

肾脏移植

上海市“肾脏移植”翻译小组

上海人民出版社

3.2

292

肾 脏 移 植

上海市“肾脏移植”翻译小组

金宁恬 沈家立 程一雄 熊汝成 审校

上海人民出版社

LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Théorie et Pratique

Jean Hamburger

Jean Crosnier

Jean Dormont

Jean-François Bach

Flammarion Médecine-Sciences

Paris 1971

肾脏移植

上海市“肾脏移植”翻译小组

上海人民出版社出版

(上海绍兴路5号)

新华书店上海发行所发行 上海中华印刷厂印刷

开本 850×1156 1/32 印张 10.5 字数 269,000

1974年12月第1版 1974年12月第1次印刷

印数 1—26,000

统一书号: 14171·155 定价: 0.79元

前 言

随着医学科学的发展，近年来器官移植的研究也有了迅速进步，特别是肾脏移植的研究在外科学技术、免疫学以及人工肾等方面的有利条件下，已经比较广泛地进入临床应用阶段，从而为两侧肾脏严重损害的患者，尤其是对慢性肾功能衰竭的病人提供了重新恢复健康的可能性。目前，同卵双生子之间的肾移植获得成功已经没有什么大问题，其他活体供肾的肾移植成功率也有较大的提高。近来正在对尸体供肾的肾移植进行研究并已取得一定效果。

在我国，1963年在党的领导下取得了断肢再植的成功，这对肾移植的研究起了很大的推动作用。全国各地区的医院与研究单位纷纷开展了肾移植的动物实验工作。通过无产阶级文化大革命，在毛主席革命卫生路线指引下，北京、广州、上海等地的医务工作者在实验研究的基础上，对人体肾移植也作了严肃认真的尝试。

在党的十大精神的鼓舞下，我们发挥了集体力量，共同努力，翻译了这本《肾脏移植》，希望通过本书的翻译，介绍一些肾移植的技术资料，供肾移植工作者的参考。

本书是根据 Jean Hamburger, Jean Crosnier, Jean Dormont 与 Jean-François Bach 所著《肾脏移植的理论与临床应用》一书的 1972 年英文版 (The Williams and Wilkins Company, Baltimore) 译成的。该书内容比较丰富，也比较全面，可以作为肾移植的临床与研究工作者的参考，但读者在参阅本书时，必须根据“洋为中用”、“排泄其糟粕，吸收其精华”的精神批判地吸收。

参加本书翻译工作的有上海市华山、中山、瑞金、新华、市一、市三、市六、静安区中心、曙光等医院以及南通医学院附属医院泌尿外科的同志们。在整个翻译过程中，程一雄、熊汝成、沈家立、李效忠、任关仁等同志对文稿进行了多次的审校。

为了尽量保持原著精神,译文基本上以直译为主,在直译有困难时,个别段落也有用意译的。参考文献仍按原文附于各章之后。名词索引亦予译出附于书后。

由于时间比较仓促,全文虽经反复审校,加以我们对免疫学方面的专业知识有限,因此可能有许多译文不当或错误之处,尚希读者予以指正。

金 宁 恬 1973年10月

原著者序

当我们看到不少年轻男女尽管他们身体的其余部分是完全正常的,但由于疾病损坏了他们的肾脏而死去时,这对肾脏病学者是一个时刻要解决的问题。并且也引起肾脏病学者们的迫切愿望想用肾脏移植来挽救这些年轻人的生命,但20年来,这一良好意愿不过还是一种幻想而已。

问题不在于具体外科手术。外科操作技术早已由法国的 René Kiüss 与 Jean Vaysse, 美国的 David Hume 与 Joseph Murray 等外科医生加以计划确定。但是,众所周知,移植体不可避免地被辨认为异物而排斥,除了同卵双生子外,这种免疫学上的障碍几乎是难于克服的。1956年波士顿肾脏病学者 John Merrill 为首的小组首先在同卵双生子之间成功地完成了肾移植术。这说明外科技术是不成问题的。

在此4年前,1952年12月,一个16岁的青年木工 Marius R. 从脚手架上跌下来,使右肾破裂而被切除,但在手术后发现他的左肾是先天性缺乏,这样他就成为无肾者。当时,用人工肾反复透析方法还没有开展。但是我们在 Necker 医院曾经做过几年肾移植的实验性工作。因此是不是做肾移植的问题就落到了我们身上来了。孩子的母亲恳求我们试行把她的一只肾脏移植给她的儿子。在动物实验中,已经认识到遗传因子对移植耐受性起着重要的作用。但母子之间在免疫学上的亲和关系当时还知之不多。在我们发现他们具有相同的红细胞血型和相同的六个亚型时,终于决定了实行手术。

