

中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范 (2019版)

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 肝脏虽为“免疫特惠器官”，肝移植术后急性排斥反应发生率及严重程度明显低于其他器官移植，但术后排斥反应仍较为常见，规范的免疫抑制治疗是保证移植效果的关键。为进一步规范肝移植术后免疫抑制治疗及排斥反应诊疗，中华医学会器官移植学分会组织肝移植专家，总结国内外相关研究最新进展，并结合国际指南和临床实践，针对肝移植术后免疫抑制剂应用原则、常用方案及各类型排斥反应的诊断与治疗，制订《中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范（2019版）》。

【关键词】 肝移植；免疫抑制治疗；移植免疫；排斥反应

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 01-0002-08

Diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition)

Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Tao Kaishan, Email: taokaishan0686@163.com

【Abstract】 The liver is an "immune-privileged organ". The incidence and severity of acute rejection after liver transplantation are significantly lower than those after the transplantation of other organs. However, postoperative rejection is still relatively common, and standardized immunosuppressive therapy is the key to guarantee the efficacy of transplantation. To further standardize the immunosuppressive therapy and diagnosis and treatment of rejection after liver transplantation, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized liver transplant experts to summarize the latest research progress at home and abroad, integrate international guidelines and clinical practice and formulate the "Diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition)" based upon the application principle and common regime of immunosuppressant, as well as diagnosis and treatment of various types of rejection after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Immunosuppressive therapy; Transplantation immunity; Rejection

1 肝移植术后免疫抑制剂应用原则

目前，肝移植术后免疫抑制治疗尚无统一标准，各移植中心都有自己的经验与方案。免疫抑制剂种类繁多，其不良反应是影响肝移植受者长期生存的危险因素之一^[1]。肝移植医师应全面掌握各类免疫抑制剂

的药理特点及不良反应，正确有效地评估受者免疫状态并结合其自身状况，根据免疫抑制剂应用原则有针对性地制订免疫抑制方案^[2]。

免疫抑制个体化治疗是目前肝移植术后综合治疗的难点和努力方向。免疫抑制治疗已从仅着眼于预防和治理移植术后排斥反应，逐步向追求受者和移植

物长期存活、药物不良反应最小化以及改善受者生存质量的同时降低经济负担等方向发展。肝移植术后免疫抑制剂基本应用原则是在有效预防排斥反应的前提下,达到药物剂量及药物不良反应最小化,实现个体化给药。

1.1 联合用药原则

一般利用免疫抑制剂之间的协同作用,增强免疫抑制效果,同时减少单药剂量,降低其不良反应。

1.2 精准用药原则

由于个体间存在药物代谢动力学差异,某些药物(如环孢素、他克莫司等)需要通过监测血药浓度来调整剂量。

1.3 最低剂量原则

肝移植术后早期易发生排斥反应,免疫抑制剂用量较大。通过监测肝功能、血药浓度等,在有效预防排斥反应的前提下,维持期酌情减量,最终达到剂量最小化,避免免疫抑制过度,减少因免疫功能降低所致感染和肿瘤等并发症的发生。

1.4 个体化用药原则

根据不同受者的基础疾病和合并症,或同一受者术后不同时段以及用药顺应性和不良反应调整免疫抑制剂种类和剂量^[5]。在保证治疗作用的同时,兼顾减轻受者经济负担。

2 肝移植术后常用免疫抑制剂

肝移植术后免疫抑制剂的发展提高了受者和移植物存活率,但长期用药存在较多不良反应,如钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)存在肾毒性。巴利昔单抗和其他淋巴细胞消耗因子,在免疫诱导治疗方案中已显示出其优越性。随着糖皮质激素减量或撤除方案的应用,肝移植术后免疫抑制治疗的研究方向是充分利用现有药物,在减少排斥反应和避免不良反应之间取得平衡,同时探索新型药物。

2.1 CNI

大多数肝移植中心主要采用以 CNI 为基础的联合免疫抑制治疗。CNI 主要包括环孢素和他克莫司,为细胞因子合成抑制剂,主要作用是阻断免疫活性细胞的 IL-2 效应环节,干扰淋巴细胞活化。CNI 生物利用度个体差异大,治疗窗窄^[4]。有受者 CNI 血药浓度不高却发生中毒反应,也有受者血药浓度在治疗范围内却发生排斥反应;即使同一受者,在术后不同时间,维持相同的血药浓度也可能产生不同的结果。因

