

成人肝移植术后长期管理：美国肝脏疾病和移植学研究协会2012实践指南

周霞, 苏海滨, 张敏(解放军第302医院 肝移植研究中心, 北京 100039)

本指南为肝移植成年受者的管理提供数据支持, 已由肝脏疾病研究协会和美国移植学会批准。美国肝脏疾病研究协会实践指南采用的分类被建议所采纳, 该建议的力度被分为强或弱(1级或2级)。支持建议的证据被定为3个水平: 高、中、低(A、B、C)。

肝移植(liver transplantation, LT)是失代偿期肝硬化、急性肝衰竭、小肝癌, 或急性肝功能衰竭患者的有效治疗方法。本指南目的是协助成人LT受者的管理, 识别影响其健康的因素, 并提出建议以防止或减轻这些因素。本指南侧重于移植术后90天以后的管理。

1 移植术后发病

建议:

(1)肝功能检测的频率应由移植中心根据肝移植的时间、并发症、连续监测结果的稳定性、潜在的原因等个体化制定(1, A)。

(2)根据肝功情况, 磁共振成像、计算机断层扫描、内镜逆行胰胆管造影和超声检查均可适当采用(1, A)。

(3)当怀疑肝实质损伤为肝功能异常的原因时, 应行肝组织病理学检查。(1, A)。

(4)胆汁瘤及胆道铸型综合征应在具备专业知识的中心, 从肝移植用药、放射、及胆道镜检查方面进行处理(1, A)。

(5)肝动脉血栓形成或狭窄可通过多普勒超声初步评估, 但通常需要进行血管造影来确诊和拟定治疗方案(1, B)。

1.1 免疫抑制剂——迟发排斥反应

建议:

(1)LT受体的免疫抑制药物应由具备这方面的知识和技能的医生开具和监测。药物的选择将取决于许多因素, 目前尚无一个固定方案可以推荐给任何患者(2, A)。

(2)每个患者的免疫抑制方案应至少每6个月进行评估, 并以减少长期毒性为目标进行修订(1, B)。

(3)排斥反应只有在有肝脏组织学证据的基础上可以确诊; 开始治疗前应取活检样本并根据Banff标准分级(1, A)。

(4)虽然少数患者可停用免疫抑制治疗, 但这只能在有选择的受者和密切监测下进行(2, C)。

1.2 促进移植术后的健康

建议:

(1)经常洗手可以减少通过直接接触感染病原体的风险, 包括艰难梭状芽孢杆菌、社区获得性病毒感染、土壤中的病原菌(1, A)。

(2)进行可能存在土壤暴露和蜱暴露的活动时, 或暴露于阳光时, 应当穿戴鞋子、袜子、长袖衬衫和长裤, (1, A)。

(3)在最高免疫抑制期, LT受者应该避开人群, 将暴露于呼吸系统疾病的风险降至最低(1, A)。

(4)在高危地区的工作, 如建筑、动物保健、园艺、园林、农业, 应由移植团队评估以制定适当的避免高风险暴露的预防方案(2, A)。

(5)LT受者应避免使用湖泊和河流来源的水(1, A)。

(6)LT受者应避免食用未经巴氏消毒的牛奶产品、原料和煮熟的鸡蛋、肉类, 尤其是未煮熟的猪肉、家禽、鱼类和海鲜(1, A)。

(7)LT受者应避免高危宠物, 其中包括啮齿类动物, 爬行动物, 小鸡, 鸭子和鸟类(1, A)。

(8)LT受者到特别是到发展中国家旅行, 应由移植医生在出发前进行至少2月的评估, 确定降低旅行相关风险的最佳策略(1, A)。

(9)LT受者应采取预防措施, 防止传播媒介(包括蚊子)传播的疾病。这些措施包括避免在蚊子进食高峰时间(黎明和黄昏)外出, 及使用含N, N-二乙基-间甲苯甲酰胺的驱虫剂(1, A)。