我们的犹豫是可以想象的,因为我们意识到听从家属的请求并不比同意移植可以少受些谴责,于是我们就同意了请求。即在1952年圣诞节晚上,由 Louis Michon, Nicolas Oeconomos 与

Jean Vaysse 等把母亲的左肾取下移植到她儿子的右髂窝内去。移植的肾脏立即起作用。在手术后的一周内我们抱着极大的成功希望。血中尿素降至正常，孩子的全身情况改善到可以起床活动的程度。但是到了第 22 天时肾功能突然停止，排斥反应开始了。这可能只是开始时一次移植危象（犹如我们以后所叙述的那样），如经过合理治疗本来可以挽回的，但是这方面的知识我们还一无所知。移植物耐受时间的长短，既没有一个共同特征，更无任何文献可查。不过我们肯定了这种假设，即人和动物一样，遗传因子对耐受性有利。我们还意识到在这样病例中，倘使受移植者的免疫反应得到某种程度的抑制，将获得无限地延长耐受时间的可能性。

在同年，1952 年，Frank Dixon 和他的同事们在《免疫学杂志》(Journal of Immunology) 上发表了应用 X 线使家兔免疫反应降低的论证。法国的放射学治疗专家们，诸如 Claude M. Lalanne, Maurice Tubiana 等在为某种恶性血液病治疗中，获得了全身照射技术方面的丰富经验。伦敦 W. J. Dempster 提示把这种方法试用于移植方面。然而动物实验的结果很不稳定。在 John P. Merrill 还没有决定性行动前，我们是不敢试用于人体的。

当 John 来巴黎进修免疫学方面问题时，我们很快就被他对生物和人类的好奇精神吸引住了。他坚信，对严重疾病要大胆治疗是一个责任心问题。一天在讨论关于人体肾移植那样新的和困难的伦理学问题时，他说：“你们的顾虑和犹豫态度，在我看来是错误的。由于你们没有勇气去做那种为增进我们的知识和创造新的疗法而使病人死去！”但在法国，认为除非治疗对病人本身有利，如果仅仅是为了医学上的发现，没有一种治疗会被接受的，这种想法事实上仍然是根深蒂固的。

早在 1959 年，John Merrill 在非同卵双生子之间已试过，先让受植者照射，再作肾移植。我们有一个晚期肾功能衰竭的病人，George S.，也是一个非同卵双生兄弟，他志愿供给一个肾脏。从波士顿病例的良好近期效果来判断，我们就消除了疑虑。于是我们

用钴放射治疗作免疫抑制，然后从 George S. 作了肾移植。虽然我们的病例于 1959 年即在手术后 4 个月有机会发表，而波士顿的病例直到 1960 年，始见之刊物。John Merrill 的首创精神，不仅在时间上是最早的，而且也是我们的病例取得成功的决定因素。

有人怀疑，这两例最初的成就，可能是由于非同卵双生子的某种偶然特点所致。大家知道 Owen 的工作，在动物实验中，双卵双生子在胚胎期就获得一种交互耐受性 (reciprocal tolerance)，是并不少见的。这样能形成“嵌合体”(“chimera”)。这种“嵌合体”由两种红细胞，即动物自己的红细胞和它的非同卵双生子的红细胞结合在一起。上述的两个病例中，很可能也存在类似情况。不过尚不清楚，这些发现还是偶然特征，或是一般器官移植问题的解决方向？

有许多理由，特别是没有发现任何血液嵌合体，以及双卵双生子中的一个从另一个所取的皮肤移植被排斥，我们得出的结论是，成功的真正原因是供者和受者间的密切遗传亲和关系。从这点出发，接着就需要选择供者与受者在免疫学上程度相似的方法。这是我们和波士顿组之间在方法上不同之处。后者全力去寻找免疫抑制的新方法，而我们则集中力量从免疫学上去选择供者。在我们方面，在 Jean Dausset 的合作下，他对我们的思路起了决定性的作用。

那时，Jean Dausset 也在属于 Jean Bernard 教授服务的一个医院的小组内。他以令人钦佩的智慧与毅力，确定了白细胞携带着各人不同的“同种抗原”(“isoantigens”)，从而试图以此提供一种可以用来比较供者和受者的免疫学特征的方法。关于这方面研究的显著发展，将在第 2 和第 3 章内叙述。我们初次在非同卵双生子之间作肾移植后，决定采用由 Jean Dausset 提出的技术来选择供者。了解到我们今天所做的工作，就会理所当然地想到第一个非双生子肾移植的成功 (1962 年 2 月 12 日由我们小组移植的病人在 8 年以后仍然健康地存活着)，要归功于这样的事实：当其他地方对供者选择的免疫学原则还有较大怀疑时，我们就用比较白

