞浸润，肾小管充血水肿，典型的血管型排斥反应，明显的移植动脉炎 (× 400) (见第 10 章第二节)



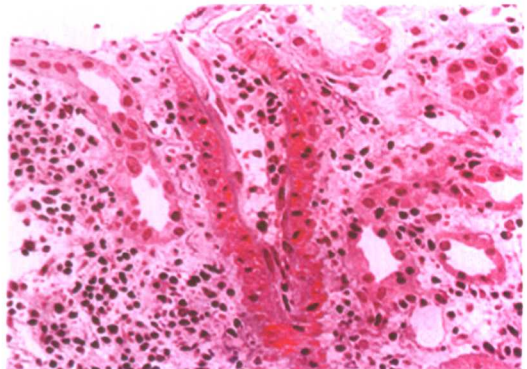
彩图 11 急性排斥反应

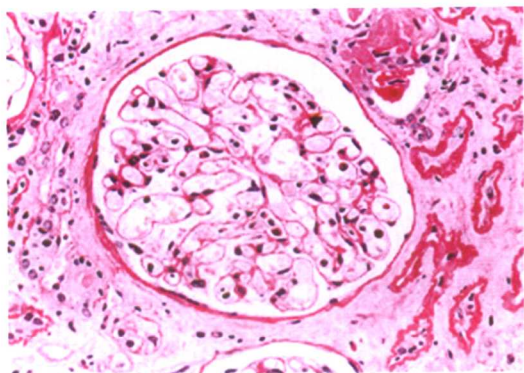
注：中度血管炎，增殖性血管内膜炎侵入血管腔约 50%，间质水肿 (× 200) (见第 10 章第二节)



彩图 10 急性血管型 (体液性) 排斥反应

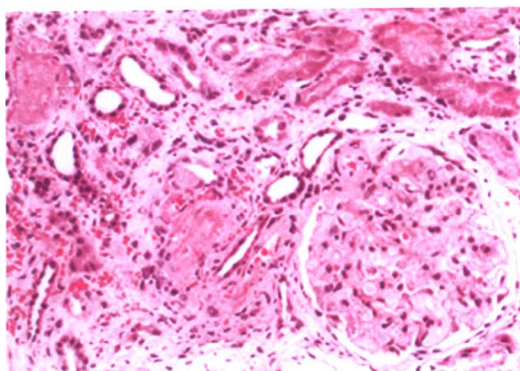
注：轻度体液性排斥反应，肾髓质直血管壁附壁血栓，血管周围间质水肿和红细胞漏出 (× 400) (见第 10 章第二节)