此,必须通过定期监测 CNI 血药浓度调整剂量,发挥药物的最大作用,同时将不良反应降到最低。

2.1.1 环孢素 环孢素是由 11 个氨基酸组成的环状多肽,属强效免疫抑制剂。环孢素主要依靠胆汁排泄,肝功能障碍、胆汁淤积症或严重胃肠功能障碍都会影响环孢素的吸收和代谢。联合用药时,环孢素初始剂量为 $6\sim 8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2 次口服,此后根据血药浓度调整剂量。

环孢素血药浓度测定一般以谷值为参考值,术后 1 个月内维持在 200 ng/mL 左右,1~6 个月内为 150 ng/mL 左右,6~12 个月内 $100\sim 150\text{ ng/mL}$,此后根据具体情况低浓度维持。

环孢素不良反应主要为肾毒性和高血压,此外还有肝毒性、神经毒性、高胆固醇血症、高尿酸血症、高钾血症、震颤、牙龈增生、糖尿病和多毛症等。

2.1.2 他克莫司 他克莫司作用机制与环孢素相似,但其抑制 T 细胞活性的能力为环孢素的数十倍至数百倍,对已发生的排斥反应抑制作用优于环孢素。此外,应用以环孢素为基础的免疫抑制方案,不可逆的慢性排斥反应问题相对较多,而他克莫司可减少肝移植受者慢性排斥反应的发生。他克莫司主要经肝脏代谢,肝功能不全者有相对较长的半衰期和较低的清除率,需调整剂量并严密监测血药浓度。联合用药时,剂量一般为 $0.05\sim 0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2 次口服。进食中等程度的脂肪餐后服药可导致他克莫司口服生物利用度下降,为达到最大口服吸收率,须空腹或餐前 1 h、餐后 2~3 h 服用。儿童受者通常需给予成人推荐剂量的 1.5~2.0 倍才能达到与成人相同的血药浓度,剂量一般为 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

他克莫司血药浓度测定一般以谷值为参考值,术后 3 个月内为 $8\sim 12\text{ ng/mL}$,3~6 个月内为 $7\sim 10\text{ ng/mL}$,6~12 个月内 $6\sim 8\text{ ng/mL}$,12 个月以后维持在 5 ng/mL 左右。

他克莫司主要不良反应为肾毒性、神经毒性和糖尿病,其他不良反应包括震颤、细菌感染、CMV 感染和消化道反应等^[5]。

2.2 霉酚酸酯

霉酚酸酯和霉酚酸钠,口服吸收迅速,在肝脏内水解为具有免疫抑制活性的代谢产物霉酚酸,抑制鸟嘌呤合成,选择性阻断 T 细胞和 B 细胞增殖。霉酚酸酯一般不单独使用,目前主要用于降低 CNI 用量,或使用其他免疫抑制剂(CNI 或哺乳动物雷帕霉素靶

蛋白抑制剂)出现急性排斥反应的联合及补救免疫抑制治疗。联合用药时,常规剂量 0.50~0.75 g/次,2次/d。

霉酚酸酯无明显肝肾毒性^[6]。不良反应主要为:(1)胃肠道反应,包括腹泻、恶心、呕吐和腹胀等,其发生率及程度与药物剂量呈正相关;(2)骨髓抑制:多为白细胞计数减少,严重时会出现血小板和/或红细胞计数减少,骨髓抑制是肝移植术后严重并发症,需注意监测。

2.3 雷帕霉素(西罗莫司)

雷帕霉素是一种大环内酯类免疫抑制剂,通过阻断 T 细胞活化的后期反应(增殖)抑制细胞从 G1 期进入 S 期,阻断 IL-2 与其受体结合,使 Tc、Td 细胞无法成为具有免疫应答作用的致敏性 T 细胞^[7]。推荐雷帕霉素与环孢素和糖皮质激素联用,每天口服 1 次,应维持用药时间、方法和剂量的一致性。环孢素与雷帕霉素存在药物相互作用,建议服用环孢素 4 h 后再服用雷帕霉素。

