

肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应的病理学表现与变化*

沙春艳

Pathology performance and changes of kidney necrosis and rejection after kidney transplantation

Sha Chun-yan

Abstract

BACKGROUND: The key for the survival of the transplant kidney is to provide regularly renal biopsy, correct pathological diagnosis and appropriate treatment for the recipients in the early stage when the problems of the transplant kidney are discovered.

OBJECTIVE: To summarize the pathology performance and changes of kidney necrosis and rejection after kidney transplant.

METHODS: A computer-based online search of VIP Database and PubMed database was performed for the relevant articles on kidney necrosis and rejection after kidney transplant published from January 1998 to October 2009. The collected articles were preliminarily reviewed; the references of each article were checked.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 16 articles were retained according to the inclusion criteria. The pathological types of chronic kidney damage after transplantation include chronic rejection, mesangial lesions, crescentic glomerulonephritis, membranous nephropathy, Ig nephropathy and hemolytic uremic syndrome. Chronic rejection is the most common pathological type of chronic kidney damage after transplantation; the factors related to chronic rejection may include: donor age, the incidence of acute rejection, delayed graft function recovery and CMV infection. Hypertension and proteinuria have important effects on the long-term prognosis of transplanted kidney. Pathological changes in transplanted kidney are complex and diverse; the combined diagnosis method based on the results of renal puncture biopsy and clinical analysis has high success rate and good safety. It has an important guiding sense to the judgments of kidney damage after renal transplantation based on clinical laboratory data and the selection of treatment options.

Department of Pathology, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, Jilin Province, China

Sha Chun-yan★, Master, Lecturer, Department of Pathology, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, Jilin Province, China shenymengf@126.com

Received: 2011-11-15
Accepted: 2011-12-15

Sha CY. Pathology performance and changes of kidney necrosis and rejection after kidney transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 911-914. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 肾移植后受者定期行移植肾组织活检, 在移植肾出现问题的早期进行正确的病理诊断, 选择合适的治疗, 是使移植肾长期存活的关键。

目的: 总结肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应的病理学表现与变化。

方法: 由作者应用计算机检索维普数据库、Pubmed 数据库中肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应有关的文献, 检索时限为 1998-01/2009-10。对资料进行初审, 并查看每篇文献后的引文。

结果与结论: 共 16 篇文献符合标准。移植后慢性肾脏损害的病理类型包括慢性排斥反应, 系膜病变, 新月体肾炎, 膜性肾病, Ig 肾病, 溶血性尿毒综合征。移植后慢性肾脏损害最常见的病理类型为慢性排斥反应, 与慢性排斥反应相关的因素可能包括: 供肾年龄, 急性排斥反应发生率, 移植肾功能延迟恢复及 CMV 感染。高血压和蛋白尿对移植肾的远期预后也有重要影响。移植肾的病理改变复杂多样, 结合移植肾穿刺病理活检结果和临床分析进行准确诊断, 成功率高、安全性好, 对肾移植后难以根据临床化验资料作出准确判断肾脏损害及治疗方案的选择有着重要的指导意义。

关键词: 肾坏死; 肾移植; 排斥反应; 并发症; 病理学

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.035

沙春艳. 肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应的病理学表现与变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 911-914. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

肾移植是治疗多种原因所致慢性肾功能衰竭的有效方法, 肾移植的研究始于 1902 年, 1950 年应用于临床, 中国于 1960 年开始临床肾移植, 之后各地相继开展。由于同种异体排斥现象的存在, 如何减轻排斥延长移植肾的生存期一直是人们关注的课题^[1]。肾移植后受者定期行移植肾组织活检, 在移植肾出现问题的早期进行正确的病理诊断, 选择合适的治疗方法, 是使移植肾长期存活的关键。由于受者在不同

病程发生了不同的病理生理反应, 加上多种免疫抑制剂的使用及其对肾脏的影响等因素, 使得移植肾病理表现错综复杂, 各种不同类型的排斥反应和其他肾脏疾病可以同时出现, 必须结合临床进行综合分析以进行鉴别诊断, 尤其注意急性排斥反应、慢性排斥反应、慢性神经钙蛋白抑制剂肾毒性损害及 BK 病毒肾病的鉴别。移植前的原肾病理活检和供肾病理活检对肾移植后移植肾的病理诊断、状态评估, 以及远期存活率都有着重要影响。随着中国移植规范化工作的深入以及加强术后管理和提高长期存活率的需要, 各移植中心应规范开展移植肾

