

· 述评 ·

将健康传播更远

——重视我国肝脏移植受者的远期预后

沈中阳



在世界范围内,肝脏移植作为拯救终末期肝病患者生命的有效手段,其应用范围之广、移植外科技术之成熟、围手术期的监护治疗之系统化和标准化,在近半个世纪的发展过程中已经取得了极大的进步,越来越多的肝病患者受惠于这项医学科学的创举。我国肝脏移植虽然起步较晚,但发展极为迅速,近期疗效不断提高,术后1年的生存率与世界水平相差无几。但是,与其他医学学科不同,器官移植高额的医疗费用、有限的供体数量和复杂的临床过程,使其必须同时要面对医学、经济学和伦理学的问题。因此,相对于其他医疗手段,器官移植的远期疗效更需要研究和提高,而不能仅作为一种延长生命的姑息性手术。

目前,我国肝移植受者最长生存时间已超过10年。如果说肝移植术后近期阶段的生存率主要受到受者术前状态、供体、手术技术和围手术期感染等因素的影响,并表现出共性特征的话,肝移植受者的远期预后则更多涉及原发疾病复发、免疫紊乱、免疫抑制剂毒副作用、甚至社会心理等相关问题,而表现出更多的种族和地域方面的特殊性。

1 预防乙型肝炎(乙肝)复发是提高我国肝移植受者远期预后的关键问题

我国是世界上乙肝高发地区之一,肝移植受者原发疾病构成中50%以上是乙肝相关性肝病,因此,防治乙肝复发是提高肝移植术后远期生存率的最关键措施。除不同乙肝病毒(HBV)基因型的影响因素外,患者术前疾病状态和HBV复制水平、术后免疫抑制状态等都是影响复发的关键因素^[1]。术前HBV处于高复制状态者,术后乙肝复发率高;急性重型乙肝肝移植术后乙肝复发率明显低于乙肝相关性肝硬化,合并丁型肝炎(丁肝)者肝移植术后乙肝复发率低于单独HBV感染者;免疫抑制剂无疑是乙肝复发乃至移植后新发肝炎的重要影响因素,但其影响机制可能更为复杂。肝移植受者除应尽可能在术前降低其病毒载量及在术后降低免疫抑制剂应用外,笔者所在东方器官移植中心于1999年率先提出拉咪呋啉联合小剂量抗乙肝免疫球蛋白(HBIG)预防肝移植术后乙肝复发,使术后1年的乙肝复发率降至6%以下,5年复发率降至11.11%,目前小剂量HBIG与拉咪呋啉联合应用被视为预防乙肝复发的首选策略。肝移植术后应坚持规律预防,保持HBIG滴度在50~100 kU/L,并应监测病毒变异的风险。新型核苷类抗病毒药物阿德福韦对变异病毒株有很好的治疗作用,阿德福韦和拉咪呋啉联合应用可使复发风险进一步降低^[2]。尽管如此,肝移植术后乙肝复发的防治仍是一个有待进一步认识的过程。乙肝疫苗接种或通过供体肝脏进行免疫继承性转移等建立主动免疫较被动免疫方法更优化,因而更具有前景,但其效果评价及接种时机目前尚缺乏大样本的临床经验。

2 严格肝癌患者行肝移植适应证

肝癌患者由于缺乏有效防治复发的手段,而肿瘤复发是目前影响肝移植受者远期生存率的最重要原因之一。与良性肝病相比较,肿瘤患者肝移植围手术期的生存率较高,从手术后6个月开始显现生存率降低,随术后时间延长生存率降低趋势更加明显。在与肿瘤复发的相关因素中,最重要的是受者病情是否符合米兰(MILAN)标准,执行MILAN标准大大改善了肝癌患者肝移植远期预后,也提高了供体资源配置的合理性。符合MILAN标准的受者5年生存率可高达60%以上,而不符合MILAN标准者5年生存率低于50%^[3]。但是由于以CT为基础的临床评价与病理学评价存在实际差异,临床上仍难以完全避免对病理学已超出MILAN标准者实施肝脏移植。目前国际上虽未对MILAN标准的病理学特点做出明确规定,但笔者所在移植中心对125例符合MILAN标准的全肝标本病理检查显示,肿瘤组织高中分化比率为86.2%,微血管侵犯比率为25.2%,提示了MILAN标准有较佳的病理学背景。肝癌复发主要由于微转移灶血行播散,因此手

作者单位:300192 天津市第一中心医院东方器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁省人,教授,硕士生导师,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,中华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。

术中谨慎处理出肝血流和术后个体化的免疫抑制剂治疗以及辅助化疗都对提高远期生存率有益。值得指出,任何标准都不是绝对不变的,不符合 MILAN 标准,甚至存在肝外转移的肝移植受者长期带瘤生存的病例屡见报道,这些信息提示我们应努力去探究其潜在的客观规律,暂不能将它们推广为扩大肝癌肝移植适应证的依据。

