

· 诊疗规范 ·

器官移植病理学临床技术操作规范（2019版） ——总论与肾移植

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范器官移植病理学临床技术操作，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和移植病理学专家，从移植病理学诊断的基本内容、基本原则、基本方法等方面，制定器官移植病理学临床技术操作规范（2019版）之移植病理学诊断的基本规范；从尸体供肾病理学评估、移植肾活组织检查（活检）病理学临床技术操作规范、移植肾活检病理学诊断临床技术操作规范、移植肾活检电镜诊断临床技术操作规范等方面，制定器官移植病理学临床技术操作规范（2019版）之移植肾脏病理学临床技术操作规范。

【关键词】 移植病理学；器官移植；肾移植；尸体供肾；活组织检查；电子显微镜；扩大标准供者

【中图分类号】 R617, R36 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）02-0004-14

移植病理学（transplantation pathology）是将病理学的知识与方法应用于器官移植医疗和研究的交叉学科^[1-2]，其主要观察和研究移植中所出现的相关病理学变化及其发生机制，并在此基础上与临床体检、血生化检测和影像学检查密切结合，以准确、合理地对受者移植前原发性疾病、供者器官质量和受者移植术后出现的多种并发症进行明确诊断，并指导临床予以针对性治疗，以保障移植器官和受者的长期存活。

一、移植病理学诊断的基本规范

1 移植病理学诊断的基本内容

器官移植的过程包括供者及供器官评估、供器官切取、供器官灌注与保存、移植手术、术后并发症的诊断治疗以及长期随访等环节，是一个连续、系统的医疗过程。移植病理学在受者原发病的确诊、供器官

质量评估、移植术后多种并发症的诊断与针对性治疗后的疗效评估方面都具有其它诊断方法所不可替代的作用。

1.1 受者原发病的诊断

移植受者自身原发病的病因复杂多样，在进行了病史回顾、临床体检、血生化检查以及相关的影像学等特殊检查以后，通过活组织检查（活检）以确诊原发性疾病，对移植术后的治疗和管理是必要的。病理学诊断不仅能明确导致器官功能衰竭的真正病因，明确患者是否具备器官移植的适应证，而且可以为移植后复发性疾病（recurrent disease）和新发性疾病（de novo disease）的预防、明确诊断和治疗提供参考。

1.2 供器官质量的病理学评估

目前供器官质量的病理学评估主要集中在供肾和供肝的评估，并与临床评估相结合以综合判断供肾和供肝质量，协助临床决定供肾或供肝的取舍。供

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.004

基金项目：国家自然科学基金（81873602）；国家卫生和计划生育委员会行业科研专项基金（201302009）；中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金（2018PT32018）；华中科技大学自主创新基金项目（01-08-540149）；西安交通大学第一附属医院临床研究面上项目（XJTU1AF-CRF-2018-026）

执笔作者单位：430030 武汉，华中科技大学同济医学院附属同济医院（郭晖）；郑州大学附属第一医院（刘磊）；中南大学湘雅二医院（彭风华）；吉林大学白求恩第一医院（吴珊）；广州医科大学附属第二医院（马俊杰）；中山大学附属第一医院（陈文芳、黄刚）；武汉大学人民医院（官阳、李剑）；中国人民解放军总医院第八医学中心（韩永）；西安交通大学第一附属医院（郑瑾）；华中科技大学附属协和医院（苏华）；中国人民解放军东部战区总医院（文吉秋、曾彩虹）；浙江大学附属第一医院（王慧萍）；首都医科大学附属北京友谊医院（马麟麟）

通信作者：郭晖，研究方向为移植病理学的基础及应用研究，Email: zcguo@tjh.tjmu.edu.cn

肾的病理学评估主要是观察供肾是否存在预存性病变(pre-existing pathological changes)和严重的灌注保存性损伤。供肝的病理学评估主要观察供肝是否存在严重的大泡性脂肪变和肝细胞坏死、肝纤维化和感染等,以确定供肝是否适合移植,以避免移植肝原发性无功能(primary non-function, PNF)或功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)。由于供器官的严重短缺,越来越多的扩大标准供者(expanded criteria donor, ECD)器官应用于移植,其病理学评估已经成为活检病理学诊断的常规工作之一。

1.3 移植后并发症的病理学确诊和治疗后的疗效评估

器官移植术后多种并发症常同时或交替发生,且多种并发症的临床表现类似而缺乏特异性。通过活检以及后续的病理学特殊染色、免疫组织化学(免疫组化)染色、电子显微镜(电镜)、原位杂交以及分子生物学方法,可以对移植术后并发症进行明确诊断和鉴别诊断,这是移植病理学主要的工作内容。

对于经病理学确诊的并发症,尤其是急性排斥反应、感染和免疫抑制剂毒性损伤等,经过临床针对性治疗及免疫抑制方案调整后,可以再次活检以帮助临床明确前一阶段的治疗效果以及对未能缓解的并发症调整更有效的治疗方案。

对丧失功能而切除的移植器官以及尸检中的移植器官进行病理学研究,以明确造成移植器官失功和(或)移植受者死亡的真正原因。

1.4 积累病理学资料并联合制定病理学诊断标准

通过活检和病理学诊断,可以积累移植器官的活检病理学资料和活检诊断经验,并通过多中心协作研究,建立移植病理学的诊断标准,进一步规范与指导移植器官活检的病理学诊断,提高诊断的准确性,并促进多中心就并发症诊断、治疗等方面的协作研究。

2 移植病理学诊断的基本原则

病理组织学观察必须与临床紧密结合才能建立准确的诊断。由于移植术后并发症的多样性且并发症缺乏组织学特异性,详尽的病理组织学观察必须与临床各项检查相结合,以建立综合诊断,脱离临床的移植病理学诊断是不可取的。

3 移植病理学诊断的基本方法

移植病理学诊断的基本方法是借助活检以诊断原发病、评估供器官质量和移植后及时诊断多种并发症。

随着活检器械的改良以及活检方法的改进,目前活检并发症的发生率已显著降低,活检已成为移植器官病变最主要的诊断手段。移植肾脏和肝脏可以采用经皮穿刺活检、移植心脏采用心内膜心肌活检、移植肺采用纤维支气管镜活检、移植小肠采用造口处肠黏膜活检或肠镜活检等。活检的时机可以选择移植器官功能异常时的指征性活检(indication biopsy),也可以依据既定时间点采用程序性活检(protocol biopsy)。此外,对于失功能而切除的移植器官,则通过解剖学检查进行病理学诊断。

二、移植肾病理学临床技术操作规范

1 尸体供肾病理学评估

2015年1月以来,中国公民逝世后器官捐献(Chinese donation after citizen's death, CDCD)即尸体器官捐献(deceased donor, DD)已经成为我国器官移植中主要的移植器官来源^[3-5]。其中越来越多的ECD供肾应用于肾移植中,影响ECD供肾质量的因素包括:(1)高龄供者所致的器官退行性改变;(2)供者捐献前存在高血压、糖尿病等基础性疾病;(3)供者器官在获取和保存过程中经历了较长的热缺血和(或)冷缺血时间;(4)供者存在感染或肿瘤等。籍此,供肾评估对合理利用供肾及保证移植肾和受者的长期存活都具有重要的临床意义。

1.1 供肾活检的时机

供肾活检的时机包括供肾获取时活检、移植术前活检和移植术中零时活检3个时间点^[6-7]。供肾评估的主要目的为判断供肾质量,并与临床评估相结合以决定取舍,建议采用获取时活检或移植前活检。

获取时活检(procurement/harvest biopsy)即在供肾获取后即进行活检。也可以针对供肾肉眼观察异常者,如供肾大小、颜色、质地异常或疑为占位病变者予以活检,以及时明确供肾质量、判断肉眼所见病变的性质,以最终协助临床综合判定供肾是否适合移植。

移植术前活检又称植入前活检(pre-implantation biopsy)。即在移植手术之前,包括供肾获取时、供肾冷保存和运输以及低温机械灌注后所进行的活检。移植术前活检不仅可以判断供肾的预存性病变,而且还可以进一步观察供肾的缺血损伤情况,是依据供肾形态学表现以判断供肾质量,进而决定取舍的最佳活

检时机。

零时活检 (zero-time biopsy/zero-hour biopsy) 即在肾移植手术中, 在血管吻合完成及开放血流前或开放血流后 (再灌注后活检, post-reperfusion biopsy) 对移植肾进行的活检。零时活检不仅可以观察供肾的预存性病变, 而且可观察供肾缺血损伤以及血供恢复后的再灌注损伤情况, 同时可以获得供肾的组织学背景资料, 为移植术后的活检提供组织病理学背景参考。由于零时活检时已经完成了供、受者血管的吻合, 其结果无法应用于供肾的取舍。

