

【文章编号】1007-9424(2009)03-0187-04

ABO 血型不合的肝移植(附 3 例报道)[△]

公伟*, 刘军*, 杨凤辉*, 许世峰*, 周旭*, 于光圣*, 徐延田*, 卢俊*

【摘要】 目的 探讨 ABO 血型不合的肝移植治疗急性肝功能衰竭的疗效。方法 回顾性分析我院急诊状态下开展的 3 例(布加综合征患者 1 例,肝癌患者 1 例,重症乙型肝炎患者 1 例)ABO 血型不合的肝移植患者的临床资料,术后以四联免疫抑制剂抗排斥反应。结果 1 例布加综合征患者术后相继出现肺部感染、脑桥髓鞘溶解症及急性排斥反应,经积极对症处理后缓解,现已存活 14 个月;1 例肝癌患者术后出现不可控制的感染,术后 13 d 因多脏器功能衰竭死亡;1 例重症乙型肝炎患者术后出现急性肾功能衰竭,给予持续肾脏替代疗法,肾功能恢复。结论 ABO 血型不合的肝移植术后并发症多,通过加强围手术期管理和应用有效的免疫抑制方案,可提高 ABO 血型不合肝移植的疗效。在无合适供体的紧急情况下,ABO 血型不合的肝移植可以作为急性肝功能衰竭患者的一个重要选择。

【关键词】 肝移植; 血型不合; 急性肝功能衰竭**【中图分类号】** R657.3 **【文献标识码】** A

ABO-Incompatible Liver Transplantation (Report of 3 Cases) GONG Wei*, LIU Jun*, YANG Feng-hui*, XU Shi-feng*, ZHOU Xu*, YU Guang-sheng*, XU Yan-tian*, LU Jun*. *Department of Organ Transplantation and The Second Hepatobiliary Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China
Corresponding Author: LIU Jun, E-mail: dr_liujun@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of ABO-incompatible liver transplantation on patients with acute hepatic failure. **Methods** A retrospective review was undertaken on the clinical data of 3 cases (1 case of Budd-Chiari syndrome, 1 case of liver cancer and 1 case of severe hepatitis B were included) undergoing ABO-incompatible liver transplantation for acute hepatic failure. The patients were given quadruple immunosuppression after operation. **Results** Postoperative complications including pulmonary infection, central pontine myelolysis and acute rejection was suffered from by the patient of Budd-Chiari syndrome who was then given a positive deal and had survived for more than 14 months. The patient of liver cancer was aggravated by severe infection who died of multiple organ failure on day 13 after operation. The patient with severe hepatitis B was made more severe by acute renal failure whose kidney function was restored with continuous renal replacement therapy. **Conclusion** The outcome of ABO-incompatible liver transplantation can be improved with refined peri-transplant management and better immunosuppressive strategies. ABO-incompatible liver transplantation should be viewed as an important option in patients with acute hepatic failure awaiting an emergency procedure.

【Key words】 Liver transplantation; Blood type incompatibility; Acute hepatic failure**【Foundation item】** The Key Project from Science and Technology Foundation of Shandong Province (No. 2007GG3W202042)

肝移植是治疗急性肝功能衰竭和终末期肝病的最有效手段,在紧急情况下行 ABO 血型不合的肝移植已逐渐被接受。我院 2004 年 12 月至 2008 年

7 月期间开展肝移植 120 例,其中 ABO 血型不合的肝移植 3 例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

3 例患者中男 1 例,女 2 例,年龄 42~57 岁。其中布加综合征患者 1 例,肝癌患者 1 例,重症乙型肝炎患者 1 例。3 例患者术前一般情况极差,Child 分级均为 C 级,分别为供体 AB 型→受体 B 型、供体 AB 型→受体 A 型及供体 A 型→受体 B 型。

【基金项目】 △山东省科技攻关计划项目资助(项目编号: 2007GG3W202042)

【作者单位】 *山东大学附属省立医院器官移植、肝胆外科(济南 250021)

【通讯作者】 刘军, E-mail: dr_liujun@hotmail.com

【作者简介】 公伟(1975 年-),男,山东省蒙阴县人,医学博士,主治医师,主要从事肝胆胰外科和肝脏移植的研究, E-mail: gongwei75@126.com.

