

肾移植国外资料综述



上海市医学科学情报站

一九七四年十一月

487079

36

21

目 录

肾移植近展(国外资料综述)..... (1~22)

上海第一医学院华山医院泌尿科 沈家立、赵伟鹏、陈炳龙, 内科 诸君龙

- 一、与同种肾移植有关的免疫学.....(1)
 - (一) 免疫活性细胞.....(1)
 - (二) 与同种移植有关的抗原.....(2)
 - (三) 同种移植后免疫反应的演变.....(3)
 - (四) 体液抗体在同种移植排斥反应中的作用.....(5)
 - (五) 同种移植器官的特异耐受性.....(6)
- 二、受者与供者的选择与组织相容性试验.....(7)
 - (一) 病例的选择.....(7)
 - (二) 供者的选择.....(8)
 - (三) 受者与供者的组织相容性试验.....(9)
- 三、肾移植术.....(11)
 - (一) 术前准备.....(11)
 - (二) 尸体肾的保存.....(11)
 - (三) 肾脏移植的手术方法.....(12)
 - 1. 供者的取肾手术.....(12)
 - 2. 肾移植的手术方法.....(14)
- 四、同种肾移植后的并发症及其预防和处理.....(14)
 - (一) 同种肾移植后的排斥反应.....(14)
 - 1. A、B、O血型不相容引起的排斥反应.....(15)
 - 2. 超急性排斥反应.....(15)
 - 3. 急性排斥反应.....(15)
 - 4. 慢性排斥反应.....(16)
 - (二) 免疫抑制药物的分类、作用特性和应用.....(17)
 - 1. 免疫抑制药物的临床分类和主要作用.....(17)
 - 2. 免疫抑制药物的作用特性.....(18)
 - 3. 肾移植中免疫抑制药物的具体应用.....(19)
 - (三) 肾脏移植并发症的分析及其处理.....(19)
 - 1. 肾移植前在准备期的并发症.....(19)
 - 2. 肾移植后的外科并发症.....(19)
 - 3. 尸体肾移植术的并发症.....(20)
 - 4. 其它并发症.....(21)

(四) 术后并发症的主要原因及其预防.....	(21)
1. 术后并发症的主要原因.....	(21)
2. 并发症的预防.....	(22)
肾移植供肾保藏方法近展(国外资料综述).....	(23~31)
上海第二医学院附属第三人民医院泌尿科江鱼 姚德鸿	
一、单次低温液灌注保藏.....	(23)
二、连续低温液灌注保藏.....	(25)
三、单次和连续低温液灌注保藏方法的比较.....	(27)
四、低温液灌注保藏时影响肾功能的因素.....	(28)

肾移植近展

(国外资料综述)

肾移植是现代医学上的一个重要课题。六十年代以来,由于免疫抑制措施的不断发展和组织相容性试验和供肾保存方法的逐步提高,同种肾移植和透析疗法相配合,已成为肾功能衰竭患者的一种重要治疗方法。同种移植在临床上的成功,是近代医学上的一个重大突破。但是目前尚有很多问题,如免疫反应的控制,供肾的长时间保存方法等,均有待不断研究改进。近年来国内在肾移植的动物实验及临床工作正在开展,我们为了配合这一工作开展的需要,复习了一些有关资料,初步作一综合性介绍。

一 与同种肾移植有关的免疫学

自体移植并不存在免疫问题,同种异体移植(简称同种移植)或异种移植就会在移植体与受者之间引起一系列的免疫对抗,最后导致移植体的被排斥。这些免疫对抗反应的主要参与者为移植体的抗原和受者的免疫活性细胞。

比较高级的动物组织都具有辨认移植体是否为“异己”的能力。世界上除了同卵双生子之外没有二个人的抗原结构是完全相同的。一个人的细胞就是依据这些抗原结构的不同而与他人的细胞存在差异。这些抗原结构只有个体的特异性,没有组织或器官的特异性。免疫活性细胞能辨认移植体抗原结构是否是“异己”组织。

(一) 免疫活性细胞

淋巴细胞是主要的免疫活性细胞,它具有感受信息和探索异己组织抗原结构的能力。当外来组织被辨认之后,它是攻击异体的主要细胞,也是引起移植体排斥的主要细胞。

在淋巴细胞中具有这种活跃免疫能力的只是少数。它们主要存在于周围血液循环及淋巴管中,而在脾脏、淋巴结、骨髓等处的淋巴细胞,都没有或仅有很弱的免疫能力。免疫活性细胞(能与抗原起反应的细胞)与非免疫活性细胞(不能与抗原起反应或反应很弱者)在性能上的不同,是由于前者受过胸腺的作用而后者没有。所以,这些免疫活性淋巴细胞也称为胸腺依赖淋巴细胞(又称为T细胞),它的外形较小,生存期较长,可达数月或数年。

临床上,先天性胸腺不发育的儿童无免疫能力,但曾经胸腺切除的病例其免疫力并不明显降低,因而对同种移植体的排斥反应亦未见减轻。这个问题,目前还不很清楚,可能是在胸腺切除前已有很多淋巴细胞获得了免疫能力。

按照细胞株学说,免疫活性细胞包括大量不同的细胞株,每株细胞是从某一细胞增殖而来的细胞家族。各株细胞表面具有不同的抗体样受体,它能与某种特殊的抗原决定簇(antigen determinant)发生免疫反应,因此就使该细胞能辨认不同的抗原结构而识别异己组织。

(二) 与同种移植有关的抗原

一个人(或动物)的各种组织,都具有相同的诱发移植体排斥的抗原。这些只有个体特异性而没有器官或组织特异性的抗原,称为组织相容性抗原。一个组织相容性抗原可以在没有这一种抗原的人(动物)体内诱发抗体的形成。抗原的强度有高有低。在某一抗原存在于供者而不存在于受者时所起的排斥反应的强弱依抗原的不同而有差别。通过国际间的协作,对于主要的人体组织相容性抗原系统进行了详细的分析研究,这个系统在国际上称为人体白细胞 A 系统(简称 HL-A 系统)。

目前国际所公认的 HL-A 抗原共有 11 个,分成二个分组: LA 分组及 4 分组。LA 分组有 6 个抗原,4 分组有 5 个抗原,分别位于一对染色体的 HL-A 座位。此外,在 LA 分组至少还有 5 个、在 4 分组另外还有 10 个抗原尚未正式命名。

