



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.002
China Journal of General Surgery, 2024, 33(1):9-17.

· 专题研究 ·

肝移植术后抗体介导的排斥反应与胆道狭窄的关系 及诊疗策略分析

莽源祎, 杨彦, 高杨, 马俊, 陈国煜, 张升宁, 王新超

(昆明医科大学附属甘美医院/昆明市第一人民医院肝胆胰外科, 云南省器官移植临床医学中心, 云南昆明 650011)

摘要

背景与目的: 肝移植术后抗体介导的排斥反应 (AMR) 相对少见, 但 AMR 是移植后移植物失功能的重要危险因素。本研究探讨肝脏移植术后 AMR 的发生情况, 以及 AMR 与胆道狭窄的关系及诊疗策略。

方法: 回顾性分析 2016 年 1 月—2023 年 10 月在昆明市第一人民医院接受的脑死亡捐献肝移植的 203 例患者的临床资料。

结果: 203 例肝移植患者中, 发生肝移植术后急性排斥反应 20 例, 其中 AMR 7 例、T 细胞介导的急性排斥反应 (TCMR) 13 例; 发生胆道狭窄 18 例。发生急性排斥的患者中, 6 例 (30.0%) 发生胆道狭窄, 未发生急性排斥患者中, 12 例 (6.6%) 发生胆道狭窄, 前者胆道狭窄的发生率明显高于后者 ($P=0.002$)。AMR 患者中 5 例 (71.4%) 发生胆道狭窄, 其中诊断急性 AMR 时 3 例患者合并胆道狭窄并处理, 2 例患者在 AMR 治疗好转后 1 年随访过程中出现胆道狭窄; TCMR 患者中仅 1 例 (7.7%) 于术后 3 年发生胆道狭窄, AMR 患者胆道狭窄的发生率明显高于 TCMR 患者 ($P=0.007$)。7 例 AMR 患者中, 1 例在移植术后 2 个月出现肝功能异常, 在 1 周内快速出现肝功能恶化, 经激素冲击治疗无效后因肝功能衰竭并颅内出血死亡; 其余 6 例在处理胆道狭窄 (发生胆道狭窄的患者) 并针对 AMR 治疗后, 肝功能均恢复正常。

结论: 肝移植术后 AMR 增加胆道狭窄风险, 对于急性 AMR 合并胆道狭窄的患者, 除通畅胆道引流治疗外应尽快考虑 AMR 诊断和对应治疗。

关键词

肝移植; 胆汁淤积; 移植物排斥; 抗体

中图分类号: R657.3

Analysis of the relationship between antibody-mediated rejection and biliary strictures following liver transplantation and its diagnosis and treatment strategies

MANG Yuanyi, YANG Yan, GAO Yang, MA Jun, CHEN Guoyu, ZHANG Shengning, WANG Xinchao

(Department of Hepato-biliary-pancreatic Surgery, the Calmette Affiliated Hospital of Kunming Medical University/the First people Hospital of Kunming, Clinical Medical Center for Organ Transplantation of Yunnan Province, Kunming 650011, China)

基金项目: 云南省科技厅科技计划基金资助项目 (202201AY070001-198, 202302AA310018); “春城计划” 高层次人才创新创业团队专项基金资助项目 (2022SCP002-C-11)。

收稿日期: 2023-11-29; **修订日期:** 2024-01-20。

作者简介: 莽源祎, 昆明医科大学附属甘美医院/昆明市第一人民医院主治医师, 主要从事肝胆胰外科及肝移植方面的研究。

通信作者: 张升宁, Email: zsn813@163.com

Abstract

Background and Aims: Antibody-mediated rejection (AMR) is relatively uncommon after liver transplantation, but it poses a significant risk factor for graft function loss. This study investigated the occurrence of AMR after liver transplantation, its relationship with biliary strictures, and the associated diagnostic and therapeutic strategies.

Methods: The clinical data from 203 patients who underwent brain death donation liver transplantation at the First People's Hospital of Kunming from January 2016 to October 2023 were retrospectively analyzed.

Results: Among the 203 liver transplant recipients, 20 cases developed acute rejection after transplantation, including 7 cases of AMR and 13 cases of T-cell-mediated acute rejection (TCMR). Additionally, 18 cases had biliary strictures. Among patients with acute rejection, 6 cases (30.0%) developed biliary strictures, while among those without acute rejection, 12 cases (6.6%) developed biliary strictures, indicating a significantly higher incidence in the former group ($P=0.002$). In the AMR group, 5 cases (71.4%) developed biliary strictures, of whom 3 cases had concomitant biliary strictures at the time of acute AMR diagnosis and were treated accordingly, while 2 cases developed biliary strictures during the one-year follow-up after AMR treatment. Only 1 TCMR patient (7.7%) developed biliary stricture 3 years after operation, the incidence of biliary strictures in AMR patients was significantly higher than in TCMR patients ($P=0.007$). Among the 7 AMR patients, one experienced rapid deterioration of liver function within two months after transplantation, leading to death despite steroid pulse therapy. The remaining 6 patients, after managing biliary strictures and receiving AMR-specific treatment, showed normalization of liver function.

