

自身免疫性肝病与肝移植

孙汉勇 夏强*

上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科(200127)

摘要 肝移植是目前公认的治疗终末期肝病的惟一有效手段。自身免疫性肝病(AILD)主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC),其肝移植适应证与其他急、慢性肝病类似。尽管AILD患者行肝移植术预后良好,但术后复发较为常见,影响了患者的术后管理和移植物的存活率。此外需注意的是,非AILD肝移植患者术后会新发AIH。本文就AILD的肝移植适应证和预后作一概述。

关键词 自身免疫性肝病; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性胆管炎; 原发性硬化性胆管炎; 肝移植; 预后

Autoimmune Liver Diseases and Liver Transplantation SUN Hanyong, XIA Qiang. Department of Liver Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200127)

Correspondence to: XIA Qiang, Email: xiaqiang@medmail.com.cn

Abstract Liver transplantation is a well accepted treatment for patients with end-stage liver disease. The indications of liver transplantation for autoimmune liver diseases such as autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis are similar to that with other acute or chronic liver diseases. Despite liver transplantation has a favorable overall outcome in these patients, the recurrence of autoimmune liver diseases is relatively common and challenges remain in terms of the management and survival of graft. It should be noted that *de novo* autoimmune hepatitis can arise in patients transplanted for non-autoimmune liver diseases. In this article, the indications and outcomes of liver transplantation in patients with autoimmune liver diseases were discussed for the better understanding of liver transplantation in this setting.

Key words Autoimmune Liver Diseases; Autoimmune Hepatitis; Primary Biliary Cholangitis; Primary Sclerosing Cholangitis; Liver Transplantation; Prognosis

与病毒、乙醇、药物等因素所致的肝病不同,自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一组由机体自身免疫介导的肝脏疾病,且常伴有肝外症状。AILD主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC),三者依据自身免疫介导组织损伤特点、炎症形式、临床表型不同以及特征性循环自身抗体等进行区分。AILD是一组难治性疾病,内科治疗的主要目的是缓解症状、改善肝功能和组织病理学异常,减缓病程进展。肝移植术是治疗终末期、内科治疗无效或伴有顽固性肝病相关症候群AILD患者的惟一有效治疗手段。欧美统计数据表明,AILD在肝移植人群中所占比例为12%~24%^[1-2]。本文就肝移植在AILD患者中的应用作一概述。

一、AIH与肝移植

AIH是由自身免疫反应介导的急性或慢性炎症性肝脏疾病。本病多发于女性,男女患者比例约为1:7^[3]。大多数AIH患者(>75%)以慢性肝炎表现起病,少部分患者以急性甚至暴发性肝炎起病^[4]。AIH临床表现多样,可无明显症状,亦可症状极重,类似于急性病毒性肝炎。实验室检查可见循环自身抗体阳性。组织学特征为以门管区淋巴-浆细胞浸润为主的中-重度界面性肝炎。单独应用糖皮质激素或联合硫唑嘌呤治疗是目前AIH的标准治疗方案,但约10%的患者对内科治疗不敏感,部分病情严重的患者仍会发展至终末期肝硬化,甚至发生原发性肝癌^[5]。与其他肝病相同的是,肝移植是治疗终末期AIH及其相关严重并发症的惟一途径。欧美统计数据表明,因AIH而行肝移植者在儿童肝移植患者中所占比例为2%~5%^[6],在成人患者中为4%~6%^[7]。

1. 肝移植的适应证:终末期肝病模型(MELD)可有效评价肝移植前患者等待供肝期间的死亡率,并可预测移植术后的患者死亡率。自2002年2月以来,美国开始使用MELD评分来分配肝源。研究表明MELD评分 ≥ 16 分的患者行肝移植治疗将得到明显的生存获益^[5]。然而AIH合并其他疾病如肝细胞癌(HCC)时,MELD评分不能对患者预后作出正确评估,需加入肝癌等其他因素重新进行评估。此外,MELD评分例外研究小组(MESSAGE)提出具有下列症状的患者应考虑行肝移植评估:①腹水;②肝性脑病;③消化道出血;④肝肺综合征;⑤门静脉性肺动脉高压;⑥顽固性瘙痒等^[8-9]。

相对而言,少数AIH患者因急性或暴发性起病而需行紧急肝移植术。因急性AIH病例数较少,且缺乏相关研究,目前尚无理想的诊断标准。急性AIH的诊断主要依赖于血清学指标(如自身免疫性抗体以及缺乏病毒性、酒精性、药物性肝炎的证据)、临床医师经验和可能存在的病理学特征。回顾性研究表明8.7%~19.8%的AIH患者以急性肝功能衰竭起病^[10-11],其中约1/3的患者可能对糖皮质激素治疗产生应答,但对绝大多数患者而言,肝移植是惟一有效的治疗手段。相关性分析表明,下列因素可能增加肝移植需求:①入院时MELD评分 > 28 分;②大片肝组织坏死;③治疗前4d胆红素和国际标准化比值(INR)水平无改善;④激素治疗7d后的MELD-钠评分无改变^[12]。

