

## 肝移植术后 Banff 积分指导下急性排斥反应的个体化治疗

### Individualized therapy of acute rejection guided by Banff schema after liver transplantation

夏念信<sup>1\*</sup>, 傅志仁<sup>2</sup>, 邱宝安<sup>1</sup>, 丁国善<sup>2</sup>, 李先兴<sup>2</sup>, 傅宏<sup>2</sup>, 王正昕<sup>2</sup>, 白刚<sup>1</sup>, 杨英祥<sup>1</sup>

(1. 海军总医院肝胆外科, 北京 100037; 2. 第二军医大学长征医院全军器官移植研究所, 上海 200003)

**[摘要]** **目的:**评价肝移植术后 Banff 积分指导下抗急性排斥反应(AR)个体化治疗的临床价值。**方法:**2002 年 1 月至 2004 年 8 月, 246 例肝移植(LT)患者术后 3 个月内共发生肝穿刺病理证实的 AR 44 例(52 例次), 按患者第 1 次原位肝移植手术的年月次序分 2 组抗 AR 治疗, 病理按 Banff 参数评分。对照组( $n=24, 29$  次), 均采用大剂量甲泼尼龙(MP, 总量 2 100 mg)冲击治疗; 个体化治疗组( $n=20, 23$  次), 据 Banff 积分将 AR 分为交界性、轻度和中重度, 分别应用总量 1 000、1 500、2 100 mg 的 MP 冲击。观察 2 组治疗效果和不良事件。**结果:**对照组和个体化治疗组的 AR 发生率分别为 18.2%(24/132)和 17.5%(20/114)。对照组中需用 ATG 抗 AR 1 例, 出现骨髓抑制、肺部感染、上消化道并发症和 MCV 感染各 1 例; 个体化治疗组出现上消化道并发症 1 例和肺部感染 2 例。以抗 AR 治疗次数累计不良事件, 其发生率 2 组分别为 17.2%(5/29)、13.0%(3/23), 两者无显著差异( $\chi^2=0.6458, P=0.4218$ )。**结论:**Banff 积分指导下的个体化抗 AR 和经典 MP 冲击抗 AR 治疗近期效果一致, 不良事件的发生率也无明显差异, 有一定的临床应用价值。

**[关键词]** 肝移植; 移植物排斥; Banff 积分; 治疗学

**[中图分类号]** R 657.3

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 0258-879X(2006)04-0435-02

肝移植(LT)已成为治疗各种终末期肝病的有效方法, 国内外报道术后 1 年移植物存活率和受体生存率达 90%<sup>[1,2]</sup>。急性排斥反应(AR)是肝移植术后最常见的并发症之一, 对 AR 的正确诊断和及时治疗是提高近期疗效的关键。Banff 方案是目前公认的肝移植后 AR 组织病理学分级诊断参数<sup>[3]</sup>。大剂量静脉注射甲泼尼龙是治疗 AR 发作的首选<sup>[4]</sup>, 但大剂量的肾上腺皮质激素类药物, 对机体细胞免疫系统有明显抑制作用, 易引起骨髓抑制、机会性感染和消化道并发症等<sup>[5,6]</sup>。在抗 AR 治疗有效前提下, 如何减少因抗 AR 治疗而带来的毒副作用是目前移植工作者面临的棘手问题。我中心近年来对 2003 年 10 月至 2004 年 8 月肝移植术后 3 个月内 20 例 AR 患者采取 Banff 积分指导下的抗 AR 个体化治疗, 取得了满意的疗效, 现报告如下。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 随访 246 例 LT 患者分为 2 组, 2002 年 1 月至 2003 年 9 月 132 例 LT, 此时我中心抗 AR 治疗采用大剂量 MP 冲击治疗, 设定为对照组; 2003 年 10 月至 2004 年 8 月 114 例 LT, 采取 Banff 积分指导下的抗 AR 治疗, 设定为个体化治疗组。男 202 例, 女 44 例, 年龄 22~60 岁, 平均(41.6±20)岁。急性重型肝炎 68 例, 慢性重型肝炎 42 例, 乙肝肝硬化失代偿 45 例, 原发性肝癌 83 例, 丙型肝炎肝硬化失代偿 3 例, 自身免疫性肝炎 3 例, 豆状核变性 2 例, 所有病例均经病理证实。两组患者在年龄、性别、民族、血型、冷热缺血时间、手术方式、出血量和输血量等方面无明显差异。**1.2 免疫抑制方案** 所有患者术后 24 h 内开始接受标准三联免疫抑制治疗(FK506+MMF+PRED), FK506 初始剂量 0.075 mg/(kg·d), 并根据血浓度调整剂量, 使患者 5~7 d 内 FK506 全血浓度达 10~12 ng/ml, 并维持 3 个月; 3~6 个月浓度 8~10 ng/ml。HBV 相关性肝硬化肝移植患者术

