

目前我国肝移植发展中的几个热点问题

傅志仁 (第二军医大学长征医院全军器官移植研究所, 上海 200003)

[摘要] 近几年我国肝移植发展迅速,取得了令人瞩目的成绩。本文将重点介绍目前我国肝移植发展中的一些热点问题,包括良性终末期肝病评分与肝移植、肝癌肝移植筛选标准、供体来源的拓宽、再次肝移植以及术后长期随访工作的开展。

[关键词] 肝移植;发展;热点;中国

[中图分类号] R 657.3 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2006)10-1045-03

Liver transplantation in China : focuses in recent years

FU Zhi-ren (Organ Transplantation Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] The past few years have witnessed a rapid development in liver transplantation in China and great achievement has been made. This review introduces the recent focuses on liver transplantation in China, including scoring for end-stage hepatic disease and liver transplantation, liver transplantation for hepatocellular carcinomas, liver re-transplantation, expanding of the donor pool, and post-operative long-term follow-ups.

[KEY WORDS] liver transplantation; development; hot points; China

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(10): 1045-1047]

我国肝移植事业虽然起步较晚,但发展较快。1977年我国仅有2家单位共完成2例肝移植手术(不包括港澳台地区),而到2005年底,据中华器官移植杂志和全国肝移植协作组统计,我国肝移植累计完成例数已经超过8000例,仅2005年1年就施行了约3000例,肝移植作为目前治疗终末期肝病的惟一有效手段已被社会各界所接受。在经历了两次发展高潮以后,我国肝移植正逐步进入平稳发展期,这一阶段不再是单纯追求例数的增加,而是从提高术后长期存活率等多个层次提出更高的要求。本文将介绍目前我国肝移植发展中的几个热点问题,以供参考。

1 良性终末期肝病评分与肝移植

良性终末期肝病肝移植的手术疗效已经得到大家的肯定,但随着肝移植受体的增加和供肝来源限制这对矛盾的日益突出,如何将有限资源最合理化分配已成为一个棘手的问题。CTP (Child-Turcotte-Pugh) 和 UNOS (Unite Network for Organ Sharing) 分级曾经被广泛地用于供肝的合理分配,但该类分级所包含的等级较少,同一等级内可能会有大量患者,所以有时较难决定谁更需优先手术。2002年2月美国 UNOS 将终末期肝病模型 (Model for End-stage Liver Disease, MELD) 作为成人肝移植的新标准。它由血清肌酐、总胆红素、凝血酶原时间的国际标准化比值和病因所组成^[1]。与以往的分

级不同, MELD 分级中无腹水、肝性脑病等主观性指标,且选用的指标是由大量前瞻性研究所得,从而具有更好的预测作用^[2~4]。但 MELD 分级和 CTP 及 UNOS 分级一样,也不是完美的,它强调病重优先的原则,没有将评分高、术后死亡率也高的患者剔除,无法真正做到对医疗资源的合理利用。因此,在我国已成为世界上第二大肝移植国家的情况下,如何利用我们已有的临床资料,制定出符合我国国情的良性终末期肝病肝移植评分系统已成为目前急需解决的问题。

2 肝癌肝移植筛选标准

肝癌是肝移植最早的适应证之一,也是肝移植适应证中最受争论的内容之一。肝癌肝移植目前研究的焦点是肝癌的进展程度与肝移植后肿瘤复发之间关系的问题,也就是说,满足肝癌肝移植良好的疗效应该制定怎样的一个合理标准。自从1996年意大利的 Mazzaferro 等^[5]提出 Milan 标准,即单个肿瘤直径 5 cm,或肿瘤数目 3 个且最大直径 3 cm, Milan 标准已成为国内外较普遍接受的肝癌受体筛选标准。但许多学者在实践中发现, Milan 标

[基金项目] 全军“十五”重点课题(01Z061)。Supported by Key Project of the “Tenth Five-Year Plan” of PLA(01Z061)。