雷帕霉素主要在肝内代谢,很少经肾脏排泄,因此合并肾功能不全的受者无需调整剂量。但肝功能不全的受者需调整剂量,建议维持剂量减少约 1/3。联合用药时,首次应服用负荷量,即维持剂量的 3 倍;建议负荷量为 6 mg/d,维持量为 2 mg/d。成人受者应用常规剂量时一般无需监测血药浓度,儿童受者、肝功能受损及联合用药环孢素剂量显著减少或停用者,需监测雷帕霉素血药浓度。

雷帕霉素不良反应主要为高血脂和骨髓抑制。由于其肾毒性和神经毒性低,与其他免疫抑制剂联用可产生协同作用,同时起到提高疗效和相互减少不良反应的目的。此外,因雷帕霉素表现出较强的抗增殖作用,其抗肿瘤作用令人关注^[8]。

2.4 糖皮质激素

糖皮质激素主要包括甲泼尼龙和泼尼松,具有特异性和非特异性免疫抑制作用,是术后免疫抑制方案及抗排斥反应治疗方案的重要组成部分。其主要作用为溶解免疫活性细胞,阻断细胞分化,是最早被应用于免疫抑制治疗的药物之一。作为非特异性抗炎药物,在急性排斥反应治疗中可作为一线用药。

在维持免疫抑制治疗阶段,长期应用糖皮质激素可能增加感染尤其是病毒性肝炎(乙型肝炎和丙型肝炎)复发和再感染,同时增加肿瘤复发率,引起和加重糖尿病、高血压、高血脂、骨质疏松和消化性溃疡等不良反应。因此,在保证排斥反应发生率不升高的

前提下,各移植中心术后免疫抑制方案调整已逐渐出现糖皮质激素减量或早期撤除的趋势,通常可在肝移植术后 3 个月内撤除。

糖皮质激素常规用法为晨起服药,术后起始剂量 30 mg/d,之后根据病情以 5 mg/d 速度递减,直至 5~10 mg/d 维持。服药期间注意监测血压、血脂和血糖,建议每年进行 1 次眼底检查及骨密度测定。

2.5 免疫诱导药物

主要为抗淋巴细胞免疫球蛋白制剂,包括多克隆抗体和单克隆抗体:抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、抗 CD3 单克隆抗体、抗 CD25 单克隆抗体(巴利昔单抗和达利珠单抗)和抗 CD52 单克隆抗体(阿仑单抗)等。ALG 和 ATG 主要用于糖皮质激素治疗无效的急性排斥反应冲击治疗。临床常用的抗体制剂为巴利昔单抗,是一种鼠/人嵌合的单克隆抗体,通过阻断 T 细胞与 IL-2 结合,继而阻断辅助性 T 细胞 1 增殖信号的传导而发挥作用。抗体制剂主要用于围手术期免疫诱导治疗,可以延迟和减少术后早期 CNI 的使用并实现无糖皮质激素免疫抑制方案,有利于保护肾功能和避免糖皮质激素不良反应;也可用于治疗急性排斥反应。在目前的临床研究中,抗体制剂通常需与其他免疫抑制剂联用。常见的不良反应有血压波动、外周性水肿和胃肠道反应等。

3 常用免疫抑制方案

肝脏是“免疫特惠器官”,肝移植术后急性排斥反应的发生率低于肾、小肠等其他器官,受者需要的免疫抑制剂剂量也相对较低。而且,肝移植术后早期大多数急性排斥反应是可逆的,及时调整或更换免疫抑制剂后,急性排斥反应会逐渐得到控制、逆转,很少造成肝纤维化或移植肝失功。

目前,各移植中心一般采用以 CNI 为基础的免疫抑制方案,联合霉酚酸酯等抗增殖类药物和/或糖皮质激素^[9]。常用的三联免疫抑制方案为 CNI+霉酚酸酯+糖皮质激素,常用的二联免疫抑制方案为 CNI+霉酚酸酯/糖皮质激素。