白城医学高等专科学校病理教研室, 吉林省白城市 137000

沙春艳★, 女, 1973 年生, 吉林省白城市人, 汉族, 2008 年吉林大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事病理学及病理生理学方面的研究。shenymengf@126.com

中图分类号: R617
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)05-00911-04

收稿日期: 2011-11-15
修回日期: 2011-12-15
(20111215010/M-LX)

活检工作,避免简单依赖临床观察和血生化指标的间接方法,直接观察移植肾的组织学变化。本文主要探讨肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应的病理学表现与变化。

1 资料和方法

1.1 入选标准

纳入标准:①肾移植后肾坏死的病理学表现。②肾移植排斥反应的病理学表现。

排除标准:重复研究。

1.2 资料提取策略 由第一作者应用计算机检索维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)、Pubmed 数据库中肾移植后肾坏死与肾移植排斥反应方面的文献,检索时限 1998-01/2009-10。中文关键词:肾移植,肾坏死,排斥反应。英文关键词:Kidney transplant, Kidney necrosis, Rejection。对资料进行初审,并查看每篇文献后的引文。

1.3 对纳入文献的评价 文献类型主要为临床非随机对照研究,病例分析及综述文献。

2 结果

2.1 肾移植后肾坏死

移植肾穿刺及病理学诊断:超声引导下于移植肾上极相对无血管区穿刺,获得 2 cm 皮质组织,标本以体积分数为 10% 中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,行苏木精-伊红染色、过碘酸磷钨酸(PAS)染色和 Masson 染色。依据 Banff97 标准^[2]判断淋巴细胞浸润程度和有无肾小管上皮炎和(或)血管内皮炎等急性排斥反应特征性表现,并对肾小球硬化、间质纤维化、肾小管萎缩及小动脉内膜炎等慢性移植肾肾病特征性表现进行综合评分后,做出病理诊断和分层分析。

移植肾脏功能延迟的原因多种多样,可能的原因包括供肾的质量,手术过程中是否存在缺血再灌注损伤等,其最常见的病理改变为急性肾小管坏死。病理上突出的表现为肾小管上皮细胞坏死及灶性间质淋巴细胞浸润而肾组织内无免疫复合物沉积。有资料显示,移植后急性肾小管坏死可能为发生慢性排斥反应的先兆。

2.2 肾移植排斥反应 多种原因可导致移植肾功能减退和丧失,其中排异反应常见;肾移植后移植肾脏功能延迟较常见,其发生率为 10%~60%,原因复杂。研究表明,肾移植后 30% 移植肾脏功能延迟患者在术后第 1 周内活检就检测出存在急性排斥反应^[3-4];而肾移植术后早期需透析患者,18% 发生排斥反应。对于移植肾脏功能延迟患者,在进行支持性血液透析治疗同时,不应忽略伴行的排斥反应,而排斥反应的临床症状常被血液透析并发症所掩盖,这时行移植肾穿刺活检意义重大^[5]。

体液性排斥反应是宿主以供体的移植抗原作为靶细胞的复杂免疫反应过程,其作用结果是引起移植物功能进行性丧失^[6-10]。移植后慢性肾脏损害的病理类型以慢性排斥反应最多,其次为系膜病变,新月体肾炎,膜性肾病, Ig 肾病,溶血性尿毒综合征。与慢性排斥反应相关的因素可能包括:供肾年龄,急排发生率,移植肾脏功能延迟及 CMV 感染。高血压和蛋白尿对移植肾的远期预后也有重要影响。

急性排斥反应是肾移植术后的主要并发症之一。Rush 等^[11]报道多次的、轻微的、未得到彻底治愈的急性排斥反应是导致移植肾慢性排斥反应的首要致病因素,及时诊断和治疗是预防其转变为慢性排斥反应的关键。郭晖等^[12]观察到多数急性 T 细胞介导性排斥反应表现为散在弥漫性淋巴细胞浸润及肾小管上皮炎,可见于肾移植术后任何阶段,不具有明确的时间界限,甚至见于移植后数年至十余年的长期存活者移植肾,常由于自行降低甚至停用免疫抑制剂导致严重的急性排斥反应。轻微的急性抗体介导性排斥反应表现与急性 T 细胞介导性排斥反应组织学表现类似,如果不进行 CAd 免疫组织化学染色则难以鉴别诊断。多数国外文献报道 ABO 血型相合肾移植中急性抗体介导性排斥反应发生率为 1%~8%^[13],其诊断应在肾活检组织 CAd 免疫组化染色同时,结合 PRA 检测以发现血清抗体及其滴度水平,以综合确立诊断。

