

状隆起,咽腭弓后方淋巴组织呈现条索状增生,患者常以咽部不适感,特别是异物感为突出表现,长期以来一直为耳鼻咽喉科的难题之一^[1]。因此,需要寻求一种简单、有效、安全、无痛苦、患者乐于接受的治疗方法。我们选用了YAG激光结合一清胶囊进行治疗。治疗结果分析:单纯使用一清胶囊,总有效率为49.9%,单纯用YAG激光治疗,总有效率为54.3%,对症状改善均不显著。而采用YAG激光结合一清胶囊,总有效率为97.0%,疗效显著提高。临床证明YAG激光结合一清胶囊治疗慢性肥厚性咽炎安全,痛苦轻,无不良刺激,感染机会少,患者易于接受,疗效可靠,治愈率高,操作灵巧方便。

在实际治疗过程中应注意,烧灼时间不可过长,功率不宜过大,以免烧灼过深,产生溃疡;照射面积不可过大,每次烧灼点直径不可超过5 mm,间距不小于5 mm;一次效果不

理想,可间隔1~2周后再次治疗。只要注意以上几点,YAG激光结合一清胶囊治疗慢性肥厚性咽炎不失为一种好的治疗方法。

[参考文献]

[1] 田勇全,孙爱华.耳鼻咽喉科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2001.126.
[2] 普金波,贺文娟,胡明霞.YAG激光治疗乳突根治术后术腔肉芽的观察[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2001,15(2):90-93.
[3] 黄敏.YAG激光配合中药治疗慢性滤泡型咽炎的疗效观察[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2002,2(2):114-115.
[4] 孔巧.鼻咽消毒颗粒加氦氖激光照射治疗慢性肥厚性咽炎[J].医药导报,2004,23(2):109-110.

[收稿日期] 2003-12-26 [修回日期] 2004-06-20
[本文编辑] 李丹阳

• 临床研究 •

肝移植后急性排斥反应的诊断和防治

Diagnosis and treatment of acute rejection following liver transplantation

曹晓伟^{1,2}, 唱浩², 王正昕¹, 傅志仁^{1*}, 丁国善¹, 李先兴¹

(1. 第二军医大学长征医院器官移植中心,上海 200003; 2. 华北煤炭医学院附属医院,唐山 063000)

[摘要] 目的:探讨原位肝移植术后急性排斥反应的诊断和防治。方法:回顾分析2002年6月至2003年8月71例人原位肝移植术后急性排斥反应患者诊治的临床资料。结果:14例肝移植后8~200 d共出现16次急性排斥反应,平均46 d,6例有典型临床表现,所有病例均出现血清学改变并经肝穿刺活检确诊。经大剂量激素冲击治疗后,15次急性排斥反应被控制。结论:细针肝穿活检术是确诊急性排斥反应的唯一手段;预防急性排斥反应发生的关键在于合理应用免疫抑制剂;临床治疗应注重对病理学诊断、血清学检查和临床表现的综合分析和判断。

[关键词] 肝移植;移植物排斥;诊断;治疗

[中图分类号] R 657.3 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)08-0916-03

急性排斥反应(acute rejection, AR)是导致移植肝无功能的主要原因之一,早期诊断和治疗AR对于保护移植肝功能有重要的临床意义。我中心自2002年6月至2003年8月共实施71例人原位肝移植术,现将移植肝AR的发生情况进行总结,并对其诊断和治疗作初步探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料 71例肝移植患者中,男63例,女8例,年龄14~67岁,中位年龄43岁。其中肝豆状核变性4例,肝恶性肿瘤18例,肝炎后肝硬化20例,慢性重症肝炎26例(其中肝昏迷8例),原发性胆汁性肝硬化2例,自身免疫性肝炎1例。

1.2 手术方法及免疫抑制剂的应用 71例肝移植手术中,原位经典肝移植13例,改良背驮肝移植49例,腔静脉成型9例;术中肝脏恢复血流后,立即静脉给予甲泼尼龙500~1 000 mg,71例术后均采用他克莫司、霉酚酸酯和甲泼尼龙三联免疫抑制疗法,其中18例因白细胞和或血小板减少而停用霉酚酸酯。

1.3 AR的发生 14例患者肝移植后8~200 d共出现16次急性排斥反应,平均46 d,2例同时合并病毒感染。2例分别于术后4.5个月和6个月出现第2次排异;8例于术后1个月内发生,平均13 d;3例于移植后6个月发生。14例患者肝功能均出现异常,以胆红素急剧上升为主。临床表现中出现发热、皮肤和巩膜黄染、肝区叩击痛6例,5例留置T管患者均出现胆汁分泌量骤减、水样胆汁。14例肝穿刺活检确诊。

