

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00104

• 学术园地 •

肝移植术后脱髓鞘疾病病因的研究进展

罗逸潜, 郭闻渊, 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] 肝移植术后发生神经系统的脱髓鞘疾病较为少见,但近年有上升的趋势。发病早期易被误诊为免疫抑制剂引起的精神症状,当其表现在中枢神经系统时危害较大,一旦发生将会严重影响肝移植术后患者的早期生存率和长期生活质量。而当其表现在周围神经系统时,多为隐匿起病,给早期诊断和治疗带来不便。因此,对于肝移植术后并发脱髓鞘疾病应以预防为主,了解各种脱髓鞘疾病的发病原因,有助于临床医生防患于未然。但肝移植术后并发脱髓鞘疾病的确切机制仍未明确。本文复习了相关报道,总结了肝移植术后常见脱髓鞘疾病可能的发生机制,为更好地预防和治疗肝移植术后并发脱髓鞘疾病提供参考。

[关键词] 肝移植;脱髓鞘疾病;脑桥中央髓鞘溶解症;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;急性播散性脑脊髓炎

[中图分类号] R 657.3; R 744.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0104-04

Demyelinative diseases after liver transplantation: the etiology

LUO Yi-qian, GUO Wen-yuan, FU Zhi-ren*

Organ Transplantation Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Liver transplantation is the only definitive treatment modality of end stage liver diseases. Demyelinative disease is rarely seen in patients after liver transplantation, but a higher incidence has been noticed recently. The disease is liable to be misdiagnosed as immunosuppressant-induced psychiatric disorders at early stage. Central pontine myelinolysis is more disastrous and it will greatly influence the short-term survival and long-term life quality of the patients after liver transplantation. When it is manifested as peripheral nervous system disorder, the disease usually has a subtle onset, making it difficult for diagnosis and treatment. The causes for various demyelinative diseases should be understood to prevent it in patients after liver transplantation. The specific mechanism for demyelinative disease after liver transplantation remains unclear. We introduce the possible causes of common demyelinative diseases, hoping to provide reference for prevention and treatment of such conditions after liver transplantation.

[Key words] liver transplantation; demyelinating diseases; central pontine myelinolysis; chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; acute disseminated encephalomyelitis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(1): 104-107]

肝移植是目前各种终末期肝病及肝功能衰竭唯一有效的治疗手段,然而,肝移植术后神经系统并发症的发生率为7%~47%,大多发生在移植后的1个月内(75%),病死率可高达48%^[1]。肝移植术后并发脱髓鞘疾病(demyelinative disease)的发病率较低,但近年相关报道越来越多,其中以脑桥中央髓鞘溶解症为主,其次为慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,其余的只有零星的个案报道。该病发病早期易误诊为免疫抑制剂引起的精神症状,临床一线医生常容易忽视。当其表现在周围神经系统时,多为隐匿起病,早期发现难度较大,如慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,需要借助脑脊

液及神经电生理等特殊的辅助检查,给早期诊断和治疗带来不便。而当其表现在中枢神经系统时危害较大,如脑桥中央髓鞘溶解症,多数患者预后极差,病死率极高,一旦发生将会严重影响肝移植术后患者的早期生存率和长期生活质量。因此,对于肝移植术后并发脱髓鞘疾病应以预防为主,了解各种脱髓鞘疾病的发病原因,有助于临床医生防患于未然。但肝移植术后并发脱髓鞘疾病的确切机制仍未明确,本文复习了相关文献,总结了肝移植术后常见脱髓鞘疾病可能的发生机制,为更好地预防和治疗肝移植术后并发脱髓鞘疾病提供参考。

[收稿日期] 2009-07-23 **[接受日期]** 2009-11-04

[作者简介] 罗逸潜,第二军医大学临床医学专业七年制2003级学员. E-mail: strongq@yeah.net

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885741, E-mail: zhirenf@sh163.net