针对肝癌肝移植、肾功能受损、再次肝移植以及可能存在高致敏和高危因素的受者,采取调整用药、联合用药、减少剂量以及制订个体化治疗方案等策略尤为重要。

3.1 肝癌肝移植术后免疫抑制方案

目前,各移植中心严格掌握肝癌肝移植适应证,受者术后长期生存率明显提高。影响肝癌肝移植受者术后长期存活的重要因素是肝癌复发,除肝癌细胞本身的生物学特性以外,肝移植术后长期免疫抑制治疗也是导致肝癌复发的可能原因。由于术后使用免疫抑制剂导致机体免疫力下降,对肝癌细胞的监视和抑制作用减弱,甚至造成对肝癌细胞“免疫耐受”,最终可能导致肝癌复发。在预防排斥反应发生的同时,如何降低免疫抑制剂剂量或调整免疫抑制剂种类,是提高肝癌肝移植受者存活率需要解决的重要问题。

随着对肝癌肝移植术后复发机制研究的深入,调整基础免疫抑制方案的策略包括:降低 CNI 剂量、西罗莫司替代治疗、早期糖皮质激素撤除以及单克隆抗体完全替代的无糖皮质激素方案等。部分受者使用术后无糖皮质激素方案:巴利昔单抗(术前 20 mg)+甲泼尼龙(术中 5 mg/kg)诱导后,术后给予低剂量他克莫司维持,并在术后第 4 天给予第 2 剂巴利昔单抗。

3.2 肾功能损伤受者的免疫抑制方案

肝移植术后发生肾功能损伤的机制复杂,术前、术中及术后多个环节都可能导致肾功能损伤。长期应用 CNI 的肾毒性作用可加剧肾功能损伤,甚至影响受者长期生存及生存质量。对此类受者应撤除或使用最小剂量 CNI 维持,加用霉酚酸酯等其他免疫抑制剂以减少 CNI 对肾功能的影响。如果肾功能损伤继续进展,则需要将 CNI 转换为西罗莫司,建议西罗莫司达到稳定治疗剂量后再完全停用 CNI。

3.3 再次肝移植术后免疫抑制方案

再次肝移植受者相对较少,免疫抑制方案的经验也相对较少。鉴于再次肝移植受者术前已长期应用多种免疫抑制剂,不可能采用统一的免疫抑制方案,应选择恰当的药物组合,维持适度的免疫抑制状态。借鉴天津市第一中心医院器官移植中心的经验,再次肝移植受者术后常用免疫抑制方案为:(1)他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松三联免疫抑制方案;(2)抗 IL-2 受体抗体+他克莫司+霉酚酸酯+甲泼尼龙四联免疫抑制方案。如发生急性排斥反应,可加大他克莫司用量或使用甲泼尼龙冲击治疗。

3.4 合并感染受者的免疫抑制方案

肝移植术后因长期服用免疫抑制剂,受者免疫功能相对低下,并发感染的风险较大。对于发生感染的

受者,应准确评估其免疫功能,加强免疫抑制剂血药浓度监测,及时调整剂量,改联合用药为单一用药。根据受者免疫状态和病原微生物监测情况,调整 CNI 或西罗莫司剂量,感染严重时可考虑暂时撤除免疫抑制剂,并酌情使用免疫增强药物。

3.5 其他特殊受者的免疫抑制方案

他克莫司具有抑制胰岛素分泌、升高血糖的不良反应,合并糖尿病或术前血糖正常、术后短期内血糖升高必须依靠胰岛素治疗的肝移植受者,可减少他克莫司用量或更换为环孢素或西罗莫司^[10]。

环孢素具有引起受者血压增高的不良反应,且与剂量密切相关。对于合并高血压或术后应用环孢素出现血压增高的受者,需口服降压药物,或联用霉酚酸酯以减少环孢素剂量,或更换为他克莫司。

CNI 具有一定的神经毒性,他克莫司神经毒性作用较环孢素强,可能导致肝移植受者四肢麻木、头痛,甚至出现精神症状。在保证免疫抑制疗效的前提下,可联用霉酚酸酯以减少他克莫司剂量,从而减轻其神经毒性。

