

免疫与感染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000112

自身免疫性肝炎肝移植术后激素的应用

陈智敏¹, 史政荣¹, 杜成友¹, 杨家印²

(1. 重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016; 2. 四川大学华西医院肝胆外科, 成都 610014)

【摘要】目的:探讨自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)肝移植术后激素的应用特点。**方法:**以我院和四川大学华西医院 2005 年 1 月至 2012 年 1 月间实施的 99 例成人肝移植术后病例为研究对象,分为 2 组,AIH 36 例为观察组,非 AIH 63 例为对照组。比较 2 组患者围手术期参数是否存在差异,移植术后为防治排斥反应,激素使用的差异。**结果:**为了防治排斥反应,保持肝脏及各器官功能稳定,AIH 组使用激素比例明显大于非 AIH 组(P 值为 0.000),观察组激素使用量[(17.8 ± 5.3) mg/d]及使用时间(385.2 ± 21.7) d 明显大于对照组[(9.4 ± 3.9) mg/d, (47.1 ± 11.3) d](P 值均为 0.000)。**结论:**AIH 肝移植术后抗排斥时重视激素的长期使用可以有效改善肝移植患者移植效果。

【关键词】自身免疫性肝炎;肝移植;糖皮质激素

【中图分类号】R657.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-30

Application of glucocorticoid after liver transplantation in the treatment of autoimmune hepatitis

Chen Zhimin¹, Shi Zhengrong¹, Du Chengyou¹, Yang Jiayin²

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Huaxi Hospital of Sichuan University)

【Abstract】Objective: To evaluate the application characteristics of glucocorticoid after liver transplantation in the treatment of autoimmune hepatitis (AIH). **Methods:** All data was collected from the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and West China Hospital of Sichuan University, including 99 adult patients with liver transplantation (from January 2005 to January 2012). All patients were assigned to two groups: 36 cases with AIH (observation group) and 63 cases without AIH (control group). Differences in perioperative parameters and glucocorticoid usages between the two groups were observed. **Results:** In order to combat rejection, liver and various organ functions remained stable. Glucocorticoid usage was significantly larger in observation group than in control group ($P=0.000$). Dosage of glucocorticoid was significantly higher in observation group than in control group ((17.8 ± 5.3) mg/d vs. (9.4 ± 3.9) mg/d). Duration of using glucocorticoid was significantly longer in observation group than in control group. (385.2 ± 21.7) d vs. (47.1 ± 11.3) d) ($P=0.000$). **Conclusion:** Long-term application of glucocorticoid during immune rejection period can improve transplant outcome during immune rejection period for AIH.

【Key words】autoimmune hepatitis; liver transplantation; glucocorticoid

自 1963 年 Starzl 施行全球首例肝移植以来,经过近五十年的不断发展和改进,肝移植已成为一种治疗终末期肝病的重要手段^[1-4]。自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH),是一种病因不明,以高球蛋白血症及有多种自身抗体阳性和汇管区呈碎屑样坏死为特征的肝脏炎症性病变,多与其他自身免疫性疾病相伴。与其它肝移植术后使用免疫抑制

剂比较,AIH 肝移植术后如何正确有效的使用免疫抑制剂,尤其是激素的使用,对病人的术后质量有重要的影响^[5-7]。本文分析比较 AIH 患者和非 AIH 肝硬化患者围手术期数据及术后免疫抑制剂的使用进行对照研究,以发现其特异性,指导临床治疗,改善疗效^[8]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究以重庆医科大学附属第一医院和四川大学华西

作者介绍:陈智敏,Email:chenzhiminCZ@126.com,

研究方向:器官移植与肝胆管肿瘤。

通信作者:杜成友,Email:duchengyou@126.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000112.html

医院 2005 年 1 月至 2012 年 1 月间实施的 99 例成人肝移植病例,目前生存状态良好患者为研究对象,分为 2 组,观察组:AIH 肝移植患者 36 例,不合并肝癌,肝移植后常规免疫抑制剂加激素方案;对照组:乙肝后肝硬化肝移植患者 63 例,不合并肝癌。行常规免疫抑制剂方案,比较 2 组患者移植术后免疫抑制剂使用的差异及疗效。

观察组男性 26 人,女性 10 人,平均年龄(48.1 ± 9.1)岁,平均体质量(59.36 ± 9.21) kg,对照组男性 44 人,女性 19 人,平均年龄(49.2 ± 10.0)岁,平均体质量(59.36 ± 9.21) kg,手术所需供体均为自愿捐献并符合相关标准。2 组患者在性别、年龄、合并症,肝功能状态未见统计学差异($P > 0.05$)(表 1),组间具有可比性^[9-12]。