1 肝移植术后各种常见的脱髓鞘疾病

脱髓鞘疾病是一组发生在脑和脊髓以髓鞘破坏或脱髓鞘病变为主要特征性疾病,脱髓鞘是其病变过程中具有特征性的突出表现。通常公认的脱髓鞘疾病病理标准是:(1)神经纤维髓鞘破坏,呈多发性小的播散性病灶,或由1个或多个病灶融合而成较大的病灶;(2)脱髓鞘病损分布于中枢神经系统(CNS)白质,沿小静脉周围的炎症细胞浸润;(3)神经细胞、轴突及支持组织保持相对完整,无华勒变性或继发传导束变性^[2]。脱髓鞘疾病大致上可分为两大类,即遗传性脱髓鞘疾病和获得性脱髓鞘疾病^[3]。前者是遗传代谢缺陷引起的髓鞘形成障碍,主要包括髓鞘形成缺陷引起的脑白质营养不良等疾病,如球状细胞白质营养不良症、异染性白质营养不良症、类纤维蛋白白质营养不良症和肾上腺白质营养不良症等;后者在临床上较为常见且病因仍未明确,是本文主要的讨论范围。肝移植术后常见的脱髓鞘疾病主要包括以下几类:

1.1 脑桥中央髓鞘溶解症 脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis, CPM)以脑桥基底部分对称性脱髓鞘,轴突和神经细胞相对完整为特征,占肝移植后中枢系统并发症的8%~10%^[4],是肝移植后并发神经系统疾病患者病死的重要原因之一。多数患者预后极差,死亡率极高,可于数日或者数周内死亡,少数存活者遗留痉挛性四肢瘫等严重神经功能障碍,偶有完全康复的患者。MRI是目前诊断CPM最有效的方法,在临床症状出现1周内,可发现脑桥基底部分特征性蝙蝠翅膀样病灶,脑桥中央长 T_1 、长 T_2 信号,可有显著对比增强,发病2~3周异常信号达高峰。

1.2 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIPD)是肝移植后罕见的一种并发症。美国神经病学会(1991)CIPD必备诊断标准是:(1)临床症状。提示进展性或复发性运动或感觉功能障碍为周围神经病变,症状存在至少2个月,四肢腱反射减弱或消失。(2)电生理检查。必须具备脱髓鞘病变以下4个主要特点中的3个:①2个或多个运动神经传导速度(NCV)减慢;②1个或多个运动神经部分性传导阻滞,如腓神经、正中神经、尺神经等;③2个或多个运动神经远端潜伏期延长;④2个或多个运动神经F波消失。(3)病理,神经活检显示明确的脱髓鞘与髓鞘再生证据^[5]。(4)脑脊液(CSF)检查,CSF细胞数 $<10 \times 10^6/L$ 。关于肝移植后并发CIPD的报道国内基本未见,国外也罕有报道^[6-7],而且预后不良。国外一项对914例原位肝移植(OLT)患者的调查显示,在长达6个月的随访中,有2例并发了CIPD,发病率约0.2%^[6],而完全符合CIPD诊断标准的至今仅有1例报道^[8]。

1.3 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP)又称 Guillain-Barré Syndrome (GBS),是一种器官特异的,细胞免疫和体液免疫共同介导的急性特发性多发性神经病^[9]。肝移植后并发AIDP的报道较少,且一般预后良好^[10-11]。根据发病前1~4周的感染史、急

性或亚急性起病、四肢对称性下运动神经元瘫痪、末梢性感觉障碍及脑神经受累、CSF蛋白细胞分离和早期F波或H反射延迟等可诊断。

1.4 急性播散性脑脊髓炎 急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)是广泛累及脑和脊髓白质的急性炎症性脱髓鞘疾病,也称感染后、出疹后或疫苗接种后脑脊髓炎。目前,肝移植后并发ADEM仅有1例报道^[12]。根据感染或疫苗接种后急性起病的脑实质弥漫性损害、脑膜受累和脊髓炎症症状、CSF-MNC增多、EEG广泛中度异常、CT或MRI显示脑和脊髓内多发散在病灶等可做出临床诊断。

2 肝移植术后并发脱髓鞘疾病的病因

肝移植后脱髓鞘疾病的发生、发展是个非常复杂的过程,有多种因素参与,其确切发病机制至今未明,不同的脱髓鞘疾病的发病原因也不尽相同。针对上述肝移植术后较常见的几种脱髓鞘疾病,笔者将其病因归纳如下。

