

术后临床有穿刺指征的患者进行经皮穿刺活检病理学诊断。629 位受者共 773 例移植肾穿刺活检,其中男 433 例,女 196 位,年龄 21~74 岁,平均(43.74±11.69)岁;其中供者为尸体供肾 587 位,亲属活体供 23 位,临床心脏死亡捐献 13 位,脑死亡捐献 6 位;行 1 次肾活检的受者 517 例,2 次肾活检 83 例,3 次及 3 次以上肾活检 29 例。

1.2 移植肾组织穿刺活检方法 签署知情同意后患者取仰卧位,局部浸润麻醉后,调整针径 16G 的快速活检枪至合适的弹射深度,嘱患者平静呼吸时屏气,B 超引导下进针至肾被膜表面,发射活检枪于移植肾上实质穿刺 1~2 针。穿刺后患者加压包扎,平卧 6 h,观察患者血压、心率及尿色改变等。

1.3 标本处理 活检标本经 1% 甲醛液固定、石蜡包埋后切片(厚度为 3~4 μm),行常规苏木素-伊红(HE)染色及过碘酸雪夫(PAS)、Masson 等特殊染色,冰冻切片行免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA、纤维蛋白(FRA)等免疫荧光检测及 C4d、CD3、CD4、CD8、CD20 等免疫组织化学检测,部分标本外送行电镜检查。

1.4 病理诊断 组织标本中肾小球数量达到 10 个或以上并伴有动脉血管者为标本有效。根据 Banff 国际移植肾活检诊断与分级体系^[3-4],由南方医科大学珠江医院病理科医师对病理结果进行量化评分和诊断。

2 结 果

2.1 穿刺并发症 肾组织穿刺活检成功率 100%,发生移植肾周小血肿 9 例(1.2%),肉眼血尿 33 例(4.3%),腹痛 1 例(0.1%),未发生穿刺部位的感染,所有并发症经对症治疗后均好转。

2.2 移植肾组织穿刺活检指征分析 各项穿刺指征如下:单

纯蛋白尿 205 例(26.5%),不明原因的血肌酐升高 187 例(24.2%),蛋白尿合并血肌酐升高 313 例(40.5%),肾移植术后无尿/少尿为 53 例(6.9%),程序性肾穿刺活检 15 例(1.9%)。本研究中对 15 例移植肾功能良好的受者进行程序性肾组织穿刺活检,但因为患者顾虑较大,每例仅在术后 3~6 个月行移植肾组织穿刺活检 1 次。活检组织病理结果中有 10 例患者病理基本正常,2 例发现轻度的肾间质纤维化肾小管萎缩,2 例隐性排斥反应,1 例 IgA 肾病。

表 1 773 例移植肾病理学资料

病理学分类	n	发生率(%)
正常	21	2.7
临界性病变	39	5.0
急性排斥反应	230	29.8
急性 T 细胞介导的排斥反应	179	23.2
急性抗体介导的排斥反应	51	6.6
慢性排斥反应	248	32.1
慢性 T 细胞介导的排斥反应	205	26.5
慢性抗体介导的排斥反应	43	5.6
CNI 药物中毒	41	5.3
急性肾小管坏死	29	3.7
复发/新发性肾病	11	1.4
HBVGN	9	1.2
其他原因	145	18.8