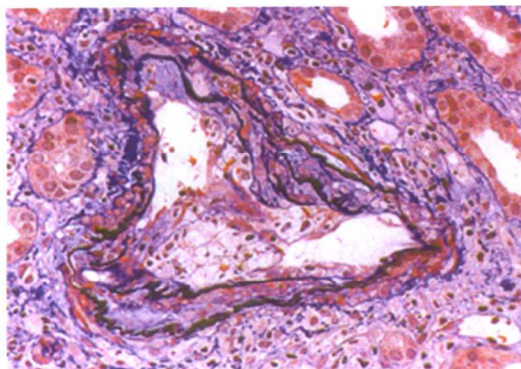
彩图 12 急性排斥反应轻度血管炎

注：肾小球炎，球囊腔内炎细胞浸润明显（PAS 染色 $\times 400$ ）（见第 10 章第二节）



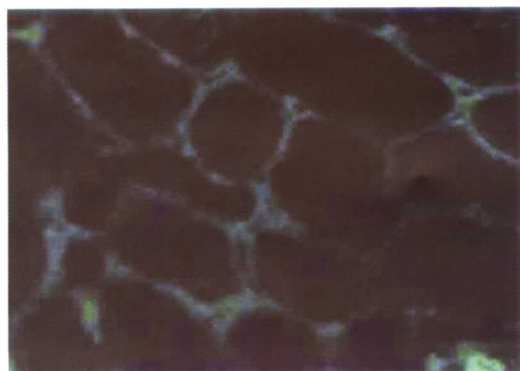
彩图 13 急性血管型（体液性）排斥反应

注：中度体液性排斥反应，细动脉内闭塞性血栓和间质出血（ $\times 200$ ）（见第 10 章第二节）



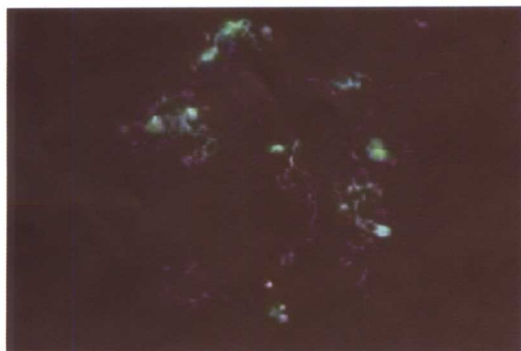
彩图 14 急性血管型（体液性）排斥反应

注：急性血管病变，内膜下大量泡沫细胞伴有增殖性内膜炎改变（ $\times 400$ ）（见第 10 章第二节）



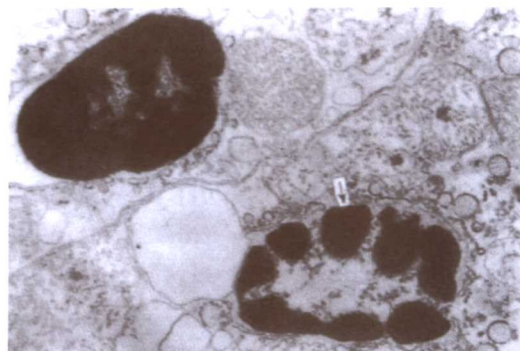
彩图 15 急性排斥反应

注：肾小管周围毛细血管 IgG 阳性（ $\times 400$ ）（见第 10 章第二节）



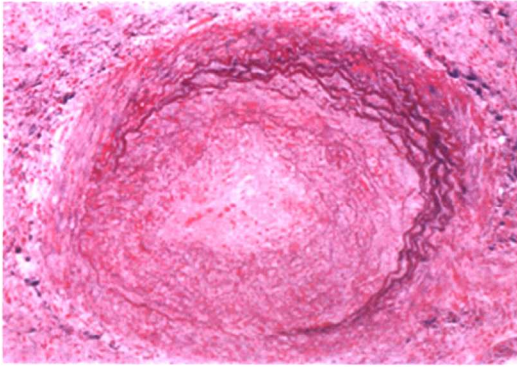
彩图 16 急性排斥反应

注：补体 C3 沉积沿肾小球毛细血管袢节段性分布，偶见腔内团块状阳性物（ $\times 400$ ）（见第 10 章第二节）



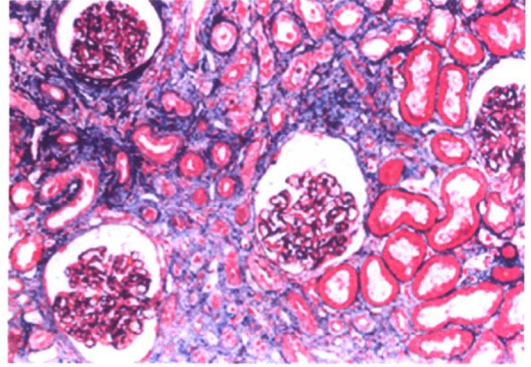
彩图 17 透射电镜下大鼠 AR 细胞凋亡小体

注：胞浆浓缩，核仁裂解，内质网扩张，细胞表面微绒毛消失（ $\times 1000$ ）（见第 10 章第二节）



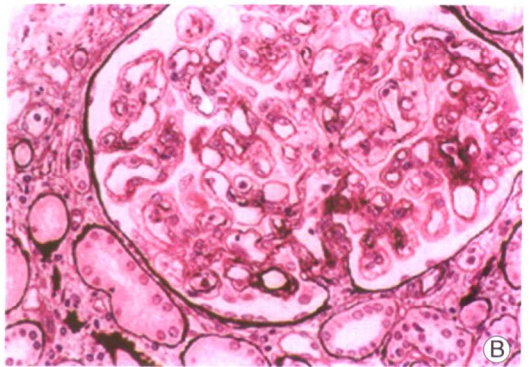
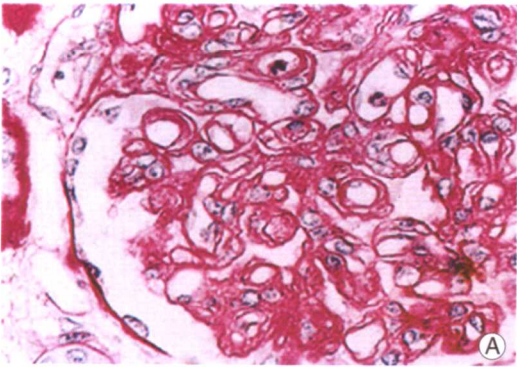
彩图 18 慢性排斥反应

注：动脉内膜向心性肥厚，管腔狭窄（ $\times 100$ ）（见第 10 章第二节）



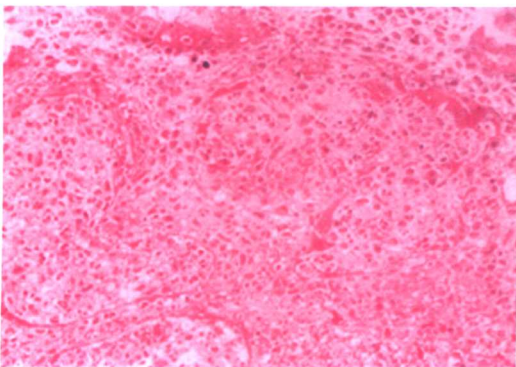
彩图 20 慢性排斥反应

注：弥漫性间质纤维化和肾小管萎缩，肾小球萎缩明显（ $\times 200$ ）（见第 10 章第二节）



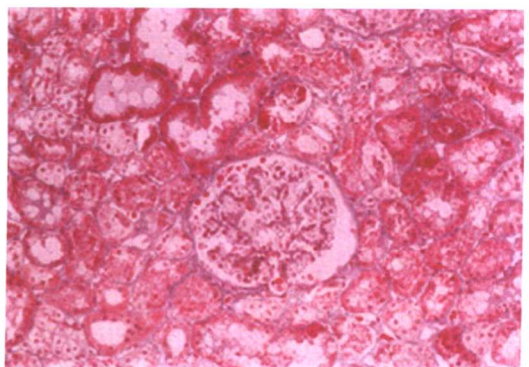
彩图 19 慢性排斥反应

注：A, B. 显示肾间质轻度纤维增生，淋巴细胞和浆细胞散在浸润，肾小球血管袢皱缩，基膜增厚、分离，呈二层或多层化改变，内膜下腔明显扩大（ $\times 400$ ）（见第 10 章第二节）



