

文章编号:1005-6947(2008)11-1127-03

· 文献综述 ·

胰腺移植的进展

杜潇 综述 赵玉沛 审校

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 基本外科, 北京 100730)

摘要:胰腺移植是治疗终末期糖尿病的有效手段,能消除糖尿病患者急性并发症的发生,延缓或阻止慢性并发症的发展,改善患者生活质量。笔者就胰腺移植的适应证、外科技术以及免疫抑制治疗等方面的最新进展加以综述。

[中国普通外科杂志,2008,17(11):1127-1129]

关键词: 胰腺移植; 糖尿病/外科学; 免疫抑制; 综述文献

中图分类号: R 617

文献标识码: A

1 胰腺移植的历史

胰腺移植最早应追溯于1889年开始的动物实验。经过漫长的经验累积,在动物实验取得成功的基础上,1966年12月7日,美国明尼苏达大学的 Kelly 和 Lillehei 进行了世界上第1例胰肾联合移植。然而患者术后仅存活2个月,不幸死于排斥反应和败血症^[1]。随后又有数个单位开展胰腺移植,至1977年,全球共实施胰腺移植57例,移植胰腺1年存活率仅为3%,总体结果令人失望。

1978年环孢素A的面世使胰腺移植与其他移植一道取得了惊人的突破。同时加上手术技术的提高,供体选择与保存的标准化,排斥反应诊断、治疗及术后并发症处理的经验累积,胰腺移植目前已经成为广泛开展的治疗终末期糖尿病的有效手段。据国际胰腺移植登记中心(International Pancreas Transplant Registry, IPTR)记录^[2],至2004年12月全球已实施超过23 000余例胰腺移植,

其中美国实施17 000余例。2002~2003年,胰肾联合移植(SPK)、肾移植术后胰腺移植(PAK)和单独胰腺移植(PTA)的移植胰1年存活率分别为85%,78%和77%,受者1年存活率均超过95%。

2 胰腺移植的适应证及手术时机

2.1 适应证

成功的胰腺移植能消除糖尿病患者急性并发症的发生,延缓或阻止慢性并发症的发生发展。目前认为I型糖尿病患者如出现以下情况可考虑胰腺移植^[3]:(1)血糖难以控制或反复出现低血糖伴意识障碍、严重酮症酸中毒等。(2)存在明确而严重的糖尿病晚期并发症。(3)外源性胰岛素治疗无效或长期使用无法耐受者。

对2型糖尿病是否适合胰腺移植存在争议。既往认为2型糖尿病为非胰岛素依赖,不合作胰腺移植。但近来研究发现2型糖尿病由于胰岛素基因突变、外周受体结构改变,导致体内有效胰岛素水平降低,临床上亦表现为胰岛素依赖,最终演变为I型糖尿病样综合征。因此认为2型糖尿病患者可以通过胰腺移植增加有效胰岛素的分泌,以控制血糖及改善糖尿病的系列并发症。至2003年,胰肾联合移植中2型糖尿病的比例已达6%,且受者与移植胰1年存活率与I型糖尿病组相近^[4]。2型糖尿病已被全美器官分配网络

(UNOS)正式列为适应证之一。

2.2 手术时机

既往对进行胰腺移植的手术时机一直持比较保守的态度,多认为应至糖尿病并发终末期肾功能衰竭时才考虑胰腺移植。近年来许多临床观察表明,早期进行的胰肾联合移植,可维持甚至提高原肾功能,有效预防并发症的发生发展^[5]。因此,部分移植中心主张在糖尿病患者出现肾功能损害但尚未达到终末期时进行胰肾联合移植。

3 胰腺移植的类型

如前所述,主要有SPK, PAK, PTA。SPK一般取同一尸体的器官,抗原性单一,只需1次手术及1次大剂量免疫抑制剂治疗,即可同时解决糖尿病和肾衰竭。而且可通过移植肾的检测早期发现排斥反应,故移植肾及患者存活率高。目前SPK术式移植胰1年存活率可达85%,高于PAK和PTA(分别为79%和76%)。因此全世界约83%的胰腺移植采用SPK^[4]。亦有将尸体胰腺供体与活体肾同时移植(SPLK)的报道,免去了二次手术,效果与SPK相仿^[6]。

