

文章编号:1005-6947(2006)07-0481-03

· 述评 ·

21世纪肝移植现状与相关进展

叶启发

(中南大学湘雅三医院 移植中心, 湖南 长沙 410013)

关键词:肝移植; 综述文献

中图分类号:R657.6; R44

文献标识码:A

自1963年3月1日美国Starzl施行全球首例人体原位肝移植以来,历经了40余年的曲折发展历程,肝移植已成为一成熟的术式,属国际上公认的高、精、尖手术。21世纪以来,研究更为深入,涌现出很多新的进展。本文结合文献,就有关免疫耐受、肝移植适应证及肝移植最新术式的相关进展加以阐述。

1 有关免疫耐受的新进展

肝脏作为“免疫特惠器官”,具有与众不同的移植免疫特性,从而成为近年来移植基础研究的热点。早期研究发现,肝移植术后的排斥反应明显较其他器官移植为轻,且容易逆转,由于排斥反应所致肝功能完全失代偿的发生率很低,术后移植物抗宿主病(GVHD)的发生也较为罕见。更有学者认为,移植术后减少免疫抑制剂的应用,甚至完全撤销免疫抑制剂仍可诱导免疫耐受的形成,使得受体稳定生存。在肝肾、肝胰等多器官联合移植中,肝脏的移植可以有效诱导受体对肾、胰免疫耐受的形成,从而对其他器官形成一定的保护作用。

现今,许多移植中心和实验室都致力于对肝脏的天然免疫特性的研究,对其形成机制提出了多种假说,大致有如下几种。

1.1 微嵌合现象

嵌合现象最早发现于1969年,为移植术后供受体间大量的过客淋巴细胞游走形成微嵌合,最终导致了移植物被受体接受。微嵌合的形成是供受体间双向免疫作用的结果,移植物抗宿主和宿主抗移植物的共同作用,使得移植肝脏的免疫状态趋于

平衡,有利于移植物的长期存活,当这一平衡被打破时,排斥反应随即发生。Buhler等对长期存活的肝移植病人研究发现,当供肝植入受体后,其肝细胞和肝主要血管内皮保留了供体特征,而整个巨噬细胞系统则被受体细胞所取代。

1.2 各类抗原提呈细胞(APC)在诱导肝移植耐受中的作用

在肝脏,树突状细胞(DC)作为最主要的APC,在诱导肝移植免疫耐受中起着重要的作用。研究发现,DC诱导肝移植免疫耐受的主要机制是:(1)克隆清除效应性T细胞;(2)诱导调节性T细胞的产生;(3)诱导T细胞无能;产生免疫偏移。体外实验研究中发现,经IL-10预处理的DC可以诱发效应性T细胞反应能力的下降,IL-10是通过阻碍DC的成熟,从而诱导移植耐受的形成。在辅助性T细胞(Th)中,Th1主要与排斥反应相关,Th2,Th3主要与耐受形成相关;而DC利于诱导Th0向Th2的转化。Th2类细胞分泌的IL-10又可以阻碍DC的成熟,而未成熟DC又可分泌IL-10。这一良性循环所造成的Th1/Th2向Th2的免疫偏移,对诱导肝移植的免疫耐受具有重要意义。此外,肝脏所特有的Kupffer细胞/肝血窦内皮细胞(KC/LSEC)及肝细胞,也可作为APC发挥特定功效。

1.3 T细胞在诱导肝移植耐受中的作用

T细胞按其功能分为Th,抑制性T细胞(Ts),杀伤性T细胞(CTL)等亚群,Th与Ts属于调节T细胞;CTL是重要的效应T细胞。调节性T细胞是维系排斥与耐受这一平衡关系的主要因素。排斥与耐受的平衡取决于效应性T细胞和调节性T细胞之间的平衡。研究发现,肝移植术后,移植肝脏被受体“接受”,主要是因为细胞凋亡使得向移植物浸润的T细胞被迅速清除。效应T细胞的凋亡基于两种途径:(1)效应T细胞可以识别由移植肝脏LSEC、肝细胞及其致耐受DC亚群所表达的同

