

ABO 血型不符患者的肝移植

张雅敏(综述) 朱志军 沈中阳(审校)

【关键词】 ABO 血型; 肝移植; 排斥反应

肝脏移植目前已成为治疗终末期肝病的最有效方法之一,等待肝移植的患者越来越多,目前在国内外均出现了供肝严重缺乏的情况,部分危重肝病患者因得不到合适的供肝急救而最终导致死亡^[1]。为了缓解尸体供肝缺乏的矛盾,活体肝移植在国外已开始成熟发展,我国的活体肝移植也已起步,但在临床上常会遇到肝脏志愿捐献者与受体 ABO 血型不一致的现象,即使是父母与子女也约有 10% 的可能性表现为不同的 ABO 血型。因此,在紧急或供肝紧缺的情况下,需进行供受体 ABO 血型不符的肝移植。现就这方面的进展综述如下。

1 ABO 血型不符的肝移植定义

ABO 血型物质在人类移植中的作用已得到肯定,ABO 抗原在血管内皮细胞内是一种重要的移植抗原,影响移植的临床过程,因此,移植时必须合理组合^[2]。临床一般分为两种情况:① ABO 血型完全一致:即 A 型供肝给 A 型受者, B 型供肝给 B 型受者,以此类推。② ABO 血型不符:又可分为 ABO 血型相容及不相容两类。ABO 血型相容指满足输血原则,即 O 型给予非 O 型受者,或 A、B 型供肝给予 AB 型受者,这种 ABO 血型相容的组合不会引起严重的排斥反应,但其长期效果尚不肯定; ABO 血型不相容指不满足输血原则,如 A 型给 B 型或 O 型受者, B 型给 A 型或 O 型受者等,这种 ABO 血型不相容的移植常会引起术后不可逆的急性血管排斥,导致移植失败。

2 ABO 血型在肝移植中的作用

ABO 血型抗原是红细胞膜表面的一类糖蛋白,遗传上受第 9 对染色体控制。人类 ABO 抗原不仅存在于红细胞表面

基金项目:天津市科技发展计划资助项目(05ZHTGCG00300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院器官移植中心

通讯作者:沈中阳,博士,教授

作者简介:张雅敏(1973-),男(汉族),河南人,博士研究生,主治医师。

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,可直接与移植血管内皮细胞上的抗原结合而形成抗原-抗体复合物,引起一系列补体反应,激活补体系统,迅速破坏移植体内的血管网,引起广泛血栓,导致移植失去功能。另外,若移植物的抗 A、抗 B、或抗 AB 抗体滴度过高,则可以出现急性体液免疫反应的排斥损伤;移植物中的 A、B 抗原还可刺激受体引起溶血性贫血和血小板减少^[3]。这种抗体介导的排斥反应在病理学上主要表现为门静脉和胆管区大量的出血性渗出,肝内动-静脉内皮细胞和窦状小管细胞内有明显的 IgM、补体 C1q 和纤维蛋白原沉积^[4]。

Gugenheim 等^[5]报道 17 例 ABO 血型不符肝移植中,有 38% 的患者在 11 d 内发生抗体介导的排斥反应,病理学上表现为移植出血性坏死,移植肝功能迅速丧失。Reding 等^[6]报道 70 例急诊肝移植患者中,38 例 ABO 血型相同、16 例血型相容、16 例血型不相容的移植肝 1 年存活率分别为 47%、38% 和 19%。Sanchez-Urdazpal 等^[7]报道 18 例 ABO 血型不符肝移植术后胆道并发症发生率为 82% (对照组为 6%),肝动脉血栓发生率为 24% (对照组为 8%),排斥反应发生率为 65% (对照组为 28%);患者 1 年存活率仅为 44% (对照组为 78%)。鉴于 ABO 血型不符的肝移植术后出现急性排斥反应、肝叶坏死、血管和胆道并发症发生率高,移植存活率低^[8],故以往很多学者只在急诊或挽救生命的情况下才进行 ABO 血型不符的肝移植,或只把它当作一个“桥梁”,待找到合适血型的供肝后进行再次肝移植。

3 ABO 血型不符的肝移植研究现状

逾越 ABO 血型的骨髓移植、心脏移植、肾脏移植均有报道,尤其是骨髓移植成功的报道更多^[9]。有文献报道 ABO 血型不符的肝移植所采取的治疗策略基本是借鉴 ABO 血型不符肾移植的治疗经

验,但是,肝脏作为“免疫特惠器官”有其自身特殊性,对抗体介导的免疫损伤有较好的耐受性,极少发生超急性排斥反应。目前针对血型不符的肝移植临床处理主要有以下几种。

3.1 血浆置换或血浆免疫吸附:通过该方法去除 A、B 凝集素在肾移植患者上取得了成功应用,使 ABO 血型不符的肾移植患者术后得到长期存活^[10-11]。研究表明,双倍体积全血浆置换可去除 90% 的抗体^[12]。一般认为,肝移植术后 2 周内保持血清凝集素滴度水平 $\leq 1:8$ 可有效减少抗体介导排斥反应的发生^[13-14]。免疫吸附法可达到和血浆置换相同的效果。Troisi 等^[15]报道 2 例血型不符的肝移植患者术前给予抗原特异性免疫吸附,IgM 和 IgG 均降低,术后予 FK506、骁悉、赛尼哌抗排斥治疗,随访 13 个月生存良好,无抗体介导的排斥反应发生。