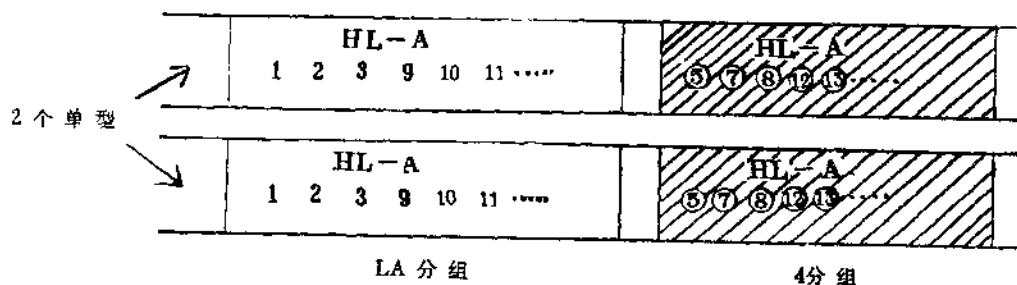
11 个国际公认的 HL-A 抗原的分布

LA 分组	4 分组
HL-A 1	HL-A 5
HL-A 2	HL-A 7
HL-A 3	HL-A 8
HL-A 9	HL-A 12
HL-A 10	HL-A 13
HL-A 11	

一个人细胞内的抗原至多不超过 4 个,最少不会少于 2 个;每分组不超过 2 个。LA 分组的一个抗原可与 4 分组的任何一个抗原结合在一个单型上。每个父亲或母亲的配子(精子或卵)提供给子女 2 个抗原,分别为 2 个等位基因(Allele)或 1 个单型(Haplotype)所决定。每分组中提供一个等位基因。

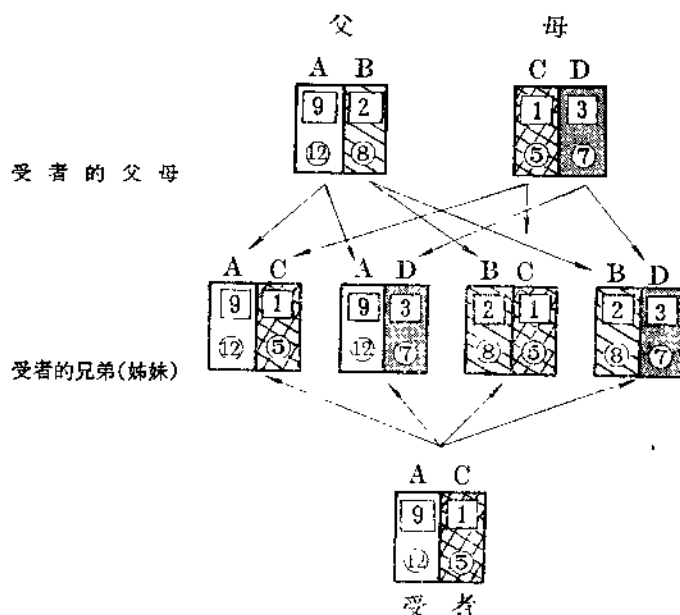
假如一个人及其某些家庭成员的 4 个 HL-A 抗原已被鉴定,则我们就可以追溯其遗传传递的型式。例如,假设一个人具有抗原 1、5、9 和 12,其母亲具有 1、5、3 和 7,其父亲 9、12、2 和 8,那就可以推断他们单型的排列。母方的单型在 LA 分组上携带抗原 1 及 4 分组上抗原 5,而父方的单型在 LA 分组上携带抗原 9 及 4 分组上抗原 12。

HL-A 遗传型



父母与子女之间常有一个相同的单型,或 4 个 HL-A 抗原中的 2 个是相同的,由于抗原可能联合的数目非常多,所以另外 2 个常是不同的,因此在父母与子女之间单型方面常是半同一的。

HL-A 表现型



假如我们将二个同一父母的子女间作比较，有四分之一的机会他们的父系和母系单型完全相同（HL-A 单型上的同一），四分之二的机会他们的二个单型中有一个相同（HL-A 半同一），以及有四分之一的机会他们的二个单型都不同（HL-A 不同）。

HL-A 抗原是人体主要的组织相容性抗原，但我们有理由认为尚有 HL-B 以及其他座位。HL-A 抗原的分布在不同种族中是有差别的。如在日本人中几乎找不到 HL-A1 抗原，HL-A3, 7 及 8 也较少，但 HL-A5 及 9 较其他种族为多。

现在已有证据支持体内各种组织的抗原结构亦有不同，例如在同一人的体内，有些抗原存在于肾脏而不存在于淋巴细胞，另外一些存在于淋巴细胞而不存在于肾脏。

（三）同种移植后免疫反应的演变

同种移植后免疫反应的演变，包括从辨认移植体所带组织相容性抗原至排斥反应的开始，经过一系列的演变阶段。

1. 移植体抗原的辨认：辨认移植体抗原的第一步是受者循环中的免疫活性细胞与带有 HL-A 抗原的移植体细胞表面相接触。此时，有些小淋巴细胞能直接辨认 HL-A 抗原，这可能与其表面某些地方具有类似抗体结构的受体有关。这些“受体”在辨认抗原的特异性方面与抗体相似，其主要结构是一种免疫球蛋白，但它不属于任何一种已知的免疫球蛋白，因此称为免疫球蛋白 X (Ig X)。在移植体上带有 HL-A 抗原的主要部位有二：移植体上残留的供者白细胞及移植体的血管内皮。

这种辨认抗原现象的一种体外模型，可由玫瑰花簇形成所提供。在免疫学上，应用获得性免疫细胞粘附现象作为测定移植后受者免疫力的方法。当 B 种动物的红细胞免疫 A 种动物后，A 种动物的淋巴细胞遇 B 种动物的红细胞时就能粘附许多 B 种动物的红细胞在其表面形成玫瑰花簇 (Rosette) 现象。未被免疫过的动物也可形成类似的玫瑰花簇，但其数量少得

多。形成玫瑰花簇现象的也是小淋巴细胞。这种测定受者免疫力的体外模型是利用了异种反应，提供淋巴细胞与红细胞的是两种不同的动物；而在同种移植中受者与供者是同种动物，理想的辨认同种抗原的实验模型至今尚未找到。

2. 淋巴细胞的激化：受者淋巴细胞的激化是免疫反应演变的第二步。通过体外淋巴细胞培养的实验模型及入体同种移植后的肾脏输出淋巴管插管后的观察，证实淋巴细胞在移植后第5天起开始转化成大的嗜派洛宁兰的（Pyroninophilic）淋巴母细胞，具有丰富的嗜碱性胞浆，并有许多有丝分裂现象；与氚胸腺嘧啶核苷（tritiated thymidine）的结合数量显著增加，这表示其脱氧核糖核酸（DNA）的合成量也明显增多。实验证明淋巴细胞的激化只有少数对抗原有特异反应的免疫活性细胞参与，如果在抗原作用下，几天后即出现数目很多的转化淋巴细胞，这并非由于激化了大量淋巴细胞的缘故，而是由于少数转化细胞的快速增殖的结果。