2.3 移植肾穿刺活检 Banff 分类 见表 1。

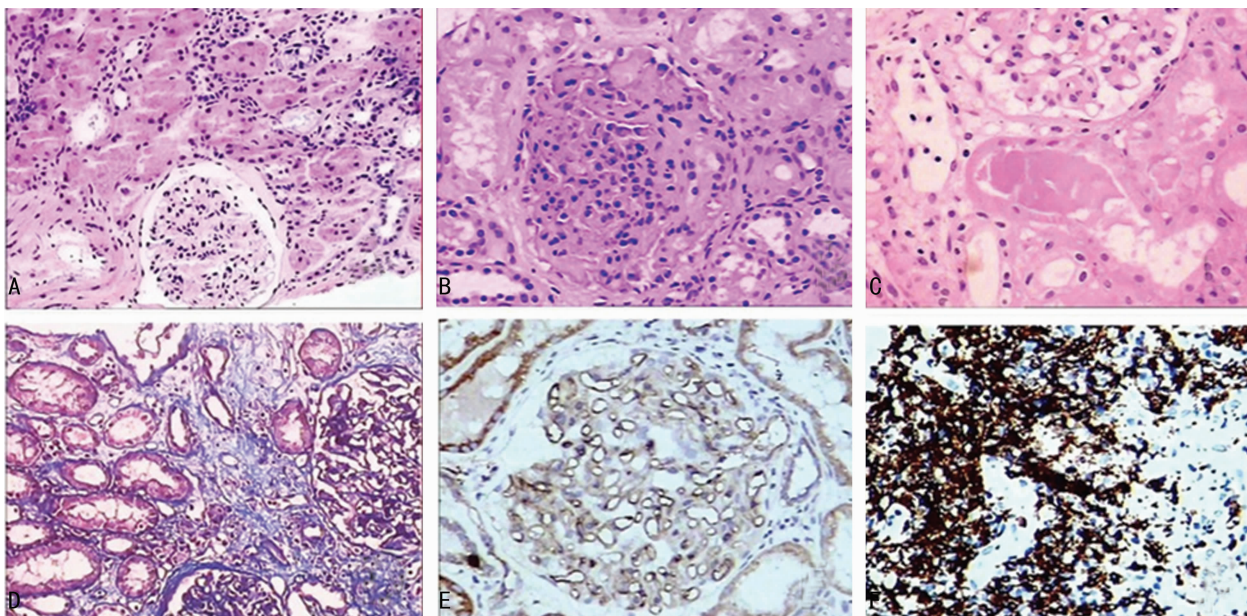


图 1 移植肾典型的病理改变
A: 移植肾急性排斥反应,图示肾小管上皮肿胀、变性,间质水肿,大量淋巴细胞浸润,肾小球水肿(HE×200); B: 肾移植慢性排斥反应,图示灶性淋巴细胞浸润,肾间质水肿,肾小管萎缩及小管炎性改变(HE×400); C: CNI 药物中毒,图示肾小管上皮细胞出现典型的空泡样变性,肾间质水肿(HE×200); D: IF/TA,肾间质内大量淡蓝色的胶原纤维组织沉积,部分肾小管萎缩(Masson×200); E: 肾小球毛细血管内皮或基膜上 C4d 阳性(免疫组织化学染色×400); F: CD20 抗体免疫组织化学染色,CD20 标记阳性,诊断为抗体介导的慢性排斥反应(×200)。

2.3.1 急性排斥反应 230 例(29.8%),其中 T 细胞介导的急性排斥反应 179 例(23.2%),抗体介导的急性排斥反应 51

例(6.6%)。前者光镜可见肾间质水肿,局灶状或弥漫性淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及多形核粒细胞浸润,常出现在肾小血管周围,但 C4d 免疫组织化学染色均呈阴性;后者可见肾小管周毛细血管内皮细胞及基底膜上 C4d 弥漫性或局灶性阳性沉积。

2.3.2 慢性排斥反应 248 例(32.1%),其中 T 细胞介导的慢性排斥反应 205 例(26.5%),抗体介导的慢性排斥反应 43 例(5.6%)。前者主要病理表现为动脉管壁增厚,肾小球节段性硬化、间质纤维弥漫性增生及肾小管萎缩等。肾小球内系膜基质增多,单核细胞浸润、可见不等数量单核细胞、淋巴细胞浸润而 C4d 呈阴性;后者则在上述慢性增生性变化基础上 C4d 呈阳性,常混合有不等数量的淋巴细胞浸润。

2.3.3 钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)药物中毒 41 例(5.3%),急性中毒主要病理改变以近端肾小管上皮细胞空泡样变性,肾小管上皮细胞坏死等为特征;慢性中毒表现为局灶性肾小管萎缩和肾间质非炎症性纤维化,小血管壁透明样变。

2.3.4 急性肾小管坏死 29 例(3.7%),病理表现为肾小管上皮细胞灶性变性、坏死及脱落,肾小管扩张,间质水肿,中等量的淋巴细胞浸润。严重者小管基膜断裂,肾小管淋巴细胞浸润。

2.3.5 复发/新发性肾病 11 例(1.4%),分别为 IgA 肾病 6 例,局灶性节段性肾小球肾炎(FSGS)3 例,膜增生性肾小球肾炎(MPGN)1 例,系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)1 例。其中 3 例在肾移植前原肾曾行肾活检,术后免疫荧光提示:1 例为膜增生性肾炎,2 例为 IgA 肾病,与术前病理结果相同,诊断为复发性肾病。

2.3.6 乙型肝炎病毒(HBV)相关性肾病(HBVGN) 9 例(1.2%),病理表现类型多样,主要表现为膜性肾病、膜增生性肾病、IgA 肾病等,其中以膜性肾病最常见^[5]。其病理特点为系膜细胞和内皮细胞增生,系膜区增宽。沉积物主要分布于上皮和基底膜内,还可见于系膜区及内皮下。

