

异位辅助性肝移植的研究进展

王俊楠¹, 孙志为^{2*}, 陈业盛², 费振浩², 达小军¹, 李嘉琪³, 余发坤³, 江曼迪³, 高波^{4*}, 李国贤⁵

¹昆明理工大学医学院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院肝胆胰外科, 云南 昆明

³大理大学, 云南 大理

⁴昆明医科大学临床技能中心, 云南 昆明

⁵右江民族医学院, 广西 百色

Email: 15226501792@163.com, *13708851037@qq.com, *gbzhxw@sohu.com

收稿日期: 2021年3月18日; 录用日期: 2021年4月1日; 发布日期: 2021年4月14日

摘要

异位辅助性肝移植比起原位肝移植有着许多独有的优势, 其在急性肝衰竭、遗传代谢性肝病、终末期肝病等治疗上进步显著。但是腹腔空间的缺乏、门静脉血流竞争导致移植肝衰竭、移植早期的急性排斥反应等难题, 阻碍了该术式更好的发展。本文就异位辅助性肝移植的目前现状及难点问题作一综述, 以期进一步增加对异位辅助性肝移植的认识, 为肝移植开拓新的思路。

关键词

急性肝衰竭, 遗传代谢性肝病, 终末期肝病, 门静脉动脉化

Research Progress of Heterotopic Auxiliary Liver Transplantation

Junnan Wang¹, Zhiwei Sun^{2*}, Yesheng Chen², Zhenhao Fei², Xiaojun Da¹, Jiaqi Li³, Fakun Yu³, Mandi Jiang³, Bo Gao^{4*}, Guoxian Li⁵

¹School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yunnan First People's Hospital, Kunming Yunnan

³Dali University, Dali Yunnan

⁴Clinical Skills Centre, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

⁵Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi

Email: 15226501792@163.com, *13708851037@qq.com, *gbzhxw@sohu.com

Received: Mar. 18th, 2021; accepted: Apr. 1st, 2021; published: Apr. 14th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 王俊楠, 孙志为, 陈业盛, 费振浩, 达小军, 李嘉琪, 余发坤, 江曼迪, 高波, 李国贤. 异位辅助性肝移植的研究进展[J]. 生物医学, 2021, 11(2): 63-68. DOI: 10.12677/hjbm.2021.112009

Abstract

Heterotopic auxiliary liver transplantation has many unique advantages over orthotopic liver transplantation in the treatment of acute liver failure, inherited metabolic liver disease, end stage liver disease and so on. However, the lack of abdominal space, portal vein blood flow competition lead to graft failure, early acute rejection and other problems, which hinder the better development of this technique. This article reviews the current status and difficulties of heterotopic auxiliary liver transplantation, in order to improve the understanding of heterotopic auxiliary liver transplantation and open up a new way for liver transplantation.

Keywords

Acute Liver Failure, Inherited Metabolic Liver Disease, End Stage of Liver Disease, Portal Vein Arterialization

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异位辅助性肝移植(heterotopic auxiliary liver transplantation, HALT)是指保留患者原有肝脏,同时把健康肝脏的部分或者全部移植到患者体内通常为脾窝或脊柱旁。其优点在于不需要切除患者原有的肝脏,创伤小没有无肝期,对移植肝体积的要求较低等方面。

其相关的概念最早是由 Welch [1]提出并用于动物试验。数年后,该手术才用于临床[2]。而拉开了我国异位辅助性肝移植的序幕的是夏穗生教授[3]。但早期该手术的存活率较低,随着人们对肝脏结构的深入了解、新技术的产生以及环孢素 A 和 UW 液的诞生,异位辅助性肝移植患者的存活率才得以改善。

目前,HALT 在临床上的应用不断扩大,但也存在诸多难点问题。笔者通过查阅相关文献,旨在增加对 HALT 研究进展的认识,并对该术式的难点问题作出探讨。如何选择合适的植入部位、合理分配两肝血流、尽早诊断急性排斥反应,或许是将来提高异位辅助性肝移植成功率的关键。

2. HALT 目前现状

HALT 的优点在于不需要切除原有的肝脏,比起原位肝移植创伤更小且没有无肝期。近年来,随着人们对肝脏解剖结构的深入了解,手术方式的不断精进,HALT 的适用范围也越来越广。

2.1. HALT 的临床应用

2.1.1. 急性肝衰竭(Acute Liver Failure, ALF)

