

小肠移植研究新进展

张喜平, 封光华

张喜平, 封光华, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
杭州市医药卫生科技计划资助项目, NO. 2004BZ005
通讯作者: 封光华, 310006, 浙江省杭州市浣纱路261号, 杭州市第一人民医院普外科.
电话: 0571-87065701-11381
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-02-26

摘要

由于容易发生排斥反应和感染, 小肠移植一直是临床上难度最大的移植手术之一, 因此其发展远远落后于其他器官和组织移植的发展水平. 自80年代环孢素(CsA)问世以来, 小肠移植的病例逐渐增多. 进入90年代后, 新型的强力免疫抑制剂他克莫司的问世, 使小肠移植成功率大大上升, 目前仍生存的小肠移植患者, 几乎都是因采用了他克莫司而获得成功的. 本文从小肠移植临床新技术、移植小肠保存、排斥反应、术后感染、营养支持五个方面对小肠移植近年来的研究做一归纳和阐述.

张喜平, 封光华. 小肠移植研究新进展. 世界华人消化杂志 2005;13(8): 1008-1010
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1008.asp>

0 引言

长期以来由于容易发生排斥反应和感染, 小肠一直被称作移植术中的“Forbidden Organ”(禁止移植的器官), 因此远远落后于其他器官和组织移植的发展水平. 小肠移植的适应证主要有以下几个方面^[1-2]: (1) 短肠综合征引起的小肠功能衰竭; (2) 肠蠕动失调症; (3) 先天性肠表皮黏膜疾病; (4) 成人疾病, 主要有血管性疾病、肠扭转疾病、外伤等造成小肠坏死, 施行广泛小肠切除而发生的短肠综合征、Gardner 综合征、放射性小肠炎、硬纤维病、Crohn 病、坏死性小肠、结肠炎等^[3]. 临床上将小肠移植分成三种类型, 分别为^[4]: (1) 小肠单独移植; (2) 小肠+肝脏联合移植; (3) 腹腔多器官联合移植. 临床证明, 与余单独移植相比, 后两种, 排斥反应弱, 患者存活时间长^[1]. 1959 年 Lillehei 施行首例犬自体小肠移植, 1964 年 Detterling 施行首例人类小肠移植(母肠给予)^[5]. 此后, 曾有六个单位试验性地开展过人小肠移植, 但均失败, 使这一研究停顿了近 20 a. 1980 年环孢素(CsA)问世, 小肠移植的病例也越来越多, 进入1990年后, 新型的强力免疫抑制剂他克莫司的问世, 使临床小肠移植成功率大大上升, 目前仍生存的小肠移植患者, 几乎都是因采用了他克莫司而获得成功的^[6]. 到2003年为止, 以美国为主的61家医院共实施了包括活体和尸体小肠移植989例(供体923例), 其中484例得以生存, 并且出

现了超过 15 a 以上的长期生存患者. 在国内, 近几年来, 已有天津、南京、武汉、西安、哈尔滨、杭州等多个城市施行小肠移植近 20 例. 第四军医大学西京医院、哈尔滨医科大学附一院、西安交大第一医院等多家医院均成功施行过亲属活体小肠移植, 其中西京医院施行过国内第 1 例亲属活体小肠移植患者至今已存活 5 a 余, 最近的一例报道是在 2004-07-14 由杭州市第一人民医院实行的 1 例小肠移植(尸肠), 但从移植效果看亲属活体小肠移植明显优于尸体小肠移植. 我院实施的 1 例尸肠小肠移植患者在移植前后均采用国内最成熟的治疗方案和免疫抑制药物, 但患者仅存活 34 d, 最终因发生罕见的移植物抗宿主反应(GVHD), 导致多脏器功能衰竭而死亡.

1 小肠移植临床新技术

在小肠移植手术日益成熟的今天, 越来越多的新技术和新方法涌现了出来, 这对于提高临床小肠移植的安全性和成功率有很大的意义. 肠镜检查对判定小肠移植术后是否发生并发症, 其所移植的器官是否完整, 有很大的作用, 但肠镜也有缺点, 例如对于虚弱的患者可能产生不良的后果. de Franchis *et al*^[7]人发明了胶囊肠镜检查(capsule enteroscopy), 这种检查方法比回肠内镜检查更舒适, 而且能检查到回肠镜检查不到的肠黏膜局部细胞的变化. 单独小肠移植的诸多类型中, 活体小肠移植是最佳的选择, 而围手术期处理则是该手术成败的关键. 王为忠 *et al*^[8]报道了我国首例活体部分小肠移植的手术经过和围手术期处理方法, 该手术中围手术期处理方法值得参考, 手术后患者健康生活至今, 移植肠功能恢复良好. Miyauchi *et al*^[9]在2001年便报道了使用短期的他克莫司和供体脾细胞注入受者门静脉(DSPV)的综合疗法, 供者脾细胞作为一种抗原注入受者门静脉内, 可以反射抑制IL-2受体, 耐受因子可以随即引导受者血清产生耐受性, 结合短期的他克莫司联合治疗可以显著降低小肠移植术后的免疫反应. 但对于降低免疫反应潜在的机制是知之甚少的. Mitsuoka *et al*^[10]近期通过检测移植物淋巴细胞浸润(GILs)和外周淋巴细胞(PBLs)内细胞因子的产生, 阐明了上述降低免疫反应的潜在机制. 结果显示供者特殊骨髓细胞经门静脉输注(DSBMI-PV-Tac), 降低了GILs并阻止了Th2型反应, 而以上两项变化均可显著延长小肠移植术患者的存活时间.

