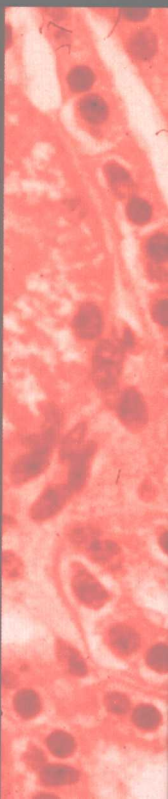


肾移植治疗学

主 编 张小东

Kazunari Tanabe (日)

Arthur J. Matas (美)



肾移植治疗学

Medical Care of Renal Transplant Recipients

主 编 张小东

首都医科大学北京朝阳医院泌尿外科 教授

Kazunari Tanabe (日)

日本东京女子医科大学泌尿外科 教授

Arthur J. Matas (美)

美国明尼苏达大学医学院器官移植中心 教授

美国器官移植外科医师学会 主席

主编助理 张 勇 王 玮



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾移植治疗学 / 张小东等主编. — 北京: 人民卫生出版社, 2009. 7

ISBN 978-7-117-11345-8

I. 肾… II. 张… III. 肾-移植术 (医学) - 内科学: 治疗学 IV. R699.2

中国版本图书馆CIP数据核字 (2009) 第034304号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

肾移植治疗学

主 编: 张小东 等

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 29.25

字 数: 900千字

版 次: 2009年7月第1版 2009年7月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11345-8/R·11346

定 价: 126.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

谨以此书祝贺北京朝阳医院
建院 50 周年

参加编写人员 (按章节顺序排序)