1.2 研究方法

观察组采取他克莫司或环孢素 A+吗替麦考酚酯+糖皮质激素。对照组患者则采用常规他克莫司或环孢素 A+吗替麦考酚酯方法。2 组患者围手术期常规给予甲强龙治疗。为保证组间具有可比性,本研究对 2 组患者围手术期基本参数进行了比较。

术前数据比较包括:术前供体和受体的年龄,性别比例,受体是否有消化道出血,受体术前的凝血功能,终末期肝病模型(model for end-stage liver disease,MELD)评分,供肝热缺血时间,冷缺血时间。

术中和术后数据比较包括:手术时间,输红细胞量,输血小板量,术后输血量,ICU 停留时间,住院时间。

本研究比较 2 组患者围手术期参数是否存在差异,比较是否具有同质意义。再观察比较 2 组患者在维持患者不出现排斥反应时免疫抑制剂种类,剂量的差异。以找出 AIH 患者

行肝移植术后免疫抑制剂使用的特点,改善治疗方法,提高肝移植患者移植效果。

1.3 统计方法

使用 SPSS 13.0 统计软件,服从正态分布的指标结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两独立样本的计量资料采用独立样本 t 检验,两样本率比较的假设检验采用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者肝移植术前各种参数的比较

2 组肝移植患者术前数据比较包括:术前供体和受体的年龄,性别比例,受体是否有消化道出血,受体术前的凝血功能,MELD 评分,供肝热缺血时间,冷缺血时间(表 1)。由表可见,观察组和对照组肝移植患者的供体年龄,性别比例无统计学差异。统计学比较受体及供肝术前的基本参数差异不显著。2 组患者术前状态具有可比性。

2.2 2 组患者肝移植术中术后各种参数的比较

观察组和对照组比较术中和术后数据比较包括:手术时间,输红细胞量,输血小板量,术后输血量,ICU 停留时间,住院时间(表 2)。

观察组患者肝移植手术时间平均为(420.8 ± 99.3) min,对照组患者肝移植手术时间平均为(409.8 ± 61.2) min。2 组患者进行独立样本 t 检验 P 值为 0.495, P 值 > 0.05 ,无统计学差异。2 组患者术中输注红细胞,血小板量,术后需要输血患者比例,ICU 停留时间,住院时间均无统计学差异。

表 1 肝移植患者术前参数

Tab.1 Pre-operative parameters of patients with liver transplantation

组别	供体		受体				供肝缺血时间 (min)		
	年龄 (岁)	性别 (男/女)	受体年龄 (岁)	性别 (男/女)	消化道 出血	凝血 时间	MELD 评分	冷缺血	热缺血
AIH 组	28.7 ± 5.2	26/10	48.1 ± 9.1	28/8	11 (30.6%)	2.15 ± 0.48	18.7 ± 4.6	81.0 ± 26.7	6.72 ± 2.25
非 AIH 组	29.1 ± 5.5	44/19	49.2 ± 10.0	49/14	22 (34.9%)	2.08 ± 0.48	19.5 ± 5.0	72.7 ± 25.5	6.79 ± 1.96
统计量值	-0.359	0.063	-0.570	0.000	1.960	0.655	0.807	1.533	-0.165
P 值	0.720	0.802	0.570	1.000	0.658	0.514	0.422	0.128	0.869

表 2 2 组患者肝移植术中术后各种参数的比较

Tab.2 Comparison on intra-operative and post-operative parameters between two groups

组别	手术时间 (min)	输注红细胞悬液 (U)	输注血小板 (U)	术后输血 比例	ICU 停留时间 (d)	住院天数 (d)
AIH 组	420.8 ± 99.3	4.97 ± 2.31	2.00 ± 2.15	8:28	5.67 ± 3.69	25.39 ± 7.67
非 AIH 组	409.8 ± 61.2	3.78 ± 2.40	1.60 ± 1.78	13:50	5.71 ± 2.28	27.51 ± 6.52
统计量值	0.685	2.442	0.987	0.035	-0.080	-1.470
P 值	0.495	0.017	0.326	0.853	0.937	0.146

表 3 2 组患者免疫抑制剂种类、剂量及激素使用时间的比较

Tab.3 Comparison on immunosuppressant type, dose and glucocorticoid using time between two groups