2 移植小肠的保存

小肠移植的另一个重要问题便是保存小肠, 由于肠对于

缺血的耐受性差, 小肠的有效保存时间远远短于其他器官, 不能满足临床移植需要, 故解决这一问题显得格外有意义. 小肠保存中最关键的是保存液. 现在普遍认为凡是能保存小肠超过 8 h 的保存液均视为有效, 但没有一个能保存小肠达到 24 h 的. 临床上目前常用的保存液很多, 如乳酸林格 (LR) 液、Euro-Collins (EC) 液、高渗枸橼酸盐嘌呤 (HC-A)、威斯康星大学溶液 (UW 液) 等. 近年的研究也提出了许多改良的保存液, 如为了提高临床上肠低温保存的质量, Tsujimura *et al*^[11] 结合了传统的两种保存方法, 将全氟碳 (PFC) 和一种新的富含氨基酸的苯巴比妥溶液联合使用. 结果显示, 该综合疗法显著提高了小肠的能量和黏膜的功能, 这个新的保存方法可能对成功实现临床上小肠的保存有很大的意义, 目前认为成功地维持小肠细胞的能量与移植小肠的保护有着非常紧密的联系. Salehi *et al*^[12] 使用了一种改进的 UW 液, 向原有的 UW 液中添加了氨基酸缓冲液和碳水化合物的基底物质, 结果显示, 该保存液能使小肠在低温保存时也能产生足够的 ATP, 显著提高其细胞能量. 也有报道称将苯巴比妥与 UW 液连用可以提高人体小肠的保存质量及时间^[13].

3 小肠移植排斥反应

在小肠移植术后, 首要的处理是使用免疫抑制剂, 以防止其发生排斥反应. 临床上多主张联合用药, CsA 或 FK506 并用皮质激素、硫唑嘌呤、前列腺素 E1 的联合用药方式^[14], 但能否治愈的关键在于及时发现这种排斥反应的发生. Ruiz *et al*^[15] 曾报道, 在受者体内血管损伤并伴随局部的体液预先致敏现象, 很可能是一种急性血管排斥反应, 由于该种血管变化在患者中较常见, 故很容易被忽视, 在对高危患者的术后监护中应注意此问题. 经过长期对术后患者的调查发现, Pappas *et al*^[16] 报道血浆瓜氨酸水平可以作为一个检测是否发生排斥反应的信号, 通过检测该信号可以很好地防止排斥反应. Miyauchi *et al*^[17] 通过动物实验证实扑热息痛 (对乙酰氨基酚) 吸附试验可以检查出早期小肠移植排斥反应, 在临床上会有很好的使用前景.

对于排斥反应发生的各方面机制的研究也取得了一些进展, 在小肠同种异体移植术中, 急性排斥是一个严重而且多发的并发症, 小肠活组织检查是鉴别这一形式排斥反应的最佳方法. 2004 年在美国迈阿密召开的国际小肠移植专题讨论会上, 多位知名病理学家将这一检查方法的分类统一了标准^[18]. 为了寻找小肠排斥反应的标志物, 研究排斥反应的分子生物学机制, 罗宇东 *et al*^[19] 报道小肠移植早期 IL-2 受体链编码基因 mRNA 的高度表达是小肠移植排斥反应的主要启动因素和早期标志物, 对所获得 DNA 片段进行的序列测定验证了反应产物的特异性. 小肠移植排斥反应中的基因表达研究对于阐明排斥反应的根本机制也起到了非常积极的作用, IL-2、IFN- γ 、穿孔素和粒细胞酶 B 的转录在小肠移植排斥中发挥了重要作用, 通过检测 IL-2、IFN- γ 、穿孔素和粒细胞酶 B 的表达, 可能为临床小肠移植排斥反应的早期诊断提供了一个特异、敏感的方法,

通过阻断 IL-2、IFN- γ 、穿孔素和粒细胞酶 B 的转录可望达到小肠移植抗排斥或诱导免疫耐受的目的^[6].

