ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 10 月 28 日　第 25 卷　第 30 期　(Volume 25 Number 30)

30/2017

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 30>

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一七年十月二十八日　第二十五卷　第三十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年10月28日 第25卷 第30期 (总第578期)

述评

基础研究

临床研究

文献综述

临床实践

消　　息

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院肝胆胰腺外科•器官移植中心. 主要致力于胰腺癌发病机制的研究, 尤为擅长lncRNA对胰腺癌发生发展调控机制的研究. 现担任四川省医学会器官移植专委会委员、四川省医师协会器官移植医师分会委员、四川省科技青年联合会理事、四川省卫计委学术技术带头人后备人选. 主持或参与4项国家自然科学基金项目, 1项博士后科学基金和4项四川省卫计委科研课题, 发表SCI论文10余篇及中文核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2017-10-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 30 October 28, 2017

EDITORIAL

BASIC RESEARCH

CLINICAL RESEARCH

REVIEW

CLINICAL PRACTICE

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 30 October 28, 2017

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 28, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年10月28日; 25(30): 2665-2671

DOI: 10.11569/wcjd.v25.30.2665

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

ABO血型不合肝移植的现状和最新进展

朱世凯, 许 甜

朱世凯, 许甜, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院肝胆胰腺外科•器官移植中心 四川省成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402029.

作者贡献分布: 本文由朱世凯与许甜共同完成.

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院肝胆胰腺外科•器官移植中心. zhushikai37@163.com

收稿日期: 2017-07-21
修回日期: 2017-08-14
接受日期: 2017-08-23
在线出版日期: 2017-10-28

Recent advances in ABO incompatible liver transplantation

Shi-Kai Zhu, Tian Xu

Shi-Kai Zhu, Tian Xu, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402029.

Correspondence to: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, 32 Xier Section, Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2017-07-21
Revised: 2017-08-14
Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-10-28

Abstract

Liver transplantation has become the best way to cure patients with end-stage liver disease. Due to the shortage of donor organs worldwide and being unable to obtain matched donor liver, most patients with severe hepatic failure lose the chance of operation or even die. As a result, ABO incompatible (ABO-I) liver transplantation has become a choice to save the endangered life. However, compared with ABO compatible liver transplantation, ABO-I liver transplantation is more prone to cause severe antibody mediated rejection (AMR), biliary complications, infection, thrombotic microangiopathy, and acute kidney injury. Consequently, its clinical application is limited. In recent years, with the progress of AMR prevention strategies such as immunoabsorption, plasmapheresis, rituximab, splenectomy, intravenous immunoglobulin, and graft perfusion, the clinical efficacy of ABO-I liver transplantation has been significantly improved, although it still faces the challenge of how to prevent and control AMR and postoperative complications.

Key Words: ABO incompatibility liver transplantation; Antibody mediated rejection; Immunosuppression; Biliary complications

Zhu SK, Xu T. Recent advances in ABO incompatible liver transplantation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(30): 2665-2671 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2665.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i30.2665

背景资料

肝移植已经成为目前治愈终末期肝病患者的最佳手段. 由于全球性的器官供体短缺, 过去被认为是移植障碍的ABO血型不合(ABO-incompatible, ABO-I)肝移植成为挽救重症肝衰竭患者生命最佳的选择. 但与血型相合肝移植相比, ABO-I肝移植的临床疗效较差是一个不争的事实.

同行评议者

温浩, 教授, 主任医师, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院; 吴德全, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属二院普外科; 郑虹, 教授, 主任医师, 天津市第一中心医院

研发前沿
通过血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和移植物局部灌注等多种治疗措施综合运用, 有效预防并减少ABO-I肝移植术后抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)发生, 明显提高受体及移植物的存活率.

