

文章编号:1005-6947(2005)07-0535-03

· 展望 ·

关于开展肝脾联合移植研究的设想

姜洪池, 孟凡强

(哈尔滨医科大学第一临床医学院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:为了解决肝移植中的诸多问题,根据我国现有国情和患者病情,笔者提出肝脾联合移植的设想,以期提高肝移植的成功率和术后生活质量。如证实肝脾联合移植存在互惠作用,则大大丰富了肝脾外科的内容。全文从正反两方面探讨肝脾联合移植可能的优势和问题,认为开展肝脾联合移植研究是有意义的。

关键词:肝移植;脾移植;移植物排斥;综述文献

中图分类号:R657.3;R617

文献标识码:A

现今,肝移植作为有效治疗良恶性肝脏疾病的手段,已在临床逐步开展。我国自20世纪70年代初开始了对肝移植的探索;80年代停滞不前;进入90年代后,随着新型抗免疫排斥药物的出现、肝移植理论的完善以及移植技术的成熟,肝移植得以快速发展。肝移植适应证选择的日趋合理、抗排斥反应方案的运用成熟、术后处理的更加完善,使肝移植的成功率大大提高,术后5年生存率达70%以上,显示出了良好的疗效。但随着肝移植的广泛深入进行,一些突出问题摆在了我们面前,亟待解决。

长期应用抗排斥药物造成机体免疫力低下,可引起各种机会感染性并发症的发生,且我国移植患者原发疾病极易复发,如乙型肝炎、肝癌。乙型肝炎复发后,经长期观察可使移植的新肝发生纤维化和硬化,虽然使用贺普丁和抗乙型肝炎免疫球蛋白可有效预防和控制乙型肝炎在肝移植后的复发,但势必增加移植的费用。肝癌复发后常需再次移植,效果亦不理想,预后很差。大量研究表明感染和肝癌复发是移植后远期死亡的主要原因。再者我国肝移植的主要受体的是由乙型肝炎所造成

的肝炎后肝硬化失代偿和肝癌患者,此类患者常合并门静脉高压症,脾大、脾纤维化严重,脾功能亢进明显,处于负性免疫作用^[1];行肝移植术中,巨脾的存在影响了手术的从容进行,并压迫移植后的肝脏;大量的门体侧支循环亦影响新肝的血供。加以慢性免疫排斥反应的长期作用也可造成移植肝功能减退。

多器官联合移植较单器官移植成功率高,术后生活质量好。实验性和临床多器官联合移植已经广泛开展,是目前特异性器官移植耐受研究的热点之一^[2]。肝脏和脾脏分别与其他脏器联合移植更具免疫耐受诱导能力,使联合移植得以有功能长期存活。

联合肝脏移植时,移植肝是免疫特惠器官,对同时或随后移植的供者或同一品系的其他器官组织具有免疫保护作用。以往实验发现,肝脏是一特殊的移植免疫器官,不但肝移植后能够很好的耐受排斥反应并长期存活,而且与来自同一供体的其他器官联合移植时可以使排斥反应减弱。肝移植的创始人 starzl 于1989进行腹部多器官移植时,发现原来发生排斥反应的小肠,在联合移植后存活期可明显延长。学者们认为移植肝常常越过主要组织相容性的障碍而产生自发性耐受,这种耐受为肝脏所特有,在同样条件下其他移植器官如肾脏和心脏往往