细胞抗原的方法来选择供者。

器官移植的发展异常迅速。1960年, Schwarts与 Dameshek证实了应用由 Burrough Wellcome 实验室的 Gertrude B. Elicon 所制备的免疫抑制药 6-巯基嘌呤族 (6-mercaptapurine series), 可以显著地延长移植的存活时间。波士顿 Merrill 实验室的英国外科医生 Roy Calne, 在狗的肾移植时, 应用这类药物获得成功。不少其他的中心进行了人的肾移植。在法国, 其中最早的有 Küss 与 Legrain 等, 同时 Traeger 与 Perrin 在 Lyon 成立了另一个重要的中心; 在美国, 除了波士顿的先驱们以外, 尚有 David Hume 在 Richmond; Starzl 在 Denver, Goodwin 在 Los Angeles 都成立了中心。抗淋巴细胞血清的发明者 Woodruff 在英国, Alexandre 在比利时, Priscilla Kincaid-Smith 在澳大利亚以及 Walsh 在爱尔兰, 也都建立了中心。世界上有更多的中心相继成立。于此同时, 在临床应用的鼓励下, 全世界的免疫学家们对肾移植方面的问题, 作出了重大贡献。由于 John Converse 与 Felix Rapaport 的努力, 1965年在纽约成立了国际移植学会 (International Transplantation Society), 目前会员有 34 个国家之多。目前人体肾移植数已远远超过 5,000 例。

肾移植已经到了十字路口。已从探索的实验阶段, 进入常规治疗阶段。但还有许多问题有待解决。选择活体供者的方法虽已明确建立, 但对尸体脏器供者的选择方法尚未解决。现行的免疫抑制方法尚有不少缺点; 检查观察移植病人仍然依靠临床征象和生化资料, 而不是根据免疫情况的研究, 而后者经过分析, 却是指导治疗的唯一真实标准。

分析移植病人的免疫情况在过去是不可能的, 因为我们对排斥反应的机理知识过于贫乏, 而现在不同了。本书的主要目的之一是希望, 从我们对宿主 (host) 和移植体 (graft) 的反应的现有知识, 特别是在体外复制出各种不同程度的免疫反应的各个阶段的模型中, 发展出一系列使临床医师可以随时对免疫情况作出估价的临床试验。迄今为止, 我们只能在损害已形成后方发觉排

斥。将来我们将能及时发现免疫变化，以便防止损害。器官移植的这种重大进展，只有在把基础移植免疫学与临床移植实践之间通常存在的人工障碍彻底消除后才能实现。没有对所有问题——从免疫实验室到手术室——的充分理解，移植是不行的。这是为什么本书有必要同时考虑到理论与实际的方面。

在人体实验中，把这两种非凡的大胆探索分开，总是遗憾的；一种是可使医学水平改观的治疗方面的大胆探索；另一种是可使我们改变对于个性的概念的方面的大胆探索，后者是通过发现那个复杂而奇妙的系统的秘密来完成的。这个系统经常使我们自体不偏离我们的生物原始性(biologic originality)。

Jean Hamburger

Jean Crosnier

Jean Dormont

Jean-François Bach

(金宁恬 译 周永昌 校)

目 录

第一章 移植免疫学	1
一、术语	1
二、对同种移植体的免疫反应	2
三、免疫活性细胞	2
(一) 有些淋巴细胞能与抗原起强烈反应, 其他淋巴细胞则反应轻微或无反应(除非靠前者的帮助).....	3
1. 胸腺依赖.....	4
2. 有些淋巴细胞短期生存, 而另一些则长期生存.....	5
(二) 只有极少数的淋巴细胞能与任何一种抗原起反应.....	5
四、同种移植后的免疫反应演变	7
(一) 抗原的认辨.....	7
(二) 淋巴细胞的活化.....	10
(三) 有效细胞的增殖.....	13
(四) 致敏细胞对靶细胞的作用.....	13
1. 对靶细胞抗原敏感的淋巴细胞的毒性作用.....	13
2. 细胞免疫转移现象和其他介质.....	14
3. 细胞移动的抑制.....	15
五、体液抗体在同种移植排斥反应中的作用	16
(一) 实验证据.....	16
1. 循环抗体的损害作用.....	17
2. 循环抗体的保护作用.....	18
(二) 人体肾移植的研究资料.....	18
1. 预先形成的体液抗体与超急性排斥反应.....	18
2. 循环抗体与同种移植的慢性排斥反应.....	18
第二章 移植体抗原	24
一、组织相容性抗原概念的起源	24