摘要

肝移植已经成为当前治愈终末期肝病的最佳手段. 由于全球性的器官短缺, 多数重症肝衰竭患者因难以及时获得血型相合的供肝, 而失去手术机会甚至死亡, 过去被认为是移植障碍的ABO血型不合(ABO-incompatible, ABO-I)肝移植也就成为挽救其濒危生命的最佳选择. 然而, 与血型相合肝移植相比, ABO-I肝移植术后更容易发生严重抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)、胆道并发症、感染、血栓性微血管病以及急性肾损伤等并发症, 使得其临床应用受到很大限制. 近些年来, 虽然随着血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、静脉注射免疫球蛋白和移植物局部灌注等新的防治措施的引入, 使得ABO-I肝移植的效获得明显改善, 但是目前仍面临着如何防治AMR以及并发症等关键问题的挑战.

关键词: ABO血型不合肝移植; 抗体介导的排斥反应; 免疫抑制; 胆道并发症

核心提要: 随着血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、静脉注射免疫球蛋白和移植物局部灌注等治疗措施的临床运用, ABO血型不合肝移植的受体及移植物的存活率显著提高, 但当前仍面临着如何防治抗体介导的排斥反应以及减少术后并发症等关键问题的挑战.

朱世凯, 许甜. ABO血型不合肝移植的现状和最新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(30): 2665-2671 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2665.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i30.2665

0 引言

自从1963年Starzl成功完成第1例人类肝移植以来, 迄今全世界累计实施肝移植超过10万余例, 并以8000-10000例/年的速度快速增长[1-3]. 目前肝移植已成为治愈终末期肝病患者的最佳手段. 通常情况下, 肝移植供受体主要的配型条件是供体与受体血型一致或符合输血原则. 然而, 由于全球性的器官供体短缺, 绝大多数重症肝衰竭患者难以获得与其血型相合的供肝, 而在等待过程中因病情恶化而失去最佳手术时机甚至死亡[4]. 于是, 长期以来被认为是移植障碍的ABO血型不合(ABO incompatible, ABO-I)肝移植也就成为挽救他们濒危生命最佳的选择[5-7].

ABO-I肝移植在2000年首次被提出, 之后便在世界各地的移植中心开始临床运用[8,9]. 但与血型相合肝移植相比, ABO-I肝移植术后更容易发生严重急性排斥反应、胆道并发症、肝动脉栓塞及感染等并发症, 且患者生存率和移植物存活率不佳, 2年移植物存活率甚至低于20%, 使得ABO-I肝移植的临床应用受到很大的限制[3,10-13]. 究其原因, ABO-I肝移植患者的预后不良主要是由与凝集素相关的抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)所致[14]. 近年来, 通过采用血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和移植物局部灌注等多种防治策略, 有效地防治ABO-I肝移植术后AMR的发生, 使得ABO-I肝移植的临床疗效获得明显改善[15-18].

目前, 尽管ABO-I肝移植在临床上的应用越来越广泛, 并且其受体及移植物的存活率也有进一步提高, 但仍面临着如何防治AMR发生以及减少术后并发症等关键问题的挑战. 因此, 我们就ABO-I肝移植的现状和最新进展作述评文章, 旨在推动ABO-I肝移植领域的基础研究和临床诊疗的发展.

1 ABO-I肝移植的现状

ABO抗原在血管内皮细胞内是一种重要的移植抗原. 由于人类ABO抗原不仅存在于红细胞表面, 也存在于移植肝脏的血管内皮、胆管上皮和肝窦内皮细胞表面, 当ABO-I的供肝植入受者体内后, 受者血液中A或B凝集素可直接与移植物血管内皮细胞上的抗原结合形成抗原-抗体复合物, 迅速激活补体系统, 攻击上述的靶细胞并引起肝细胞坏死以及胆道、血管并发症, 甚至导致移植物失去功能.