1.4 AR的治疗 确诊为AR后,立即给予激素冲击疗法。方案为:甲泼尼龙500 mg 静脉滴注,连续3 d后,自200 mg起每日递减40 mg,至40 mg时改为口服醋酸泼尼松20 mg。13例经冲击治疗后病理改变明显减轻,另1例冲击无效后给予莫罗莫那-CD₃连续应用14 d,排异得以控制。

2 结果和讨论

2.1 AR的临床和实验室诊断 AR常发生在移植肝功能

[作者简介] 曹晓伟(1971-),男(汉族),博士,讲师、主治医师。

*Corresponding author.

恢复后,其临床表现形式多样,发生时间长短不一,以术后5~15 d最多见,经免疫抑制剂逆转后,仍然可以在术后半年甚至1年内多次重复间隔出现。其典型的临床表现为移植后发热、肝脏肿大并存在压痛、黄疸加深、胆汁分泌骤减和颜色变淡、肝功能异常、血清胆红素急剧上升、碱性磷酸酶上升、凝血酶原时间延长等。本组14例中术后1个月内(平均13 d)发生8例,2例分别于术后4.5个月和6个月出现第2次排异;14例患者肝功能均出现异常,以胆红素急剧上升为主,临床表现中出现发热,皮肤和巩膜黄染、肝区叩击痛仅6例。我们认为早期和轻度AR者常无明显临床症状,其发病隐匿,仅表现为全身乏力、低热或肝区胀痛,肝功能检查常提示胆红素升高和(或)转氨酶升高。因此,对于移植术后早期(5~15 d)出现全身乏力、低热、肝区胀痛或尿色偏黄,特别是血胆红素升高时,应该在积极进行其他检查时果断行肝穿以明确排异。

由于表达MHC II类抗原分子和组织特异性抗原,胆管上皮细胞往往成为肝移植AR中最重要的靶细胞。因此,排斥反应发生时,胆汁引流的质和量会发生变化。本组5例留置T管患者均出现胆汁分泌量骤减且胆汁稀薄如水样,临床考虑AR而给予激素冲击治疗(后均经病理证实),AR得到控制和逆转,3~5 d后,胆汁的质、量和颜色逐步恢复。因此我们认为胆汁引流的质和量应引起临床注意,其往往是判断排异的敏感指标。由于肝移植后早期除排异外,尚无其他明确原因可导致胆汁稀薄如水样,因此一旦出现该临床表现,应尽早抗排异治疗。

移植免疫学研究表明,AR早期主要损害Gillison鞘内结构,即血管内皮和胆管上皮细胞,当炎症反应达到相当程度时,肝实质细胞才受损,其机制可能在于胆管上皮及血管内皮等靶细胞表面富含MHC I和MHC II类抗原分子,肝细胞表面通常只表达少量的MHC I类分子,而AR发生时,T细胞对抗原的识别主要依赖于MHC II类分子/抗原肽/TCR三聚体的形成,因此理论上胆红素的变化会较早出现,而肝细胞受损导致的细胞酶学改变相对较晚。但临床实际情况并非如此,我们发现一些胆红素持续升高伴免疫抑制剂监测低浓度时,肝穿证实AR的发生;另有一些患者,短期内转氨酶急剧升高,肝穿往往也提示AR的发生,而一些术后转氨酶渐进性升高但胆红素无升高趋势的患者,临床怀疑AR时,肝穿刺结果并不支持,综合病理检查、临床分析和其他辅助检查,很多病例是由于供肝保存性损伤、乙型肝炎复发、巨细胞病毒感染、肝局限性梗死以及药物性肝炎等原因所致,因而我们认为临床上判断早期AR的切入点应在于肝功能的变化。除其他影响肝功的因素,黄疸加重和短期内转氨酶急剧升高往往提示AR的发生。

在发生排斥反应时,临床上还可检测到许多免疫学指标的改变,目前研究较多的是HSP70、TNF- α 、IL-15等细胞因子和受体,ICAM、LAF-1等黏附分子和配体的变化^[1],我们认为,这些变化虽然与排斥反应有密切的关系,但与AR典型临床表现和病理诊断相比,其临床应用价值十分有限。