Conclusion: AMR after liver transplantation increases the risk of biliary strictures. For patients with acute AMR and concurrent biliary strictures, prompt consideration of AMR diagnosis and corresponding treatment is essential, in addition to ensuring biliary drainage.

Key words

Liver Transplantation; Cholestasis; Graft Rejection; Antibodies

CLC number: R657.3

肝移植术后抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 近年来被陆续报道, 肝移植术后急性 AMR 可导致移植植物较快失去功能, 且存在诊断困难、治疗方案缺乏特异性等而使患者预后不良^[1-4]。移植肝作为“免疫特惠”器官不发生 AMR 的观点也在逐渐被推翻^[5]。2016 年 Banff 病理专家共识就肝移植术后 AMR 给出了诊断标准^[6], 与其他实体器官 AMR 类似, 供者高水平特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 和补体沉积证据为诊断标准之一^[7], 此外, 血管内皮损伤和其他可能引起肝功能不良的因素排外也是肝移植 AMR 诊断标准所强调的证据^[6]。在排除肝功能不良因素中, 肝移植术后胆道狭窄这一项难以与 AMR 完全鉴别, 因为高 DSA 水平可能与胆道狭窄相关, 典型的肝移植术后 AMR 可能会发生胆道狭窄, 这可能与内皮炎相关叶间小动脉闭塞相关, 是否发生胆道狭窄也是决定肝移植术后 AMR 预后的因素

之一^[6,8-10]。总之, 目前关于肝移植术后 AMR 的研究提示, 在同一病例中, 急性 AMR 和胆道狭窄可能同时发生^[10-11]。此外, 实验室检查和病理检查肝移植术后 AMR 和胆道狭窄可能存在类似的指标和临床表现, 这也是造成肝移植术后 AMR 诊断困难的因素之一^[8]。由于肝移植术后 AMR 的治疗依赖于对 B 细胞或其产物的清除^[12], 受者低下的免疫状态和致死性感染风险使移植外科医师在免疫抑制和感染控制之间难以做到平衡且难以决断, 加之肝移植术后 AMR 起病急骤可快速导致移植肝失功能和受者死亡^[7, 13-15], 若将急性 AMR 合并胆道狭窄的患者误作为移植术后单纯胆道狭窄者处理可能导致 AMR 进展而导致患者死亡, 甄别肝移植受者是否合并或为单纯的胆道狭窄尤为重要^[10,16]。因此, 对于肝移植术后可疑 AMR 受者而言, 了解肝移植术后 AMR 胆道狭窄发生率, 强调如何在 AMR 确诊和治疗前甄别并处理可能存在的胆道狭窄对

于肝移植术后 AMR 的诊断、治疗和提高这类患者的生存率是有必要的。

本研究回顾了肝移植术后 T 细胞介导的急性排斥反应 (thymus cell-mediated rejection, TCMR)、AMR 和胆道狭窄病例的资料,了解不同类型的急性排斥反应中胆道狭窄发生率的差异,总结 AMR 合并胆道狭窄病例的诊治过程、感染发生和预后转归,阐述肝移植术后 AMR 和胆道狭窄的相关性和诊疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾 2016 年 1 月—2023 年 10 月在昆明市第一人民医院接受脑死亡捐献者供肝的肝移植病例 262 例。其中男性 199 例,女性 63 例。排除肿瘤复发、血管并发症、动脉栓塞、慢性排斥反应等患者,最终入组 203 例。其中 18 例发生胆道狭窄;20 例发生肝移植术后急性排斥反应,AMR 7 例、TCMR 13 例;AMR 同时合并胆道狭窄 3 例、AMR 治疗远期随访发生胆道狭窄 2 例。

1.2 肝移植术后急性排斥反应诊断标准

根据移植肝病理活检显示门管区炎症、胆管炎性损伤程度、静脉内皮炎症来定义 RAI 评分,RAI 评分超过 3 分者需考虑急性 TCMR,在评价门管区炎症时,如果浸润细胞主要为嗜酸性粒细胞明显并伴有水肿,微血管内皮细胞肥大明显时,病例需要进行 AMR 诊断相关染色评分以排除 AMR。急性 AMR 分为明确型、可疑型和不明确型三个类型。明确型 AMR:(1)血管内皮炎表现:门

脉微血管内皮细胞肥大、门脉毛细血管和入口小静脉扩张、单核性、嗜酸性和中性粒细胞性门脉微血管炎、变异性活动性淋巴细胞性和(或)坏死性动脉炎(H评分)(图1);(2)血清 DSA 阳性;(3)中央静脉、肝窦、叶间静脉内皮下 C4d 沉积证据(C4d 评分)(图2);(4)排除其他因素所致肝功能异常。可疑型 AMR:(1)外周血 DSA 呈阳性;(2)血管内皮炎症评估,即 H 评分不为 0 分且 C4d 评分+H 评分为 3 或 4 分并排除其他因素所致肝功能异常。不明确型 AMR:(1) C4d 评分+H 评分 ≥ 2 ;(2) DSA 可为阴性;(3) C4d 可表现为阴性;(4)排除其他因素所致肝功能异常^[6]。