Kazunari Tanabe

医学博士, 教授, 主任, 日本东京女子医科大学泌尿外科

Tomokazu Shimizu

医学博士, 医师, 日本东京女子医科大学

Hiroki Shirakawa

医学博士, 医师, 日本东京女子医科大学泌尿外科

Hideki Ishida

医学博士, 讲师, 医师, 日本东京女子医科大学泌尿外科

Kazuya Omoto

医学博士, 医师, 日本东京女子医科大学泌尿外科

李 强

研究生, 北京朝阳医院泌尿外科

朱有华

教授, 上海长征医院, 解放军器官移植研究所

王世相

主任医师, 北京朝阳医院血液净化中心

张 勇

医学博士, 副主任医师, 北京朝阳医院泌尿外科

李 寒

医学博士, 副主任医师, 北京朝阳医院血液净化中心

Nor Azhari

医学博士, 主治医师, 新加坡中央医院泌尿外科

谭叶红

高级顾问医师, 新加坡中央医院泌尿外科

刘 航

副主任医师, 北京朝阳医院泌尿外科

卢一平

教授, 四川大学华西医院泌尿外科

Arthur J. Matas

教授，美国明尼苏达大学医学院器官移植中心

Lyndsey J. Bowman

PharmD，美国Barnes-Jewish医院器官移植临床药师

Daniel C. Brennan

医学博士，FACP，华盛顿大学医院移植肾脏病科主任

田 野

教授，北京友谊医院泌尿外科

肖序仁

教授，解放军301医院泌尿外科

刘 龙

教授，沈阳军区总医院泌尿外科

范连慧

副主任医师，沈阳军区总医院泌尿外科

马麟麟

主任医师，北京友谊医院泌尿外科

Curtis JJ

医学博士，阿拉巴马大学伯明翰医院移植中心（美国）

郑少玲

教授，温州医学院附属第一医院移植中心

陈文明

教授，北京朝阳医院血液科

陈江华

教授，浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心

何 强

副主任医师，浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心

尹 航

医学博士，主治医师，北京朝阳医院泌尿外科

李危石

医学博士，副主任医师，北京大学第三医院骨科

胡小鹏

医学博士，副主任医师，北京朝阳医院泌尿外科

王 玮
医学博士，副主任医师，北京朝阳医院泌尿外科

张小东
教授，北京朝阳医院泌尿外科

童朝晖
教授，北京朝阳医院呼吸科

曹 斌
教授，北京朝阳医院感染和临床微生物科

巫 琳
主治医师，北京朝阳医院感染和临床微生物科

郑志雄
主治医师，讲师，台中市荣军总医院肾脏科，国立中山医院内科学系（中国台湾）

Nobuaki Yamanaka
医学博士，理学博士，教授，日本东京肾脏病研究所

Van Gelder T
医学博士，临床药师，肾内科医师，Erasmus医学中心，鹿特丹（荷兰）

Xiaolun Huang（黄孝伦）
医学博士，弗吉尼亚大学医学院器官移植中心

Kenneth L. Braymnan
教授，主任，弗吉尼亚大学医学院器官移植中心

CF Ng
医学博士，副教授，副主任，香港中文大学威尔士亲王医院泌尿外科

Sidney KH Yip
医学博士，教授，主任，香港中文大学威尔士亲王医院泌尿外科

陈忠华
教授，武汉华中科技大学同济医院器官移植研究所

李晓北
医学博士，副主任医师，北京朝阳医院泌尿外科

郭宏骞
医学博士，教授，主任医师，南京鼓楼医院泌尿外科

序

自美国哈佛大学 Merrill 和 Murray 博士的移植小组于 1954 年成功地完成首例同卵双生子间的活体肾脏移植以来,肾脏移植经历了探索、发展和逐渐成熟的过程。如今,肾脏移植已被确认是治疗各种终末期肾病的最佳治疗方法,成为各种器官移植中开展最多、成功率最高的器官移植,已是临床的常规手术。但是,由于肾移植患者术后要终生服用免疫抑制剂,移植术后病人的心血管、消化、血液等系统出现的内科问题的几率高于普通人群,这些问题会使患者移植肾失去功能,甚至造成病人的死亡。因此,肾移植内科学已成为广大肾移植工作者的必修课程。

应此需求,首都医科大学北京朝阳医院器官移植中心肾移植部主任张小东教授组织我国内地及香港、台湾的肾移植领域相关专家,并邀请国际上该领域知名专家 Arthur J. Matas 教授(美国明尼苏达大学医学院器官移植中心主任、美国器官移植外科医师学会主席)、Kazunari Tanabe 教授(日本东京女子医科大学泌尿外科主任),以及其他来自美国、荷兰、日本、新加坡的专家教授们,共同编著了这本《肾移植治疗学》。

该书着重介绍了肾移植内科常见问题的发病机制、临床表现、诊断规范及治疗方法,以及与之相关的外科问题;同时,对高致敏受者、老年受者、儿童受者等特殊人群的移植问题,受者术前评估、术前准备、免疫抑制剂的应用、慢性移植物失功等问题作了阐述,对器官捐献和移植伦理、法规问题也给予了关注与讨论。

该书紧密结合肾移植的临床,内容丰富、重点突出,对指导我国肾移植的临床实践有较高的实用价值。

该书的数个国外编委均是经验丰富、治学严谨的国际知名专家教授,他们的参与更使本书增色。在当今社会经济“全球化”时代,我赞成并鼓励我国专家与国际专家多交流合作,这有利于我国器官移植事业的又好又快的发展。

我十分高兴地致力于或有兴趣于肾脏移植的同道们推荐此书,也相信本书会受到读者们的欢迎。



北京协和医院肝胆外科学教授

中国器官移植管理委员会(OTC)主任委员

中华人民共和国卫生部副部长

2009年4月于北京

前 言

经过各位同道的共同努力,《肾移植治疗学》终于出版了。

肾移植在我国起步于 20 世纪 60 年代,前辈们的努力为我们今天的成绩打下了坚实的基础。在这里,我们不能不提及他们,吴阶平、谢彤、梅骅、于惠元等,中国著名的泌尿外科医生。据粗略统计,如今,我国的肾移植例数已经累积近 30 000 例次,移植肾的 1、3、5 年存活率分别在 98%、90%、80%。此外,肝脏、肺脏、心脏、胰腺及小肠移植也不同程度地开展起来,包括肝肾、胰肾、心肺联合移植等。