急性排斥反应患者出现尿量减少,血肌酐上升,移植部位疼痛,血压升高以及无其他诱因的体温升高。病理上分为急性细胞性排斥及急性血管性排斥。前者主要表现为肾间质水肿,间质内大量的细胞浸润,肾小管上皮细胞之间存在淋巴细胞,免疫病理示细胞免疫反应,主要为 T 淋巴细胞,单核细胞,浆细胞。急性血管性排斥病理上示血管炎,表现为入球小动脉,小叶间动脉管壁水肿及内皮细胞增生、肿胀,管壁单核细胞,中性白细胞浸润及管壁纤维素样坏死,血栓形成,肾小球可表现为内皮细胞和系膜细胞增生肿胀,毛细血管纤维素样坏死,微血栓形成。免疫病理示:小动脉壁,肾小球毛细血管丛 IgG 沉积。观察结果表明,供体同种特异性抗体在急性血管性排斥的肾组织常为阳性,而急性细胞性排斥者则为阴性。有资料显示急性排斥反应发生率为 16.6%(249/1 500)^[12]。其中急性 T 细胞介导性排斥反应 213 例,占急性排斥反应的 85.5%(213/249);急性抗体介导性排斥反应 36 例,占 14.5%(36/249)。前者活检组织表现为移植肾组织间质内不等数量并通常为散在或呈密集弥漫性单个核炎性细胞浸润,数量和程度不等的肾小管上皮炎,严重者出现细小动脉分支内膜炎甚至动脉管壁局部或全层纤维素样坏死,但 CAd 免疫酶组织化学染色均呈阴性;后者同样可见上述病变,但绝大多数组织可呈 CAd 弥漫性或局灶性在肾小管周毛细血

管内皮或基膜阳性沉积。既往认为 CAd 弥漫性沉积方可诊断为阳性,但少部分病例仅表现为局灶肾小管周毛细管沉积,提示有部分抗体介导性因素参与。

慢性排斥反应病理上主要表现为细动脉和小动脉闭塞性血管炎,间质灶性或弥漫性不同程度的纤维化,表现为肾小球毛细血管袢皱缩,基底膜增厚,肾小球系膜细胞体积变小,核嗜碱性增强,核膜与染色质难分清。免疫病理在肾小球毛细血管袢,系膜区及肾小管见 IgG、IgM 沉积。由于慢性排斥反应具有特征性的血管炎与间质纤维组织增生及系膜细胞的改变而与复发性肾小球肾炎不同。慢性排斥反应主要是体液免疫性损伤同时也有细胞免疫参与。有资料显示慢性排斥反应发生率为 19.7%(296/1 500)。其中慢性 T 细胞介导性排斥反应占慢性排斥反应的 84.7%(251/296),慢性抗体介导性排斥反应占 15.2%(45/296)。其特征性组织学表现为肾活检组织内可见动脉分支管壁内膜增生增厚,管腔因内膜增厚而致不同程度狭窄,同时可见肾组织间质纤维化、肾小管萎缩、肾小球硬化和玻璃样变等继发性变化。活动性慢性 T 细胞介导性排斥反应中仍可见不等数量淋巴细胞浸润而 CAd 免疫组织化学染色呈阴性;慢性抗体介导性排斥反应则在上述慢性增生性变化基础上 CAd 呈阳性。慢性抗体介导性排斥反应中常混合有不等数量的淋巴细胞浸润。296 例慢性排斥反应中 19 例同时存在慢性移植肾肾小球病,可见肾小球毛细血管系膜基质和系膜细胞均增生,部分毛细血管基底膜呈双轨状,但多数病例电镜观察见基底膜上电子致密物沉积不明显。

