

## 中国的肝脏移植在希望中艰难前行

沈中阳

器官移植是 20 世纪医学科学对人类最大的贡献之一。肝脏移植是实体大器官移植的代表,是迄今为止治疗终末期肝病的惟一有效手段,同时由于其涉及学科繁多,通常体现着一个国家或地区的综合医疗水平。早在 1983 年,美国国家健康研究所评议会正式发布文告,确认肝脏移植是终末期肝病的最佳治疗方法。我国肝移植至 1998 年底才逐渐广泛应用于临床,但其发展速度之快和在多方面取得的成绩已为世界所瞩目。然而器官移植绝不仅仅是一种救命的技术或手段,作为一个多分支的学科,还有许多问题有待于研究探索。

### 1 关于移植免疫研究的方向

移植免疫学研究是临床器官移植实践的基础。移植能否成功,很大程度上取决于供者与受者的组织相容性。除了自体移植或同系移植中遗传基因型完全相同或基本相同外,由于同种异体移植是在同种系不同遗传基因型的个体间进行,受者接受供者的移植物后,受者的免疫系统与供者的移植物相互间发生免疫应答,称之为移植免疫。移植免疫反应包括宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应,为“单向移植排斥理论”。按照“单向移植排斥理论”,同种异体器官排斥的方式与移植受体的免疫反应功能状况和供体移植物的性质有密切关系。在免疫功能正常的个体,接受异体组织器官后,如果不进行任何免疫抑制处理,将立即发生宿主免疫系统对移植器官的排斥反应,即宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR),导致植入器官被排斥;而在机体免疫功能严重缺损、植入的异体组织器官又具有大量免疫活性细胞(主要是活性淋巴细胞)的情况下,宿主无力排斥植入的组织器官,而植入器官中的免疫活性细胞(主要是 T 细胞)可被宿主的主要组织相容性抗原(MHC)所活化,产生针对宿主组织细胞的免疫应答,导致宿主全身性组织损伤,即移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)。严重的 GVHD 常导致宿主死亡。长期以来,人们一直用上述理论解释临床器官移植排斥的方式,并致力于使用开发更多安全有效的免疫抑制剂达到抑制移植免疫的作用。

但是,临床器官移植是在应用免疫抑制剂的条件下进行的。“单向移植排斥理论”显然不能完全反映临床器官移植条件下移植排斥的规律。1992 年,Starzl 在长期存活的肝移植受者体内发现了存活的供体来源白细胞,提示在一定条件下供、受体的细胞可以“共生”,Starzl 把这种现象称为微嵌合状态,并据此提出“双向移植排斥理论”。其主要观点是:①移植的器官一旦血流接通后,即发生所谓的“细胞移动(cell immigration)”,移植物中的过客细胞会移出移植物,进入受者体内并分布于全身各组织;而受者的白细胞也会进入移植物内,但在强有力的免疫抑制情况下,宿主的免疫系统既不能排斥供者的器官,也不能完全驱逐从移植物中迁出的过客细胞。同样,移植物中的过客细胞也不能引起 GVHD,最终形成共存状态。②在器官移植早期抗移植物(HVG)和移植物抗宿主(GVH)同时发生,但是在持续的免疫抑制剂作用下,这种相互免疫应答就会因诱发各种免疫调节机制,如 Veto 机制、抑制细胞、细胞因子类别偏移、增强抗体等作用而逐渐减弱,最终达到一种无反应性状态,形成供、受体白细胞共存的微嵌合状态。③微嵌合状态长期存在可导致受者对供者器官的移植耐受。具有过客细胞越多的器官(如肝),其移出的细胞也越多,因此更容易形成供-受体微嵌合状态,也更易于形成移植耐受。Starzl 认为肝脏的“免疫特惠”可能与此有关。④低密度表达的 MHC 分子和无 B7 分子表达的未成熟树突状细胞在微嵌合体形成的耐受中起主要作用。

由于无关人群中人类白细胞抗原(HLA)完全相同的个体是十分罕见的,而免疫抑制药物的不良反应及接受移植的患者必须终生用药,增加了患者继发感染的机会以及肿瘤的发生率。理想的办法是突破同种异体间的免疫屏障,通过诱导移植受者对供者器官的免疫耐受,也即通过某种方式使受者对供者器官不产生免疫应答,从而避免长期使用免疫抑制药物的问题,这样不但会减轻器官移植患者沉重的经济负担,而且将明显提高患者的生存质量。Starzl 认为,在肝脏中过客细胞含量最高,临床实践也发现肝脏移植排斥反应最弱;终

