

第十七章 器官移植

1. 器官移植：用一个健康的器官替代有病的器官
2. 主要内容
器官移植的历史
移植的**基本概念与分类**
器官保存
移植器官的排斥反应（**排斥机制**）
各主要器官的移植简介（**肾移植概论**）

第一节 概述

一、历史回顾

1. 器官移植的发展经历了四个阶段：
 - 1) 幻想阶段：古代中国、希腊均有传说：
 - 2) 实验研究阶段：20 世纪初，动物实验真正开始；1902 年法国 Carrel 采用了血管吻合技术进行肾移植的动物实验，存活 21 天；
 - 3) 临床早期阶段：美国和欧洲多国相继进行尸体及活体肾移植，原位、大腿部、腹膜外髂窝，有功能时期不满意。
 - 4) 临床应用阶段：世界首例成功的临床肾移植【Joseph Murray — Nobel prize】
2. 发展
60 年代放射疗法和第一代免疫抑制药物问世；
1962 年 Murray 首次应用尸体供肾移植成功；
1963 年 Starzl 首例肝移植获得成功；
1963 年 James Hardy 首例肺移植；
1966 年 Kelly 完成首例胰腺移植；
1967 年 Barnard 施行了首例心脏移植；随后脑死亡标准制定。
3. 现状
移植进展：
 - ① 肾、心、肝移植 1 年存活率大幅提高，分别为：95%、90%和 85%；
 - ② 出现了大批 10 年甚至 20 年长期存活群；
 - ③ 移植量增长快：肾移植：23 万人次；心脏移植：16000 人次；肝脏移植：14000 人次；
 - ④ 新的移植术式开展：如联合移植；
 - ⑤ 肺移植、小肠移植重新开展；
 - ⑥ 腹部多器官一期移植成为当今新的探索点；
 - ⑦ 保存液的突破性进展，UW 液可保存肾脏 72 小时、肝脏 24 小时；
 - ⑧ 环孢素 A 为主，辅以 OKT3 预防排斥反应得到广泛应用；
 - ⑨ 开展移植技术的医院增多(中国 163 家)；高速运输工具应用；
4. 器官移植的三个突破
血管吻合技术的过关；
保存供移植用器官活力的方法创制成功：Collins 液，UW 液；
第一代现代免疫抑制药物的应用成功：1961 年硫唑嘌呤、1963 年强的松、1966 年抗淋巴细胞球蛋白；
5. 移植中存在的问题：**器官短缺**
解决方法：① 成立器官分配协调组织；
② 开展活体供者手术；

- ③ 脑死亡法的建立;
- ④ 积极开展异种器官移植;
- ⑤ 组织及器官工程的进展。

二、移植的基本概念与分类

1. 概念: 将某一个体有活力的细胞、组织或器官 (graft) 用手术或其他方法, 移到自体或另一个个体体表或体内的某一部位, 使其能继续发挥原有功能, 统称为**移植术**。

移植物 (graft): 被移植的器官、组织或细胞。

供者 (donor): 献出移植物的个体。

受者 (recipient): 接受移植物的个体。

2. 分类

- 1) 受体和供体**是否为同一个人**

自体移植 再植术

异体移植

- 2) 异体移植按供者和受者**是否基因相同**

a) 同质移植或同基因移植: 遗传基因型完全相同, 如同卵孪生或纯系动物之间的移植, 术后不发生排斥反应。

b) 同种异体移植: 同种但遗传基因型不相同个体间的移植, 如临床大多数的移植, 术后如不采用合适的免疫抑制措施, 移植物将不可避免地发生排斥反应。

c) 异种移植: 不同物种间的移植, 如猪的器官移植给人, 术后如不采用合适的免疫抑制措施, 受者对异种移植物不可避免地会发生强烈的异种排斥反应。

- 3) 按解剖部位分:

原位移植: 心脏移植、原位肝移植

异位移植: 肾移植、胰肾联合移植

旁原位移植: 旁原位胰腺移植

- 4) 按照移植方法分:

①吻合血管移植术: 在移植时将移植物的血管和受者的血管予以吻合, 建立有效的血液循环。如肾、肝移植;

②带蒂移植术: 移植物剩有一带血管、淋巴和神经的蒂与供者保持有效联系, 等到移植部位新建血液循环后, 再切断该蒂。自体移植中的皮瓣移植;

③ 游离移植术: 从供体将移植物完全离断后移植到受体, 不吻合血管, 依靠移植部位建立新的血液供应。如游离皮片的皮肤移植;

④ 输注移植: 将含有活力的细胞或组织悬液, 输注到受者的血管、体腔或组织器官内。如输血、骨髓移植、胰岛细胞移植等。

- 5) 根据移植物供者来源分

胚胎、新生儿、成人

尸体 (脑死亡尸体、无心跳尸体)

活体 (活体亲属、活体非亲属)

- ✓ 术式命名: 原位尸体心脏同种移植、活体亲属同种异体肾移植

三、器官移植的特点和主要问题*

1. 供受体选择: 术前供、受体需要配型;
2. 器官的切取与保存;
3. 器官移植技术和术式;

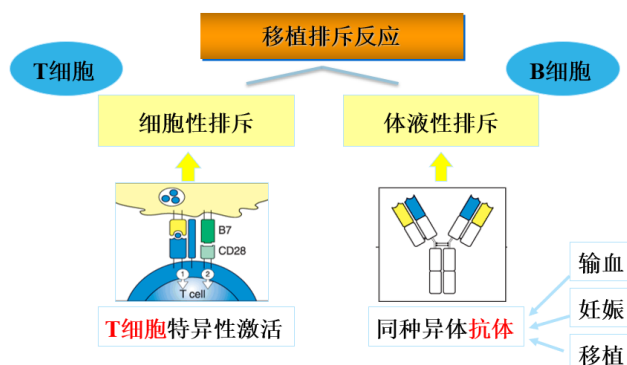
4. 维持移植物长期存活：预防和控制排斥反应。

四、器官移植展望

1. 诱导免疫耐受:是指受者免疫系统在不使用或短暂使用免疫抑制药物的前提下, 对供者器官不产生排斥反应, 但仍保持对其它抗原的免疫应答反应, 从而使供者器官获得长期存活。
2. 开发新的器官来源:
异种移植:转基因猪的研究
生物工程器官:克隆器官的应用

第二节 移植免疫

1. 移植器官的排斥反应—机制



- 1) T 淋巴细胞及 B 细胞是免疫反应中最重要的细胞成分, 另外还有自然杀伤细胞 (NK) 及巨噬细胞等。
- 2) T 淋巴细胞对移植物细胞免疫排斥。
CD4⁺、CD8⁺阳性细胞在免疫排斥中起主要作用。
CD4⁺阳性细胞 (辅助性 T 淋巴细胞) 主要负责启动免疫排斥反应, CD8⁺阳性细胞包括细胞毒性 T 淋巴细胞, 巨噬细胞及 B 细胞。直接导致细胞溶解。
过程: 移植物经抗原提呈细胞作用, 产生抗原, CD4⁺分析并强化抗原信息, 作用于 CD8⁺阳性细胞, 产生细胞毒效应, 破坏移植物。
- 3) B 淋巴细胞对移植物体液免疫排斥: 早期主要表现为 IgM, 在 T 细胞的诱导下, 转为 IgG 产物, 机理为抗原抗体结合诱发的一系列反应。

2. 移植免疫

移植抗原 (transplantation antigen)

组织相容性复合物 (histocompatibility complex): 代表个体特异性的组织抗原;
主要组织相容性复合物 (MHC): 编码能引起快而强的排斥应答的抗原系统的基因; HLA;
次要组织相容性复合物 (mHC): 编码能引起慢而弱的排斥应答的抗原系统的基因;