对于终末期肾功能衰竭的患者来说,成功的肾移植治疗明显优于透析治疗。但如何才能达到肾移植后的理想效果,这就涉及到移植肾的准备、患者的准备、移植手术、术后用药、受者并发症的处理等方面。本书就是针对这些内容进行较为细致的论述。

“科学无国界”。在本书的编写过程中,我们邀请了在各个领域有一定影响的专家参加撰写,以求本书的权威性。例如,在受者的准备和术前评估、高致敏患者的肾移植章节中,我们就邀请了东京女子医科大学的 Tanabe 教授及其团队负责编写。Matas 教授在美国肾移植界有很高的威望,担任美国移植外科医生学会主席,在权威性杂志发表了数百篇文章,尤其在移植后免疫抑制剂的应用方面,发表了很多的学术文章。因此,我也荣幸地邀请到了 Matas 教授参加本书的编写工作。此外,来自荷兰、美国、新加坡、日本以及中国大陆、中国台湾、中国香港的其他肾移植专家也应邀参加了本书的编写,在此,向他们表示感谢。这里,我也想指出,移植的受者存在个体差异,各地区和各国的情况都有不同,本书作者们主要是根据自己的经验和所在科室、中心的工作常规来编写本书的。因此,请读者在感兴趣的地方字斟句酌、因地制宜。

最后,再次感谢本书作者的辛勤劳动。希望读者提出批评和指导意见。



医学博士 博士生导师 教授 主任医师
首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科

2009 年 3 月 20 日

缩 略 语

DGF	delayed graft function	移植物功能延迟恢复
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺细胞球蛋白
IL-2R	interleukin-2 receptor	白介素-2受体
rATG	rabbit antithymocyte globulin	兔抗胸腺细胞球蛋白
AMR	antibody-mediated rejection	抗体介导的排斥
IVIG	intravenous immune globulin	静脉注射用免疫球蛋白
Ig	immunoglobulin	免疫球蛋白
U.S.	United States	美国
FDA	Food and Drug Administration	食品与药品管理局
IV	intravenously	静脉注射
WBC	white blood cell	血白细胞
PRA	panel reactive antibody	群体反应性抗体
LOS	length of stay	住院时间
CMV	cytomegalovirus	巨细胞病毒
HCC	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disease	移植后淋巴细胞增生症
UNOS	United Network for Organ Sharing	联邦器官分配网络
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network	器官获取和移植网络
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients	移植受者的科学登记
RR	relative risk	相对危险度
QALYs	quality-adjusted life years	质量校正寿命年限
CsA	cyclosporine	环孢素
MMF	mycophenolate mofetil	吗替麦考酚酯（霉酚酸酯）

目 录

第一部分 移植准备期 (pretransplantation)	1
第一章 肾移植受者的选择与评估	3
第二章 肾移植受者的术前检查	6
第三章 受者在等待期的准备	9
第四章 高致敏患者的移植	12
第五章 供者 (尸体、活体) 的选择、移植肾的确定标准	23
第六章 扩大标准的供者	26
第七章 移植肾的保存	29
第二部分 移植围手术期 (recipients in perioperation)	45
第八章 手术前受者的准备	47
第九章 移植受者的外科并发症	63
第十章 肾移植围手术期的血液净化支持	69
第十一章 免疫抑制药物	77
第十二章 免疫抑制方案的选择与比较	106
第十三章 抗胸腺细胞球蛋白 (兔) 在肾移植中的应用	114
第十四章 排斥反应的分类及处理	123
第三部分 移植后并发症 (post-transplant complication)	141
第十五章 慢性移植物失功	143
第十六章 受者术后的冠心病预防和治疗	153
第十七章 移植后血脂代谢异常	160
第十八章 移植后高血压	168
第十九章 移植后糖尿病	172
第二十章 移植后血液系统并发症	190
第二十一章 移植术后肝病	199