被排斥。因此研究肝移植的免疫耐受机制,将有助于寻找新的诱导耐受方法。近年来,联合肝脏的多脏器移植在临床试验中取得了良好的效果^[3]。

脾移植的研究开始于实验性自体脾移植,随着移植技术的革新脾移植得到了快速发展。近些年来有关联合脾移植的研究颇引人注意,令人信服的证据表明,在不同的情况下联合脾移植可诱导同期其他移植物的免疫耐受。Bitter-Suermann 在该方面作了卓越的工作,早在1974年就描述了与同一供体带血管脾同时移植可使其他移植物在组织相容性抗原 MHC 不相配的情况下得到生存,其后在分别对皮肤、胰腺、肾移植的研究中得到进一步验证。另外,还发现在脾移植前将同一供体的脾细胞、肝细胞、胸腺细胞、和血细胞混合液预先输入受体,移植脾的成活率明显增加。Zhang 等^[4]在临床上将同种异体带血管脾移植与自体大网膜脾组织移植相比较,发现病理形态均接近于正常脾,但带血管的同种异体脾移植组脾组织学形态优于自体大网膜脾组织移植组。Takano 等^[5]的临床研究表明,脾与小肠联合移植后可诱导免疫耐受,使小肠长期存活。在对狗的脾肾联合的实验中,联合移植的肾移植成活率明显好于单行肾移植,说明脾脏保护了移植肾免受排斥;且随着时间的推移,当肾出现一定排

收稿日期:2005-03-25。

作者简介:姜洪池(1949-),男,黑龙江富锦人,哈尔滨医科大学第一临床医学院教授,主要从事肝脾外科、器官移植方面的研究。

通讯作者:姜洪池 电话:0451-5364395
9。

斥反应改变时,脾仍处于正常结构形态。Kobayashi 等^[6]的研究发现胰脾联合移植后,脾淋巴细胞短期非但没有被排斥,反而维持了正常免疫功能而长期存活。临床脾移植开展于20世纪60年代初期,主要用于治疗血友病甲或者 Gaucher's 病。近些年随着脾移植技术的改进,术后效果明显改善^[7],我国在此方面也取得了突出的成绩,术后患者脾功能得到了长期维持^[8,9]。为了研究临床移植脾的免疫功能, Marchio 等^[10]在临床中对4例终末期恶性肿瘤患者实行了脾移植,结果达到了增加免疫反应而抑制了肿瘤生长。有报道^[11],对原发性肝癌患者行脾移植后,肝癌明显缩小,血清 AFP 水平持续下降,患者的生存期明显延长,生活质量良好。可见临床同种异体脾移植可提高受体的肿瘤免疫机能。Suzuki 等^[12]将不同品系的成年大鼠间进行脾移植,发现不应用抗排斥药物或在移植后短期内应用 FK506 即可诱导移植免疫耐受的出现。因脾脏联合其它脏器联合移植时具有诱导免疫耐受的特点,目前美国哈佛大学医学院的 Cooper 课题组正在从事该方面的系列研究,他们将猪脾异位移植给受体狒狒后,可以使受体血液中造血细胞嵌合体的大量出现,未发生移植物抗宿主反应^[13];在对猪同种异体脾移植时发现,受体细胞持续进入移植脾时移植脾保持组织正常形态,同时移植脾中的大量造血干细胞进入受体的骨髓和胸腺,亦无移植物抗宿主反应的发生^[14]。他们认为移植脾诱导受体免疫耐受的原因可能与宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应间平衡的形成有关^[7]。可见脾脏不仅可以诱导啮齿类小动物而且可以诱导狗、猪、狒狒等大动物的移植免疫耐受。

国内外肝硬化门静脉高压症病情的差异,和处于发展中国家的国情,引起了笔者在行肝移植时对脾处理方面的重视。笔者设想是否可以需行肝移植的患者行肝脾联合移植以解决或部分解决上述问题?

