



图2 肝移植术后胆红素监测结果

注:单位:μmol/L;T Bili(总胆红素),D Bili(直接胆红素),I Bili(间接胆红素)

3 讨论

同种肝移植排斥反应是由于受者的免疫系统识别供肝的同种异体抗原所引起的一系列免疫反应,最终造成移植肝功能丧失。尽管通常认为肝脏是一个“免疫特惠器官”,但随着外科技日趋成熟,肝移植排斥反应便成为提高肝移植术后生存率的最大障碍。临床上根据排斥反应发生的时间、病理学特征以及病理生理机制,肝移植排斥反应主要分为以下三种:超急性排斥反应、急性排斥反应及慢性排斥反应。超急性排斥反应无法治疗,只能行再次肝移植。而用现有免疫抑制剂治疗慢性排斥反应通常无效,多需再次肝移植。同种异体肝移植的急性排斥反应是肝移植排斥反应中最常见的一种。多发生在移植肝功能恢复后,尤其在术后5~15天最多见。主要临床表现为发热、肝脏肿大伴压痛、黄疸加深、胆汁分泌骤减和颜色变淡、肝功能异常等。活检是诊断急性排斥反应的主要手段。其典型的病理学特征有三个方面:①汇管区明显的炎细胞浸润。②胆管损害和肝小叶中央周围淤胆。③小叶间门静脉或中央静脉的血管内皮炎。如何应用现有的免疫抑制剂,结合病人的全身状况,预防和治疗急性排斥反应是当前提高肝移植长期生存率的重要手段。

肝移植术前存在顽固性腹水、严重感染及肾功能不全的受者是较为普遍的。这些因素常常同时存在,并且难以在短时期内纠正。合并肾功能不全是公认的影响肝移植术后死亡率的高危因素,造成死亡率增高的原因是由于肝移植术后多条血管的阻断与开放等操作会使患者承受较大的血液动力学波动,术后早期有效循环不稳定,内环境紊乱未能很快纠正,加之目前临床一线免疫抑制剂环孢素A及FK506均存在程度不等的肾毒性,使肝移植术后早期肾功能不全得以延续。本例肝移植患者术前尽管没有肾功能不全,但是术后早期由于肝移植的打击,加上环孢素A的应用,出现了肾功能不全的表现。环孢素A的肾毒性是其最严重的副反应,早期多为功能性损害,主要由于环孢素A可诱导一些体液活性因子产生,从而导致肾入球小动脉收缩,肾小球滤过率减少所致。而FK506尽管也有肾毒性,但其肾毒性较小,对环孢素A导致的肾功能恶化者,使用FK506后肾功能可能改善。其肾毒性与FK506的剂量和血浆浓度有关,但这种损害并不严重,并且可逆,在移植物功能良好的情况下,血肌酐的升高可以通过调整FK506的剂量降至正常,而不需要增加类固醇的剂量或加用其他免疫抑制剂^[4]。这是本例肝移植由环孢素A转换为FK506的主要原因之一,事实也证明经过调整后,肾功能很快得到改善。

环孢素A的出现是器官移植史上的里程碑。环孢素A具有有效而独特的免疫抑制剂的一面,同时也有毒副作用的一面,特别是其肝肾毒性方面。另一方面,环孢素A的使用

在个体间和个体内的差异很大,尤其表现在药物代谢动力学与生物利用度等。它的吸收与代谢的个体差异很大,治疗剂量的有效范围又很小,不易确定其狭窄的治疗窗,因而在应用环孢素A的治疗中,需要进行监测以指导用药成为非常重要的手段。本例肝移植通过连续监测环孢素A的血药浓度发现,尽管不断提高环孢素A的剂量,达15mg/kg.d,但是其血药浓度仍很难达到要求的峰值800ng/ml,谷值300~350ng/ml^[3]。并且出现了肾功能不全、四肢震颤、肝功能损害的副作用,从而促使我们由环孢素A转换为FK506。

在FK506问世以前,通常采用加大环孢素A的用量来治疗急性排斥反应,但大剂量的环孢素A可以造成严重的肝脏毒性,对移植肝不利。FK506的使用明显减少了急性排斥的发生,且有文献报道它在改善急性排斥反应的严重程度^[5]和延长受者生存率方面也有作用^[6]。FK506不仅能迅速逆转急性排斥反应,而且能降低激素的用量甚至完全停用激素。因此有些作者主张可以将FK506作为免疫抑制治疗的首选药物^[7]。本例肝移植患者由于及时更换了FK506,从而避免了急性排斥反应的发生,改善了环孢素A的毒副作用。

霉酚酸酯(MMF),商品名为骁悉,是一种高效、选择性、非竞争性、可逆的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂,对骨髓抑制较轻,可替代三联用药中的硫唑嘌呤^[9]因为FK506用于肝移植效果较环孢素A好,所以术后早期免疫抑制诱导时推荐使用FK506+MMF+小量激素的三联免疫抑制方案^[8]。度过诱导期后,肝移植受者可以撤除FK506,肝功能恢复正常后采用MMF+小剂量激素。本例肝移植患者采用了上述方案,至今存活10个月,未发生任何排斥反应。

根据患者的不同特点,对患者高危因素的分析,结合血药浓度的监测,建立个体化免疫抑制方案是免疫抑制剂应用的理想目标。对高危患者(1)术中和术后第5天分别给予抗IL-2R单克隆抗体进行免疫诱导;(2)减少术中MP用量;(3)根据不同情况应用环孢素A和FK506。环孢素A比FK506肾毒性大,而FK506比环孢素A对糖代谢的影响大^[9]。这些方案应能最大限度减少移植物功能丧失,维持有效免疫抑制,而且药物相关不良反应减少。

参考文献

- Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery*, 1992, 4: 704
- 蔡常洁, 陈规划, 杨扬, 等. 原位肝移植术前危险因素分析. *中华肝胆外科杂志*, 2002, 8: 262
- Ascher NL. Optimal use of Cyclosporine liver transplant. *The Third International Congress on Cyclosporine; Abstracts seville spain*, 1994, 24
- Tauxe WN, Mochizuki T, McCauley J, et al. A comparison of the renal effects(ERPF, GFR, andFF) of FK506 and cyclosporine in patients with liver transplantation. *Transplant Proc*, 1991, 23: 3146
- Todo S, Fung JJ, Starzl TE, et al. Single-center experience with primary orthotopic liver transplantation with FK506 immunosuppression. *Ann Surg*, 1994, 220: 297
- Lake JR, Gorman KJ, Esquivel CO, et al. The impact of immunosuppressive regimens on the cost of liver transplantation results from the U. S. FK506 multicenter trial. *Transplantation*, 1995, 60: 1089
- 杨振帆, 王伟林, 卢宪茂, 等. 移植肝的排斥反应. *中华器官移植杂志*, 1999, 4: 237
- 郑树森. 肝脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 562~564
- 郑树森, 梁延波, 黄东胜, 等. 人体原位肝移植13例报告. *中华器官移植杂志*, 2000, 5: 272
- 蔡常洁, 杨扬, 陆敏强, 等. 个体化免疫抑制方案在肝移植高危受者中的应用. *中华器官移植杂志*, 2003, 1: 36

(收稿日期 2003-11-20)