第二十二章	移植后骨病.....	212
第二十三章	移植后恶性肿瘤及淋巴组织增生障碍	223
第二十四章	慢性移植肾肾病.....	233
第二十五章	移植肾功能减退及对策	242
第二十六章	肾移植患者的细菌性肺炎	254
第二十七章	肾移植后的巨细胞病毒 (CMV) 感染.....	263
第二十八章	肾移植后的真菌感染	270
第二十九章	移植术后肝炎受者的治疗	281
第三十章	移植肾病理学	288
第三十一章	移植肾超声的影像学检查	304
第三十二章	肾移植患者常用的药物以及药物之间的反应	315

第四部分 肾移植的特殊问题 (kidney transplant in specific condition) ... 321

第三十三章	儿童肾移植	323
第三十四章	老年肾移植的进展与挑战	329
第三十五章	腹腔镜供肾切除及血管重建	336
第三十六章	器官捐献与移植伦理学、相关指南及法规.....	341
附录1	肾移植患者的随访	357
附录2	器官移植名词中英对照	363
参考文献		376
索引		418

第一部分

移植准备期 (pretransplantation)

肾移植治疗学

第一章

肾移植受者的选择与评估

作者: Tomokazu Shimizu, Hiroki Shirakawa, Hideki Ishida, Kazunari Tanabe

翻译: 尹航

一、患者教育

评价肾移植是否可行,首先要向患者及家属说明肾移植后可能发生的情况(手术的危险性、并发症、免疫抑制剂的不良反应、感染的危险性、排斥反应的危险性、移植后恶性肿瘤的危险性等),得到足够的理解非常必要。如果患者的合作意识差,在通过心理治疗等治疗后,医生必须对患者是否在移植术后能长期接受免疫抑制治疗作出判断。

二、年龄

最近,随着术后管理技术和方法的进步,对60岁以上的高龄患者也开始行肾移植手术。在美国,60岁以上乃至65岁以上的受者比例在增加。但是,因为高龄患者发生并发症的机会增加,所以要考虑到因为长时间服用免疫抑制剂导致免疫力低下带来并发症的危险性,从而要做出慎重的判断。

三、免疫学条件

过去,应用淋巴毒试验来判定有无对抗供者T淋巴细胞或B淋巴细胞的抗体,如对T淋巴细胞反应阳性,则为移植手术禁忌。现在,随着群体反应蛋白(panel reactivity antibody, PRA)技术的进步,可判定是否存在供者特异性及非特异性的抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体,甚至应用single beads antigen可以识别针对HLA各基因位点的抗体,使得医生在术前就可以对供者HLA抗体作出详细的评价。当然即使检查的准确性提高,过去淋巴毒试验T淋巴细胞反应阳性仍为

移植禁忌。同时,即使淋巴毒试验T淋巴细胞反应阴性时,我们也应该认识到还有存在抗供者HLA抗体的可能,使我们可以提前知道这样的病例在移植后可能会发生激烈的抗体介导的急性排斥反应。如果患者的抗供者HLA抗体阳性,要等待其转阴后,方可以积极的进行血浆置换去除抗体,或给予超大量的免疫球蛋白、利妥昔单抗(rituximab)去除抗体后再行肾移植手术。在ABO血型不合的情况下,术前要行血浆置换去除抗血型抗体,手术当日的抗体滴度能下降达到16~32倍以下,必要时也可以行脾脏切除术。最近,因为利妥昔单抗的应用,不需要切除脾脏行ABO血型不合的肾移植手术也成为可能。

