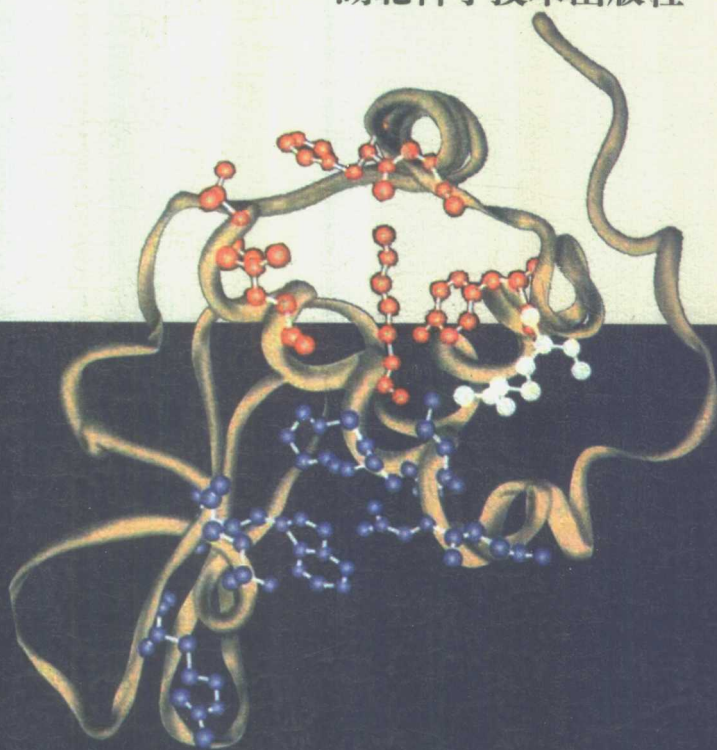
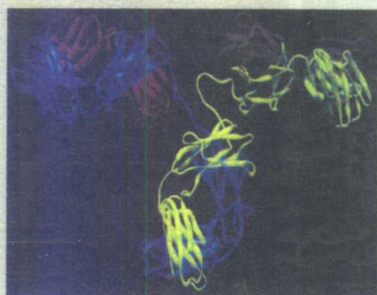


陈实 主编 陈忠华 副主编

移植学前沿

Y I Z H I X U E Q I A N Y A N

湖北科学技术出版社





陈实 主编 陈忠华 副主编

移植学前沿

Y I Z H I X U E Q I A N Y A N

湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

移植学前沿/陈实主编. —武汉:湖北科学技术出版社,2002.10

ISBN 7-5352-2888-7

I. 移… II. 陈… III. 脏器-移植术(医学)-文集 IV. R617.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 077717 号

移植学前沿

© 陈 实 主 编

责任编辑:陈兰平 黄 梅

封面设计:士 梅

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:86782508

地 址:武汉市武昌黄鹄路 75 号

邮编:430077

印 刷:湖北新华印务有限公司

邮编:430034

督 印:苏江洪

880mm×1230mm

16 开

31 印张

5 插页

1 018 千字

2002 年 10 月第 1 版

2002 年 10 月第 1 次印刷

印数:0 001—2 000

ISBN 7-5352-2888-7/R · 645

定价:130.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

序

20 世纪以来,由于器官移植技术、移植免疫基础研究以及各种免疫抑制剂的开拓,器官移植已成为临床治疗器官功能衰竭的有效治疗手段。器官移植成为 20 世纪医学最令人瞩目的进展。

但是现在器官移植作为一种治疗手段尚未达到人们期望的理想效果,还有很多问题尚待研究解决。目前临床研究和实践中发现的问题主要是如何诱导免疫耐受;如何预防、诊断和逆转免疫排斥反应;如何克服供移植器官的严重短缺;如何长期保存器官以及如何预防移植物慢性失功、延长移植物和受者的长期存活等。进入 21 世纪后,从事器官移植的研究者应致力研究和解决上述问题。迄今为止对不少问题仍有争议,希望通过我们共同努力在不远的将来能圆满地解答这些问题。

进入 21 世纪,高新科技突飞猛进,尤其是移植学这门新型学科大量的文献和信息呈“爆炸性”增长,个人的能力和有限时间使我们在浩瀚的文献面前往往望而生畏,无从着手。华中科技大学同济医学院器官移植研究所陈实教授和陈忠华教授认识到及时介绍当前器官移植的进展和前沿问题的必要性和迫切性,乃组织国内外从事器官移植的学者尤其是一批活跃在科研第一线的年轻科研工作者共 60 位,编写了这本《移植学前沿》。

本书的编者倾注了大量的精力,提取和精选出近年来器官移植学的进展和前沿,较全面地介绍了器官移植的新理论、新概念、新技术和新方法,以及国际器官移植发展的前沿和交叉学科发展的新动向。此书的创意和构思正满足了广大器官移植研究者知识更新的需要,为了解移植学研究的进展和前沿提供了学习的捷径,是一本很有价值的参考书。