采用PAK方式常是由于供体缺乏,而患者已伴有尿毒症。此情况则可先移植活体亲属肾脏,有供体时行胰腺移植。或患者早年曾行肾移植,尔后才患上严重糖尿病,需胰腺移植控制血糖^[7]。由于胰肾取自不同供体,抗原性不一致,需2次手术及2次大剂量免疫抑制剂治疗。

收稿日期:2008-04-28;

修订日期:2008-08-11。

作者简介:杜潇,男,中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院硕士研究生,主要从事胰腺外科方面的研究。

通讯作者:赵玉沛 E-mail: zhao8028@263.com

目前采用 PTA 相对较少,仅占胰腺移植总数的 5%^[4]。美国糖尿病协会^[8]推荐的单纯胰腺移植的适应证应同时具备如下条件:(1)反复急性发作的需药物治疗的严重代谢并发症。(2)对外源性胰岛素治疗临床或情感上无法耐受。(3)持续应用胰岛素治疗仍无法阻止急性并发症发生。(4)因外伤或慢性胰腺炎等原因行全胰切除者。

4 胰腺移植的外科技术

经过 50 年的发展,胰腺移植的手术方式仍未形成统一的标准术式。目前主要的争议在于,移植胰的血管重建(即内分泌的引流方式)以及移植胰的外分泌引流方式。

4.1 内分泌引流

在早期的胰腺移植术中,移植胰静脉血回流一般采用体循环静脉回流(systemical venous drainage, SVD)方式。其特点是正常流入门静脉系统的血流转道进入体循环。但在正常人体内,40%~60%的胰岛素是通过肝脏摄取利用的。SVD 方法使胰岛素即使在空腹状态下仍大量释放入血,引起持续性高胰岛素血症。相关研究显示,高胰岛素血症与脂质代谢紊乱、动脉粥样硬化密切相关^[9]。

为了解决这一问题,自 1984 年起 Calne, Rosenlof 等外科学家尝试进行了符合正常生理的引流方式—门静脉回流(portal venous drainage, PVD)。目前认为 PVD 能避免高胰岛素血症,在低胰岛素水平下亦可获得较稳定的血糖控制^[10]。还有研究者认为抗原经门静脉提呈至肝脏处理,可诱导免疫耐受,降低排异反应发生^[11]。Hughes 等^[12]研究结果显示:接受 PVD 手术患者术后血清中极低密度脂蛋白(VLDL)和中密度脂蛋白(IDL)的载脂蛋白 B 成分以及 IDL 集聚情况明显低于 SVD 手术患者。

关于不同静脉回流术式对生存率的影响,目前大多数中心认为并无差异。法国 Petruzzo^[13]进行的一项随机对照研究认为,PVD 与 SVD 术后患者空腹胰岛素水平、血脂水平、手术并发症、免疫排斥反应率以及患者与移植体生存率均无统计学差异。Lo 等^[14]人的观察也得到相同的结

论。Henry^[15]综述了近几年相关文献,也认为 PVD 术式无明显优越性。来自 IPTR 的资料也证实,两种术式无论在 SPK 还是 PAK 中,患者及移植体 1 年存活率均无明显差异^[2]。

4.2 外分泌引流

全胰十二指肠膀胱内引流术(bladder drainage, BD)是 20 世纪 90 年代广泛使用的外分泌引流方法。其主要优点在于可直接通过尿液 pH 值及尿淀粉酶水平监测排斥反应,同时可通过膀胱镜活检获取组织学证据。但大量的胰液经膀胱流出,导致 BD 术式远期泌尿系并发症和代谢并发症发生率较高^[16]。据报道,有 14%~38% 的 BD 患者术后因并发症改为肠道内引流^[17]。