1.2 供肾病理评估的基本方法

供肾病理评估的方法包括穿刺活检 (core needle biopsy) 和楔形活检 (wedge biopsy) 两种^[6-7], 结合目前我国临床肾移植实际, 推荐可以采用穿刺活检或楔形活检。

1.2.1 穿刺活检 穿刺活检是借助专用的肾活检穿刺针或穿刺枪在供肾上极或下极部位, 以近 45° 穿刺进入肾皮质层获取肾实质组织供病理学观察。穿刺可以采用 Tri-cut 切割方式或负压抽吸方式, 其中以前者应用最多。穿刺针直径以 16 G 为佳, 儿童供肾可以使用 18 G。穿刺活检肾组织为长条形、长 1~2 cm、直径 0.5~1.0 mm。穿刺后对穿刺点予以仔细缝合和压迫止血。

为保证穿刺活检标本的代表性及病理评估的准确性, 建议: (1) 分别对左右两侧供肾均实施穿刺活检病理学评估; (2) 建议在每侧供肾的两点不同部位穿刺活检或一个穿刺点不同角度穿刺取得两条肾组织; (3) 注意穿刺针的进针角度约为 45°, 以避免穿刺针角度与肾被膜平行而穿刺过浅影响结果的准确性, 或穿刺针角度与肾皮质垂直而穿刺过深伤及皮髓质交界部位血管; (4) 两条肾穿刺组织肾小球总数应 ≥ 20 个, 1 条肾穿刺组织肾小球数量应 ≥ 10 个。

穿刺活检的优点为取材部位较深, 可以避免肾被膜下肾皮质浅层部位肾小球硬化略多, 而导致判断硬化肾小球比例偏高的弊端, 而且可以取得皮质深部的小动脉血管分支, 有利于比较准确判断动脉血管病变。其缺点为容易损伤肾脏深部的动脉血管引发出血并发症, 而且其取得的肾小球数量较之楔形活检明显偏少。

1.2.2 楔形活检 楔形活检是借助手术尖刀在肾脏表面切取楔形的肾皮质组织以供病理学观察。楔形组织块大小为 3~5 mm² 的等边三角形, 厚度约为 2~3 mm。

楔形活检取得的肾组织量充足, 可供观察的范围较大且其中的肾小球数量多, 便于判断肾小球硬化比例, 但获得的动脉血管主要位于肾被膜下浅层, 该部位动脉处于血供的末梢, 尤其是高龄供者 (ECD 供者), 均存在不同程度的动脉血管硬化, 动脉血管慢性病变和硬化肾小球比例偏高, 因此容易高估肾脏慢性病变的程度。

1.2.3 供肾活检组织标本的组织学处理方法 供肾活检标本的组织学处理方法包括冷冻切片 (frozen section) 和快速石蜡切片 (rapid paraffin section) 两种^[6-7]。

冷冻切片: 冷冻切片及其染色过程可在 40 min 左右完成, 其优点为快速, 缺点是由于组织内冰晶形成或技术操作因素使组织和细胞的形态欠佳甚至产生人为假象, 不利于精确地判断肾小管的损伤程度、小球系膜增生、动脉玻璃样变、血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA) 等^[8]。

快速石蜡切片: 可借助自动化组织标本处理机或者手工操作快速制成石蜡包埋切片并染色, 耗时 2~3 h, 其组织和细胞结构形态保存完好, 便于准确判断供肾肾小球、血管、肾小管和肾间质 4 个组织结构单位, 但延长了供肾的冷缺血时间。

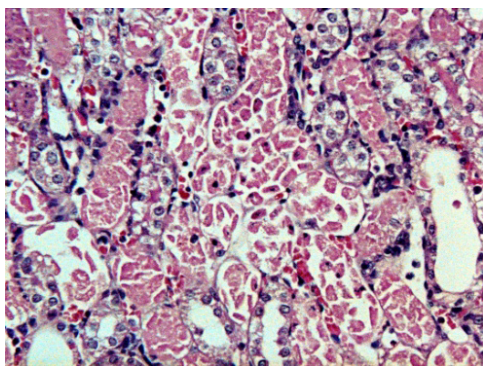
结合我国肾移植临床实际及既往供肾病理评估的经验, 推荐采用穿刺活检+快速石蜡切片或冷冻切片 (必要时增加免疫荧光染色以排除供肾肾小球疾病)+保留电镜标本的技术组合模式。对以下情况建议首先考虑快速石蜡切片: (1) 存在糖尿病、高血压病史的 ECD 供肾, 需准确判断血管病变及其狭窄程度者; (2) 供者有大量蛋白尿, 疑有原发性肾脏病史及其他可能累及肾脏的系统性疾病者; (3) 高度怀疑肾实质感染, 如结核分枝杆菌、其他细菌、真菌感染者; (4) 供者少尿、无尿或经历心脏复苏、低血压等, 需要准确判断肾小管损伤程度者; (5) 其他边缘供者需要病理学检查提供更准确的组织学依据时。**快速石蜡切片方法可扫描二维码 1。**

1.2.4 供肾活检病理评估的基本内容和标准 供肾病理学评估前, 肾脏病理科医师应初步了解供肾的临床基本信息, 便于将临床信息与病理学观察相结合进行准确诊断。推荐以填写**供肾活检病理评估临床信息表的方式可扫描二维码 2**, 随供肾活检标本一同提供给当班的病理科医师。

供肾病理学评估的基本内容包括供肾急性病变、

慢性病变和包括感染、肿瘤等在内的其他病变3个主要方面^[9]。

供肾急性病变的评估：供肾急性病变的评估主要是观察急性肾小管坏死（acute tubular necrosis, ATN）的程度及其累及范围（图1）。严重的肾小管上皮坏死是导致术后近期移植肾 PNF 或 DGF 的主要原因之一。其病理改变包括肾小管上皮刷状缘消失、细胞水变性、上皮细胞核消失。严重 ATN 可见肾小管横断面内上皮细胞核完全消失，上皮细胞崩解并全部脱落（图1），小管基膜裸露；肾组织间质内不同程度水肿。多数肾小球正常，少数情况下呈肾小球囊内蛋白渗出物增多。



图示供肾多数肾小管呈显著的急性肾小管坏死，多数坏死的肾小管上皮细胞崩解脱落于管腔内，肾小管基膜裸露

图1 尸体捐献供肾移植前活检病理学特征
(苏木素-伊红, ×200)

Figure 1 Pathological characteristics of pre-implantation biopsy in deceased donor kidney

供肾慢性病变的评估：供肾病理学评估均主要依据 Banff 诊断标准中对肾小球硬化、小动脉硬化、小动脉透明样变、肾间质纤维化和肾小管萎缩病变的半定量计分方法而建立的复合性组织病理学评分系统（comprehensive histopathologic scoring system）。目前临床应用最多的评估系统主要包括 Banff 慢性病变总体计分（total chronic Banff score, 可扫描二维码3）^[10-11]、Remuzzi 评分（Remuzzi score, 可扫描二维码4）^[12]、慢性移植肾损伤指数（chronic allograft damage index, CADI, 可扫描二维码5）^[13]、Pirani 评分（Pirani score, 可扫描二维码6）^[14]；马里兰病理汇总指数（Maryland aggregate pathology index, MAPI, 可扫描二维码7）^[15]。对供肾质量予以判断和考虑取舍，以及考虑是否施行单肾或双肾移植时，必须参考这些病理学评分并结合临床各项评



扫描二维码1可见快速石蜡切片方法，二维码2可见供肾活检病理评估临床信息表的方式，二维码3可见 Banff 慢性病变总体计分，二维码4可见 Remuzzi 评分，二维码5可见慢性移植肾损伤指数，二维码6可见 Pirani 评分，二维码7可见马里兰病理汇总指数

估指标予以综合判断。

供肾其他病变的评估：包括经临床评估和获取时肉眼检查发现供肾大小及表面明显异常者，包括疑为出血灶、梗死灶、感染灶和肿瘤占位病变等，在前述的总体病理评估的基础上，必须针对这些肉眼所见病变予以活检取材和病理学诊断以明确病变性质。

为避免和减少恶性肿瘤经供肾传播的风险，应注意：（1）详细询问供者病史，特别要注意任何可疑的、全身性或供者器官内的新生物，肝脏和肾脏超声、X线胸片及肿瘤血清学标志物的检测等；（2）供肾切取后，任何可疑的肉眼占位病变均必须进行病理检查；（3）在获取供肾时如发现其他脏器或部位的恶性肿瘤，禁止使用该供者的器官。Flechner 等^[16]总结了供者待捐献供肾、活体捐献供肾和尸体捐献供肾3种情况下对供肾内小肿瘤的临床处理策略（图2），以供参考。