3. 淋巴细胞的增殖：在抗原的刺激下，这些致敏的淋巴细胞开始增殖。增殖的速度很快，6~12小时就增殖一次，这种细胞具有抗击带有抗原的细胞（移植体细胞）的特异能力。

4. 致敏淋巴细胞对移植体的作用：被移植体抗原所致敏的淋巴细胞经过增殖后，就开始对移植体进行攻击。有数种不同的攻击形式，这里介绍三种形式：

（1）细胞毒性作用：致敏的淋巴细胞能分泌淋巴毒素，破坏移植体细胞，而本身的活力并不受到影响。这种对移植体细胞的毒性作用是完全特异性的，而且并不需要补体的参与。在体外，可通过供者与受者的混合淋巴细胞培养的实验反映同种移植的排斥现象。

淋巴细胞也可不必预先接触特异性抗原就能对同种移植细胞发生细胞毒性作用，例如淋巴细胞可被非特异性方法（如植物血凝集素等）所激化；所有这些细胞毒性作用必须有淋巴细胞与移植体细胞的直接接触。

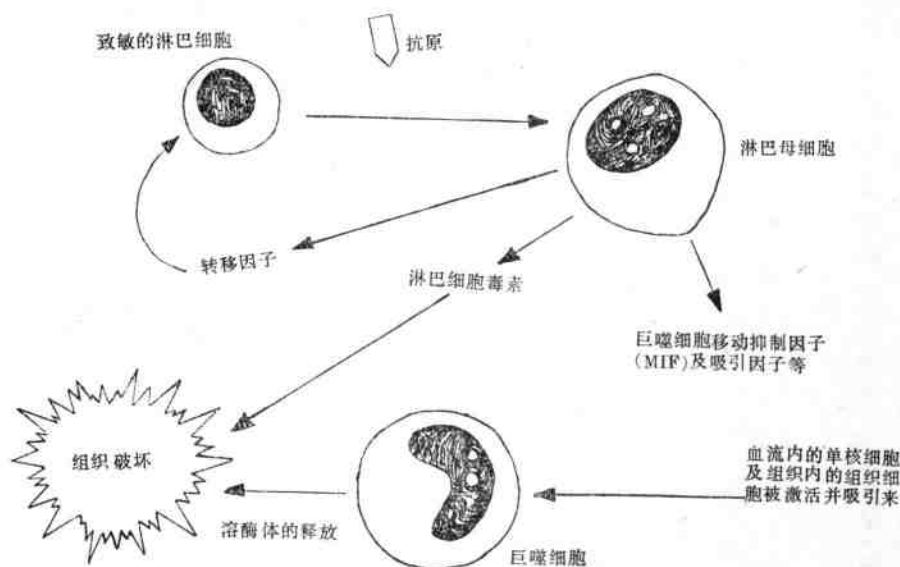
（2）淋巴细胞致敏的转移：细胞免疫可以用接种致敏的淋巴细胞（不是通过接种血清）自一个个体转移至另一个体。在体外如同体内一样，对某一抗原敏感的淋巴细胞可以将这种特异的敏感性转移至其他淋巴细胞。也可以用各种不同的物理化学方法自致敏的淋巴细胞中提取“转移因子”。若将抗原放入培养基中，也能诱使致敏的淋巴细胞释放转移因子，这种转移因子具有与体内相同的转移特异的激敏性能力。

（3）细胞移动的抑制：淋巴细胞置入毛细管内后有自管口移动至管外的倾向。但如果淋巴细胞先经某种抗原致敏，并在培养基内加入此种相应抗原，这一移动现象就被抑制。与相应抗原共同培育的致敏的淋巴细胞会释放出一种或数种移动抑制因子（简称 MIF）。这种移动抑制因子的释放也可由组织相容性抗原刺激产生。MIF 对抗原是有特异性的，但如果在培养基内有相应抗原存在，它尚能抑制没有致敏过的其他细胞及巨噬细胞的移动。在此情况下，其抑制作用仅是中度或微弱的。这一现象在体内相当重要，因它能抑制未经特异免疫的单核细胞的活动使之在移植体上积聚起来。

细胞移动抑制试验现在已在临床上应用。方法是将受者周围血循环中分离出的淋巴细胞与移植体抗原接触，观察其移动抑制现象，作为同种移植后，估计受者免疫状态的方法之一。

此外致敏的淋巴细胞尚能释放出巨噬细胞吸引因子及使上皮细胞转化为纤维细胞的因子等。这些因子造成了大量吞噬细胞对移植肾的浸润，并破坏溶酶体（Lysosome）的包膜，使溶酶体释出，最后促使移植肾的功能丧失与破坏。以上所描写的是典型的细胞免疫反应的过程。

移植肾的早期损害都表现为肾缺血。这可能是因为最早期的排斥反应首先发生在血管，造成血管内皮肿胀所致。



细胞免疫示意图

(四) 体液抗体(即循环抗体)在同种移植排斥反应中的作用

关于移植免疫学的论述，除细胞免疫外，还有体液免疫。在施行同种移植受者的血液中使用一般方法并不能找到体液抗体。经进一步的研究，发现在同种移植受者体内体液抗体几乎都很快地同移植体结合与反应，余留在血液循环内的抗体只是极少量，很难用一般方法检查出来；在取出了被排斥反应破坏的移植体后就很容易找到。用特别灵敏的方法，当移植体还在体内时也能检出这些抗体。依据大量的研究资料，现在看来体液抗体不但能与移植体抗原相对抗，而且在排斥反应中起着重要作用。HL-A 系统的组织相容性抗原能诱发骨髓起源的淋巴细胞(又称 B 细胞，处于脾脏、淋巴结等周围淋巴器官中，未受过胸腺作用)，产生体液抗体，并且对某一个体的 HL-A 抗原的定型方法，就是取决于试验时所用的含相应抗体的标准抗血清。越来越多的资料表明，在同种肾移植的研究中忽视了体液抗体的作用是错误的。

用许多血清学方法可以证明，在排斥反应发生时动物体内就出现体液抗体，一般在移植术后 5~6 天就可检出。体液抗体对移植体可以发生二种作用：损害作用和保护作用。

1. 体液抗体的损害作用：在动物实验中如先以一只肾脏移植于狗，一个时期后取出，以后再从同一供者取另一只肾脏移植于此狗，则就可发生加速的或称“第二次”式的排斥反应。此反应即使在第二次移植前，先对受肾狗作全身放射以抑制其细胞免疫能力后也仍然会产生。这些预先致敏的现象，也可由于接触与组织相容性抗原交叉反应的抗原而引起，例如先被 A 型链球菌致敏后就增加了狗的同种肾移植的失败百分率。