1.2 手术情况

供肝均来自脑死亡供体,采用快速原位肝肾联合切取方法,冷缺血时间为 3.2~4.0 h。3 例患者均在非转流状态下行经典原位肝移植,手术时间平均 8.5 h,术中平均出血量为 9 500 ml(7 000~14 500 ml),平均输浓缩红细胞 30 U(26~40 U)、血浆 4 600 ml(4 200~5 000 ml)、血小板 4 U(2~6 U)。术中给予舒莱 20 mg、甲泼尼龙 1 000 mg 免疫诱导治疗,乙肝患者无肝期肌肉注射乙肝免疫球蛋白 2 000 U 预防乙肝复发。

1.3 术后治疗

术后应用舒莱、FK506、骁悉(MMF)以及激素抗排斥治疗:术后第 4 天再应用舒莱 1 个剂量(20 mg);FK506 术后 1 个月内血药浓度维持在 10~15 ng/ml,3 个月内维持在 10~12 ng/ml;MMF 的常规用量为 0.5 g,2 次/d,术后 3 个月停用;甲泼尼龙术后 1 d 给予 500 mg,后逐渐减量至 40 mg,改用强的松 20 mg/d。免疫抑制剂术后 3 个月改为两联用药,直至单药。术后根据经验或药敏结果抗细菌及真菌治疗。乙肝患者术后应用拉米夫定和乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发。

2 结果

2.1 术后恢复情况

3 例患者手术均获成功,术后供肝迅速发挥功能,胆红素逐渐下降,但布加综合征患者术后 10 d 胆红素降至 70~100 $\mu\text{mol/L}$ 左右,至术后 70 d 才恢复至正常水平,同时转氨酶恢复正常时间延迟。除肝癌患者术后 13 d 死于多脏器功能衰竭外,重症乙型肝炎患者和布加综合征患者目前已恢复正常生活,分别健康存活 7 个月及 14 个月。

2.2 术后并发症发生情况

①感染:肝癌患者术后出现肺部感染,经抗感染治疗无效,最终死于多脏器功能衰竭。布加综合征患者术后 3 d 出现肺部感染,血培养检出多种细菌,痰培养检查到白色念珠菌,换用敏感抗生素,并给予氟康唑及伏立康唑,感染控制,体温正常。②急性排斥反应:布加综合征患者术后 19 d 出现胆红素明显升高,天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高,考虑急性排斥反应(未行病理检查),给予甲泼尼龙 500 mg 冲击 4 d 并逐渐减量,肝功能逐渐恢复正常。③急性肾功能衰竭:重症乙型肝炎患者术后 1 d 出现急性肾功能衰竭,给予持续肾脏替代疗法,14 d 后肾功能恢复正常。④脑桥髓鞘溶解症:布加

综合征患者术后 13 d 出现四肢瘫痪,不能言语,经颅脑 MR 检查证实为脑桥髓鞘溶解症,应用激素、营养脑细胞药物及 B 族维生素,1 周后四肢出现自主活动,半个月后语言功能恢复。

3 讨论

急性肝功能衰竭病情进展极为迅速,短期内出现胆红素明显升高,凝血酶原时间显著延长,很快出现肝性脑病,并引发多脏器功能衰竭,内科治疗往往无效,患者短时间内死亡,肝移植是治疗该病的最有效方法。但是由于目前我国供肝来源匮乏,很多患者不能及时得到血型相合或相符的供肝,往往在等待中死亡。肝脏作为免疫特惠器官,动物实验和临床资料^[1]都表明,肝脏对抗体介导的排斥反应有较好的耐受性,极少发生超急性排斥反应,使 ABO 血型不合的肝移植成为可能。急性肝功能衰竭患者施行急诊 ABO 血型不合的肝移植,部分患者可长期存活,其他患者亦可争取到合适的供肝进行再次肝移植的机会,从而为急性肝功能衰竭的患者提供了一个选择。

人类 ABO 抗原不仅存在红细胞表面,也存在于移植肝脏的血管内皮、胆管上皮和肝窦内皮细胞表面,当血型不符的供肝植入患者体内后,受体体内作为天然抗体的 A、B 凝集素,可引起抗体介导的排斥反应,也可引起内皮损伤,导致血管和胆管损害。因此,ABO 血型不合的肝移植术后出现抗体介导的排斥反应、急性细胞性排斥反应、肝叶坏死、血管和胆道并发症的发生率^[2~5]。本组布加综合征患者术后 10 d 胆红素降至 70~100 $\mu\text{mol/L}$ 左右,至术后 70 d 才恢复正常水平,同时转氨酶恢复正常时间延迟,可能与抗体介导的胆管及血管损害有关。

本组 2 例患者术后出现感染,特别是肺部感染,其中 1 例患者死于感染导致的多脏器功能衰竭,考虑其主要原因包括:本组 ABO 血型不合的肝移植均在急诊状况下进行,术前患者全身营养状况差,严重肝功能不良导致抵抗力下降而易患感染;术中长时间保留气管插管,术后长期不能脱离呼吸机加重肺部感染;术后大剂量、多种免疫抑制剂的应用增加感染机会;长期应用广谱高效抗生素导致耐药菌产生和真菌感染增加;围手术期胸、腹腔穿刺等有创性操作增加感染机会。因此,积极早期预防,并根据药敏结果选用有效抗生素及抗真菌药物治疗是改善预后的关键。