2 移植肾活检病理学临床技术操作规范

2.1 移植肾穿刺活检标本的组织学处理技术规范

2.1.1 移植肾穿刺活检前的准备 穿刺前应提前准备好解剖显微镜（放大镜亦可）和电镜固定液，免疫荧光不需固定液但需要准备一个冰筒和一些冰块，还需准备一把眼科镊、一块锋利的刀片、生理盐水瓶、蜡板、几块拧干的生理盐水湿纱布。

2.1.2 移植肾穿刺活检组织的判断 满意的肾脏穿刺活检组织标本的长度为10~15 mm、直径约1 mm。穿刺取出肾组织后，立即用眼科镊轻柔地从活检枪凹槽中将肾组织条转移到充分拧干的生理盐水湿润纱布上，

用少量生理盐水清洗组织表面血迹,同时立即以解剖显微镜判断是否为皮质组织。所取肾脏组织中的肾小球数量直接关系到肾脏病理的诊断是否可靠,解剖显微镜下的髓质肾组织呈暗红色,皮质颜色较浅且在皮质区域可见到散在分布的、模糊的红色小点即肾小球结构,肾实质组织比重大,置固定液中下沉。肌肉组织在解剖显微镜下无肾小球红色点状结构;脂肪组织呈淡黄色;结缔组织颜色灰白,质地柔韧,不易分离;脂肪和结缔组织比重轻,置固定液中不下沉。当观察到组织中没有肾小球或皮质部分过少时,应考虑及时重复穿刺。

2.1.3 移植肾穿刺活检组织的分切 经初步观察明确判断为肾皮质组织后,应立即将获取的肾组织予以适当分切以便同时进行光学显微镜(光镜)、免疫荧光和电镜检查。分切的基本原则是:光镜检查的肾组织应含有较多的肾小球;免疫病理所需有 2~3 个肾小球;电镜标本只需一至数个肾小球即可。推荐的穿刺肾组织标本分切方法有以下几种(图 3)。

2.1.4 移植肾穿刺活检组织的固定、包埋和切片 穿刺活检组织分切后,免疫荧光标本应立即置恒冷切片机中切片和免疫荧光染色。光镜和电镜标本则迅速置相应固定液中固定,以保存其结构便于准确诊断。移植肾穿刺组织的体积比较小而细长,可固定于盛有足够

固定液的青霉素小瓶中,固定液的量一般为组织的 10~15 倍。移植肾穿刺活检组织的固定液有 Boiun 液、10% 甲醛溶液、FAA 固定液和 Zenker 液。推荐使用 Boiun 液可快速固定组织,穿刺肾组织固定 30 min 后即可进行后续脱水处理。**常用的固定液种类及其配制可扫描二维码 8。**

移植肾穿刺活检的包埋与普通标本相同,但要求细长的穿刺组织包埋在同一平面上,以保证切片时能切到全段肾组织。移植肾脏病理对组织切片技术有非常严格的要求,其必须为连续切片、切片厚度为 2 μm ,每张玻片应放置 3~5 张连续切片。

2.1.5 移植肾穿刺活检组织的常规染色 移植肾穿刺活检组织切片的染色包括苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色、Masson 三色染色、高碘酸环六亚甲基四胺银(periodic acid methenamine silver, PASM)染色,若有特殊需要,可行刚果红等染色。推荐切 8 张连续切片,其中 2 张切片行 HE 染色、2 张行 PAS 染色、2 张行 Masson 染色和 2 张行 PASM 染色。**移植肾穿刺活检常规染色方法及其染液配制可扫描二维码 9。**

2.1.6 移植肾穿刺活检组织的免疫组化染色 免疫病理

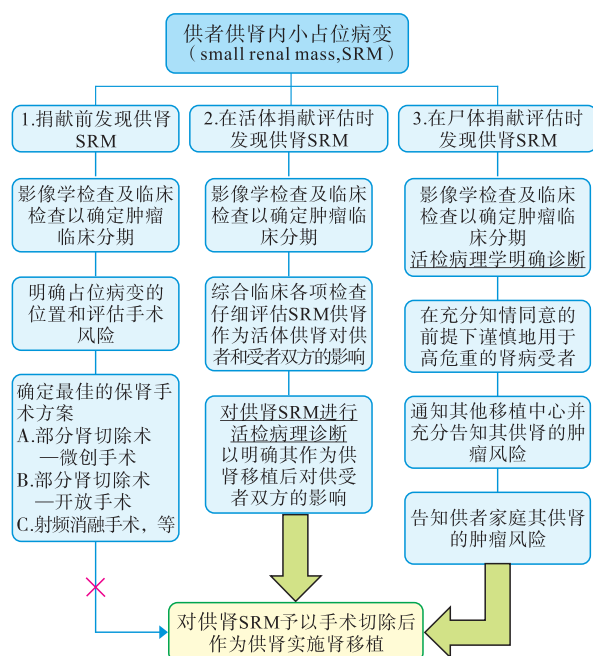
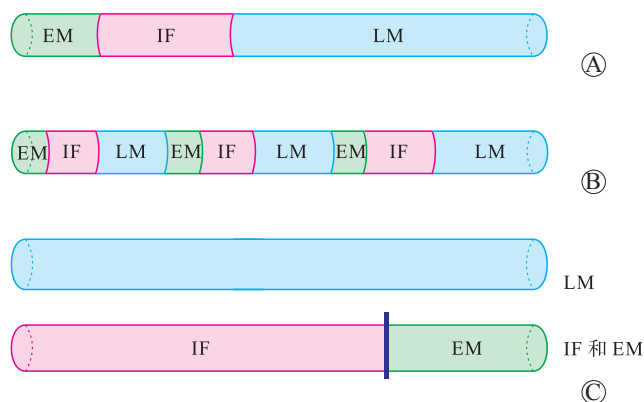


图 2 供肾肿瘤占位病变的临床处理策略示意图

Figure 2 Schematic diagram of clinical management strategy on space-occupying lesions of donor kidney



LM 为光镜标本, IF 为免疫荧光显微镜标本, EM 为电镜标本; A 图示自皮质端取 2 mm 作电镜标本, 4 mm 作免疫病理标本, 其余部分用作光镜标本; B 图示自皮质端依次割为 1、2、4 mm 的数段, 然后依次隔段分作三堆以分别进行电镜、免疫病理及光镜检查, 这种分割法可以保证各种检查的标本中均可能包含肾小球; C 图示若取得的标本细而且短, 则应及时考虑重穿, 各条标本分作光镜、免疫病理及电镜的检查, 或可将第 2 针的活检组织分为荧光和电镜标本

图 3 移植肾穿刺活检组织标本分切方式

Figure 3 The method of dividing the biopsy tissue of transplanted kidney

学的检查方法有冷冻切片免疫荧光染色和石蜡切片免疫组化染色两种方法。每例移植术后的移植肾穿刺活检组织标本均应包括免疫组化染色检查;移植前供肾活检组织如果依据供肾捐献时的临床表现疑为慢性肾小球病时则有必要进行免疫荧光染色检查。移植肾穿刺活检组织的免疫组化染色指标应包括 C4d、BK 病毒 SV40、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、IgA、IgG1~IgG4、IgM、C3c、C4c、C1q、Fib、K 和 λ , 必要时须增加 CD3、CD8、CD20、CD68 和 EB 病毒染色。**免疫组化染色的基本技术规范可扫描二维码 10。**

2.1.7 移植肾穿刺活检组织的临床电镜检查 一份完整的移植肾活检病理结论应包括光镜、免疫荧光或免疫组化和电镜检查 3 个方面,三者相辅相成,缺一不可。自 2013 年起, Banff 移植肾活检病理诊断标准中明确了电镜在抗体介导性排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)诊断中的作用,故移植肾活检也应常规进行电镜检查。电镜检查的优势在于其具有极高的分辨率,可弥补光镜分辨率的不足,获得更为详细的病理变化信息。

移植肾穿刺活检电镜样品的取材及固定应遵循以下原则:(1)优先取材,先于光镜及免疫荧光的取材;(2)动作轻柔,用锋利刀片切取穿刺肾组织,避免剪切和用力镊夹、挤压和拉扯;(3)部位准确,切取皮质端肾组织 1 mm × 1 mm × 1 mm 大小 2 块或者 1 mm × 1 mm × 2 mm 大小 1 块为宜;(4)及时固定,穿刺肾组织离体后,应在 1 min 内分切好并迅速投入 4 ℃预冷的 2.5%戊二醛缓冲固定液中固定,以最大限度地保存肾组织在体时的超微结构。