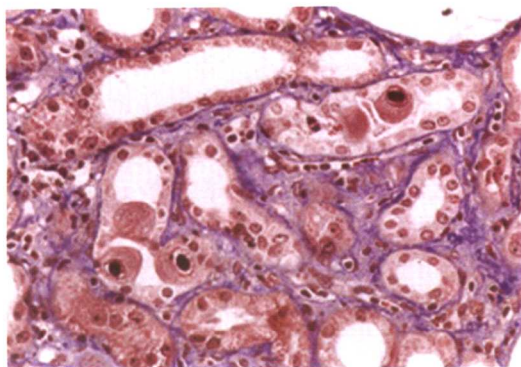
彩图 21 移植肾急性肾盂肾炎

主：输尿管腔及肾间质大量中性粒细胞浸润，形成微脓肿（ $\times 100$ ）（见第 10 章第三节）



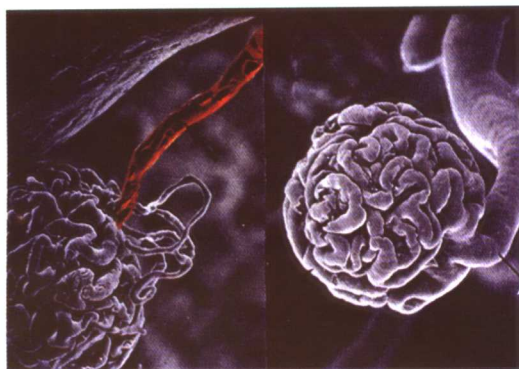
彩图 22 急性输尿管坏死

注：严重的输尿管上皮细胞变性、坏死（ $\times 200$ ）（见第 10 章第三节）



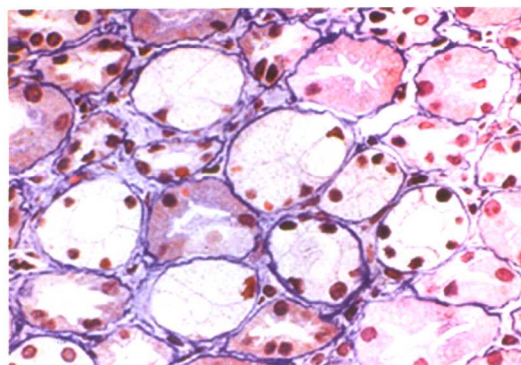
彩图 23 ISH 检测 CMV 感染

注：输尿管上皮细胞核被包裹形成枭眼（owl eye）状小体（ $\times 400$ ）



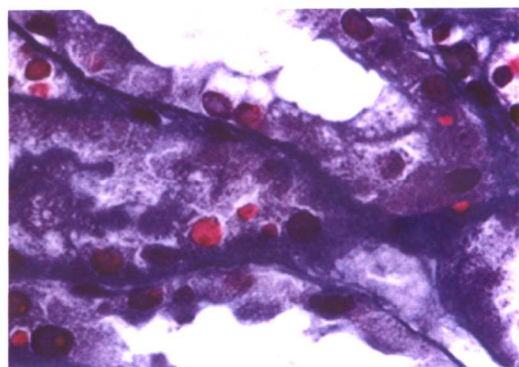
彩图 24 免疫抑制剂的肾血管改变

注：实验动物授予大量 CsA 后引起入球细动脉强烈收缩，血管重塑（见第 10 章第三节）



