DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.01.032
第25卷第1期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 1
2003年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2003

文章编号:1000-5404(2003)01-0079-03

综述

肾上腺移植的进展

Progress in the study of adrenal transplantation

王平贤 综述,张良甫 审校 (第三军医大学附属新桥医院泌尿外科,重庆 400037)

肾上腺移植种类多,根据组织的不同起源可分为肾上腺皮质移植和肾上腺髓质移植;根据免疫学反应可分为自体、同种异体和异种肾上腺移植;根据移植方式可分为带血管蒂吻合血管的全肾上腺移植、肾上腺组织移植(种植)和肾上腺细胞移植;根据供体的来源可分为胚胎供体肾上腺移植和成年供体肾上腺移植等。在早期主要是采用种植,自20世纪50年代末开始由于人工合成糖皮质激素成功,肾上腺皮质功能减退的患者可以用激素替代治疗,但替代治疗时,患者需终生服药、剂量难于掌握、单纯应用糖皮质激素不能弥补肾上腺所有激素的短缺、特别是机体没有应急能力,因此目前认为肾上腺移植仍然是治疗慢性肾上腺皮质功能减退最理想的方法[1]。从20世纪80年代开始,由于器官移植医学和显微外科技术的进步,吻合微小血管的整肾上腺移植得以迅速发展、术前和术后的处理也有了较大的改进[2]。在肾上腺组织种植上,如何提高种植效果的研究也取得了较大的进展[3]。

1 肾上腺移植的方法

1.1 带血管蒂吻合血管全肾上腺移植

可使用成年或胚胎供体,前者动脉起源变异大、口径小。后者取材时应保留腹主动脉和下腔静脉。5个月以上胎龄的肾上腺已基本发育成熟。以胚胎为供体不仅解决了肾上腺的来源,而且其组织抗源性低,特别是使手术变得更简单、容易[4,5]。移植部位常选用大网膜、髂窝和股三角等处,其中以股三角为最多[6]。大网膜上血管丰富,有不同口径的血管可供选择。大网膜的血液经门静脉系统回流,肾上腺移植后,从门静脉、肝静脉和外周静脉分别采血检测皮质激素浓度,结果显示血液流经肝脏后皮质激素仍保存较好[7]。血管吻合方式有以下几种。

1.1.1 供-受者动静脉对应吻合术 将与肾上腺相连的动脉同受者的动脉血管作对端或端侧吻合,肾上腺静脉或与其相连的左肾静脉或下腔静脉同受者的静脉作对端或端侧吻合[5]。

1.1.2 肾上腺静脉与受者动脉吻合术 临床上应用肾上腺动脉进行血管吻合较困难,而肾上腺静脉恒定、粗大,易与其它血管作吻合,若将肾上腺静脉与受者某一动脉如腹壁下动脉或网膜动脉等作吻合,血液就可以从静脉逆流进入肾上腺供其营养,肾上腺表面渗出的血液可被其周围组织如大网膜吸收;如出血较多,也可将肾上腺动脉套入式吻合于受者的某一静脉如大隐静脉内,便于回流[8]。该方法多用于自体肾上腺移植。

1.1.3 肾上腺静脉同时与受者的动脉、静脉吻合 如不能吻合肾上腺动脉,也可以将受者的动、静脉如腹壁下动、静脉同时引入粗大的肾上腺静脉内,牵引线从肾上腺表面不同的两个位置引出。该方法见于自体肾上腺移植。

术后可定期检测血浆皮质醇、尿17-羟、17-酮等;还可作肾上腺核素扫描、B超或彩色多普勒等检查。一般认为同种异体肾上腺移植后排斥反应轻,这可能是移植物局部能产生高浓度的具有免疫抑制作用的糖皮质激素所致[1],故术后可以短期内使用小剂量甚至不使用免疫抑制剂。

1.2 肾上腺组织移植(种植)