肝脏作为一个免疫特惠器官, 与其他实质器官移植相比有较好的免疫耐受能力, 极少发生超急性排异反应. 然而, 在早期ABO-I肝移植的术后并发症较多, 尤其是容易发生急性排斥反应及胆道、血管并发症, 且受体及移植物存活率也较低. 因此, 当时国内外绝大多数器官移植中心对ABO-I肝移植持反对意见. 近年来, 随着肝移植相关技术的发展, 尤其是各种防治AMR策略的临床运用, 如血浆置换、免疫吸

附、利妥昔单抗、脾切除、IVIG和移植物局部灌注等, 使得ABO-I肝移植成功案例的报道逐渐增多, 其中选择性的ABO-I肝移植受体及移植物的存活率可与血型相合肝移植相媲美. 目前, 在紧急或供肝紧缺的情况下, ABO-I肝移植已逐渐被多数国内外移植中心广泛接受. 此外, 针对原发性肝癌患者行ABO-I肝移植的报道也越来越多.

2 针对AMR的防治策略

目前, AMR仍是ABO-I肝移植所面临的首要问题与挑战. AMR是由抗体-抗原-补体反应所致的内皮损伤而引起的循环紊乱. 一旦受体体内的抗A/B血型抗体与移植物血型抗原结合黏附于血管内皮细胞上, 便会损伤内皮细胞, 伴随着血小板及补体的活化、血栓形成、粒细胞及巨噬细胞游走吞噬, 产生细胞因子、趋化因子、自由基等, 引起肝细胞坏死和肝内胆管并发症, 甚至导致移植物失功或受体死亡. AMR常发生在肝移植术后2-3 wk, 并且预后较差. 临床上典型的AMR表现为肝细胞坏死和弥漫性肝内胆管狭窄[10,19]. 目前, 组织病理活检是诊断ABO-I肝移植术后AMR的唯一手段. 若组织病理发现肝门区毛细血管存在弥散的补体C4d阳性则意味着发生了AMR[20-22].

为了兼顾预防ABO-I肝移植术后AMR的发生与减少术后并发症, 既要采取充分的免疫抑制方案又要降低术后感染的风险, 目前多采用在常规三联免疫抑制剂(他克莫司或环孢素+吗替麦考酚酯+肾上腺皮质激素)的基础上, 加用白介素(interleukin, IL)-2受体拮抗剂或CD3单克隆抗体. 此外, 还需运用血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、IVIG和移植物局部灌注等综合防治策略[23], 进一步降低术后AMR的发生率.

2.1 血浆置换和免疫吸附 高滴度的抗血型抗体与ABO-I肝移植术后AMR发生密切相关. Gelas等[24]发现对于<1岁的患儿, ABO-I与血型相合肝移植的疗效是相当的, 但年龄稍大的患儿则无法获得相似的疗效, 这可能是由于儿童免疫力低下, 几乎不表达或低表达A/B型血凝集素所致. 因此, 术前降低预存的抗血型抗体滴度是预防术后AMR发生的关键所在. 运用血浆置换和免疫吸附等血液净化措施, 能够有效地清除抗血型抗体, 降低移植ABO-I肝移植术后AMR的发生. Kim等[25]对22例ABO-I活体肝移植受体进行从术前开始的2 wk以上的血浆置换治疗, 始终将抗血型抗体滴度水平维持在低于1∶32, 结果发现所有受体和移植物均存活, 并且无1例发生AMR. 目前, 多数学者认为血浆置换仍是防治ABO-I肝移植术后AMR最为有效的手段之一, 并且建议抗体滴度水平维持在1∶16以下更为安全.

免疫吸附高选择性清除血浆内预存抗血型抗体而保留其他成分, 同样能够有效预防ABO-I肝移植术后AMR的发生[26]. Makroo等[27]报道3例ABO-I肝移植患者在接受利妥昔单抗、他克莫司、霉酚酸酯和皮质类固醇联合免疫方案的同时运用免疫吸附, 结果发现所有肝移植患者均未发生术后AMR. 此外, ABO-I肝移植可产生大量的免疫介导的细胞因子释放, 这也是导致移植物丢失的重要因素之一. 免疫吸附在减少肝移植患者术后并发症中也有不俗的成绩. Tomescu等[28]报道1例因原发性移植物无功能而紧急行ABO-I肝移植的患者, 术前表现为严重的全身炎症反应, 术中和术后联合运用血液吸附柱与连续静脉血液滤过CVVH, 结果发现患者血浆促炎和抗炎因子(如IL-6、IL-10和单核细胞趋化蛋白1等)水平显著降低, 肝功能也有所明显改善.