2. 肝移植的预后:大部分AIH患者行肝移植术后可获得长期生存。最新的大规模回顾性队列研究^[13]表明,AIH患者行肝移植术后1年、5年、10年生存率分别为88%、79%、65%。但令人失望的是,AIH患者肝移植术后急性排斥反应发生率高达20%~82%,其中23%~59%存在激素抵抗,需加用抗人T细胞CD3鼠单抗(OKT3)治疗,而慢性排斥反应发生率为15.6%~17%^[14-18]。AIH患者肝移植术后的复发率为16%~42%,平均复发时间为移植术后4.6年^[19-20]。术后AIH的诊断标准与术前AIH类似^[21-22]:①转氨酶水平增高;②组织病理学检查示界面性肝炎;③高免疫球蛋白血症,以IgG升高为主;④自身抗体阳性;⑤激素依赖;⑥排除其他原因引起的移植肝功能障碍。组织学特征改变是主要的诊断标准,可早于临床症状和实验室生化

指标改变出现。复发相关因素研究表明,AIH复发的危险因素包括受体肝脏炎症程度、慢性AIH、人类白细胞抗原(HLA)基因型和术后免疫抑制治疗^[23]。①受体术前肝脏炎症程度:术前炎症程度越高,术后越容易复发,其反映了术前对炎症活动控制欠佳或疾病本身更具有攻击性,同时也为肝移植术后防止复发是否需要更有力的免疫抑制治疗提供了研究空间。②与暴发性AIH肝移植患者相比,慢性AIH患者肝移植术后更易复发。③HLA基因型:HLA-DR3、HLA-DR4阳性受体肝移植术后更易复发。④术后免疫抑制治疗:这一因素对AIH患者术后复发的影响存在很大争议,有研究表明应用他克莫司较环孢素更易导致AIH复发,但该结论未在其他研究中得到证实。早期激素撤退也易导致AIH复发,但缺乏直接证据。英国学者的一项研究^[20]发现,得益于长期三联免疫抑制疗法(他克莫司/环孢素+硫唑嘌呤+激素),肝移植术后AIH复发率可从28%降至7%。大多数肝移植术后AIH复发患者的治疗方案是重新使用激素或提高剂量并联合硫唑嘌呤治疗。对于治疗失败的患者,可在原有治疗方案中加用吗替麦考酚酯,用环孢素替代原方案中的他克莫司,或用西罗莫司替代磷酸酯酶抑制剂。AIH复发治疗的疗效主要依赖于早期诊断。

近年有报道称非AIH肝移植患者可在术后发生新发(*de novo*)AIH,其特征类似于术前已发生的AIH,主要见于儿童肝移植患者,发生率为2.35%~6.2%,在成人肝移植患者中亦见有新发AIH的报道,可能与HLA基因型以及术后曾发生急性细胞性排斥反应有关^[24-25]。单独使用激素或联合硫唑嘌呤(或吗替麦考酚酯)治疗,可取得良好的疗效。仅有一小部分患者对治疗应答不良或无应答,可进展为肝硬化甚至移植肝功能衰竭。

二、PBC与肝移植

PBC是最常见的自身免疫介导的肝脏疾病,好发于女性,男女发病比例为1:10,起病隐匿,病程缓慢。其临床表现为乏力、皮肤瘙痒、门静脉高压、骨质疏松、黄疸、脂溶性维生素缺乏、复发性无症状尿路感染等,可与其他免疫性疾病如类风湿性关节炎、干燥综合征、硬皮病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等并存。实验室检查可见特征性抗线粒体抗体(AMA)阳性。组织学特征表现为肝内小叶间胆管

肉芽肿炎症,导致小胆管破坏并减少。熊去氧胆酸(UDCA)作为一线治疗药物,可延缓PBC病程并减少对肝移植的需求。目前尚无足够的证据支持免疫抑制剂治疗对PBC有效。

1. 肝移植的适应证:PBC患者肝移植指征与其他终末期肝病类似,主要为病情进展至肝硬化失代偿、MELD评分 ≥ 16 分,其他指征包括合并原发性HCC、肝肺综合征、门静脉性肺动脉高压等。少部分PBC患者可因严重的非肝硬化性门静脉高压合并结节状再生性增生和(或)门静脉闭塞而需行肝移植治疗。极少部分PBC患者尽管肝功能良好,但因顽固性瘙痒和持续乏力而需要接受肝移植治疗^[8]。