不同种类的同种移植体对体液因子的敏感性有很大的差异，其中以淋巴组织移植体的敏感性为最大，最易被破坏，而皮肤移植体的敏感性要小得多。

2. 体液抗体的保护作用：“免疫促进”这一名称是指移植体诱发的体液抗体对此移植体生存所起的保护作用。由于这些具有免疫促进作用的抗体与引起病理损害的抗体是混合在一起的，因此很难在实验室肾移植中搞清这些体液因子的确切作用。免疫促进作用不但对搞清受者与移植体之间的反应甚为重要，而且可能是将来处理接受同种器官移植时的一种方法。

(五) 同种移植器官的特异耐受性

关于同种移植器官的特异耐受性，目前纯粹是理论性的，还不能应用于临床实践。对于器官移植的最后解决办法将落实在如何为移植器官创造特异的耐受性，使抗原永远不会引起特异的免疫反应。

下面介绍三种特异的耐受性：

1. 免疫耐受性 (Immunologic Tolerance)：免疫耐受性与免疫麻痹性是两个同义词，即用抗原处理后，在一个特异范围内免疫反应有不同程度的减轻。免疫耐受性产生的原理是由于淋巴细胞对某一特殊抗原的反应能力的抑制。免疫耐受性可分为出生时诱发的和在成年期获得的二类。

(1) 在出生时诱发的免疫耐受性：在出生前后将一抗原注入一动物，则以后这动物对此抗原不会再发生反应。如将同种细胞注入一动物，则以后这动物对取自供细胞动物的皮肤不会发生排斥反应。

(2) 成年期获得的耐受性：动物实验很难产生耐受性，除非应用已明确的纯净的抗原。应用同一种抗原，剂量的不同或抗原的物理状态的不同（溶液或沉淀）可产生不同的结果（免疫性或耐受性）。抗原注入途径的不同也可产生相反的结果。抗原与某些免疫抑制药物的联合应用，有时会产生对此抗原的特异耐受性，免疫抑制药物的剂量、给药时间等，对耐受性的能否产生都是重要因素。

在狗和家兔的同种肾移植实验中，预先注入取自供肾动物的抗原制备物，并给予小剂量免疫抑制药物，可产生某种程度的免疫耐受性。由于目前我们对这方面的知识不够，而且在移植前抗原的预先给予，对引起免疫反应的危险性很大，所以还不能应用于临床。

2. 免疫促进作用 (Immunologic Enhancement)：免疫促进作用的原理是由于移植体诱发的体液抗体将移植体的抗原封闭起来，使其不致被宿主淋巴细胞所辨认及攻击。这种对移植体有保护作用的促进抗体与免疫抗体不同之处可能有二：(1)促进抗体所属的免疫球蛋白类型不能固定补体，而免疫抗体能固定补体；(2)在产生过程中促进抗体出现在免疫抗体之后。

免疫促进作用可分为主动与被动两种。主动促进作用是由供者的抗原进入受者体内后对移植体引起的促进作用；而被动促进作用是将受过供者抗原的动物血清（促进抗体）注入受者后对移植体所起的促进作用。

在同种肾移植动物实验中，有很多作者报告移植肾的存活期可用被动或主动促进作用获得延长，这种实验在大白鼠最易成功。在狗的实验中只有加用小剂量的硫唑嘌呤或甲基强的松龙后才能使移植肾的存活期延长。

免疫促进主要作用于移植体的周围，它与宿主淋巴细胞的免疫耐受性（中心作用）的不同之处是淋巴细胞仍可被供者细胞所激化。因此取自同一供者的另一个移植体当移植至同一受者时，在前面一种情况下（免疫耐受性）在理论上不会被排斥；但在后面一种情况（免疫促进作用）可以被排斥。然而，促进抗体非但可以对移植体抗原发生作用，并且也可以改变宿主淋巴细胞的免疫力。因此在解释某些动物实验的结果时，有时很难区别这二种免疫作用。

3. 适应 (Adaptation): 当一个同种移植体已被部分地耐受很长时间, 其生存时间可较取自同一供者的第二个移植体为长。例如应用免疫抑制药物使同种移植肾存活很长时间, 然后将免疫抑制药物完全停止, 有时移植体可以继续长期存活下去。这些受者并未丧失免疫力, 保持着排斥另一个肾脏的能力; 已适应的移植肾也没有改变其抗原结构, 如把这种肾脏再移植回原来的供者, 它仍能被完好地耐受。这些现象表示肾脏在宿主体内经很长时间之后, 对于宿主的免疫攻击已获得了特异的防御能力。在人体中也可以看到相似的现象, 但这种现象并不能预知, 也无法控制。

二 受者与供者的选择与组织相容性试验

(一) 病例的选择

凡有不可回逆的慢性肾功能衰竭病例, 都有进行是否适于肾移植必要的研究。必须考虑如下四个因素: 移植的时机、患者的年龄、引起肾功能衰竭的肾脏疾患以及其他伴发疾患。

1. 肾移植的时机: 过去一般都主张肾移植应在肾功能衰竭的末期, 患者的生命预计仅数周或数月以内再考虑进行。近年来由于肾移植成功率的不断提高, 有人主张在患者较好的情况下, 不要在垂死的状态下进行移植, 这样手术的危险性较小, 成功率较高, 术后并发症也较少。

患者的肌酐清除率在每分钟 5 毫升以下就适于进行肾移植, 但患者如发生无法用药物控制的恶性高血压、进行性多发性神经炎、甲状旁腺机能亢进、心包炎等, 则应较早进行肾移植。

2. 患者的年龄: 依据几个主要肾移植中心的经验, 年龄在 5~60 岁的患者都可以进行肾移植。在移植成功的记录中有婴儿, 也有 80 多岁的伴有广泛动脉粥样硬化的老人; 但一般都选择 50 岁以下的患者。患者是否有伴随老年人的常见疾患如动脉硬化, 冠心病, 肺气肿等情况, 则较实际的年龄更为重要。年龄过小, 术后泌尿系并发症发生率很高 (由于大剂量强的松引起), 失败机会也较大。

3. 受者的肾脏疾患: 进行肾移植的患者最常见的疾患是慢性肾炎, 其次为慢性肾盂肾炎和多囊肾, 此外尚有患病的孤立肾的不慎切除, 两侧肾脏为严重的肾盂积水、结核、结石等疾患所破坏以及孤立肾患恶性肿瘤等。