组别	他克莫司 (mg/d)	环孢素 A (mg/d)	吗替麦考酚酯 (mg/d)	泼尼松用量 (mg/d)	泼尼松使用时间 (d)
AIH 组	4.00 ± 1.20 (n=25)	188.9 ± 33.3 (n=9)	679.7 ± 285.6 (n=32)	17.8 ± 5.3 (n=27)	385.2 ± 21.7 (n=27)
非 AIH 组	3.70 ± 0.84 (n=52)	187.5 ± 40.1 (n=8)	581.9 ± 253.9 (n=58)	9.4 ± 3.9 (n=9)	47.1 ± 11.3 (n=9)
t 值	1.267	0.078	1.673	5.054	4.389
P 值	0.209	0.939	0.098	4.389	0.000

2.3 使用免疫抑制剂剂量、时间的比较

2 组患者使用他克莫司,环孢素 A,吗替麦考酚酯,泼尼松剂量具体数据详见表 3。36 例观察组患者中 25 例长期使用他克莫司,平均每例患者每天使用(4.00 ± 1.20) mg 他克莫司。对照组中 52 例长期使用他克莫司,平均每例患者每天使用(3.70 ± 0.84) mg。2 组患者使用他克莫司的剂量无统计学差异。2 组患者使用环孢素 A 和吗替麦考酚酯剂量均无统计学差异。

但是使用泼尼松方面,观察组即 AIH 患者使用剂量显著大于非 AIH 患者。观察组患者 36 例中有 27 例需长期使用激素,剂量为平均每天(17.8 ± 5.3) mg,平均使用时间为(385.2 ± 21.7) d,而非 AIH 患者平均每天(9.4 ± 3.9) mg,平均使用时间为(47.1 ± 11.3) d。

2.4 2 组患者是否使用激素比例比较

2 组患者中患有 AIH 患者使用激素比例显著大于非 AIH 患者。在观察组的 36 例患者中,有 27 例使用激素,使用比例为 75%,而在对照组的 63 例患者中仅 9 例使用激素,使用比例为 14.3%。2 组患者激素使用率假设检验采用卡方检验 $\chi^2=36.494$, $P=0.000$,观察组使用激素的病例数明显大于对照组。

3 讨论

对于终末期 AIH 患者,内科正规免疫治疗无效的 AIH 患者,伴有顽固的肝脏相关症候群的 AIH 患者,实施肝移植术是唯一有效的治疗方法,术后大部分 AIH 患者可获得长期生存。对于原发病是 AIH 而致肝移植的患者,由于原发病的原因,术后更易发生排斥反应,轻则肝功异常,黄疸等,严重者可能导致移植肝原发性无功能。所以对 AIH 患者可能发生的排斥反应要做到早期发现、早期诊断和及时正确处理^[13-15]。

本研究主要比较分析 AIH 患者肝移植术后为了防止排斥反应,维持稳定的肝功能,使用的免疫抑制剂与乙肝后肝硬化患者是否有特异性。观察组与对照组术前及术中参数无统计学差异,表明 2 组

病例比较免疫抑制剂的差异具有统计学意义。将 2 组患者使用的免疫抑制剂分别比较,发现使用他克莫司,环孢素 A,吗替麦考酚酯剂量无统计学差异,但是 AIH 患者使用激素比例显著大于非 AIH 患者,且激素使用剂量 AIH 患者大于非 AIH 患者。需长期使用激素以维持正常肝功能及各器官功能稳定。一旦激素用量减少或停用,就出现排斥反应或其他器官的功能异常。平均使用激素时间均在 1 年以上。目前,对肝移植术后撤离激素的方案尚无固定统一标准,主要依据肝移植受体个体状况和临床经验,肝移植术后完全不用激素的前瞻性研究报道更是少见。传统的治疗方案是在无肝期用甲基强的松龙,移植术后头 7 d 开始用甲基强的松龙 200 mg/d 并逐渐减量至 40 mg/d,其后采用强的松 20 mg/d 口服维持至术后 6 月逐渐停药;同时在术后开始口服 FK506(每千克体质量 0.1 mg),使血药浓度维持在 10~15 ng/ml 的低水平。这与国外报道的糖皮质激素治疗 AIH 组织学的改善。增加了 20 年的预期寿命为 80%,并防止或减少肝纤维化患者 79% 有明显的一致性^[16]。