非典型性排斥反应在肾移植术后近期,患者在临床上和病理上均不符合急性排斥反应,排除其他导致移植术后肾组织损伤的因素,若患者主要表现为少尿而病理示肾小球及肾小管病变,结合肾脏免疫病理改变,应考虑有非典型性排斥反应。因为急性排斥反应是细胞介导和抗体介导,两者可同时存在。对每个患者来说,细胞免疫和体液免疫性损害可并存,但有着损害程度上的差异,因而可导致患者症状及肾脏病理变化的不典型。免疫损伤的部位主要为肾小管及肾小球。肾小管上皮细胞内的免疫复合物可能直接干扰肾小管上皮细胞的功能而致少尿。从发生排斥反应的时间推测移植肾免疫复合物的抗体有可能在移植前产生。这也可能是临床上疑为急性排斥而症状不典型的患者采用免疫抑制药物作用效果不佳的原因。但在诊断非典型性排斥反应时应与下列造成肾移植失败的常见损伤进行鉴别:①急性肾小管坏死。病理上突出的表现为肾小管上皮细胞坏死及灶性间质淋巴细胞浸润而肾组织内无免疫复合物沉积。②肾缺血再灌注可导致灌流性肾病,其病理形态学与超急排斥反应类似,出现肾小管坏死,中性白细胞浸润,小血管内皮细胞

的变性和坏死,基底膜损伤或广泛的微血栓形成,免疫病理示肾小管上皮细胞和血管壁 C3 增多。③移植肾感染:当巨细胞病毒感染时,在肾小管上皮细胞核和细胞浆内见病毒包涵体。其他病原体所致感染,急性期肾间质水肿,中性白细胞浸润及小脓肿形成。慢性期肉芽组织形成及间质纤维化。④返流性肾病则在肾实质内出现条索状瘢痕化,早期病灶处肾小球囊周及小血管周围淋巴细胞和单核细胞浸润,肾小管萎缩,肾小球节段性硬化至全小球性硬化。⑤复发性肾炎,免疫病理示肾组织内见 IgG、IgA、IgM 沉积与非典型性排斥反应相似,但复发性肾炎肾小球细胞增生非常明显,基底膜增厚或不明显,常表现为各型肾小球肾炎的病理特征^[14-16]。

3 讨论

正确地分析和评价移植器官的病理变化,是施行恰当的抗排斥治疗以及客观评价免疫抑制剂疗效的前提。Banff 方案未能明确移植肾临界改变的意义。有关临界改变的研究报告不多,各家所得的结果也不尽相同。临界改变可能表示易发生急排,或可能(将要)发生急排,也可能仅仅表示移植肾的轻-中度的炎症改变。临界改变对于抗排斥治疗的意义,主要取决于临床经验,所采取的抗排斥治疗措施,肾活检的时间,以及其他相伴的临床和组织形态学特点,如浸润的淋巴细胞是否是活化的细胞,有无组织损伤证据等。此外,肾移植后,各种移植肾病变是移植肾失败的常见原因,通过经验调整激素和免疫抑制剂的使用效果不理想,临床上对移植肾病变作出准确诊断往往非常困难,因而肾活检仍是目前诊断的主要手段。移植肾穿刺活组织检查是一种组织病理学方法,对肾移植术后难以根据临床资料作出准确判断的肾脏损害有重要诊断价值,被认为是诊断肾移植后急性排斥反应的金标准。目前此项技术已成为绝大多数开展肾移植单位的常规检查项目。移植肾活检安全可靠,罕见并发症,对肾移植后肾损害的病因诊断有重要价值。

4 参考文献

- [1] 杨金花,杨广英,李军.移植肾穿刺活检50例病理观察[J].中国实用医刊,2011,38(8):100-101.
- [2] Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999; 55: 713-723.
- [3] Nickleleit V, Zeiler M, Gudat F, et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):242-251.
- [4] Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(6):708-714.
- [5] 郭晖,王莺,林正斌,等.移植肾活组织检查191例的病理学研究[J].中华器官移植杂志,2001,22(2):82-84.
- [6] Okur A, Kantarci M, Akgun M, et al. Unbiased estimation of tumor regression rates during chemoradiotherapy for esophageal carcinoma using CT and stereology. *Dis Esophagus.* 2005;18(2): 114-119.