对于肾活检样品,电镜观察的主要对象之一是肾小球,故电镜送检材料中至少应含有 1~2 个肾小球,所以合理分配穿刺所得标本十分重要。

标本固定是整个标本处理过程中非常关键的一步。及时、正确的固定不仅可以使组织、细胞的超微结构保持其原始状态,而且也后续标本制备工作创造良好条件。建议穿刺后就地进行电镜标本的分割和固定。不提倡用生理盐水纱布包裹穿刺标本及运送,如未及时固定,极易导致肾组织中细胞成分肿胀而影响细微结构的电镜观察。

配制好的戊二醛固定液应放 4 ℃冰箱保存,一般保存时间不宜过长。临用时对光检查,如固定液为无色透明状,可以使用。如固定液变黄或浑浊,则不宜

使用。

电镜标本在 4 ℃或室温下继续固定 2 h 后,常温下送检即可。注意避免将电镜标本置于冰箱冷冻室中冻存或在送检途中将标本管直接与冰块接触。

由于国内具备电镜诊断能力的医院仍有限,推荐利用快递服务异地送检,但要注意标本一定要置电镜固定液中并将瓶口封牢,以避免运输途中固定液流失而致组织干涸,随标本附上详细的病史资料供诊断时参考。

电镜组织标本处理过程:**移植肾穿刺活检组织电镜标本处理过程可扫描二维码 11。**



扫描二维码 8 可见常用的固定液种类及其配制,二维码 9 可见移植肾穿刺活检常规染色方法及其染液配制,二维码 10 可见免疫组化染色的基本技术规范,二维码 11 可见移植肾穿刺活检组织电镜标本处理过程

3 移植肾活检病理学诊断临床技术操作规范

移植肾活检临床病理学诊断中主要就移植术后多种并发症予以诊断,并推荐依据 Banff 移植肾活检病理学诊断标准予以诊断和分类及相应的程度分级。

3.1 移植肾外科并发症的病理学诊断

移植肾血管和输尿管等外科并发症主要包括移植肾肾动脉血栓、肾静脉血栓、移植肾肾动脉狭窄和输尿管梗阻等,其诊断主要依赖彩色多普勒超声、选择性移植肾动脉造影、CT 血管造影术(CT angiography, CTA)和 MRI 血管造影术(MRI angiography, MRA)等影像学检查,活检病理学诊断不作为必要手段,但活检可以协助临床确定诊断并与排斥反应、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)和免疫抑制剂毒性损伤等鉴别。

3.2 移植肾缺血-再灌注损伤

移植肾 IRI 中轻微的损伤表现为肾小管上皮细胞刷状缘消失和少许肾小管上皮细胞细胞核消失;较为严重时可见肾小管上皮细胞明显水变性而形成大小不一及不规则的空泡,在此基础上较多的小管上皮细胞

核消失；严重者表现为肾小管上皮全层坏死并大量脱落于小管管腔内，小管基膜裸露。

3.3 移植肾急性 T 细胞介导性排斥反应

T 细胞介导性排斥反应 (T cell-mediated rejection, TCMR) 又称细胞性排斥反应 (cellular rejection)。对急性 TCMR 的明确诊断必须依据移植肾穿刺活检病理学诊断。

其致病机制为由细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、活化的巨噬细胞以及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞介导的细胞毒性免疫损伤。急性 TCMR 病理学特征包括 3 个方面：移植肾组织间质内单个核炎症细胞浸润、肾小管炎和 (或) 血管内皮炎。其中移植肾组织间质内浸润的炎症细胞主要包括淋巴细胞 (图 4A)、浆细胞和巨噬细胞，严重的急性排斥反应时也可混有中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。间质内弥漫性炎症细胞的浸润对诊断急性 TCMR 仅具有提示作用，其确诊还需要在此基础上有肾小管炎和血管内皮炎的表现。肾小管炎是移植肾排斥反应所致的间质-小管炎症的主要表现，其形态学特征为在前述间质炎症浸润的基础上，淋巴细胞浸润进入肾小管上皮层内 (图 4B)，随着急性排斥反应程度的逐渐加重，肾小管上皮层内浸润的淋巴细胞数量逐渐增多。严重的急性细胞性排斥反应进一步导致血管内皮炎，其特征为移植肾内动脉分支的内膜层内出现淋巴细胞浸润和内膜水肿 (图 4C)，及内膜增厚致动脉管腔狭窄，导致血液循环障碍甚至肾组织缺血坏死。严重者动脉分支管壁呈纤维素样坏死 (图 4D)。在移植肾穿刺活检中，有时由于穿刺标本的局限性未能穿刺取得动脉血管分支，或者排斥反应程度轻，无动脉血管内膜炎表现，此时肾小管炎的特征成为诊断急性 TCMR 的关键。

肾小管炎需要注意与感染因素相鉴别，后者多表现为肾组织间质和 (或) 肾小管上皮层内混合有中性粒细胞浸润，肾小管上皮细胞内病毒包涵体需要进一步予以相应免疫组化染色协助鉴别诊断。

3.4 慢性活动性 T 细胞介导的排斥反应

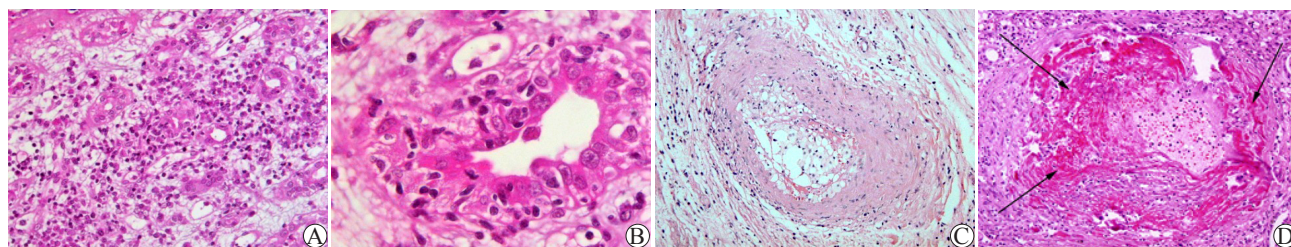
慢性活动性 TCMR 的病理学特征主要包括两方面：即慢性移植物动脉血管病 (chronic allograft arteriopathy)、移植肾间质炎症和肾小管炎的基础上，伴有肾间质纤维化和肾小管萎缩 (图 5)，并排除感染等其他导致肾组织间质纤维化和肾小管萎缩的因素。

3.5 移植肾活动性抗体介导性排斥反应

AMR 是由抗体、补体等多种体液免疫成分参与所致的免疫损伤。新近的 Banff 移植肾排斥反应诊断标准中，建议去除“急性”的称谓，因为多数临床 AMR 可为急性、隐匿性或亚临床性进展。

既往对 AMR 的临床诊断是综合诊断，包括活检组织病理学表现、特异性组织标志物 C4d 免疫组化染色和供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 检测 3 个方面。但由于 DSA 检测手段的敏感性、受者体内 DSA 水平波动和部分非人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 抗体尚难以检测等，以及部分 AMR 者 C4d 呈阴性，因此最新的诊断中更突出移植肾活检组织内微血管炎的特征^[17]，进一步证明活检病理学诊断是 AMR 临床诊断中不可缺少的环节。

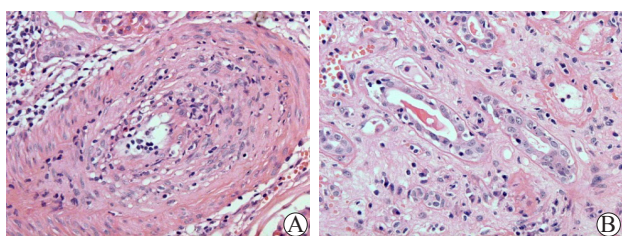
最严重的 AMR 为超急性排斥反应，其病理学特征为动脉管壁纤维素样坏死和 (或) 广泛微血栓栓塞致移植肾缺血性或出血性坏死，间质内明显水肿及大量中性粒细胞浸润。急性 AMR 的主要靶部位为移植肾广泛的微血管床，导致微血管炎症 (microvascular



A 图示移植肾活检组织间质内弥漫性单个核炎症细胞浸润 (HE, ×100)；B 图示肾小管上皮炎 (HE, ×400)；C 图示动脉血管内膜炎，动脉内膜淋巴细胞浸润及内膜水肿增厚，局部管腔轻度狭窄 (HE, ×100)；D 图示移植肾动脉分支管壁纤维素样坏死 (HE, ×200)

图 4 移植肾急性 T 细胞介导的排斥反应的病理学特征

Figure 4 Pathological characteristics of acute T cell-mediated rejection in renal allograft



