

文章编号:1005-6947(2005)02-0159-02

· 经验与教训 ·

肝移植术后严重感染状态下的严重排斥反应3例报告

万齐全, 杨明施, 马颖

(中南大学湘雅三医院 器官移植中心 ICU, 湖南 长沙 410013)

摘要: 回顾性分析收治的3例肝移植患者在严重感染状态下免疫抑制治疗的临床资料。结果示1例活体辅助肝移植患者几乎完全停用免疫抑制剂后发生严重排斥反应导致移植肝丧失;1例老年肝移植患者免疫抑制剂减量后出现严重排斥反应,立即予激素冲击治疗获良好效果;1例患者大幅减少免疫抑制剂后发生严重排斥反应,导致门静脉血栓形成而被迫再次肝移植。提示肝移植术后严重感染状态下免疫抑制剂减量或停用时须密切观察是否发生急性排斥反应;一旦发生,宜果断予加强免疫抑制剂治疗。

关键词: 肝移植/副作用; 移植排斥; 病例报告

中图分类号: R657.3; R617

文献标识码: C

肝移植术后发生严重感染极为常见,如何正确使用免疫抑制剂以帮助患者渡过难关是一个值得深入探讨的问题。免疫抑制剂停用或减量不当易导致急性排斥反应,可能引发移植体丧失。为探讨在肝移植术后发生严重感染时如何正确使用免疫抑制剂,笔者将我院3例肝移植患者的临床资料分析报告如下。

1 病例报告

例1 男,20岁。因患“肝豆状核变性”行活体左半肝辅助肝移植。术后第1~5天使用环磷酰胺0.2g,静脉滴注,每天1次。第6天开始服赛斯平50mg,每天2次。激素使用方案:甲强龙第1~8天分别为500mg,500mg,250mg,120mg,100mg,80mg,60mg和40mg,静脉滴注,第9天改强地松20mg,每天1次。第12天腹腔引流液培养大肠埃希菌阳性,查CD4/CD8为0.87,停强地松处理。术后第13,14天腹腔引流液仍培养出大肠埃希菌,血培养大肠埃希菌阳性,遂停赛斯平。术后第20天患者出现肠漏,腹腔引流液仍

培养出大肠埃希菌及屎肠球菌。术后第21天血培养溶血葡萄球菌阳性,痰培养胞曼不动杆菌阳性;胸片示右上肺及左下肺感染;查CD4/CD8为1.03。术后一直据药敏予敏感抗生素。术后第19天总胆红素及直接胆红素分别升至219.5 $\mu\text{mol/L}$ 和131.8 $\mu\text{mol/L}$,术后第23天谷丙转氨酶(ALT),谷草转氨酶(AST),碱性磷酸酶(ALP)及 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)分别达514,454,217,142 U/L;总胆红素及直接胆红素分别为181.4,103.4 $\mu\text{mol/L}$ 。因严重肠漏当天行肠漏修补术。术中发现移植肝变硬及门静脉血栓形成,故摘除移植的左半肝并送病检,患者最后死亡。病理结果:(1)汇管区大量淋巴细胞浸润;(2)部分胆管上皮细胞空泡化,细胞缺失(>50%);(3)部分小叶间静脉、中央静脉内皮下淋巴细胞浸润。结论:重度排斥反应。

例2 女,62岁。因患“肝癌”行肝移植。术后第3天血培养示鲍曼不动杆菌生长。术后第5天下午开始使用FK506 1mg,每天2次,骁悉0.5g,每天2次,甲强龙1~8d分别为500mg,500mg,250mg,120mg,100mg,80mg,60mg和40mg,静脉滴注,第9天改强地松20mg,每天1次。术后第2,4,8,13天胸片示肺部感染。第7天胆汁培养示不活跃大肠埃

希菌生长,且因肺部感染加重停用FK506及骁悉。第10天痰培养示不活跃大肠埃希菌及真菌生长。第11天重新开始使用FK506 2mg,每天2次,第14天开始重新使用骁悉(每天0.75g),改FK506每天3mg。患者术后ALT及AST先逐渐下降,第6天降至最低,分别为131U/L,25U/L,后逐渐上升;胆红素逐渐快速升高,术后第14天总胆红素达422 $\mu\text{mol/L}$;直接胆红素为226.2 $\mu\text{mol/L}$,ALP及 γ -GT分别为527及354 U/L,T管引流胆汁为10 mL/24h,质稀薄,测CD4/CD8为3.72,行肝穿示急性排斥反应,予甲强龙300mg,静脉滴注冲击治疗,连续3d,接着逐步减量,至第术后19天,总胆红素降为206.4 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素为119.7 $\mu\text{mol/L}$,ALP及 γ -GT分别为408U/L及263U/L;T管引流胆汁为135 mL/24h,质稠,色金黄;CD4/CD8为1.72。

例3 男,51岁。因“肝癌”行肝移植术。甲强龙术后1~8d分别为500mg,500mg,250mg,120mg,100mg,80mg,60mg和40mg,静脉滴注,第9天改强地松20mg,每天1次。术后第5天开始予以FK506 3mg,每天2次,第9天改为1mg,8h1次。第15天停FK506。术后第5~12天予以骁悉0.5g,每天2次。术后第2~19天腹腔引流液培养大肠埃希菌阳性。

收稿日期:2004-09-14;