1.3 肝移植术后急性排斥反应治疗

对于 TCMR,钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)联合霉酚酸酯类药物(如吗替麦考酚)和糖皮质激素(如甲基强的松龙)三联疗法可有效预防。发生急性排斥反应时,升高需要浓度并继续关注肝功能可缓解 TCMR 相关肝功能异常,实验室检查和移植肝活检若证实排斥反应缓解,可考虑缓慢减药并观察,增加免疫抑制剂无法改善的 TCMR 则需要考虑激素冲击、ATG、CD3 单抗治疗。对于 AMR 而言,在治疗初期与 TCMR 相同,增加免疫抑制和糖皮质激素冲击治疗为先行治疗方案,但往往效果较差,血浆置换或免疫吸附降低 DSA 加静脉注射免疫球蛋白(IVIG)输注、CD20 单抗(利妥昔单抗)、硼替佐米、胸腺球蛋白等可应用于高 DSA 水平的急性 AMR。TCMR 或是 AMR 需重视感染问题,治疗过程中需要合并抗细菌、病毒和真菌治疗^[15, 17]。

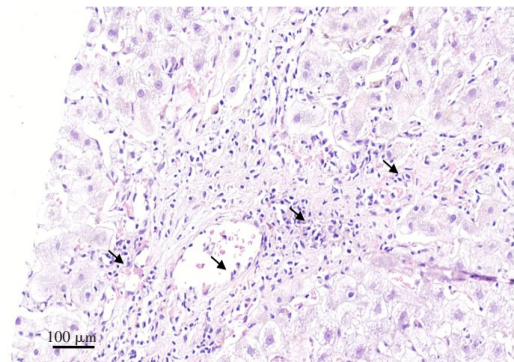
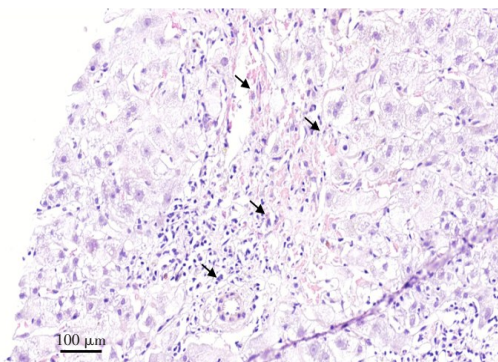


图1 急性 AMR 血管内皮炎,移植肝活检提示血管内皮肿胀、坏死、脱落,血窦、门管区大量红细胞外溢小血管周围多个炎细胞浸润(箭头所示),H 评分 2~3 (HE $\times 100$)

Figure 1 Acute AMR vascular endothelialitis, and the biopsy of the transplanted liver reveal vascular endothelial swelling, necrosis, detachment, and numerous inflammatory cells infiltrate around small vessels with extravasation of red blood cells in the sinusoidal and portal vein areas (as indicated by arrows), and an H-score of 2-3 (HE $\times 100$)

