

文章编号:1005-6947(2005)07-0532-03

· 综述 ·

脂肪肝供肝应用于肝移植的研究进展

姜楠 综述 陆敏强, 陈规划 审校

(中山大学附属第三医院 肝移植中心, 广东 广州 510630)

摘要:笔者通过复习文献就脂肪肝供体在肝移植中的应用进展作一综述。脂肪肝作为边缘供体其使用对移植体和受体的存活来讲存在一定风险,但并非全部舍弃,应结合肝脏脂肪变性的病理分类及供受体具体情况作出取舍,改善和提高脂肪肝移植效果。

关键词:肝移植;脂肪肝;综述文献

中图分类号:R657.3;R575.5

文献标识码:A

随着肝脏移植数量的增长,供体短缺问题日益突出,因而需要不断扩大供体来源。脂肪肝作为边缘供体被越来越多的肝移植所采用,但其使用对移植体和受体的存活都存在一定风险,移植术后移植体原发性无功能(primary nonfunction, PNF)和早期移植体功能不良(initial poor graft function, IPF)的发生率较正常供肝高,如何选择合适的脂肪肝作为供体、使其诊断标准化和规范化及采取适当措施减轻其损伤仍是器官移植医师面临的重要课题,本文拟就这方面的研究进展作一综述。

1 脂肪肝的概念、病理分类及临床分级

1.1 脂肪肝的概念

正常人每100g肝湿重含2~4g脂类,当肝细胞内脂质蓄积超过肝湿重的5%,或组织学上每单位面积见1/3以上肝细胞脂变时,称为脂肪肝。

1.2 脂肪肝的病理分类

肝细胞脂肪变性和小泡性肝细胞脂肪变性。肝穿刺病理检查和HE染色结果表明脑死亡供体中脂肪肝的发生率在13%~28%之间^[1],带来这种

统计结果差异的原因是由于供体本身及对脂肪肝判断标准不同造成的。因此,要科学正确的评估肝脏脂变程度,有待建立一套公认的评估标准,包括建立标准的穿刺程序,器官保存及染色技术^[2,3]。

1.2.1 大泡性肝细胞脂肪变性 此种类型较为常见,脂肪空泡占据了细胞质大部分空间,细胞核被挤到边缘,此类病变常伴有转氨酶轻度升高,B超下肝脏体积增大。常见的病因有嗜酒、糖尿病、肥胖及脂质代谢异常等。

1.2.2 小泡性肝细胞脂肪变性 脂滴主要聚集在细胞质内,病变以小叶中央最为明显,镜下观察90%以上的脂肪空泡体积小于肝细胞核。此类疾病常伴有急性或亚急性肝功能衰竭,如妊娠引起的急性脂肪肝和Reye's综合征;少见原因包括大剂量静脉使用四环素和丙戊酸;间接肝损伤如败血症或低灌注状态,遗传性代谢紊乱,因饥饿导致的胆汁淤积及长期使用肠外营养等。

1.3 脂肪肝的临床分级

脂肪肝的临床分级通常分为轻、中、重度三级,目前大多数移植中心都采用这一标准,见附表。

附表 ANLTU 脂肪肝分级^[4]

分级	脂肪变性的肝细胞	病变范围
S ₀	0%	无脂肪变性
S ₁ (轻度)	< 30%	轻微局灶性脂肪变性
S ₂ (中度)	30%~60%	中等带状脂肪变性
S ₃ (重度)	> 60%	严重大片肝小叶脂肪变性

2 脂肪肝缺血-再灌注损伤的特点及机制

2.1 脂肪肝缺血-再灌注阶段损伤特点

研究表明脂肪肝缺血-再灌注损伤的特点和正常肝脏有所不同。正常肝脏缺血-再灌注损伤后表现为肝细胞凋亡,而脂肪肝则以肝细胞坏死为主。凋亡是一能量依赖途径,脂肪变性常伴有ATP生成减少,脂肪肝未引起凋亡可能和缺血-再灌注阶段能量物质缺少有关^[5]。另一重要特征是脂肪肝在大量组织损伤后肝细胞再生能力差。在脂肪肝部分切除模型中,再生率较正常组降低60%^[6]。脂肪变性的肝细胞阻止Cyclin D的表达,使有丝分裂从G₁期到S期受阻,另外也和缺血-再灌注阶段肝实质细胞和非实质细胞的大量死亡有关。因此,将脂肪肝作为供体时必须减少缺血-再灌注损伤,保护肝细胞的再生能力。