(10)LT受者应进行彻底的爱好测评来评估潜在的感染疾病的风险, 特别是户外相关爱好(2, A)。

(11)应教育所有移植受者关于避免阳光和太阳下防护的重要性, 使用至少15倍防晒霜和穿着防晒服。应该鼓励定期检查皮肤, 并将可疑的病变报告给医生(1, A)。

(12)由于吸烟与肺、头和颈部癌症呈强相关, 戒烟是最重要的预防干预措施(1, A)。

(13)孕龄女性LT受者, 关于避孕和妊娠风险与后果的孕前咨询, 应在移植前开始, 并在移植后强化(1, A)。

2 骨健康

建议:

(1)在移植后的前5年,骨质疏松患者应每年筛查骨密度(bone mineral density, BMD),正常骨密度患者应每2~3年筛查;此后,筛查间隔取决于骨密度的进展和风险因素(2, B)。

(2)如果确诊骨质疏松或者存在非创伤性骨折,那么患者应评估骨质丢失的危险因素;特别应包括钙的摄入量和25-羟基维生素D水平、性腺和甲状腺功能、完整的用药史、胸腰椎X线摄片(1, A)。

(3)骨质疏松的LT受者应定期进行负重锻炼并补充钙和维生素D(1, A)。

(4)骨质疏松症或近期骨折的LT受者应考虑双磷酸盐治疗(1, A)。

3 全身性疾病

3.1 肾脏疾病

建议:

(1)为监测和管理慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD),肝移植受者肾功能监测应使用评估方程来评估肾小球滤过率(1, B)。

(2)应至少每年一次采用随机尿蛋白质/肌酐浓度比监测尿蛋白定量(1, B)。

(3)LT受者发生CKD,应减少或完全停用CNI相关的免疫抑制剂(1, A)。

(4)来源于活体或死亡捐赠者的肾移植均有利于改善存活,应该被视为发生终末期肾病的肝移植受者最佳的治疗(1, A)。

3.2 代谢综合征

3.2.1 糖尿病

建议:

(1)肝移植后糖尿病的治疗目标是糖化血红蛋白<7%,可采用改变生活方式和给予适当降糖药物(1, B)。

(2)当大剂量服用皮质激素时,胰岛素治疗是最有效和最安全的降糖药物;然而随着LT术后时间延长,术后新发的糖尿病患者胰岛素使用量会减少,若移植功能正常,采用口服降糖药可能更为适当。(1, C)。

(3)二甲双胍或磺脲类药物可用于肾功能正常的移植受者,而若有肾功能减退,磺脲类药物如格列吡嗪和格列美脲更可取(1, C)。

(4)血糖控制不佳的移植受者可以考虑将他克莫司转换为环孢素(2, B)。

3.2.2 高血压

建议:

(1)联合改变生活方式和药物治疗高血压,目标血压为130/80 mm Hg(1, A)。

(2)血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、直接肾素抑制剂应作为一线降压药物治疗糖尿病、CKD和(或)明显蛋白尿的LT受者(1, A)。

3.2.3 高脂血症

建议:

(1)推荐每年为健康的LT受者进行14小时禁食后血脂测定。升高的低密度脂蛋白胆固醇水平大于100 mg/dl,伴有或无高甘油三酯血症,均需治疗。若治疗性改善生活方式和饮食效果不佳,应进行他汀类药物治疗。他汀类药物控制不佳的,可以加用依泽替米贝(2, B)。

(2)单纯的甘油三酯血症首先用 ω -3脂肪酸治疗(如果耐受,高达4 g/d)。如果控制不佳,可加用吉非罗齐或非诺贝特,治疗时必须警惕不良反应,尤其是他汀类药物和CNI联合使用(2, C)。

3.2.4 营养与肥胖(体重指数>30 kg/m²)

建议:

(1)所有的LT患者需要性持续的饮食咨询来避免肥胖(1, C)。

(2)在严重肥胖或病态肥胖和行为减肥失败的LT受者,可以考虑减肥手术,虽然对于移植患者最佳的操作和手术时间尚待确定(1, C)。

4 肿瘤学——新发癌症及肝癌

建议:

(1)所有移植受者移植术后应请皮肤科医生评估皮肤损害,移植后5年及以上者应至少每年由皮肤科医生进行评估(1, A)。

(2)原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和炎症性肠病,或存在其他已知危险因素的患者,每年行结肠镜活检以筛查结肠癌。结肠活检显示中度或重度不典型增生者应考虑结肠切除术,包括部分结肠切除术。(1, B)。

(3)以前无肝癌的患者出现移植肝硬化,应每6~12个月进行腹部影像学检查以监测肝癌(1, A)。

(4)原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肝移植患者应考虑免疫抑制方案,包括西罗莫司(始于移植后数周)(2, B)。

(5)一个孤立的肝外转移灶或者肝内HCC复发病灶通常选择切除或消融的治疗方案(1, B)。

5 生殖健康

建议:

(1)LT受者发生妊娠应由移植医师同高危产科医生协调管理(1, C)。

(2)妊娠应推迟到LT 1年后,并应在移植肝功能稳定的基础上,采用免疫抑制剂维持和良好控制药物并发症,如高血压、糖尿病(1, B)。

(3)妊娠的理想免疫抑制剂是他克莫司单药治疗,在整个妊娠期应维持在治疗水平;环孢素、硫唑嘌呤和强的松在必要时也可使用(1, B)。

(4)移植肝功能和钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)血清水平应每4周进行监测,直到32周,然后每2周监测,继之每周监测直到分娩(1, B)。

(5)在恢复性活动前应该开始避孕,尚无推荐的最佳避孕方式(2, B)。

6 传染病

建议:

(1)LT后感染的评估应考虑免疫抑制剂强度、使用时长,环境和供体的暴露风险,受者无症状和潜在感染的病史,预防性抗菌药的应用及免疫接种(1,A)。

(2)当加入新的抗菌药物治疗,要注意潜在的药物相互作用(1,A)。

6.1 巨细胞病毒

建议:

(1)高危受者[巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)抗体阴性的受者接受阳性供体器官]应在移植术后接受更昔洛韦或缙更昔洛韦至少3个月预防治疗(1,B)。

(2)发生CMV感染的移植受者的治疗应持续到病毒血症和所有症状消失(2,B)。

(3)每当LT受者接受抗淋巴细胞疗法来治疗排斥反应时,均应重新开始CMV预防,并应在排斥反应治疗后持续1~3个月(2,B)。

(4)CMV感染的治疗应包括以下内容:考虑减少免疫抑制剂;轻、中度疾病且无胃肠道受累或吸收能力下降的个体,高剂量静脉注射更昔洛韦或口服缙更昔洛韦;至少2周疗程,治疗应持续到所有症状和病毒血症消失(1,A)。

(5)有长期更昔洛韦或缙更昔洛韦暴露史的患者,尽管大剂量静脉注射更昔洛韦,仍出现持续性或渐进性感染,应怀疑耐药病毒株(1,A)。在这种情况下,应进行基因型分析,并应考虑加用膦甲酸钠代替更昔洛韦(1,B)。

6.2 EB病毒/移植后淋巴增殖性疾病

建议:

(1)出现不明原因的发热、淋巴结肿大,或血细胞减少的移植受者(特别是高危人群)应考虑移植后淋巴增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLT)(1,A)。

(2)尽管EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)可能与PTLT的发展有关,EBV血症的检测不能诊断PTLT;需要组织病理学诊断(1,A)。

6.3 真菌感染

建议:

(1)真菌感染的诊断需要行组织活检来进行病理和微生物学的确认(1,A)。血培养最有利于诊断血液念珠菌(1,B)和芽生菌(1,B)感染;脑脊液或血液隐球菌抗原检测最有助于隐球菌感染的诊断(1,B);尿组织胞浆菌病和芽生菌抗原有助于分别诊断播散性组织胞浆菌病和芽生菌病(1,B)。

(2)应谨慎减少免疫抑制剂以预防免疫重建综合征,尤其是隐球菌感染(1,B)。

6.4 杰氏肺囊虫(旧称卡氏肺孢子虫)

建议:

(1)所有肝移植受者应该接受移植后最少6至12个月的复方新诺明治疗以预防杰氏肺囊虫(每日单剂量或每周3次双倍剂量)(1,A)。不能耐受复方新诺明的患者首选阿托

伐醌和氨苯砜替代(1,B)。

(2)复方新诺明是杰氏肺囊虫治疗的首选药物。静脉注射戊双肟是有更严重的感染且不能耐受复方新诺明的患者的首选替代治疗(1,A)。

(3)有临床症状和体征或影像学特点提示杰氏肺囊虫肺炎的患者,应该痰液采样或支气管肺泡灌洗,使用银或姬姆萨染色行细胞学检查、聚合酶链反应,或特定的抗体染色来鉴定病原体(1,A)。

6.5 肺结核(TB)

建议:

(1)活动性结核患者的治疗应包括使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的4联治疗方案(在结核分枝杆菌敏感的情况下),随后根据之后的培养结果进行调整。2个月逐渐减少到2种药物(异烟肼和利福平)(无耐药的情况下),并且持续至少4个月(1,B)。

(2)肝移植受者接受抗结核治疗必须密切监测排斥反应和药物的肝毒性(1,A)。

6.6 人类免疫缺陷病毒

建议:

(1)人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的肝移植受者接受高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)要求经常监测CNI水平,由于抗逆转录病毒药物和CNI之间有显著的相互作用(1,A)。

(2)HIV感染的肝移植受者接受HAART治疗应定期检测HIV病毒载量和外周血T淋巴细胞亚群计数(1,A)。

(3)接受HAART治疗的HIV感染的肝移植受者,推荐规范进行CMV标准预防和终身卡氏肺孢子虫肺炎的预防(1,A)。

(4)低CD4计数的患者应该进行标准HIV特异性预防(1,A)。

6.7 免疫接种

建议:

(1)所有移植受者应每年接种流感疫苗(1,B)。

(2)所有移植受者应避免接种活病毒疫苗(1,A)。

(3)部分疫苗需要再次免疫,特别是流感疫苗(每年)与肺炎球菌疫苗(每3~5年)(1,A)。

6.8 病毒性肝炎

6.8.1 乙型肝炎

建议:

(1)长期预防性治疗,即按需或定期予以抗病毒药物联合低剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG),在90%移植受者中能有效地预防HBV的再激活(1,B)。

(2)患者在移植前乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平低或检测不到、无复发的高危因素,可以停止HBIG,抗病毒药物长期治疗(单用或联合)可以作为一种替代的预防方案(2,B)。

(3)复发性乙型肝炎患者应终身抗病毒治疗。当药物耐

表 1 成人肝移植受者推荐的免疫接种

移植后	移植前
流感	流感
肺炎球菌*	肺炎球菌*
甲型肝炎病毒†	
HBV†	
白喉/破伤风/百日咳‡	
人乳头瘤病毒§	
水痘病毒#	
带状疱疹¶	

注：移植受者接受以下的疫苗可能是安全的：脑膜炎球菌疫苗、灭活伤寒疫苗（肌注伤寒疫苗）、日本脑炎疫苗与霍乱弧菌疫苗。移植后应避免使用活病毒疫苗。*肺炎球菌疫苗应在首次给药后每3~5年重复。†理想情况下，移植前应给予甲肝疫苗和乙肝疫苗免疫接种。尽管这些疫苗在移植术后应用均是安全的，尚无关于移植后免疫接种肝炎疫苗的指南。考虑患者免疫力减弱，故移植术后应每年测定乙型肝炎病毒表面抗体水平。‡破伤风/白喉/百日咳疫苗在移植术后也是安全的。§本疫苗适用于已满26岁的女性，其在移植后用药是安全的。#未免疫过的个体，移植前给予这种疫苗是安全的，且不应用于移植术后。¶本疫苗适用于60岁或以上的个体，尚未在肝硬化患者中进行研究，其不应该用于移植术后的患者