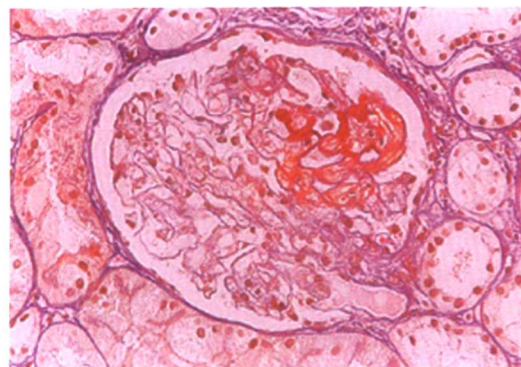
彩图 25 CsA 急性输尿管毒性

注：直、近曲小管上皮细胞均质的微小空泡变性（isometric vacuolization）（ $\times 400$ ）（见第 10 章第三节）



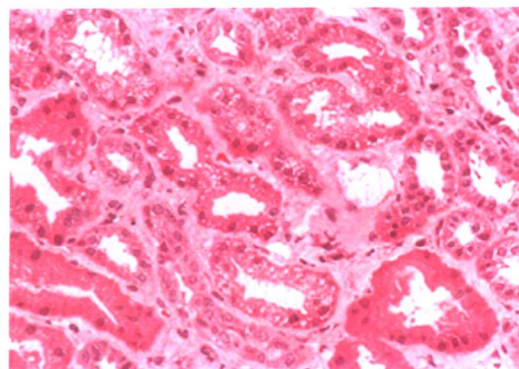
彩图 26 CsA 急性输尿管毒性

注：近曲小管上皮细胞线粒体内巨大包裹体，通常一个上皮细胞内出现 1 个包裹体（ $\times 400$ ）（见第 10 章第三节）



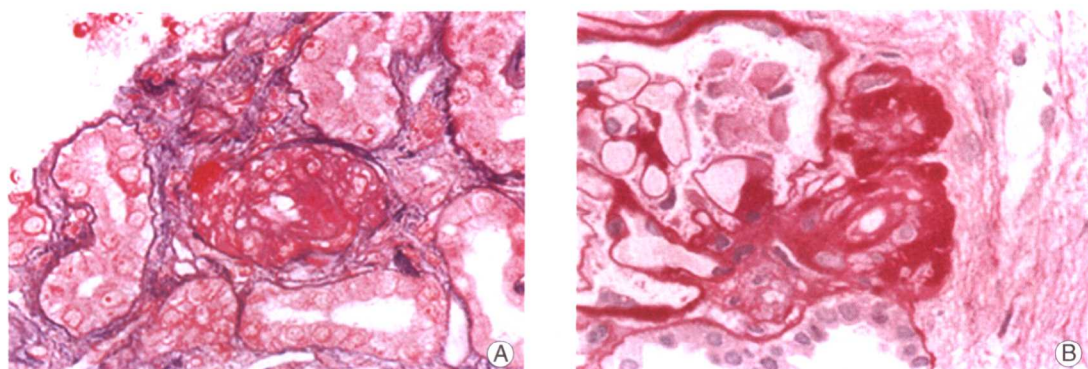
彩图 27 大量应用 CsA 急性肾小球病变

注：肾小球血管腔血栓形成（红色血栓）（AFOG 染色 $\times 400$ ）（见第 10 章第三节）



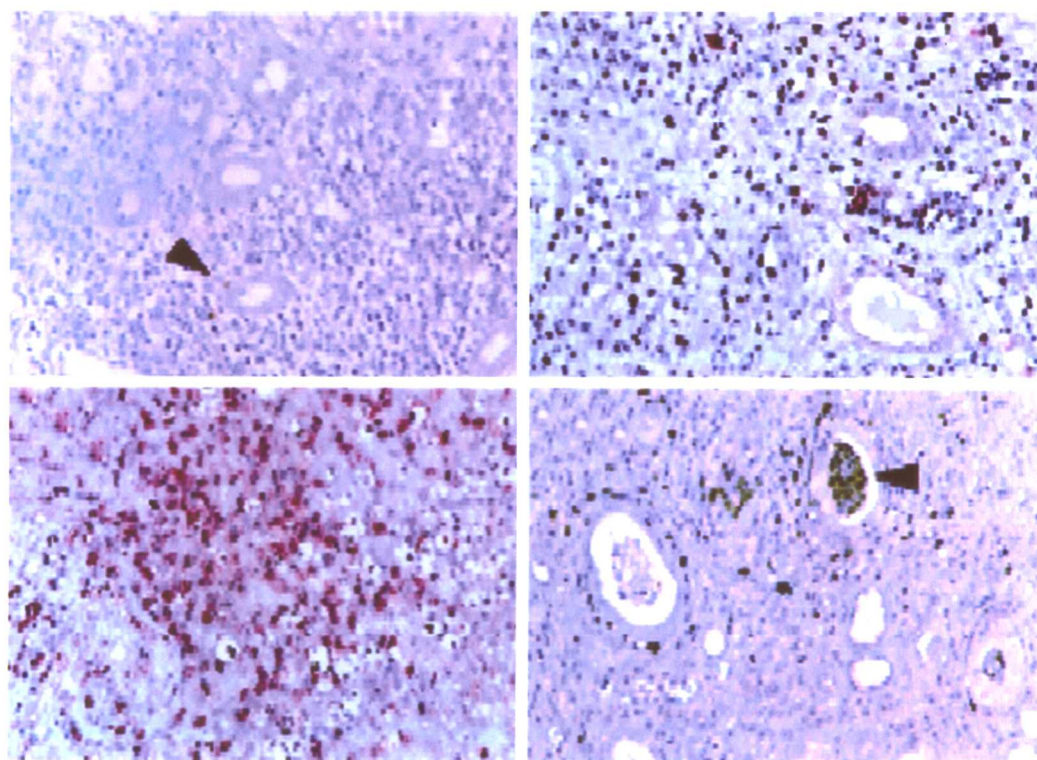
彩图 28 急性 FK506 肾毒性