可以预言这本书的出版将会受到广大读者,特别是广大器官移植科研人员和临床工作者的欢迎,并将会对提高器官移植基础科研工作和临床实践作出贡献。对此,我谨向全体编者和湖北科学技术出版社的辛勤工作和努力,致以由衷的感谢。也希望广大读者共同关心此书的问世,并提供宝贵意见。我热忱地推荐这本书给广大的器官移植工作者和器官移植研究生。

袁法祖

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

2002 年中秋

前 言

进入 21 世纪以来,由于其他相关学科如免疫学、分子生物学、临床药理学和临床外科学等飞速的发展,器官移植基础和临床研究也出现了不少新进展、新理论、新概念和新技术。为了总结这方面的进展,我们组织国内外从事器官移植的专家、学者和在科研第一线的年轻研究者共 60 人参阅 2000 余篇文献撰写了这部《移植学前沿》,共 52 篇章,百万余字。本书的创意和构思以及宗旨是“只求新,不求全”,以便向从事器官移植的同道介绍进入 21 世纪近 2 年以来的器官移植的发展概况。希望通过本书的出版让同道们分享新资料、新发现和新观点,并为推动我国器官移植的发展给予一定的帮助。我们还计划今后每 2~3 年修订一次。

本书的基本构思和设想是在选题方面,我们的作者选择自己最有兴趣、研究最为深入的而且能代表器官移植的一个方面或几个方面的新进展;对文献报道不同的观点都能客观地阐述,并根据作者本人的理解和经验作出评论,同时加上作者自己的最新研究成果。本书每章节基本按综述的格式,并不要求完全一致,尊重和保留作者自己的习惯和风格。总之,希望形式能服从内容。读者可能发现在有些章节对某问题或领域的不同论述,我们并没有予以合并和统一,因为考虑到不同的作者对问题有不同的认识和理解角度,所以保留了各自的论述,这样也可使读者也从不同角度的表述更深入掌握内容的精华。本书还编排了适当的图表有助于读者理解内容。在本书最后还专门介绍了在网络上获得最新信息的途径。

各章参考文献数量较多,我们希望提供尽可能多的信息供检索和查阅,并标明参考文献参考价值的级别,分别标明重要参考文献、主要参考文献和一般参考文献,以便帮助读者在阅读时更好地选择参考。

在过去的一个世纪应该说器官移植得到引人注目的发展,成为 20 世纪医学的重大成就。移植学是一门正在不断发展和完善的新型学科,迄今还有许多机理并不了解,得到的研究结果往往也不一致,甚至是矛盾的,这就需要去探索、去开拓。

本书根据我们有限的知识和理解选择了我们认为今后有意义的、值得讨论的前沿问题,但考虑到信息“爆炸性”的时代,必须尽快出书,所以从策划到出版不到 6 个月,书中肯定有不少差错和疏漏,尚恳请读者和同道指正。

本书从策划到出版都是在我国著名的外科学家、器官移植奠基和创始人、中国科学院院士裘法祖教授的热情指导和帮助下完成的。裘法祖院士在百忙中为本书作序,他的严谨科学态度和积极扶植这门新型学科的胸怀给予我们极大的教育和鼓舞,在此致以崇敬的谢意。值此机会向参加本书编写的各位专家和同道致谢,他们在很短的时间内完成撰写工作,为移植学的发展贡献了他们的才智。感谢湖北科学技术出版社对本书出版的支持和帮助,没有他们高效和敬业的工作态度,本书就不可能以这么快的速度与读者见面。

承蒙陈栋博士利用他娴熟的网络技术对本书引用的 2000 余篇参考文献作了逐条查对核实,并在文稿校对中倾注了大量精力和时间,特此致谢!

陈 实

2002 年秋于武汉同济医院

内 容 简 介

《移植学前沿》是组织国内外从事器官移植的专家、学者和在科研第一线的年轻研究者共 60 人参阅 2000 余篇文献撰写而成,共 52 章,百万余字。编者从浩瀚的文献中经过提取和精选出近年来器官移植学的进展和前沿,较全面地介绍了器官移植的新理论、新概念、新技术和新方法以及交叉学科发展的新动向。此书的创意和构思正满足了广大器官移植研究者知识更新的需要,为了解移植学研究的进展和前沿提供了学习的捷径,是广大的器官移植工作者和研究生很有价值的参考书。

《移植学前沿》作者名单

主 编 陈 实

副主编 陈忠华

编 者 (按姓氏汉语拼音为序)