收稿日期:2006-05-14; 修订日期:2006-05-30。

作者简介:叶启发,男,湖北人,中南大学湘雅三医院教授,主要从事普通外科、肝胆、门脉高压、肝脏移植方面的研究。

通讯作者:叶启发 电话:0731-8618312; E-mail: yqf_china@163.com

种抗原,启动被动性T细胞死亡(PCD)途径;(2)当移植后发生组织损伤和炎症反应时,初始性T细胞被完全激活,则启动主动诱导T细胞凋亡(AICD)途径。以上两种途径都可以迅速清除效应T细胞,使得移植肝脏稳定存活。

此外,有学者认为,肝脏的天然免疫特性的形成机制可能与肝脏特有的解剖、生理学特点,可溶性MHC-I类抗原,巨质量学说和40kDa特殊蛋白的产生有关。

2 肝移植适应证的演变

随着肝移植的不断发展,肝移植的手术适应证也在不断完善、合理。目前肝移植手术的适应证已从最早期的以肝脏恶性肿瘤为主逐步演变成以内科治疗无效的良性终末期肝脏疾病为主要适应证。由于肝移植适应证逐步从恶性疾病转变为良性疾病,剔除了因肝移植术后恶性肿瘤复发而降低肝移植术后长期生存率的影响因素,使肝移植的疗效得到了明显的提高。西方的成人肝移植最常见的适应证是慢性丙型肝炎后肝硬化和酒精性肝硬化,而在亚洲,乙型肝炎后肝硬化则是最常见的成人肝移植适应证,先天性胆道闭锁和先天性代谢性疾病则是儿童肝移植的主要适应证。目前最有争议的适应证是以下3种。

2.1 肝脏恶性肿瘤

欧美的统一观点是原发性肝癌做肝移植仅限于早期(癌块 <3 个,直径 <5 cm,无肝硬化,无血管与淋巴浸润,无远处转移,统称Milan标准),其他癌肿可考虑恶性程度低的纤维板层癌、类癌等。但在我国,早期小肝癌,由于肝切除疗效好,肝移植手术难度大、风险高,患者与家属均不能接受。另一方面,我国大陆多主张适应证放宽,只要无远处转移,进展期肝癌仍可作为肝移植的适应证,因为一致认为,癌肿已经到了晚期绝症阶段,别无其他方法,肝移植可能会带来一段较好的存活时间。2002年西班牙Margarit等共行肝移植369例,其中肝癌伴肝硬为103例,癌块超过Milan标准达31%,但结果显示,其1,3,5年存活率分别为81%,66%,58%,与肝硬化无肝癌的肝移植相比较,后者1,3,5年存活率分别为76%,67%,63%,两者疗效相似,因此,他认为进展期原发性肝癌伴有肝硬化仍是肝移植的适应证。

2.2 慢性乙型肝炎

研究表明,乙肝肝硬化失代偿患者用非移植方法治疗1,5,10年生存率仅为35%,14%,8%,而施行肝移植后其生存率提高为95%,85%,75%。肝移植成为乙肝肝硬化失代偿的首选治疗方法正