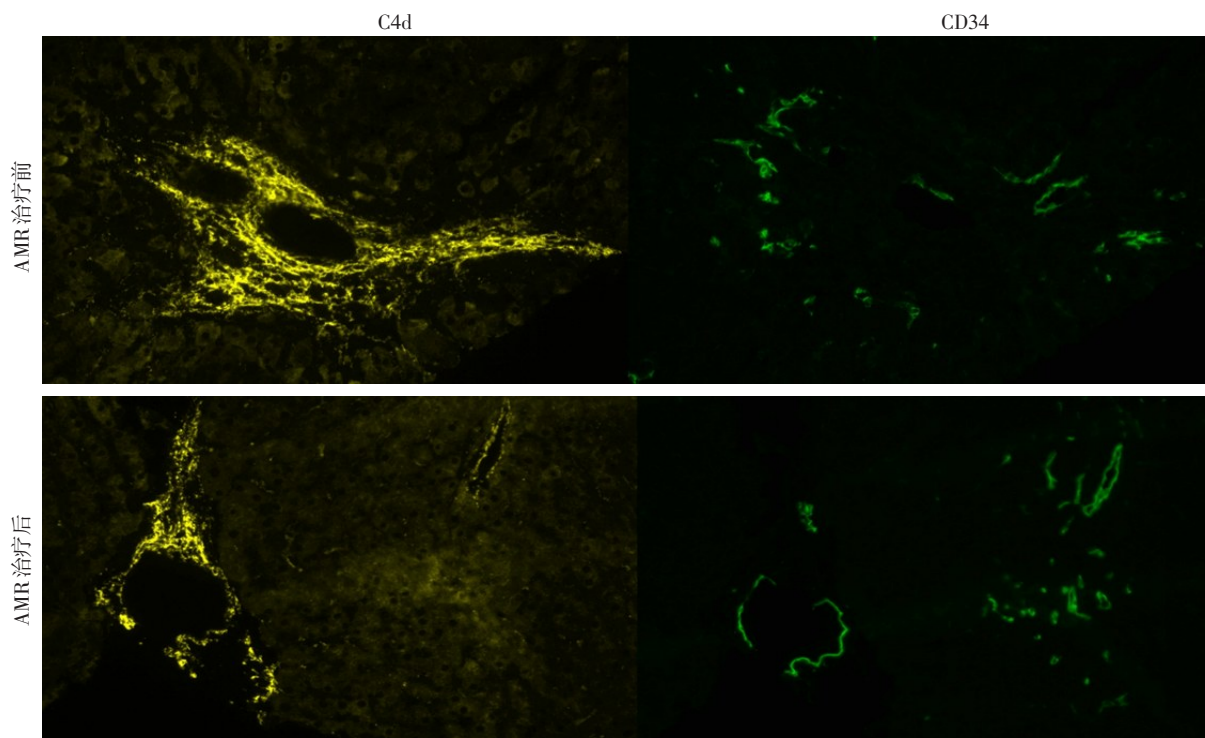


图2 AMR治疗前、后的免疫荧光染色(黄色标记C4d,绿色标记CD34以显示血管内皮)可见急性AMR显著的C4d沉积和血管内皮破坏,经治疗后病检仍可见C4d沉积,但血管内皮结构可见

Figure 2 Immunofluorescence staining before and after AMR treatment (C4d marked in yellow, CD34 marked in green to visualize endothelial cells) reveals significant C4d deposition and endothelial damage in acute AMR, and pathological examination still shows C4d deposition after treatment, but improvements are observed in the endothelial structure

1.4 肝移植术后胆道狭窄诊断和治疗

症状:患者出现皮肤、巩膜黄染,反复发热寒战等。实验室指标:天门冬氨酸氨基转移酶、血清碱性磷和 γ -谷氨酰转肽酶不同程度升高;以直接胆红素升高为主。影像学检查:超声检查,肝内肝外胆管的扩张,水肿、吻合口狭窄;CT扫描,肝内外胆管扩张、水肿、吻合口狭窄;磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP),肝内外胆管扩张、水肿、吻合口狭窄;胆道造影,内镜下逆行胆道造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)(图3A)和经皮肝穿刺胆道造影(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)(图3B)是诊断的金标准^[18]。胆

道狭窄治疗以胆道塑料支架置入、覆膜金属支架置入为主(图4),若存在非手术治疗无效、复发、肝内胆道狭窄合并结石难以通畅引流者则考虑手术行胆道整形并“胆肠Roux-en-Y吻合”术。胆道狭窄病例通畅胆道引流后给予熊去氧胆酸口服治疗,发生胆道感染者使用抗生素治疗。203例病例中,术后MRCP诊断报告怀疑狭窄29例,符合确诊标准例数18例。ERCP诊断考虑狭窄16例,PTCD诊断2例,ERCP诊断的病例中有16例符合标准,13例需要支架干预。PTCD诊断的病例中有2例符合标准,1例需要支架干预。处置:PTCD3例、支架置入14例、球囊扩张2例、内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)7例。

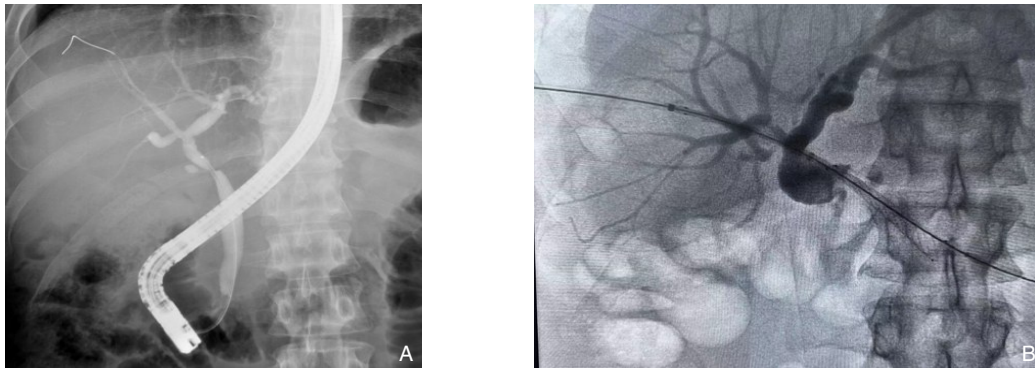


图3 胆道造影诊断胆道狭窄 A: ERCP造影; B: PTCD造影

Figure 3 Cholangiography for diagnosis of biliary strictures A: ERCP image; B: PTCD image