[作者简介] 傅志仁, 硕士, 教授, 主任医师, 博士生导师。

E-mail: zhirenf@sh163.net

准过于苛刻,部分患者因此会失去宝贵的治疗机会,于是提出了各种改良的标准,如 Marsh 等^[6]于 2000 年提出 Pittsburgh 标准,在进一步放宽肿瘤大小限制的同时,更强调血管侵犯、淋巴结受累和远处转移的影响;又如 2001 年 Yao 等^[7]提出 UCSF 标准,认为单个肿瘤直径 6.5 cm,或肿瘤数目 3 个、每个直径 4.5 cm 且直径合计 8 cm,这样既可以扩大肝癌肝移植指针,又不明显降低术后生存率;近来,上海中山医院报道“上海复旦标准”^[8]:即单发肿瘤直径 9 cm,或多发肿瘤 3 个且最大直径 5 cm,全部肿瘤直径总和 9 cm,无大血管转移、淋巴结转移及肝外转移,文献报道用此标准筛选肝癌肝移植患者,术后 3 年生存率及无瘤生存率分别达到 80%及 88%,与 Milan 标准无明显差异。由于目前尚无权威的判断定论以上哪种标准更符合临床实际,因此国内各中心的肝癌肝移植入选标准颇有差异,临床疗效存在较大差别。针对这些特点,摆在我国移植工作者面前的问题是,尽快组织起来进行多中心、大样本的临床前瞻性研究,以尽早制定出我国自己的肝癌肝移植筛选标准,满足临床需求。

3 供体来源的拓宽

随着肝移植例数的逐年增加,供体不足的问题已成为制约肝移植发展的瓶颈之一。活体肝移植和劈离式肝移植技术的诞生^[9,10],部分缓解了供肝的短缺。活体肝移植的优点在于:(1)供者的血液循环稳定,不存在供肝灌注不足的问题;(2)亲属供肝,组织相容性好,术后排斥反应较轻、存活率高;(3)肝移植手术不受供体时间、地点的限制,基本没有热缺血时间,且冷缺血时间短。虽然近年来活体肝移植在我国有了一定的发展,但由于技术、伦理等因素的影响短期内难以推广。目前拓宽供体来源较多使用的方法是利用边缘性供肝,即冷保存时间延长供肝、脂肪变性供肝、老年性供肝以及 ABO 血型不合供肝等等。一方面,边缘性供肝在很大程度上缓解供体不足的问题,但另一方面,患者术后并发症和病死率也在相应增高,因此如何决定什么情况下什么样的边缘性供肝可以使用,或者建立怎样的一个供肝生化和病理的评判标准,势在必行。对此我们有必要加强肝移植基础科学方面的研究,从基因、蛋白以及细胞水平对肝组织的冷热缺血损伤、再灌注损伤以及肝细胞的再生进行系统性分析,以提高边缘性供肝的临床应用价值。此外,如何促进我国脑死亡的立法也是我们需要解决的一个问题。

4 再次肝移植

首次肝移植失败往往需要面对再次肝移植。有文献报道再次肝移植的发生率一般为 10%~20%^[11,12],究其原因通常为急、慢性排斥反应,肝动脉血栓形成,原发性供肝无功能,胆道并发症,技术原因和疾病复发等^[13,14]。再次肝移植可以根据二次移植的间期分为早期再次移植和晚期再次移植,但何时进行再次移植患者存活率高,目前还存在争议^[15,16]。影响再次肝移植的存活率的因素较多,除了二次移植间期外,还有患者年龄、术前 UNOS 状态、术前胆红素、术前肌酐、手术时机、冷缺血时间、再次输血量、再次肝移植原因及有否使用呼吸机等。有报道指出年龄 > 50 岁、总胆红素 > 120 mg/L、肌酐 > 20 mg/L 的患者再次移植风险明显高于其他患者^[17],而脏器衰竭数量 > 3 个的患者再次移植的预后也明显差^[18]。再次肝移植后最主要的死亡原因是感染^[19],这主要与患者长期服用免疫抑制剂及全身营养状况较差有关。因此必须高度重视围手术期处理,包括加强营养支持、合理使用免疫抑制剂、有效预防和治疗各种感染等。本研究所自成立以来共进行 24 例次再次肝移植,再次肝移植率为 4.09%,明显低于国外,这部分是因为患者由于经济原因而未能行再次移植,此外在肝移植开展早期由于技术方面的原因也有部分患者未能行再次移植,因此如果加上这两方面的因素,患者再次移植率与国外文献报道的相差不多。本研究所发现患者再次肝移植的主要原因为慢性排斥反应和胆道并发症,前者可能和急性排斥反应未能有效打断、免疫抑制剂的使用不够合理有关,而后者可能与缺血再灌注损伤、保存损伤等因素有关。本研究所再次肝移植后最主要的死亡原因是感染和多器官功能衰竭。由于国内各单位再次肝移植的例数均较少,很难就再次移植结果做出判断,因此如何提高再次肝脏移植的成功率、如何选择合适的再次移植受体将是我们今后工作的重点之一。