在患慢性肾炎患者进行肾移植, 术后移植肾有发生肾炎的可能, 文献上报导同种肾移植的病例术后复发肾炎的机会较同卵双生子之间的肾移植要少得多, 因前者应用了免疫抑制药物, 对防止肾炎的复发有一定的作用。但如患者的肾炎尚在活动期, 肾移植是禁忌的, 因其血循环中存在大量抗肾小球基底膜抗体, 可使移植肾快速发生肾小球肾炎而被破坏, 此类患者应先行双侧肾切除术, 待其循环中抗体消失后再进行肾移植。对一般无活动性的慢性肾炎患者, 移植术前不一定需作双侧肾切除术。

慢性肾盂肾炎如不能用药物治愈, 则在肾移植前应行双侧肾切除术, 以保证在移植前膀胱内无感染。

凡有下尿路病变 (神经性膀胱, 膀胱颈部梗阻, 前列腺肥大, 尿道狭窄等) 者, 应先解除这些梗阻性病变后再行肾移植。文献上也有在施行回肠膀胱术, 膀胱颈部切除或前列腺切除术等手术后进行肾移植成功的报导。

4. 与肾功能衰竭伴发的疾患：有许多伴发疾患禁忌肾移植。

(1) 全身性疾病：如肾脏疾患是全身性疾病的局部表现，则不应施行肾移植术，因将来移植肾也会得同样疾患，例如结节性动脉周围炎。糖尿病除非有弥漫性血管病变，否则不应作为常规禁忌症，狼疮性肾炎也不是一个绝对禁忌症，因免疫抑制药物对移植肾有保护作用。但在这些不利的情况下只适于采用尸体肾移植，应用活体供者是不合理的。

(2) 不适合应用免疫抑制药物的情况：严重的全身感染及肺结核必须在应用免疫抑制药物之前彻底控制。患消化性溃疡者应先行胃大部切除术，以防止移植后用激素期间引起大量消化道出血。澳大利亚抗原阳性并不是一个禁忌症。文献上报导这类患者在肾移植后并无肝炎发生。精神病患者及精神状态不稳定者不适宜行肾移植术。

(3) 恶性肿瘤：患恶性肿瘤的孤立肾患者如在手术时未发现局部淋巴结转移或肾静脉癌栓则也可行肾移植术。其他器官的恶性肿瘤如已认为治愈则行肾移植仍是合理的。

(二) 供者的选择

1. 活体供者的选择：

(1) 供者的年龄：活体供者应为 20 岁以上的成年人，供者的最大年龄很难作硬性规定，一般不宜超过 50 岁，因年龄愈大肾血管硬化机会愈多；而肾功能与供者的年龄并无密切关系。

(2) 供者的全身情况及肾脏的检查：供者的全身情况必须良好，精神状态稳定，无糖尿病、高血压等全身性疾病。术前应进行静脉肾盂造影及肾动脉造影以观察两侧肾功能、肾脏有无疾患及肾动脉有无畸形。化验检查包括肝、肾功能，尿培养，心电图，与受者的 ABO 血型交配等。

(3) 亲族供者的选择：在同卵双生子之间进行移植，如同自体移植一样，并不存在免疫问题。正由于这样，在术后无需应用免疫抑制药物，因此，移植肾的肾炎复发率远较一般同种肾移植为高，文献上报告在 18 例患肾炎的同卵双生子间的移植中有 11 例移植后复发肾炎。在亲族供者(同卵双生子除外)中以 HL-A 同--的兄弟(姊妹)间的肾移植结果最佳，一般在数年内肾功能均保持良好，免疫抑制药物的需要剂量较一般为小。在 HL-A 半同一的近亲供者中兄弟(姊妹)较父母为佳。非亲属活体供者的移植结果并不比尸体有明显的较好结果。

2. 尸体肾的选择：

(1) 尸体的年龄：尸体的年龄一般不宜超过 60 岁，尸体肾的情况与活体供者不同，年龄愈大术后肾功能愈差。

(2) 供者死亡的病因：凡患血管疾患、高血压、血液病、细菌和病毒感染(包括肝炎、胰腺炎等)、恶性肿瘤等疾病的尸体，都不应采用其肾脏。

(3) 死亡时情况：凡长期患内科疾患而死亡的尸体，因肾脏的质量很差，不适于作为供者。因外伤而死亡者特别是脑外伤而死亡者，其肾脏的质量较佳。死亡应依据呼吸消失，心电图平坦无波，反射完全消失，瞳孔完全放大等充分证据。

(4) ABO 血型交配：这是一个不可缺少的检验，要求与输血同。Rh 因子在实际上并不重要，不需要进行这方面的检验。

(三) 受者与供者的组织相容性试验

在同种肾移植之前，测定供者的肾脏能否为受者所容忍的方法很多，目前临床上应用的有两种：一是用血清学方法鉴定受者与供者淋巴细胞的 HL-A 抗原。二是进行受者与供者

的混合淋巴细胞培养。此外，为了测定受者血循环中是否存在对抗供者 HL-A 抗原的抗体以免发生早期超急性排斥，在移植前应进行受者血清与供者白细胞的交叉配合试验。

1. 淋巴细胞组织相容性抗原的血清学鉴定(组织定型)。一个人的组织类型的鉴定，是依据他的白细胞对各种已定型的免疫血清是否起反应而定。目前最常用的方法是淋巴细胞毒性试验。将淋巴细胞自红细胞及粒性白细胞中分离出来，把纯净的淋巴细胞用各种定型的免疫血清作试验，然后加入不吸收的家兔补体，再用伊红染色。被抗体及补体杀死的细胞染色较深而肿大，存活的细胞保持较小而呈光亮。当淋巴细胞被某种免疫血清所杀死，即表示此人的淋巴细胞(及组织)具有这种 HL-A 抗原，依据这种血清学检定法，我们可以察知受者及供者存在或缺乏那些 HL-A 抗原。

(1) 受者与供者 HL-A 配合的级别：在受者与供者的组织类型(抗原)决定之后，即可明确两人组织的相容程度。同种移植体的被排斥，常被认为与 HL-A 抗原(一个或几个)的存在于供者而不存在于受者有关系。依据 Terasaki 氏的规定，组织相容性级别分为下列五类：①如受者与供者的抗原是完全一致的(同一性的)则属于 A 级配合；②当受者有一个抗原为供者所没有时属于 B 级配合；③当供者有一个抗原为受者所没有时属于 C 级配合；④当供者有 2 个或 2 个以上抗原为受者所没有时属于 D 级配合；⑤当受者的血清与供者的细胞交叉配合呈阳性时属于 F 级配合，表示受者体内已存在抗体，对抗供者的一个或几个抗原。这种组织相容性级别在临床上与同种移植结果仅有部分是有关联的。