注：输尿管上皮细胞内微小空泡变性（ $\times 200$ ）（见第 10 章第三节）



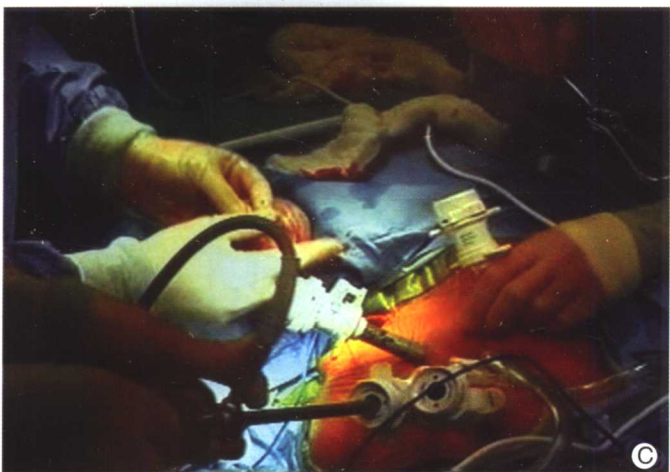
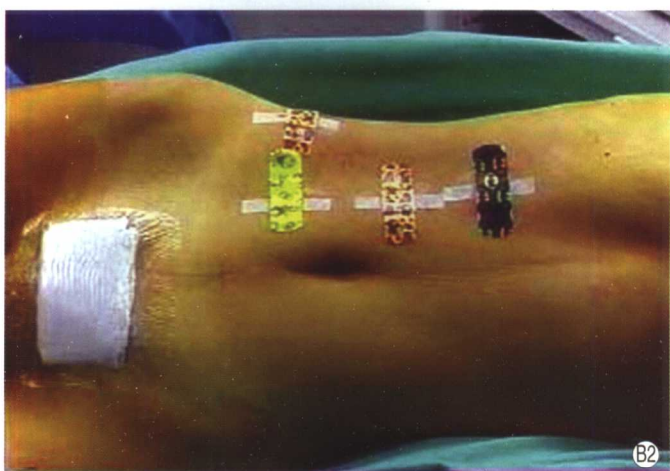
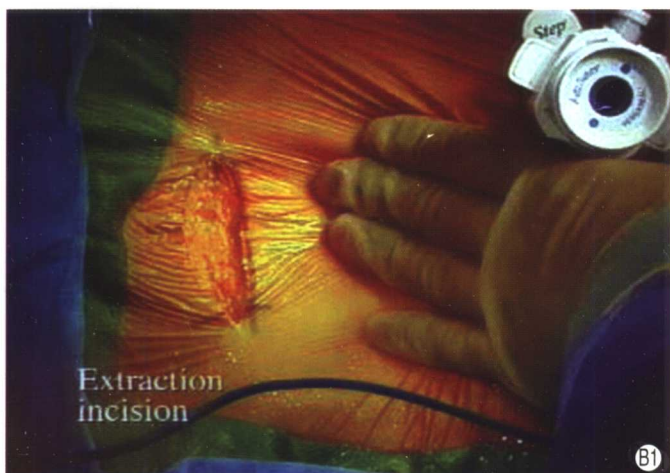
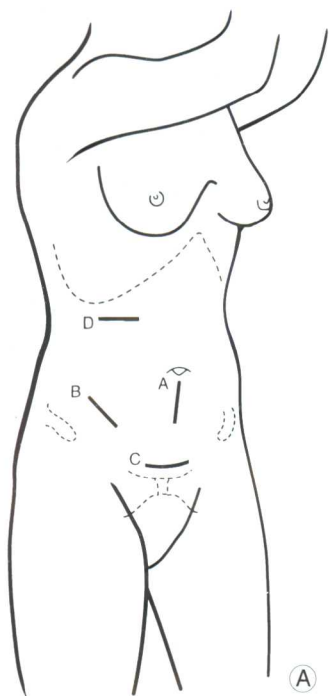
彩图 29 慢性FK506肾毒性血管损伤 (× 400)

注: A. 细动脉病变; B. 血管病变 (见第 10 章第三节)



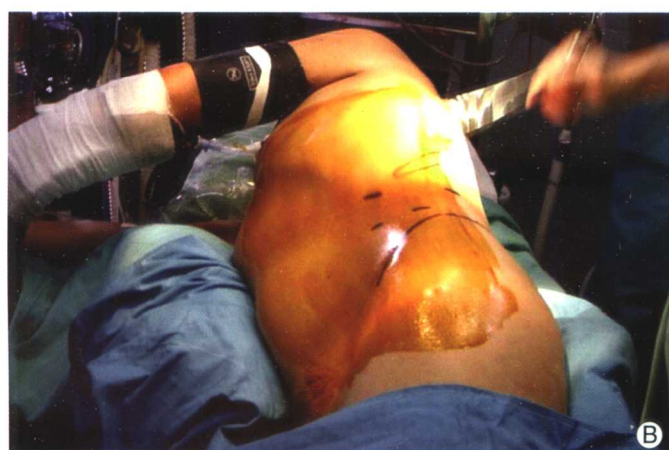
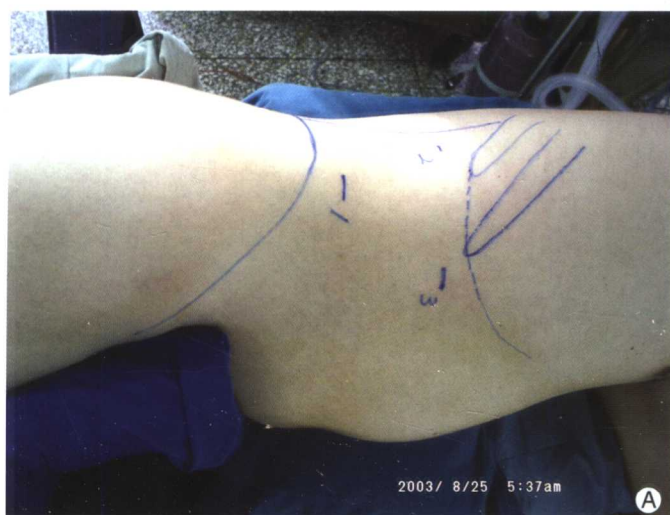
彩图 30 移植肾活检组织中免疫组化

注: 显示颗粒酶的表达 [Sarwal M, *et al.* Human Immunol, 2001, 62 (1): 21-31] (见第 12 章第五节)