毕 罡 第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科肾移植中心
曹荣华 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
昌 盛 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
陈 栋 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
陈 刚 加拿大 Western Ontario 大学多器官移植中心
陈江华 浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心
陈 实 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
程 颖 中国医科大学普外科暨器官移植科
陈忠华 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
丁义涛 南京大学医学院附属鼓楼医院
龚非力 华中科技大学同济医学院免疫学系
郭 晖 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
黄旭燕 加拿大 Western Ontario 大学多器官移植中心
金中奎 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
李国逊 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
李黔生 第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科肾移植中心
刘 斌 华中科技大学同济医学院附属同济医院\器官移植研究所
刘 芳 华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科
刘开宇 哈尔滨医科大学附属第二医院
刘 猛 山东大学附属齐鲁医院
刘永锋 中国医科大学普外一科暨器官移植科
龙 刚 天津市第二中心医院\同济医学院器官移植研究所
李相成 南京医科大学第一附属医院肝移植中心
闵卫平 加拿大 Western Ontario 大学多器官移植中心
闵志廉 上海第二军医大学附属长征医院
沈世乾 美国 Alabama 大学病理研究室
宋振顺 第四军医大学附属西京医院
孙黔云 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室
孙尔维 广州第一军医大学附属珠江医院器官移植科
谭建明 上海市第一人民医院\南京军区福州总医院
田超睿 美国 Harvard 大学医学院附属麻省总医院移植生物研究中心
田 海 哈尔滨医科大学附属第二医院
王长希 中山大学附属第一医院器官移植外科
王树森 华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
王祥慧 上海第二医科大学附属瑞金医院肾脏移植中心
王学浩 南京医科大学第一附属医院肝移植中心
魏明发 华中科技大学同济医学院同济医院小儿外科

吴承远	山东大学附属齐鲁医院
吴雄文	华中科技大学同济医学院免疫学系
夏求明	哈尔滨医科大学附属第二医院
夏小平	加拿大 Western Ontario 大学多器官移植中心
夏振雄	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
徐 达	上海第二医科大学附属瑞金医院肾脏移植中心
徐庆祥	南京大学医学院附属鼓楼医院
邴业鸿	比利时 Leuven 大学实验器官移植研究室
袁 劲	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
颜加强	第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科肾移植中心
尹登平	美国 Chicago 医学中心外科器官移植实验室
臧旺福	哈尔滨医科大学附属第二医院
曾凡军	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
张 雷	上海第二军医大学附属长征医院
张水军	河南大学第一附属医院\同济医学院器官移植研究所
张伟杰	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
赵 亮	中山大学附属第一医院器官移植外科
郑克立	中山大学附属第一医院\第五医院(珠海)器官移植外科
钟 震	加拿大 Western Ontario 大学多器官移植中心
朱 珉	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
周 洁	华中科技大学同济医学院同济医院\器官移植研究所
朱 彤	美国 Pittsburgh 大学分子基因与生化研究室
卓文利	第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科肾移植中心

目 录

序

前言

■ 器官移植研究的热点与争议问题	(1)
一、免疫耐受的诱导	(1)
二、HLA 抗原的配型与错配	(3)
三、排斥反应的监测和诊断	(5)
四、影响慢性移植物失功的多种因素	(7)
五、异种移植	(8)
■ 基因差异加危险因子重新诠释免疫识别奥秘	(18)
一、“有害-无害”论	(18)
二、“自我-非自我”歧视论	(18)
三、“感染的非自我”与“非感染的自我”论	(18)
四、“危险信号”论	(18)
五、基因差异加始动因子论	(19)
六、基本理论进展与 HLA 配型的必要性	(20)
七、影响排斥反应慢性移植物失功的多种因素	(21)
八、结论	(21)
■ 移植免疫耐受的理论出发点	(23)
■ 凋亡细胞诱导免疫耐受的机制及意义	(26)
一、临床输血给我们的启示	(27)
二、肝脏免疫特殊现象与凋亡细胞的关系	(28)
三、自身免疫性疾病与凋亡细胞吞噬	(30)
四、凋亡细胞对 T 细胞抑制作用	(31)
五、凋亡细胞调节免疫的其他证据	(31)
六、凋亡细胞调节免疫作用机制	(31)
七、凋亡细胞调节免疫意义与临床应用	(38)
八、结论和今后研究策略	(39)
■ 树突状细胞与移植免疫耐受	(46)
一、DC 与移植免疫反应	(46)
二、DC 相关的免疫耐受机理	(49)
三、抑制性 DC 在移植中的应用	(52)
■ 混合性嵌合诱导移植免疫耐受	(63)
一、混合性嵌合与中枢性删除	(63)
二、混合性嵌合的诱导	(64)
三、混合性嵌合与协同刺激通路阻断	(64)
四、混合性嵌合诱导异种耐受	(65)
五、混合性嵌合：从动物实验到临床应用	(66)
■ HLA-G 的生物学功能与免疫耐受	(68)
一、HLA-G 的生物学特点和对免疫细胞的作用	(68)
二、HLA-G1 与母胎耐受	(71)

