

高等医学院校教材

外科学进展

□ 主编 郑树森



高等教育出版社
Higher Education Press

高等医学院校教材

外科学进展

主 编 郑树森

编者（以姓氏拼音为序）

蔡松良 陈其昕 黄东胜 李 鸣

梁廷波 林汉庭 林建江 刘伟国

刘小蕉 倪一鸣 彭志毅 沈 岩

滕理送 王伟林 温小红 徐 骁

于吉人 张 珉 郑树森



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本书共21章。在充分借鉴国内外医学专著和文献的基础上,结合我国医学发展实际和外科学特点,系统阐述了当今外科学领域的新理论、新技术,反映了与外科学密切相关的边缘学科知识,并融入了各位编委多年的工作体验和体会。通过介绍国内外取得的外科学重大成果,预测外科学发展趋势,使读者能够较系统地了解我国和国际外科学发展的现状,利于培养创新精神和辩证思维能力。

本书可作为临床、基础等专业硕士、博士研究生、本科生的学习用书,也可作为各级医务工作者的医学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

外科学进展/郑树森主编. —北京:高等教育出版社, 2006. 1

ISBN 7-04-018261-0

I. 外... II. 郑... III. 外科学-进展-医学院校-教材 IV. R6

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第145521号

策划编辑 刘晋秦 责任编辑 孙葵葵 封面设计 张楠 责任绘图 朱静
版式设计 范晓红 责任校对 王雨 责任印制 杨明

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总机 010-58581000

经销 蓝色畅想图书发行有限公司
印刷 煤炭工业出版社印刷厂

开本 850×1168 1/16
印张 12
字数 350 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版次 2006年1月第1版
印次 2006年1月第1次印刷
定价 25.10元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 18261-00

前 言

外科学作为现代医学不可或缺的重要组成部分,其作用和地位已无需赘述。近年来,外科学发展不仅取得了器官移植成功等里程碑式的重大成就,更在治疗理念等方面不断推陈出新,有力推动了外科学工作的持续发展。伴随外科学理论的不断革新,外科学内涵早已超越了单纯手术学的范畴,成为交叉、融会信息学、免疫学等诸多基础学科的一大学科门类。对传统疾病的治疗内涵与以往已大有不同,故外科研究生的培养上也应及时适应这一发展潮流。然而,国内在各类专业学生教材及参考书不断丰富的今天,适应外科研究生教育的系统教材尚不多,在研究生外科学课时限定的情况下,如何覆盖现代外科发展中的新内容,从而启发研究生的科学思考 and 创新能力是我们每位从事研究生教育工作者必须思考的问题。为此,浙江大学医学院在多年的研究生教学中,不断总结和更新,组织有关教师编写了以讲义形式的教材使用多年。此次在原有讲义的基础上,又进行了充实和修改,编撰了这本《外科学进展》。

本书在充分借鉴国内外医学专著和文献的基础上,结合我国外科学研究生的培养计划,选择了外科学领域中代表性的疾病作为授课内容,阐述其相关新理论、新技术,努力启发学生的思考能力,尤其是研究生的科研独创能力。

本书可作为临床、基础等专业硕士研究生、博士研究生、本科生的学习用书,也可作为各级医务工作者的参考书。

因外科学发展速度迅猛,加之水平有限,书中难免有不足之处。恳请各位读者提出宝贵意见,以便我们再版时完善。

郑树森
2005年8月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一章 肝移植研究进展	1	九、肝移植	28
一、肝移植受体的选择与手术时机	1	十、肝功能储备能力的评估	28
二、长效器官保存液	3	第五章 胰腺癌诊治进展	30
三、移植新术式	4	概论	30
四、术后并发症的诊治	6	一、基础研究及进展	30
五、免疫抑制剂的发展	8	二、胰腺癌的诊断及进展	33
六、异种肝移植	9	三、胰腺癌的治疗及进展	35
七、同种器官移植免疫耐受的研究进展	9	第六章 胆道恶性肿瘤诊治进展	39
第二章 胰腺移植进展	10	一、历史回顾	39
一、胰腺移植的历史与现状	10	二、胆道肿瘤的病因	40
二、胰腺移植的适应证	10	三、胆道肿瘤的生长与调控	40
三、胰腺移植的分类	11	四、胆道肿瘤的浸润和转移	40
四、胰腺移植的手术	11	五、胆道肿瘤的临床分型	41
五、胰腺移植的并发症	12	六、胆道肿瘤的病理	41
六、胰腺移植的免疫抑制剂治疗	13	七、胆道肿瘤的转移方式	42
七、胰腺移植的组织学评估	14	八、胆道肿瘤的诊断	42
第三章 肝门部胆管癌的外科治疗进展	16	九、胆道肿瘤的治疗	42
一、流行病学	16	第七章 重症急性胰腺炎诊治进展	44
二、病因学	16	一、重症胰腺炎的发病机制的认识	44
三、病理学和生物学特性	17	二、对重症急性胰腺炎的诊断	45
四、分期与分型	17	三、治疗	46
五、诊断	18	第八章 门脉高压症诊疗进展	47
六、治疗	18	一、门脉高压症的病因和分类	47
第四章 原发性肝癌的治疗进展	25	二、门体分流病理生理改变的研究进展	47
一、手术治疗	25	三、门脉高压症诊断进展	48
二、肝动脉插管栓塞化疗(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)	26	四、门脉高压症治疗进展	50
三、冷冻和冷冻后切除	26	第九章 腹腔镜在普外科的应用进展	55
四、肝动脉门静脉置泵(drug delivery system, DDS)	26	一、腹腔镜手术的基本仪器设备及器械	55
五、经皮经肝无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)	27	二、腹腔镜在普外科的应用	56
六、射频治疗(radio frequency ablation, RFA)	27	三、腹腔镜技术的并发症	61
七、合并黄疸时的处理	27	四、非气腹腹腔镜	62
八、全身化疗	27	第十章 胃癌治疗现状和展望	63
		一、胃癌的流行病学和危险因素	63
		二、胃的癌前疾病和癌前病变	63
		三、早期诊断问题	63