作者单位:300192 天津市第一中心医院器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁省沈阳市人,教授,硕士研究生导师,主任医师,现任中华医学会器官移植分会器官移植学会常委、肝移植专业组委员,中医医学会天津分会外科学会委员,天津医学会器官移植分会主任委员。

末期肝脏疾病合并肾功能不全的患者,施行肝肾联合移植,在使用同样免疫抑制方案的情况下,肝肾联合移植患者肾移植排斥发生率大大降低;一些由于种种原因而被迫停用免疫抑制剂的肝移植患者,移植器官并没有被排斥。

“双向移植排斥理论”是器官移植发展史上一个里程碑,是移植免疫学发展史上的一个重要理论进展,对临床器官移植耐受的诱导具有重要的指导作用。但是同样有研究证明微嵌合现象与排斥和移植长期存活并不像想象中的那样一致。因此,微嵌合状态与移植耐受的关系仍是目前移植免疫学研究的热点。Starzl 的“双向移植排斥理论”的重要意义就在于打破了移植排斥理论旧的框架,反映了在长期使用免疫抑制剂状态下移植排斥出现的新特点。

## 2 解决供体器官来源短缺的途径

供体器官来源问题包括供体器官来源的绝对不足、供体器官质量差和供体器官分配中的学术和伦理问题。供体器官来源绝对不足是障碍肝移植发展的“瓶颈”,如何扩大供肝来源是全球移植学界共同关心的问题。首先在移植技术方面,劈离式肝移植和活体肝移植从 20 世纪 90 年代起逐渐被更多地采用,并被公认为是拓宽供肝来源的有效途径之一。劈离式肝移植和活体肝移植技术的关键是,需要将一个正常供肝按照正常解剖结构修整分离出具有两套各自独立的动脉、门静脉、肝静脉及胆道系统,分别提供给两个个体。其技术难度高,尚需要一个逐步成熟和标准化的过程。由于国内大多数采用无心跳尸体供肝,供肝均有不同程度的热缺血损害,加之在供肝的切取、灌注、保存过程中缺乏标准化操作,严重影响了供肝的质量和移植术后的效果。建立脑死亡立法体系和完善器官移植相关管理是提高我国供体器官质量和使用效率的关键环节。而供体分配则涉及学术视角、伦理观念、社会卫生保障制度、信息资源共享等多个方面。目前我国各大器官移植中心均有不少终末期良性肝病患者在等待供肝过程中死亡,同时在目前施行的肝移植中晚期恶性肿瘤仍占有相当大的比例。

对肝脏恶性肿瘤实施肝移植是国内外学术界有较大争议的问题,国内外大量的报道显示小肝癌合并肝硬化肝移植术后远期存活率与良性疾病相近。因此,国内外很多器官移植中心把肝移植作为小肝癌合并肝硬化的首选治疗方式。对于晚期肝癌,一般自然病程为 2~3 个月,肝移植手术的目的则主要是延长患者生命和改善其生活质量。建立国家或地区性器官移植分配网络,提高受体选择的社会认同性,完善社会医疗保障制度,都将会对缓解供体器官相对不足产生有益的影响。

## 3 关于肝移植术后原发病复发的防治

在肝脏移植适应证中,感染性肝脏病、免疫性肝脏病、肝脏恶性肿瘤等疾病在肝移植术后均存在预防原发病复发的问题。乙型肝炎(乙肝)终末期肝病是我国肝移植的主要适应证,肝移植术后乙肝复发是影响患者长期存活的重要因素。

肝移植术后乙肝复发受术前疾病状态、病毒基因型、术后免疫抑制剂使用、术后防止乙肝复发措施等多种因素影响。研究表明,术前病毒复制活跃的患者,即血 HBeAg 阳性或乙肝病毒(HBV)DNA(HBV-DNA)阳性,其术后乙肝复发率明显高于病毒低复制状态的患者。在 HBV 7 种基因型中,基因型为 D 的患者移植肝的乙肝复发率最高(80%);基因型为 A 的患者 HBV 复制率较高(80%),但乙肝复发率相对较低(20%);基因型为 C 的患者 HBV 复制率及乙肝复发率均相对较低(分别为 33%和 50%)。此外,暴发性肝炎由于感染肝细胞的大量破坏使 HBV-DNA 的复制水平明显下降,病毒负荷减少,移植术后复发率降低。乙肝合并丁型肝炎(JAF)的患者肝移植术后乙肝复发率低于单独 HBV 感染患者,即使术后乙肝复发,移植肝的损害也较轻,可能是因为丁型肝炎病毒(HDV)对 HBV 的复制有抑制作用。免疫抑制剂使用也是影响乙肝复发的重要因素。糖皮质激素可能通过作用于 HBV 基因组的激素应答增强区使 HBV 复制增加,硫唑嘌呤和环孢素 A 亦可能有非特异增强 HBV 复制的功能,应用抗人淋巴细胞 T3 单克隆抗体(OKT3)的肝移植患者血中 HBV-DNA 和乙肝病毒标记物(HBsAg)的水平明显升高。