HL-A 配合级别 (Terasaki)

受者的表现型	供者的表现型	HL-A 级别
HL-A 1、2、5、7	HL-A 1、2、5、7	A
HL-A 1、2、5、7	HL-A 1、2、5	B
HL-A 1、2、5、7	HL-A 1、2、5、8	C
HL-A 1、2、5、7	HL-A 1、2、8、12	D
交叉配合阳性		F

(2) HL-A 配合级别与肾移植结果的关系：HL-A 配合的级别，与近亲之间的肾移植有一定的关系。属于 A 级配合的兄弟姐妹间的肾移植都能得到满意的结果，应用作为控制排斥反应的强的松剂量较之其他各级为小，在移植 2 年以上的病例中，肌酐廓清率完全正常者仍有 90%，其移植结果几乎与同卵双生子间的相类似。B 级配合的兄弟姐妹间移植就较难预测。在无亲族关系间的肾移植，HL-A 配合级别与临床发展过程无明显关系，部份原因是由于尚有很多 HL-A 抗原未发现。

(3) 兄弟姐妹间较之父母子女间的肾移植结果为佳：从理论上分析，兄弟姐妹间与父母子女间的肾移植结果应相似，但临床实际统计都显示兄弟姐妹间移植的结果较佳。即使只将半同一配合的兄弟姐妹间移植的结果与父母子女间(全部是半同一配合)的移植结果相比较，仍可显示其优越性。在免疫学上其原因有二，①在兄弟姐妹间存在相同作用的基因(isoactive genes)，即二个基因具有同一的表现型作用。因此在移植时即使受者具有其中一个，而供者具有另一个时，亦不会引起排斥反应。由于兄弟姐妹间存在这种基因，因此有一定数目的 HL-A 配合不同的供者仍能被容忍。②组织相容性抗原除在 HL-A 座位外尚有其他座位如 HL-B 等尚未被发现，父母与其子女在其他座位上不会有同一的抗原，而在半同一的兄

弟姊妹间有 25% 在其他座位上组织相容性抗原属于同一的。

2. 混合淋巴细胞培养：当两个人的淋巴细胞放在一起进行培养时，淋巴细胞转化为母细胞型的百分率与两个人的组织相容性成反比，这对预测同种肾移植的结果有很大价值。

(1) 双相或单相混合淋巴细胞培养：应用未加处理的供者与受者的淋巴细胞进行培养，称为双相混合淋巴细胞培养。若供者细胞经处理后再行培养，则称单相混合淋巴细胞培养。供者细胞经自力霉素或放射线处理后，一般认为可抑制其在培养时被转化的可能，而其抗原的性能不变。因此，单相方法在理论上是最理想的，是体内同种移植体所处环境的完善模型。但据临床报导，目前只见到双相培养对预测同种肾移植结果有重要意义。

(2) 混合淋巴细胞培养结果的解释：混合淋巴细胞培养常在第 5、6 或第 7 天时中止。一般在这段时间内细胞的变化最明显。培养结果用阴性（未被激化的培养）与阳性（被激化的培养）来表示。其界限是以在培养 5 天时转化细胞占 5% 为标准，低于此值者称阴性，高于此值者称阳性。阴性者可作为肾移植的供肾者，阳性者也可选择细胞转化百分率较低的作为供者。

(3) 混合淋巴细胞培养对选择供者的价值：HL-A 同一的配合，其混合淋巴细胞培养结果都为阴性。在 HL-A 非同一的配合，用血清学检定法很难预测临床结果，但用混合淋巴细胞培养方法，对移植肾结果的预测有很大价值。从移植术后 1~2 年成活率的比较，说明混合淋巴细胞培养对预测同种肾移植的临床结果有重要意义。

50 例同种肾移植混合淋巴细胞培养与临床结果的关系

50 对供者-受者混合淋巴细胞 培养的结果	功能良好的同种肾移植的百分率				正常肾小球清除率 的百分率
	3 个月	6 个月	1 年	2 年	1 年
阴性 23 对(都为亲属)	78%	77%	74%	84%	78%
阳性 27 对(3 对非亲属)	59%	50%	40%	33%	50%

混合淋巴细胞培养的价值较血清学方法为高，其原因是由于混合淋巴细胞培养包括了供者与受者，一切已知和未知的组织相容性抗原。而血清学方法只代表一些已知的组织相容性抗原。所以，混合淋巴细胞培养是选择供者，特别是活体供者价值很高的一种测验方法，其缺点是所需时间较长，不适于尸体肾移植。

3. 受者血清与供者白细胞的交叉配合：如果肾移植受者的血循环中存在对抗供者白细胞抗原的抗体，那末，在移植后，就会发生不能逆转的超急性排斥反应。据统计，输血少于 5 个单位者产生 HL-A 抗体的机会较输血超过 5 个单位者为少。在移植前用受者血清与供者白细胞进行交叉配合，常能检出这些已被致敏的受者。这种交叉配合对预测早期超急性排斥反应有重要意义，已成为受者与供者配合试验中的一个重要部分。但在一些低度致敏的受者，交叉配合阴性者仍不能绝对避免超急性排斥，因低度致敏可不为标准的细胞毒性试验所检出；此外，可能某些分布于肾脏细胞上的 HL-A 抗原在质量与数量上与交叉配合的白细胞抗原有所不同。

三 肾 移 植 术

(一) 术前准备

在肾移植之前，尿毒症病人一般需用透析疗法改善全身情况或用以维持生命，以等待适当的尸体肾。凡患者有高血压、心力衰竭、周围神经病变、继发性甲状旁腺机能亢进等情况，都需用透析疗法处理，以使其能在较良好的条件下进行肾移植。在准备期间应尽量避免输血，以免增加患者的免疫力；当必须进行输血时，可采用去除白细胞的血液，同时配血时血型的鉴定与交叉配合应特别谨慎。

1. 内科方面的准备：

(1) 高血压的控制：用透析疗法去除体内盐和水后可使血压下降。如透析无效，可用甲基多巴片或与胍苯达嗪或胍乙啶联合应用。

(2) 心力衰竭的处理：用透析疗法控制血容量，防止入液量过多，以控制充血性心力衰竭，尽量避免用洋地黄类药物。

(3) 控制感染：在肾移植之前应根除体内各种感染，以免在开始应用免疫抑制药物后引起感染的加重和扩散。如口腔、咽喉或皮肤等感染灶用局部杀菌方法处理，避免全身应用抗菌素。有些移植中心主张在手术前后 10~15 天内采取消毒隔离措施。