四、癌前疾病和癌前病变的治疗	64	四、心脏移植术后排异反应的监测	124
五、临床病理分期的进展	65	五、心脏移植术后的冠状动脉粥样硬化性心脏病	125
六、早期胃癌(I a、I b 期)的治疗	65	六、心脏移植的基础研究	125
七、进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC) 的治疗	65	第十七章 胸腰椎损伤的诊治进展	127
八、胃切除的范围	66	一、脊柱损伤认识及诊治的历史	127
九、腹腔转移的治疗	67	二、胸椎和上腰椎骨折的临床分类及诊断	127
十、腹腔镜技术在胃癌诊治中的地位	67	三、治疗	134
十一、预后因素	67	四、手术并发症	144
第十一章 大肠癌基础与临床研究进展	68	第十八章 颅内肿瘤诊治进展	145
一、早期大肠癌的诊断与治疗	68	一、颅内肿瘤的发病率	145
二、进展期大肠癌的治疗	71	二、颅内肿瘤的病因	145
三、结直肠癌的辅助治疗	73	三、颅内肿瘤的病理分类	145
第十二章 甲状腺肿瘤诊治现状	78	四、颅内肿瘤的临床表现	147
一、流行病学与病因	78	五、颅内肿瘤的诊断	148
二、诊断方法	79	六、颅内肿瘤的治疗	148
三、甲状腺良性肿瘤	82	第十九章 颅脑损伤研究新进展	151
四、甲状腺癌	83	一、颅脑损伤发生发展的机制	151
五、预后和影响预后的因素	88	二、颅脑损伤的监测与治疗	152
第十三章 乳癌的诊治进展	89	三、颅脑损伤研究发展的方向	154
一、乳癌的发病现状	89	第二十章 麻醉学进展	155
二、乳癌的基础研究	89	一、现代麻醉概念的更新	155
三、乳癌的诊断及进展	89	二、吸入麻醉药的进展	155
四、乳癌的早期诊断	90	三、静脉麻醉药的进展	156
五、乳癌的治疗及进展	91	四、肌松药的进展	157
六、乳癌常用免疫组化测定指标及其意义	93	五、局麻药的进展	158
第十四章 泌尿男生殖系疾病进展	95	六、麻醉技术的进展	158
一、尿路结石的诊断与治疗进展	95	七、麻醉监测的新进展	162
二、骨盆骨折后尿道断裂治疗进展	99	八、围术期麻醉管理技术的进展	167
三、腹腔镜在泌尿外科的应用	101	九、几种特殊患者的术前准备与评估	168
四、男性根治性膀胱全切术与尿流改道术的进展	106	十、疼痛治疗	171
五、阴茎勃起功能障碍研究进展	107	十一、心肺复苏的进展	172
第十五章 血管外科进展	113	第二十一章 数字减影血管造影在临床上的应用	175
一、血管代用品的进一步完善	113	一、概述	175
二、血管外科领域的微创技术	114	二、DSA 成像基本原理	175
三、基因工程在血管外科中的应用	121	三、DSA 的优缺点	175
第十六章 心脏移植进展	123	四、DSA 造影方法及选择原则	176
一、心脏移植的发展史	123	五、DSA 在临床的应用	177
二、供体心脏的保护	123	参考文献	179
三、心脏移植的方法及其选择	124		

第一章 肝移植研究进展

大器官移植是现代医学领域的前沿学科,其中肝移植工作是难度最大的系统工程,也是多学科合作的典型代表。自1967年Starzl报道了第1例临床肝移植以来,历经几代人努力,肝移植已成为目前晚期肝衰竭患者的常规治疗方法。我国1977年开展首例临床肝移植,此后经历了崎岖的发展历程并曾一度停滞,然而在20世纪90年代再度起步并快速发展,尤其是近5年来,肝移植呈现出突飞猛进的发展势头,一些大的肝移植中心已取得围手术期死亡率低于5%、1年生存率超过85%的成绩。

一、肝移植受体的选择与手术时机

(一) 肝移植的适应证

受体手术适应证的严格掌握、病情的正确估计以及积极全面的术前准备是肝移植获得成功的首要环节。肝移植的适应证包括:①各种类型的终末期肝硬化;②各种原因所致的中晚期肝衰竭;③未发生肝外转移的原发性肝恶性肿瘤;④难以切除的肝良性肿瘤;⑤常规方法难以治愈的先天性肝胆系疾病及代谢障碍疾病等。美国加州大学洛杉矶分校肝移植中心1984—2001年所实施的2662例肝移植中,丙型肝炎、酒精坏死性肝硬化、乙型肝炎和恶性肿瘤分别占27%、12%、7.3%和4.0%;美国匹兹堡大学医学院Starzl移植中心1981—1998年所实施的成人肝移植3192例中,丙型肝炎、酒精性坏死性肝硬化、乙型肝炎和恶性肿瘤分别占9.74%、12.81%、6.80%和7.33%,儿童肝移植808例中,先天性胆道闭锁和代谢性疾病分别占51.49%和13.49%。我国国内肝移植受体的原发疾病主要为肝炎肝硬化、重型肝炎和肝细胞肝癌。浙江大学医学院附属第一医院自1999—2005年期间共实施463例次肝移植,其中乙型病毒性肝炎相关的良性疾病占49.8%,肝细胞肝癌占37.9%。

1. 肝硬化 成人肝移植受体中大约70%以上是各种原因所致的终末期肝硬化患者。主要包括肝炎肝硬化、酒精性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎所致的肝硬化等。对于乙型肝炎病毒(HBV)导致的慢性肝炎、肝硬化及HBV抗原阳性的病例,国外部分移植中心曾不列入适应证,但在我国列入适应证已达成共识。随着拉米夫定(lamivudine)和乙肝免疫球蛋白(HBIG)的应用,HBV再感染和乙肝复发的危险性已明显降低。酒精性肝硬化患者移植后大部分人酗酒难以戒除,移植肝易再发生肝硬化而失功,疗效较差。慢性丙型肝炎国内相对少见,但肝移植术后肝炎复发问题仍然严峻,其防治有待进一步研究。

2. 肝衰竭 肝衰竭(liver failure)是由多种因素引起肝细胞严重损害,导致其合成、分泌以及生物转化等功能发生严重障碍,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病、腹腔积液等为主要表现的一种临床综合征。根据肝衰竭病理组织学的特征和病情发展的速度,可将肝衰竭分为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。引起肝衰竭的病因有多种:在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的常见原因,酒精性肝损害是引起慢性肝衰竭的主要原因。在中国,肝衰竭的最主要原因是病毒性肝炎,其次是有毒物质(包括药物、酒精及化学物质等)。在儿童患者,遗传代谢性疾病导致的肝损害是引起肝衰竭的主要病因。

3. 肝肿瘤 肝细胞癌(HCC)是否适宜采用肝移植治疗是近年来全球移植界最富争议的热点问题之一。事实上,自从20世纪60年代起,肝移植即应用于治疗HCC。美国最早的6例肝移植受体中有5例、

英国最早 3 例中有 2 例就属于原发性肝恶性肿瘤。主张移植者认为肝移植能够将整个病肝一并切除,消除肝癌多中心性发生和肝内微转移的隐患,达到常规肝叶切除术所不能实现的根治性目的。持反对意见者则强调 HCC 患者移植术后的高复发率和高额费用及供肝资源的无效利用。1995 年以前,国外各大中心由于病例选择标准不一致,HCC 肝移植的疗效偏差较大,但整体上术后 3~5 年生存率未能突破 40%,两年无瘤生存率低于 10%。