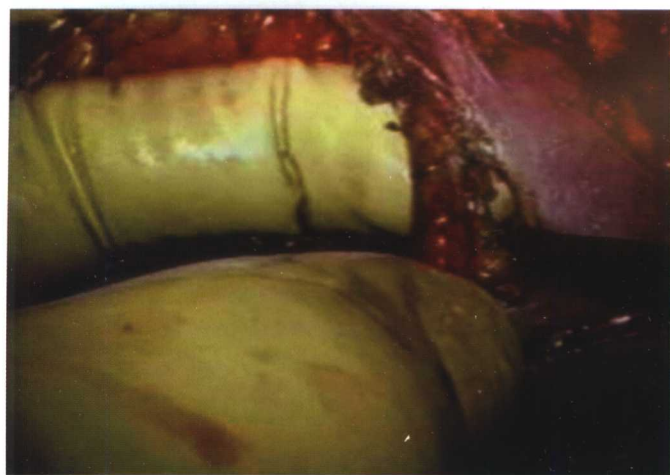
彩图 31 常见的取肾切口

注：A. 几种常见的取肾切口示意图；
B1. 耻骨上取肾切口；B2. 愈合后可被阴
毛遮盖；C. 经切口取出肾脏（见第23章第
三节）



彩图 32 腹腔镜套管穿刺位点

注：A. 腹膜后入路腹腔镜供肾切取术的腹腔镜套管穿刺位点；B. 为了帮助术中暴露，有时需增加1支套管，穿刺点通常选在髂前上棘上方腋前线处（见第23章第三节）



彩图 33 手辅助腹腔镜供肾切取术

注：示手辅助腹腔镜供肾切取术中分离肾动、静脉（见第23章第三节）

目 录

第一篇 先天细胞免疫与分子调节

第1章 肾脏免疫学研究的历史与

进展..... (3)

第2章 T淋巴细胞的分化与调节 ... (11)

第一节 T淋巴细胞的表面分子 ... (11)

一、T淋巴细胞膜主要表面分子
..... (11)

二、T淋巴细胞的主要功能..... (13)

第二节 T淋巴细胞的发育 (16)

一、T细胞在胸腺内的分化..... (16)

二、成熟T细胞的分化 (17)

三、免疫突触与T细胞活化 (20)

第三节 T细胞亚群的分化与调节 (22)

一、T细胞亚群的分化..... (22)

二、Th细胞分化的调控 (23)

第3章 自然杀伤细胞的分化与生物学特性 (34)

第一节 自然杀伤细胞的分布与 表型 (34)

一、自然杀伤细胞的分布..... (34)

二、NK细胞表型的变化 (34)

第二节 自然杀伤细胞的发育与 分化 (35)

一、NK细胞发育与分化的场所
..... (35)

二、NK与T、B细胞的共同前体
细胞..... (36)

三、NK细胞与T细胞分化发育的
关系..... (36)

四、细胞因子对NK细胞分化的
调节..... (37)

第三节 自然杀伤细胞受体与识别 功能 (40)

一、NK细胞识别靶细胞的几种
模式..... (40)

二、NK细胞杀伤功能与靶细胞
MHC-I类分子 (40)

三、NK细胞杀伤移植物的识别
机制..... (40)

四、NK细胞受体的发现 (41)

第四节 自然杀伤细胞的生物学 特性 (47)

一、细胞毒作用..... (47)

二、合成与分泌细胞因子..... (48)

三、NK细胞的黏附功能 (48)

四、NK细胞的抗病毒感染功能
..... (48)

五、NK细胞的免疫调节功能 (50)

第五节 自然杀伤T细胞 (52)

一、NKT细胞的分类 (52)

二、NKT细胞的发生 (53)

三、NKT细胞的活化及其分泌的
细胞因子..... (53)

四、NKT细胞的功能与移植免疫
..... (54)

第4章 抗原递呈细胞与免疫应答 ... (59)

第一节 抗原递呈细胞 (59)

一、抗原递呈原理与分子机制..... (59)

二、树突状细胞与免疫应答····· (66)	第三节 中性粒细胞介导的移植肾
三、抗原递呈 B 淋巴细胞与免疫	缺血再灌注损伤····· (117)
应答····· (72)	一、PMN 的趋化····· (118)
四、巨噬细胞与免疫应答····· (75)	二、PMN 的黏附聚集····· (120)
五、递呈同种异型抗原的 APC····· (78)	三、PMN 的活化及其介导的组织
第二节 免疫应答····· (78)	损伤····· (122)
一、免疫应答概述····· (78)	四、肾缺血再灌注损伤的防治策略:
二、T 淋巴细胞介导的细胞免疫	抑制白细胞激活及白细胞-内皮
应答····· (79)	细胞相互作用····· (124)
三、B 细胞介导的体液免疫应答	第四节 中性粒细胞与移植免疫
····· (81)	应答····· (125)
第三节 同种异体移植免疫应答	一、中性粒细胞调节 T 细胞反应
概述····· (86)	的几个关键环节····· (126)
一、移植同种异型抗原····· (87)	二、中性粒细胞与移植排斥反应
二、同种异型抗原的递呈与识别	····· (126)
机制····· (87)	第 6 章 Toll 样受体与细胞免疫····· (131)
三、T、B 细胞激活····· (90)	第一节 概 述····· (131)
四、效应阶段—移植损伤····· (91)	一、Toll 样受体的发现····· (131)
五、移植免疫耐受····· (94)	二、Toll 样受体的分布····· (131)
第 5 章 中性粒细胞与免疫····· (96)	三、Toll 样受体的分子结构特征
第一节 中性粒细胞生物学····· (96)	····· (131)
一、中性粒细胞颗粒····· (96)	第二节 Toll 样受体的生物免疫
二、中性粒细胞的呼吸爆发····· (105)	作用····· (132)
三、中性粒细胞的一般免疫功能	一、TLR4 对病原微生物的识别
····· (108)	与活化调节机制····· (132)
四、中性粒细胞的自发性凋亡····· (108)	二、TLR2 对病原微生物的识别
五、中性粒细胞与感染免疫的	与活化调节机制····· (136)
调节····· (110)	三、其他 Toll 样受体的激活与
第二节 中性粒细胞与抗原递呈	调节····· (136)
····· (113)	第三节 Toll 样受体与移植免疫
一、PMNs 作为 APC····· (113)	····· (138)
二、PMNs 与自体免疫性疾病和	第四节 结 语····· (139)
感染性疾病的诱导····· (115)	