四、原发病

慢性肾功能不全的原因是多方面的,几乎所有原因都可以行肾移植手术。但是草酸盐血症在肾移植后几乎都会再发,在移植后早期移植肾功能就会衰竭,所以不适合单纯行肾移植,而是要考虑行肝肾联合移植。对Fabry病行肾移植是一直讨论的问题,1967年Buhler等开始实施时的成绩并不好,但据说最近肾移植已可以充分改善患者的全身情况,延长10~15年的生存期。局灶性肾小球硬化症的复发率可高达20%~50%,移植肾功能衰竭的情况虽不少,但是有报道称移植前行血浆置换可以去除与本病相关的血管通透性(vascular permeability)因子,取得较好的移植效果。另外,最近有报道使利妥昔单抗对于预防移植后原发病复发有一定效果。IgA肾病的移植后复发率可以达到50%,但是很少发生移植肾功能障碍。糖尿病肾病在移植后对于其生命体征的改善为宜,所以最近也在积极的实施。

五、并发症

在存在活动性的全身感染或恶性肿瘤的情况下，使用免疫抑制剂会进一步加重病情，所以是手术禁忌。在感染完全治愈或恶性肿瘤治疗后2~5年没有复发迹象时方可考虑移植。

1. 结核病

合并活动性肺或全身性结核病，或高度怀疑的情况为移植禁忌。

2. HBV 感染

乙型肝炎发展成为肝硬化的患者不适合做肾移植。因为免疫抑制剂可以造成细胞障碍性的T淋巴细胞活性降低，激素也可以促使乙型肝炎病毒增殖相关基因组发生反应，在移植后使用免疫抑制剂就有可能增加肝炎活动性。但是最近随着有效的抗病毒药物[如拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adeфовir)]的出现，治疗肾移植术后乙型肝炎也成为可能，在确认没有乙型肝炎病毒增殖健康状态下，可以行肾移植。另外，在确认有乙型肝炎病毒增殖并行肝活组织检查证实肝炎的病例，在移植前给予抗病毒药物后也可以行肾移植。但是，也要注意存在长期给予抗病毒药物会出现耐药，或中止后病毒复发的危险性。

3. HCV 感染

丙型肝炎病毒抗体阳性的病例，若没有肝硬化、肝癌的表现，HCV-RNA定量病毒在标准以下，或在标准之上但术前给予peg-IFN治疗，确认病毒转阴后可以移植。但是，所有的病例并不是都可以进行peg-IFN治疗，自身免疫病、重度肺部疾病、重度的精神障碍是相对的禁忌证。因为存在基因类型、病毒定量、人种的差异，治疗效果也是多样的，一般在50%或以下。有30%的透析患者因为不良反应的原因，用药困难而中止治疗(未透析患者为10%~20%)。对于慢性肾功能不全的患者，给予利巴韦林(ribavirin)是相对禁忌，现在有给予利巴韦林+peg-IFN并用疗法的临床试验，但尚无有效的信息。目前，仍推荐单独应用peg-IFN疗法。

4. HIV 感染

过去，HIV感染者一旦发病就需要持续的免

疫抑制，易并发感染，预后不良，所以不适合移植。但是随着有效抗病毒药物的出现，现在的适应证范围也在不断变化。如果接受持续的抗病毒药物治疗且治疗效果良好，未能检出病毒，拥有正常的T淋巴细胞数，术前有充分的评价及移植的高风险能得到患者的充分理解和接受，也可以考虑移植可能。

5. 心血管系统疾病

一般情况下，慢性肾功能衰竭是心血管疾病的危险因素，所以术前充分评价心功能非常必要。特别对于高龄、透析时间长或合并糖尿病的患者，因其往往存在较严重的心血管疾病，术前评估更加重要。对于这一类患者，更要充分认识到在围手术期因为补液负担而可能诱发缺血性心脏病、心功能不全的危险性。