2.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的抗CD20单克隆抗体, 其特异性靶点为B淋巴细胞表面的CD20抗原, 通过补体依赖性细胞毒性、药物诱导的凋亡及抗体依赖性细胞毒性等作用, 选择性清除受体体内的B淋巴细胞, 从而降低ABO-I肝移植术后AMR的发生率[19,29]. Egawa等[30]比较33例接受了利妥昔单抗、局部灌注、脾切除、预防性IVIG、术前他克莫司、术前抗代谢药及血浆置换等多种预防措施的ABO-I活体肝移植患者, 结果发现只有利妥昔单抗对预防ABO-I肝移植术后AMR的发生最为有利. Song等[20]报道了235例ABO-I活体肝移植患者接受利妥昔单抗和血浆置换治疗后, 其3年受体和移植物生存率分别为92.3%和89.2%, 与另外1301例血型相合肝移植受体和移植物的生存率相当. 有研究报道早期预防性使用利妥昔单抗能够有效地减少受体体内的B淋巴细胞, 包括脾脏中的记忆B淋巴细胞, 以降低ABO-I肝移植术后AMR的发生率. 此外, 由于利妥昔单抗只清除来自脾脏的

创新盘点
本文从多个方面阐述ABO-I肝移植临床运用中的新进展及所面临的机遇和挑战, 尤其是针对AMR的防治及术后并发症的诊疗, 为探讨如何提高受体及移植物的存活率开阔了新的视野.

应用要点
通过适当运用血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、IVIG和移植物局部灌注等治疗措施, 有效地减少ABO-I肝移植术后AMR发生率, 同时积极防治术后胆道并发症、感染、血栓性微血管病以及急性肾损伤等并发症, 能够显著地提高受体及移植物的存活率.

抗CD20阳性B淋巴细胞, 而脾切除则将体内抗CD20阴性的B淋巴细胞一并清除, 可能造成的长期感染风险, 因此多数学者推荐可应用利妥昔单抗诱导治疗替代脾切除[31].

2.3 IVIG IVIG是预防ABO-I肝移植术后AMR发生的一种非常有效的手段. IVIG能够下调ABO-I肝移植术后AMR, 具有潜在的免疫调节作功能. Ikegami等[32]采用大剂量IVIG治疗ABO-I肝移植术后AMR, 结果显示移植物的短期存活率超过90%. 此外, IVIG常与血浆置换联合使用, 主要针对ABO-I肝移植术后AMR进行挽救性治疗. Ikegami等[17]报道1例ABO-I活体肝移植患者在给予利妥昔单抗、脾切除以及血浆置换等措施后, 仍出现抗体滴度水平持续升高以及胆道并发症, 立即给予大剂量IVIG (0.6 g/kg) 治疗后肝功能得到显著改善, 抗体滴度水平也未再上升.

2.4 移植物局部灌注 移植物局部灌注是通过留置在移植物肝动脉或门静脉中的导管在术后连续灌入前列腺素E1、甲泼尼龙和甲磺酸加贝酯等药物, 以达到预防和治疗ABO-I肝移植术后AMR发生的目的. 然而, 由于导管相关并发症和胆管并发症发生率高, 目前在临床上逐渐减少使用[33].