A 图示移植肾慢性排斥反应中的慢性移植物动脉血管病, 动脉内膜增生增厚及增厚的内膜内仍可见淋巴细胞浸润 (HE, $\times 200$); B 图示移植肾组织间质轻度纤维化和肾小管萎缩, 但在萎缩肾小管内仍可见肾小管炎 (HE, $\times 400$)

图5 移植肾慢性活动性T细胞介导的排斥反应的病理学特征

Figure 5 Pathological characteristics of chronic active T cell-mediated rejection in renal allograft

injury, MVI 或 microcirculation inflammation, MI), 其病变包括肾小球炎 (glomerulitis) 和肾小管周毛细血管炎 (peritubular capillaritis, PTC) 两个方面 (图 6A、B)。严重者可出现动脉内膜炎甚至动脉管壁纤维素样坏死。为明确诊断, 移植肾穿刺活检组织必须进行补体片段 C4d 的免疫荧光或免疫组化染色, 其阳性表现为肾小管周毛细血管内皮线样的 C4d 阳性沉积 (图 6C)。同时必须结合受者外周血 DSA 检测结果。多数活动性 AMR 常伴有一定程度的急性细胞性排斥反应, 肾组织间质内常有不同程度的炎症浸润和肾小管炎。

3.6 慢性活动性抗体介导性排斥反应

慢性活动性 AMR 的病理学诊断主要依据 3 个方面: (1) 电镜确诊移植肾肾小球病 (transplant glomerulopathy, TG), 同时排除了慢性复发性或新发性肾小球病和 TMA; (2) 电镜诊断严重的肾小管周毛细血管基膜多层 (peritubular capillary

basement membrane multilayering, PTCBMML);

(3) 慢性移植物动脉血管病 [尤其是在增厚的动脉内膜层内有炎症细胞浸润, 且之前有 (无) TCMR 者]。其中前两项病变为必须的诊断要求。

3.7 钙神经蛋白抑制剂类的免疫抑制剂急性性和慢性毒性损伤

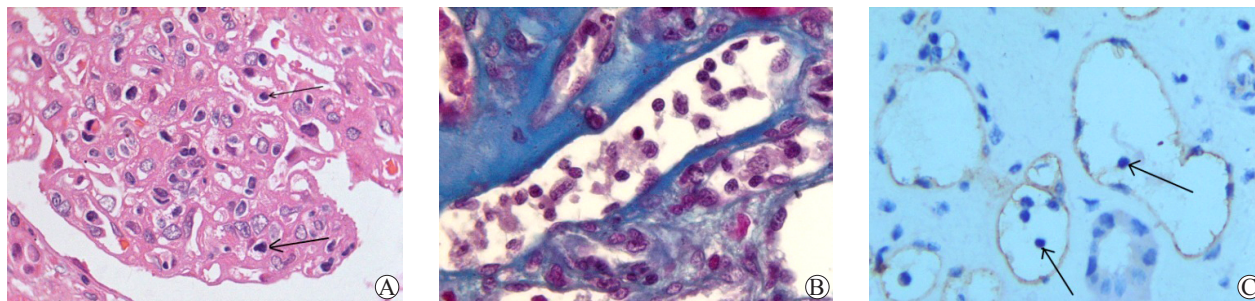
钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 类免疫抑制剂包括环孢素和他克莫司 (tacrolimus, FK506)。CNI 类免疫抑制剂毒性损伤分为急性性和慢性毒性损伤两种类型。其毒性损伤的诊断除了病理学检查外, 必须结合临床免疫抑制剂剂量及其血药浓度水平检测予以综合诊断。对于部分疑难病例, 需要在排除急性排斥反应等因素后, 通过降低免疫抑制剂剂量以进行诊断性治疗后最终予以确诊。

急性毒性损伤形成肾小管上皮细胞胞浆内大量细小等大的空泡变, 表现为肾小管尤其是近曲小管直部上皮细胞胞浆内细小的、大小均匀的空泡 (图 7A)。电镜显示主要为多数扩张的线粒体结构。其鉴别诊断包括大量应用利尿药所致非常类似的肾小管上皮细胞内空泡变, 必要时需停用利尿药、减少免疫抑制剂剂量或转换其它类型免疫抑制剂后再次活检观察。部分病例可见肾小球入球微动脉管壁平滑肌细胞空泡变 (图 7B)。

慢性毒性损伤的特征为肾小球入球微动脉等细小动脉管壁局部透明样变 (图 7C) 甚至管腔阻塞、肾组织间质条带状纤维化 (图 7D) 甚至弥漫性纤维化, 肾小球因缺血而系膜基质增生、硬化。

3.8 移植肾细菌感染性间质性肾炎

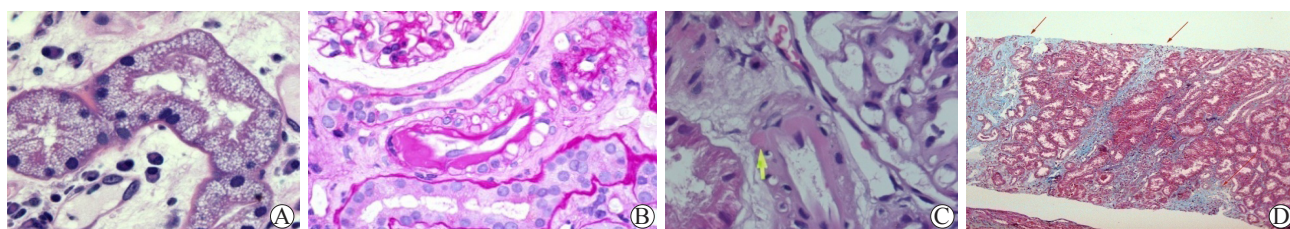
移植肾细菌感染中主要形成急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis)。穿刺活检组织的特征为



A 图示肾小球炎, 肾小球毛细血管腔内淋巴细胞浸润 (HE, $\times 400$); B 图示肾小管周毛细血管炎 (Masson, $\times 1\ 000$); C 图示肾小管周毛细血管内皮 C4d 阳性, 同时可见管腔内淋巴细胞淤积 (箭头所示) (免疫组化, $\times 1\ 000$)

图6 移植肾活动性抗体介导性排斥反应的病理学特征

Figure 6 Pathological characteristics of active antibody-mediated rejection in renal allograft

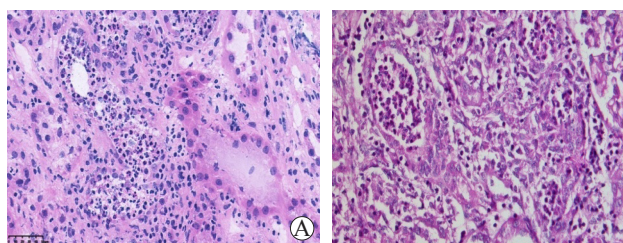


A 图示急性 CNI 类免疫抑制剂毒性损伤，肾小管上皮细胞内细小空泡变（HE，×400）；B 图示移植肾入球微动脉管壁平滑肌细胞空泡变（PAS，×400）；C 图示轻微慢性 CNI 类免疫抑制剂毒性损伤，肾小球入球微动脉管壁结节样透明样变（HE，×400）；D 图示慢性 CNI 类免疫抑制剂毒性损伤的肾组织间质条带状纤维化（Masson，×100）

图 7 移植肾 CNI 类免疫抑制剂毒性损伤的病理学特征

Figure 7 Pathological characteristics of nephrotoxicity of CNI immunosuppressants in renal allograft

大量以中性粒细胞为主的炎症细胞浸润，并常有中性粒细胞管型（图 8），后者是细菌感染性急性间质性肾炎的特征性表现，但需要与严重的 AMR 相鉴别。



A、B 图示移植肾间质可见大量中性粒细胞浸润和肾小管内中性粒细胞管型

图 8 移植肾细菌感染性急性间质性肾炎的病理学特征（HE，×400）

Figure 8 Pathological characteristics of bacterial infectious acute interstitial nephritis in renal allograft

3.9 移植肾 BK 病毒相关肾病

移植肾 BK 病毒相关性肾病（BK virus associated nephropathy, BKVAN）为移植术后 BK 病毒感染引发的移植肾肾小管-间质性肾炎，其与 CNI 类免疫抑制剂中 FK506 联合霉酚酸类药物的应用有密切关系^[18]。

尿液沉渣细胞学检测中尿路上皮的 Decoy 细胞检测可提示 BKVAN，但 Decoy 细胞阴性并不能完全排除 BK 病毒感染；其确诊需在血液和尿液 BK 病毒 DNA 定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）检测的基础上，移植肾活检病理学诊断^[19]。