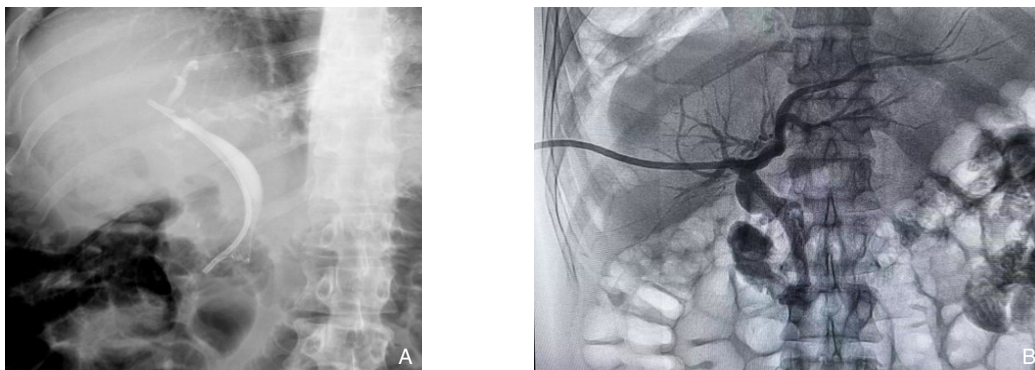


图4 胆道支架治疗胆道狭窄 A: ERCP诊断胆道狭窄后行金属覆膜支架置入; B: PTCD造影诊断胆道狭窄后行塑料支架置入

Figure 4 Biliary stent insertion in treatment of biliary strictures A: Metal-coated stent implantation after ERCP diagnosis of biliary strictures; B: Plastic stent implantation after PTCD angiography for diagnosis of biliary strictures

1.5 统计学处理

应用 IBM SPSS Statistics 28.0 软件对数据进行统计分析。组间差异比较采用矫正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝移植术后急性排斥反应与术后胆道狭窄发生的关系

203 例肝移植患者, 发生急性排斥 20 例, 未发生排斥 183 例。发生急性排斥的 20 例患者中, 6 例 (30.0%) 发生胆道狭窄, 未发生急性排斥 183 例患者中, 12 例 (6.6%) 发生胆道狭窄, 两组患者间胆道狭窄发生率差异有统计学意义 ($P = 0.002$) (表 1)。

2.2 排斥反应类型与术后胆道狭窄发生的关系

为了明确增加胆道狭窄的风险来源于 AMR 还

是 TCMR, 通过比较 AMR 组和 TCMR 组的胆道狭窄发生比例, 结果显示, AMR 组中 5 例患者发生胆道狭窄, 诊断急性 AMR 时 3 例患者合并胆道狭窄并处理, 2 例患者在 AMR 治疗好转后 1 年随访过程中出现胆道狭窄; TCMR 组中仅 1 例患者出现胆道狭窄, 胆道狭窄发生于术后 3 年。两组患者胆道狭窄发生率差异有统计学意义 ($P = 0.007$) (表 2)。

表1 肝移植术后急性排斥反应与胆道狭窄的关系分析 [n (%)]

Table 1 Analysis of the relationship between acute rejection after liver transplantation and biliary strictures [n (%)]

胆道狭窄	排斥 (n=20)	未排斥 (n=183)
有	6(30.0)	12(6.6)
无	14(70.0)	171(93.4)
χ^2	5.047	
P	0.002	

表2 排斥反应类型与胆道狭窄之间的关系分析[n (%)]
Table 2 Analysis of the relationship between types of rejection reaction and biliary strictures [n (%)]

胆道狭窄	AMR(n=7)	TCMR(n=13)
有	5(71.4)	1(7.7)
无	2(28.6)	12(92.3)
χ^2	8.802	
P	0.007	

2.3 单纯通畅胆道引流无法改善急性AMR合并胆道狭窄者的肝功能,仍是AMR诊断的关键之一

本中心诊断7例急性AMR患者的详情总结于表3。7例患者中,1例(病例6)在移植术后2个月出现肝功能异常,在1周内快速出现肝功能恶化,经激素冲击治疗无效,病理考虑急性AMR,患者在治疗过程中因肝功能衰竭并颅内出血死亡。其余6例经增加免疫抑制剂、激素冲击、IVIG(1 000 mg/kg)、血浆置换或免疫吸附、CD20单抗、硼替佐米等方式治疗后肝功均好转,在诊断AMR

前,这些病例均进行可能导致肝功能异常的排查检查,3例在排查时诊断符合胆道狭窄,但经胆道支架置入后肝功能无改善甚至继续恶化,经针对AMR治疗后这3例肝功能恢复正常。2例AMR诊断成立,经治疗后肝功能恢复,但随诊过程中,这2例出现肝功能异常,1例(病例1)考虑单纯胆道狭窄,经支架置入治疗后肝功能正常,另1例(病例2)虽然在首次AMR诊断时无胆道狭窄,但于随访1年时出现肝功能异常,考虑胆道狭窄,但支架置入后无法完全改善肝功能,经评估考虑AMR合并胆道狭窄,使用CD20单抗后,肝功能完全恢复正常。对于急性AMR合并胆道狭窄者,通畅胆道引流虽然无法使肝功能恢复,却是诊断AMR的关键因素之一,因为只有明确恶化的肝功能与狭窄胆道无关,排除肝功能恶化影响因素的证据才能成立,AMR的诊断和治疗才得以开展,如同病例1,随诊过程中肝功能异常经通畅胆道引流后得以解决,结合病理则不考虑再次发生AMR。