常用的种植部位有皮下、大网膜、腹直肌和大腿内侧肌肉群等。大网膜血供丰富,是肾上腺种植最理想的部位[9]。大腿内侧浅肌肉群则位置表浅,便于观察、必要时亦易切除。过去为提高种植效果,常尽量将肾上腺组织切成薄片,以期获得更好的血供,然而种植的效果与切薄的程度并无关联。进一步研究发现种植后皮质和髓质全部坏死,从残存的肾上腺包膜或/和紧贴包膜的少数球状带细胞上再生出新的肾上腺皮质,且未发现有髓质再生的现象[10],这可能是由于胚胎学上皮质起源于中胚层,而髓质则由外胚层的神经嵴细胞迁移而来,肾上腺种植后髓质已全部坏死,故不能再生。以往研究亦显示若单纯种植肾上腺包膜,肾上腺皮质更容易再生,因此种植前应去除皮质和髓质,尽量保留包膜[3]。种植后若应用糖皮质激素反馈抑制了垂体促肾上腺激素(ACTH)的分泌,则应加用外源性ACTH,以促使肾上腺皮质再生。但在Cushing's病患者中,因其体内ACTH不被反馈抑制,故术后即使应用了外源性糖皮质激素,也无需加用ACTH。

1.3 肾上腺皮质细胞移植

皮质细胞的移植部位多选用大网膜、肌肉内、皮下、肾包膜下或睾丸内等,由于血睾屏障的存在,睾丸内的移植物可能会免于受者免疫系统的攻击。将肾上腺皮质细胞分离出来后可直接移植,也可先进行细胞培养,将经过适当培养的细胞制成细胞悬液后再作移植[1,11]。一般认为,如果移植前将组织或细胞在适当条件下进行培养,可降低移植物的免疫源性,减轻排斥反应。术后亦使用少量或不使用免疫抑制剂,定期检测血浆糖皮质激素浓度。有结果显示肾上腺皮质细胞移植后近期效果良好[12]。

1.4 肾上腺髓质移植

按不同的用途可以将肾上腺髓质移植于纹状体或蛛网膜下腔等部位。肾上腺髓质组织或分离的嗜铬细胞可直接移植,也可先进行细胞培养,将经过适当培养的肾上腺细胞制成细胞

作者简介:王平贤(1964-),男,湖南省双峰县人,硕士,副教授,主要从事肾脏移植方面的研究,发表论文13篇。电话:(023)68755141
收稿日期:2001-10-12;修回日期:2002-08-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

悬液后再作移植。若作同种异体或异种肾上腺髓质组织或嗜铬细胞移植,为避免排斥反应则以胶原膜包裹移植细胞形成微囊,然后移植微囊,这样即使是在非免疫抑制状态下也可免除宿主对移植物的攻击,而微囊内细胞产生的激素和微囊外的营养物质可自由透过胶原膜[13]。胶原膜内的细胞分化增殖还可形成有功能的血管化组织块[13]。

2 肾上腺移植的应用

2.1 Cushing′s病

Cushing′s病是由于垂体分泌过多的ACTH导致双侧肾上腺皮质增生、功能亢进所致。尸检显示在这类患者的垂体中几乎都能找到微腺瘤,而且微腺瘤常为多发性。通过手术或放疗针对垂体治疗Cushing′s病效果普遍不满意,这是因为疗效低、复发率高和治疗后垂体功能低下等。因此现在治疗Cushing′s病仍然是针对ACTH的靶器官肾上腺,后者又主要包括肾上腺次全切除和肾上腺全切两种方法。肾上腺次全切除是将一侧肾上腺全切,对侧切除80%,希望残留的肾上腺组织正好能满足机体的需要。但是切除量难于掌握,切除过多或残余肾上腺组织血供不良,则如同全切;如切除量过少就会导致Cushing′s病复发;即使切除量"恰到好处",患者体内持续高浓度的ACTH也可能使残余的肾上腺组织过度增生。一旦Cushing′s病复发,再次手术不仅对患者打击较大,而且手术难度大。因此,现在很少采用次全切除术。双侧肾上腺全切配合激素替代治疗可以使Cushing′s病得以迅速而永久的治疗,目前普遍认为该术式是治疗Cushing′s病的基本方法[14],然而激素替代治疗仍存在着诸多不足,如患者常出现严重的色素沉着;发生Nelson′s瘤的危险性显著增大(Nelson′s瘤为一种生长迅速、富于侵蚀、常导致视觉并发症的垂体嫌色细胞瘤,一般认为这是由于双侧肾上腺全切后,肾上腺皮质激素对垂体的负反馈抑制减弱所致);此外患者需终生服药、用药剂量难于掌握、单纯应用糖皮质激素不能弥补肾上腺所有激素的短缺,特别是机体没有应急能力[1]。