骨髓抑制是霉酚酸酯的主要不良反应之一,使用时应注意监测白细胞和血小板情况;当中性粒细胞较少时,应考虑减量或停药。应用西罗莫司时,同样需要监测骨髓抑制情况,及时做出相应处理。

高脂血症是西罗莫司的主要不良反应之一。合并高脂血症的受者在使用该药物时,应重视监测血脂、加强锻炼以及调整饮食结构,并酌情加用降脂药物。血脂控制不佳时,应避免使用西罗莫司,可采用他克莫司联合霉酚酸酯进行免疫抑制治疗。

肝移植术后免疫抑制方案的制订,一方面依赖于不良反应发生率更低的新型免疫抑制剂不断研发,另一方面则需要更为精确的基因组学、遗传药理学及药物代谢动力学等方法监测移植肝损伤,寻找准确评估免疫抑制剂效用和不良反应的特异性免疫监测方法。最终实现免疫抑制剂的逐步减量或撤除,避免其不良反应,提高受者长期生存率。

4 肝移植术后排斥反应的诊断和处理

排斥反应是器官移植术后不可避免的病理生理过程,是导致移植失败的主要原因,其机制复杂,涉及众多的分子和信号通路。同种异体肝移植术后排斥反应仍较为常见,大多数受者术后可能发生 1 次或多次排斥反应,并导致 5%~10% 的移植肝失功^[11]。

按照排斥反应发生的时间和组织病理学特征，肝移植术后排斥反应分为超急性排斥反应、急性排斥反应、慢性排斥反应和移植体抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）。

4.1 超急性排斥反应

4.1.1 病因 超急性排斥反应是由于受者体内预存针对供者抗原的抗体，该抗体与供者抗原结合后激活补体继而诱导体液免疫反应，在移植肝开放血流后数分钟至数小时内发生，使移植肝迅速失去功能。临床上同种异体肝移植超急性排斥反应发生极为罕见，主要见于 ABO 血型不相合肝移植。

4.1.2 临床表现与诊断 移植肝开放血流后数分钟至数小时内出现严重肝功能异常、凝血功能障碍、难以纠正的酸中毒、意识障碍及门静脉血栓形成、肝动脉栓塞等。移植肝迅速肿胀，质地变硬，表面颜色变黑。组织病理学表现为大片肝组织出血坏死、坏死性脉管炎、广泛微血栓形成和中性粒细胞浸润，但病灶内缺乏淋巴细胞浸润，且胆道系统并未受累。因超急性排斥反应症状特殊，根据临床表现即可明确诊断。

4.1.3 预防与治疗 超急性排斥反应预后十分凶险，重在预防。避免使用 ABO 血型不相合供肝，是预防其发生的有效方法，供、受者血型要符合交叉配血主侧相合的原则。超急性排斥反应一旦发生，则导致移植失败，急诊再次肝移植是唯一有效治疗手段。此外，血浆置换可清除受者循环中预存的抗体，对于预防超急性排斥反应有一定作用。

4.2 急性排斥反应

急性排斥反应是最常见的一类排斥反应，一般发生于移植术后 5~7 d。各移植中心报道的肝移植术后急性排斥反应发生率数据有较大差异^[12]。移植后连续行移植肝活检可发现部分存在病理形态学改变而无临床体征和肝功能异常的“生物学排斥反应”，与伴有临床体征及肝功能异常的“临床排斥反应”有所区别^[13]。定期行移植肝活检可发现移植后 1 周时急性排斥反应发生率高达 80%，而具有异常临床表现的急性排斥反应发生率为 20%~50%。只有及时发现急性排斥反应，才有可能将其对移植肝的损害降到最低程度。因此，如何及时有效地诊断肝移植术后急性排斥反应是临床亟待解决的问题。