2.2 AR的病理诊断 AR的组织病理学诊断以3个主要

的病理特征为基础:(1)汇管区炎细胞浸润,包括淋巴母细胞或活化的淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞;(2)门静脉或中央静脉内皮细胞下炎症;(3)胆管的炎症和损伤^[2]。最近,肝移植国际学术会组一致认为:诊断AR至少具备上述2点,并伴有肝功能受损的生化指标。如果有>50%的胆管受损或者汇管区或中央静脉明显有内皮细胞下炎细胞浸润,诊断为AR更有说服力^[3]。

关于肝活检诊断AR的临床应用,我们有如下体会:(1)肝穿时机的选择。早期和轻度AR者常无明显临床症状,因此对于临床上高度怀疑AR而无典型临床表现者,应积极行肝穿检查;(2)肝穿时最好在超声引导下进行,最大限度地减少相关并发症;(3)肝活检的意义不仅在于AR的诊断,还在于判定激素冲击的疗效。在激素冲击疗法即将结束时,再次肝穿有助于判断治疗效果。本组13例经冲击治疗后病理改变明显减轻,其中1例冲击无效后给予莫罗莫那-CD₃连续应用14 d,排异得以控制。(4)肝活检在鉴别诊断中具有重要意义。由于免疫抑制剂等相关药物毒性损伤、移植肝缺血/再灌注损伤、病毒性肝炎肝损害等均可出现类似AR的形态学特征。因此,针对患者的具体情况,临床移植医师与移植病理医师应相互沟通,在观察组织学的同时,与临床密切结合以明确诊断。

2.3 AR的预防和治疗 虽然AR多发生在术后5~30 d,但临床资料显示AR可在术后1个月甚至更长时间发生。本组资料中,5例在术后40 d至6个月出现,其中2例为排异控制后再发;3例于移植后6个月后发生。因此,预防AR是一项长期而持久的工作。虽然资料表明:儿童受体、肝功能child A级、原发性胆汁性肝硬化患者、供体年龄<30岁或>50岁时AR较易发生^[4],但免疫抑制剂用量不足仍是AR发生的主要原因,因而AR的预防关键在于免疫抑制剂的选择和药物浓度的调整。他克莫司可使AR的发生率明显降低,已广泛应用于肝脏移植预防排斥反应的基础治疗^[5],我们的经验是他克莫司+霉酚酸酯+甲泼尼龙的三联免疫抑制疗法可以明显减少AR的发生率,他克莫司血药浓度在术后1个月应维持在12~15 ng/ml,2~3个月10~12 ng/ml,3~6个月8~10 ng/ml。浓度低于5 ng/ml时易发生AR;因白细胞减少而停用霉酚酸酯时,他克莫司浓度应适当提高。

一旦出现AR,应采用大剂量激素静脉内冲击疗法,对抗激素的AR,改用莫罗莫那-CD₃治疗。霉酚酸酯能有效地逆转耐激素的AR和慢性排斥反应,并减轻钙调素抑制剂所导致的肾功能损害,其临床应用安全有效^[6]。值得注意的是,在冲击治疗期间应同时使用抗生素和胃黏膜保护剂,以防止机会性感染和应激性溃疡的发生。

[参考文献]

- [1] Conti F, Frappier J, Dharancy S, et al. Interleukin-15 production during liver allograft rejection in humans[J]. *Transplantation*, 2003,76(1):210-216.
- [2] Their M, Lautenschlager I, von Willebrand E, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy in detection of acute rejection in children after liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2002,

15(5):240-247.

[3] International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection[J]. *Hepatology*, 1995, 22(2):648-654.

[4] Bathgate A, Hynd P, Sommerville D, et al. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation[J]. *Liver Transpl Surg*, 1999, 5(6): 475-479.

[5] Boillot O, Viale J, Grataudour P, et al. Reversal of early acute rejection with increased doses of tacrolimus in liver transplantation: a pilot study[J]. *Transplantation*, 1998, 66(9): 1182-1185.

[6] Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, et al. Mycophenolate mofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(1):130-136.