肝细胞大量坏死,患者肝功能急剧衰竭,短期内出现肝性脑病危及生命[4]。内科保守治疗的患者存活率仅 20%,肝移植的出现大大提高了患者的存活率[5]。但是实施原位肝移植手术存在几个问题:1) 供肝的短缺;2) 手术时机的把握及手术的难度大;3) 肝脏的恢复能力强,原肝的切除使其失去了恢复的机会;4) 手术时的无肝期,患者可能无法耐受;5) 终身服用免疫抑制剂[4]。而 HALT 就可以大大的避免以上问题,仅需要移植部分肝脏就可以帮助病人平稳度过肝功能衰竭期;保留了患者的原肝,为原肝肝

功能恢复提供了机会；在患者病肝的肝功能恢复正常后，移出移植的肝脏，并停止使用免疫抑制药物。高丹等通过动物试验发现，ALF 的小鼠行辅助性肝移植 36 h 后原肝发生了细胞分裂及再生。这说明辅助性肝移植能够帮助患者度过危险期，加快其肝功能的恢复[6]。

2.1.2. 遗传代谢性肝病(Inherited Metabolic Liver Disease, IMLD)

肝脏是人体合成和降解的重要器官，由于基因层面的突变导致肝脏代谢途径出现障碍而引起代谢性肝病[7]。常见的 IMLD 包括肝豆状核变性(Wilson 病)、遗传性血色病、良性复发性肝内胆汁淤积、Crigler-Najjar 综合征等。由于疾病谱广，患病人群总数并不少[8]。而肝移植的出现，为患者提供健康的肝脏，发挥正常的代谢，成为治疗 IMLD 最有效的手段。比起原位性肝移植费时费力，HALT 显然更具优势。只要移植 20%~30%的受者肝脏重量或 0.8%~1.0%的受者肝脏重量，就可以保证人体的新陈代谢[9]。傅斌生[10]教授报道了 5 例接受 HALT 的 Wilson's 病患者，改善了患者的症状，极大提高患者的存活时间及生活质量。西京医院的尤楠也报道了 9 例接受 HALT 的 IMLD 患者，尽管供肝小于受体体重的 0.8%，但手术均获得成功，最长的存活了 4 年余[11]。

2.1.3. 终末期肝病(End Stage of Liver Disease, ESLD)

终末期肝病的患者各种肝脏损害的因素的长期影响导致肝脏代谢功能严重障碍而危及生命[12] [13]。肝移植手术是挽救 ESLD 病患的生命的有效方法。但对于不能耐受原位肝移植的病人，实施侵入性较小的 HALT 不失为一种替代方法。辅助性肝移植通过对原肝的保留，帮助移植肝度过再生期，达到机体需要。待患者病情改善，应尽快切除患病的肝脏，以防止原肝发生肝癌。因此，对于 ESLD 的患者行 HALT 的要求更高。不仅要保证移植肝的健康，也要求受体肝脏有一定的功能，这样两个肝脏才能够相辅相成，尤其是支持小肝移植物的再生及功能恢复并满足机体需要[14]。

2.2. HALT 的技术应用

2.2.1. 肝肾联合移植

慢性肾脏病发展到了晚期阶段成为了终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。此时患者只能通过长期的透析维持生命，要想重获新生只能进行肾移植[15]。然而有过移植、妊娠、输血等的 ESRD 患者，其体内的人类白细胞抗原(HLA)的群体反应性抗体(panel-reactive antibodies, PRA)较高。过高的 HLAPRA 使得其体内存在抗供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)的几率增大。此时，患者为高致敏状态，发生排斥及移植失败率较高。

为解决高致敏患者肾移植的问题，Olausson 教授等对 7 例高致敏终末期肾病的患者进行了肾移植联合辅助性肝移植手术，有 5 例获得了成功，且 HLA 抗体转为阴性[16]。Ingelsten 教授也进行了一项对 23 例高致敏尿毒症患者行肝肾联合移植的研究显示，70%的患者肾脏恢复功能，未发生急性排斥反应。从而证实了 HALT 能够提高高致敏患者移植肾的存活率[17]。

西京医院通过 Luminex 检测技术检测了植联合脾窝 HALT 术来治疗高致敏的患者体内术前、术中、术后 HLA 抗体变化情况发现，患者术后抗体水平逐渐下降，移植物功能良好[18]。其原理可能是由于移植肝对受体体内预存抗体、炎性介质等强大的吸附能力，使移植肾免于急性排斥反应。另外，肝脏中存在大量过客白细胞，与受体白细胞形成微量嵌合体，能够在一定程度上诱导免疫耐受。同时，移植肝也能够使 IDO 过表达，延长移植物的存活[19]。