对于一般肝移植患者,研究认为,大约 85% 的肝移植受体可以在移植后 3 个月内逐渐从免疫抑制方案中撤除激素。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,但并不引起排斥反应的增加,移植植物及受体的存活率也均未受到影响。但该研究表明,AIH 肝移植患者使用激素的时间和量均明显高于非 AIH 组,可见对于 AIH 肝移植患者仍有必要应用激素治疗。

观察组长期使用激素,11 例患者血糖高,6 例患者高脂血症,经对症治疗后缓解。如停用激素则迅速出现肝功能异常,浆膜腔积液等反应。故建议病人继续使用激素。

西方国家资料表明,AIH 肝移植的临床效果总

体良好,肝移植 5 年存活率为 83%~92%,10 年存活率近 75%。在肝移植后疾病复发率为 12%~36%。AIH 肝移植的患者有相对高危的急性和慢性排异。AIH 肝移植后急性排异发生率约 56%~83%,类固醇耐药为 23%~59%,此时需要使用其它药物如 OKT3 等来进行治疗。报道指出,AIH 肝移植后急性细胞排异在前 3 月发生率为 75%,第 1 年为 80%,而非 AIH 患者则分别是 57%和 60%。急性细胞排异在不同时期发生与 AIH 的复发有关。AIH 肝移植的排异可能同患者自身免疫的潜质提供的一个明显的排异环境有关,这使移植植物容易在受体内受到排斥。此时免疫抑制剂治疗需考虑到急性排异的可能,同时减量也需要小心,尤其在肝移植术后的前几个月内,本研究也表明在激素的减量上应该逐步减量,以防出现病情的反复。AIH 肝移植后的慢性排异是移植肝功能丧失和衰竭的主要原因。报道提示 AIH 患者有 16%左右的慢性排斥发生率,而酒精性肝病的患者仅为 2%。其中年轻是高危因素之一,而活检提示的重度的急性排异容易发展为慢性排异。因为 AIH 肝移植后更易发生慢性排异,并且急、慢性排异的高发生率和移植肝 AIH 的复发率,AIH 肝移植后需要更有效的免疫抑制剂,研究表明 AIH 肝移植后激素的使用量及时间均明显大于对照组。最近国外 1 项长达 43 年的跟踪研究证实长期低剂量的泼尼松治疗是安全和有效的。该临床实践表明在 AIH 患者中免疫抑制剂的撤退几乎是不可能的且多数需要长期的激素治疗。但应注意检测移植肝功能,并观察药物的副反应。及时调整激素的用量,使 AIH 患者肝移植术后长期存活成为可能。

参 考 文 献

- [1] Cho JM, Kim KM, Oh SH, et al. De novo autoimmune hepatitis in Korean children after liver transplantation; a single institution's experience[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(6): 2394-2396.
- [2] Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9): 2248-2266.
- [3] Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(3): 287-292.
- [4] Guido M, Burra P. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation[J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(1): 71-81.
- [5] Mori M, Tabata S, Hashimoto H, et al. Successful living donor liver transplantation for severe hepatic GVHD histologically resembling autoimmune hepatitis after bone marrow transplantation from the same sibling donor[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(5): e1-e4.
- [6] Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis; a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(4): 461-469.
- [7] Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(10): 1016-1023.
- [8] Liberal R, Longhi MS, Grant CR, et al. Autoimmune hepatitis after liver transplantation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(4): 346-353.
- [9] Byun YK, Kim KH, Kim SH, et al. Effects of immunosuppressants, FK506 and cyclosporin A, on the osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2012, 42(3): 73-80.
- [10] Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, et al. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor[J]. *Intern Med*, 2012, 51(13): 1737-1742.
- [11] Psenak O, Studnicka-Benke A, Greil R. Safety of immunosuppressants[J]. *Z Rheumatol*, 2012, 71(5): 420-429.
- [12] Moran E, Carbone F, Augusti V, et al. Proteasome inhibitors as immunosuppressants; biological rationale and clinical experience[J]. *Semin Hematol*, 2012, 49(3): 270-276.
- [13] Alvarez Castro AM, Seijo Rios S, Molina Perez E, et al. Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 35(9): 649-651.
- [14] Kim YK, Lee KW, Kim SH, et al. Early steroid withdrawal regimen prevents new-onset diabetes mellitus in old-age recipients after living donor liver transplantation[J]. *World J Surg*, 2012, 36(10): 2443-2448.
- [15] Altamirano J, Michelena J, Prado V, et al. Early liver transplantation in alcoholic hepatitis; an option in the treatment of steroid-unresponsive patients[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 35(7): 457-459.
- [16] Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(3): 269-291.

(责任编辑:关蕴良)