2.3.7 其他原因 共 145 例,包括不明原因的间质纤维化和肾小管萎缩(IF/TA)127 例(16.5%),移植肾缺血坏死 9 例(1.2%),移植肾出血 8 例(1.0%),肾实质肿瘤 1 例(0.1%)。以 IF/TA 主要病理表现为肾组织间质局灶性或弥漫性纤维化,肾小管不同程度的萎缩,肾小球系膜基质及系膜细胞增生、基底膜增厚、肾小球毛细血管丛节段性硬化甚至肾小球完全玻璃样变,部分 IF/TA 病例小叶间动脉或其分支内膜局部或全层增生增厚,部分病例则无。诊断肾实质肿瘤 1 例,活检证实为移植肾平滑肌瘤。

2.4 移植肾组织穿刺活检典型病理变化 见图 1。

3 讨 论

肾移植术后移植肾病变是移植肾失败的常见原因,肾组织活检仍是目前诊断移植肾病变的主要手段。近年来,随着 Banff 诊断体系的不断完善,移植肾病理学诊断也取得了长足的进步,包括诊断排斥反应、药物的肾毒性作用、肾移植术后的感染和肿瘤及其他的移植肾病变等。通过移植肾病理检测,临床医生能及时对肾移植肾病变进行诊断,为临床提供治疗参考,从而延长移植肾的生存期。

移植肾穿刺是一项有创操作,存在肾周血肿、肉眼血尿甚至移植肾破裂等风险,近年来随着超声定位技术发展及穿刺方法改进,穿刺并发症发生率降低。本研究所有患者穿刺后均无严重并发症,说明在严格掌握穿刺适应证的前提下,移植肾穿刺是一项对患者创伤较小的安全的诊断手段,在国外,移植肾活检已经被列为常规检查项目^[6-9]。

本研究显示,蛋白尿是临床上最常见的活检指征。蛋白尿出现常伴随血肌酐升高,甚至早于血肌酐升高;蛋白尿持续时间越长,其导致移植肾功能丢失风险就越大^[10]。在术后第 1、3、6、12 个月时测定蛋白尿水平,是判断移植肾预后的良好参数。因此南方医科大学珠江医院移植中心对移植肾术后患者常规随访观察尿蛋白情况,如首次出现蛋白尿或蛋白尿加重时,则建议患者住院行移植肾组织穿刺活检,避免延误病情导致的不可逆转的移植肾功能损伤^[11]。血肌酐升高同样是临床上另一常见的移植肾活检指征。血肌酐升高分为急性血肌酐升高和爬行肌酐。急性排斥反应、CNI 药物中毒、移植肾动脉狭窄及严重的感染等均会引起急性血肌酐升高。此时需及时活检进行鉴别诊断,尽早干预。引起爬行肌酐常见病因为急性排斥反应、移植肾功能延迟恢复(DGF)、冷缺血时间延长、供体特异性的抗体、CNI 中毒、供体年龄大、热缺血时间长、缺血再灌注损伤等。爬行肌酐预示着移植肾功能进行性损害,如不及时处理,肾功能将持续恶化,及至移植肾功能丢失。因此当出现爬行肌酐时,应常规建议患者住院进行移植肾组织穿刺活检,明确病因,为治疗提供参考。移植术后少尿/无尿占本中心肾组织穿刺活检指征的 6.9%,这类患者临床上常诊断为 DGF,其常见原因为:供者年龄大于 55 岁,移植肾冷、热缺血时间延长,加速性排斥反应,急性排斥反应(AR)、急性肾小管坏死(ATN)和 CNI 药物中毒、输尿管梗阻等,以 AR 和 ATN 最常见。有研究表明肾移植后有 30%的肾功能延迟恢复(DGF)患者在术后第 1 周活检即可检测出 AR^[12]。如此时行移植肾活检,明确诊断为急性 T 细胞排斥反应,及时行大剂量激素冲击或生物制剂等治疗,则疗效明显,可能会及时逆转病程,远期预后好^[13]。

在 773 例肾组织穿刺活检中,最常见的移植肾病理改变是移植肾慢性排斥反应,其次为移植肾急性排斥反应、CNI 药物中毒、临界性病变等,与国内其他中心报道基本相符^[14]。急、慢性排斥反应中又以 T 细胞介导的排斥反应为主。排斥反应是宿主以供体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器官功能进行性丧失。对于 T 细胞介导的排斥反应,临床治疗预后较好;2001 年 Banff 会议上将管周毛细血管 C4d 沉积作为诊断急性体液性排异的一条标准,急性抗体介导的排斥反应虽然发生率不高,但往往肾功能恶化快,对治疗不敏感,临床预后较差。

本研究共诊断急性肾小管坏死 29 例(3.7%),发生率比国内外相关报道要低^[15-16]。急性肾小管坏死与移植肾热缺血时间过长、药物性肾损伤、缺血-再灌注损伤等因素相关,是肾移植术后无尿/少尿的重要病因。考虑本研究中尸体肾移植比例最多,器官热缺血时间较短,无药物性肾损伤及器官摘取、保存及运输的流程效率高。而随着心脏死亡捐献在全国的推广,心脏死亡捐献的供肾越来越多,由于供者死亡前大量儿茶酚胺类