6. 脑血管疾病

高龄、既往有脑血管病、吸烟、糖尿病、高血压病、高脂血症等病史，是发生脑血管疾病的危险因素。如果既往有脑血管病且有重度和固定的神经学症状，考虑到围手术期的危险性及术后恢复的问题，不易接受移植。最近认为，有一过性脑血管缺血性发作，合并一些神经学症状的患者有必要由神经内科医生进行精密检查。对使用抗痉挛药物的患者，有必要对其药物中止的可能性作出评价。抗痉挛药物和钙调素抑制剂有交互作用，中止困难，所以要变更为交互作用小的药物。

7. 恶性肿瘤

慢性肾功能衰竭的患者和健康人比较，恶性肿瘤的发病率要高。移植后服用免疫抑制剂也会增加恶性肿瘤的发生率。这一点要充分向等待移植的患者说明。术前要进行全面体检，如发现恶性肿瘤，要优先治疗，移植就要延期。既往有癌症治疗病史，移植前要有安全的等待观察期，一般为2~5年(表1-1)。但是，正确的等待观察期根据肿瘤的种类、病理组织类型、发展程度不同向专科医生询问清楚。

8. 消化系统疾病

因为移植后要给予激素，术前就要对有无胃、十二指肠溃疡作出评价。因为H₂受体阻断剂(H₂-blocker)、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor)的存在，既往有胃十二指肠溃疡病史已不是移植手术

表 1-1 移植前患肿瘤的移植等待最短期限（建议）

肿瘤类型	至少等待时间
肾脏	
Wilms 瘤	2 年
肾细胞癌	无（偶然） 2 年（< 5cm） 5 年（> 5cm）
膀胱	
原位癌	无
浸润性癌	2 年
前列腺癌	2 年
子宫	
宫颈（原位癌）	无
宫颈浸润性癌	2 ~ 5 年
子宫体癌	2 年
乳腺癌	2 ~ 5 年
结直肠癌	2 ~ 5 年
淋巴瘤	2 ~ 5 年
皮肤（局灶性）	
基底细胞癌	无
鳞状细胞癌	严密观察
黑色素瘤癌	5 年

的障碍，但术前应充分认识活动性溃疡并给予充分的治疗。既往患有胆囊炎的患者，术前有必要应用腹部超声确定有无胆囊结石。既往患有胰腺炎的患者，在术后其发病危险率很高。移植术后急性胰腺炎的病死率很高，所以必须要注意高发的糖尿病的

并发症。

9. 泌尿系疾病

存在泌尿系统疾病的情况下，要在术前对尿路的形态变化、功能变化作出充分的评价。实际上，虽然先天性的上尿路闭塞性疾病（肾盂输尿管连接部狭窄、输尿管膀胱连接部狭窄等）造成的终末期肾功能不全的情况很少，在成型术失败或后天性闭塞造成的肾功能不全而留置肾造瘘管的情况下，可能反复出现尿路感染，所以在移植前应提前行自体肾摘除。

长期透析的患者因废用性膀胱可以造成膀胱输尿管反流症（vescioureteral reflux, VUR），随着移植后膀胱容量的改善，症状会自然消失，移植后可能不会导致泌尿系统感染。但是在儿童时期会出现反流性肾病造成肾功能不全的病例，在 Grade IV 以上的情况下，应考虑将自身的肾、输尿管摘除。

在下尿路特别是儿童后尿道瓣膜造成下尿路闭塞时，移植后会造肾后性肾功能不全，导致移植肾功能恶化。另外，因膀胱挛缩造成膀胱高压状态的病例，可以在实施膀胱扩大术或尿流改道术后（回肠膀胱），二期行肾移植术。对于重度的神经源性膀胱导致自行排尿困难的病例，要指导其移植后间断性自家导尿。多囊肾行一侧或两侧肾切除术对于改善出血、感染及腹部压迫症状是有效的。另外，存在巨大的肾囊肿的病例，其下极可以达到骨盆腔，为了保证移植肾的空间，行多囊肾摘除非常必要。