(4) 周围神经病变：用透析疗法治疗和控制。

(5) 继发性甲状旁腺机能亢进：用透析疗法的患者如发现有明显的甲状旁腺机能亢进时，应考虑进行甲状旁腺大部切除术，并口服大量钙片（每日至少 1000 毫克），使血钙维持在正常高水平。透析液的钙浓度增至 6 毫克/100 毫升，并每日口服维生素 D 500~1000 国际单位。

2. 外科方面的准备：在受者的自身肾切除术问题上存在不同意见。多数移植中心主张在移植前或移植时切除受者的自身二个肾脏，其理由如下：①使高血压容易控制；②受者的肾脏常带有感染，甚至在尿培养无细菌生长的情况下，可在免疫抑制治疗之后出现尿路感染；③当原发病变为慢性肾炎时，自身肾切除能降低移植肾复发肾炎的危险。对最后一点理由存在争论。法国的学者认为将肾小球性肾炎患者的自身二个肾脏切除后，抗基底膜抗体仍能在血液循环中存在而可累及移植肾。所以他们主张受者的自身肾切除不应作为常规，而仅在恶性高血压用透析疗法不能控制时或有明确的肾脏感染时才作肾切除术。

进行性肾小球肾炎的病例，移植肾复发肾炎的危险很大，自身肾切除应在移植前 6~12 个月时施行。希望在这段时间使肾小球肾炎的免疫力逐渐下降，一般在肾切除之后血液循环中的抗体在数月内即告消失。当然循环中抗体的消失并不能保证肾炎的不会复发。

胸腺切除及脾切除已不再作为移植前的外科准备，因这些手术并不能使同种肾移植的结果有明显的改善。

(二) 尸体肾的保存

质量最好的肾脏当然是来自近亲的活体供者，但这种肾脏的来源有限。在肾移植逐步开展和推广的过程中，肾脏的来源就成为一个重要问题。尸体肾是一个良好的肾脏来源，但尸体肾的一个主要缺点是在供者死亡后必须立即进行移植，因此存在很多问题，如组织相容性试验，受者的术前准备，将肾脏输送至较远的地方等都没有时间进行。假如尸体肾取下后能保存较长的时间，则上述的问题都能得到解决。所以尸体肾的保存是肾移植大量开展中需要解决的一个重要问题。

肾脏自供者取下后，新陈代谢仍在继续，但代谢需要的营养供应已告中断，因此肾组织不可避免地很快就遭到不能回逆的破坏。依据观察，热缺血时间在 30 分钟以内不会引起严

重损害,在30~60分钟,损害能快速恢复,60~90分钟,尚能缓慢地部分恢复,若超过90分钟,就不能恢复。

在肾脏取下后使其保持活力避免不可回逆的损害的方法不外有二:尽量降低其代谢的速度,以增加对缺乏营养的抵抗力,或用人工方法供给重要的营养成分。肾脏的降温及灌注是目前保存肾脏的主要方法。

1. 降温:降温能使肾脏的代谢减慢,减少其对氧的需要量。单纯将肾脏置于冷溶液中作表面降温的效果不如表面降温与灌注冷溶液联合进行。这种方法不但使肾脏降温的速度加快,而且可以将血管中的有害物如血小板、细胞和纤维蛋白样血栓等清洗出去。

用4°C Collins溶液作短时间灌注和表面降温,在动物可使肾脏很好地保存24小时或更长时间,在人体因为不可避免地在供者临死前有一段热缺血时间,用此法保存,仅在10小时以内尚可获得良好结果,但在移植后有时会发生急性肾功能衰竭而出现尿闭。

Collins溶液处方如下: KH_2PO_4 , 2.05克/公升; $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 9.70克/公升; KCl , 1.12克/公升; NaHCO_3 , 0.84克/公升; 盐酸普鲁卡因, 0.10克/公升; 肝素, 5000单位/公升; Phenoxybenzamine 2500毫克/公升; 葡萄糖 2500克/公升; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 7.38克/公升。

含上述前面6种成分的溶液先予高压消毒,然后加入 Phenoxybenzamine, 在应用前再加入葡萄糖及硫酸镁(都采用50%溶液加入)。溶液最后的PH为7.0。有人在Collins溶液中除去 Phenoxybenzamine、硫酸镁、肝素及普鲁卡因也获得同样良好的效果。

用冰冻方法保存器官都不成功。失败的原因是由于冰冻后的结晶使细胞及组织受到损害。

2. 连续低温灌注:应用连续低温灌注方法可使肾脏保存较长时间,但需要很复杂的装置。Belzer等把经过低温灌洗后的肾脏作肾动脉插管,用自动控制的有搏动的低温连续灌注器保存肾脏。采用血浆作灌注液,另外加入青霉素、硫酸镁、氢化考的松、胰岛素等。肾脏温度保持在8~10°C。用此法能良好地保存尸体肾达50小时。

(三) 肾脏移植的手术方法

1. 供者的取肾手术:

(1) 活体供者:采用活体供者时,取肾手术与受者移植处的手术准备,在二个邻近的手术室同时进行。在手术时,二组手术在时间上必须相互配合,以尽量缩短移植肾的缺血时间。供者在手术前晚予以静脉补液(5%葡萄糖盐水1500毫升)。

活体供者的取肾手术,应注意下面几个手术特点:

①一般取左肾,除非肾动脉造影示左肾动脉有二个或其他血管畸形(因左肾静脉较长)。

②供者如为年轻女性,则取右肾,因妇女在妊娠时,右肾常发生妊娠期肾盂积水,容易受到损害。

③作第十一肋间切口,切口应较宽大,使显露较好,以便在分离血管时的比较安全和方便。

④分离肾脏时应保存肾门处脂肪,以避免损伤肾盂输尿管血供。

⑤游离输尿管时注意尽量保留其血供,在髂血管水平切断输尿管,观察输尿管断端是否不断有尿液滴出。

⑥分离肾动脉及肾静脉时细心结扎其分枝,靠近肾门处应避免分离;左肾动脉较短应在

靠近主动脉入口处切断，右肾静脉应在下腔静脉处切断，先阻断动脉再阻断静脉，近肾的血管断端任其开放。

⑦在肾脏取下之前静脉快速滴注 25% 甘露醇 200 毫升。

肾脏取下之后即用 50 毫升室温的灌洗液灌注，然后再用 4℃ 灌洗液灌注血管，直到静脉流出液完全清晰，肾脏完全呈灰白色为止。

灌洗液成份：

林格氏溶液 1000 毫升内加入白蛋白 20 毫升(1 支)，肝素 12500 单位(1 支)，乳酸钠 240 毫升(12 支)，普鲁卡因(粉剂) 2 克。

灌注时压力为 150 厘米水柱。

(2)尸体肾脏：

①取肾方法：最理想的尸体肾脏为用人工呼吸器维持呼吸的颅脑外伤死亡的病例。在死亡前最好先作组织相容性试验，如不可能则至少须行红细胞的交叉配合。待患者心脏停搏，证实已死亡后，立即从静脉内注入 Phenoxybenzamine 100 毫克及肝素 5000~10000 单位，以防止血管痉挛及凝血。尸体肾脏的取出手术要求与活体供者相同，也是在严格无菌条件下进行，但为了使手术暴露良好，可行腹部“十”字形大切口，以加快手术速度，争取热缺血时间不超过 1 小时。肾脏取下后即行灌洗，方法与活体供者肾脏相同。