3.2 脾切除:脾脏是体内最大的免疫器官,大约含全身淋巴组织的 25%,长期以来就推测脾切除可以改变免疫应答,有利于移植存活,但是脾切除作为改变受体免疫应答的措施仍有争议。早期试图行脾切除延长实验动物同种移植物的存活,但其结果并不一致。而且,脾脏除了影响免疫系统外,还有一些重要功能。移植患者切除脾脏后最大的危险是增加了感染的发生率,还可合并血小板增多和高凝状态^[16]。但是,在 ABO 血型不相容的肾移植时,脾切除与血浆置换和供者特异性血小板输注一起联用,可以使跨血型的亲属肾移植获得成功。Shimazu 等^[17]报道 7 例 ABO 血型不符的肝移植术中行脾切除,术后 7 例患者生存良好,无抗体介导的排斥反应发生。对于小儿 ABO 血型不符的肝移植,多不主张常规行脾切除。

3.3 免疫抑制方案应用:在常规三联免疫抑制剂(FK506/环孢菌素 A(CsA)+骁悉+激素)的基础上,加用 IL-2R,拮抗剂(舒莱或赛尼哌)或 OKT3 可有效

抑制 ABO 血型不符的肝移植术后发生排斥反应^[18,19]。Hanto 等^[20]报道 14 例 ABO 血型不符的移植病例,术中使用了骁悉、甲基泼尼松龙、OKT3 诱导,术后使用 FK506/CsA + 骁悉 + 激素 + OKT3 四联免疫抑制方案,有 10 例患者先后发生细胞性排斥反应,对激素冲击治疗敏感,无一例发生抗体介导的排斥反应及动静脉栓塞并发症。

3.4 其他: Tanabe 等^[21]报道在常规免疫抑制剂之外,通过门静脉置管灌注甲基泼尼松龙、前列腺素 E₁ 和丝氨酸蛋白酶抑制剂,2 例患者分别存活 30 个月和 12 个月,无排斥反应和血管并发症发生。门静脉和肝动脉进行器官内灌注治疗可减轻肝脏内抗体介导性排斥反应,改善局部微循环,使移植植物得到长期存活。Nakamura 等^[22]报道 19 例 ABO 血型不相容肝移植患者通过术中肝动脉内灌注甲基泼尼松龙、前列腺素 E₁,术后未发生严重排斥反应,生存效果良好。

4 结 语

由于供肝短缺的矛盾日益突出以及活体肝移植的常规开展,必然使部分患者要进行跨 ABO 血型的肝脏移植。通过清除受体血中的凝集素、脾切除,减弱受体的免疫应答;使用强有力的免疫抑制方案,抑制排斥反应的发生;检测受体及供肝的有效免疫指标,监测机体免疫状态;采用临床综合治疗,以减少移植术后并发症的发生,这些措施都可使 ABO 血型不符肝移植的生存率达到或接近于 ABO 血型相符肝移植的临床效果,从而使部分危重患者移植术后获得良好的生存质量。

参考文献:

- 1 沈中阳,刘懿禾,于立新,等. 1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理[J]. 中国危重病急救医学,2005,17:589-591.
- 2 Terasaki P I. Humoral theory of transplantation[J]. Am J Transplant, 2003, 3: 665-673.
- 3 陈实. 移植免疫学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1998:44-45.

- 4 Renard T H, Andrews W S. An approach to ABO-incompatible liver transplantation in children[J]. Transplantation, 1992, 53: 116-121.
- 5 Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers [J]. Lancet, 1990, 336: 519-523.
- 6 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: 59-64.
- 7 Sanchez-Urdazpal L, Batts K P, Gores G J, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier [J]. Ann Surg, 1993, 218: 152-158.
- 8 潘澄, Ashok Jain, John J. Fung. 肝移植术后晚期合并多器官功能衰竭主要死因分析[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 547-551.
- 9 Lo C M, Shaked A, Busuttil R W. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier [J]. Transplantation, 1994, 58: 543-547.
- 10 Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Transplantation, 2000, 70: 1331-1335.
- 11 Haas M, Bohmig G A, Leko-Mohr Z, et al. Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17: 1503-1508.
- 12 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: 1089-1096.
- 13 Madan A K, Slakey D P, Becker A, et al. Treatment of antibody-mediated accelerated rejection using plasmapheresis [J]. J Clin Apher, 2000, 15: 180-183.
- 14 Rocha P N, Butterly D W, Greenberg A, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection [J]. Transplantation, 2003, 75: 1490-1495.
- 15 Troisi R, Noens L, Vandekerckhove B, et al. Acceptance of ABO-incompatible living donor liver transplantations with the use of antigen-specific immunoadsorption (glycosorb ABO), daclizumab and mycophenolate mofetil without splenectomy [J]. Transplantation, 2004, 78: S381-382.
- 16 Peters T G, Williams J W, Harmon H C, et al. Splenectomy and death in renal transplant patients [J]. Arch Surg, 1983, 118: 795-799.
- 17 Shimazu M, Kitajima M. Living donor liver transplantation with special reference to ABO-incompatible grafts and small-for-size grafts [J]. World J Surg, 2004, 28: 2-7.
- 18 Whiting J F, Fecteau A, Martin J, et al. Use of low-dose OKT3 as induction therapy in liver transplantation [J]. Transplantation, 1998, 65: 577-580.
- 19 Hashimoto T, Kondo S, Suzuki T, et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2000, 32: 2104-2106.
- 20 Hanto D W, Fecteau A H, Alonso M H, 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: 22-30.
- 21 Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation [J]. Transplantation, 2002, 73: 1959-1961.
- 22 Nakamura Y, Matsuno N, Iwamoto H, et al. Successful case of adult ABO-incompatible liver transplantation; beneficial effects of intrahepatic artery infusion therapy: a case report [J]. Transplant Proc, 2004, 36: 2269-2273.

(收稿日期: 2005-12-15)

修回日期: 2006-01-31)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管, 中国中西医结合学会主办, 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93

刊社地址: 天津市和平区睦南道 122 号 邮编: 300050