BKVAN 早期病变多局限于肾髓质区，间质炎症浸润不明显。在感染进展期，其病理学特征为受感染的肾小管上皮细胞核显著增大、核内有无定形的、嗜碱性的、污秽的毛玻璃样病毒包涵体（图 9A、B），

感染的小管上皮细胞常坏死脱落入管腔内。其病毒包涵体的明确诊断须 SV40-T 抗原免疫组化染色阳性（图 9C）。电镜中可见肾小管上皮细胞核内密集或分散存在的直径 40~50 nm 呈品格状整齐排列的、均一的病毒颗粒（图 9D）。肾间质内单个核细胞浸润或混合有中性粒细胞的炎症浸润，有时可见肾小管上皮炎；慢性病变期，间质广泛纤维化和大片肾小管显著萎缩。

3.10 移植肾巨细胞病毒感染

移植术后 CMV 核苷酸定量检测（quantitative nucleic acid testing, QNAT）是诊断 CMV 感染，指导抢先治疗和监测治疗反应的首选方法^[20]。QNAT 在 CMV 感染或 CMV 病的诊断及监测中要优于抗原检测。移植肾内 CMV 感染的诊断有赖于在活检组织免疫组化染色中明确可见 CMV 包涵体。

移植肾肾小管上皮细胞内的 CMV 包涵体表现为感染细胞显著增大、肿胀，胞浆或胞核内嗜酸性“泉眼样”包涵体和免疫组化染色阳性（图 10A、B），间质内不同程度的淋巴细胞和中性粒细胞浸润。电镜中 CMV 感染的细胞核或包浆内可见直径 150~200 nm 的病毒颗粒，中心为致密的核心被较厚的被膜包绕（图 10C）。

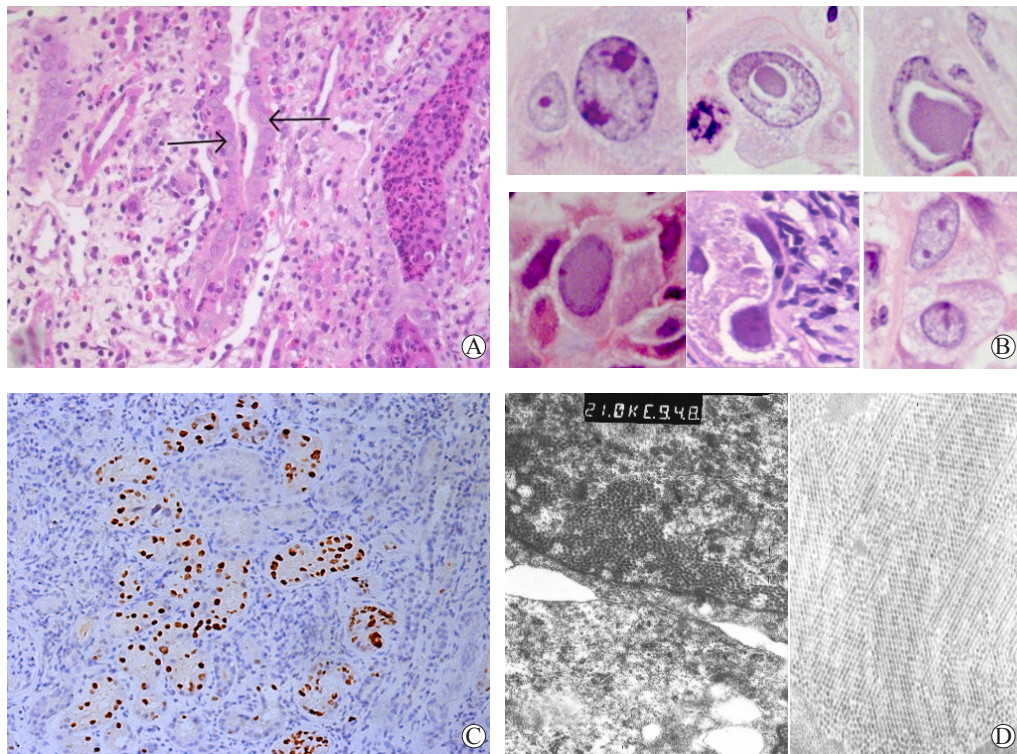
3.11 移植肾复发性或新发性疾病

移植肾复发性或新发性疾病即肾移植术后原有导致自身肾衰竭的疾病在移植肾复发，或移植肾出现的、与自身原发性疾病不同类型的新发疾病，两者均可导致移植肾功能减退甚至衰竭。

移植肾复发性或新发性疾病的病理学诊断必须具备原发性疾病的明确病理学诊断。移植肾复发性和新发性疾病主要为多种类型的肾小球肾炎等，其病理学诊断须依据特定肾小球肾炎的诊断标准予以诊断。

移植肾抗肾小球基底膜疾病（anti-glomerular basement membrane disease, 抗 GBM 病）光镜下特征性病理学改变为节段增生性肾小球肾炎，严重病例光镜下可见毛细血管袢坏死和（或）新月体形成。其包

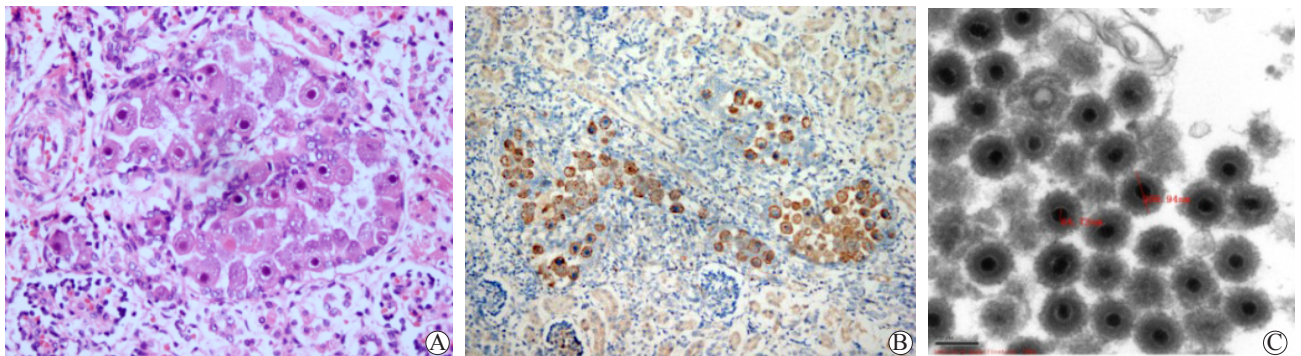
括 3 种类型：（1）单纯免疫荧光检查发现有抗 GBM 抗体沉积；（2）免疫荧光发现有抗 GBM 抗体沉积并且同时有急性肾小球肾炎的组织证据；（3）临床上有急进性肾小球肾炎证据。本病临床表现较重，但



A 图示肾小管上皮细胞内病毒包涵体及肾间质内大量以中性粒细胞为主的炎症浸润，少数小管明显的中性粒细胞管型（HE， $\times 100$ ）；B 图示 BK 病毒包涵体（HE， $\times 1\,000$ ）；C 图示肾小管上皮细胞 SV40-T 抗原（免疫组化， $\times 200$ ）；D 图示电镜下 BK 病毒感染的肾小管上皮细胞细胞核内可见直径为 35~50 nm 的病毒颗粒及典型的病毒颗粒排列呈整齐的晶格状样（ $\times 30\,000$ ）

图 9 移植肾 BK 病毒相关肾病的病理学特征

Figure 9 Pathological characteristics of BK virus associated nephropathy in renal allograft



A 图示肾小管上皮细胞核内“泉眼样”病毒包涵体（HE， $\times 400$ ）；B 图示肾小管上皮细胞核 CMV 阳性（免疫组化， $\times 400$ ）；C 图示电镜中 CMV 病毒颗粒，中央为致密的病毒核心被外周较厚的被膜包绕（ $\times 45\,000$ ）

图 10 移植肾活检组织内巨细胞病毒感染的病理学特征

Figure 10 Pathological characteristics of cytomegalovirus infection in transplanted kidney biopsy tissues

只有部分患者血清抗 GBM 抗体阳性, 因此单纯依据 IgG 线性沉积不能诊断抗 GBM 病, 在确诊之前必须除外血清蛋白非特异性线性沉积, 其需要借助病理学诊断有否肾小球病变、动脉内膜炎和肾小管炎, 与急性排斥反应相鉴别。