2. 肝移植的预后:磷酸酯酶抑制剂、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤、激素(>3个月)的三联抗排斥方案可使接受肝移植术后的PBC患者获得良好的预后。欧洲肝移植注册机构的统计数据表明,PBC患者肝移植术后1年、5年的生存率分别为90%和83%^[1]。美国2002—2006年的器官共享联合网络(UNOS)数据库数据分析显示,PBC患者接受尸体肝移植术后1年、3年、5年的生存率分别为89.6%、87%、85.1%,而接受活体肝移植者的生存率分别为92.8%、90.1%、86.4%^[26]。

PBC患者肝移植术后亦可能发生复发。1982年Neuberger首先报道了肝移植术后PBC的复发,其后多个移植中心均有类似的报道。系统性分析表明,PBC患者肝移植术后复发率为0~50%,中位复发时间为术后3~5.5年,且复发率随时间的推移呈增高趋势^[1]。目前PBC复发的诊断标准主要包括:具备PBC的病理学特征(淋巴-浆细胞浸润、淋巴细胞聚集、上皮样肉芽肿、胆管破坏)、AMA持续阳性、IgM水平增高以及排除其他原因引起的移植肝功能异常。PBC复发的相关因素存在较大争议,目前认为主要包括^[27-28]:初始治疗采用以他克莫司为基础的术后免疫抑制方案、抗排斥药物撤退过快、受体年龄大、供体年龄小、冷缺血保存时间长。目前尚无PBC的标准治疗方案,UDCA作为一线药物,推荐用于PBC复发后的治疗。研究表明UDCA可明显改善52%~75%复发患者的肝酶水平,但对总体生存率和移植物存活无明显影响^[23]。一项纳入486例肝移植术后PBC复发患者的研究^[29]表明,仅3例患者因PBC复发需再行肝移植治疗。同时,

UDCA可用于预防肝移植术后PBC的复发。多中心研究数据显示,PBC患者移植术后10年复发率为21%~37%,而未使用UDCA的PBC患者复发率高达53%^[30]。

三、PSC与肝移植

PSC是原因不明的慢性胆汁淤积性肝病,其特征为肝内外胆管进行性炎症和纤维化,导致多灶性胆管狭窄。尽管PSC的许多特征与其他经典的免疫介导性疾病类似,但有所不同的是,PSC好发于男性。PSC是一种进行性疾病,常导致肝硬化、门静脉高压以及肝功能衰竭,并往往与炎症性肠病(IBD)尤其是溃疡性结肠炎(UC)有关。事实上,2.4%~7.5%的IBD可发展为PSC,而85%的PSC最终会并发IBD^[31]。PSC是胆管癌、胆囊癌和结肠直肠癌的危险因素^[32]。迄今为止,尚无阻止PSC病程进展的有效药物。肝移植是唯一有望治愈终末期PSC的方法。

1. 肝移植的适应证:PSC患者肝移植适应证与其他原因导致的终末期肝病类似,如MELD评分 ≥ 16 分。PSC合并肝硬化患者同样会进展为HCC,其肝移植指征与其他原因导致的肝硬化合并HCC患者相同。除MELD评分外,下列因素也是PSC患者肝移植的适应证:①顽固性瘙痒;②内镜无法治疗的胆管狭窄并发反复发作的细菌性胆管炎;③局限性胆管细胞癌^[33]。

2. 肝移植的预后:PSC患者肝移植预后良好。来自欧洲肝移植注册机构的数据显示,PSC患者肝移植术后1年、5年、10年的生存率分别为87.2%、78.2%、70.3%^[23]。尽管上述数据令人鼓舞,但与其他免疫性肝病相似,PSC患者肝移植术后同样存在复发的可能。10%~30%的PSC患者可在肝移植术后复发,中位复发时间为3~5年^[34]。因难以与肝移植术后继发的胆管炎相区分,PSC复发的诊断标准很难界定。目前其主要诊断标准为^[35]:术后90d造影显示肝内和(或)肝外胆管呈不规则、串珠样狭窄;或病理学检查显示纤维性胆管炎和(或)大胆管纤维闭塞性损伤,伴或不伴胆管缺失、胆汁淤积性纤维化或肝硬化。同时需排除以下情况:①肝动脉血栓或狭窄;②胆管消失性排斥;③单纯胆管吻合口狭窄;④术后90d内发生非吻合口胆管狭窄;⑤ABO血型不合。肝移植术后PSC复发的危险