肝脏和脾脏分别与其他脏器联合移植均可有效诱导免疫耐受,两者联合移植有可能更趋互惠作用。肝移植可保护移植脾免受慢性排斥造成的纤维化。脾移植既可提高移植肝的存活,又具正性免疫功能,提高机体特异性和非特异性免疫,有利于减少术后肝炎、肝癌复发和感染性并发症的发生。同时,由于脾诱导肝脏的免疫耐受,可减少免疫抑制剂的应用,在一定程度上减轻了免疫抑制剂对机体免疫力的影响。门静脉高压症时,大量的门体侧支循环使肝移植手术更加复杂;植入的肝脏需要足够的门静脉血流,以保证其正常功能的恢复,因此移植后维持门静脉良好的血流灌注是必需的,当大量血流绕过肝脏,即发生所谓的“盗血”现象,常导致移植肝的功能不良和原发性移植肝无能。脾切除可以减少或者增加门静脉血流,如果存在明显的侧支静脉分流造成的盗血,脾切除即可增加门静脉入肝血流量^[15]。血小板减少是肝移植手术后常见的问题,有时肝移植后数周或数月仍不恢复,称之为持续性血小板减少症, Altaca 等^[16]认为其恶化了肝移植的预后。病变脾脏的存在是导致血小板减少的原因,因而,患脾可予切除,以减少术后持续性血小板减少症发生的机会。国外肝移植所针对的大多是酒精性肝硬化,此型肝硬化的脾脏病理改变较肝炎后肝硬化轻,并且脾功能亢进也不明显,所以一般不予特殊处理。即便如此,随着肝移植后向学说作用解除,门静脉系统的血液动力学虽短期即可恢复正常,但脾脏也会历经较长的时间后大体形态逐渐恢复。然而对在光镜及电镜下的情况仍缺乏研究^[17]。也有在肝移植后脾功能持续亢进而迫使二次手术切脾及介入行脾栓塞术的报道^[18]。国内在肝移植临床实践中,对受体脾脏的处理缺乏统一的意见,一般的作法是如果是巨脾或有很严重脾功能亢进才予以切除,另对移植后予以保留脾脏的功能状态缺乏了解和研究,供体在

取出肝脏后脾脏即被丢弃。如果脾脏与肝脏同时移植可能具有众多好处的话,这可能是巨大的浪费。移植的脾脏如能诱导肝脏免疫耐受的产生,可大大提高肝移植成功率和患者术后的生活质量。脾脏作为机体的重要免疫器官具有较强的细胞和体液免疫作用,这样脾脏的移植会在抗乙型肝炎病毒复制,控制乙型肝炎、肝癌在肝移植后复发,减免免疫抑制剂的应用造成机会感染等方面发挥重要的作用,又可降低脾切除术后凶险性感染(OPSI)的发病的可能,并可能减少医疗费用。

尽管在理论上行肝脾联合移植具有众多优势,但是目前国内尚未见此项研究成果报道,因此缺乏直接的经验。目前开展肝脾联合移植实验性研究需要面对下列问题:(1)脾与肝脏联合移植是否可以诱导免疫耐受状态,保护移植肝免受排斥?(2)移植脾是否引起移植物抗宿主反应,影响移植肝的成活?(3)行肝脾联合移植的术程长于单行肝移植,并且手术创伤大,是否会增加肝移植的术中风险?(4)肝移植时受体脾脏是否需要切除?(5)时机的选择,如:同时移植还是先后移植?(6)移植后诱导免疫耐受阶段是否仍需要应用抗排斥反应药物?(7)联合移植后的移植脾的免疫功能是否可以长期维持?一旦上述问题得到全方位准确回答,将大大丰富肝脾外科的研究内容。本单位正在开展这方面的系列研究。

上述可见,实验性肝脾联合移植的研究具有一定的合理性,特别对于我国的现有国情和病员病情,如能证实肝脾联合移植时确实存在互惠作用,则该术式有望在提高肝脏移植质量和保留脾脏免疫功能方面发挥作用。所以,笔者认为开展肝脾联合移植相关研究是有意义的。

参考文献:

- [1] 姜洪池,刘昶. 门静脉高压症脾保的有关问题[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(2): 577-580.