为了克服这些缺点,在作双侧肾上腺全切的同时可以进行表浅部位的自体肾上腺种植或移植,但从以往的临床实践来看,仅有约1/2的患者术后可以终止替代治疗,少数患者移植的肾上腺组织再次过度增生导致Cushing′s病复发,其他患者仍需替代治疗,而且由于体内移植物的存在,替代治疗会变得更加复杂[4,5]。

2.2 Addison′s病

可以进行同种异体肾上腺组织种植或吻合血管的全肾上腺移植,成功的移植不仅可以解除替代治疗和减轻皮肤色素沉着,而且可以恢复患者的应激功能[5]。

2.3 双侧肾上腺肿瘤

因双侧肾上腺肿瘤而行双侧肾上腺全切的患者,术中切除肾上腺的同时,取健康的肾上腺组织作自体种植,若能成功,将终生有益于患者。如术中不能作自体肾上腺种植也可以在术后适当的时候进行同种异体肾上腺种植或吻合血管的全肾上腺移植。有临床应用显示,将31周胎龄的胎儿肾上腺包膜种植于一例因双侧肾上腺癌而行双肾上腺全切患者的大网膜上,未使用免疫抑制剂,结果5个月后可以完全终止替代治疗、各项肾上腺皮质功能检查均正常、放射性核素扫描未发现有原位肾上腺组织残留,7个月后患者因肿瘤脑转移死亡,尸检和组织学证实大网膜上有大量新生的肾上腺皮质结节[4]。

2.4 乳腺癌、前列腺癌及精原细胞瘤等

在对上述肿瘤进行内分泌治疗时,有时需切除性腺和双侧肾上腺,鉴于性激素灭活于肝脏,如将切除的肾上腺自体移植于门静脉系统内,则既可使对肿瘤生长有刺激作用的性激素在流经肝脏时被灭活,又可避免术后需糖皮质激素替代治疗。研究发现将肾上腺组织种植于横结肠的浆膜下层后其分泌的性激素得以充分灭活,而皮质激素则相对保存较好[15]。

2.5 肾上腺髓质移植治疗帕金森病和慢性顽固神经性疼痛

将肾上腺髓质组织或分离的嗜铬细胞移植于脑纹状体中,能在一定程度上抑制帕金森病。有报道,采用脑立体定向技术、通过导管将培养的人胎肾上腺髓质组织移植至17例重症帕金森氏病患者脑内尾状核头部,随访318个月,临床效果良好[16]。脊髓及外周神经损伤后常发生慢性难治性疼痛,如坐骨神经痛,若将同种异体或异种肾上腺髓质组织或分离的嗜铬细胞装于胶原聚合膜微囊,将微囊移植于脑室或蛛网膜下腔内,这些不易遭机体免疫系统攻击的移植细胞能暂时存活、生长,并释放出儿茶酚胺、类鸦片肽、蛋氨酸-脑非肽等止痛物质,从而使疼痛缓解[13]。将微囊移植于脑脊液中对恶性肿瘤终末期疼痛也具有良好的效果[17]。

2.6 用于神经损伤的修复

脊髓损伤后,损伤部位会发生坏死、变性、囊腔和瘢痕等病理变化,如局部进行肾上腺移植,损伤脊髓近端可有再生的轴突向远端延伸,并形成网络,脊髓损伤处可见肾上腺组织和长入其中再生的脊神经[18]。因此认为肾上腺组织可能会诱发损伤脊髓神经再生和促进新的功能网络形成。