5 术后长期随访工作的开展

与其他实体器官移植一样,患者手术的成功仅仅标志着一个崭新生活的开始,当患者出院后,怎样将这种健康状态持续下去,并提高患者的生活质量,已成为每个移植中心必须解决的问题,而这个问题的解决则完全依赖于移植后随访系统是否及时建立并连续、有效地发挥作用。另一方面,目前肝移植领域还有大量尚未解决的课题,它们的解决离不开对

患者术后长期生存数据的统计分析,因此在我国已累计完成近 10 000 例肝移植手术的时候,肝移植术后长期随访工作已显得越来越重要。现在认为肝移植术后随访系统的参与者除了包括移植医务人员和患者,还应包括其他学科的医务人员以及患者的家属。这个随访系统应该是互动的,一方面医务人员需要定期了解患者的健康状态,建立资料档案,指导术后维持期的治疗,另一方面患者应及时将当前心理和生理情况告知医生,在最短的时间内获得帮助;同时这个随访系统也应该是终身的,它将永远伴随在患者生命的路途中。肝移植随访的目的在于最大限度地延长移植物和患者的生存时间。术后随访的频率受多种因素的影响,对不同的患者有不同的要求:(1)移植后的时间。通常在移植后 3 个月内,由于各种并发症发生率高,因此需要每 1~2 周随访 1 次;移植后 3~6 个月,则每 2~4 周随访 1 次;6 个月以后,减为每 1~3 个月随访 1 次。(2)病情的变化。患者身体状况良好者,随访的次数可以减少一些;病情有了变化,必须严密观察,必要时入院治疗。(3)联系的条件。对于居住近或通讯方便者,随访往往能正常进行;对于联系条件相对差的患者,至少要保持一条紧急联络方式,尽量不要失访。随访的方式也可以是多样的:(1)门诊随访。门诊随访可以使医生与患者进行面对面的交流,同时可以建立门诊随访档案,方便资料的积累。(2)电话随访。电话随访可以随时进行,使用方便,尤其适合紧急情况下的快速联系。(3)网络随访。目前在国内大的移植中心普遍建立了网络随访系统,通过网络数据库的建立使得随访数据电子化、图形化,医患双方可以随时查看实验室检查结果,并进行相应的交流。(4)信件随访。目前较少开展,只在了解并收集患者某些信息时才使用。

[参考文献]

- [1] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33:464-470.
- [2] Forman LM, Lucey MR. Predict the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease*[J]. *Hepatology*, 2001, 33:473-475.
- [3] Kim DJ, Lee SK, Jo JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:2095-2096.
- [4] Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:2097-2098.
- [5] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334:693-699.
- [6] Marsh JW, Dvorchic I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome[J]? *Cancer*, 2000, 88:538-543.
- [7] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. *Hepatology*, 2001, 33:1394-1403.
- [8] 樊嘉,徐泱. 肝癌患者肝移植的选择标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14:536-537.
- [9] Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors[J]. *Lancet*, 1989, 2:497.
- [10] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) - a new method in the further development of segmental liver transplantation[J]. *Langenbecks Arch Chir*, 1988, 373:127-130.
- [11] Dudek K, Nyckowski P, Zeniewicz K, et al. Liver retransplantation: indications and results[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34:638-639.
- [12] Gustafsson BI, Backman L, Friman S, et al. Retransplantation of the liver[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:1438-1439.
- [13] Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4 000 consecutive patients at a single center[J]. *Ann Surg*, 2000, 232:490-500.
- [14] Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, et al. Late retransplantation of the liver: a single-centre experience [J]. *Chir Ital*, 2006, 58:15-17.
- [15] Bilbao I, Figueras J, Grande L, et al. Risk factors for death following liver retransplantation[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35:1871-1873.
- [16] Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, et al. Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization[J]. *Hepatology*, 1999, 30:395-400.
- [17] Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality [J]. *Liver Transpl*, 2000, 6:174-179.
- [18] Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver [J]. *Transplantation*, 1999, 67:422-430.
- [19] Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, et al. Failed allografts and causes of death after orthotopic liver transplantation from 1985 to 1995: decreasing prevalence of irreversible hepatic allograft rejection[J]. *Liver Transpl Surg*, 1996, 2:185-191.

[收稿日期] 2006-08-25

[修回日期] 2006-09-30

[本文编辑] 邓晓群