4.2.1 危险因素 常见危险因素包括：严重的缺血再灌注损伤，受者免疫反应较强，HLA-DR 错配，ABO 血型不相合等。

4.2.2 临床表现与诊断 急性排斥反应发生的高峰期是术后 1 周左右，典型表现为：发热、烦躁，移植肝肿大和肝区局部压痛，出现黄疸或进行性加重，留置 T 管的受者胆汁分泌量突然减少、胆汁稀薄且颜色变淡。实验室检查可发现血清胆红素和转氨酶持续升高、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶（ γ -glutamyltransferase, γ -GT）升高以及凝血酶原时间延长等。但上述表现并不是急性排斥反应所特有的，病理检查结果仍是诊断急性排斥反应的金标准^[14]。急性排斥反应最具特征性的组织病理学改变为汇管区炎性细胞浸润、内皮炎和胆管损伤“三联征”：（1）汇管区炎性细胞浸润，以大量淋巴细胞为主，以及不等量中性粒细胞和嗜酸粒细胞；（2）门静脉和（或）中央静脉内皮细胞下淋巴细胞浸润；（3）胆管损伤，胆管上皮内炎性细胞浸润，使胆管上皮细胞变性、凋亡。其中，内皮炎是最重要的诊断特征，严重排斥反应可累及肝细胞和肝小叶，出现局灶坏死，甚至中央静脉周围肝细胞坏死^[15]。临床上依据 2003 年颁布的 Banff 分级标准评分诊断急性排斥反应，“三联征”的 3 个指标各占 3 分，分别根据轻、中、重程度打分后累计相加；0~2 分为无排斥反应，3 分为交界性或可疑排斥反应，4~5 分为轻度排斥反应，6~7 分为中度排斥反应，8~9 分为重度排斥反应。其中，轻度急性排斥反应最为多见，占全部急性排斥反应的 80% 左右。

临床上轻度急性排斥反应与免疫抑制剂中毒、供肝保存过程中缺血再灌注损伤常难以区分，有时移植肝穿刺活检也无法确诊，此时需进行诊断性治疗；即提高他克莫司或环孢素剂量，随后每日监测肝功能指标和血药浓度。随着血药浓度升高，肝功能指标在 2~3 d 后开始好转，则提示轻度急性排斥反应，无明显变化甚至恶化则提示移植肝损伤较重或免疫抑制剂过量的可能性较大。

4.2.3 预防与治疗 联合用药已成为肝移植术后免疫抑制治疗的标准模式，三联用药为最常见的预防排斥反应方案，目前国内三联免疫抑制方案以环孢素/他克莫司+霉酚酸酯+糖皮质激素为主。四联用药主要用于排斥反应的治疗，方案为他克莫司/环孢素+抗体抑制剂+硫唑嘌呤+糖皮质激素。

对于亚临床型和轻度急性排斥反应，可不予糖皮质激素冲击治疗，密切观察并适当提高他克莫司剂量，多数可缓解；但需注意监测血药浓度并进行移植肝活检，一旦病理证实排斥反应已缓解或消失，应及时减

量以避免药物中毒。对于中、重度急性排斥反应,一般首选静脉注射甲泼尼龙冲击治疗,治疗期间需联合应用抗细菌、抗真菌和抗病毒药物。使用环孢素的受者可转换为他克莫司,糖皮质激素冲击治疗无效的严重排斥反应可使用 ALG、ATG 或抗 CD3 单克隆抗体。发生不可逆排斥反应时应考虑再次肝移植^[16]。

4.3 慢性排斥反应

肝移植术后慢性排斥反应又称为胆管缺乏性排斥反应或胆管消失综合征,可由多次急性排斥反应所致,也可与急性排斥反应无关,表现为肝功能进行性减退,最终导致移植体丢失。目前仍无理想的治疗方法^[17],针对急性排斥反应的治疗方案对慢性排斥反应疗效不明确,大多数患者最终需再次肝移植。

4.3.1 临床表现与诊断 慢性排斥反应多继发于反复发作的急性排斥反应,发生于移植术后数月甚至数年。其临床症状不明显,呈缓慢的进行性发展过程。临床上表现为碱性磷酸酶、 γ -GT 及胆红素升高,调整免疫抑制方案及糖皮质激素治疗均无明显效果,最终发生移植肝失功。其组织病理学特点为:(1)肝内小胆管明显减少或消失;(2)中央静脉周围肝细胞胆汁淤滞、气球样变性、脱失及坏死;(3)汇管区纤维化,同时浸润的炎细胞逐渐减少;(4)排斥反应所致动脉病变,动脉内皮受到免疫损伤,脂质沉积于内皮下,使动脉管腔狭窄或闭塞^[18]。