2.2.2. 延迟全肝切除

过去认为肝脏恶性肿瘤为 HALT 的绝对禁忌症，因为保留部分肝脏，不能完全清除病灶。而且术后免疫抑制剂的刺激可能导致肿瘤的复发和扩散风险。但不久前已有数例对无法一期切除的肿瘤行 HALT

并成功治愈的报道。如法国的 Dokmak [20]等就曾报道了对 1 例原发性肝癌的患者进行了 HALT 的尝试。为避免患者小肝综合征,原肝行右三叶切除后,移植肝植于患者右上腹,暂时保留原肝左外叶,待移植肝增生后,切除患者病肝。Line [21]教授等最近提出了延迟全肝切除术的肝切除和部分肝移植(RAPID)程序,包括一期切除部分病肝后将供肝的第二段和第三段行 HALT,待移植肝功能恢复后二期切除原肝的右半肝。并通过这个方法成功治愈了结肠癌广泛肝转移的患者。目前来说,HALT 仅适用于根治性切除后可能引起小肝综合征的患者,但不能否认的是在肝再生的刺激下可能有肝癌转移和扩散风险因此,手术过程中一定要确保切缘部分无肿瘤。如果在后续的研究中证明这样做是安全的,那么 HALT 将能够成功的应用于肝移植的边缘肿瘤适应证[22]。

2.2.3. 异种肝移植中的应用

尽管每年肝移植的数量都在增长,但是仍有数百名患者在等待肝移植,供肝短缺依然是一个不可避免的问题。这就促使科学家们想方设法扩大供体库,其中一种方法就是异种移植。

猪被认为是一种理想的供体动物,因为他们易于繁殖和基因改造。Ekse [23]等在动物研究中,将猪肝植入狒狒体内,并测定移植后的凝血因子水平。结果发现,移植后的猪肝表达 VII 因子水平要低得多。为了纠正种凝血因子低下,Yeh [24]等人将猪肝辅助性移植到狒狒体内,而不切除原有的狒狒肝脏。他们发现,尽管受体仍会出现血栓形成性血友病,但没有临床上的明显的出血,需要输血的次数更少。他们将其归因于天然肝脏产生的其他凝血因子。目前也有证据表明,异位辅助猪肝异种移植可以减少异种移植的相关风险[25]。李霄[26]等通过异种 HALT 模型,得出异种移植术后免疫损伤及凝血障碍与 miRNA 的表达差异有关。

3. HALT 的难点问题

3.1. 腹腔空间缺乏

腹腔空间缺乏及会导致关腹后移植肝受到压迫从而失去功能甚至坏死。目前认为可以切除脾脏将供肝置于脾窝,使得腹腔空间充足,同时也能解决由肝硬化引起的脾亢、脾大等问题。而且病理性脾脏的切除,使其分泌的多种细胞因子(IL-1, IL-6, TNF)减少,改善了机体的免疫状态,减少了移植肝再硬化的几率及“移植物远期功能丧失”的发生[27]。因此,将移植的肝脏置于脾窝或许是解决腹腔空间缺乏的一个完美方案。

3.2. 门静脉的血流竞争

肝脏有 75%的血流来自于门静脉,在 HALT 的研究过程中,人们发现受体的原肝往往获得较多门脉血流而明显增生,获得少量门脉血流的移植肝则发生萎缩[28]。如何调控门静脉的血流,一直是 HALT 的难点问题。在早期,科学家们使用结扎门静脉的方式使移植肝获得充足的门静脉血流,但血流压力波动较大,移植肝肿胀明显继而坏死。De Jonge [29]等则使用缩窄门静脉的方法人为调节两个肝脏的血流分布。但所使用的方法难于量化,缩窄的程度及方式不易把握。

调节门静脉血流量的另一种方法是门静脉动脉化(PVA)。门静脉动脉化顾名思义就是采用动脉血代替全部或部分门静脉血流的方法。PVA 之后,门静脉的血流量及血液成分等都发生了改变,含氧量更高,营养物质更丰富。有研究发现,通过调节 PVA 来控制门静脉的血流量,能够降低门静脉窃血现象的发生,避免了移植肝与原肝的功能竞争,有利于肝功能的恢复及肝脏的再生,防止移植肝远期发生萎缩[30]。1998 年,Erhard [31]报道了 4 例 AHLT 合并 PVA 的病例,术后移植肝再生且功能正常。但是目前对于如何 PVA 血流量标准以及门静脉通畅患者行 PVA 的时间仍需进一步探究。