为了更合理科学地利用供器官和医疗资源,各大移植中心近 10 年来对肝癌肝移植的实施日趋严格。受体的严格选择和必要的术前处理是减少术后肿瘤复发、提高长期生存率的首要条件。1996 年, Mazzaferro 提出的 Milan 标准,即单个肿瘤,直径 ≤ 5 cm 或瘤灶数目 ≤ 3 个,每个直径 ≤ 3 cm。Milan 标准主要针对肿瘤大小和数目进行限制,按此标准筛选,作者报道了分别高达 85% 和 92% 的 4 年整体生存率和无瘤生存率。此后,Milan 标准一度成为国外最广泛应用的 HCC 受体筛选标准。2002 年,UCSF 标准则认为肝癌肝移植适应证是:单个肿瘤,直径 ≤ 6.5 cm 或瘤灶数目 ≤ 3 个,每个直径 ≤ 4.5 cm,且直径合计 ≤ 8 cm。此外,传统的 TNM 分期对预后的预测价值较低,Pittsburgh 改良的 TNM 分期标准在进一步放宽肿瘤大小限制的同时,更强调了血管侵犯和淋巴结转移的影响。我中心的资料表明,影响 HCC 肝移植患者预后的诸多因素中,血管侵犯、肿瘤直径、甲胎蛋白水平、组织学分级等因素与肿瘤复发关系尤为密切。其中,小肝癌和不伴有门静脉癌栓者的 1 年生存率分别达 82.1% 和 78.7%。我们称为有选择地实施 HCC 肝移植可以取得良好疗效。对小肝癌合并有肝硬化失代偿期、不能耐受肝叶切除者,国内外基本达成首选肝移植的共识。与西方国家不同,由于亚洲供肝获取在时间和质量上的不确定性,目前对肝功能尚属于代偿范围的小肝癌尚不推荐首选肝移植治疗。西方和亚洲绝大多数移植中心都将 HCC 合并门静脉癌栓排除在肝移植选择标准之外,但在现阶段中国,HCC 合并 PVTT 的肝移植治疗存在特殊性。我中心的资料表明,HCC 合并 PVTT 患者的两年累积生存率达到 22.6%,显著高于行常规肝叶切除或未手术者,几乎全部患者术后短期内生活质量较高,然而一定时间后都出现肿瘤复发。因此,现阶段中国 HCC 合并 PVTT 患者的肝移植治疗虽是一种有效的姑息性手术方式,但不应成为肝移植的主体和未来发展趋势。

目前,国内各中心的 HCC 肝移植入选标准颇有差异,对患者预后也缺乏切实可行的评估系统。与欧美国家相比,中国的 HCC 患者具有更多更严重的肝硬化背景和长期病毒性肝炎病史。因此,国内应借鉴 Milan 标准或 UCSF 标准或 Pittsburgh 中心改良的 TNM 分期标准,认真总结经验教训,建立一个科学而适宜国情的受体选择标准和预后预测系统来指导我国的临床实践。此外,我们主张术前、术中和术后早期即应积极地预防肿瘤复发。系统性的治疗方案包括射频消融、经动脉栓塞化疗、内放疗和以氟尿嘧啶为主的全身性化疗,以及综合性中医药治疗等。

4. 先天性代谢障碍性疾病 近年来,随着对代谢性疾病研究的深入,先天性代谢障碍性疾病的遗传基础和病理变化得到进一步的认识。有肝移植适应证的一些先天性常染色体隐性或显性遗传疾病包括 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏病(α_1 -antitrypsin deficiency, α_1 -ATD)、威尔森症(Wilson's disease)、酪氨酸血症(tyrosinemia)、血色素沉积症(hemochromatosis)、乳蛋白酶血症(galactasemia)、家族性非溶血性黄疸(crigler-najjar syndrome)、糖原累积症 I 型(glycogen storage disease type I,GSD I)、肝豆状核变性、海蓝色组织细胞综合征(sea blue histiocyte syndrome)、原卟啉血症、II 型高脂蛋白血症、长短链脂肪酰转移酶缺乏病、家族性铁累积性疾病、血友病甲、血友病乙等。此外尚有原发性高草酸尿症 I 型(primary hyperoxaluria type I,PH I)、家族性淀粉样变性(familial amyloidosis,FA)等需同时行肾移植术,鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏病、C 蛋白缺乏病、家族性高胆固醇血症需同时行心脏移植。尽管这些代谢性疾病并不直接损害肝,但肝参与这些疾病的病理过程,并在这些先天性代谢紊乱中扮演重要角色。对于患有此类代谢性疾病并伴有终末期肝病的患者,肝移植通过替换衰竭的肝,恢复其代谢功能,同时纠正病理代谢条件下内环境的潜在缺陷,是公认有效的治疗手段。威尔森症等伴有中枢神经系统侵犯的代谢性疾病在终末期常呈进行性侵犯中枢神经系统,单纯药物治疗效果较差且很难逆转神经系统损害。一旦发现药物疗效不理想,宜及早行肝移植术,改善代谢功能,阻止不可逆的神经系统退化和其他并发症。美国新墨西哥州立大学的 Eghtesad 等通过一项对威尔森症患者行原位肝移植的临床研究提出,肝移植对于终末期威尔森症是一项

可以挽救生命的治疗措施,并且能够提供非常好的长期生存率。美国加州大学洛杉矶分校的 Busuttill 等认为早期肝移植是治疗鸟氨酸乙酰转氨酶缺陷的儿童患者首选方案,在临床症状出现前行肝移植,可以保证智力的正常发育。

(二) 肝移植的禁忌证

1. 绝对禁忌证 ① 难以控制的全身性感染;② 肝外有难以根治的恶性肿瘤;③ 难以戒除的酗酒或吸毒;④ 合并严重的心、脑、肺等重要脏器器质性病变;⑤ 难以控制的精神疾病。

2. 相对禁忌证 ① 年龄大于 65 岁;② 肝恶性肿瘤伴门静脉主干癌栓;③ 合并糖尿病、心肌病等重要脏器的疾病;④ 人类免疫缺陷病毒感染;⑤ 门静脉等血管解剖学异常。

(三) 肝移植的手术时机

肝移植手术时机的选择较为复杂,不同的原发病具有不同的病理生理机制和病程变化规律,因此,手术选择时机不能一概而论。一般认为,可分为择期肝移植和急诊肝移植两种情况。

1. 择期肝移植 终末期肝移植患者一旦具备上述肝移植适应证且不伴有绝对禁忌证,应考虑列入择期肝移植轮候名单,等待合适供体肝。器官的分配决定于疾病的危重程度和等待时间。国外应用评估受体和手术预后的标准包括 Child-Pugh 肝功能分级、联合器官共享网络(UNOS)分级以及终末期肝病模型(MELD)评分等。Child-Pugh 肝功能分级是最常用的肝功能综合评价指标,7 分或者更高作为列入肝移植受体等待名单的最低标准。但腹腔积液和肝性脑病这两项指标易受主观因素影响,血胆红素、清蛋白、凝血酶原时间三项指标的分级过于简单。UNOS 根据 CTP 分数和等待时间将受体分为 1、2A、2B、3 和 7 各等级。近年来应用渐趋广泛的 MELD 评分主要依据血清肌肝、血清总胆红素、国际标准比值而判定,2002 年,UNOS 建议采用 MELD 评分的方法来决定尸体供肝分配的优先权,高 MELD 评分者优先获得供肝。