3 ABO-I肝移植术后并发症

3.1 胆道并发症 除了AMR外, ABO-I肝移植术后胆道并发症也较为常见. Toso等[34]研究表明ABO-I肝移植术后胆道并发症的发生率为36%. 一般认为ABO-I肝移植术后胆道并发症与AMR的发生密切相关, 其主要原因可能是由于胆管上皮细胞也能表达ABO血型抗原, 预存的血型抗体会与胆管相结合, 致使补体系统被激活, 而造成血管损伤、血栓形成以及移植肝的损伤[15]. 弥漫性肝内胆道狭窄是最为常见ABO-I肝移植术后胆道并发症. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查对弥漫性肝内胆道狭窄的诊断具有重要的临床意义. 如在无肝动脉血栓形成的条件下, CT检查显示肝内胆管有多处狭窄和弥漫性扩张, 则可诊断为弥漫性肝内胆道狭窄[19,35,36]. 此外, 弥漫性肝内胆道狭窄也可通过经皮肝胆管造影确诊. Song等[20,37]研究发现在ABO-I活体肝移植患者中, 有7.2%因发生AMR而导致漫性肝内胆道狭窄, 8.5%移植患者在术后2.7 mo±1.4 mo出现弥漫性肝内胆道狭窄. Song等[38]进一步分析了142例ABO-I活体肝移植术后发生漫性肝内胆道狭窄的危险因素, 结果显示移植胆管开口直径<5 mm, 既往发生急性细胞排斥以及ABO-I是发生胆道狭窄的独立危险因素. 此外, 有研究[39]报道ABO-I肝移植术后缺血性胆道病变的发生率为14.8%. 目前针对ABO-I肝移植术后胆道并发症尚无明确有效的治疗手段, 主要在于采用有效的治疗措施防治AMR, 以降低术后胆道并发症的发生率.

3.2 感染 感染是诱发ABO-I肝移植受体死亡及移植物丢失的主要原因, 包括细菌、真菌及病毒感染, 这可能与移植术后过度的免疫抑制有关[40]. 对于ABO-I肝移植患者, 术前一般情况多较差, 加之术后使用大剂量免疫抑制剂, 脾脏切除以及血浆置换等一系列治疗措施, 显著增加了患者术后发生感染的风险. Mendes等[41]报道10例因急性肝衰竭而行ABO-I肝移植患者中, 5例移植术后发生死亡, 其中3例死因为重症感染. 因此, 目前针对ABO-I肝移植术后感染问题, 重点在于加强抗感染, 同时减少可能发生术后感染的风险因素.

3.3 血栓性微血管病 血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)是由内皮细胞损伤和血小板原发性聚集引起的微血管闭塞障碍[42,43]. TMA在肾移植病例中较为常见, 但在ABO-I肝移植病例中也时有发生[44,45]. 有研究表明钙调神经磷酸酶抑制剂[46,47]的使用、感染[48]和丙型病毒性肝炎[49]等潜在的因素, 可能诱发ABO-I肝移植患者术后发生TMA病变. Miyata等[50]报道4例ABO-I肝移植术后发生TMA的病例, 分析表明ABO-I肝移植是发生TMA的潜在危险因素. Kishida等[51]回顾性分析129例成人活体肝移植的TMA的发生情况, 结果显示ABO-I肝移植组与血型相合组的TMA发生率分别为39.7%和10.1%, 并证实ABO-I肝移植是导致TMA的独立危险因素.

3.4 急性肾损伤 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)也是ABO-I肝移植术后最为常见的并发症之一, 也是作为预测ABO-I肝移植术后患者预后不良的标志. Jun等[52]分析1617例成人活体肝移植患者术后发生AKI的情况, 结果显示在271例ABO-I肝移植患者中, 有67.9%患者术后发生AKI, 其明显高于血型相合肝移植组患者(48.2%), 进一步分析还发现血红蛋白水平和手术时间是ABO-I肝移植术后发生AKI的独立

危险因素[52].