[收稿日期] 2003-12-15 [修回日期] 2004-04-20
[本文编辑] 李丹阳

• 研究简报 •

局部晚期肝门部胆管癌根治术后放射治疗的作用

Radiotherapy after radical resection of local advanced hilar cholangiocarcinoma

孟岩¹, 肖作平², 张柏和¹, 刘永明², 潘慧薇¹

(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院放疗科, 上海 200438; 2. 长海医院放疗科, 上海 200433)

[关键词] 肝门部胆管癌; 外科手术; 放射疗法

[中图分类号] R 735.7 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)08-0918-02

肝门部胆管癌或称高位胆管癌是指发生于左右肝管及其汇合部的恶性肿瘤, 占肝外胆管癌(extrahepatic bile duct cancer, EHBDC)的 58%~75%^[1]; 左右肝管汇合部的恶性肿瘤又称为 Klastin 瘤。目前手术切除仍是其根治的惟一方法。由于其发病隐匿, 确诊时多为晚期, 以及肝门部特殊的解剖关系, 肝门部胆管癌的手术切除率及切净率均较低^[2]。近年来, 扩大根治术提高了这一肿瘤的切除率, 但术后复发率较高, 这主要与术后肿瘤残留有关。因此, 根治术后残留灶应是提高其治疗效果的关键。本文通过对Ⅳ期肝门部胆管癌根治术后有镜下残留 47 例患者加与不加放疗两组结果的对比分析, 阐述根治术后瘤床放疗的作用。

1 材料和方法

1.1 临床资料 1992 年 3 月至 1997 年 12 月, 76 例Ⅳ期(TNM 分期 T₃N₀₋₂M₀)肝门部胆管癌行根治性手术切除, 术后病理为腺癌, 其中 29 例切缘阴性(R0), 47 例有镜下残留(R1)。R1 组中男性 27 例, 女性 20 例, 男女之比 1.35:1。年龄 24~72 岁, 中位年龄 61.4 岁。19 例术后未行放射治疗为单纯手术组(S), 术后放射治疗组(S+RT)28 例。42 例患者术前均行胆管减压, 其中皮下经肝胆管引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)30 例, 内镜逆行胆管引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)17 例。

1.2 照射方法 术后 2~4 周开始放射治疗, 6~15 mV X 线外照射, 按术中银夹标记、肿瘤大小并结合术前 CT 和(或)MRI 所见制定靶区, 有肝门、腹主动脉旁淋巴结转移者亦将其包括在靶区内。采用前后 2 野或 3 斜野(避开脊髓)照射。每日 1 次, 每周 5 次, 靶区剂量达 45~62 Gy, 中位剂量 52 Gy。术后中位随访期 30 个月(4~113 个月)。

1.3 统计学处理 应用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, Log-Rank 方法进行比较分析, Cox 回归分析预后因素。

2 结果

S 组和 S+RT 组患者术后并发症分别为 10.5% 和 10.7%, 两者相比无显著差异。依据美国放射治疗肿瘤协作组织的标准, S+RT 组患者无 3、4 级放射反应, 2 级腹痛、腹泻 5 例, 2 级恶心、呕吐 14 例(50%)。随访期间 15 例患者有胃肠道出血, 其中 10 例病理证实为胆肠吻合处肿瘤复发, 5 例(17.9%)为放射性溃疡。S+RT 组有 1 例患者放射治疗后 3 年发生阻塞性黄疸, 经再次手术行胆肠吻合后症状完全缓解, 病理未发现肿瘤复发。

截止于 2003 年 2 月全组(n=47)5 年总生存率为 28%, 中位生存期 19.6 个月。S+RT 组和 S 组的 5 年生存率、中位生存期分别为 34%、29 个月和 14%、10 个月, 前者显著高于后者(P=0.014 1)。R0 组患者 5 年生存率、中位生存期为 36%、30.6 个月。R0 组与 S+RT 组相比无显著差异。R0 组与 S 组相比有显著差异(P=0.013 8)。Cox 回归分析结果表明术后放射治疗与否对生存影响有显著意义(P=0.032 7)。

3 讨论

肝门部胆管癌的切除率依各研究报道的病例选择不同而不同, 一般在 5%~47%^[2]。近年来, 随着手术技术和方法的改善, 切除率有所提高, 可达 64.1%^[3], 但令人遗憾的是患者的远期生存并无显著改善。其主要原因是肝门部解剖复杂, 肿瘤周边侵犯较多, 因此晚期肝门部胆管癌的扩大根治术的切净率并不高。过度扩大切除范围将导致手术并发症和手术死亡率的增高。Schoenthaler 等^[4]报道在肿瘤肉眼切除的病例中切缘阴性仅为 11%。Todoroki 等^[5]报道尽管扩大

[作者简介] 孟岩(1963-), 男(汉族), 讲师、主治医师。
E-mail: mengyan1121@hotmail.com