- [2] Sammartino C, Pham T, Panaro F, *et al.* Successful simultaneous pancreas kidney transplantation from living-related donor against positive cross-match [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (1):140-143.
- [3] Opelz G, Margreiter R, Dohler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too [J]. *Transplantation*, 2002, 74(10):1390-1394.
- [4] Zhang H, Chen J, Karser CM, *et al.* The value of partial splenic auto-transplantation in patients with portal hypertension: a prospective randomized study [J]. *Arch Surg*, 2002, 137 (1):89-93.
- [5] Takano K, Mouri N, Sakurai H, *et al.* Spleen transplantation from mother to child induces prolonged immunotolerance to intestinal transplantation in rats [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30 (6):2685-2686.
- [6] Kobayashi E, Lord R, Green M, *et al.* The fate of donor splenic lymphocytes in a long-surviving host after combined pancrea/spleen transplantation in the rat [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(6):2665-2667.
- [7] Gollackner B, Dor FJ, Knosalla C, *et al.* Spleen transplantation in miniature swine: surgical technique and results in major histocompatibility complex-matched donor and recipient pairs [J]. *Transplantation*, 2003, 75 (11):1799-1806.
- [8] Xiang WZ, Jie ZW, Sheng XS. Clinical-observation on hemophilia A treatment by cadaveric spleen ransplantation [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34 (5):1929-1931.
- [9] 姜洪池, 乔海泉, 代文杰. 脾脏外科:近20年的进展与展望 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2002, 8 (1):3-6.
- [10] Marchioro TL, Rowlands JR, Rifkind D, *et al.* Splenic homotransplantation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1964, 120, 626-651.
- [11] Liu DL, Xia S, Tang J, *et al.* Allo-transplantation of whole spleen in patients with hepatic malignant tumors or hemophilia A. Operative technique and preliminary results [J]. *Arch Surg*, 1995, 130(1):33-39.
- [12] Suzuki H, Li XH, Miyamoto M, *et al.* Induction of transplantation tolerance in adult rats by vascularized spleen transplantation [J]. *Transplan-*
- tation, 1997, 64(4):650-654.
- [13] Dor FJ, Tseng YL, Kuwaki K, *et al.* Pig spleen transplantation induces transient hematopoietic cell chimerism in baboons [J]. *Xenotransplantation*, 2004, 11(3):298-300.
- [14] Dor FJ, Ramirez ML, Altman EL, *et al.* The spleen as a source of hematopoietic stem cells: potential for toerenace induction [J]. *Transplantation*, 2004, 78(2):590.
- [15] 王维民, 黄庭庭. 肝移植与门脉高压症 [J]. *中华普通外科杂志*, 2003, 18(7):446-448.
- [16] Altaca G, Scigliano E, Guy SR, *et al.* Persistent hypersplenism early after liver transplant: the role of splenectomy [J]. *Transplantation*, 1997, 64 (10):1481-1483.
- [17] Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, *et al.* Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size [J]. *Hepatology*, 2002, 35(3):601-608.
- [18] Sockrider CS, Boykin KN, Green J, *et al.* Partial splenic embolization for hypersplenism before and after liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2002, (16 Suppl 7):59-61.

《临床医院感染学》(修订版)征订启事

为迎接“医院管理年”和准备医院分级评审,由卫生部殷大奎、于宗河、王羽等领导主审,中南大学湘雅医院医院感染控制中心(全国医院感染监控管理培训基地)徐秀华教授主编的《临床医院感染学》修订版(1998年初版)将于2005年7月正式出版发行。修订版增加了以下内容:1.新出现传染病的发生背景与影响及其感染控制,如SARS、艾滋病、猴痘、克雅病、尼派病毒感染等;2.潜在威胁的生物武器,如可能产生生物恐怖的传染病(炭疽、鼠疫、天花、霍乱等)及其感染控制;3.新的研究进展,如全身炎症反应综合征和脓毒血症、医院感染控制计划评价与成本-效益分析、美容手术后感染、试管婴儿术相关感染等;4.新的知识,如部分医院感染的特殊情况判断、WHO和美国CDC指南等;5新的医院感染管理法律法规知识,如《传染病防治法》、《医疗废物管理条例》及配套文件、《抗菌药物临床应用指导原则》、《医务人员预防艾滋病职业感染指导原则》、《内镜清洗消毒技术操作规范》、《医疗机构口腔诊疗器械消毒技术规范》等。

本书包括理论与实践两部分,不仅可作为医院感染管理专职人员实践工作的工具书,也是临床各科感染性疾病诊断治疗的参考书,适合各级各类临床医师及护理、检验人员阅读。本书由湖南科学技术出版社出版发行,售价定为148元/本,加寄15%邮汇费,合计170元/本(订购2本以上者,邮汇费酌减为10%)。

联系地址与联系人:长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院医院感染控制中心(全国医院感染监控管理培训基地),邮编410008,联系人:龚瑞娥、王曼平、吕一欣,电话:0731-4327429,传真:0731-4327237。