表3 7例AMR患者诊疗详情
Table 3 Details of diagnosis and treatment in the 7 AMR patients

病例	诊断AMR的类型	H评分	是否合并胆道狭窄	AMR治愈后随访是否出现胆道狭窄	随访过程中是否再次出现AMR	胆道狭窄治疗方式和肝功能改善程度	AMR治疗方式(按治疗顺序排列)	预后
1	可疑型	2	否	是	否	ERCP、胆道支架置入(肝功能恢复)	增加免疫抑制剂、IVIG	随访中出现肝功能异常,考虑胆道狭窄,处理后肝功能正常
2	可疑型	3	否	是	是	ERCP、胆道支架置入(肝功能稍有改善,未恢复正常)	增加免疫抑制剂、激素冲击、IVIG、免疫吸附、CD20单抗、硼替佐米	随访中再次出现AMR合并胆道狭窄,胆道支架置入并CD20单抗治疗后肝功能正常
3	可疑型	2	是	否	否	ERCP、球囊扩张、胆道支架置入(肝功能无改善)	增加免疫抑制剂、激素冲击、IVIG、CD20单抗	肝功能正常
4	明确型	3	是	否	否	胆道支架置入(肝功能无改善)	增加免疫抑制剂、IVIG、CD20单抗	肝功能正常
5	不明确型	2	是	否	否	球囊扩张、胆道支架置入(肝功能无改善)	增加免疫抑制剂、激素冲击、CD20单抗、血浆置换	肝功能正常6个月后发生腺病毒感染死亡
6	明确型	3	否	—	—	—	激素冲击、血浆置换	移植肝失功能并颅内出血死亡
7	明确型	2	否	否	否	—	增加免疫抑制剂、激素冲击、IVIG	肝功能正常

3 讨论

肝移植术后急性 AMR 少见,其发生与受者外周血高水平的 DSA 相关^[1],肝移植术后 AMR 因其易快速发生移植物失功能,并对传统激素冲击、FK-506 和 MMF 等免疫抑制方案治疗不敏感导致其治疗困难^[8]。一些清除 B 细胞的单抗治疗方案虽然对于 AMR 有效,但移植外科医师因考虑其可能造成严重的感染相关副作用往往在使用该方案前需要反复明确 AMR 诊断是否成立^[7]。虽然目前一些诊断方法得到了更新,使得急性 AMR 诊断较以前容易^[6],如外周血 DSA 水平可通过 Luminex 平台监测 MFI 值和亚型^[1],C4d 补体沉积情况可通过移植肝活检荧光染色判断并给出 C4d 评分,但符合肝移植术后急性 AMR 诊断 4 条标准的典型 AMR 病例较少,诊断标准给出的可疑型或是难以明确型急性 AMR 甚至不以外周循环 DSA 水平和 C4d 评分为依据,这使得 H 评分和排外其他因素的移植物损害成为肝移植术后 AMR 的两个重要诊断标准^[8-9]。严重的血管内皮损伤、血管内皮炎是肝移植术后 AMR 主要的病理特点,是其诊断的主要依据之一^[6,19]。无论是明确型或是可疑型的 AMR 诊断成立的必要条件就是高的血管内皮炎评分。在进行这一重要的病理评估前,临床需要排除一切可能导致肝功能异常的原因,这些因素包括血管并发症、病毒感染、原有疾病复发和胆道狭窄等。对于突然发生移植物失功能的急性 AMR 患者,实验室检查、病原学检查以及无创影像学检查可排除多个可能导致移植肝功能不良的因素^[6],但是胆道狭窄是否同时与 AMR 合并出现需要移植外科医师充分考虑,因为二者均存在直接胆红素升高、 γ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶异常,MRCP 可见的大范围胆道水肿和可疑的狭窄等类似表现,此时若诊断标准符合肝移植术后胆道狭窄,AMR 诊断会因有明确导致肝功能异常的因素而难以成立。在这些 AMR 合并胆道狭窄的病例中,单纯处理胆道狭窄并无法逆转移植物失功能的情况,如本组明确诊断的 3 例 AMR 就诊时直接胆红素均超过 200 $\mu\text{mol/L}$,最高者达 500 $\mu\text{mol/L}$,胆道造影可见可疑的胆道狭窄部位,这些狭窄位置可能为吻合口或是吻合口上方肝管,这 3 例患者行支架置入后却无法改善继续升高的胆红素,部分患者肝功能继续恶化,这些患者在使用针对 AMR 的治疗方