三、HLA-G 与移植耐受	(72)
四、HLA-G 与肿瘤逃逸	(73)
■ T 细胞亚群、细胞因子和免疫耐受	(77)
一、T 细胞亚群与免疫耐受	(77)
二、细胞因子与免疫耐受	(80)
■ 阻断协同刺激通路诱导免疫耐受	(85)
一、CD28 家族	(85)
二、肿瘤坏死因子/肿瘤坏死因子受体家族 (TNF/TNFR 家族)	(88)
三、LFA-1 和 CD2 分子介导协同刺激通路	(90)
四、阻断协同刺激通路与混合嵌合方法诱导耐受	(92)
五、总结	(92)
■ 几乎耐受——迈向临床移植免疫耐受的一步	(96)
■ 器官移植中的 accommodation	(100)
一、诱导 accommodation 的方法	(100)
二、诱导 accommodation 机理	(102)
三、小结	(103)
■ 趋化因子与移植免疫	(106)
一、趋化因子家族及趋化因子受体	(106)
二、趋化因子的免疫学特性	(108)
三、趋化因子与移植物缺血-再灌注损伤	(110)
四、趋化因子与移植排斥反应	(111)
■ 调节性 T 淋巴细胞的研究进展	(120)
一、天然调节性 T 细胞研究简史	(120)
二、天然调节性 T 细胞表面标志	(121)
三、天然调节性 T 细胞的来源和死亡	(122)
四、天然调节性 T 细胞的特性	(123)
五、天然调节性 T 细胞的作用机制	(123)
六、天然调节性 T 细胞的应用	(124)
■ 异种移植急性血管性排斥反应的研究进展	(129)
一、急性血管性排斥反应的定义	(129)
二、急性血管性排斥反应的机理及研究进展	(129)
三、适应	(131)
四、结语	(132)
■ 异种移植和免疫耐受	(135)
一、异种移植的非免疫反应	(135)
二、异种移植的免疫学反应	(135)
三、免疫耐受机制	(137)
四、诱导异种移植免疫耐受形成的方法	(138)
五、B 细胞免疫耐受的形成	(140)
六、总结	(140)
■ 利用胸腺移植诱导异种移植免疫耐受的研究	(144)
一、异种移植免疫反应	(144)
二、异种移植免疫耐受	(144)
三、异种胚胎胸腺到裸鼠的移植研究	(145)
四、异种胚胎胸腺到正常有胸腺的小鼠的研究	(146)
五、大动物异种胸腺移植的研究	(147)
六、异种胸腺移植诱导血管化器官移植免疫耐受的研究	(147)

七、异种胸腺移植后的自身免疫性疾病	(148)
■ 异种移植的“适应”	(152)
一、“适应”的研究模型	(152)
二、“适应”的机理	(153)
三、猪到灵长类异种移植的“适应”	(154)
■ 内皮细胞在异种排斥反应中的作用	(156)
一、内皮细胞的活化	(156)
二、内皮细胞与异种抗体	(157)
三、内皮细胞和补体	(158)
四、内皮细胞与凝血	(159)
五、内皮细胞与炎性细胞	(161)
■ 眼镜蛇毒因子在异种器官移植研究中的应用	(165)
一、眼镜蛇毒的结构和作用机制	(165)
二、眼镜蛇毒在异种移植中的应用研究	(165)
■ 猪内源性逆转录病毒与异种移植	(169)
一、PERV 是关系异种移植安全性的一个焦点	(169)
二、PERV 的分子特性	(169)
三、对 PERV 种系发生的分析	(170)
四、检测 PERV 表达和传播的诊断工具的发展	(170)
五、PERV 在猪源性细胞中的表达与释放	(171)
六、PERV 对人类细胞的趋向性	(172)
七、对于利用猪源性材料进行治疗的回顾性研究	(173)
八、小动物模型在 PERV 的感染中的研究	(173)
九、非人类灵长类动物模型在 PERV 的感染中的研究	(173)
十、PERV 的潜在致病性	(174)
十一、避免或治疗 PERV 感染的策略	(174)
■ 基因治疗与器官移植	(179)
一、基因治疗基本方法概况	(179)
二、基因治疗与同种移植	(180)
三、基因治疗与异种移植	(181)
四、问题与前景	(182)
■ 转基因技术在器官移植中的应用	(187)
一、转基因的载体和转移途径	(187)
二、转基因技术在同种移植中的应用	(192)
三、转基因技术在异种移植中的应用	(195)
四、总结	(198)
■ 器官移植组织配型进展	(203)
一、HLA 抗原分型技术进展	(203)
二、HLA 抗体筛选技术进展	(208)
三、新的配型策略研究进展	(211)
四、组织配型的临床意义	(218)
■ 钙神经素抑制剂他克莫司作用机制的新认识	(235)
■ 新山地明基础免疫抑制治疗与 C2 监测	(239)
■ 免疫抑制剂应用进展、热点及其发展的新趋势	(242)
一、撤除皮质激素问题	(242)
二、Calcineurin 抑制剂减量及撤除问题	(246)
三、HBV 及 HCV 感染的移植受者免疫修饰治疗	(247)