第二篇 肾移植排斥细胞介导的分子机制

第 7 章 肾移植排斥的分子与细胞

介导机制····· (145)

第一节 概 述····· (145)

第二节 主要组织相容性复合体与

移植排斥····· (146)

一、MHC I 类分子····· (146)

二、MHC II 类分子	(147)	排斥中的作用	(182)
三、MHC II 类基因的转录调控	(148)	五、结 语	(188)
第三节 MHC 与抗原递呈细胞	(148)	第三节 C4d 与移植肾排斥	(189)
一、主要组织相容性复合体和辅助细胞	(150)	一、概 述	(189)
二、T 细胞活化和辅助细胞	(151)	二、C4d 的分子特征与免疫活性	(189)
第四节 HLA 与移植排斥	(153)	三、C4d 的检测方法	(190)
第五节 次要组织相容性抗原	(154)	四、C4d 检测结果的判定	(190)
第六节 同种异体识别	(155)	五、同种抗体	(190)
一、识别途径	(155)	六、抗体对移植物的损害作用	(190)
二、T 细胞受体与识别	(156)	七、HLA 抗体的检测	(191)
三、核受体(CD4 和 CD8)	(156)	八、C4d 与供者特异性抗体的关联	(192)
第七节 共刺激信号和 T 细胞活化	(157)	九、C4d 与移植肾病理组织学改变	(193)
一、共刺激分子家族	(157)	十、C4d 与移植肾急性排斥	(194)
二、共刺激信号在 T 细胞激活中的作用	(159)	十一、C4d 与移植肾慢性排斥	(195)
三、共刺激分子与移植排斥	(162)	十二、C4d 与抗移植排斥治疗	(196)
第 8 章 移植肾排斥反应的免疫分子作用	(170)	十三、回顾与展望	(197)
第一节 IFN- γ 与移植肾免疫排斥	(170)	第四节 CD40/ CD40L 与移植肾免疫排斥反应	(198)
一、干扰素的分类与生物学特点	(170)	一、CD40/ CD40L 的分子	(198)
二、干扰素对免疫系统的调节效应	(171)	二、CD40/ CD40L 在免疫调节中的作用	(198)
三、IFN- γ 与肾移植排斥反应	(172)	三、CD40/CD40L 在人类肾脏组织中的表达	(201)
第二节 趋化因子与移植肾排斥反应	(175)	四、CD40/CD40L 与移植免疫排斥	(201)
一、趋化因子与趋化因子受体	(175)	第五节 CD30/CD30L 与移植肾排斥反应	(203)
二、趋化因子对免疫细胞的趋化作用	(178)	一、CD30/CD30L 的分子特性	(203)
三、趋化因子介导的信号转导途径	(180)	二、CD30/CD30L 的表达及其意义	(203)
四、趋化因子及其受体在肾移植		三、CD30/CD30L 与 Th2 型细胞及其相关疾病	(204)

四、CD30/CD30L 的生物学功能	(205)	二、IL-6 受体与免疫分子调节	(223)
五、sCD30 与 CsA 的相关性 ...	(207)	三、IL-6 在移植免疫中的作用	(224)
六、sCD30 与移植免疫排斥 ...	(207)	四、IL-6 水平与肾移植排斥反	
七、sCD30 在移植免疫机制中的		应	(224)
作用	(212)	第八节 IL-10 与肾移植排斥 ...	(226)
八、sCD30 在临床器官移植中的		一、IL-10 的生物学活性	(226)
应用前景	(212)	二、IL-10 基因及其多态性	(226)
九、肾移植前后 sCD30 水平与		三、IL-10 与肾移植急性排斥	
CsA C0, CsA C2 的			(227)
相关性	(214)	四、IL-10 水平与免疫抑制剂	
十、肾移植前后 sCD30 表达与		的关系	(227)
急性排斥反应的相关性	(214)	第九节 转化生长因子 β_1 与	
十一、肾移植前后 sCD30 的		肾移植排斥	(228)
动态变化	(217)	一、转化生长因子 β_1 的激活 ...	(228)
第六节 Fas/FasL 与移植肾免疫		二、转化生长因子 β_1 的生物学	
排斥反应	(218)	活性	(228)
一、Fas/FasL 的分子	(218)	三、转化生长因子 β_1 基因多态	
二、Fas/FasL 在免疫调节中的		性	(228)
作用	(219)	四、转化生长因子 β_1 与急性	
三、Fas/FasL 与移植免疫排斥		肾移植排斥	(229)
.....	(220)	五、转化生长因子 β_1 与慢性肾	
四、Fas/FasL 相关的死亡信号		移植排斥	(229)
转导	(221)	六、转化生长因子 β_1 水平与免	
第七节 IL-6 与移植肾免疫排斥		疫抑制剂的关系	(230)
反应	(222)		
一、IL-6 的分子与结构特征 ...	(222)		

第三篇 移植肾损伤的病理与分子病理

第9章 肾移植排斥反应的类型与		五、HAR 的治疗与预防	(246)
防治策略	(243)	六、HAR 的临床对策	(246)
第一节 超急性排斥反应	(243)	第二节 加速性排斥反应	(247)
一、超急性排斥的病因学机制 ...	(243)	一、概 述	(247)
二、超急性排斥的病理组织学改变		二、加速性排斥反应的病因学	
.....	(244)	机制	(247)
三、超急性排斥反应的临床表现		三、加速性排斥的病理组织学	
.....	(244)	改变	(248)
四、HAR 的诊断与鉴别诊断 ...	(245)	四、临床特点	(248)