案后移植肝功能才得到改善。此外发现已经诊断的急性 AMR 患者中,合并出现胆道狭窄的病例占了近 50% 比例,这一现象未在 TCMR 中发现,由于本研究选择入组的病例接收的移植肝均为脑死亡供者,排除了心死亡供肝热缺血导致胆道并发症升高的因素^[20-21],这使得供肝来源因素导致的胆道并发症干扰降低。胆道吻合技术同样是术后胆道狭窄的影响因素之一^[22-23],因此,本研究着重比较 AMR 和 TCMR 两组均发生排斥反应患者中的胆道狭窄发生率,可见 AMR 组患者发生胆道狭窄率升高,虽然 AMR 病例少,但是这一现象似乎是有理论依据的,因为急性 AMR 造成严重的叶间小动脉破坏和闭塞,这可能是造成胆道狭窄出现的重要原因^[9],此外,由于内皮损伤是 AMR 的典型表现^[24-26],这也包括了除淋巴细胞损伤胆管上皮外的 AMR 相关胆管上皮消失、胆管消失等改变,这些改变同样造成了胆道狭窄,甚至更多的为非吻合口胆道狭窄^[27-29]。因此,笔者的经验是:就排除导致移植肝功能恶化的因素这一条诊断标准而言,对肝移植术后病理结果显示存在严重血管内皮炎的患者,即使该病例符合肝移植术后胆道狭窄诊断标准并做出对应处理时,一旦发现解除胆道狭窄并通畅引流后不能缓解移植肝失功能,移植外科医师需要警惕急性 AMR 合并胆管狭窄情况并做好下一步针对 AMR 治疗准备。

本研究中 3 例治疗成功的 AMR 病例在诊治过程中未发现存在胆道狭窄情况,但 2 例在 AMR 治疗成功后 1 年后发现胆道狭窄。2 例均被置入胆道支架,1 例置入金属支架 6 个月后取出支架,再次造影无胆道狭窄且肝功能无异常,病理检查未见排斥反应。另 1 例置入胆道支架后虽胆道狭窄改善,但仍然存在肝功能异常,由于该患者存在外周血 DQ 和 DP 两个亚型的 DSA 反复升高,因此怀疑该病例不能排外合并 AMR,支架置入 3 个月后再次行肝穿考虑该病例诊断仍然符合 AMR,给予 CD20 单抗治疗后该患者肝功能改善且取支架后无胆道狭窄。由于胆道狭窄在 AMR 病例中存在较高发生率现象且有病理发生基础,这些病例的诊治过程提示发生肝移植术后 AMR 患者未合并胆道狭窄时,移植外科医师应当在随访过程中重视 MRCP 检查以筛查胆道狭窄,必要时需要考虑行 ERCP 检查和支架置入干预。此外,由于部分 AMR 患者 DSA 水平长期仍然处于较高水平,当这类患者随

访中出现肝功能异常且 ERCP 发现狭窄处理后不能完全改善肝功能时, 移植外科医师应当警惕患者发生 AMR 甚至肝脏纤维化的情况, 对于这类患者, 笔者认为定期肝脏活检、血管内皮炎再评估、C4d 补体评估、纤维化评估等特殊染色是必要的。对于反复发生或是对治疗耐受的 AMR 患者, CD20 单抗 (利妥昔单抗) 仍然是好的选择, 近期研究^[30]表明其对 AMR 治疗有效且较少耐药, 本中心的难治或复发的 AMR 病例最终均给予利妥昔单抗治疗获得成功。

综上所述, 根据近年来单中心开展的肝移植病例回顾并结合急性 AMR 这类特殊病例的诊治经验, 笔者总结如下, 急性 AMR 病例发病较急, 合并出现胆道狭窄可能大, 一旦出现不明原因的移植物失功能或是胆道狭窄病例经支架置入无效时, 移植外科医师应警惕急性 AMR 合并胆道狭窄情况, 并结合外周血 DSA、移植肝脏活检 H 评分、C4d 评分尽快寻找急性 AMR 诊断证据; 对于不合并胆道狭窄的 AMR 病例, 术后随访应当重视胆道狭窄评估和移植肝病理评估。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 莽源祎负责移植评估、移植手术、围手术期管理、排斥反应诊治, 文章撰写; 杨彦负责数据收集分析、统计学分析; 高杨负责胆道狭窄诊断、ERCP 完成; 马俊、陈国煜完成围手术期管理、移植手术和数据校对; 王新超负责收集数据、参与器官获取; 张升宁设计并指导项目开展, 移植开展, 校稿和经费、行政支持。