3 移植免疫仍是改善肝移植受者预后的中心环节

在器官移植发展的早期阶段,关于移植术后免疫治疗的焦点曾较长时间集中于排斥反应的防治方面,但事实上移植后宿主免疫系统的变化远比我们想象的复杂,在移植术后的任何时期,免疫相关问题都是导致移植植物功能不良和移植植物丧失功能的重要原因之一。首先,急性细胞性排斥反应发生率随移植后时间延长而降低,但理论上可以发生于移植术后各个阶段;而慢性排斥反应的病理改变在术后 6 个月时便可发生,其机制尚不明确,部分慢性排斥可能与急性排斥反应诊治延误有关;曾被认为罕见于肝移植受者的体液免疫介导排斥反应,目前认为它不仅存在,甚至可能作为诱发移植肝脏原发无功的原因。其次,不仅自身免疫性肝脏病变在移植术后可复发,肝移植受者随移植后时间延长,自身抗体检出率也逐渐增加^[4]。有报道显示,移植后 3 年自身抗体检出率超过 50%,移植术后新发自身免疫性肝炎的概念也已被普遍接受。此外,移植植物抗宿主病在概念上虽不难理解,但在临床诊断治疗上仍颇为复杂。即使是同一疾病在不同过程或处于不同的免疫状态下,临床表现多样化,病理学特征也常发生重叠。移植免疫的终极目标是寻求移植术后免疫平衡和免疫耐受,免疫抑制剂“个体化”治疗的理念正逐渐取代传统的“规范化”模式,对此还有许多有待深入探究的领域。

4 影响肝移植远期预后的其他因素

肝移植受者新发肿瘤、新发肝炎等是免疫抑制剂在免疫方面长期慢性不良反应的结果,长期使用免疫抑制剂的消极影响在非免疫方面则突出表现为代谢紊乱。长期应用免疫抑制剂,特别是钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)是导致糖耐量异常和糖尿病、肥胖、高脂血症、高血压、高尿酸血症等的危险因素,致使肝移植受者较普通人群有更高的心脑血管疾病发病、致残和死亡风险。据文献报道,肝移植术后 10 年内高血压和高脂血症的发病率分别为 77% 和 62%,冠心病发病率较普通人群增加约 5%^[5]。因此,针对防范心脑血管事件,指导肝移植受者坚持良好生活方式、控制体重、按时监测血糖和血压,应列为远期随访的重要内容。无论受者术前合并糖尿病、冠心病、高血压,或是移植术后新发病例,均应控制血糖,维持糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 0.065。血压 > 140/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 患者和血脂异常(包括总胆固醇、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白胆固醇异常)者均应接受相应治疗,以规避心脑血管事件的风险。调整免疫抑制剂应用剂量和种类也有助于减少发病风险,通过应用骁悉等免疫抑制剂可达到减少或撤除 CNIs,可使受者高血压及新发糖尿病发病率降低,血脂水平趋于稳定,但其安全性和有效性有待进一步评价。我们的前期研究表明,肝移植术后早期应用低热量营养控制血糖 < 8 mmol/L 有助于减少并发症,且不影响预后^[6]。应用 CNIs 是肝移植术后发生肾功能不全的主要原因之一,肝移植后慢性肾功能不全的累计发病率术后 1 年为 8%,术后 5 年升至 18%。有报道,应用骁悉除了可以达到 CNIs 减量或停用使肾功能得到改善外,还显示出其对肝移植受者肾功能具有独立的保护效应^[7]。

随着器官移植科学的发展,医患对肝移植技术的期望也从对“新生命”的渴望逐渐转向对美好生活质量的长远追求,也只有在影响远期疗效的诸多问题解决以后,才能更充分体现器官移植技术在生命科学中的重要价值和前景。

参考文献:

- 1 沈中阳. 肝脏移植术后乙肝复发的综合防治[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(4): 431-434.
- 2 张雅敏, 朱志军, 郑虹, 等. 阿德福韦在预防肝移植后乙肝复发中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(5): 313-315.
- 3 Onaca N, Davis G L, Goldstein R M, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2007, 13(3): 391-399.
- 4 Salcedo M, Vaquero J, Banares R, et al. Serum autoantibodies after liver transplantation, prevalence and associated immunologic disorders [J]? Hepatology, 2007, 34: 47.
- 5 Neal D A, Tom B D, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant [J]? Transplantation, 2004, 77: 93-99.
- 6 沈中阳, 刘懿禾, 于立新, 等. 肝移植术后早期营养与应激性高血糖的治疗[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 599-602.
- 7 Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr J M, et al. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients [J]. Transplantation, 2003, 76(1): 130-136.