二、第一个人体组织相容性抗原的发现	26
三、HL-A 表现型和遗传型的叙述	27
四、HL-A 抗原的结构	30
五、HL-A 抗原的定位	31
六、其他组织相容性抗原：它们在生物学上的意义	33
七、在移植体上残留的白细胞作为抗原的来源问题	33
八、所谓组织相容性抗原是否为移植体排斥反应有关的 唯一抗原?	34
第 三 章 供者的免疫学选择	37
一、白细胞组织相容性抗原的血清学测定	37
二、单型定型	44
三、同胞兄弟间的移植优于双亲供者：根据亲属关系计 算相容性的概率	46
四、混合淋巴细胞培养 MLC	47
(一) 双相或单相混合淋巴细胞培养	48
(二) 试验结果的读数和表示法	49
(三) MLC 试验在选择供者的价值	50
五、选择供者的其他免疫学方法	51
(一) 红细胞血型	51
(二) Lp 脂蛋白系统	51
(三) 其他方法	51
(四) 与供者细胞相对抗的受者循环抗体的探索	52
第 四 章 选择供者和受者的其他因素	56
一、选择供者的非免疫因素	56
(一) 活体供者	56
1. 活体供者的年龄范围	56
2. 供者全身健康的评定	57
3. 供者的肾脏研究	57
4. 供者的心理估计	57
5. 关于同卵双生子供者，亲属供者（同卵双生子除 外）和非亲属供者的若干特殊问题	57
(1) 同卵双生子供者	57

(2) 亲属供者·····	58
(3) 非亲属活体供者·····	58
(二) 尸体肾·····	58
1. 供者年龄范围·····	58
2. 引起死亡的疾病性质·····	59
3. 死亡情况; 死亡的确定·····	59
4. 尸体肾移植的组织·····	59
二、肾移植手术的适应证和禁忌证·····	60
(一) 慢性肾脏疾患肾移植手术时机的选择·····	60
(二) 病人年龄·····	61
1. 高龄的范围·····	61
2. 低龄的范围·····	61
(三) 受者的疾病·····	62
1. 肾小球肾炎·····	62
2. 肾盂肾炎和尿路病变·····	62
(四) 与肾功能衰竭有关的疾病·····	63
1. 全身性疾病·····	63
2. 免疫抑制药物和类固醇治疗引起的恶化情况·····	64
3. 癌肿·····	64
第五章 肾脏保存·····	68
一、器官保存的基础·····	68
(一) 原则·····	68
(二) 肾脏保存的应用·····	69
1. 降低或消除肾脏代谢的方法·····	69
(1) 降温·····	69
① 表面降温不用灌注·····	69
② 表面冷却和短暂初期冷液灌注并用·····	69
③ 降温和高压并用·····	70
(2) 低温保存·····	71
(3) 代谢抑制剂·····	71
2. 人工供给肾脏养料的方法·····	71
(1) 离体灌注·····	71
① 肾灌注技术·····	71
② 灌注液的选择·····	72

(2) 保存肾脏活力的试验·····	73
(3) 以中间宿主作活体外灌注·····	74
(4) 人工心室辅助机作灌注·····	74
(5) 原位灌注·····	75
二、人体肾脏移植的实际应用·····	75
(一) 活体供者·····	75
(二) 尸体肾·····	75
1. 预防肾脏摘出前的损害·····	75
2. 短期保存和运输·····	76
3. 长期保存·····	76
第六章 化学免疫抑制药物 ·····	81
一、硫唑嘌呤·····	82
(一) 化学结构·····	82
(二) 硫唑嘌呤的免疫抑制作用·····	82
(三) 硫唑嘌呤对肾脏移植体的作用·····	83
(四) 硫唑嘌呤的代谢·····	84
1. 硫唑嘌呤的吸收·····	84
2. 硫唑嘌呤转化为6-巯基嘌呤·····	85
3. 在体内活性衍化物的产生·····	85
4. 硫唑嘌呤及其活性代谢产物的退化分解·····	86
5. 硫唑嘌呤的排泄·····	87
(五) 硫唑嘌呤的剂量·····	89
1. 正常人的硫唑嘌呤剂量·····	89
(1) 基本资料·····	89
(2) 耐受性差异的解释和检查·····	89
(3) 实际应用·····	90
2. 肾功能不全病人的硫唑嘌呤剂量·····	90
(1) 基本资料·····	90
(2) 实际应用·····	91
3. 肝功能不全病人的硫唑嘌呤用量·····	91
(1) 基本资料·····	91
(2) 实际应用·····	91
(六) 硫唑嘌呤治疗的并发症·····	92