2. 急诊肝移植 参照伦敦 King 大学医院对暴发性肝衰竭(FHF)患者实施肝移植的标准(KCH),并根据我国以乙型肝炎患者为主的国情,我们建议,对于 HBV 携带者和乙型病毒性肝炎患者,在具备肝移植适应证且不伴有绝对禁忌证前提下,出现下列情况应考虑行急诊肝移植:① PT > 50 s 或 INR > 7.5,且血清胆红素 > 300 $\mu\text{mol/L}$ 或肝性脑病Ⅲ级或以上;② 合并难以控制的上消化道大出血、肝肾综合征或水及电解质平衡紊乱。浙江大学医学院附属第一医院一项研究发现,短期内(2 周内)肝功能急剧恶化、MELD 评分急速升高的患者生存率明显下降;而出现消化道大出血、肝肾综合征等严重并发症,同时 MELD 并没有在短期内急剧升高的患者,行急诊肝移植术后的生存率高达 100%。可见肝功能的骤然进行性恶化是对患者术前全身情况的重大打击,直接影响术后生存率。由此我们认为,对短期内(2 周内)肝功能急剧恶化、MELD 评分急速升高的患者应进一步加强术前综合处理,必要时可以人工肝支持治疗,并充分评估急诊肝移植的性价比;而对于出现消化道大出血、肝肾综合征等严重并发症,同时 MELD 并没有在短期内急剧升高的患者,即使生命垂危,也应果断采取急诊肝移植。

二、长效器官保存液

供肝需要一定时期的保存,优秀器官保存液的开发研制一直是重要的研究方向。1988 年,美国威斯康星大学 Belzer 提出有效保存液的 5 个条件:① 使体温引起的细胞水肿减至最轻;② 能防止细胞内酸中毒;③ 能阻止细胞间隙的扩大;④ 防止氧自由基造成的损伤;⑤ 提供再灌注期间产生高能磷酸化化合物的底物。基于上述观点,Belzer 创造了一种新型保存液,即 UW 液(University of Wisconsin solution),使得冷保存胰、肾时间达到 72 h,保存肝时间达 30 h 或更长。

UW 液是一种仿细胞内液型保存液。有以下特点:① 一般保存液内的甘露醇和葡萄糖等很快进入肝细胞内,因而不能像在肾一样可有效地抑制保存期间发生的细胞水肿。② 肝具有更多的糖原储存,其细胞对葡萄糖有更大的通透性,具有产生更多氢离子的潜力。③ 肝葡萄糖磷酸化为 6-磷酸葡萄糖(G-6-P)的过程是由葡萄糖激酶催化完成,该过程不为 G-6-P 反馈抑制,当细胞内葡萄糖降低时,可使葡萄糖不断进入细胞内,而肾的葡萄糖磷酸化过程由己糖激酶完成,它可为 G-6-P 生理浓度所抑制,从而限制

葡萄糖吸收代谢,减少乳酸与氢离子形成。④ 肝的葡萄糖激酶的最大催化活性约为肾己糖激酶的 15 倍,具有更大的生成乳酸及氢离子的能力。UW 液以不含葡萄糖而用乳糖盐作为非渗透性阴离子,并加棉子糖和羟乙基淀粉,可防止细胞间隙扩大,有磷酸盐预防酸中毒,以谷胱甘肽和别嘌呤醇对抗氧自由基,突破了肝的保存时限,被视为器官保存史上的一个重大突破。

近年来,HTK 液在肝保存方面的应用逐步受到人们的重视。HTK 液有如下特点:① 含钾量低,故 HTK 液易于进入受体循环系统,且可反复或持续性原位灌洗无任何不良反应及危险性;② 含组氨酸/组氨酸-盐酸缓冲系统,有较强的缓冲能力,且组氨酸为有效的非渗透性因子,故可防止内皮细胞肿胀;组氨酸的缓冲效力随 pH 下降而增加,可有效地抑制酸中毒的发生;③ 含色氨酸,作为膜稳定剂,可防止组氨酸进入细胞内;④ 含甘露醇,作为羟自由基的清除剂,可防止氧自由基的损伤,同时兼有渗透支持的作用;⑤ 含 α -酮戊二酸及色氨酸,作为高能磷酸化合物的底物;⑥ HTK 液黏度低,常温下黏度指数为 0.8,5℃时黏度指数为 3.0,故更易于扩散至组织间隙及毛细血管丛,也易于在短时间内使器官降温。1988 年, Pichlmayr 将 HTK 液应用于肝灌洗;1997 年, Gubernatis 报道了 1 例供体肝应用 HTK 液保存 20 h 20 min,移植后肝功能良好。在欧洲进行的多中心实验表明,HTK 液和 UW 液用于肝移植的保存,至少在 24 h 以内同样安全有效。Mayo 医院对比研究了 HTK 液和 UW 液对活体供肝的保存效果,发现 HTK 液组的供肝 1 年存活率高于 UW 液组(95% vs 77%)。

HTK 液的肝保存作用机制有:① 改善微循环:有学者在大鼠实验中证实 HTK 液有利于改善肝微循环。② 提高组织氧化:Hatano 报道了 64 例活体部分肝移植情况,发现 HTK 液组血氧饱和度明显高于 UW 液组,故认为 HTK 液可加快肝组织氧化功能的恢复,HTK 液保存肝优于 UW 液。③ 减少胆道并发症:肝移植术后胆道并发症包括术后胆管树胆泥形成、胆瘘、胆道吻合狭窄和胆道感染。其中特别引起注意的是术后胆泥形成,严重时形成所谓胆栓综合征,为肝移植的致命并发症,目前大多数学者认为其发生与灌注保存不当密切相关。HTK 液黏度低,含钾低,可反复持续灌洗无不良反应,且灌洗量大(20 L),灌洗充分,故能较好地预处理胆管树和其毛细血管丛,减少胆道并发症。Spiegel 比较发现应用 HTK 液保存器官胆道并发症的发生率低于应用少于 UW 液组。

CS 液(Celsior solution)作为一种仿细胞外液型器官保存液,最初为心脏保存而研制。近年来,在实验室与临床研究发现 CS 液对保存其他器官同样适合,而且可与 UW 液相媲美。因为它具有适于肝移植的一些特性,CS 液已经逐渐在临床肝移植中得到应用。

CS 液组成有以下特点:① 高钠低钾,使得 CS 液易于进入受体循环系统;② Celsior 液的缓冲系统由组氨酸/乳糖醛酸组成,有较强的缓冲能力,且乳糖醛酸为有效的非渗透性因子,故可防止内皮细胞肿胀;③ 含还原型谷胱甘肽、组氨酸及甘露醇,作为羟自由基的清除剂,可防止氧自由基的损伤,同时兼有渗透支持作用;④ 含谷氨酸盐,作为高能磷酸化合物的底物;⑤ 较高的镁离子含量以及轻度的酸中毒,可有效防止钙离子超载;⑥ CS 液黏度低,易于扩散至组织间隙,也易于在短时间内使器官降温。