四、免疫抑制诱导治疗——新的应用趋势	(247)
五、免疫抑制药物的药代动力学新概念	(248)
六、免疫抑制诱导抗损伤组织保护性基因的产生	(249)
七、新型免疫抑制剂——新的概念, 新的机制	(249)
八、基因治疗和移植器官修饰	(251)
九、免疫抑制剂个体化应用	(252)
十、小结: 未来的免疫抑制剂研究与应用的趋势	(252)
■ 抗代谢类新型免疫抑制剂的研究进展	(255)
一、嘌呤代谢的新型免疫抑制剂	(255)
二、抗嘧啶代谢的新型免疫抑制剂	(263)
■ 雷帕霉素在器官移植中的应用	(270)
一、概述	(270)
二、免疫抑制作用机制	(270)
三、预防和逆转急性排斥反应	(272)
四、预防慢性排斥反应	(274)
五、可能的抗肿瘤和抗病毒作用	(275)
六、诱导免疫耐受	(276)
七、毒副作用	(277)
八、结语	(278)
■ 新一代免疫抑制剂 FTY720 的作用机理及诱导移植免疫耐受的实验研究	(281)
一、FTY 作用机理	(281)
二、术前单独使用 FTY720 诱导小鼠对同种异体移植物的耐受	(283)
■ 心脏移植的现状与进展	(287)
一、心脏移植的发展史	(287)
二、受者的选择	(287)
三、供心的选择和获取	(289)
四、供心保护	(290)
五、移植术式的改良	(291)
六、移植术后的存活和生活质量	(293)
七、心脏移植术后早期主要的并发症——非特异性右心衰竭	(295)
八、心脏移植术后中期主要的并发症——急性排斥和机会性感染	(296)
九、心脏移植术后远期主要死亡原因——心脏冠状血管病变和恶性肿瘤	(297)
十、可能替代心脏移植的一些发展方向	(298)
■ 细胞移植治疗终末期心脏病	(303)
一、心脏细胞移植的意义	(303)
二、心脏细胞移植的机理	(304)
三、心脏细胞移植不同细胞类型的条件	(305)
四、心脏细胞移植的方法	(305)
五、心脏细胞移植的研究方向	(306)
六、心肌细胞移植的实验研究	(306)
七、骨骼肌细胞移植的实验研究	(309)
八、平滑肌细胞移植的实验研究	(312)
九、骨髓细胞移植的实验研究	(312)
十、移植细胞的选择	(314)
十一、心脏细胞移植的临床应用	(315)
十二、细胞移植与基因治疗	(316)

十三、心脏细胞移植研究存在的问题及前景	(316)
■ 肝移植前沿问题的研究及对策	(320)
一、外科技术——挑战极限 (Pushing the Limits)	(320)
二、边缘性供者——进一步缓冲肝短缺压力	(322)
三、肝癌肝移植	(322)
四、肝移植免疫耐受及计划性停药——免疫耐受从实验室真正走向临床	(322)
五、基本理论进展——HLA 配型的必要性	(323)
六、异种移植——接近于现实	(323)
七、慢性移植物流失——非免疫因素的参与	(324)
八、克隆——干细胞——基因治疗	(324)
九、中国肝移植所面临的问题	(325)
■ 活体供肝肝移植	(327)
一、概述	(327)
二、活体供肝供、受者的评估及选择	(327)
三、供者手术	(328)
四、受者的手术	(329)
五、供者的并发症	(329)
六、受者并发症	(330)
七、小结	(330)
■ 多米诺肝移植	(332)
一、多米诺肝移植发展概况	(332)
二、利用肝移植受者切除的肝脏用于供肝的理由和条件	(332)
三、多米诺肝移植的主要技术问题	(333)
四、多米诺肝移植与其他肝移植术式的联合应用	(333)
五、多米诺肝移植的效果	(335)
六、多米诺肝移植的伦理学问题	(335)
■ 肝脏保存	(337)
一、肝脏保存的意义及现状	(337)
二、肝脏保存中的损伤	(337)
三、器官保存方法	(340)
四、器官保存液的开发与研制	(341)
五、展望	(345)
■ 人工肝脏研究进展	(347)
一、人工肝发展简史	(347)
二、人工肝的应用范围	(348)
三、人工肝脏技术	(348)
四、生物人工肝脏	(350)
五、南京市鼓楼医院开展的生物人工肝研究	(354)
■ 体外肝脏灌流的研究进展	(358)
一、体外肝脏灌流 (extracorporeal liver perfusion, ECLP) 概述	(358)
二、ECLP 实施技术	(358)
三、异种猪 ECLP 的免疫学障碍	(361)
四、ECLP 的临床应用前景	(361)
五、ECLP 可能存在的问题	(362)
六、ECLP 与生物人工肝 (bio-artificial liver)	(363)
七、展望	(363)
■ 移植肾功能延迟恢复	(365)