4.3.2 治疗 目前尚无有效治疗方法,发展至移植肝失功后需再次肝移植治疗。

4.4 GVHD

肝移植术后 GVHD 发生率较低,约为 0.5%~2.0%。既往 GVHD 易被误诊为药疹或重度感染,随着肝移植例数增多,GVHD 逐渐受到重视^[19]。GVHD 治疗较为困难,病死率极高。

4.4.1 发病机制 GVHD 的发生主要与来源于供者的大量免疫活性细胞有关,主要依赖两条通路:(1)体液免疫反应,以 ABO 血型不相合器官移植相关的免疫性溶血为特征;(2)细胞免疫反应,以供者来源的 T 细胞激活与杀伤为特征。最终对受者免疫系统、皮肤、消化道和骨髓等靶器官造成极为严重的免疫损伤。另外,HLA 配型配合率高是肝移植术后发生 GVHD 的重要危险因素,特别是供、受者单倍型相同的肝移植,术后 GVHD 发生概率明显升高。

4.4.2 危险因素 包括:供、受者 HLA 配型配合率高,受者年龄 >65 岁,供、受者年龄差 >40 岁,受者术前

存在免疫缺陷或免疫低下,原发病为原发性肝癌,移植前有输血史,自身免疫性肝炎,酒精性肝病,再次移植等。

4.4.3 临床表现与诊断 急性 GVHD 多发生于肝移植术后早期,通常在术后 2~6 周,临床上常表现为不明原因的发热、皮肤斑丘疹、腹泻、消化道出血及严重的骨髓抑制。早期移植肝功能多正常,后期由于合并严重感染、消化道出血以及多器官功能不全等原因引起肝功能异常。同时,需行移植肝穿刺活检以排除排斥反应。早期诊断较为困难,初始症状易与感染引起的发热、药物过敏引起的皮疹及免疫抑制剂引起的腹泻等症状相混淆。当出现明显的皮肤斑丘疹、腹泻、消化道出血及严重的骨髓抑制时已属晚期表现,治疗效果极差。因此,要重视 GVHD 的早期诊断,目前仍采取综合诊断策略:靶器官受累引起的特异性临床症状和体征,如皮肤、骨髓和消化道症状等;受累器官的组织学检查;受累器官或外周血供者淋巴细胞持续存在的证据。皮肤活检结合临床症状有助于 GVHD 的诊断,其组织病理学表现为表皮松解、大疱形成、表皮和真皮之间有大量淋巴细胞浸润、角化不良的棘细胞、“木乃伊”细胞和卫星淋巴细胞等。外周血 HLA 检测可了解是否存在供者来源的淋巴细胞,主要方法有 HLA 单克隆抗体干板法和序列特异性引物聚合酶链反应。

4.4.4 预防与治疗 GVHD 一旦发生,病死率极高,死因多为继发感染、消化道出血和多器官功能衰竭。GVHD 预防措施包括去除免疫活性细胞、供肝充分灌洗以及去除供肝周围组织淋巴结。有学者提出移植体照射也是去除免疫活性细胞的一种方法^[20]。越早进行干预,GVHD 进展越缓慢,腹泻、便血和骨髓抑制程度越轻。如何恢复供、受者免疫活性细胞之间的平衡是治疗关键,及时将免疫抑制剂剂量减半或停用,同时使用大剂量糖皮质激素联合免疫球蛋白冲击,是治疗 GVHD 的有效方法。ATG、利妥昔单抗和巴利昔单抗用法为连用 3 天,之后每隔 2 天使用 1 次;针对皮损,应用 TNF 受体拮抗剂依那西普,2 次/周,连用 8 周;对症给予提升白细胞药物、营养支持、输注血浆和血小板等,改善凝血功能以及预防感染。

执笔:

张洪涛(空军军医大学西京医院);李霄(空军军医大学西京医院);陶开山(空军军医大学西京医院)

主审专家:

郑树森(浙江大学医学院附属第一医院); 张水军(郑州大学第一附属医院); 徐骁(浙江大学医学院附属第一医院)

审稿专家(按姓氏拼音排序):