此外,也有学者认为门静脉血并不是移植肝必需的,田全发等经过动物试验发现,丧失了门静脉供

血的 SD 大鼠肝脏再生程度与对照组相似, 而采用双重动脉血供的 SD 大鼠线粒体呼吸链酶 I 含量升高, 原肝与移植肝再生良好[32]。孙志为[33]教授也提出了移植肝功能竞争的“优胜劣退”学说——肝脏的功能是与肝脏的形态结构密不可分, 一个形态萎缩、结构纤维化、硬化的肝脏是永远竞争不过一个形态结构均正常的肝脏的。

综上所述, 术前移植肝的状态以及充分的血流供应, 是保证移植肝存活的基本条件, 但如何衡量两肝的血流仍值得探究。

3.3. 急性排斥反应的早期诊断

急性排斥反应是肝移植术后的常见且严重并发症, 如果未能及时发现与处理, 则可能导致移植肝坏死肾脏危及患者生命。但肝活检存在取样不足以及出血等并发症的风险。而排斥反应临床表现缺乏特异性, 影像学及血生化学也很难发现因此, 找到一种快速准确的方法至关重要。有研究风险, 急性排斥反应时, 细胞毒性 T 细胞快速增生并分泌大量的穿孔素及颗粒酶 B 参与排斥反应[34]。在急性排斥反应的早期, 外周血穿孔素 mRNA 明显升高, 通过对比病理学检查发现, 排斥反应越强, 穿孔素 mRNA 表达水平也越高[35]。因此, 术后持续监测外周血穿孔素 mRNA 为早期诊断急性排斥反应提供了一种可行性的方法。

4. 小结

随着肝移植技术的发展, 许多困扰异位辅助肝移植的问题也得到解决, HALT 的适应证也在不断完善, 传统观念认为的禁忌证也可行辅助性肝移植, 其在异种移植领域也起到不可或缺的作用。在供肝严重缺乏的情况下, HALT 无疑为肝移植的发展提供了新的出路。选择合适的植入部位移植, 如何科学地分配两个肝脏之间的血流, 如何早期确诊急性排斥反应, 仍然是未来研究的难点问题。随着研究的深入, 终将会得到解决, HALT 的优势也将越来越明显。

基金项目

本文由吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金申请表(编号: 320.6750.19088-40), 云南省医学领军人才基金资助项目(编号: No. L-2017016), 云南省应用基础研究专项基金资助项目(编号: No. 2017FE468(-245))资助。

参考文献

- [1] Welch, C.S. (1955) A Note on Transplantation of the Whole Liver in Dogs. *Transplantation Bulletin*, **2**, 54-55.
- [2] Absolom, K.B., Hagihara, P.F. and Griffen, W.D. (1965) Experimental and Clinical Heterotopic Liver Homotransplantation. *Rev Int Hepatol*, **15**, 1481-1490.
- [3] 夏穗生. 我国肝移植现状和展望[J]. 现代实用医学, 2002, 14(2): 55-57.
- [4] Stravitz, R.T. and Lee, W.M. (2019) Acute Liver Failure. *The Lancet*, **394**, 869-881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X)
- [5] Kou, J.T., Liu, Z., Zhu, J.Q., et al. (2020) Research on Clinical Efficacy of Liver Transplantation for Severe Liver Disease. *Organ Transplantation*, **11**, 482-486.
- [6] 高丹等. 辅助性部分原位肝移植治疗小鼠急性肝功能衰竭[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(12): 745-749.
- [7] 翁建平. MLD 的定义与分类探讨[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(6): 104-106.
- [8] 陈淑如, 崇雨田, 李新华. 遗传代谢性肝病的临床基因诊断[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(12): 894-897.
- [9] Li, C.Y. and Lai, L.S.C. (2015) Retrospective Observation of Therapeutic Effects of Adult Auxiliary Partial Living Donor Liver Transplantation on Postpartum Acute Liver Failure: A Case Report. *World Journal of Gastroenterology*,