一、与 DGF 发生相关的危险因素	(365)
二、DGF 的预防和处理	(366)
三、总结	(366)
■ 移植肾慢性失功的发生机理及防治策略	(369)
一、移植肾慢性移植物失功的发生机理	(369)
二、移植肾慢性失功的诊断	(375)
三、移植物慢性失功的防治	(377)
■ 活体亲属肾移植的发展和现状	(382)
一、活体亲属肾移植的发展沿革	(382)
二、活体亲属肾移植的优缺点	(382)
三、活体供者的选择	(383)
四、受者疗效的评估	(384)
五、CsA 撤除方案	(385)
六、我国活体亲属肾移植现状	(385)
■ 胰腺移植治疗糖尿病并发症进展	(387)
一、胰腺移植治疗糖尿病肾病	(387)
二、胰腺移植治疗糖尿病神经功能障碍	(387)
三、胰腺移植治疗糖尿病心脏病变	(388)
四、胰腺移植治疗糖尿病血管病变	(388)
五、胰腺移植治疗糖尿病视网膜病变	(388)
■ 胰岛移植进展	(391)
一、国际胰岛移植登记处的报告	(391)
二、Edmonton 经验及新的免疫抑制方案	(392)
三、胰岛干细胞移植	(393)
四、异种胰岛移植	(393)
五、新的免疫抑制方案及免疫耐受的诱导	(395)
六、免疫隔离胰岛移植	(396)
■ 胰腺干细胞移植进展	(401)
一、概述	(401)
二、胰腺干细胞及其分离、培养	(402)
三、胰腺干细胞及其在体外培养所生成胰岛的鉴定	(403)
四、胰腺干细胞临床应用前景	(404)
■ 小肠移植的免疫学	(406)
一、小肠移植的免疫学特点	(406)
二、小肠移植后排斥反应的组织学表现与病理分期	(407)
三、GVHR 的表现与分期	(407)
四、小肠移植的免疫耐受	(408)
■ 同种脾脏移植适应证中存在的若干问题	(411)
一、同种脾脏移植的发展历史	(411)
二、血友病甲临床特点与治疗	(412)
三、血友病甲内科治疗新进展	(412)
四、同种脾脏移植治疗血友病甲的严重缺陷	(413)
五、肝移植还是脾移植	(414)
六、同种脾脏移植治疗其他疾病	(414)
■ 移植病理学进展	(416)
一、移植物活组织检查病理学诊断标准的进展	(416)
二、移植病理学研究的进展	(418)

■ 移植后巨细胞病毒感染	(128)
一、感染途径和分类	(128)
二、巨细胞病毒结构	(128)
三、HCMV 复制周期	(129)
四、病毒蛋白标记	(130)
五、巨细胞病毒和免疫反应	(130)
六、CMV 病发病机制	(131)
七、CMV 病的临床特点	(131)
八、CMV 感染对移植器官排斥反应的影响	(132)
九、CMV 病的诊断	(132)
十、CMV 病的治疗	(133)
■ 脑组织及神经细胞移植新进展	(136)
一、概述	(136)
二、脑组织及神经细胞移植生物学基础和方法	(139)
三、脑组织及神经细胞移植的临床应用	(146)
四、神经干细胞及转基因细胞脑内移植的研究进展	(153)
五、脑内移植的发展与未来	(156)
■ 脑死亡对供者器官质量的影响	(161)
一、脑死亡状态下机体的变化	(161)
二、脑死亡的病理生理变化对器官的影响	(162)
三、针对脑死亡供者器官的保护措施	(162)
■ 论脑死亡立法的生物医学基础、社会学意义及推动程序	(164)
一、脑死亡立法的生物医学基础	(164)
二、脑死亡的诊断	(168)
三、论脑死亡立法的社会学意义	(168)
四、论脑死亡立法的推动程序	(169)
■ 亲属活体器官捐赠的伦理学问题	(171)
一、活体器官移植的可行性	(171)
二、活体器官移植(捐赠)的基本原则及要求	(171)
三、常见的观念上的误解	(173)
■ 移植学网络信息获取之相关路径	(175)
一、中文检索数据库	(175)
二、外文检索数据库	(176)
三、主要的移植团体、组织	(178)
四、生命科学的出版物	(180)
五、综合性的医学信息网络	(180)
六、互连网络中主要的搜索引擎	(181)