修订日期:2005-01-05。

作者简介: 万齐全(1973-),男,湖北监利人,中南大学湘雅三医院住院医师,主要从事器官移植术后管理方面的研究。

通讯作者: 万齐全 电话:13117414248(手机); E-mail:wanciquan@sohu.com。

术后第5~11天痰培养示表皮葡萄球菌阳性。术后第5~19天血培养示养头状兰孢酵母菌阳性。术后第5天彩色B超示主门静脉血栓形成,术后第15天腹腔引流液培养示尿肠球菌阳性,术后第15天CD4/CD8为0.22。术后ALT先降后升,术后第8天降至最低,为321 U/L。胆红素逐渐升高,术后第17天总胆红素达133.4 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素为39.5 $\mu\text{mol/L}$ 。术后第19天为患者行再次肝移植术。原移植肝切除并行病检结果显示:(1)急性排斥反应并右肝出血性梗死;(2)门静脉血栓形成。患者再次肝移植术后再次迅速发生门静脉血栓形成而死亡。

2 讨论

肝移植受体的感染是影响其存活率的重要因素。据统计国内肝移植术后感染发生率占50%。尽管肝脏是一个免疫特惠器官,肝移植受体的急性排斥反应(AR)也是影响其存活率的重要因素。对移植肝定期活检发现术后1周急性排斥反应发生率可高达80%。Colombani等^[1]报道,即便是活体亲属供肝,预防性使用各种抗排斥药物,仍有60%的受者至少发生1次急性排斥反应。术后免疫抑制剂的使用以FK506为主,联合小剂量激素加MMF的三联用药方案,最终AR的发生率相对较低,仅为19.3%^[2]。转氨酶迅速升高是急性排斥反应较为可靠的客观指标。检测sIL-2R及CD4/CD8有助AR的诊断。ICAM-1是诊断AR最有希望的免疫学指标^[3]。目前能最直接反映AR的诊断方法仍属病理学检查^[4]。

致病微生物侵入体内,首先被巨噬细胞吞噬,释放出系列细胞因子共同激活CD4+与CD4+淋巴细胞,并使之增殖分化。CD4+协调B细胞分化产生抗体。CD4+抑制抗体的合成、分泌及T细胞的增殖,两者的协调维持着机体的正常免疫应答。CD4+

细胞受到刺激产生IL-2,IL-2再刺激CD4+淋巴细胞形成级联反应。IL-2是CD4+细胞产生的一种重要免疫调节因子,具有促进CD4+和自然杀伤细胞(NK细胞)增殖、促进B细胞分化增殖和抗体生成,诱导生成淋巴因子、活化杀伤细胞(LAK细胞)等功能。CD4+细胞使B淋巴细胞增生转化为浆细胞,分泌更多的抗体,抗体又可与中性粒细胞、NK细胞和巨噬细胞相结合从而加强杀伤细菌的作用。肝移植患者由于大量免疫抑制剂的使用导致IL-2活性低下,机体难以依靠自身的细胞免疫功能清除病原体,且肝移植患者血清中免疫球蛋白低于正常对照组,故其体液免疫功能低下,易发生严重感染,导致感染的难治性及高病死率。感染发生时,NK和LAK细胞数量减少且功能降低、T细胞总数明显低于正常,而CD4+升高,CD4+/CD4+比值降低,上述变化说明感染使患者的免疫功能降低^[5],加之免疫抑制剂的使用使免疫功能进一步下降。因此肝移植受者发生严重感染时往往难以控制^[6]。

为全面支持抗感染,有时不得不对免疫抑制剂进行适当调整。但是,对动物模型的研究表明,感染本身可能触发排斥反应^[7];当免疫抑制剂停用或减量不当时,易发生严重急性排斥反应,可能导致移植体丧失,甚至受者死亡。本组2例存在严重感染的肝移植患者由于大幅度减少免疫抑制剂的用量均导致严重急性排斥反应,终致移植体丧失。当肝移植术后发生严重感染时,不可盲目停止或大幅度减少免疫抑制剂。在免疫抑制剂减量过程中,应密切观察有无急性排斥反应发生,疑有时应及时行肝穿活检以明确诊断,一旦确定为急性排斥反应,应给予加强免疫抑制治疗。当严重的难以控制的感染发生时,有必要明确感染发生的原因,才能有的放矢。只有对

免疫抑制过度的患者才需要进行免疫抑制剂的减量。本文的例3发生难治性感染的原因在于术后第5天发生了门静脉血栓,由于未采取针对性治疗,最终导致难以控制的感染及移植体丢失。故对于肝移植术后严重感染的患者,其免疫抑制治疗方案应因人而异。

参考文献:

- [1] Colombani PM, Lau H, Prabhakaran K, *et al.* Cumulative experience with pediatric living related liver transplantation [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35 (1): 9-12.
- [2] 唐华美,徐军明,裘国强,等.肝移植急性排斥反应的诊断与治疗[J]. *临床外科杂志*, 2003, 11 (4): 245-247.
- [3] Thomas Lang, Krams SM, Villanueva JC, *et al.* Differential patterns of circulating intercellular adhesion molecule-1 (cICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (cVCAM-1) during liver allograft rejection [J]. *Transplantation*, 1995, 59 (5): 584-589.
- [4] International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection [J]. *Hepatology*, 1995, 22 (5): 684-654.
- [5] 窦海云,曹麟英.肺部感染患者免疫功能及T细胞亚群测定[J]. *中华医院感染学杂志*, 1999, 9 (3): 150-151.
- [6] Lohmann R, Langrehr JM, Klupp J, *et al.* Infectious complications after orthotopic liver transplantation with different immunosuppressive induction regimens [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32 (9): 537-538.
- [7] Francesca Cainelli, Sandro Vento. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2 (7): 539-549.