后给予拉米夫定和低剂量人乙免疫球蛋白治疗, 所有患者均予丽科卫(更昔洛韦)预防巨细胞病毒感染。

**1.3 AR 的诊断** 临床怀疑 AR 发作的患者在接受排斥治疗前均记录并经肝活检证实。研究方案中 AR 组织病理学诊断标准以公认的 Banff 参数为基础<sup>[3]</sup>。距前次发作开始后 2 周以上出现的 AR 被认为是新一次的排斥, 治疗与首次发作时相同。排斥活动指数(RAI)总积分为 9 分; RAI 2~3 分为交界性 AR, 3~5 分为 I 级(轻), 5~7 分为 II 级(中), 7~9 分为 III 级(重)。

**1.4 肝活检病理和 AR 的 Banff 分级** 怀疑 AR 患者均经影像学检查排除血管和胆道并发症。对照组 132 例患者中 24 例 29 次发生 AR, 20 例为 1 次, 3 例为 2 次, 1 例为 3 次; 其中交界性 AR 5 次, 轻度 18 次, 中重度 6 次。个体化治疗组 114 例中 20 例 23 次出现 AR, 17 例为 1 次, 3 例为 2 次; 其中交界性 AR 5 次, 轻度 15 次, 中重度 3 次。

**1.5 治疗方案** 根据 Banff 积分、临床表现和我们的处理经验, 穿刺当日调整 FK506 剂量, 使血浓度窗在抗排斥期达 12~15 ng/ml。对照组( $n=24$ ), 不管 AR 的 Banff 积分多少, 均采用 MP 大剂量冲击治疗(总量 2 100 mg), 连续 3 d 静注 500 mg, 自 200 mg/d 逐日递减 40 mg 至 40 mg/d 后改口服泼尼松 20 mg/d 维持。个体化治疗组( $n=20$ ), 根据 Banff 积分将 AR 分为交界性、轻度(I 级)和中重度(II~III 级), 并给予不同剂量的 MP 冲击治疗。具体为: 交界性 AR(总量 1 000 mg), 连续 3 d 静注 200 mg, 自 160 mg/d 逐日递减至 40 mg/d 后改泼尼松口服维持。轻度 AR(总量 1 500 mg),

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30471643)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30471643)。

**[作者简介]** 夏念信, 硕士, 主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: xnxdoctor@yahoo.com.cn

连续3 d 静注300 mg,自200 mg/d 逐日递减至40 mg/d 后改口服泼尼松维持;中重度AR 治疗参照对照组。1周后再次肝穿,明确排斥反应是否被阻断;若未被阻断,相同剂量的MP 再次循环冲击;再次肝穿证实排斥反应仍未被阻断,采用ATG 方案冲击(连续3 d 静注3支,再连续4 d 静注1支)。抗AR 治疗失败或移植体丢失,或出现感染、消化道和骨髓抑制等并发症均记为不良事件。

1.6 统计学处理 以抗AR 治疗频率累计2组不良事件的发生次数,率分析采用Fisher exact test  $\chi^2$ , 双尾 $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Banff 参数应用和治疗结果 对照组和个体化治疗组的AR 发生率分别为18.2%(24/132)和17.5%(20/114)。AR 经确诊即予以抗排斥治疗。对照组1例出现3次排异,改用ATG 治疗后好转,其余冲击治疗后均缓解。个体化治疗组5次肝穿刺RAI 为2~3分,临床症状未提示AR,但肝功能检查示肝酶或总胆红素轻度升高,遂提高FK506 浓度达12~15 ng/ml 以及MP 1 000 mg 冲击治疗后目前未再发生AR。15例次肝穿刺组织病理学显示为I级AR,其中10例次临床症状与体征提示有AR 可能,给予MP 1 500 mg 冲击治疗;其中3次肝穿刺组织病理学显示为II~III级AR,临床症状明显,表现为胆汁减少或胆道出血,伴有发热,全身乏力,肝功能检查示肝酶和总胆红素明显升高,大剂量MP 2 100 mg 冲击治疗后缓解。目前随访患者肝功能基本正常,其中个体化治疗组患者无1例采取ATG 方案。