2.1 患者自身状况差

2.1.1 渗透压骤变 低钠血症的快速纠正引起渗透压骤变是最常见的CPM的诱因。终末期肝功能衰竭常并发肾功能损害,患者抗利尿激素水平和交感神经系统活性增高,肾小球滤过率和前列腺素水平下降,加之长期服用排钠利尿剂,几乎所有等待肝移植的患者都存在慢性、顽固性低钠血症或血钠偏低。由于手术应激、术中大量失血、术后静脉持续补液,尤其是血浆、人血白蛋白和红细胞的输入使肝移植患者血钠极易在短期内升高。低钠的快速纠正使原本水肿的脑组织急性脱水,离子渗透压升高,引起离子诱导的渗透性内皮损伤,使细胞间紧密连接开放,跨血管转运增加,并释放大量的髓鞘毒性物质,由于脑桥为白质和灰质相交替的网格状结构,富含血管的灰质所产生的大量髓鞘毒性物质对白质产生作用,使其脱髓鞘,从而发生CPM。而由于肝移植患者常存在低胆固醇血症和肝功能衰竭,导致大脑星形胶质细胞代谢损害,引起血脑屏障功能异常和应对渗透压变化能力下降,以及脑桥处构成髓鞘的少突神经胶质细胞对渗透压的快速增高极度敏感,共同促使肝移植患者对CPM具有易感性^[13]。

2.1.2 营养障碍 慢性肝病等可以造成营养不良、叶酸和维生素B族(VitB₁, B₆, B₁₂)缺乏,使大脑对髓鞘毒性物质的抵抗能力减弱,可能也是造成CPM的原因^[14-15]。终末期肝病者,往往存在后天性叶酸缺乏,由于107位精氨酸缺乏甲基化作用,可能影响髓鞘碱性蛋白分子的正常附着功能,使之易发生髓鞘内水肿,在低钠血症时导致CPM的发生。维生素B₁入血后主要生成焦磷酸硫胺素(thiamine pyrophosphate, TPP)。TPP是三羧酸循环及磷酸戊糖途径中2种酶的辅酶。维生素B₁缺乏时,由于能量不足及核酸合成障碍,影响神经细胞膜髓鞘磷脂合成。维生素B₁₂缺乏时,脂肪酸合成异常,影响髓鞘的转换,结果髓鞘变性退化,造成进行性脱髓鞘。肝移植患者由于原发疾病本身以及不能正常膳食,可以造成一定程度的B族维生素缺乏,更重要的原因可能在于患者术后持续的胆汁引流,而B族维生素主要通过肝肠循环吸收,结果造成大量B族维生素随胆汁丢失,而食物及静

脉营养中补充B族维生素相对不足,造成B族维生素缺乏,从而引起神经系统脱髓鞘病变。

2.2 免疫抑制剂的使用 所有同种异体原位肝移植的患者,移植术后必须使用免疫抑制剂,如环孢霉素A(cyclosporine A,CsA)、FK506等。有不少报道认为免疫抑制剂有神经毒性作用^[13,16]。Bird等^[17]曾报道了3例与CsA相关的运动性失语,其中2例经头颅MRI确诊为CPM。此后有研究发现,高浓度的CsA与CPM的发生有关^[15],CsA通过介导血管痉挛神经多肽内毒素的释放,引起弥散的脑白质损害^[18]。

FK506通过抑制神经钙蛋白的活性、降低白介素2的合成和减少T细胞的增殖起免疫抑制作用。FK506对神经病变所起的作用依然有争议。Wilson等^[19]报道了3例OLT后2~10周出现类似CIDP的神经病变,并认为此类神经病变与FK506的使用有关,他认为免疫抑制剂会引起T细胞亚群的不同反应从而导致CIDP。但也有学者认为CsA与FK506都可延缓CIDP的发展^[20]。早期有报道认为FK506会引起神经病变,从而导致AIDP^[20]。但最近越来越多报道认为FK506可对周围神经起保护作用,而且不会引起AIDP^[21]。