五、临床诊断与鉴别诊断	(248)	评价	(278)
六、加速性排斥反应的临床治疗 与预后	(249)	一、移植肾组织活检的临床应用 价值	(278)
第三节 急性排斥反应	(249)	二、肾活检在评价移植肾功能中 的作用	(279)
一、概 述	(249)	三、移植肾穿刺术与并发症	(280)
二、急性排斥的免疫学机制	(250)	第 11 章 移植肾损伤的分子病理	
三、急性排斥反应的病理改变	(252)	机制	(284)
四、临床表现	(254)	第一节 概 述	(284)
五、免疫学检查	(256)	第二节 急性排斥反应肾损伤的 分子病理	(284)
六、诊断与鉴别诊断	(256)	一、与移植肾排斥反应的相关 分子	(285)
七、治疗与预后	(261)	二、急性排斥肾损伤的分子机制	(285)
第四节 慢性排斥反应	(262)	三、多肽类生长因子与移植肾排 斥反应	(289)
一、概 述	(262)	四、补体蛋白表达与移植肾排斥 反应	(290)
二、发病机制	(262)	五、细胞黏附分子与移植肾排斥 反应	(291)
三、病理组织学改变	(263)	六、缺血/再灌注与移植肾损伤	(292)
四、慢性排斥反应的免疫学监测	(264)	七、细胞凋亡相关基因在移植肾 中的表达	(293)
五、临床表现	(264)	八、C 反应蛋白与移植肾损伤	(294)
六、诊断与鉴别诊断	(264)	第三节 慢性移植肾功能损伤的 分子病理	(295)
七、治疗与预后	(264)	一、移植肾慢性排斥的分子机制	(295)
第 10 章 移植肾损伤的病理组织学	(267)	二、移植肾肾病的分子机制	(297)
第一节 移植肾功能损伤的相关 病理学因素	(267)	第 12 章 穿孔素-颗粒酶与移植肾 排斥反应	(303)
一、免疫排斥介导的移植肾损伤	(267)	第一节 穿孔素的分子结构与 生物学特性	(303)
二、非免疫因素与移植肾功能 损伤	(270)	第二节 颗粒酶的分子结构与 生物学特性	(303)
第二节 移植肾免疫损伤的病理 组织学特点	(271)	第三节 穿孔素-颗粒酶与移植肾 排斥反应	(304)
一、同种异体组织免疫排斥原理	(272)		
二、肾移植排斥反应与病理组织 学改变	(272)		
第三节 非免疫性因素对移植肾 损伤的病理改变	(277)		
一、移植肾感染	(277)		
二、免疫抑制剂性肾损害	(277)		
第四节 移植肾组织活检的意义与			

第四节 颗粒酶 B 及穿孔素基因 特异性竞争 DNA 模板的 构建与获取方法..... (305)	第 14 章 一氧化氮与移植肾损伤 ... (325)
一、模板的构建与获取方法 (305)	第一节 一氧化氮的生物调节作用 (325)
二、pGEM4-颗粒酶 B 及 pGEM4- 穿孔素质粒的酶切与片段分 离 (305)	第二节 一氧化氮与细胞免疫作用 (326)
三、连接 (306)	第三节 一氧化氮对肾脏的生理 调节作用..... (326)
四、转化 (306)	一、一氧化氮对肾血流动力学的 影响 (326)
五、重组克隆的筛选 (306)	二、一氧化氮对球管反馈的调节 (326)
六、质粒的扩增及大量提取 (306)	三、一氧化氮对肾素分泌的调节 (327)
七、结果 (307)	四、一氧化氮对水钠排泄的影响 (327)
第五节 穿孔素和颗粒酶的临床 应用前景..... (308)	五、决定盐加压效应的敏感性 (327)
第 13 章 黏附分子与移植肾免疫 排斥反应 (314)	六、对系膜细胞的作用 (327)
第一节 概 述..... (314)	第四节 一氧化氮与移植肾排斥 反应..... (327)
第二节 肾移植排斥反应的相关 黏附分子..... (314)	一、一氧化氮与急性排斥反应 ... (327)
一、选择素家族 (314)	二、一氧化氮与慢性排斥反应 ... (328)
二、整合素家族 (316)	第五节 一氧化氮与合成酶..... (329)
三、免疫球蛋白超家族 (318)	第六节 一氧化氮合成酶与肾移植 排斥反应..... (330)
四、钙黏蛋白 (319)	一、ecNOS 与肾移植排斥反应 (330)
五、CD44 分子 (319)	二、iNOS 与肾移植排斥反应 ... (331)
第三节 黏附分子与肾移植排斥 (320)	三、ncNOS 与肾移植排斥反应 (332)
一、黏附分子与淋巴细胞的迁移 (320)	
二、黏附分子与淋巴细胞激活 ... (322)	
三、黏附分子与免疫效应细胞 协同作用 (323)	

第四篇 肾移植抗排斥反应的研究

第 15 章 移植排斥理论与移植耐受 (337)	二、双向移植排斥理论 (340)
第一节 概 述..... (337)	第三节 免疫耐受与器官移植排斥 (342)
第二节 移植排斥的理论..... (338)	一、免疫耐受研究的历史 (343)
一、单向移植排斥理论 (339)	二、自身耐受的机制 (344)