4 小肠移植术后感染

目前防止小肠移植是发生排斥反应多用免疫抑制剂, 但这一方法会带来许多并发症, 感染便是其中之一, 这也是限制小肠移植成功的一个主要因素. 据报道, 在失败的小肠移植手术中有 60% 是这个原因^[20], 而且多位混合性感染, 病原复杂, 治疗难度很大. 所以多选用广谱、对需氧和厌氧均有效的抗生素, 如罗氏芬和替硝唑^[21]. 与此同时我们也不能忽视由于抗生素应用而导致霉菌感染机会的增加, 应加用抗霉菌的药物. 此外, 病毒性感染也是移植术后的一个棘手问题, 其中巨细胞病毒 (CMV) 感染和非洲淋巴瘤瘤病毒 (EBV) 最为常见^[20], 而且一旦被感染, 尚无有效的药物治疗, 所以在临床上应对供体进行严密的筛选、对病房进行严格的消毒, 还需应用阿昔洛韦 3-6 mo 预防病毒感染^[21].

5 小肠移植营养支持

由于小肠移植手术本身的复杂性及大量免疫抑制剂的使用会引起患者的生理性改变及并发症, 故对患者进行术前术后的营养支持对顺利手术及术后肠功能的恢复有十分重要的意义. 许多小肠移植患者在手术前由于无法正常接受营养而导致营养不良, 体重轻、常腹泻, 体液电解质失衡, 且多接受了长时间的胃肠外营养 (TNP), 患者转氨酶和碱性磷酸酶均增高, 肝功能损伤大, 这更加重了患者的机体损害, 使其无法耐受手术^[22]. 对于这种体质的患者只有恢复其营养才可进行手术, 由于其胃肠功能丧失, 只能通过全胃肠外营养 (TNP) 来补充营养, 这就要求采用 TNP. 张洪伟 *et al*^[21] 以恢复患者肝功能为主, 采用了无脂肪的 TNP, 并加入了糖的摄入量, 另外运用支链氨基酸, 同时给予维生素 B 及特异性肝细胞生长因子等进行保肝治疗, 效果良好, 使患者成功进行了手术. 对于手术后的营养, 由于抑制排斥反应的甾体类激素及手术应激均可引起氮分解代谢增强, 因此首先需加强蛋白质的补充, 纠正负氮平衡. 其次, 由于移植术及造瘘口会引起维生素、矿物质及超微量元素大量流失, 应给予适当的补充^[23]. 外源性特殊养分的补充对小肠移植物的恢复至关重要, 但由于游离的谷氨酰胺性质不稳定, 易被水解为有毒物质, 故临床上常用谷氨酰胺二肽^[24]. 除此之外, 食物纤维对移植肠管再生有潜在的作用, 其中水不溶性纤维 (例如纤维素) 可通过减少细菌易位防止败血症的发生^[25], 水溶性纤维 (例如果胶) 可促进肠绒毛功能的恢复. 随着小肠移植术的发展, 痊愈的患者也越来越多, 而作为术前体质良好、术后快速康复根本保证的营养支持将会起到举足轻重的作用.

6 参考文献

- 1 Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation* 1999;67:1061-1064
- 2 Goulet O, Revillon Y. Intestinal transplantation. *Indian J Pediatr*