肠道内引流(enteric drainage, ED)更符合机体正常生理结构,但缺点在于早期诊断排斥反应困难、手术难度较大,手术相关并发症多^[18]。近年来随着吻合器的使用、手术技能的提高、新型免疫抑制剂的出现,上述严重并发症已明显减少,同时避免了 BD 术式并发症,因此已成为 SPK 手术中的首选术式^[19]。目前肠道内引流术已占有胰肾联合移植总数的 80% 以上^[20-21]。

不同胰腺外分泌引流术式的生存率多数学者认为并无差异。Monroy-Cuadros^[18]报道与 BD 相比,ED 术式的手术失败率与病死率并无增加,却明显减少并发症发生及缩短了住院时间。Orsenigo 等^[22]研究认为:两种手术方式在患者存活率、移植肾存活率上无明显差别,但移植胰腺 1 年及 3 年存活率 ED 明显优于 BD。Guessner^[20]报道 SPK 无论采取 ED 还是 BD 术式,患者和胰腺移植体 1 年生存率均无明显差异。

5 免疫抑制剂的应用

20 世纪 90 年代以前几乎所有胰腺移植患者术后采用环孢素(cyclosporine, CsA)和硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)及激素三联免疫抑制方案。而近年来他克莫司(tacrolimus, FK506)、西罗莫司(sirolimus)等新型免疫抑制剂的出现,已基本弃用 CsA^[23]。FK506 较之 CsA 更优异的疗效已被证实^[24]:(1)免疫抑制作用强,

排斥反应率低;(2)移植胰腺血栓发生率、移植体存活时间更长;(3)具有激素样作用,可早期停用激素或减少激素用量。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)为新一代抗代谢药,应用于胰腺移植后因其更低的排斥反应率已取代了硫唑嘌呤^[25]。

抗体介导的免疫诱导治疗的效果及选择尚存争议。Guessner 等^[2]回顾分析一组大样本不同抗体免疫诱导治疗的效果时发现:给予不清除 T 细胞的抗体诱导(即抗 CD25 单克隆抗体)或同时联合应用清除 T 细胞抗体(即抗胸腺细胞球蛋白 ATG 或单克隆抗体 OKT3),移植体 1 年生存率明显高于单用清除 T 细胞抗体或不进行免疫诱导者。因此目前不接受免疫诱导的患者数目正逐渐下降,而联合抗体介导的免疫诱导治疗有不断增加的趋势。

移植术后激素早期撤除是近年来探讨的热点,可避免激素所致骨质疏松、骨坏死、白内障、高脂血症等并发症。Kaufman^[26]报道 40 例 SPK 患者术后 1 周内快速撤离激素,仅 1 例发生急性排斥。Aoun 等^[27]最近报道了术后使用激素 4d,移植肾及胰腺的排斥反应率为 4.2% 及 8.3%。该作者还总结了 2000 年以后发表的类似研究,177 例 SPK 患者术后激素使用时间 0~8 个月,平均 2.8 个月,排斥反应率仅为 0%~7%。欧洲近期的一项大样本前瞻性随机对照研究显示:应用清除 T 细胞抗体免疫诱导下,tacrolimus/MMF 组激素撤除率为 66%,而 cyclosporin-ME/MMF 组为 73%,两者无明显统计学差异^[28]。因此,目前认为术后激素早期撤除安全有效,并不增加排斥反应的发生,对移植体及受体生存率无明显影响。

参考文献:

- [1] Sutherland DE, Guessner R, Kandswamy R, et al. Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for treatment of diabetes mellitus: An integrated approach [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(6):1697-1699.
- [2] Guessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as

- reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004 [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(4): 433 - 455.
- [3] Zaman F, Abreo KD, Levine S, *et al.* Pancreatic transplantation: evaluation and management [J]. *J Intensive Care Med*, 2004, 19(3): 127 - 139.
- [4] Ming CS, Chen ZH. Progress in pancreas transplantation and combined pancreas-kidney transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(1): 17 - 23.
- [5] Piccoli GB, Sargiotto A, Burdese M, *et al.* Grafted kidney, native kidney and proteinuria after preemptive pancreas-kidney transplantation: questions and answers [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 1139 - 1140.
- [6] Farney A, Cho E, Schweitzer E, *et al.* Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(5): 696 - 703.
- [7] Gaston RS, Alveranga DY, Becker BN, *et al.* Kidney and pancreas transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(Suppl 4): 64 - 77.
- [8] American Diabetes Association. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(Suppl 1): S85.
- [9] Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ, *et al.* Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study [J]. *Ann Surg*, 2001, 234(5): 689 - 696.
- [10] Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, *et al.* A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation [J]. *Surgery*, 2000, 127(2): 217 - 226.
- [11] Philosophe B. Portal versus systemic delivery of insulin: immunologic benefits for pancreas transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2002, 7(2): 180 - 184.
- [12] Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, *et al.* Kidney-pancreas transplantation. The effect of portal versus systemic venous drainage of the pancreas on the lipoprotein composition [J]. *Transplantation*, 1995, 60(12): 1406 - 1412.
- [13] Petruzzo P, Konan PG, Feitosa LC, *et al.* A randomized trial in simultaneous pancreas-kidney transplantation: portal versus systemic venous drainage of the pancreas allograft [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(8): 2776 - 2777.
- [14] Lo A, Stratta RJ, Hathaway DK, *et al.* Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients with portal-enteric versus systemic-bladder drainage [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2): 1684 - 1686.
- [15] Henry ML. The case against less rejection with portal venous drainage and pancreas transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(5): 1899 - 1900.
- [16] Blanchet P, Droupy S, Eschwege P, *et al.* Urodynamic testing predicts long-term urological complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2003, 17(1): 26 - 31.
- [17] Black PC, Plaskon LA, Miller J, *et al.* Cystoenteric conversion and reduction cystoplasty for treatment of bladder dysfunction after pancreas transplantation [J]. *J Urol*, 2003, 170(5): 1913 - 1917.
- [18] Monroy-Cuadros M, Salazar A, Yilmaz S, *et al.* Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(2): 483 - 487.
- [19] van de Linde P, van der Boog PJ, Baranski AG, *et al.* Pancreas transplantation: advantages of both enteric and bladder drainage combined in a two-step approach [J]. *Clin Transplant*, 2006, 20(2): 253 - 257.
- [20] Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of May 2003 [J]. *Clin Transpl*, 2003, (1): 21 - 51.
- [21] Salahi H, Nikeghbalian S, Shamsaei AR, *et al.* Comparison of early outcome and histologic findings of enteric drainage with bladder drainage in pancreas transplantation of dogs [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(4): 1255 - 1256.
- [22] Orsenigo E, Castoldi R, Soccì C, *et al.* Advantages and disadvantages of enteric versus bladder diversion in simultaneous kidney-pancreas transplantation [J]. *Chir Ital*, 2002, 54(4): 429 - 436.
- [23] Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, *et al.* Immunosuppression: practice and trends [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(Suppl 9): 38 - 53.
- [24] Saudek F, Malaise J, Boucek P, *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl 2): ii3 - 10, ii62.
- [25] Oh JM, Wiland AM, Klassen DK, *et al.* Comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in recipients of pancreas transplantation [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(8): 861 - 869.
- [26] Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, *et al.* A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus [J]. *Transplantation*, 2002, 73(2): 169 - 177.
- [27] Aoun M, Eschwege P, Hamoudi Y, *et al.* Very early steroid withdrawal in simultaneous pancreas-kidney transplants [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(3): 899 - 905.
- [28] Nakache R, Malaise J, Van Ophem D, Euro-SPK Study Group. A large, prospective, randomized, open-label, multicentre study of corticosteroid withdrawal in SPK transplantation: a 3-year report [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl 2): 240 - 247.