2.3 病毒感染 ADEM确切的发病机制现今仍未明确。肝移植后并发ADEM的机制和原发ADEM可能的发病机制相似^[12],主要与病毒感染有关,尤其是麻疹或水痘病毒。其中,T细胞介导的自身免疫反应起主要作用。感染性抗原通过抗原递呈细胞(antigen-presenting cells)使机体产生局部炎症,而在反应的初期,这是一种非特异性的免疫反应,因此,同样会对局部组织和髓鞘蛋白造成破坏^[22]。T细胞异常活化的机制包括:(1)使用免疫抑制剂后隐性病毒感染;(2)原本静止的T细胞克隆自身非特异性活化;(3)内源性T细胞通过移植物接触外源性抗原从而引起超敏反应;(4)移植物外源性抗原的免疫原性和内源性髓鞘表位两者之间的分子模拟作用。

除ADEM的发病机制与病毒感染有关外,也有报道指出慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染可导致CIDP^[23]。但Echaniz-Laguna等^[6]认为,慢性HCV感染是一种系统性免疫异常的疾病,神经病变只是它其中一个方面的表现,并不能因此而认为HCV感染会导致CIDP。还有报道认为AIDP与巨细胞病毒(CMV)感染有关^[10],但也有学者对此观点持反对意见^[11]。

2.4 疫苗接种 AIDP在接种流感疫苗6周内的人群中发生率为14.79/100万,而在成年对照人群中发生率为8.7/100万^[24],具有明显的差异。接种后第2周为AIDP发生的高峰期。使用免疫抑制剂的患者如接种流感疫苗,会引起免疫反应,从而使脏器功能受损。分子模拟、免疫系统主动非特异反应和遗传易感因素被认为是接种流感疫苗后发生AIDP的重要原因^[24]。也有学者认为体液免疫调节失衡是其主要因素^[11]。

ADEM多发于机体接触外源性抗原(如接种疫苗或者病毒感染等)后3~6周内^[25-26]。高发人群为儿童和青少年,因为他们有较多疫苗接种和暴露的机会,但成人也可发病。器

官移植后的患者需要长期接受免疫抑制剂治疗,并需定期检查,因此很少并发ADEM,但仍可见于肾、造血干细胞、骨髓、心肺移植患者^[12]。

2.5 其他 中枢损害可能与手术中出血、低血液灌注及无肝期时间的相对延长有关^[15]。肝移植术后容易发生如出血、感染、血管并发症以及移植物功能不全等,这些都易促使CPM的发生^[13]。

3 小结

总结上文,目前肝移植术后发生脱髓鞘性疾病的机制可以归纳为以下4个方面:(1)肝移植患者自身状况差,如电解质紊乱、营养障碍等;(2)免疫抑制剂的使用;(3)病毒感染;(4)疫苗接种。其中机体免疫调节失衡起重要作用。由于各种脱髓鞘疾病的发病机制仍不明确,治疗上难以做到病因治疗,特别是最为常见且预后最差的CPM,目前尚无确定的治疗方法,因此治疗上以预防为主。本文综合了相关的报道,总结了肝移植术后常见脱髓鞘疾病可能的发生机制,希望能为广大的临床医生更好地预防和治疗肝移植术后并发脱髓鞘疾病提供一定的参考。

[参考文献]

- [1] Ardizzone G, Arrigo A, Schellino M M, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, et al. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 789-792.
- [2] 王维治. 神经病学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 188-201.
- [3] 吴江. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 230-242.
- [4] Bonham C A, Dominguez E A, Fukui M B, Paterson D L, Pankey G A, Wagener M M, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management [J]. *Transplantation*, 1998, 66: 1596-1604.
- [5] Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force[J]. *Neurology*, 1991, 41: 617-618.
- [6] Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, Mohr M, Jaeck D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30: 501-504.
- [7] Echaniz-Laguna A, Anheim M, Wolf P, Kessler R, Massard G, Mohr M, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in patients with solid organ transplantation: a clinical, neurophysiological and neuropathological study of 4 cases][J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2005, 161 (12 Pt 1): 1213-1220.
- [8] Taylor B V, Wijdicks E F, Poterucha J J, Weisner R H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38: 828-831.
- [9] Kieseier B C, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison H J, Hartung H P. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system[J]. *Muscle*