②肾脏活力的估计：肾脏自尸体取下后，其质量如何可依据灌注时的情况得到估计。下述方法只作为参考，都不是绝对可靠的。

a. 一个能保持良好功能的肾脏，在灌注时灌注液常很易通过肾脏，静脉流出液很快就变得很清静，不带血色，肾脏色泽很均匀苍白。如肾脏在灌注时静脉流出缓慢，肾脏内血液不易洗净，肾脏色泽呈斑驳不均匀状，则表示肾内血管有痉挛，移植后常会发生急性肾功能衰竭，预后不佳。

b. 如在连续灌注时，肾脏逐渐发生水肿，则表示肾质量不佳。

c. 连续灌注时，定时测定静脉流出液的 PH。质量好的肾脏在开始灌注 1 小时后 PH 至少会上升 0.1 单位，如 PH 有所下降，则表示组织缺氧及酸中毒，细胞已大量死亡。

d. 取一小片肾组织置于四唑 (Tetrazolium) 溶液内，如肾组织在 30 秒钟内呈兰色，则表示肾组织尚有代谢活动，质量良好。如超过 1 分钟后才呈兰色则表示肾细胞已有大量死亡，预后不佳。

e. 如灌注流出液的乳酸脱氢酶 (LDH) 的测定平均每小时小于 20 单位，则表示肾脏质量良好。如在取肾时有一肾动脉分枝被结扎而引起一部份肾实质梗塞，则虽然其他部分肾组织良好，乳酸脱氢酶的释出量也较正常为高。

除上述观察肾脏活力的方法外，供肾者在死亡前的情况对肾脏的质量有密切的关系。如死亡前，供者的尿素氮和肌酐已有上升或长时间的处于休克状态，则其肾脏质量较差，移植后发生急性肾功能衰竭的机会很大。

2. 肾移植的手术方法：由于受者都是尿毒症患者并受到免疫抑制药物的影响，所以术后伤口愈合能力较差，容易发生感染和血肿。因此手术时应注意轻巧、细心、严密止血及严格的无菌操作。

(1) 切口：在肾移植同时进行双侧肾切除术者，肾切除手术采用自剑突至脐孔的正中经腹切口。肾移植的方法在国际上已标准化，除在特殊情况外，一般都常规地将左肾置于右侧

腹膜外髂窝内。在右下腹腹股沟韧带之上4厘米左右处作弧形切口，切口下端在耻骨联合上切断同侧的腹直肌。如为了利用受者的输尿管而需作右肾切除，则可将切口向上延长。将腹膜连同右输尿管一起向内侧推开，显露髂总血管及髂外髂内血管，分离出髂外动脉的全长，使髂静脉能得到良好的显露。然后分离出髂总动脉及髂内动脉的全长，其后侧的小分支予以切断结扎。分离髂外静脉及髂总静脉的全长，在分离血管时其周围的淋巴管必须予以结扎，以防术后发生伤口淋巴液的积聚。吻合口附近血管壁上附着的脂肪结缔组织以及淋巴管神经等必须彻底剥离干净，以防带至吻合口内影响吻合。

(2) 血管吻合术：血管的吻合次序是先静脉后动脉，肾静脉与髂外或髂总静脉作端侧吻合。如髂静脉内有瓣膜，吻合口应选择在没有瓣膜的部位。如静脉壁切开后见有瓣膜应将瓣膜切除。肾动脉与髂内动脉作对端吻合。静脉或动脉的吻合均用2定点比较方便，都用5—0或6—0尼龙线或丝线作连续缝合。血管吻合完毕，先去除静脉夹子，再去去除动脉夹子。此时肾脏的色泽应立即恢复正常。在血管吻合将完成时，自受者静脉内快速滴注25%甘露醇200毫升。

(3) 输尿管膀胱吻合术：耻骨后间隙不宜分离太多，以防术后感染。膀胱切口尽可能小些。输尿管膀胱吻合处选择在右输尿管口外上方约2~3厘米处，用粘膜下隧道法进行吻合。输尿管下端与膀胱用4—0铬制羊肠线间断缝合，膀胱切口分三层缝合。粘膜用4—0铬制羊肠线连续缝合，肌层及浆肌层都用2—0铬制羊肠线连续缝合。

(4) 肾包膜剥脱术：在肾外侧将肾包膜大部剥脱，以防术后肾脏发生肿胀时使肾组织受到压迫。

(5) 缝合伤口，伤口内一般不置引流。

(6) 术后置保留导尿管3~5天。

四 同种肾移植后的并发症及其预防和处理

(一) 同种肾移植后的排斥反应

排斥反应是同种肾移植后引起肾移植失败的主要原因，也是同种器官移植术中目前迫切需要解决的课题。

同种器官移植后的排斥反应，是由于免疫反应所引起，一般认为有细胞免疫和体液免疫反应同时存在。这两种免疫反应出现的程度在各种不同类型的排斥反应中有所不同。在较剧烈的排斥反应（如受者和供者A B O血型不相容和超急性排斥反应）中，体液免疫是引起排斥的主要方面；一般较常见的慢性排斥，则以细胞免疫反应为主。动物实验中见到的第一次及第二次排斥反应，在临床上则很少见到，因为免疫反应常为免疫抑制药物以及尿毒症等的影响所改变。

1. A B O血型不相容引起的排斥反应：这类反应是非常剧烈的，在移植后数小时到数天内，移植的肾脏就被排斥。被排斥的移植肾可见肾动脉主干被血栓阻塞，肾实质有广泛出血性坏死，未出现单核细胞浸润。但也有少数血型不配的肾移植，表现为排斥反应反复出现，肾功能逐步下降。因此，移植肾可存活数月甚至1~2年。病理改变如慢性排斥一样，以单核细胞浸润为主。由于血型的不配常引起剧烈的排斥反应，故A B O血型的交叉配合，是配合肾移植受者与供者的一个必要检查步骤。

2. 超急性排斥反应：这是另一类剧烈和快速的排斥反应，这种排斥反应的发生，最早