移植肾 I 型和 II 型膜增生性肾小球肾炎 (membranous proliferative glomerulonephritis, MPGN) 均可在移植肾中复发。I 型 MPGN 复发率相对较低, 但易导致终末期肾衰竭。I 型 MPGN 常伴内皮下和系膜区大量免疫复合物沉积, 其密度较高和边界清楚; II 型 MPGN (亦称致密物沉积病) 的复发率较 I 型 MPGN 高, 当存在新月体时, 则其复发率和病死率明显升高, 其复发是移植肾失功能的重要因素, 光镜下复发性 II 型 MPGN 的病理改变除系膜增殖程度略轻外, 其余与自体肾 MPGN 病变类似。I 型 MPGN 须与慢性活动性 AMR 所致的 TG 相鉴别, TG 一般无免疫复合物沉积, 电镜检查有否内皮下致密物沉积能协助鉴别; II 型 MPGN 电镜下可见特征性膜内高电子密度物沉积, 须注意与糖尿病肾病、肾小球缺血萎缩相鉴别。

移植肾局灶性节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 的病理学诊断同自体肾 FSGS。

移植后早期即可发生复发性膜性肾病 (membranous nephropathy, MN), 其组织学改变与自体肾 MN 相似。早期表现为免疫球蛋白沉积于足突细胞裂隙膜下, 电镜观察基底膜电子致密物较自体肾 MN 稀少。

移植肾 IgA 肾病复发率高达 50%, 复发性 IgA 肾病的病理学改变轻微, 或仅表现为系膜病变, 即光

镜下可见系膜区增宽, 免疫荧光可见系膜区 IgA 团块状沉积, 电镜观察见系膜区散在电子致密物沉积, 罕见肾小球细胞增殖。

糖尿病肾病是移植肾最易复发的系统性疾病。光镜下改变包括肾小球基膜增厚、系膜基质增加、微小动脉透明样变性。部分患者可见典型的肾小球毛细血管袢结节性硬化。免疫荧光检查可见 IgG 和白蛋白沿肾小球基底膜沉积。

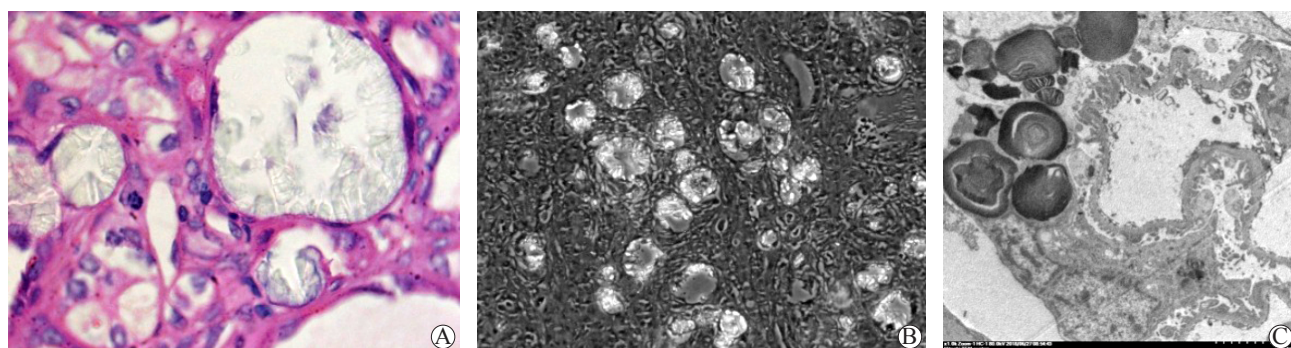
活动性 AMR、急性 CNI 毒性损伤和复发性溶血尿毒症综合征 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 在病理上均表现为 TMA, 因此仅靠组织学改变很难鉴别, 需要结合相应病变因素予以针对性的病理学诊断以明确。

系统性硬化、系统性红斑狼疮、淀粉样变、副球蛋白血症、免疫管状肾病和血管炎 (包括韦格纳肉芽肿) 均可在移植肾后复发, 这些疾病复发后的肾脏病理改变与自体肾相似, 因此须通过免疫荧光和电镜检查进一步确诊。

复发性非肾小球肾病包括草酸盐肾病、胱氨酸病、痛风性肾病和 Fabry 病等 (图 11), 均有典型的晶体样或包涵体结构, 建议必须借助电镜证实有否典型的包涵体而确诊 (图 12)。

3.12 移植肾肿瘤

移植肾新发肿瘤的发生率极低, 我国目前尚无系统的、大样本的移植肾肿瘤的研究报道, 仅有来自少数移植中心的、零星的临床研究报告。这些研究中移植肾肿瘤的类型主要为肾细胞癌, 近年也有罕见的原始神经外胚层肿瘤、移植肾癌肉瘤和个别移植肾淋



A、B 图为移植肾复发性草酸盐肾病的病理学表现, A 图示肾移植术后 2 个月的移植肾穿刺活检组织多数肾小管腔内均可见透明样、碎玻璃草酸盐结晶堵塞 (HE, $\times 400$), B 图示在偏振光显微镜下, 草酸盐结晶呈明显的折光 ($\times 200$); C 图为移植肾复发性 Fabry 病的病理学表现, 图示移植肾活检组织电镜检查中可见大部分足细胞内有特征性的“髓样小体或斑马小体”沉积 ($\times 6000$)

图 11 移植肾复发性草酸盐肾病和 Fabry 病的病理学特征

Figure 11 Pathological characteristics of recurrent oxalate nephropathy and Fabry disease of renal allograft

巴组织异常增生病例。

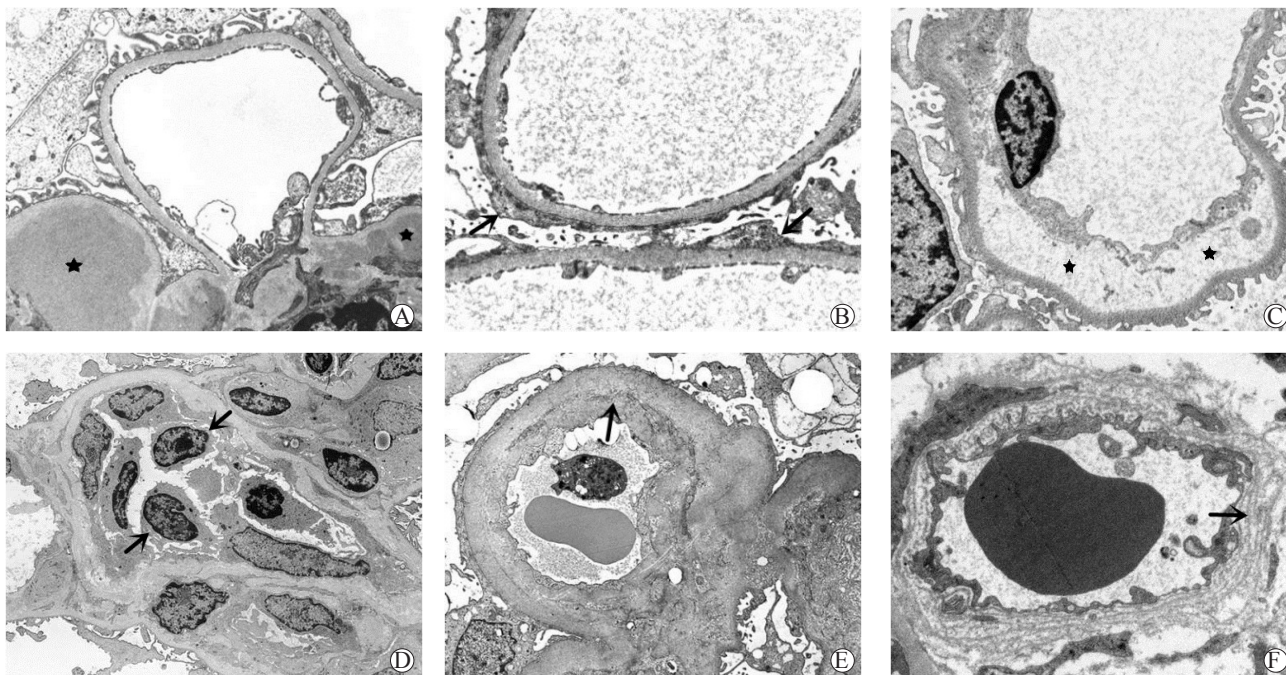
移植肾肿瘤有3个主要来源^[21-24]:(1)移植肾新发肿瘤(*de novo malignant tumor in renal allograft*)即肾移植术后在移植肾原发的肿瘤;(2)供者来源肿瘤(*donor-transmitted malignancy* 或 *donor-derived malignancy transmission*)即供肾携带肿瘤进入受者后发生的移植肾肿瘤;(3)移植肾复发性肿瘤(*recurrence of pre-transplant malignancy*)即肾移植受者在移植前已经罹患恶性肿瘤,移植后应用免疫抑制剂则导致原有肿瘤在移植肾复发。其中移植肾新发肿瘤是移植肾肿瘤的主要类型;而供者来源肿瘤虽罕见,但有明确的证据证明恶性肿瘤可通过供者器官传播;绝大多数肾移植受者是因慢性肾衰竭而非肾脏肿瘤接受肾移植,因此移植肾复发肿瘤的情况非常少见。