- 2003;70:737-742
- 3 夏穗生. 小肠移植的沿革与新进展. 消化外科 2002;1:307-310
- 4 Kato T, Ruiz P, Thompson JF, Eskind LB, Weppler D, Khan FA, Pinna AD, Nery JR, Tzakis AG. Intestinal and multivisceral transplantation. *World J Surg* 2002;26:226-237
- 5 王果. 小肠移植的进展. 中华小儿外科杂志 1999;20:51-52
- 6 Thompson JS. Intestinal transplantation. Experience in the United States. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:271-273
- 7 de Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Merighi A, Pinna A, Villa E. Capsule enteroscopy in small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2003;35:728-731
- 8 王为忠, 宋维亮, 吴国生, 凌瑞, 卜建石, 张少华, 杜建军, 陈冬利, 赵京霞, 薛涌嘉, 董光龙, 张宏伟, 李孟彬, 李纪鹏, 刘小南, 李刚, 罗兰. 活体部分小肠移植供受体围手术期的处理. 中华普通外科杂志 2000;15:411-413
- 9 Miyauchi T, Ishikawa M, Tashiro S, Hisaeda H, Himeno K. Experimental study of combined treatment with tacrolimus and donor splenocytes via the portal vein in small bowel transplantation. *J Med Invest* 2001;48:157-165
- 10 Mitsuoka N, Iwagaki H, Ozaki M, Sheng SD, Sadamori H, Matsukawa H, Morimoto Y, Matsuoka J, Tanaka N, Yagi T. The impact of portal infusion with donor-derived bone marrow cells and intracellular cytokine expression of graft-infiltrating lymphocytes on the graft survival in rat small bowel transplant model. *Transpl Immunol* 2004;13:155-160
- 11 Tsujimura T, Salehi P, Walker J, Avila J, Madsen K, Lakey J, Kuroda Y, Churchill TA. Ameliorating small bowel injury using a cavitary two-layer preservation method with perfluorocarbon and a nutrient-rich solution. *Am J Transplant* 2004;4:1421-1428
- 12 Salehi P, Spratlin J, Chong TF, Churchill TA. Beneficial effects of supplemental buffer and substrate on energy metabolism during small bowel storage. *Cryobiology* 2004;48:245-253
- 13 DeRoover A, De Leval L, Gilmaire J, Detry O, Coimbra C, Boniver J, Honore P, Meurisse M. Luminal contact with University of Wisconsin solution improves human small bowel preservation. *Transplant Proc* 2004;36:273-275
- 14 王为忠, 宋维亮, 吴国生, 凌瑞, 李刚, 陈冬利, 李孟彬, 刘小南, 赵京霞. 活体部分小肠移植1例报告. 中华器官移植杂志 2001;22:30-32
- 15 Ruiz P, Garcia M, Pappas P, Berney T, Esquenazi V, Kato T, Mittal N, Weppler D, Levi D, Nishida S, Nery J, Miller J, Tzakis A. Mucosal vascular alterations in isolated small-bowel allografts:relationship to humoral sensitization. *Am J Transplant* 2003;3:43-49
- 16 Pappas PA, Tzakis AG, Saudubray JM, Gaynor JJ, Carreno MR, Huijing F, Kleiner G, Rabier D, Kato T, Levi DM, Nishida S, Gelman B, Thompson JF, Mittal N, Ruiz P. Trends in serum citrulline and acute rejection among recipients of small bowel transplants. *Transplant Proc* 2004;36:345-347
- 17 Miyauchi T, Ishikawa M, Tashiro S. Evaluation of the acetaminophen absorption test for early detection of orthotopic small bowel transplant rejection. *Surg Today* 2001;31:695-700
- 18 Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, Reyes J. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts:results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc* 2004;36:335-337
- 19 罗宇东, 梁晓宇, 王浩, 朱理玮, 王鹏志. 小鼠小肠移植术后排斥反应标志物研究. 中国中西医结合外科杂志 2001;7:260-262
- 20 Li Y, Li N, Li J. Intra-graft mRNA expression in small intestinal allograft rejection. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1999;79:773-776
- 21 张洪伟, 王为忠, 凌瑞, 李开宗. 临床活体部分小肠移植过程中矛盾现象及处理. 医学与哲学 2001;22:1-3
- 22 Woodward JM, Mayer D. The unique challenge of small intestinal transplantation. *Br J Hosp Med* 1996;56:285-290
- 23 Trohm SL, Koehler AN, Mazariegos GV, Friedman L, Tchang S. Nutrition management in pediatric small bowel transplant. *Nutr Clin Prac* 1999;14:58-68
- 24 王良友, 潘和平. 谷氨酰胺与谷氨酰胺二肽的临床应用前景. 中国营养杂志 2000;8:178-180
- 25 Xu D, Lu Q, Deitch EA. Elemental diet-induced bacterial translocation associated with systemic and intestinal immune suppression. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:37-41

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第一届全球华人消化内镜学术大会征文通知

本刊讯 2005-10-14/2005-10-16将在上海隆重召开由中华消化内镜学会主办、第二军医大学承办的第一届全球华人消化内镜学术大会。大会的官方语言为中文和英文，现将会以征文有关事项通知如下：

1 会议内容

有关消化内镜基础和临床应用研究相关内容：包括上消化道内镜、大肠镜、超声内镜、小肠镜、胶囊内镜、ERCP 的诊断与治疗各个领域。

2 征文要求

(1)所投论文须为尚未在国内外相关领域杂志刊出或尚未被其他国际或国内学术会议收录的摘要。(2)凡报送的论文要求中英文摘要(中文摘要1000字以内)各一份，英文摘要的格式及具体要求请参考大会论文摘要投稿须知。此外从大会的官方网站<http://www.csde.org.cn/wcge/>直接下载论文摘要表。(3)摘要的内容可以电子邮件的形式发至WCGE2005秘书处收；也可以直接邮寄打印稿寄3.5寸软盘。(4)所有被大会接受的论文摘要都将被收入大会论文集。(5)截稿日期：2005-05-31。(6)大会秘书处的联系方式：北京市东四西大街42号中华医学学会学术会务部 刘亚君；邮编：100710，电话：010-65251575。