2.2 脂肪肝缺血-再灌注阶段损伤机制

脂肪肝可能没有临床或实验室检查证据表明其肝脏受损情况,但它对缺血-再灌注损伤尤为敏感,并且在移植后有很高的PNF发生率,但其发生的确切机制目前尚未彻底阐明,可能和下列原因有关^[7]:(1)肝细胞脂肪变性程度和肝血窦血流量成反比,脂肪在肝细胞内聚集,引起细胞体积增大,部分或全部阻塞了肝血窦,增加了血流阻力,造成脂变肝细胞相对缺血,从而更进一步增加了对缺氧及

收稿日期:2005-01-31;

修订日期:2005-06-20。

作者简介:姜楠(1975-),男,山西太原人,中山大学附属第三医院主治医师,博士,主要从事肝脏移植和肝胆外科基础和临床方面的研究。

通讯作者:姜楠 电话:020-33276677;

E-mail:njiang163@163.com。

缺血-再灌注损伤的敏感性。(2)在热缺血及冷保存过程中的乏氧代谢,高能磷酸化合物分解,大量乳酸生成,这是再灌注损伤的机制之一,冷保存阶段肝细胞能量水平和移植后效果密切相关。研究表明脂肪肝线粒体中ATP的生成存在异常,冷保存阶段能量物质大量丢失,再灌注阶段再生和存储ATP能力下降,这也是脂肪肝易受缺血损伤的原因之一。(3)肝窦内皮细胞受损,影响质膜流动,引起红细胞黏附及Kupffer细胞激活,产生大量细胞因子;细胞受损甘油三酯及游离脂肪酸释放,激活了磷脂酶和脂质过氧化反应,使氧自由基大量产生,进一步增加了肝细胞受损。

3 脂肪肝在肝移植中的应用

对于脂肪肝的判断和取舍各个移植中心有所不同,重度脂肪肝通常认为不应使用,因其有较高的PNF和IPF的发生率。Adam等^[8]研究表明,在390例穿刺标本中,30%以上的脂肪肝发生了PNF,而正常肝脏的PNF发生率只有2.5%,移植存活率随脂肪变严重程度下降。Ploey^[9]发现重度脂肪肝PNF发生率高达80%,中度脂肪肝IPF的发生率达30%。Hayashi等^[10]研究了脂肪肝对活体肝移植的影响,发现移植早期功能在轻-中度脂肪肝中无明显差别,可能由于冷缺血时间短,在这组病人中没有发生PNF;但重度脂肪肝却严重影响移植功能和效果。他们还通过饮食和体育锻炼来改善供体肝功能和肝脏脂肪变程度,在施行供肝切除时,死亡率在供体中并无明显增加。但也有不同观点,Afonso等^[11]研究使用大于50%的脂肪肝(大泡性脂肪肝)也达到理想的近期存活率,只要选择好受体,重度脂肪肝也可使用而不应被常规舍弃,在供体短缺情况下,一些患者还是可能从中受益。需要指出的是脂肪肝作为供肝要避免在下列情况使用:缺血时间过长、再次移植,急诊肝移植以及极度衰弱的患者。

最近的研究表明脂肪肝的病理类型对移植及受体的影响是不同的,小泡性脂肪肝在移植术后可获得足够的功能,效果要优于大泡性脂肪

肝。Ureua等^[12]的研究表明,重度脂变的脂肪肝IPF的发生率54.8%,轻度脂变的脂肪肝IPF的发生率只有14.6%。重度脂变的大泡性脂肪肝IPF的发生率(66.7%)高于小泡性脂肪肝(50.0%),PNF的发生率(55.0%)亦高于小泡性脂肪肝(45.2%)。小泡性脂肪肝移植及受者6个月存活率也高于大泡性脂肪肝,因此使用中度以上的小泡性脂肪肝虽然术后早期会发生IPF,但并不影响移植及患者的存活。Fishbein等^[13]研究了40例中-重度小泡性脂肪肝作为供体的效果,在这组研究中PNF和IPF的发生率分别为5%和10%,和正常供肝无明显差别,故认为不应把重度小泡性脂肪肝排除在供体之外。Salizzoni^[14]的研究也支持小泡性脂肪肝可被安全的用作供体,即使是重度的脂变,也不会影响移植和受体的存活,移植术后肝功能良好,肝内脂肪很快被动员分解,术后1个月穿刺发现肝细胞内脂肪浸润可减少30%~50%。而大泡性脂肪肝则不同,≥15%的大泡性脂肪肝如冷缺血时间大于10h,供肝年龄大于65岁及HCV阳性的受者是使用大泡性脂肪肝的危险因素,他们使用大泡性脂肪肝作为供肝时,将缺血时间控制在6h以内。