药基因屏障低时，联合抗病毒治疗优于单药治疗。通常只在乙型肝炎复发低风险的患者停用HBIG（1，B）。

（4）当预防或治疗复发性乙型肝炎的方案有效时，可再次行肝移植（1，C）。

6.8.2 丙型肝炎

建议：

（1）肝组织活检有助于监测疾病的严重程度和进展，鉴别丙型肝炎复发与其他肝酶升高的原因（1，C）。

（2）在丙型肝炎的治疗中，预防性抗病毒治疗并不发挥作用（1，A）。

（3）发生中度急性排斥者应增加免疫抑制剂的维持和皮质类固醇片治疗，但应避免使用降低淋巴细胞的药物（1，B）。

（4）抗病毒治疗指征要求有显著的组织学病变：3度及以上的炎症活动和（或）2度及以上的纤维化（分为4个等级）或胆汁淤积性肝炎。聚乙二醇化干扰素和利巴韦林是当前的首选药物。加用蛋白酶抑制剂的三联疗法的效益和风险需进一步确定。抗病毒治疗目标是获得持续病毒学应答，利于患者长期存活（1，B）。

（5）丙型肝炎复发患者的再次肝移植应选择性考虑（2，B）。

7 原发性胆汁性肝硬化

建议：

（1）原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis, PBC）肝移植受者应定期监测相关的自身免疫性疾病（例如甲状腺疾病）和骨密度（2，B）。

（2）对于丙型肝炎复发组织学证据的患者，可考虑熊去

氧胆酸[10~15 mg/（kg·d）]治疗（2，B），虽然其使用与肝功能改善有关，但是证据表明其对移植物的存活率无影响（2，B）。肝组织学正常患者尚无予以熊去氧胆酸预防的指征（2，B）。

8 原发性硬化性胆管炎

建议：

虽然相关数据很少，建议那些因原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）行肝移植的患者在患有慢性溃疡性结肠炎时应每年进行结肠镜检查 and 黏膜活检（2，B）。

9 自身免疫性肝炎

建议：

对于因自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）行移植的患者，虽然无依据支持特定的推荐免疫抑制方案，但除常规免疫抑制剂外加入长期、低剂量糖皮质激素的维持应是可行的（注意保持骨骼健康；2，B）。

10 酒精性肝病

建议：

（1）所有诊断为酒精性肝病（alcoholic liver disease, ALD）的患者都应该鼓励其戒酒（1，B）。

（2）若酒瘾复发应鼓励患者进行治疗或咨询（1，C）。

（3）所有诊断为ALD的吸烟患者应鼓励其戒烟（1，B）。

（4）应特别注意心血管疾病和/或呼吸消化道新发癌症的风险，尤其对于吸烟者（1，A）。

11 非酒精性脂肪性肝炎/非酒精性脂肪性肝病

建议：

（1）确诊为复发或新发非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）、纤维化程度、排除其他原因导致的肝功异常均需行肝活组织检查（1，B）。

（2）关于NAFLD或非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）的预防或治疗，应常规建议LT受者避免过多增加体重，并控制高血压和糖尿病（1，C）。

12 晚期手术并发症

建议：

对于有切口疝的LT患者应指导认知绞窄性疝，并建议一但发生，立刻寻求医疗救助（1，B）。

译自：Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19: 3-26.

收稿日期：2013-03-20