4 移植肾活检电镜诊断临床技术操作规范

移植肾活检的电镜诊断主要有:(1)肾小球病变,

包括基底膜形态,有否免疫复合物、明确沉积部位及形态,肾小球固有细胞的变化及足突变化,有否特殊有形结构形成,有否炎症细胞、炎症细胞的数量及类型等;(2)肾小管病变,包括小管上皮细胞的改变,有否管型、小管炎、病毒颗粒等;(3)肾间质病变,包括管周毛细血管内有否炎症细胞、炎症细胞的数量和类型,管周毛细血管基膜有否多层化,胶原纤维沉积情况,小动脉改变等。

肾移植术后原有肾小球疾病复发所呈现的超微病理学改变同普通肾病活检,最为常见的复发性IgA肾病为移植肾系膜区可见高密度块状电子致密物沉积(图12A);如在毛细血管袢上皮见较多电子致密物沉积则提示复发性膜性肾病;肾移植后数小时至数日内出现大量蛋白尿者预示FSGS复发,此时移植肾活检光镜下可无肾小球节段硬化表现,如电镜下足突广泛融合,则提示FSGS(图12B)。针对肾移植术后的排斥反应,特别是急、慢性AMR,在判断是否有组织损伤的形态学证据方面,电镜检查更为精细



A 图为肾移植术后移植肾复发性 IgA 肾病, 图示肾小球系膜区高密度块状电子致密物沉积 (★, ×5 000); B 图为肾移植术后移植肾复发性 FSGS, 图示肾小球足细胞足突广泛融合 (↑, ×8 000); C 图为移植肾急性 TMA, 图示肾小球毛细血管内皮细胞肿胀, 内皮下间隙增宽 (★, ×8 000), 间隙内填充有低电子密度的无定形物质; D 图为移植肾小球炎, 图示肾小球毛细血管腔内可见多个淋巴细胞 (↑, ×5 000); E、F 图为移植肾慢性活动性 AMR 所致移植肾肾小球病和肾小管管周毛细血管基膜多层化, E 图示肾小球毛细血管袢增厚、基底膜双层化 (↑, ×5 000); F 图示肾小管周毛细血管基膜增厚及增生为多层 (↑, ×6 000)

图 12 电镜下常见的移植肾病理学特征

Figure 12 Common pathological characteristics of renal allograft under electron microscopy

准确。电镜可发现无其他病因存在的轻微或不典型的急性 TMA (肾小球内皮细胞肿胀、内皮下间隙增宽) (图 12C); 电镜可准确区分微血管炎症 (肾小球炎、管周毛细血管炎) 中炎症细胞的类型 (图 12D); 对于慢性活动性 AMR 的特征性移植肾小球病和肾小管周毛细血管基膜多层化 (图 12E、F), 则只能依靠电镜才能诊断; 此外, 电镜还可对移植肾组织中是否有 BK 病毒、CMV 感染等予以诊断。

执笔作者:

郭 晖 刘 磊 吴 珊 官 阳 郑 瑾 黄 刚
苏 华 文吉秋 李 敛 韩 永 曾彩虹 王慧萍
彭风华 马俊杰 陈文芳 马麟麟

主审专家:

石炳毅 陈 实 郭 晖 吴 珊 郑 瑾

审稿专家:

刘 磊 郑州大学附属第一医院
官 阳 武汉大学人民医院
韩 永 中国人民解放军总医院第八医学中心
全军器官移植研究所
黄 刚 中山大学附属第一医院
苏 华 华中科技大学附属协和医院
文吉秋 中国人民解放军东部战区总医院
国家肾脏病临床研究中心
王慧萍 浙江大学医学院附属第一医院
李 敛 武汉大学人民医院
马俊杰 广州医科大学附属第二医院
陈文芳 中山大学附属第一医院

参考文献:

曾彩虹 中国人民解放军东部战区总医院
国家肾脏病临床研究中心

- [1] 陈实, 郭晖. 移植病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [2] 朱有华, 曾力. 肾移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [3] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国心脏死亡捐献器官评估与应用专家共识 [J/CD]. 中华移植杂志 (电子版), 2014, 8(3):117-122. DOI:10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2014.03.001.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Division of Transplantation of Branch of Surgery of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician

- of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on evaluation and application of organ donated after cardiac death in China[J/CD]. Chin J Transplant(Electr Vers),2014,8(3):117-122. DOI:10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2014.03.001.
- [4] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南 (第2版) [J]. 中华器官移植杂志, 2011,32(12):756-758. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.12.014.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Work guideline of donation after cardiac death in China(2nd edition)[J]. Chin J Organ Transplant,2011,32(12):756-758. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.12.014.
- [5] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国公民逝世后器官捐献供肾体外低温机械灌注保存专家共识 (2016 版) [J/CD]. 中华移植杂志 (电子版), 2016,10(4):154-158. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on donor kidney in external hypothermic machine perfusion preservation of Chinese donation after citizen's death(2016 edition)[J/CD]. Chin J Transplant(Electr Vers),2016,10(4):154-158. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
- [6] 郭晖, 陈知水, 陈实. 公民逝世后器官捐献供肾的病理学评估 [J]. 器官移植, 2018,9(1):1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001.
GUO H, CHEN ZS, CHEN S. Pathological evaluation of donor kidney in donation after citizen's death[J]. Organ Transplant,2018,9(1):1-8. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001.
- [7] 郭晖. 对 DCD 供肾病理学评估研究的思考 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017,5(6):417-424. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.06.004.
GUO H. Reflections on the pathology evaluation study of donor kidney nephrology of DCD[J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2017,5(6):417-424. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.06.004.
- [8] HAAS M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist[J]. Kidney Int, 2014, 85(5):1016-1019. DOI: 10.1038/ki.2013.439.
- [9] GOUMENOS DS, KALLIAKMANI P, TSAMANDAS AC, et al. The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation[J]. Ren Fail, 2010, 32(4):434-439. DOI: 10.3109/08860221003658241.

- [10] RANDHAWA P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation[J]. Transplantation, 2001, 71(10):1361-1365.
- [11] RANDHAWA PS, MINERVINI MI, LOMBARDERO M, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction[J]. Transplantation, 2000, 69(7):1352-1357.
- [12] REMUZZI G, GRINYÒ J, RUGGENENTI P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG) [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(12):2591-2598.
- [13] ISONIEMI H, TASKINEN E, HÄYRY P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection[J]. Transplantation, 1994, 58(11):1195-1198.
- [14] KARPINSKI J, LAJOIE G, CATTRAN D, et al. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function[J]. Transplantation, 1999, 67(8):1162-1167.
- [15] MUNIVENKATAPPA RB, SCHWEITZER EJ, PAPADIMITRIOU JC, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure[J]. Am J Transplant, 2008, 8(11):2316-2324. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x.
- [16] FLECHNER SM, CAMPBELL SC. The use of kidneys with small renal tumors for transplantation: who is taking the risk?[J]. Am J Transplant, 2012, 12(1):48-54. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03794.x.
- [17] HAAS M, LOUPY A, LEFAUCHEUR C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials[J]. Am J Transplant, 2018, 18(2):293-307. DOI: 10.1111/ajt.14625.
- [18] HUANG G, WU LW, YANG SC, et al. Factors influencing graft outcomes following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation[J]. PLoS One, 2015, 10(11):e0142460. DOI: 10.1371/journal.pone.0142460.
- [19] HUANG G, CHEN LZ, QIU J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course[J]. Clin Transplant, 2010, 24(5):599-609. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01141.x.
- [20] KOTTON CN, KUMAR D, CALIENDO AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation[J]. Transplantation, 2018, 102(6):900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- [21] TILLOU X, GULERYUZ K, COLLON S, et al. Renal cell carcinoma in functional renal graft: toward ablative treatments [J]. Transplant Rev (Orlando), 2016, 30(1):20-26. DOI: 10.1016/j.trre.2015.07.001.
- [22] SCOTT MH, SELLS RA. Primary adenocarcinoma in a transplanted cadaveric kidney [J]. Transplantation, 1988, 46(1):157-158.
- [23] TILLOU X, DOERFLER A, COLLON S, et al. De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study [J]. Am J Transplant, 2012, 12(12):3308-3315. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04248.x.
- [24] NALESNIK MA, WOODLE ES, DIMAIO JM, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk [J]. Am J Transplant, 2011, 11(6):1140-1147. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03565.x.

(收稿日期: 2018-12-20)
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)