上述研究表明,脂肪肝的使用增加了移植术后PNF和IPF的发生率,肝细胞脂肪变性>60%的通常舍弃不用,除非紧急情况下作为再移植的“桥梁”;肝脏中度脂肪变性会影响早期移植功能,术后前3d会表现为血浆转氨酶升高,胆汁流量差及出血增多等,因此中度脂肪肝应结合供体及受体的具体情况作出取舍,但可考虑使用中-重度小泡性脂肪肝;脂肪变性<30%供肝的移植效果在排除其它供体危险因素外,和正常供肝相似。

4 减少脂肪肝损伤的方法

4.1 缺血预处理

脂肪肝供体脂质过氧化反应和损伤增加,移植术后肺脏更易受到损伤。在冷缺血阶段黄嘌呤的聚集及黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶的比例在脂肪肝均高于正常肝脏,而缺血

预处理可减少黄嘌呤的聚集和黄嘌呤氧化酶的比例,从而减轻肝脏和肺脏的损伤^[15]。

4.2 前列腺素E1 (prostaglandin E1 , PGE1)

在鼠脂肪肝移植模型中,PGE1可减轻缺血性损伤。PGE1的保护效应包括改善微循环,抑制血小板及中性粒细胞激活,改善红细胞变形能力,增加细胞膜稳定性及刺激肝脏再生能力^[16]。临床研究表明术后用超声评价肝动脉血管阻力指数,对肝动脉血管阻力增高并伴有转氨酶持续升高的患者选择性使用PGE1可降低血管阻力及转氨酶,减轻肝脏缺血-再灌注损伤^[17]。

4.3 控制体重

脂肪肝常伴随超重,Hwang等^[18]对可能成为活体肝移植的9名供体(肝脏活检证实肝脂肪变达25%~95%)术前进行减肥以减轻脂肪肝,在2~6个月里将体重减轻5%,身体质量指数从25.3下降为23.7,脂肪肝的总体水平由减肥前的48.9%下降为20.0%,小泡性脂肪肝成比例减轻程度大于大泡性脂肪肝,结果9名受体存活超过15个月,因此短期的体重控制有利于减轻肝硬变程度,尤其是小泡性脂肪肝,可进一步扩大边缘供体来源。

4.4 离体灌注

常用来模拟器官再灌注的环境,使用离体灌注在移植前预测脂肪肝活力,只需建立和活力相关的参数指标,包括血流动力学和从流出液中检测其合成功能及损伤情况。如果在灌注液中提供氧及营养因子,持续的常温保存将成为可能,这将减少脂肪肝对缺血-再灌注损伤的敏感性^[19,20]。

5 判断脂肪肝研究方法

5.1 染色方法

穿刺针有细针和粗针,染色剂从常用的HE到脂肪特异性染色,如Oir red O及Sudan V。Fiorini等^[21]使用Oir red O特异性染色并结合计算机分析可快速准确的判断肝脂变程度,效果优于传统的HE染色。

5.2 影像学方法

超声和CT均为无创检查且可检出肝细胞内脂肪变性^[22,23],但设备不

够普及,检查时间较长及费用高限制了在临床的应用。超声检查结合穿刺活检可提高准确率和特异性。CT对脂肪肝的漏检率高于穿刺活检,漏检率MRI为30%,CT24%,穿刺活检10%^[24]。

5.3 身体质量指数 (body mass index, BMI)

目前评价脂肪肝常用有创方法为穿刺活检。Rinella等^[24]比较了BMI和病理检查结果,发现BMI数值与脂肪肝分级呈正相关;患者的BMI在25以下的无脂肪肝,BMI在25~28之间的1/3有脂肪肝,BMI>28的均有脂肪肝。因此,对BMI值正常的供体可避免穿刺活检。然而,BMI无法判断脂肪肝严重程度,对BMI超过正常值的患者还应行穿刺活检。