参考文献

- [1] Vionnet J, Sempoux C, Pascual M, et al. Donor-specific antibodies in liver transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2020, 43(1):34-45. doi:10.1016/j.gastrohep.2019.09.010.
- [2] Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: new approaches in prevention and management[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(Suppl 3):3-17. doi:10.1111/ajt.14584.
- [3] Robinson TJ, Hendele JB, Gimferrer I, et al. Acute liver failure secondary to acute antibody mediated rejection after compatible liver transplant: A case report[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(1):287-294. doi:10.4254/wjh.v14.i1.287.
- [4] Muro M, Legaz I. Importance of human leukocyte antigen antibodies and leukocyte antigen/killer-cell immunoglobulin-like receptor genes in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(5):766-772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i5.766>.
- [5] O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW, et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(9):973-980. doi:10.1002/lt.23687.
- [6] Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10):2816-2835. doi:10.1111/ajt.13909.
- [7] Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(12):1150-1160. doi:10.1056/NEJMra1802677.
- [8] Kim SC, Foley DP. Donor-specific antibodies in liver transplantation: challenges in diagnosis and determining clinical impact[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(6):549-554. doi:10.1097/mot.0000000000000825.
- [9] Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. Donor-specific antibodies and liver transplantation[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(11):1063-1070. doi:10.1016/j.humimm.2016.02.006.
- [10] Iacob S, Cicinnati VR, Dechêne A, et al. Genetic, immunological and clinical risk factors for biliary strictures following liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2012, 32(8):1253-1261. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02810.x.
- [11] Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, et al. Co-occurrence of nonanastomotic biliary stricture and acute cellular rejection in liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2012, 10(2):176-179. doi:10.6002/ect.2011.0126.
- [12] Ravindranath MH, El Hilali F, Filippone EJ. The impact of inflammation on the immune responses to transplantation: tolerance or rejection? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:667834. doi:10.3389/fimmu.2021.667834.
- [13] Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients: case series and review of the literature[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(1). doi:10.1111/ptr.12791.
- [14] Baliellas C, Lladó L, Serrano T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome as a manifestation of acute antibody-mediated rejection after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(11):3775-3779. doi:10.1111/ajt.16689.
- [15] Wozniak LJ, Venick RS. Donor-specific antibodies following liver and intestinal transplantation: clinical significance, pathogenesis and recommendations[J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(3):106-117. doi:10.1080/08830185.2019.1630404.
- [16] Taner T, Stegall MD, Heimbach JK. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: current controversies and future directions[J].

- Liver Transpl, 2014, 20(5):514–527. doi:10.1002/lt.23826.
- [17] Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients[J]. Transpl Int, 2015, 28(12): 1371–1382. doi: 10.1111/tri.12654.
- [18] Vernuccio F, Mercante I, Tong XX, et al. Biliary complications after liver transplantation: A computed tomography and magnetic resonance imaging pictorial review[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(21):3257–3268. doi:10.3748/wjg.v29.i21.3257.
- [19] Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches[J]. Am J Transplant, 2014, 14(2):255–271. doi: 10.1111/ajt.12589.
- [20] Meier RPH, Kelly Y, Yamaguchi S, et al. Advantages and limitations of clinical scores for donation after circulatory death liver transplantation[J]. Front Surg, 2021, 8:808733. doi:10.3389/fsurg.2021.808733.
- [21] Guo YF, Wang JZ, Wu W, et al. Incidence of ischemia reperfusion injury related biliary complications in liver transplantation: effect of different types of donors[J]. Transplant Proc, 2022, 54(7):1865–1873. doi:10.1016/j.transproceed.2022.05.020.
- [22] Khubutiya MS, Kurenkov AV, Teterin YS, et al. Endoscopic intraluminal treatment of early biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. Khirurgiia, 2023(8):13–19. doi: 10.17116/hirurgia202308113.
- [23] Carmody IC, Romano J, Bohorquez H, et al. Novel Biliary Reconstruction Techniques During Liver Transplantation[J]. Ochsner J, 2017, 17(1):42–45.
- [24] Teixeira AC, Távora F, de Deus E Silva MLF, et al. The immunohistochemical expression of von Willebrand factor, T-cadherin, and Caveolin-1 is increased in kidney allograft biopsies with antibody-mediated injury[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(3): 305–314. doi:10.1007/s10157-020-01994-6.
- [25] Charreau B. Cellular and molecular crosstalk of graft endothelial cells during AMR: effector functions and mechanisms[J]. Transplantation, 2021, 105(11): e156–e167. doi: 10.1097/TP.0000000000003741.
- [26] Giarraputo A, Coutance G, Aubert O, et al. Banff human organ transplant consensus gene panel for the detection of antibody mediated rejection in heart allograft biopsies[J]. Transpl Int, 2023, 36:11710. doi:10.3389/ti.2023.11710.
- [27] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2014, 14(4):779–787. doi:10.1111/ajt.12667.
- [28] Kohli DR, Desai MV, Kennedy KF, et al. Patients with post-transplant biliary strictures have significantly higher rates of liver transplant failure and rejection: a nationwide inpatient analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(7): 2008–2014. doi: 10.1111/jgh.15388.
- [29] Matar AJ, Ross-Driscoll K, Kenney L, et al. Biliary complications following adult deceased donor liver transplantation: risk factors and implications at a high-volume US center[J]. Transplant Direct, 2021, 7(10):e754. doi:10.1097/TXD.0000000000001207.
- [30] Akamatsu N, Hasegawa K, Sakamoto S, et al. Rituximab desensitization in liver transplant recipients with preformed donor-specific HLA antibodies: a Japanese nationwide survey[J]. Transplant Direct, 2021, 7(8): e729. doi: 10.1097/TXD.0000000000001180.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:莽源祎,杨彦,高杨,等.肝移植术后抗体介导的排斥反应与胆道狭窄的关系及诊疗策略分析[J].中国普通外科杂志,2024,33(1):9–17. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.002

Cite this article as: Mang YY, Yang Y, Gao Y, et al. Analysis of the relationship between antibody-mediated rejection and biliary strictures following liver transplantation and its diagnosis and treatment strategies[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(1): 9–17. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.002