- 21, 2840-2847. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2840>
- [10] 傅斌生, 张彤, 等. 肝移植治疗肝豆状核变性的单中心疗效分析[J]. 器官移植, 2011, 2(2): 64-67.
- [11] 尤楠, 等. 脾窝异位辅助性部分肝移植治疗遗传代谢性肝病的临床研究进展[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(8): 506-508.
- [12] 贾亚男, 等. 危重症肝病肝移植患者诊断和评估标准的临床进展[J]. 器官移植, 2020, 11(3): 326-331, 368.
- [13] Parikh, N.D. and Agopian, V.G. (2019) Moving toward Personalizing MELD Exceptions in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplant International*, **10**, 2153-2154. <https://doi.org/10.1111/ajt.15389>
- [14] 王少发, 等. 辅助性左肝移植治疗高 MELD 评分肝硬化患者[J]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(6): 477-480.
- [15] 汪博, 等. 肾移植围手术期容量管理研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(5): 96-100.
- [16] Olausson, M., Mjornstedt, L., Norden, G., et al. (2007) Successful Combined Partial Auxiliary Liver and Kidney Transplantation in Highly Sensitized Cross Match Positive Recipients. *American Journal of Transplantation*, **7**, 130-136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01592.x>
- [17] Ingelsten, M., Karlsson-Parra, A., Granqvist, A.B., et al. (2011) Postischemic Inflammatory Response in an Auxiliary Liver Graft Predicts Renal Graft Outcome in Sensitized Patients. *Transplantation*, **91**, 888-894. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182100f19>
- [18] 李宁, 等. LUMINEX 技术在高致敏肾移植受者中的应用[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(15): 2557-2559.
- [19] 朱元宏, 袁建林, 张更. 肾移植联合辅助性肝移植治疗高致敏受者的研究进展[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(1): 59-61.
- [20] Dokmak, S., Elkrief, L. and Belghiti, J. (2013) Auxiliary Liver Transplantation with a Small Deceased Liver Graft for Cirrhotic Liver Complicated by Hepatocellular Carcinoma. *Transplant International*, **26**, e102-e104. <https://doi.org/10.1111/tri.12173>
- [21] Line, P.D., et al. (2015) A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Annals of Surgery*, **262**, e5-e9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001165>
- [22] Schaefer, B., Zoller, H. and Schneeberger, S. (2018) Con: Liver Transplantation for Expanded Criteria Malignant Diseases. *Liver Transplantation*, **24**, 104-111. <https://doi.org/10.1002/lt.24975>
- [23] Ekser, B., Echeverri, G.J., Hassett, A.C., et al. (2010) Hepatic Function after Genetically Engineered Pig Liver Transplantation in Baboons. *Transplantation*, **90**, 483-493. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e98d51>
- [24] Yeh, H., Machaidze, Z., Wamala, I., et al. (2014) Increased Transfusion-Free Survival Following Auxiliary Pig Liver Xenotransplantation. *Xenotransplantation*, **21**, 454-464. <https://doi.org/10.1111/xen.12111>
- [25] Li, Q., Hara, H., Zhang, Z., et al. (2018) Is Sensitization to Pig Antigens Detrimental to Subsequent Allograft Transplantation? *Xenotransplantation*, **25**, e12393. <https://doi.org/10.1111/xen.12393>
- [26] 李霄, 等. 异种肝移植手术前后移植肝差异表达基因的筛选及验证[J]. 实用器官移植电子杂志, 2018, 6(5): 27-32.
- [27] 张雪平, 等. 部分脾动脉栓塞术治疗肝硬化脾功能亢进患者后免疫变化研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(9): 958-961.
- [28] 朱志军, 曾志贵. 辅助性肝移植的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 2020-2022.
- [29] 陈晓鹏, 等. 量化的受体门静脉干预调节猪辅助性部分肝移植两肝门静脉血流竞争[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(11): 1407-1409.
- [30] 郭少华, 等. 不同门静脉灌注条件对肝细胞增殖的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(1): 145-147.
- [31] Erhard, J., Lange, R., Rauen, U., Scherer, R., Friedrich, J., Pietsch, M., et al. (1998) Auxiliary Liver Transplantation with Arterialization of the Portal Vein for Acute Hepatic Failure. *Transplant International*, **11**, 266-271. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1998.tb00968.x>
- [32] 田全发, 等. 双重动脉血供对肝再生线粒体能量代谢的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(10): 1834-1837.
- [33] 孙志为, 王天朝, 莫一我, 等. 脾切除脾窝异位辅助减体积肝移植治疗终末期肝病的临床研究[Z]. 2009.
- [34] 金昊, 等. 供受者肝重量比对大鼠部分肝移植后排斥反应的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(2): 96-103.
- [35] 熊辉. 大鼠 HALT 术后 PFP mRNA 的表达[J]. 江西医药, 2010, 45(12): 1177-1180.