4 结论

近年来, ABO-I肝移植的临床应用愈来愈广泛, 这都得益于对ABO-I肝移植的认识不断深入. 通过采用血浆置换、免疫吸附、利妥昔单抗、脾切除、IVIG和移植物局部灌注等多种处理措施, 有效地减少ABO-I肝移植术后AMR的发生, 同时还积极预防和治疗术后胆道并发症、感染、TMA以及急性肾损伤等, 显著地提高ABO-I肝移植受体及移植物的存活率. 尽管ABO-I肝移植仍面临着许多问题与挑战, 但是这也为我们临床医生和研究人员提供了一个全面认识ABO-I肝移植的机遇, 有助于推动肝移植事业的快速发展.

5 参考文献

1 Umeshita K, Inomata Y, Furukawa H, Kasahara M, Kawasaki S, Kobayashi E, Kokudo N, Sakisaka S, Shimada M, Tanaka E, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Liver transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Hepatol Res* 2016; 46: 1171-1186 [PMID: 26887781 DOI: 10.1111/hepr.12676]

2 Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery* 1986; 100: 342-348 [PMID: 3526607]

3 Stewart ZA, Locke JE, Montgomery RA, Singer AL, Cameron AM, Segev DL. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2009; 15: 883-893 [PMID: 19642117 DOI: 10.1002/lt.21723]

4 Abbasoglu O. Liver transplantation: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3117-3122 [PMID: 18506914 DOI: 10.3748/wjg.14.3117]

5 Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 201-209 [PMID: 18452119 DOI: 10.1055/s-2008-1073119]

6 Rajput I, Shah AJ, Lodge JP. Alternative transplant procedures for acute liver failure. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 374-379 [PMID: 21086942]

7 Thorsen T, Dahlgren US, Aandahl EM, Grzyb K, Karlsen TH, Boberg KM, Rydberg L, Naper C, Foss A, Bennet W. Liver transplantation with deceased ABO-incompatible donors is life-saving but associated with increased risk of rejection and post-transplant complications. *Transpl Int* 2015; 28: 800-812 [PMID: 25736519 DOI: 10.1111/tri.12552]

8 Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, Kawagishi N, Ohdan H, Kasahara M, Umeshita K. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* 2014; 14: 102-114 [PMID: 24279828 DOI: 10.1111/ajt.12520]

9 Todo S, Furukawa H, Jin MB, Shimamura T. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Japan. *Liver Transpl* 2000; 6: S66-S72 [PMID: 11084089 DOI: 10.1053/jlts.2000.19009]

10 Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H, Uryuhara K, Kiuchi T, Kaihara S, Tanaka K. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 403-411 [PMID: 14966415 DOI: 10.1097/01.TP.0000110295.88926.5C]

11 Song GW, Lee SG, Hwang S, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Ha TY, Jung DH, Park GC, Namgung JM, Park CS, Park HW, Park YH. Successful experiences of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in a single institute: no immunological failure in 10 consecutive cases. *Transplant Proc* 2013; 45: 272-275 [PMID: 23375314 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.06.079]

12 Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008; 47: 143-152 [PMID: 17929298 DOI: 10.1002/hep.21928]

13 Stegall M. ABO-incompatible liver transplant: is it justifiable? *Liver Transpl* 2003; 9: 31 [PMID: 12514770 DOI: 10.1053/jlts.2003.00000]

14 Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection: what is the clinical relevance? *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 97-104 [PMID: 28060025 DOI: 10.1097/MOT.0000000000000391]

15 Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Hibi T, Kitagawa Y, Wakabayashi G, Shimazu M, Kitajima M. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 943-949 [PMID: 20636381 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02339.x]

16 Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015; 15: 17-38 [PMID: 25358749 DOI: 10.1111/ajt.12907]

17 Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Iguchi T, Sanefuji K, Kayashima H, Yoshizumi T, Harada N, Maehara Y. Successful ABO incompatible living donor liver transplantation in a patient with high isoagglutinin titer using high-dose intravenous immunoglobulin. *Transplant Proc* 2007; 39: 3491-3494 [PMID: 18089417 DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.028]

18 Rummler S, Bauschke A, Bärthel E, Jütte H, Maier K, Ziehm P, Malessa C, Settmacher U. Current techniques for AB0-incompatible living donor liver transplantation. *World J Transplant* 2016; 6: 548-555 [PMID: 27683633 DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.548]