[7] Sekijima M, Shimizu A, Ishii Y, et al. Early humoral-mediated graft injuries in ABO-incompatible kidney transplantation in human beings. *Transplant Proc.* 2010;42(3):789-790.

[8] Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al. Antibody-mediated rejection (AMR) after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(6):602-610.

[9] Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of acute rejection of renal allografts. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):35-41.

[10] Higgins R, Zehnder D, Chen K, et al. The histological development of acute antibody-mediated rejection in HLA antibody-incompatible renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1306-1312.

[11] Rush DN, Karpinski ME, Nickerson P, et al. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients? *Clin Transplant.* 1999;13(6):441-446.

[12] 郭晖,林正斌,张伟杰,等. 移植肾活检1500例病理组织学分析[J]. *中华医学杂志*,2011,91(8):520-523.

[13] Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation.* 2001;71(5):652-658.

[14] 丁晓育,陈淑敏. 移植肾组织活检的病理及免疫组织化学观察[J]. *中华器官移植杂志*, 1998,19(4):250.

[15] Jaffe ES,Harris NL,Stein H,et al. *World Health Organization classification of tumor. Pathology&Genetics. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.*Lyon: International Agency for Research on Cancer Press,2001:10-13.

[16] Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A,et al. Post transplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature. *Am J Transplant.* 2004;4(9):1534-1538.



国际著名数据库：SCOPUS 数据库介绍

1.Scopus 是什么？

Scopus 数据库是目前全世界最大的文摘型数据库，它是爱思唯尔(Elsevier)公司推出的具有强大功能的多学科参考数据库。收录了世界上最广泛的科技和医学文献的文摘、参考文献及索引，其涵盖了 15000 种科学、技术及医学方面的期刊。Scopus 不仅为用户提供了其收录文章的引文信息，还直接从简单明了的界面整合了网络和专利检索。直接链接到全文、图书馆资源及其它应用程序如参考文献管理软件，亦使得 Scopus 比其他任何文献检索工具更为方便、快捷。

2. Scopus 数据库的由来？

数据库的名称“Scopus”取于一种名叫 *Phylloscopus Collybita* 的鸟，这种鸟具备非常强大导航功能。

3. Scopus 数据库目前收录多少种期刊？

Scopus 收录了来自 4,000 个出版商的 15,000 种期刊：大约 13,650 种学术期刊，其中包括 535 种开放期刊；750 种会议记录；600 种商业出版物；以及超过 125 种的丛书或系列图书。

Scopus 收录了来自许多著名出版社的期刊来源，如 Elsevier、Kluwer、Institution of Electrical Engineers、John Wiley、Springer、Nature、American Chemical Society 等等。

尤为重要的是，Scopus 还广泛的收录了重要的中文期刊，如：《力学学报》、《中国物理快报》、《中华医学杂志》等其它众多高品质的期刊。

4.Scopus 数据库的特点是什么？

Scopus --独特性

特征	最终用户
涵盖世界上 88%的经过专家精审的期刊	一个检索入口,简单易用节省时间, 获取全面的有针对性的研究成果
个性化定制的全文链接	可以通过 Scopus, 以最少的链接, 快速访问全文资源
优越的检索功能	快速链接到全文,使用简单,易如 Google, 能获取最相关的记录

5.Scopus 数据库检索功能的特征？

①一站式检索功能，它整合了数量众多的期刊、专业网站，使读者们可以利用多种链接途径，方便的链接到所需要的网络资源、专利资源以及馆藏资源；

②提供基本检索、高级检索、作者检索、浏览等多种功能，可以进行精练检索结果，并且可以浏览参考文献和被引情况；

③多种全文链接途径，包括 View at Publisher全文链接、Full Text全文链接等。View at Publisher全文链接是通过交叉引用功能(CrossRef)实现的，而对于未被 CrossRef 覆盖的 800 种期刊，Scopus 建立了自己的知识链接库，因此无论您是否定购期刊，链接均可显示，

但是不保证用户有权访问全文。Full Text 全文链接，相对于 View at Publisher 全文链接，它可以直接让用户了解到是否有权访问全文。

Scopus 数据库基本检索页面（检索演示）



Scopus 数据库高级检索页面



Scopus 数据库检索结果限定页面



6. Scopus 数据库的网址？

http://www.scopus.com

(资料来源于 Google 的检索和整理)