越来越成为广大肝病学者的共识。最大问题是移植后短期内乙肝复发,目前认为,肝移植术后乙肝的复发与以下因素有关:(1)术前HBV病毒复制状态:多数学者认为术前HBV-DNA阳性患者术后乙肝复发几率高;(2)抗病毒治疗;(3)免疫抑制治疗:HBV基因组中存在糖皮质激素反应元件,可与糖皮质激素受体结合,增强HBV基因转录水平,加速移植肝再感染的进程;(4)是否同时合并丙、丁型肝炎病毒感染。另外,供肝或血液制品来源、质量及组织配型差异对乙肝再感染也有重要影响。防治措施:最初是应用人乙肝免疫球蛋白(HBIG),但需长期注射,价格昂贵,长期应用可能发生汞中毒。后来,改用拉米夫定(Lamivudine、贺普汀),拉米夫定是一种胞嘧啶双脱氧核苷类似物,除对HBV-DNA的逆转录有竞争性抑制作用外,还具有链终止作用,用药后早期HBV-DNA的滴度可下降100倍。但长期应用可引起HBV基因突变,使病毒耐药,肝炎复发。目前公认的预防和治疗肝移植后HBV再感染的方法是高效价HBIG联合拉米夫定。HBIG注射是一种被动免疫方法,它含有针对HBV的多克隆抗体,可以结合、中和HBV,限制HBV扩散,其疗效受HBV-DNA水平的影响,对低水平复制者效果较好。因此,理论上讲HBIG与拉米夫定联合使用,拉米夫定抑制HBV-DNA的复制,使病毒处于低水平的复制状态,HBIG结合、中和HBV,限制HBV扩散,二者联合应用比单一治疗更为有效。

2.3 与背驮式肝移植相关的移植新技术

肝移植术式多样化,除了经典原位肝移植外,我国大陆陆续开展了许多新的术式,首先是背驮式肝移植。背驮式肝移植简化了肝移植手术操作,缩短了手术时间,避免了体外静脉转流导致的一些并发症及肝下下腔静脉的并发症,对于术前一般情况较差、血液动力学不稳定、高龄等高危患者可显著减少手术风险和术后并发症的发生。因此,背驮式肝移植在国内外一些肝移植中心已成为手术的主要方式之一。为减少经典背驮式肝移植可能造成的静脉回流障碍,笔者近年来在借鉴国外经验的基础上,对传统背驮式肝移植术式进行了改良,取得了满意的效果。主要改良有如下术式:(1)供受体肝上下腔静脉(IVC)端侧吻合的改良背驮式肝移植术;(2)供受体肝上IVC侧侧吻合的改良背驮式肝移植术;(3)供受体肝后IVC侧侧半口吻合的改良背驮式肝移植术;(4)供受体肝后IVC侧侧全口吻合的改良背驮式肝移植术;(5)桥式背驮式肝移植术;(6)悬吊式原旁位背驮式肝移植术;(7)串簇肝、肾联合移植;(8)辅助性肝、肠联合移植;(9)辅助肝、肾联合移植;(10)门静脉腔静脉供血

式辅助性肝移植;(11)门静脉-IVC端端吻合的经典式门静脉半转位肝移植;(12)门静脉-IVC端侧吻合的经典式门静脉半转位肝移植;(13)肝后IVC缺如的肝移植。

3 供肝的拓展与相应新的肝移植术式

由于肝移植技术的飞速发展,供体的供给已远远不能满足需求。仅在美国,每年就有超过9万人在等待行肝移植,而供体仅有6000左右。因此,供肝的拓展成为众多移植学者研究的热点,从而形成了许多有利于拓展肝源的新的术式。