- Nerve, 2004, 30: 131-156.
- [10] Bulsara K R, Baron P W, Tuttle-Newhall J E, Clavien P A, Morgenlander J. Guillain-Barré syndrome in organ and bone marrow transplant patients[J]. *Transplantation*, 2001, 71: 1169-1172.
- [11] El-Sabrouf R A, Radovancevic B, Ankoma-Sey V, Van Buren C T. Guillain-Barré syndrome after solid organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 71: 1311-1316.
- [12] Lindzen E, Gilani A, Markovic-Plese S, Mann D. Acute disseminated encephalomyelitis after liver transplantation [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62: 650-652.
- [13] 俞军, 梁廷波, 郑树森. 肝移植后脑桥中央髓鞘溶解症的病因与诊治进展[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84: 1052-1054.
- [14] 蔡常洁, 陆敏强, 安玉玲, 李敏如, 易慧敏, 陈规划. 肝移植术后并发桥脑中央髓鞘溶解症的诊断与治疗[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27: 849-851.
- [15] Yu J, Zheng S S, Liang T B, Shen Y, Wang W L, Ke Q H. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2540-2543.
- [16] Schwartz R B, Bravo S M, Klufas R A, Hsu L, Barnes P D, Robson C D, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1995, 165: 627-631.
- [17] Bird G L, Meadows J, Goka J, Polson R, Williams R. Cyclosporin-associated akinetic mutism and extrapyramidal syndrome after liver transplantation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53: 1068-1071.
- [18] Rodriguez J, Benito-León J, Molina J A, Ramos A, Bermejo F. [Central pontine myelinolysis associated with cyclosporin in liver transplantation][J]. *Neurologia*, 1998, 13: 437-440.
- [19] Wilson J R, Conwit R A, Eidelman B H, Starzl T, Abu-Elmagd K. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506[J]. *Muscle Nerve*, 1994, 17: 528-532.
- [20] Peltier A C, Russell J W. Recent advances in drug-induced neuropathies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15: 633-638.
- [21] Moon J S, Souayah N. Guillain-Barré syndrome triggered by influenza vaccination in a recipient of liver transplant on FK506 [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12: 1537-1539.
- [22] Eriksson U, Ricci R, Hunziker L, Kurrer M O, Oudit G Y, Watts T H, et al. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires cooperation between adaptive and innate immunity [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1484-1490.
- [23] Endo K, Hoshi A, Shimizu M, Watanabe A, Sugiura Y, Saito N, et al. [Marked thickening of the peripheral nerves in chronic inflammatory polyradiculoneuropathy associated with HCV infection][J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2002, 42: 27-31.
- [24] Geier M R, Geier D A, Zahalsky A C. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled [J]. *Clin Immunol*, 2003, 107: 116-121.
- [25] Sacconi S, Salviati L, Merelli E. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1679-1681.
- [26] Murthy J M. Acute disseminated encephalomyelitis [J]. *Neurol India*, 2002, 50: 238-243.

[本文编辑] 孙岩

· 消息 ·

《军医大学学报(英文版)》征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办国内外公开发行的(CN 31-1002/R ISSN 1000-1948)的高级医药学综合性英文学术刊物,1986年6月创刊。本刊面向全国和海外作者征稿,主要报道基础、临床、预防、军事医学、药学和中国医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)和波兰《哥白尼索引》(IC)等检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elsevier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elsevier.com/locate/jmcp-la>)。

本刊为双月刊, A4 开本, 80 g 铜版纸彩色印刷, 每期定价 15 元, 全年 90 元。可在当地邮局订阅(邮发代号 4-725), 漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地址: 上海市翔殷路 800 号《军医大学学报(英文版)》编辑部, 邮编: 200433

联系人: 商素芳 电话: 021-81870788 转 824 分机

E-mail: jydxxb@yahoo.com.cn