药物的应用及肾缺血缺氧时间较长等因素,急性肾小管坏死概率更大。目前南方医科大学珠江医院移植中心大力推动脑死亡捐献发展,以减少热缺血时间,减少急性肾小管坏死的发生。

本研究中共确诊复发/新发性肾病 11 例。随着对肾移植研究的深入及新的病理技术的应用,近年来诊断复发/新发性肾病病例日益增多。据澳大利亚的 1 项研究显示,近 10 年来肾病复发是移植肾丢失的第三大常见原因^[17]。复发/新发性肾病的诊断需要完整的原肾活检病理资料,而在我国移植术前患者原肾进行肾活检的比例较低且病理资料常不全,移植肾零点肾活检的普及率不高,使得复发性肾病常常无法诊断。大部分复发/新发性肾病无特异性的治疗方法,预后较差。

程序性肾穿刺活检指与肾功能无关,在肾移植术后设定的几个时间点对受者进行常规活检^[11]。程序性肾穿刺活检能够及时发现移植肾早期的隐匿性病变,对延长移植肾生存时间意义重大,肾移植术后临床无症状、血清肌酐正常者,在进行程序性活检时,约有 20%~30% 的病例根据 Banff 病理诊断标准符合急性排斥病理改变。在本研究中发现 15 例程序性活检的患者中有 5 例出现了早期的肾脏病变,包括 2 例为轻度的肾小管萎缩肾间质纤维化,2 例考虑隐匿性的排斥反应,1 例为 IgA 肾病,与国外报道基本相符。程序性活检在国外移植中心已作为常规检查项目开展,而国内由于经济原因及患者认识水平的限制,只在个别大型的移植中心开展。

总之,通过本研究进一步了解移植肾不同病理类型的构成、各类疾病分布特征,验证了移植肾活检的安全性,利用活检手段及时诊断移植术后并发症,采用相应的对症治疗措施,对改善移植肾长期预后具有积极意义。

参考文献

- [1] Matas AJ. Recurrent disease after kidney transplantation--it is time to unite to address this problem! [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2527-2528.
- [2] Racusen LC, Solez K, Colvin R. Fibrosis and atrophy in the renal allograft: interim report and new directions[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(3): 203-206.
- [3] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(3): 518-526.
- [4] Sis B, Mengel MM, Colvin RB, et al. Banff '09 Meeting

Report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(3): 464-471.

- [5] 方一卿, 吴平, 鲁盈, 等. 抗乙肝病毒联合免疫抑制剂治疗 HBsAg 阳性、HBV-DNA 复制的乙肝相关性膜性肾病[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(9): 784-787.
- [6] 杜鹃, 丁国华. 乙肝病毒相关性肾炎的诊断与治疗[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(9): 588-590.
- [7] 王志文, 陈桦, 刘永光, 等. 移植肾平滑肌瘤 1 例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(44): 8333-8336.
- [8] Anke S, Wilfried G, Markus H, et al. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(8): 1992-1996.
- [9] Patel MD, Phillips CJ, Young SW, et al. US-guided Renal Transplant Biopsy: Efficacy of a Cortical Tangential Approach 1[J]. *Radiology*, 2010, 256(1): 290-296.
- [10] 孙启全. 肾移植术后蛋白尿[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2008, 17(5): 86-89.
- [11] 于立新. 移植肾监测及活组织检查的策略[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2010, 4(3): 14-16.
- [12] Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(6): 708-714.
- [13] 屠国伟, 程宙, 朱同玉, 等. 移植肾活检病理和治疗效果 117 例分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2009, 30(3): 289-292.
- [14] 隋燕霞, 王凯, 侯军, 等. 移植肾穿刺活检 60 例的病理学研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(1): 50-52.
- [15] Mondher O, Taher G, Samia B, et al. Acute tubular necrosis in kidney transplantation[J]. *Tunis Med*, 2012, 90(6): 463-467.
- [16] 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.
- [17] Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2): 103-109.

(收稿日期: 2015-12-08 修回日期: 2016-01-26)

(上接第 1586 页)

- 管理模式比较[J]. *医学与社会*, 2011(9): 55-57.
- [12] Hiestand B, Moseley M, Macwilliams B, et al. The influence of emergency medical services transport on Emergency Severity Index triage level for patients with abdominal pain[J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18(3): 261-266.

- [13] 张海涛, 吕传柱, 彭磊, 等. 院前急救的进展与思考[J]. *中国急救医学*, 2012, 32(7): 668-671.
- [14] 何北川. 基层医院院前急救建设与思考安排[J]. *中国卫生产业*, 2015(2): 75-76.

(收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2016-01-15)