因素主要包括^[36]:①受体的性别、年龄;②反复发作的急性细胞性排斥反应;③对激素耐受而需 OKT3 治疗的急性细胞性排斥反应;④巨细胞病毒感染;⑤肝移植术前合并胆管细胞癌。对于合并 UC 的 PSC 患者,肝移植术前或肝移植术时行肠切除术,可防止术后 PSC 复发。对于术后 PSC 复发目前尚无统一的治疗方案。UDCA 可改善肝脏的生化指标,但是否可改善患者和移植肝的总体生存和预后,有待进一步研究证实。当合并胆汁淤积或胆管炎引起的明显生化异常或临床症状时,可考虑行内镜下或经皮胆管扩张或支架置入术。再次肝移植同样适用于特殊的 PSC 复发患者。

四、结语

总之,AILD 患者的肝移植标准与其他原因引起的终末期肝病类似,除 MELD 评分外,还需综合考虑肝病相关症候群等其他因素。肝移植是目前惟一有望治愈 AILD 的手段,且其疗效令人鼓舞,但仍有许多问题亟待解决:①如何预防和治疗肝移植术后原发疾病的复发;②原发疾病复发的机制有待明确;③相对于非 AILD 肝移植患者,AILD 肝移植患者术后排斥反应为何更常见;④非 AIH 肝移植患者在术后免疫抑制状态下为何会新发 AIH。这些问题需临床医学、基础医学等多学科协作进行系统、深入的研究,从而达到更好地认识和治疗这类疾病的目的。

参考文献

- 1 Adam R, Karam V, Delvart V, et al; All contributing centers (www. eltr. org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) [J]. J Hepatol, 2012, 57 (3): 675-688.
- 2 Ilyas JA, O' Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25 (6): 765-782.
- 3 Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation [J]. J Hepatol, 2014, 60 (1): 210-223.
- 4 Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis [J]. Intractable Rare Dis Res,

- 2015, 4 (1): 33-38.
- 5 Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases [J]. Liver Transpl, 2013, 19 (10): 1065-1077.
- 6 Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66 (2): 345-360.
- 7 Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis [J]. Front Med, 2015, 9 (2): 187-219.
- 8 Thapar M, Bonkovsky HL. Indications for liver transplant and AASLD guidelines [J]. Hepatology, 2015, 61 (1): 408.
- 9 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure [J]. J Hepatol, 2017, 66 (5): 1047-1081.
- 10 Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2 (7): 625-631.
- 11 Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17 (16): 2070-2075.
- 12 Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2011, 53 (3): 926-934.
- 13 Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study [J]. World J Hepatol, 2017, 9 (8): 427-435.
- 14 Farges O, Saliba F, Farhamant H, et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins [J]. Hepatology, 1996, 23 (2): 240-248.
- 15 Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis [J]. Clin Transplant, 2004, 18 (1): 62-69.
- 16 Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome [J]. Hepatology, 1998, 28 (3): 638-645.
- 17 Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and

- recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8 (6): 519-526.
- 18 Milkiewicz P, Gunson B, Saksena S, et al. Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors [J]. *Transplantation*, 2000, 70 (3): 477-480.
 - 19 Padilla M, Mayorga R, Carrasco F, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis in Peru: outcomes and recurrence [J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11 (2): 222-227.
 - 20 Krishnamoorthy TL, Miezyńska-Kurtycz J, Hodson J, et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22 (1): 34-41.
 - 21 Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57 (9): 2248-2266.
 - 22 Cholongitas E, Burroughs AK. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: clinical aspects [J]. *Auto Immun Highlights*, 2012, 3 (3): 113-118.
 - 23 Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31 (2): 187-198.
 - 24 Liberal R, Longhi MS, Grant CR, et al. Autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (4): 346-353.
 - 25 Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, et al. Incidence and risk factors associated with *de novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. *Liver Int*, 2012, 32 (9): 1426-1433.
 - 26 Kashyap R, Safadjou S, Chen R, et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases -- an analysis of the UNOS database [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14 (9): 1362-1369.
 - 27 Egawa H, Sakisaka S, Teramukai S, et al. Long-Term Outcomes of Living-Donor Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis: A Japanese Multicenter Study [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (4): 1248-1257.
 - 28 Raczyńska J, Habior A, Łuczak L, et al. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2014, 19: 488-493.
 - 29 Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37 (4): 1691-1692.
 - 30 Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (6): 1449-1458.
 - 31 de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (6): 1956-1971.
 - 32 Gossard AA, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis: What the Gastroenterologist and Hepatologist Needs to Know [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21 (4): 725-737.
 - 33 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (2): 660-678.
 - 34 Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15 (3): 330-340.
 - 35 Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation [J]. *Hepatology*, 1999, 29 (4): 1050-1056.
 - 36 Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53 (3): 297-304.

(2018-03-08 收稿)