19 Egawa H, Ohdan H, Haga H, Tsuruyama T, Oike F, Uemoto S, Ozawa K. Current status of liver transplantation across ABO blood-type barrier. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 131-138 [PMID: 18392705 DOI: 10.1007/s00534-007-1298-2]

20 Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Kim WJ, Sin MH, Yoon YI, Kang WH, Kim SH, Tak EY. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation Under the Desensitization

同行评价

本文较为系统地论述了ABO-I肝移植的各种干预措施, 对于ABO-I肝移植术后可能出现的并发症及其治疗方法的进展也进行了介绍, 对临床工作者处理相关病例具有一定的指导借鉴意义.

Protocol With Rituximab. *Am J Transplant* 2016; 16: 157-170 [PMID: 26372830 DOI: 10.1111/ajt.13444]
21 Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickeleit V, Salmon JE, Sis B, Zhao MH, Bruijn JA, Bajema IM. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int* 2012; 81: 628-639 [PMID: 22297669 DOI: 10.1038/ki.2011.497]
22 Sakashita H, Haga H, Ashihara E, Wen MC, Tsuji H, Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Takada Y, Maekawa T, Uemoto S, Manabe T. Significance of C4d staining in ABO-identical/compatible liver transplantation. *Mod Pathol* 2007; 20: 676-684 [PMID: 17431411 DOI: 10.1038/modpathol.3800784]
23 Saliba F, Ichaï P, Azoulay D, Habbouchi H, Antonini T, Sebagh M, Adam R, Castaing D, Samuel D. Successful long-term outcome of ABO-incompatible liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption columns. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 116-123 [PMID: 20438529 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00792.x]
24 Gelas T, McKiernan PJ, Kelly DA, Mayer DA, Mirza DF, Sharif K. ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 706-711 [PMID: 21762327 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01541.x]
25 Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Kang ES, Park JB, Lee JH, Kim SJ, Paik SW, Lee SK, Kim DW. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. *J Hepatol* 2013; 59: 1215-1222 [PMID: 23928408 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.035]
26 Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76: 730-731 [PMID: 12973118 DOI: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4]
27 Makroo RN, Agrawal S, Chowdhry M, Kakkar B, Thakur UK. Efficacy of single, extended and goal directed immunoadsorption in ABO incompatible living related donor liver transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016; 55: 329-332 [PMID: 27742269 DOI: 10.1016/j.transci.2016.08.007]
28 Tomescu DR, Olimpia Dima S, Ungureanu D, Popescu M, Tulbure D, Popescu I. First report of cytokine removal using CytoSorb® in severe noninfectious inflammatory syndrome after liver transplantation. *Int J Artif Organs* 2016; 39: 136-140 [PMID: 27079418 DOI: 10.5301/ijao.5000489]
29 Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 24-31 [PMID: 17302588 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00572.x]
30 Egawa H, Umeshita K, Uemoto S. Optimal dosage regimen for rituximab in ABO-incompatible living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 89-94 [PMID: 28002655 DOI: 10.1002/jhbp.419]
31 Ito K, Akamatsu N, Ichida A, Ito D, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Splenectomy is not indicated in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22: 1526-1535 [PMID: 27253521 DOI: 10.1002/lt.24489]
32 Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Iguchi T, Hashimoto N, Maehara Y. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 303-307 [PMID: 19667930 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181adcae6]
33 Lee SD, Kim SH, Kong SY, Kim YK, Lee SA, Park SJ. ABO-incompatible living donor liver transplantation without graft local infusion and splenectomy. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 807-813 [PMID: 24467804 DOI: 10.1111/hpb.12215]
34 Toso C, Al-Qahtani M, Alsaif FA, Bigam DL, Meeberg GA, James Shapiro AM, Bain VG, Kneteman NM. ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transpl Int* 2007; 20: 675-681 [PMID: 17521384 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2007.00492.x]
35 Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol* 2006; 44: 806-817 [PMID: 16488506 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.009]
36 Cameron AM, Busuttil RW. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 495-501 [PMID: 16286251]
37 Song GW, Lee SG. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 217-222 [PMID: 24807211 DOI: 10.1097/MOT.0000000000000088]
38 Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Kang SH, Jung BH, Yoon YI, Kim N. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. *J Hepatol* 2014; 61: 575-582 [PMID: 24801413 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.039]
39 Bang JB, Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Lee HY, Sim J, Kim T, Lee KL, Hu XG, Mao W. Risk factor for ischemic-type biliary lesion after ABO-incompatible living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6925-6935 [PMID: 27570428 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6925]
40 Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Kamohara Y, Hidaka M, Miyazaki K, Inokuma T, Tajima Y, Kanematsu T. Management of cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 231-234 [PMID: 22251542 DOI: 10.5754/hge09582]
41 Mendes M, Ferreira AC, Ferreira A, Remédio F, Aires I, Cordeiro A, Mascarenhas A, Martins A, Pereira P, Gloria H, Perdigoto R, Veloso J, Ferreira P, Oliveira J, Silva M, Barroso E, Nolasco F. ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study. *Transplant Proc* 2013; 45: 1110-1115 [PMID: 23622639 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.012]
42 Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600 [PMID: 12192020 DOI: 10.1056/NEJMra020528]
43 Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrmbocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1154-1162 [PMID: 11702904 DOI: 10.4065/76.11.1154]
44 Holman MJ, Gonwa TA, Cooper B, Husberg BS, Goldstein RM, Gibbs JF, Klintmalm GB. FK506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura.