与 UW 液相比,黏度低,抗氧化性、抗水肿性能强,以及价格便宜这几个特点是 CS 液的优势。据 Ohwada 等报道,在狗的无心搏供体(NHBD)肝移植实验中,CS 液的保存效果优于 UW 液,从而推论 NHBD 肝移植中的器官保存作用优于 UW 液。而西班牙 Cascales 等的大鼠实验未能证明 CS 液与 UW 液的肝保存效果有明显差异。在临床研究中,意大利的 Nardo 在一项针对老年供肝的研究中发现,对于 >80 岁的供体器官,CS 液的保存作用优于 UW 液。Cavallari 等研究显示,CS 保存液与 UW 保存液对于肝的保存作用无显著差异。CS 保存液的移植效果需要进一步的大样本统计来证实。

三、移植新术式

传统的术式是经典原位全肝移植。为了解决供肝缺乏问题并进一步提高移植疗效,新的术式不断产生。

(一) 活体肝移植

活体肝移植最初的设想是应用于不能获得适宜大小供肝的儿童患者。世界上首次报道活体肝移植是

巴西的 Raia 医生(1989 年),他共做 2 例,第一例是 4 岁的患胆道闭锁的女孩,供体为其母亲。第二例为 19 个月小儿,供体无血缘关系。2 例供体术后完全康复,而 2 例受体均于术后 1 个月内死亡。几乎是同一时期,Russeu Strong 教授成功地为一例 11 个月的男孩做了活体肝移植,移植肝在 1 年后由于病毒性肝炎及慢性排斥而失活。但受体在接受了再次尸肝移植后继续存活。在北美,Brolesch 教授领先报道了 20 例活体肝移植,其移植肝 1 年存活率为 75%,受体 1 年存活率为 85%。这个成功的范例为活体肝移植提供了外科手术技术及理论上的指导作用,并为世界上其他国家开展活体肝移植提供了典范。日本 Koichi Tanaka 教授领导的京都(Kyoto)大学移植中心和东京(Tokyo)大学移植中心成功完成的小儿活体肝移植在世界上最多。中国香港大学玛丽医院范士达教授于 1993 年完成首例活体肝移植。浙江大学医学院附属第一医院 2001 年成功开展活体肝移植,其中包括 1 例国内年龄最小的儿童肝移植。

1. 供体手术 供体手术取双肋缘下弧形和剑突下延伸切口。为减少术中异体输血量,术前可采集供体自身血,用细胞收集器回收术中所流失的血液。先用术中超声探测肝血管结构。由于左肝静脉及中静脉常有解剖变异,二者入下腔静脉时或有共同主干,所以要特别注意二者连接处的解剖。在切除胆囊后,通过胆囊管插管行胆道造影以了解肝内外胆道解剖结构。

切取左外侧叶(Ⅱ、Ⅲ段)时切面靠近镰状韧带的右侧,左半肝(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ段)时根据是否包含中肝静脉切面分别在肝中静脉的右侧和左侧。游离肝左叶,在分离小网膜时,注意寻找有无发自胃左动脉的变异肝左动脉。随后,在肝门左侧解剖暴露肝左动脉至肝总动脉的分叉处,并解剖门静脉左干至门静脉主干连接处。注意识别及分离结扎肝尾状叶血管,以保证可游离出足够长度的门静脉左干。用电刀在肝被膜上划出预定切开肝的界限。肝实质切开需用超声刀,术中不阻断肝门血流,以免造成任何缺血性损伤,在贴近肝切面处分离左肝管,注意保护其周围的 Glisson 鞘。在切断门静脉左干、肝左动脉及左肝静脉后,迅速将游离的移植肝放入乘满碎冰的容器中,用 UW 液 500~1 000 ml 或 HTK 液 1 000 ml 灌注门静脉,同时 20~50 ml 保存液灌洗胆管。

切取右半肝(V、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ段)和扩大右半肝(V、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ段,包含中肝静脉)时切面分别靠近中肝静脉的右侧和左侧。游离门静脉右干和肝右动脉,仔细分离结扎右肝后同下腔静脉前面之间的许多小静脉,游离出右肝静脉。同获取左肝一样,用电刀在肝被膜上划出预定切开肝的界线,肝实质切开用超声刀,术中不阻断肝门血流,在贴近肝切面处分离右肝管,继而离断门静脉右干、肝右动脉、右肝静脉和中肝静脉。

2. 受体手术 取双肋缘下和剑突下切口,解剖第一肝门,分离胆总管并结扎切断,游离出肝动脉,游离门静脉主干及左右干;解剖第二肝门并在下腔静脉前游离切断肝短静脉及肝右下大静脉,分别游离出右肝静脉、中肝静脉及左肝静脉。结扎并切断门静脉、肝动脉后,用无损伤钳夹右肝静脉、中肝静脉及左肝静脉,再切断肝静脉即完成病肝切除。修整肝静脉断面。移植术中先行供受体肝静脉吻合,注意受体的肝静脉勿保留过长,否则吻合后易发生扭曲,引起肝静脉血液回流受阻。修整供肝及受者的门静脉至二者口径及长度相匹配,行端端吻合,打结处与管壁外缘之间留有大约等于血管半径的距离(growth factor),使血管恢复充盈后吻合口得以扩张。移植肝再灌注后,血供恢复应均匀、肝质地柔软。继而,在手术显微镜(放大倍数 4~20 倍)下将供体肝动脉与游离出的受体肝动脉端端吻合。血管吻合完毕后,应再次使用彩色多普勒超声检查血管通畅性。胆道重建方式为胆管端端吻合或胆肠 Roux-en-Y 吻合,用 PDS 或 Prolene 线进行缝合,约 30% 的移植肝因有多个胆道断面而需行二级肝管与空肠吻合。左侧移植肝应以镰状韧带或其他适宜组织固定缝合于腹腔,以防移植肝扭转。

(二) 背驮式肝移植

背驮式肝移植(piggy-back orthotopic liver transplantation)是保留受体下腔静脉全部及肝静脉共干,将后者与供肝的肝上下腔静脉作吻合的原位全肝移植术式,移植完毕后,看起来受体下腔静脉背驮新的植入肝,故取该名。其外科手术特点主要包括:① 病肝切除时,应仔细游离出左肝、中肝及右肝静脉共干汇合部,对于肝同下腔静脉之间的许多小静脉应逐一结扎切断,在病肝全部游离后,用 Satinsky 钳夹肝静脉共干汇合部基底部,行病肝切除。② 一般取受体左肝、中肝静脉的共干与供肝的肝上下腔静脉吻合或行供受体下腔静脉端侧吻合,然后行门静脉吻合,结扎关闭供肝肝下腔静脉。我中心至今已成功实施改良

背驮式肝移植近 200 例,采用“倒三角型”下腔静脉吻合,加大流出道静脉回流,移植疗效满意。

(三) 减体积肝移植

减体积肝移植(reduced-size liver transplantation, RLT)同上述的活体肝移植的区别在于供肝来源,前者系来自于脑死亡患者,后者来自于活体。1984 年,法国 Bismuth 与德国 Broelsch 分别作了首次报道,为了解决儿童供肝来源紧张的问题,提出将成人的供肝切除部分,以减少体积使之同儿童受体相匹配。常用的移植肝为左外侧叶、左半肝和右半肝。因移植于原位,移植的肝块可带有与原位全肝移植时相同或类似的各个管道结构,包括门静脉一级分支、肝后下腔静脉全段和带腹主动脉袖片的肝动脉主干及胆管。