器官移植研究的热点与争议问题

20 世纪以来, 由于器官移植技术、移植免疫基础研究以及各种免疫抑制剂的进展, 器官移植已成为临床治疗器官功能衰竭的有效治疗手段。器官移植成为 20 世纪医学最令人瞩目的进展。到 2000 年底全球统计共施行 778 649 例次各种器官移植, 其中肾移植 500 545 例次, 最长存活 41 年; 肝移植 89 178 例次, 最长存活 31 年; 心移植 57 043 例次, 最长存活 24 年; 胰肾联合移植 11 541 例次, 最长存活 20 年; 肺移植 12 076 例次, 最长存活 14 年^[1]; 在中国大陆尤其是近几年器官移植得到较快的发展, 国际上目前开展的各种器官的移植都已经开展, 虽然距离国际先进水平尚有一段距离, 但在一些先进的移植中心某些器官的移植效果已经接近和达到国际先进水平。至 2001 年底统计共施行各种实质大器官移植 41590 例次, 其中肾移植 40393 例次, 最长存活 26 年; 肝移植 969 例次, 最长存活 8 年; 心移植 82 例次, 最长存活 10 年; 胰肾联合移植 93 例次, 最长存活 8 年; 肺移植 13 例次, 最长存活 7 年。但是, 目前器官移植作为一种治疗手段尚未达到人们期望的理想效果, 还有很多问题尚待研究解决。目前临床研究和应用发现的主要问题是: 如何诱导免疫耐受; 如何预防、诊断和逆转免疫排斥反应; 如何克服供移植器官的严重短缺、如何长期保存器官以及如何预防移植物慢性失功延长受者和移植物的长期存活等。进入 21 世纪后, 从事器官移植的研究者应致力研究和解决上述问题。迄今为止对不少问题仍有争议, 本书亦就此提出讨论, 希望通过我们共同的努力在不远的将来能圆满地解答这些问题。

一、免疫耐受的诱导

器官移植是以治疗为目的的向机体引入异体的细胞、组织或器官, 以替代已丧失相应功能的细胞、组织或器官, 并使受者接受, 不被机体免疫系统排斥, 而且移植物也不排斥宿主。目前器官移植术后, 移植受者必须终身使用免疫抑制剂, 降低受者的全身免疫功能, 减少或抑制受者对移植物的免疫排斥反应以达到维持移植物长期的存活的目的。但是长期使用免疫抑制剂导致感染和肿瘤高发, 而且各种免疫抑制剂药物的毒副作用影响受者的生存质量, 严重者甚至导致慢性移植物失功的发生。此外, 即使受者长期服用并能耐受免疫抑制剂, 移植物长期存活率也并不很不理想, 如即使在比较先进的移植中心肾移植术后移植肾 5 年存活率也只有 50%~60%。其他器官移植长期存活率接近或低于该水平。

诱导受者对供者器官特异性免疫耐受是解决排斥反应最理想的措施。诱导免疫耐受是使移植治疗手段取得成功, 又不损害受者全身的免疫功能, 需要在受者机体自身形成的免疫系统这一天然保护屏障中寻求一个特异的突破口, 在受者体内获得与自身的组织器官同样的地位, 被受者的免疫系统特许地豁免, 识别为自我, 使得受者仅仅只允许移植物在体内长期正常存活, 而不影响受者的全身免疫功能, 受者仍然保留免疫系统对感染、突变的肿瘤细胞和其他异物正常的识别和清除功能。也就是说在长期不使用免疫抑制剂的情况下, 移植物既不被受者排斥, 发生宿主抗移植物反应 (host versus graft reaction, HVGR) 即排斥反应; 同时也不致发生移植物对抗自身器官组织的移植物抗宿主免疫性反应 (graft versus host reaction, GVHR), 也即受者在不应用免疫抑制剂的条件下, 受者对供者抗原产生特异性免疫无反应, 即受者淋巴细胞对供者特异性抗原失去免疫攻击能力, 但保留对除移植物以外的病原体的免疫攻击能力, 正常免疫应答, 这就是移植免疫耐受的研究最理想和最终目标。

随着移植学的实验和临床实践两方面的发展, 器官移植特异性免疫耐受已逐渐被赋予了一些特定的概念。归纳起来如下:

(1) 研究对象为免疫系统已发育完善的个体, 即研究对象已具备免疫排斥一切异物的能力, 而并非属于易于诱导耐受的胎儿或免疫系统尚未发育完全的新生儿。所以目前研究免疫耐受的主要对象应是前者, 如果现在再选择后者意义已经不大了。

(2) 供者与受者主要组织相容性抗原 (MHC) 抗原不相同, 甚至次要组织相容性抗原 (mino

histocompatibility complex, mHC)也不相同。即研究对象为排斥型或强排斥型配对。所以我们选择移植耐受研究模型,必须了解供者和受者的 MHC 和 mHC 的差异,否则研究的结果没有意义。