2.2 不良事件 以抗AR 治疗次数累计不良事件。2组均无乙肝病毒复染,对照组中需用ATG 抗AR 1例,出现骨髓抑制、肺部感染、上消化道并发症和MCV 感染各1例,个体化治疗组出现上消化道并发症1例和肺部感染2例;不良事件发生率分别为17.2%(5/29)、13.0%(3/23),两者无显著差异( $\chi^2 = 0.6458, P = 0.4218$ )。

## 3 讨论

本组44例AR 依据Banff 分级和以往的治疗经验,提高FK506 浓度窗到12~15 ng/ml。对照组统一采用大剂量静注MP 冲击抗AR 治疗;个体化治疗组则根据Banff 参数分级,分别采用不同剂量的MP 冲击抗AR 治疗。临床观察结果显示两组不同剂量的MP 治疗都能阻断排斥反应链,治疗效果可靠,冲击治疗后4~10 d 肝功能趋于正常。对照组仅1例患者3次MP 冲击后AR 未被阻断,改用ATG 治疗后缓解,可能存在个体差异;另有6例AR 患者,初次排斥反应链已被打断,但2周至1个月后再次发生AR,随访显示与患者

出院后自主减药、未能定期复诊,血中FK506 未达治疗浓度有关;嘱其出院后必须按医生处方服药和定期复诊,目前已半年余,查肝功能正常。对照组还出现骨髓抑制、肺部感染、MCV 感染和上消化道并发症各1例;个体化治疗组出现肺部感染2例和消化道并发症1例。两组超过60%肝移植患者术前HBV-DNA 含量 $> 10^6$ ,术后肌注低剂量人乙肝免疫球蛋白和拉米夫定合用,3个月内维持抗HBs 抗体浓度 $> 300$  IU/L;尽管少数患者多次应用激素冲击也无肝炎复发。以抗AR 频率累计不良事件发生率分别为17.3%(5/29)、13.4%(3/23),Fisher 率分析 $P = 0.4218$ ,两者无显著差异。因此Banff 评分指导下的抗AR 个体化治疗有效,两者之间抗排斥治疗不良事件的发生率无差异。虽有文献报道,肝移植后存在少量对各种免疫抑制剂均无反应的难治性AR,最后发展为慢排或移植体丢失<sup>[7]</sup>,但本组MP 个体化治疗病例均未发生该种难治性AR。

综合分析本临床研究结果:Banff 积分指导下的个体化抗AR 和大剂量MP 冲击抗AR 治疗效果及不良事件发生率无明显差异,有一定的临床应用价值;但由于随访时间较短,其远期效果仍需要进一步观察。

## [参考文献]

- [1] Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation for hepatitis B virus cirrhosis[J]. Nippon Rinsho (Review), 2004, 62 (Suppl 8): 363-366.
- [2] 梁廷波, 郑树森, 王伟林, 等. 95例肝移植临床分析[J]. 中华外科杂志, 2003, 41: 6-9.
- [3] Anonymous. Banff schema for grading liver allograft rejection; an international consensus document [J]. Hepatology (Review), 1997, 25: 658-663.
- [4] Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation; results from a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. Liver Transpl, 2002, 8: 132-142.
- [5] Tsamandas AC, Jain AB, Felekouras ES, et al. Central venulitis in the allograft liver; a clinicopathologic study[J]. Transplantation, 1997, 64: 252-257.
- [6] Khettry U, Backer A, Ayata G, et al. Centrilobular histopathologic changes in liver transplant biopsies[J]. Hum Pathol, 2002, 33: 270-276.
- [7] Neil DA, Hubscher SG. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection [J]? Transplantation, 2001, 71: 1566-1572.

[收稿日期] 2005-08-29

[修回日期] 2006-01-02

[本文编辑] 贾泽军