(四) 劈裂式肝移植

劈裂式肝移植(splitting liver transplantation, SLT)是将一个供肝分割成两半,移植给不同的受体。也称分割式肝移植。1988 年, Pichlmayr 报道了首例 SLT。从理论上讲,肝的 8 个段都可以作为一个独立部分肝加入移植,但实际常用的是把肝分割成左半肝和右半肝或者扩大右半肝和左外侧叶。通常是右半肝可带有与全肝移植时供肝一样的各类血管和胆管,因而右半肝移植与常规原位肝移植相似。在亚洲,1997 年完成首例 SLT。1999 年 1 月,由我国台湾省高雄长庚医院同香港大学玛丽医院合作完成亚洲第二例 SLT,将台湾脑死亡患者的肝分割成扩大右半肝和左外侧叶,分别成功移植给台湾儿童及香港成人肝病患者,实现“一肝二受”。

(五) 辅助性肝移植

辅助性肝移植(auxiliary liver transplantation, ALT)指在保留部分或整个原肝的情况下,受体的空间有限,所以大部分病例只能行辅助性部分肝植入。根据部分不同分为:辅助性异位肝移植(auxiliary heterotopic liver transplantation)和辅助性部分原位肝移植(auxiliary heterotopic liver transplantation),主要适用于急性暴发性肝衰竭和某些先天性代谢性肝病的治疗。

1991 年, Gubernatis 首先报道辅助性部分原位肝移植获得成功。1995 年, Boudjema 介绍了 9 例经验,主要手术方法有:① 供体手术:供肝的切取同原位部分肝移植方法相同,但是供肝动脉必须带有腹主动脉的袖片。② 受体手术:先将病肝行左外侧叶或左半肝或右半肝切除。然后将相应的移植肝(左外侧叶或左半肝或右半肝)植入病肝切除部位。植入时先行供肝肝静脉同受体保留的肝静脉端端吻合,再行供肝门静脉与受体门静脉吻合。开放肝静脉、门静脉,肝再灌注。带有腹主动脉袖片的供肝动脉同受体肾动脉下方之腹主动脉行端侧端合。供肝的胆管与受体空肠行 Roux-en-Y 吻合。

(六) 多器官联合移植

目前浙江大学医学院附属第一医院已实施肝肾联合移植 18 例,保持国内存活最长纪录(7 年)。其中 1 例肝癌切除术后复发、晚期肝硬化合并肾衰竭患者接受肝肾联合移植术后存活至今已达 3 年。

四、术后并发症的诊治

肝移植术后并发症包括技术与非技术原因。技术因素所致的并发症如术后大出血、肝动脉血栓形成、原发性移植肝无功能、肝静脉回流障碍等。非技术因素包括急性排斥反应、急性肾衰竭、感染、颅内出血、水电解质及酸碱平衡失调等。

(一) 排斥反应

肝移植术后急性排斥反应是最重要和最多见的排斥反应,一般发生在术后 2 周内。临床表现为发热、移植肝区肿痛、嗜睡、腹泻等。实验室检查示白细胞增多、肝功能受损。肝活检能为排斥提供明确的证据。肝移植术后超急性排斥反应非常罕见。肝移植术后的慢性排斥反应的重要性日益受到重视。1998 年, Morris 提出慢性排斥反应的新概念,认为存在着 HLA 错配的免疫学因素与供肝缺血再灌注损伤、感染等非免疫学因素引发了慢性排斥。故慢性排斥反应也称为晚期移植植物功能丧失。慢性排斥反应早期通常是无症状的胆酶升高,继而出现黄疸。Wiesner 认为如果发生组织学已证明的慢性排斥,应用 ATG 或 OKT3

无效,应采取下列措施:① 第二次静脉激素冲击;② 转换以环孢素 A 为主的免疫抑制联合方案为 FK506 为主;③ 转换以 FK506 为主的免疫抑制方案为环孢素为主;④ 加用骁悉。

(二) 血管并发症

肝移植术后常见的血管并发症有肝动脉血栓形成、肝动脉狭窄与门静脉血栓形成以及下腔静脉血栓形成或狭窄等。

肝动脉血栓形成(hepatic artery thrombosis, HAT)或狭窄(hepatic artery stenosis, HAS)发生率为3%~12%。HAT 高危因素包括血管不通畅、吻合技术不佳、血管内膜脱离、有张力、吻合口扭曲和成角等。采取有效对策的关键在于加强肝动脉的吻合技术以及术后监测。从吻合技术角度而言,贯彻微创外科理念、采用显微外科吻合技术和适宜的吻合材料,在实际操作中应重视供受体肝动脉管径的匹配性和吻合对位问题,妥善处理肝动脉变异、加强保护内膜、保护胆道血供的意识。同时,应提高对全身性和局部非吻合技术因素的认识,加强凝血功能、循环系统监测,减少肝血流动力学严重紊乱。结合彩色多普勒超声、无创 MRA 和常规侵入性的血管造影技术能较理想地明确血管病变的性质、部位及程度,为治疗方案制定提供依据。对早期肝动脉血栓形成、肝动脉狭窄一旦明确或高度怀疑,应立即急诊手术处理,力争血栓切除术,不主张溶栓或介入治疗,以免发生不可逆肝功能损害而需再次移植。对于肝动脉狭窄,小部分患者及时实施经皮腔内血管成形术、球囊扩张术或手术重建后,狭窄能成功消除,肝功能改善,无需实施再次肝移植。一般可通过介入技术在狭窄处施放内支架来解除狭窄。

门静脉主干血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)或狭窄(portal vein stenosis, PVS),以及下腔静脉血栓形成或狭窄。门静脉主干狭窄或血栓形成的发生率为1%~12.5%,最常见病因在于吻合技术,如静脉保留过长、吻合口扭曲等。此外还与凝血机制紊乱、脾被切除以及静脉内皮损伤等有关。临床表现以门脉高压症为主。术后1周内出现的PVT可引起严重的急性肝功能损害。移植后期PVT的临床表现则主要取决于侧支循环建立程度,可有腹腔积液和上消化道出血,而肝功能恶化者少见。门静脉吻合口狭窄多采用经皮腔内血管成形术(PTA)技术进行球囊扩张。但扩张效果不佳,复发或存在门静脉主干扭曲者,需放置内支架。下腔静脉狭窄或血栓形成常发生于吻合口部位,吻合技术缺陷是最主要原因。治疗方法则根据病变性质、部位及程度而定。下腔静脉吻合口狭窄者,首选PTA技术进行球囊扩张治疗。应注意的是,供受体血管口径不符、静脉保留过长以及供肝压迫倾斜等原因,可造成血流开放后下腔静脉扭曲。这种扭曲性的狭窄PTA技术不能解决。我们主张,针对下腔静脉扭曲所致的狭窄,以放置内支架较为妥当。早期发现肝上、下腔静脉的血栓形成,且不伴严重的肝功能不全者,首先考虑PTA治疗。肝下下腔静脉血栓形成者,多数学者倾向于立即手术血管重建,若实施PTA同时辅以尿激酶为主的局部溶栓治疗,也能取得理想疗效。