(3) 诱导免疫耐受为目的的治疗措施必须为短疗程。即可以在治疗停止该措施后免疫耐受状态能够长期保持。

(4) 停止治疗后移植物功能长期稳定保持,无免疫排斥反应迹象,也不会因免疫排斥反应导致移植物失去功能。所以在研究过程中要注意排除非免疫反应的其他可能导致移植物功能减退或者丧失的因素。

(5) 这种免疫无反应性只针对供者移植物抗原存在。对其他外来抗原刺激仍具有良好的正常的免疫反应能力。

综上所述,供者特异性器官移植免疫耐受的临床定义可以简化为:

免疫系统成熟的个体在接受组织配型不相容的组织、器官移植或仅加短疗程治疗后在不继续使用免疫抑制剂的情况下,受者对移植物不发生排斥反应,移植物在受者体内获得与自体组织、器官相同的待遇,能长期存活。

以上的几点可以作为临床研究和评价特异性移植物免疫耐受的条件和标准。就动物实验研究而言,往往还要增加下列两点:

(1) 受者第二次接触与供者相同移植抗原时不会发生超急性排斥反应。实验中常用与供者相同移植抗原的皮肤移植试验予以鉴定。

(2) 是否能通过已经诱导特异性免疫耐受受者的淋巴细胞和血清等将其获得的耐受状态转移给另一个正常个体。

利用现代实验室手段,在实验室诱导动物特别是小动物的免疫耐受比较容易成功,因而对于评价的标准也要求严格得多^[2]。

自从 Owen^[3]发现异卵孪生双胞胎牛出生后互为天然免疫耐受至今已 50 余年,经过免疫学家和移植学家半个多世纪的努力,对移植免疫耐受已经进行了大量的实验研究,而且在动物实验获得成功,尤其是在小动物,但在大动物还没有获得稳定的效果,移植耐受已从小动物、大动物实验逐渐向临床迈进。诱导临床免疫耐受成为移植界梦寐以求的目标。

希望在最近几年诱导临床免疫耐受有所突破。现在已经在临床观察中发现有些移植受者在长期服用小剂量或完全停用免疫抑制剂的情况下,移植物保持正常功能,且未被排斥。这个现象在一定程度上接近免疫耐受,但还不等于免疫耐受,因此被称作“几乎耐受”或“接近耐受”(almost tolerance, prope tolerance),从这个现象也使我们看到诱导临床耐受的希望。

“几乎耐受”这一概念由 Calne 提出^[4],基于:①在临床上目前完全特异性免疫耐受的建立很难实现。②免疫抑制治疗的特异性越来越高,如应用得当,几乎能够达到无毒副作用的状况。因此“几乎耐受”在临床上完全可能实现。从某种意义上说,“几乎耐受”是在特异性免疫耐受和非特异性免疫抑制两个不同机制之间选择一个对双方都有一定作用的措施,即使用高特异性、高选择性的免疫抑制。“几乎耐受”的定义是指:①免疫抑制剂仅使用小剂量的维持量或仅在术后短期使用;②移植物长期维持稳定的功能;③对受者无明显毒副作用反应;④明显改善的生活质量。这种病例实际上在各大中心已经累积到相当大的数目。

Calne 报告^[5]31 例尸体肾移植术后当天及术后第一天静脉用人源化抗 CD52 的单克隆抗体 (20mg, Campath-1H Mab),于术后第二天停药,自 72 小时后采用小剂量环孢素 A,血药浓度维持在 100ng/ml 水平。随访 21 月 (15~28 月),除 1 例因心衰死亡外均存活,29 例移植肾功能正常。此种单一用药可以诱导肾移植长期存活。Campath-1H 仅使用 2 次只加上小剂量的 CsA 可以取得与常规 3 联免疫抑制方案同样好的效果。而且受者可以避免使用激素,只使用一种很小剂量的免疫抑制剂维持。

Kirk 的研究表明:6 例活体肾移植采用 Campath 1-H (0.3mg/kg/d×3),术前 5~3 天给药,第一剂量后外周单核细胞 (包括 T、B 细胞)清除率>95%,术中淋巴结取材活检显示 T 细胞缺失。6 例中 2 例分别于术后 7 或 17 天仅加单一 Rapamycin 用药,维持其谷值 6~10ng/ml。余 4 例仅加用简短的小量激素,然后再加 Rapamycin,6 个月观察无排斥。8 个月后 TCR-Vβ 检测发现 T 细胞基本恢复正常水平。所有病人肾功能正常,肌酐平均值 1.35mg/dl。该研究表明,Campath 1-H 至少可以营造一个两周内完全不用免疫抑制剂而又无排斥反应的环境,尽管免疫耐受并不完全,但单一用药的维持剂量可以减到最小量。

Knechtle 亦报告类似方案:Campath-1H 加 Rapamycin 在肾移植中的应用,Campath 1-H 作为诱导治