3.1 劈离式肝移植

劈离式肝移植(split liver transplantation, SLT)是基于肝脏是功能性分段器官的理论,将完整的尸体供肝分割成2个或2个以上的解剖功能单位分别移植给不同受者,达到“一肝两受”或“一肝多受”。这一肝移植术式由德国医生Pichlmayr首创于20世纪80年代末。至20世纪90年代末,技术业已成熟的SLT已从最初主要应用于儿童肝移植逐渐成为欧洲和澳洲肝移植的常规术式,并扩展到双成人受者的肝移植。SLT不仅是拓展尸体供肝池和缓解供肝短缺的重要方法之一,而且能缩短受者等待时间以获得更满意的移植效果。面临当前尸体供肝短缺而活体供肝很受限的痛楚现实,国内外移植界对于SLT这一增加尸体供肝数量的有效方法倍加关注。随着供肝劈离技术和部分肝移植技术的改进,SLT术后并发症大大减少,受者及移植物存活率与全肝移植相媲美。欧洲SLT登记处统计100例SLT的10年移植物和受者存活率显示:择期儿童受者为80%和88.9%,择期成人受者为72.2%和80%,急诊儿童受者为61.3%和61.3%,急诊成年受者为55.6%和67.6%;技术并发症包括肝动脉栓塞11.5%,门静脉栓塞4%,胆道并发症18.7%。英国King's College Hospital 1994—2000年间80例儿童SLT的1,3年受者生存率分别为93.5%和88.1%,移植物存活率为89.7%和86.1%,肝动脉栓塞及胆道并发症发生率仅为5%和8.7%,均与全肝移植相当;而对于成年SLT受者,患者和移植物的存活率均达到了95%。2000年美国Starzle移植研究所的资料表明,原位供肝劈离技术在儿童组收益最大。

3.2 活体肝移植

首例活体部分亲属供肝肝移植始于1988年,由巴西Raia实施,但第1例成功的活体肝移植由澳大利亚的Brisbane完成。其优点有:亲属配型好、供肝几乎无热缺血、可以择期实行。因此,活体部分

亲属供肝肝移植发展较快。目前,亚洲许多肝移植中心,器官来源不足而不得不依靠活体部分亲属供肝,其适应证扩大至左肝及右肝叶的肝移植。据日本、韩国、台湾地区和香港地区5个中心报告,在过去12年间共施行1508例,其中日本京都大学施行达1100例,1,5年存活率分别是90%和85%,居世界领先的地位。在我国,南京医科大学开展的活体部分亲属供肝肝移植例数最多。活体肝移植技术的发展,将为解决更多的供肝短缺开辟更广阔的前景。

活体肝移植的术式主要有如下几种:(1)仅移植左外叶。(2)移植扩大左外叶,即左外叶加部分IV段,带或不带肝中静脉。(3)移植左全叶;(4)移植右半肝(不带肝中静脉的V,VI,VII,VIII段)。(5)移植扩大右半肝,即施行带肝中静脉的右半肝移植。(6)移植III段:1999年英国Srinivasan为6例儿童受者、体重<10kg时,仅移植III段,5例存活,肝功能良好,1例死亡。(7)移植II段:2000年巴西Santibanes为2例病人只移植II段,术后均存活,移植肝功能良好。(8)两肝一受:2001年韩国S. G. Lee考虑到供者安全和受者能获得足够的肝功能,选用2个供者,各提供1个左外叶,移植给1个受者,已达20余例,此术式为切取2个供者肝,可不限于左外叶,也可以联合切除左全叶;(9)辅助活体肝移植:2003年日本Yoshinobu Sato试用甚小体积的亲属供肝作异位移植来抢救1例暴发性肝功能衰竭、并发肾功能衰竭、处于休克前状态的患者,应用的活体肝为一左叶肝,患者移植3个月后痊愈出院。目前临床上最常用的是前4种术式。

3.3 自体肝移植

离体和半离体肝切除余肝自体移植技术最早在1988年由德国汉诺威医学院Pichlmayer教授报道。自那以后,包括欧洲和日本在内的许多中心相继有少量个案报道。该技术主要分为3个主要的部分:(1)夹闭出入肝大血管但不切断,同时对肝脏开始冷灌注;(2)仅切断肝上下腔静脉;(3)翻转肝脏,全部或部分将肝脏移出体外修整。目前围绕该技术的改良最多的就是第三部分,其余还有冷灌注技术和转流技术的改良。作者目前正致力于离体和半离体肝切除后余肝自体移植的基础和临床研究。

此外,多米诺肝移植、肝细胞移植、异种肝脏移植等方面也取得了一定的进展,且基因克隆工程和组织工程技术的研究正在飞速发展,有望为临床拓展肝源、缓解供肝短缺提供帮助。