1. 感染性和病毒性并发症	92
2. 肝炎	92
3. 骨髓发育不全	92
4. 恶性疾患	92
二、皮质类固醇类药物	93
(一) 皮质类固醇类药物对延迟过敏性和移植物的作用	93
(二) 肾脏移植时类固醇治疗的特殊适应证	93
(三) 类固醇的代谢	93
(四) 类固醇的选择和剂量	94
(五) 类固醇治疗的副作用	95
三、其他药物	95
(一) 环磷酰胺	95
(二) 甲基胍	95
(三) 其他药物	96
四、免疫抑制药物对同种移植体的作用方式	96
(一) 硫唑嘌呤及其它抗代谢药物的作用方式	97
1. 最初的学说	97
2. 第二个学说	98
3. 第三个学说	98
4. 第四个学说	99
(二) 烷化剂的作用方式	99
(三) 皮质类固醇类药物的作用方式	99
第七章 抗淋巴细胞血清	105
一、抗淋巴细胞血清的制备	105
(一) 制备血清动物的选择	105
(二) 抗原	106
1. 淋巴样细胞的来源	106
2. 活细胞或死细胞; 整个细胞或细胞的一部分	107
(三) 免疫的方法	107
1. 佐剂的应用	107
2. 免疫注射的时间和时期	107
(四) 吸附法	108
(五) 分离提纯	108

二、抗淋巴细胞血清对移植体的影响	110
(一) 作用于移植体的一般特征	110
1. 抗淋巴细胞血清的剂量所起的作用	110
2. 效能	110
3. 与其他免疫抑制剂合用	111
4. 免疫耐受状态的产生	111
5. 对移植免疫性的选择性作用	111
(二) 动物实验结果	112
(三) 人体移植的结果	112
三、毒性和副作用	115
(一) 局部和全身体征	115
(二) 对血小板的作用	116
(三) 对马血清蛋白的致敏性	118
(四) 对肾脏的毒性	119
(五) 恶性肿瘤的发生	120
四、活性测定	121
(一) 活体试验	121
(二) 体外试验	122
五、作用方式	124
(一) 抗淋巴细胞血清的靶细胞	124
(二) 抗淋巴细胞血清作用于淋巴细胞的部位	125
(三) 细胞水平的免疫抑制原理	125
第八章 非特异性免疫抑制的其他方法	138
一、放射线全身照射	138
二、血液照射	139
三、局部照射	140
四、胸导管引流	140
五、胸腺切除	140
六、脾切除	140
七、甲种球蛋白和核糖核酸酶	141
八、其他物质	142
第九章 特殊耐受性的研究	145
一、免疫的耐受性	145

(一) 出生前后免疫学的耐受性·····	146
(二) 成年期获得的免疫耐受性·····	146
1. 抗原剂量的作用: 耐受性的双重界限·····	146
2. 抗原物理性状的作用·····	147
3. 同时应用免疫抑制剂治疗的作用·····	147
4. 免疫耐受性的原理·····	147
5. 试用在同种移植术·····	149
二、促进作用·····	150
(一) 促进作用和肾脏移植·····	151
三、免疫耐受性和促进作用之间的分界线·····	152
四、适应现象·····	153
第十章 病人的术前准备和术后处理·····	157
一、尿毒症病人的手术前准备·····	157
二、消毒措施·····	157
三、关于受者自体肾脏的处理·····	158
四、免疫抑制治疗·····	158
(一) 硫唑嘌呤·····	159
(二) 抗淋巴细胞球蛋白·····	160
(三) 类固醇类药物·····	161
五、肾移植术后病人的观察·····	161
(一) 移植肾的观察和各种临床检查·····	161
(二) 免疫学方面检查·····	163
1. 关于免疫活性细胞致敏的研究·····	163
(1) 循环血液中淋巴细胞与氘胸腺嘧啶核甙结合的测定·····	163
(2) 其他方法·····	164
2. 特异性细胞致敏作用的鉴定·····	164
3. 循环抗体的测定·····	165
4. 血浆中补体活力的测定·····	165
5. 肾活组织检查中的抗体沉淀物·····	166
第十一章 人体肾脏移植的效果·····	169
一、总的效果·····	169
(一) 效果表示法·····	169
(二) 全世界的效果·····	170