(三) 胆道并发症

胆道并发症主要为胆管狭窄、吻合口狭窄及胆瘘等。胆道并发症的病理机制复杂,临床处理棘手,严重影响肝移植患者的生活质量与长期生存率。现今国内胆道并发症的诊断水平已大幅提高,经胆道外引流管造影、经皮肝胆管造影术(PTC)及内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)等胆道造影方法及磁共振胆胰管成像技术已成为检测胆树全貌的常规手段;应用彩色多普勒超声技术监测移植肝血流频谱已成为共识。从吻合技术角度而言,采用显微外科吻合技术和适宜的吻合材料至关重要。无论是间断还是连续吻合技术,都首先需要术者娴熟的显微外科技术作为保障。除胆道重建技术因素外,胆道并发症的发生还与肝动脉血流动力学异常、冷热缺血时间过长、急性排斥反应、ABO血型不匹配、巨细胞病毒感染和受体原发病变等多种因素有关。其中移植后早期肝动脉血栓形成以及肝动脉血流动力学异常是引起移植后期的非吻合口胆管狭窄的重要因素,患者往往呈高胆红素血症、反复肝内胆管炎,影像学检查发现广泛胆道狭窄,最终都导致移植失功。因此,应重视保护胆道血供,改进手术技巧,减少胆树缺血性损伤。对于单纯吻合口狭窄和非血管原因导致的胆漏患者,首选放射和(或)内镜下介入治疗,胆道内支架放置能提供有效引流,有望减轻病情;对狭窄严重、多次介入疗效不佳者,应及时行手术治疗,改行胆肠吻合或在肝衰竭前果断实施再次肝移植。对于单纯肝门部胆管狭窄或肝内胆管局限性狭窄,首选放射和(或)内镜下球囊扩张或内

支架置入。对于弥漫性肝内胆管狭窄尤其是缺血性胆道病变,再移植在所难免,等待期间可以尝试内支架置入与鼻胆管引流术,但不宜强求或勉强重复进行,以免加重病情。正确认识胆道并发症并采取有效对策是移植患者长期存活的重要保证。

(四) 感染性并发症

肝移植术后感染包括病毒、细菌、真菌和寄生虫感染。其中,肝移植术后免疫抑制剂的使用常可导致巨细胞病毒的感染,故对其防治尤为重要。巨细胞病毒(CMV)感染常在肝移植术后2~12周发生,发生率近30%。感染的供体器官与血制品是肝移植中巨细胞病毒感染的主要途径。临床上能引起感染性疾病综合征,包括发热不适、关节痛、白细胞和血小板减少,以及CMV性肺炎、肝炎等。CMV感染进一步能抑制免疫系统,故感染常合并其他机会性感染,如真菌、肺囊虫感染。根据血抗原阳性细胞数目可以判断巨细胞病毒感染临床状态,抗原阳性细胞 <10 个/50 000 PMNS提示无症状性CMV感染。阿昔洛韦(aciclovir)作为病毒DNA聚合酶的竞争性抑制剂,是一种理想的预防感染的药物。更昔洛韦(ganciclovir)是目前最引人注目的预防巨细胞病毒感染的抗病毒药物。更昔洛韦预防感染的疗程为2周,感染患者疗程需延长至90天。肝移植术后的细菌与真菌感染可引起致命性的严重并发症。

(五) 原发性移植肝无功能(PNF)

大约6%~8%的供肝移植后不发挥作用,PNF偶可发生在手术中,但更多地发生在移植后的数天。导致PNF的原因有:供体情况差(长时间低血压、DIC等)、脂肪肝、获肝过程中技术不当造成的肝损伤或缺血、供肝植入过程中的技术不当及肝动脉或门静脉血栓等。临床表现为胆汁量少或无,难以控制的出血、肝昏迷和继发性肾衰竭。实验室检查示持续进行性胆红素和肝酶谱增高、PT时间延长、碱中毒、低血钾等。除极少数患者供肝功能可以恢复,再次急诊肝移植往往是治疗的唯一选择。

(六) 腹腔内出血

腹腔内出血是导致肝移植受体二次手术的最主要原因。腹腔内出血可分为活动性出血和凝血功能障碍引起的出血。活动性出血常见于后腹膜侧支循环致创面渗血、供肝修剪时小血管分支未结扎出血、血管吻合口漏血以及膈肌血管出血等。

五、免疫抑制剂的发展

免疫抑制剂的应用依然对肝移植的成功开展具有决定性的作用。移植患者一般采用二联或三联的基础免疫抑制方案。目前,钙神经素抑制剂仍然是肝移植术后基础免疫抑制治疗最主要的药物。近年来,IL-2R抗体daclizumab(Zenapax,赛尼哌)、basiliximab(Simulect,舒莱)在临床应用上均有良好表现。西罗莫司(sirolimus)及其类似物依维莫司(everolimus)在作用机制方面与钙神经素抑制剂存在互补作用。并可能具有促进免疫耐受的作用,此类药物较之传统的免疫抑制药物肾毒性与神经毒性较低。Leflunomide是新近出现的免疫抑制药物,通过可逆性抑制二氢脱氢酶的活性,减少淋巴细胞嘌呤的重新合成,从而起到免疫抑制作用。研究发现,Leflunomide对抑制急性排斥、减少慢性排斥有较好的效果。FK778是Leflunomide有效代谢产物A771726的衍生物,半衰期较Leflunomide短,更为安全。FTY720是sphingosine-1 phosphate的衍生物,通过促进外周淋巴细胞向二级淋巴器官归巢,减少外周血中的淋巴细胞,一系列的实验研究及临床前期试验均表明,FTY720可有效减少慢性排斥发生,与钙神经素抑制剂有良好的协同作用。

免疫抑制剂临床应用中,不应固守常规方案和浓度要求,力求在有效抑制免疫排斥的同时,将机体全身免疫功能的抑制控制在较安全范围,减少药物相关不良反应。针对围手术期肾功能不全等情况应妥善更换免疫抑制方案。目前,出现了一个极为重要的现象,那就是越来越多的移植中心趋于逐渐减少免疫抑制剂用药,减药的第一步就是减少激素用量并早期撤除。激素早期撤除可以减少感染性并发症发生,改善高血压、糖尿病、高脂血症和肥胖等代谢性并发症。新近报道认为,大约85%的肝移植受体可以在移植后3个月,逐渐从免疫抑制方案中撤除激素,而不致引起排斥反应加重,肝移植术后早期激素撤除甚至无激素的免疫抑制方案还有待于长期的临床研究与观察。