Transplantation 1993; 55: 205-206 [PMID: 7678357 DOI: 10.1097/00007890-199301000-00039]
45 Bonser RS, Adu D, Franklin I, McMaster P. Cyclosporin-induced haemolytic uraemic syndrome in liver allograft recipient. *Lancet* 1984; 2: 1337 [PMID: 6150343 DOI: 10.1016/S0140-6736(84)90842-0]
46 Rerolle JP, Akposso K, Lerolle N, Mougenot B, Ponnelle T, Rondeau E, Sraer JD. Tacrolimus-induced hemolytic uremic syndrome and end-stage renal failure after liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 262-265 [PMID: 10831087 DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140314.x]
47 Singh N, Gayowski T, Marino IR. Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transpl Int* 1996; 9: 68-75 [PMID: 8748414 DOI: 10.1111/j.1432-2277.1996.tb00855.x]
48 Ramasubbu K, Mullick T, Koo A, Hussein M, Henderson JM, Mullen KD, Avery RK. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients: a case-based review. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 98-103 [PMID: 12974791 DOI: 10.1034/j.1399-3062.2003.00019.x]
49 Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M. Thrombotic microangiopathy in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 169-175 [PMID: 16041260 DOI: 10.1097/01.TP.0000165048.00487.8E]
50 Miyata R, Shimazu M, Tanabe M, Kawachi S, Hoshino K, Wakabayashi G, Kawai Y, Kitajima M. Clinical characteristics of thrombotic microangiopathy following ABO incompatible living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1455-1462 [PMID: 17902122 DOI: 10.1002/lt.21253]
51 Kishida N, Shinoda M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Matsubara K, Odaira M, Tanabe M, Shimazu M, Kitagawa Y. Increased Incidence of Thrombotic Microangiopathy After ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 755-764 [PMID: 27956735 DOI: 10.12659/AOT.900915]
52 Jun IG, Lee B, Kim SO, Shin WJ, Bang JY, Song JG, Song GW, Lee SG, Hwang GS. Comparison of acute kidney injury between ABO-compatible and ABO-incompatible living donor liver transplantation: A propensity matching analysis. *Liver Transpl* 2016; 22: 1656-1665 [PMID: 27595780 DOI: 10.1002/lt.24634]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079