早期有报道^[6] ABO 血型不符的肝移植术后移

植物的 1 年存活率为 26%~60%，患者 1 年生存率为 45%~80%，5 年生存率低于 20%，均普遍低于血型相符的肝移植。最近有报道^[7~12] ABO 血型不合肝移植的预后较前大大提高，患者 5 年生存率可达 60% 以上，这可能与围手术期处理水平的提高和更合理的免疫抑制方案应用有关。Toso 等^[13] 研究了 14 例 ABO 血型不合的肝移植，术后应用四联免疫抑制剂，发现移植物的存活率及患者生存率与同期开展的血型相同及血型相符肝移植患者相比，无明显差异；移植物 1 年及 5 年存活率分别达 64%、56%，患者 1 年及 5 年生存率分别达 86%、77%；并且发现受体为 O 型，特别是供体为 A₂ 型时，患者的生存率更高。考虑原因有以下两点^[14]：O 型血受体主要产生 IgG 抗体，非 O 型血主要产生 IgM 抗体，抗体介导的排斥反应主要与受体产生针对供肝的 IgM 抗体有关；加之 A₂ 亚型的供体仅表达少量 A 抗原，因此，ABO 血型不合肝移植中，使用 A₂ 亚型供肝的 O 型受体更易获得良好的效果。

对于 ABO 血型不合肝移植术后的免疫抑制方案，目前公认的是在常规三联免疫抑制剂 (FK506/环孢素 A+骁悉+激素) 的基础上，加大激素用量或联合应用 IL-2 单克隆抗体 (舒莱或赛尼哌) 或抗胸腺免疫球蛋白^[15,16]。本组患者术中给予舒莱 20 mg、甲泼尼龙 1 000 mg 免疫诱导治疗，术后第 4 天再应用舒莱 1 个剂量 (20 mg)，并口服 FK506、骁悉和激素四联免疫抑制药物，治疗效果明显，未发生超急性排斥反应。虽然 1 例患者术后 19 d 发生急性排斥反应，但激素冲击治疗有效，考虑可能与联合应用 IL-2 单克隆抗体有关。对于激素耐药的排斥反应，可用 OKT3 单克隆抗体抗排斥。

除了加大免疫抑制剂的用量，目前的研究^[17~20] 表明，另外有多种方法可有效减少移植术后排斥反应的发生，改善患者的预后。有研究^[21,22] 表明，抗体滴度与排斥反应的发生有一定相关性，应用血浆置换或免疫吸附方法，术前减少抗体滴度和维持术后最初几周低水平滴度可有效预防血型不合肝移植出现排斥反应。一般认为，肝移植术后 2 周内血细胞凝集素水平在 1:8 以下能减少移植物失活的风险。本组有 1 例患者术前曾行 5 次人工肝治疗，因未作滴度测定，二者之间是否存在因果关系尚不得而知。对于术后使用血浆置换、抗体滴度仍然升高的情况，应用免疫吸附仍可获得良好的疗效^[10]。有报道^[7,23] 脾切除可减少术后抗体介导的排斥反应的发生；但脾切除术中可增加出血的风险，术后增加

感染的发生率，因此脾切除不应作为术后预防排斥反应发生的常规方法。门静脉和肝动脉进行器官内灌注治疗可减轻抗体介导的排斥反应，改善局部微循环，使移植物得以长期存活。Kozaki 等^[21] 在应用常规免疫抑制剂的基础上，移植术后肝动脉内插管，持续灌注甲基泼尼松龙、前列腺素 E₁ 3 周，并在术前使用美罗华替代脾切除清除 B 细胞，使移植术后患者 1 年生存率达到 85.7%。

虽然 ABO 血型不合的肝移植围手术期并发症多，但是通过清除受体血中的凝集素，减弱受体的免疫应答；加强围手术期的管理，减少移植术后并发症的发生；应用强有力及个体化的免疫抑制方案，抑制排斥反应的发生，可以有效提高 ABO 血型不合肝移植的疗效，从而使急性肝功能衰竭患者移植术后获得良好的生存质量。因此，在无合适供体的紧急情况下，为挽救患者生命，征得家属同意后，ABO 血型不合的肝移植可以作为急性肝功能衰竭患者的一个重要选择。