2.7 用于哮喘的治疗

有文献报道,应用胚胎肾上腺定喘穴埋藏治疗顽固性哮喘25例,9例治愈、12例好转,总有效率为84%[19]。另一组则是将胚胎肾上腺组织对76例患者作大腿内侧肌肉种植治疗慢性支气管哮喘,总有效率为72.4%[20]。

2.8 研究肾上腺皮质的生理学、细胞生物学、分子生物学和皮质细胞的生长演化规律

关于肾上腺皮质的生发有着长期的争论,有认为肾上腺皮质细胞来源于包膜上的成纤维样细胞,有的则认为来自紧贴包膜的球状带细胞,这些细胞及其子代细胞不断分化增殖,新的细胞缓慢远离包膜,从球状带逐渐向束状带和网状带迁移,最后细胞在网状带与髓质交界处退化死亡[21]。将肾上腺实质于包膜下完整地摘除,缝合包膜切口,术后又可原位再生出中心没有髓质的新的肾上腺[10]。将纯化的球状带或束状带细胞种植于肾包膜下,结果发现球状带细胞种植后可生长出组织结构上呈现为球状带、束状带和网状带的新的肾上腺皮质,而且可以产生皮质酮和醛固酮等;如果种植束状带细胞则不能再生出含球状带的肾上腺皮质组织,也不产生醛固酮[11]。通过肾上腺移植,可以研究肾上腺皮质的生理学、细胞生物学、分子生物学和皮质细胞的生长演化规律。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.9 用于低温生物学和组织库的研究

移植经超低温冷藏的胎儿肾上腺组织和移植新鲜的胎儿肾上腺组织一样,二者都能再生出新的肾上腺皮质,且其内分泌功能和组织形态完全相同[22]。通过移植经不同程度和时期超低温冷藏的胎儿肾上腺组织,观察移植后其超微结构和内分泌功能,这一方法将为低温生物学和组织库的研究提供一个理想的手段。

关键词:肾上腺移植;进展
中图法分类号:R617;R699.3 文献标识码:A

参考文献:

[1] Ellerkamp V, Musholt T J, Klebs S H, *et al*. A murine model of allogeneic adrenocortical cell transplantation: perspectives for the treatment of Addison's disease in humans[J]. Surgery, 2000, 128(6): 999—1006.
[2] Liu D, Qi S, Xu D, *et al*. A new vascularized adrenal transplantation model in the rat[J]. Microsurgery, 2001, 21(4): 124—126.
[3] 王平贤,蒋克钧. 大鼠肾上腺包膜对自体肾上腺种植效果的影响[J]. 中华器官移植杂志, 1992, 13(4): 179—180.
[4] 王平贤,张艮甫,杨唐俊,等. 同种异体肾上腺包膜种植治疗肾上腺皮质功能减退[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(12): 723—725.
[5] 苗廷宗. 肾上腺移植[J]. 普外临床, 1991, 6(3): 227—229.
[6] 刘天长,李盛宽,白先忠,等. 带血管自体肾上腺移植:附 3 例报告[J]. 广西医科大学学报, 1994, 11(3): 294—297.
[7] Miyauchi A, Kihara M, Matsusaka K, *et al*. Successful autotransplantation of an adrenal gland using a new method of omental wrapping: report of a case[J]. Surg Today, 1999, 29(9): 960—962.
[8] Xu Y M, Qiao Y, Wu P, *et al*. Adrenal autotransplantation with attached blood vessels for treatment of Cushing's disease[J]. J Urol, 1989, 141(1): 6—8.
[9] 王平贤,蒋克钧,莫华根. 大鼠肾上腺包膜不同部位自体种植的效果比较[J]. 中华实验外科杂志, 1994, 11(1): 47—49.
[10] Sanal M, Kiristioglu I, Konca Y, *et al*. Morphological and physiological findings of fetal adrenal grafts in rats who underwent bilateral staged adrenalectomy[J]. Pediatr Surg, 1993, 3(6): 339—342.
[11] Teebken O E, Scheumann G F. Differentiated corticosteroid production and regeneration after selective transplantation of cultured and noncultured adrenocortical cells in the adrenalectomized rat[J]. Transplantation, 2000, 15, 70(5): 836—843.
[12] Sichinava R M, Rybakov S I, Komissarenko I V, *et al*. Transplantation of organic culture of adrenal grand cortical substance in the treatment of post-adrenalectomy hypocorticoidism[J]. Klin Khir, 1997(11—12): 51—53.
[13] Decosterd I, Buchser E, Gilliard N, *et al*. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. Pain, 1998, 76(1—2): 159—166.
[14] Riordain D S, Farley D R, Young W F Jr, *et al*. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome[J]. Surgery, 1994, 116(6): 1088—1093.
[15] Till H, Metzger R, Mempel T, *et al*. Proliferation, zonal maturation, and steroid production of fetal adrenal transplants in adrenalectomized rats[J]. Pediatr Surg Int, 2000, 16(4): 293—296.
[16] 高璇霞,任 本. 经培养的胚胎肾上腺髓质组织脑内移植治疗帕金森病长期随访[J]. 中华器官移植杂志, 1997, 18(3): 140—141.
[17] Joseph J M, Goddard M B, Mills J, *et al*. Transplantation of encapsulated bovine chromaffin cells in the sheep subarachnoid space: a preclinical study for the treatment of cancer pain[J]. Cell Transplant, 1994, 3(5): 355—364.
[18] 刘羲传,王 坚. 自体肾上腺组织移植治疗大鼠截瘫[J]. 中国临床解剖学杂志, 1994, 12(3): 218—221.
[19] 苏新华,孙明霞. 胚胎肾上腺穴位埋藏治疗哮喘 25 例[J]. 陕西中医, 1995, 16(4): 174.
[20] 张久山. 胚胎肾上腺移植治疗慢性支气管哮喘与临床研究[J]. 天津医药, 1992, (7): 413—416.
[21] Thomas M, Popnikolov N K, Scott C, *et al*. Contrasting roles of p57 (KIP2) and p21 (WAF1/CIP1/SDI1) in transplanted human and bovine adrenocortical cells[J]. Exp Cell Res, 2001, 266(1): 106—113.
[22] Till H, Stachel D, Muller-Hocker J, *et al*. Cryopreservation and transplantation of fetal adrenal glands in adrenalectomized rats[J]. Eur J Pediatr Surg, 1998, 8(4): 240—243.

(编辑 张大春)

文章编号:1000-5404(2003)01-0081-03

综述

胚胎期汗腺发生的研究进展

Advances in morphogenesis of embryonic sweat gland

李建福 综述,付小兵,盛志勇 审校 (解放军第 304 医院全军烧伤研究所基础部,北京 100037)

虽然目前临床上运用各种手段对大面积深度烧伤创面进行覆盖并消灭了创面,但均存在无排泄汗液等功能的缺陷,严重影响着病人今后的生活质量。因此,加速与促进受伤皮肤修复后功能的重建已成为组织修复领域从基础到临床需要解决的重大问题,这不仅具有重要的理论意义,而且将会有巨大的临床应用价值。随着组织工程学的不断发展,细胞疗法(Cell therapy)已成为治疗多种疾病的新策略,而细胞疗法中应用最多的靶细胞即是各种干细胞。从人体发育学来看,皮肤及其附属器(毛发、汗腺、甲、皮脂腺等)均是由外胚层衍生而来,表皮干细胞作为皮肤组织特异性干细胞,被认为是皮肤附属器发生、修复、改建的关键性源泉[1]。因此,详尽地了解汗腺的发生,并模拟汗腺的发生而调控表皮干细胞分化方向,在皮肤修

作者简介:李建福(1963—),男,山西省大同市人,博士,主要从事创伤修复的基础与临床方面的研究,发表论文 20 篇。电话:(010)66867396
收稿日期:2001-09-10;修回日期:2002-05-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net