评价供体质量的基本标准尚未成熟,临床上对脂肪肝的判断主要依赖个人的操作和经验,因此,下列问题值得思考:(1)单靠一点穿刺结果判断脂肪肝的方法是否正确;(2)如何权衡使用脂肪肝带来PNF的风险与益处;(3)有无其它形态学的方法判断脂肪肝;(4)常温灌注是否可作为保存及评价边缘供肝的手段。

综上所述,脑死亡供体中脂肪肝的存在是一个普遍现象,供肝的质量直接影响着患者的预后及效果。对严重脂变的供肝因其有较高的PNF发生率,在选择供体时应舍弃不用;对中度脂变的供肝应结合供体和受体的具体情况作出取舍;轻度脂变的供肝移植效果和正常肝脏相似;小泡性脂肪肝的移植效果优于大泡性脂肪肝。今后确立统一的操作规范及判断标准,不断开发新的诊断方法,减轻缺血-再灌注损伤是改善和提高脂肪肝移植效果,减少PNF发生的途径。

参考文献:

[1] Urena MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, *et al.* Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? [J]. *World J Surg*, 1998, 22(2): 837-844.

[2] Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, *et al.* Histologic Variation of Grade and Stage of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Liver Biopsies [J]. *Obes Surg*, 2005, 15(4): 497-501.

[3] Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, *et al.* Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic Fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1898-1906.

[4] Chui AK, Haghghi K, Painter D, *et al.* Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(7): 3286-3287.

[5] Selzner M, Rudiger H, Sindram D, *et al.* Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver [J]. *Hepatology*, 2000, 32(6): 1280-1288.

[6] Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver Disruption at two different levels of the regeneration pathway [J]. *Hepatology*, 2000, 31(1): 35-42.

[7] Zhong Z, Lemasters JJ. Role of free radicals in failure of fatty liver grafts caused by ethanol [J]. *Alcohol*, 2004, 34(1): 49-58.

[8] Adam R, Bismuth H, Diamond T, *et al.* Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation [J]. *Lancet*, 1992, 340(8832): 1373-1376.

[9] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, *et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-A multivariate analysis [J]. *Transplantation*, 1993, 55(4): 807-813.

[10] Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, *et al.* Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(1-2): 403.

[11] Afonso RC, Saad WA, Parra OM, *et al.* Impact of Steatotic Grafts on Initial Function and Prognosis After Liver Transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(4): 909-911.

[12] Urena MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, *et al.* Assessing Risk of the Use of Livers With Macro and Microsteatosis in a Liver Transplant Program [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(7): 3288-3291.

[13] Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, *et al.* Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool [J]. *Transplantation*, 1997, 64(2): 248-251.

[14] Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, *et al.* Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers [J].

Transpl Int, 2003, 16(7): 486-493.

[15] Fernandez L, Carrasco-Chaumel E, Serafin A, *et al.* Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(6): 888-899.

[16] Husberg BS, Genyk YS, Klintmalm GB, *et al.* A new rat model for studies of the ischemic injury after transplantation of fatty livers: Improvement after postoperative administration of prostaglandin [J]. *Transplantation*, 1994, 57(3): 457-458.

[17] Kornberg A, Schotte U, Kupper B, *et al.* Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusion and function after liver transplantation [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(56): 526-531.

[18] Hwang S, Lee SG, Jang SJ, *et al.* The Effect of Donor Weight Reduction on Hepatic Steatosis for Living Donor Liver Transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(6): 721-725.

[19] Adham M, Peyrol S, Chevallier M, *et al.* The isolated perfused porcine liver: Assessment of viability during and after six hours of perfusion [J]. *Transpl Int*, 1997, 10(4): 299-311.

[20] Valero R, Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, *et al.* Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs [J]. *Transplantation*, 1998, 66(2): 170-176.

[21] Fiorini RN, Kirtz J, Periyasamy B, *et al.* Development of an unbiased method for the estimation of liver steatosis. [J] *Clin Transplant*, 2004, 18(6): 700-706.

[22] Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, *et al.* Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(10): 1501-1505.

[23] Gaitini D, Lederman M, Baruch Y, *et al.* Computerised analysis of liver texture with correlation to needle biopsy [J]. *Ultraschall Med*, 2005, 26(3): 197-202.

[24] Rinella ME, Alonso E, Rao S, *et al.* Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(5): 409-414.