参 考 文 献

- 1 Gordon RD, Fung JJ, Iwatsuki S, *et al.* Immunological factors influencing liver graft survival [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 1988; 17(1):53
- 2 Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, *et al.* Liver transplantation across ABO blood group barriers [J]. *Lancet*, 1990; 336(8714):519
- 3 Reding R, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, *et al.* ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1992; 174(1):59
- 4 Farges O, Kalil AN, Samuel D, *et al.* The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation; a life-saving procedure in highly selected patients [J]. *Transplantation*, 1995; 59(8):1124
- 5 Wu A, Bühler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation; current status [J]. *Transpl Int*, 2003; 16(5):291
- 6 Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation [J]. *Transfus Med*, 2001; 11(4):325
- 7 Egawa H, Oike F, Bühler L, *et al.* Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004; 77(3):403
- 8 Takahashi K, Saito K, Takahara S, *et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan [J]. *Am J Transplant*, 2004; 4(7):1089
- 9 Sugawara Y, Makuuchi M. Adult liver transplantation using live ABO-incompatible grafts in Western countries [J]. *Liver Transpl*, 2006; 12(9):1324
- 10 Boberg KM, Foss A, Midtvedt K, *et al.* ABO-incompatible de-

ceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody [J]. Clin Transplant, 2006; 20(2):265

11 Koukoutsis I, Bellagamba R, Tamijmarane A, et al. Outcomes after identical and compatible orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure; a single center experience in UK [J]. Transpl Int, 2007; 20(8):659

12 Mahendran AO, Veitch PS. Paired exchange programmes can expand the live kidney donor pool [J]. Br J Surg, 2007; 94(6):657

13 Toso C, Al-Qahtani M, Alsaif FA, et al. ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients [J]. Transpl Int, 2007; 20(8):675

14 Skogsberg U, Breimer ME, Friman S, et al. Adult ABO-incompatible liver transplantation, using A and B donors [J]. Xenotransplantation, 2006; 13(2):154

15 Whiting JF, Fecteau A, Martin J, et al. Use of low-dose OKT3 as induction therapy in liver transplantation [J]. Transplantation, 1998; 65(4):577

16 Hashimoto T, Kondo S, Suzuki T, et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2000; 32(7):2104

17 Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation [J]. Liver Transpl, 2003; 9(1):22

18 Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange [J]. Transplant Proc, 2005; 37(2):1205

19 李军, 窦科峰, 朱靛, 等. 人肝移植术后移植肝脏热休克蛋白 70 的表达及意义 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008; 15(6):426

20 朱新锋, 陈刚, 张文夺, 等. 肝移植术后应用胸腺肽 $\alpha 1$ 对急性排斥反应的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008; 15(6):430

21 Kozaki K, Egawa H, Kasahara M, et al. Therapeutic strategy and the role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation [J]. Ther Apher Dial, 2005; 9(4):285

22 Kozaki K, Egawa H, Ueda M, et al. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience [J]. Ther Apher Dial, 2006; 10(5):441

23 叶启发, 余兴国, 明英姿, 等. 脾切除对肝移植预后影响的回顾性探讨 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008; 15(3):159
(2008-11-10 收稿, 2008-12-21 修回)
(本文编辑 蒲素清)

消息

2009' 国际普通外科论坛暨第十五届 全国普外基础与临床进展学术交流大会征文通知

《中国普外基础与临床杂志》编辑委员会和《中华医学杂志》编辑委员会将于 2009 年 6 月 12~14 日在成都共同举办“2009' 国际普通外科论坛暨第十五届全国普外基础与临床进展学术交流大会(2009' International Surgical Forum and 15th National Symposium of General Surgery)”, 参会者将被授予国家级 I 类继续医学教育学分。凡经大会组委会专家评审录用的论文将择优在本刊发表。现将会议征文内容及有关事项通知如下:

一、征文内容: ①有关外科基本问题以及普外领域的基础与实验研究和临床研究; ②普外科领域内的新技术、新进展及疾病诊治经验的临床总结; ③有关普外手术技术的改进。

二、征文要求: ①应征文稿必须是尚未在全国性学术会议上交流和尚未在国内、外正式刊物上发表过的论文。②征文为 4 000 字以内全文及 800 字摘要各 1 份, 摘要撰写要求为结构式摘要, 包括: a. 目的和缘起; b. 研究、观察对象与方法; c. 主要结果或临床发现; d. 结论及意义。来稿请务必按上述征文要求撰写, 凡不符合要求者, 大会将不予采用。③请注明作者单位、地址及邮编。

三、征文截止日期: 2009 年 5 月 20 日。征文请以 Word 文档的电子版形式通过 2009cdhy@163.com 邮箱发送给《中国普外基础与临床杂志》编辑部 崔新中收, 邮件主题必须注明“成都会议征文”字样。征文恕不退稿, 请自留底稿。

本次大会的主题有: 肝癌诊治进展; 肝移植; 胰腺外科进展; 胆道外科进展; 胃肠外科进展; 甲状腺、乳腺外科进展; 血管外科进展; 微创外科进展; 外科营养。

欢迎广大普外科同仁踊跃投稿、踊跃参会。

《中国普外基础与临床杂志》编辑委员会