3. 移植物抗宿主反应 (graft versus host reaction)

移植物中特异性淋巴细胞识别宿主抗原;
造成宿主多器官功能衰竭;
发生于骨髓移植、小肠移植;

4. 临床排斥反应分类*

- 1) 超急性排斥反应 (hyperacute rejection)

多发生于移植后 24 小时之内;
受者体内预先存在抗供者组织抗原的特异性抗体, 多见于异种移植中。
主要病理破坏是血管内皮损伤、血栓形成、组织梗死, 器官功能迅速衰竭。

切除移植物，再次移植。

- 2) 急性排斥反应 (acute rejection)
多发生于移植后第 5-15 天；
主要由 T 细胞介导的免疫应答；
初期表现为寒战高热、移植物肿大胀痛；
器官功能减退；
细针穿刺活检；
大剂量皮质类固醇激素，免疫抑制药物。

- 3) 慢性排斥反应 (chronic rejection)
发生于移植术后几周至数年；
血管周围炎症、纤维化、动脉硬化；
免疫抑制剂无效；
有效治疗一再移植。

➤ 排斥反应的防治

- a) 免疫学方面的选择

- ① ABO 抗原系统；
- ② 淋巴细胞毒交叉配合实验：受者血清与供者淋巴细胞之间的相容性；<10%或阴性；
- ③ HLA 配型：受者与供者 HLA-A,B,C 和 HLA - DR,DQ 的相容性；

- b) 其他方面选择：年龄、器官体积。

5. 免疫耐受：是指免疫活性细胞接触抗原物质时所表现的一种特异性无应答状态。器官移植中，移植免疫耐受指针对同种异体抗原特异性的免疫无应答状态，而不需要免疫抑制治疗。

6. 免疫抑制剂 (immunosuppressants)

免疫抑制分基础治疗和挽救治疗。

- 1) 皮质类固醇激素：大剂量冲击治疗可用于挽救治疗
- 2) 钙调磷酸酶抑制剂：基本用药：环孢素 A、FK506；
- 3) 增殖抑制药物：硫唑嘌呤 (Aza)、霉酚酸酯 (MMF)；
- 4) 哺乳动物西罗莫司靶点抑制剂：作用于 IL-2R 下游信号传导系统，是细胞周期停留在 G1 期和 S 期。
- 5) 抗淋巴细胞制剂：多克隆抗体和单克隆抗体主要用于诱导阶段。

免疫抑制治疗的基本原则和常用方法：副作用不容忽视；联合用药，减少单一药物剂量，减轻毒副作用，增加药物的免疫抑制协同作用。

第三节 器官切取和灌注保存

1. 器官来源

- 1) 尸体供者 (cadaver donor)

脑死亡供者 (donation from brain death, DBD)

心脏死亡供者 (donation from cardiac death, DCD)

脑死亡后心脏死亡供者 (DBCD)

- 2) 活体供者 (living donor)

活体亲属供者 (living-related donor)

活体非亲属供者 (living-unrelated donor)