2001 年 7 月,中华医学会器官移植分会主办的“肝移植术后预防乙肝复发专题研讨会”讨论了 HBV 再感染和乙肝复发的暂定标准,即乙肝相关性肝病行肝移植术后 HBsAg 未能转阴,或曾经转阴后又出现下列任何一项阳性,即可诊断为 HBV 再感染:①血清 HBsAg 阳性;②血清 HBV-DNA 阳性;③肝组织 HBeAg 和(或)HBsAg 阳性;④肝组织 HBV-DNA 阳性。肝移植术后乙肝复发必须符合以下标准才可诊断:①有以

上 HBV 再感染证据;②肝功能检验异常,并可排除其他原因;③肝活检组织病理学符合病毒性肝炎改变。

肝移植术后预防乙肝复发的方案很多,早期应用阿昔洛韦、更昔洛韦、泛昔洛韦、干扰素等抗病毒治疗预防效果不佳。在用抗乙肝免疫球蛋白(HBIG)预防乙肝复发的研究报道中,HBIG 使用时间、剂量不同,预防效果也很不一致。总的来说,单独使用 HBIG 约有 20% 的患者出现乙肝复发,其中有 50% 是因为长期使用 HBIG 导致乙肝表面抗原蛋白的 a 区发生突变所致。核苷类似物拉米呋定用于预防乙肝复发取得突出疗效,但单独使用时乙肝的复发率也在 10%~32%。长期使用拉米呋定最大的危险是易发生 HBV-DNA 的 YMDD 区域突变,从而导致移植物失去功能。2002 年 9 月,美国 FDA 批准一种新的核苷类似物阿德福韦用于 HBV 治疗,每日口服阿德福韦 10 mg 能安全有效地作用于 HBV 野生株和拉米呋定耐药相关的 YMDD 变异株。目前实验室和活体研究证实了阿德福韦的耐药基因在 HBV 多聚酶 D 区的 rtN236T 上,且阿德福韦的耐药株仍对拉米呋定敏感。

肝移植术后乙肝复发需进行综合防治。治疗应从移植前开始进行,贯穿术中,术后需进行长期甚至是终生防治。乙肝终末期肝病患者一旦确定要行肝移植,即应考虑抗病毒治疗,将患者的 HBV-DNA 高复制状态转变为低复制。可以口服拉米呋定 2~4 周,但为避免 YMDD 变异的发生,术前应用的时间最好不要超过 6 个月,同时在术中无肝期给予静脉注射 HBIG 4 000 U,以中和血循环中的 HBV。移植术后的预防目前最常用的方案是小剂量 HBIG 与联合拉米呋定联合用药,术后早期使用静脉注射 HBIG,以使抗体滴度迅速达到目标滴度水平,以后改为肌肉注射维持滴度水平,术后持续使用 3 年以上。此间若发生 YMDD 变异及拉米呋定耐药,则加用阿德福韦,多可获得肝功能和肝脏组织学改善。少数乙肝复发导致肝功能衰竭的患者,在进行正规预防治疗的同时可行再次肝移植,仍可获得良好的预后。

目前只有小样本文献报道涉及采用主动免疫的方案替代被动免疫预防乙肝复发。疫苗的预防效果与接种疫苗前患者的免疫状况有很大关系,还难以在临床治疗中发挥有效的预防作用。

#### 4 结 语

随着手术方式和技术的日臻完善,移植免疫理论进展和新型免疫抑制剂应用于临床,器官保存手段和麻醉监测系统的进步,以及肝移植社会认同性的提高,时至今日,全球肝移植总例数已经超过 10 万例,1 年存活率达到 80%~90%,5 年存活率达到 70%~80%。在我国年施行肝脏移植千余例,良性肝病肝移植术后 1 年和 3 年存活率分别达到 85% 和 78%,已跻身于国际先进行列。人类正在一步步把梦想变成现实,科学正在突破已知世界的界限向未知世界前进。

(收稿日期:2005-08-30 修回日期:2005-10-01)

(本文编辑:李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 欢迎订阅 2006 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2006 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:7.8 元/期,全年 93.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM《MEDLINE》、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”和“em120.com 危重病急救在线”。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(本刊编辑部)