陈知水(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 窦剑(河北医科大学第三医院); 窦科峰(空军军医大学西京医院); 傅志仁(海军军医大学长征医院); 黄建钊(贵州省人民医院); 霍枫(南部战区总医院); 景鸿恩(青海大学附属医院); 郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院); 李波(四川大学华西医院); 李立(昆明市第一人民医院); 李宁(首都医科大学附属北京佑安医院); 李齐根(南昌大学第二附属医院); 李启勇(树兰(杭州)医院); 李玉民(兰州大学第二医院); 卢实春(中国人民解放军总医院第一医学中心); 吕国悦(吉林大学第一医院); 明英姿(中南大学湘雅三医院); 彭志海(厦门大学附属翔安医院); 齐海智(中南大学湘雅二医院); 王正昕(复旦大学附属华山医院); 温浩(新疆医科大学第一附属医院); 夏强(上海交通大学医学院附属仁济医院); 杨家印(四川大学华西医院); 叶启发(武汉大学中南医院); 臧运金(青岛大学附属医院); 张峰(南京医科大学第一附属医院); 张雷达(陆军军医大学西南医院); 郑虹(天津市第一中心医院); 朱继业(北京大学人民医院)

参考文献:

- [1] HALLIDAY N, WESTBROOK RH. Liver transplantation: post-transplant management[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2017,78(5):278-285. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.5.278.
- [2] SHAKED A, DESMARAIS MR, KOPETSKIE H, et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(5):1397-1409. DOI: 10.1111/ajt.15205.
- [3] JUCAUD V, SHAKED A, DESMARAIS M, et al. Prevalence and impact of de novo donor-specific antibodies during a multicenter immunosuppression withdrawal trial in adult liver transplant recipients[J]. *Hepatology*, 2019,69(3):1273-1286. DOI: 10.1002/hep.30281.
- [4] GUO T, LEI J, GAO J, et al. The hepatic protective effects of tacrolimus as a rinse solution in liver transplantation: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(21):e15809. DOI: 10.1097/MD.00000000000015809.
- [5] RAYAR M, TRON C, LOCHER C, et al. Tacrolimus concentrations measured in excreted bile in liver transplant recipients: the STABILE study[J]. *Clin Ther*, 2018,40(12):2088-2098. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.015.
- [6] SALIBA F, ROSTAING L, GUGENHEIM J, et al. Corticosteroid-sparing and optimization of mycophenolic acid exposure in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus: a randomized, multicenter study[J]. *Transplantation*, 2016,100(8):1705-1713. DOI: 10.1097/TP.0000000000001228.
- [7] GRIGG SE, SARRI GL, GOW PJ, et al. Systematic review with Meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019,49(10):1260-1273. DOI: 10.1111/apt.15253.
- [8] JUNG DH, TAK E, HWANG S, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *Liver Transpl*, 2018,24(7):932-945. DOI: 10.1002/lt.25191.
- [9] PERITO ER, MARTINEZ M, TURMELLE YP, et al. Posttransplant biopsy risk for stable long-term pediatric liver transplant recipients: 451 percutaneous biopsies from two multicenter immunosuppression withdrawal trials[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(5):1545-1551. DOI: 10.1111/ajt.15255.
- [10] CASTEDAL M, SKOGLUND C, AXELSON C, et al. Steroid-free immunosuppression with low-dose tacrolimus is safe and significantly reduces the incidence of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018,53(6):741-747. DOI: 10.1080/00365521.2018.1463390.
- [11] KOO J, WANG HL. Acute, chronic, and humoral rejection: pathologic features under current immunosuppressive regimens[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018,11(2):431-452. DOI: 10.1016/j.path.2018.02.011.
- [12] AIBARA N, OHYAMA K, HIDAKA M, et al. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2018,48:60-64. DOI: 10.1016/j.trim.2018.02.011.
- [13] LO RC, CHAN KK, LEUNG CO, et al. Expression of hepatic progenitor cell markers in acute cellular rejection of liver allografts-an immunohistochemical study[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(3):e13203. DOI: 10.1111/ctr.13203.
- [14] LEE M. Antibody-mediated rejection after liver transplant[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017,46(2):297-309. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.01.005.