✓ 活体器官移植的优势

供受者术前检查及准备充分。

亲属活体移植具有免疫学优势—组织配型。

移植器官热缺血及冷缺血时间短。

缩短了等待器官的时间，减少等待期间的死亡。

术后免疫抑制剂相对用量较少，减少了毒副作用。

✓ 活体器官移植的缺点

健康供者需经受一次手术，毕竟对健康会有潜在的影响。

涉及手术安全，以及医学伦理学、法律或其他社会问题。

2. 器官的切取和保存

热缺血时间：从供者器官血液供应停止到冷灌洗开始所间隔的时间，<10 分钟；

冷缺血时间：从供者器官冷灌洗到移植后血供开放前所间隔的时间。<24 小时

器官保存的原则：

1) 器官**低温**保存：0~4℃；

2) **维持合适的渗透压**：选择**合适的器官保存液**——UW 液；

3) 尽可能缓解移植器官的**缺血再灌注损伤**。

4) 器官保存的方法：单纯低温保存法、持续

分类：

1) 原位灌注

2) 离体灌注

保存的基本要求：

1) 低温（4~8℃）：显著降低器官的代谢。

2) 保存液：安全保存器官活性，并减轻移植后缺血-再灌注损伤。

器官保存方法：

1) 单纯冷保存；

2) 持续低温机器灌流保存；

3) 冷冻深低温保存：细胞。

器官的保存液：

1) 仿细胞内液型——UW 液；

2) 细胞外液型；

3) 非细胞内液非细胞外液型。

第四节 器官移植

1. 肾移植（renal transplantation）

1) 适应证——终末期良性肾病：原发性肾小球肾炎、肾盂肾炎、糖尿病肾病、肾血管性肾病、多囊肾、间质性肾炎、遗传性肾炎、狼疮性肾炎、肾结核

2) 禁忌证：恶性肿瘤、全身感染未控制、急慢性感染病灶、消化性溃疡、精神病、曾患其他器官疾病如糖尿病、肺结核、狼疮、弥漫性血管炎等在移植前需要控制。

3) 器官的切取与保存：仰卧位；腹部十字切口；低温灌流肾脏；游离、切取输尿管；整块切取腹主动脉、下腔静脉及双肾；低温保存供肾；缝合切口

4) 修肾：充分低温灌流；结扎肾动静脉小分支及淋巴管；清除多余脂肪；肾袋低温保存供肾

5) 移植：硬膜外麻醉，仰卧位；右下腹切口；暴露髂血管及膀胱（腹膜外）；将移植肾静脉、动脉，输尿管依次吻合至髂血管及膀胱；按层次缝合切口，术毕

2. 肝移植（liver transplantation）

1) 适应证——终末期肝脏疾病：肝实质性疾病、先天性代谢障碍性疾病、胆汁淤积性疾病、肝脏肿瘤

2) 禁忌症：肝外肿瘤；存在难于控制的感染；难以戒除的酗酒或吸毒者；严重心、脑、肺等重要脏器病变者；艾滋病病毒感染者；难于控制精神病

- 3) 相对禁忌证: 门脉血栓形成或明显解剖学异常; 合并糖尿病; 上腹部复杂手术史; 既往有精神病史; 年龄大于 65 岁
- 4) 肝移植术式
 - A) 背驮式肝移植

切除病肝时, 保留受体的肝后下腔静脉, 将供肝上下腔静脉与受体的 3 条肝静脉或肝中、肝左静脉所形成的共同开口相吻合, 或供、受体肝后下腔静脉行侧吻合, 重建肝脏的血液流出道, 结扎供肝的肝后下腔静脉。

优点:

 - a) 无需分离下腔 V 后的组织, 术中分离少
 - b) 无需阻断下腔 V, 对于术前心肺功能不全者尤其适合
 - c) 只需作三个血管吻合, 较之经典式少一个吻合
 - d) 肝移植完成后, 供肝游离度大, 有助于开放血供止血
 - e) 无需静脉转流, 减少手术时间

缺点:

 - a) 吻合口狭窄、扭转等并发症
 - b) 理论上, 肝下下腔 V 结扎, 形成一个盲袋, 易形成血栓, 而实际并非如此
 - c) 在不使用 V 转流病例中, 尤其不伴有门 V 高压的肝移植受体, 往往无法耐受移植过程中门 V 长时间的阻断
 - d) 最常见的并发症是: 病肝切除中, 肝 V、肝短 V、下腔 V 损伤所致的出血。
 - B) 经典原位肝移植术式

V-U 转流

无 V-U 转流
 - C) 肝肾联合移植
 - D) 活体肝移植 (其它: 减体积、劈离式、辅助性、再生性肝移植)
 - E) 移植植物重量占体重成人 0.8%-1.0%, 儿童 2%-4%; 活体供肝残肝体积应不少于原来肝体积的 35%。
 - F) 减体积肝移植
 - G) 劈离式肝移植
 - H) 异位肝移植