六、异种肝移植

异种供肝首选狒狒、黑猩猩。首例狒狒供肝移植实施于1992年6月24日(匹兹堡 Tzakis)。受者35岁,乙型病毒引起的终末期肝硬化患者,选择的考虑是狒狒不会感染乙型肝炎病毒。术后应用FK506、泼尼松和前列腺素E,并加环磷酰胺。术后恢复顺利,在12和24天肝活检仅有轻度中性白细胞浸润,但到9月6日死亡。死亡原因有两种说法,一是乙型肝炎,二是免疫抑制剂过量死于真菌感染导致脑血管破裂出血。第二例做于1993年1月10日,受者系62岁乙肝患者,手术持续13h,术后1周死于肠吻合口漏。1969—1974年,美国Starzl曾做了3例黑猩猩肝移植到人的手术,受者最长存活10天。此外,美国Cedars-Sinai医学中心于1992年10月11日移植猪肝于乙型肝炎患者,未切除病肝,系辅助性移植,术后30h死亡。但是我们坚信,随着基因转移技术和组织工程的发展,异种肝移植会有广阔的发展前景。

七、同种器官移植免疫耐受的研究进展

虽然同种组织及器官移植已有近半个世纪的历史,但移植后的排斥反应仍是亟待解决的关键问题。如何有效地诱导产生免疫耐受,成为移植免疫学研究领域的重要课题,迄今已取得如下进展。

(一) 主动免疫诱导同种移植免疫耐受

通过接种具有移植物抗原特异性的T细胞疫苗(TCV)诱导机体产生针对移植物的免疫耐受,机制是降低受体内针对移植抗原的特异性T细胞的应答能力;促进受体B细胞产生TCV特异性抗体;上调受体内抗TCV独特型T细胞。

(二) 阻断抗同种移植物的免疫应答

1. 人工合成主要组织相容性复合物(MHC)肽段的封闭作用 已证实,受体抗原提呈细胞(APC)所提呈的MHC肽段较为单一,即受体的同种抗原特异性T细胞仅识别少数几个主要的MHC分子表位。因此,有可能应用人工合成的某些MHC肽段封闭受体同种抗原特异性T细胞的TCR,达到阻断排斥反应的目的。

2. 阻断协同刺激信号 通过干扰多种黏附分子(如B7分子、CD40等)或相应黏附分子配体(如CD28、CD40配体等)的表达,或封闭这些黏附分子,有可能诱导受体针对移植物抗原的特异性T细胞无能,从而产生耐受。

3. 调控辅助性T细胞(Th)亚类 Th细胞按其所分泌的细胞因子谱不同分为Th1和Th2两个亚类。在移植免疫应答中,一般认为Th1型细胞因子主要参与介导排斥反应的发生,而Th2型细胞因子可抑制Tc细胞,从而诱导移植耐受。因此,阻断Th1细胞及其所分泌的细胞因子的效应,或增强Th2细胞及其所分泌细胞因子的效应,将有助于移植耐受的建立。

4. 诱导特异性T细胞凋亡 通过预先应用供体细胞激活受体内针对移植抗原的特异性T细胞,使之高表达Fas抗原,有可能介导这些T细胞凋亡,从而建立针对移植物的免疫耐受。同样,预先用受体细胞处理供体骨髓移植物,也可能通过上述Fas途径介导供体骨髓中特异性T细胞凋亡,从而建立针对受体的免疫耐受,防治移植物抗宿主病。

(三) 建立白细胞微嵌合体

微嵌合体产生的机制为:供体的过路白细胞进入受体外周组织,尤其在免疫抑制状态下,这些过路细胞可在受体脾长期存在,形成嵌合。另外,在人工条件下,用亚致死量射线处理受体,但保留其一定的造血能力,继而用抗T细胞单克隆抗体清除受体外周T细胞,此时植入同种骨髓,也可出现长期存在的嵌合状态,产生耐受。

(郑树森 徐 骁)

第二章 胰腺移植进展

一、胰腺移植的历史与现状

1966年, Kelly 和 Lillehei 等在美国明尼苏达大学首先为一位1型糖尿病继发肾功能不全的患者进行了胰肾联合移植术, 术后患者生存2个月, 死于排斥反应和尿毒症。随后又有数个单位相继开展胰腺移植术, 至1977年, 十余年间全球共施行胰腺移植57例, 胰腺移植1年存活率仅为3%, 临床胰腺移植的结果令人失望。胰腺移植成功的真正转折是1978年环孢素A应用于临床。1966—1977年移植胰腺的1年成功率和患者的1年存活率分别为3%和42%, 1978—1982年升至21%和72%, 1990年提高到56%和85%。FK506与霉酚酸酯(MMF)的出现, 使胰腺移植进入另一个时代, 即FK506时代, 成功率有了进一步的提高, 2001年, 明尼苏达大学总结了其1966—2000年1194例胰腺移植(包括胰肾联合移植及再次移植), 发现1996—2000年施行同期胰肾联合移植(SPK)的患者和胰腺移植术1年存活率分别为92%和79%, 1998—2000年肾移植后胰腺移植(PAK)分别为98%和81%, 单纯胰腺移植(PTA)分别为100%和88%。近年来, 随着新型免疫抑制剂, 如雷帕霉素、赛尼哌等的出现, 胰腺移植的成功率, 尤其是单独的胰腺移植, 有了进一步的改善。激素撤离方案的采用, 进一步减少了术后感染、代谢及其他相关的并发症, 提高了受体的生存质量。

随着胰腺移植技术的不断发展, 移植效果及成功率稳步提高, 胰腺移植的例数逐年增加, 从1966年10月16日到2000年11月, 国际胰腺移植登记处(IPTR)报道有15000例胰腺移植, 其中美国11000例, 其他国家4000例, 并分别以每年1500例左右的速度递增。进入2000年以来, 胰腺移植的数量增加开始放慢, 每年的移植数量趋于稳定。其中胰肾联合移植的数量在1998年处于高峰期, 为970例, 以后逐年下降, 2003年为867例。肾移植后胰腺移植数量则稳步上升, 其占有器官移植的比例从2000年的9%上升至2003年的16%(图2-1, 图2-2)。

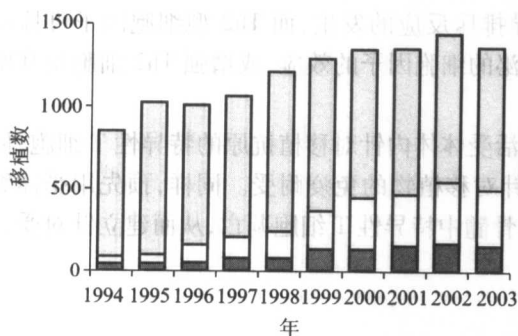


图 2-1 胰腺移植数量的变化趋势

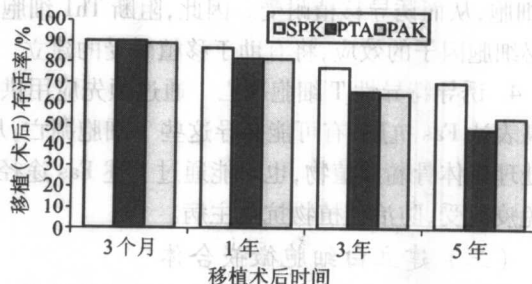


图 2-2 目前胰腺移植存活率

二、胰腺移植的适应证

1型糖尿病是胰腺移植主要适应证。但是由于手术的技术问题、术后并发症和移植后免疫抑制剂的