较少实施。

存在原肝和移植肝的功能竞争, 移植肝易萎缩。

对爆发性肝功衰有一定优势, 帮助渡过危险期。
 - I) 原位辅助肝移植

FHF

先天性代谢性疾病

也存在原肝和移植肝功能竞争问题。
 - J) 亲属活体肝移植

1989 年澳大利亚的 Dr.Strong 成功实施首例

近 10 年发展很快, 数量增长很快

肝移植植物: 左外叶→左半肝→右半肝

受者: 儿童→成人

需注意供者安全性问题
- 5) 肝移植并发症: 急性排斥反应、慢性排斥反应、胆道并发症、感染并发症、其他: 病毒性肝炎及肿瘤复发

3. 心脏移植 (cardiac transplantation)
 - 1) 适应证—终末期心脏疾病：自发性或缺血性心肌病、先天性心脏病、心脏瓣膜病、病毒心肌病
 - 2) 禁忌证：活动性感染、恶性肿瘤、重要脏器功能不全（肾、肝、肺、脑）、肺血管阻力升高，肺梗塞、依赖胰岛素性糖尿病、全身组织疾病
 - 3) 手术分类
原位心脏移植；异位心脏移植；心肺联合移植；再次心脏移植；婴儿和儿童心脏移植；异种心脏移植
4. 胰腺移植 (pancreas transplantation)
 - 1) 适应证
I 型糖尿病合并其他并发症：肾功衰、神经系统病变、心脑血管疾病、眼底病变
II 型糖尿病合并肾功衰
全胰切除术后：慢性胰腺炎、重度胰腺外伤、胰腺肿瘤行全胰切除后。
 - 2) 胰腺移植术式
 - a) 单纯胰腺移植 (pancreas transplantation alone)
 - b) 同期胰-肾联合移植 (simultaneous pancreas and kidney transplantation, SPK)
胰管阻塞式；膀胱引流式；空肠引流式
 - c) 肾移植后胰腺移植 (pancreas after kidney transplantation, PAK)
 - d) 全胰腺移植 (whole pancreas transplantation)
 - e) 结段性胰腺移植 (segmental pancreas transplantation)
 - 3) 并发症
外科并发症发生率高，二次手术率高：
 - a) 胰腺炎与腹腔感染 (15.3%)
 - b) 吻合口漏 (6%)
 - c) 血栓形成 (7%)
5. 肺移植 (lung transplantation)
 - 1) 适应证—终末期肺病：肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、原发性或继发性肺动脉高压
 - 2) 手术方式：
单肺移植；双肺移植；心肺联合移植
6. 小肠移植 (intestinal transplantation)
 - 1) 适应证
各种先天和后天疾病导致小肠广泛切除引起的短肠综合征。长期 TPN 继发肝硬化、肝功能衰竭。硬化性纤维瘤、Crohn 病、家族性遗传性腺瘤样息肉、假性肠梗阻、肝门部的腹部肿瘤
 - 2) 手术方式
小肠移植
肝-小肠移植
肝-胃-胰-十二指肠-小肠移植
7. 器官移植亟待解决的问题
移植器官来源短缺；
延长器官保存时间；
研制廉价、特异性高、毒副作用低的免疫抑制剂；
探索临床诱导免疫耐受。
8. 诱导免疫耐受
建立嵌合体；
移植前输血；
胸腺内注射供者抗原；

阻断共刺激信号；
移植物的预处理；
免疫隔离。

思考题

1. 器官移植的概念是什么？
2. 器官移植前作淋巴毒试验和 HLA 配型的意义是什么？
3. 排斥反应的分类和特点。
4. 器官移植后的常见并发症有哪些？
5. 肾移植的适应证、手术方式及术后免疫抑制治疗。