



病例 3

肝移植术后急性抗体介导的排异反应

一、病例资料

患者男性，66岁，主因“肝移植术后5个月余，皮肤、巩膜黄染2周”于2023年11月20日入院。5个月前因“乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌”于外院行原位肝移植术，术后留置T型胆管引流管，恢复尚可。术后规律服用他克莫司、西罗莫司、麦考酚钠肠溶片抗排异治疗。定期复查肝功能正常，逐渐将抗排异药物减量。20天前常规复查时发现肝功能异常：ALT 104 U/L，AST 63.6 U/L，Tbil 正常，未予处理。2周前出现皮肤巩膜黄染，伴皮肤瘙痒、尿黄，再次复查肝功能：ALT 896 U/L，AST 673 U/L，Tbil 78 $\mu\text{mol/L}$ ，于当地医院住院诊治，治疗方案如下：①抗排异药物增量：他克莫司由0.5 mg q12h增至1.5 mg q12h，西罗莫司由1.5 mg qd增量至2.0 mg qd，麦考酚钠肠溶片360 mg q12h剂量未调整。②激素：2023年11月15日开始予甲泼尼龙160 mg qd（1天）、80 mg qd（1天）、40 mg qd（4天）。③保肝退黄：异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸。经上述治疗后，胆红素仍进行性升高，胆汁引流量明显减少，约40 mL/d，于2023年11月20日收入我科。

既往史：支气管哮喘病史30余年，每年换季时发作，间断应用沙丁胺醇吸入气雾剂治疗，症状控制尚可。2型糖尿病病史5个月余，服用阿卡波糖，血糖控制可；青霉素过敏，有乙肝家族史。

入院后体格检查：生命体征平稳，意识清楚，精神可，皮肤、巩膜重度黄染，肝区叩击痛阳性，余无阳性体征。化验检查如下，肝功能：ALT 230 U/L，AST 94 U/L，Tbil 237.8 $\mu\text{mol/L}$ ，Dbil 219.4 $\mu\text{mol/L}$ ，ALB 33.2 g/L， $\gamma\text{-GT}$ 208 U/L，ALP 270 U/L；血常规：WBC $3.38 \times 10^9/\text{L}$ ，NE 72.1%，HGB 122 g/L，PLT $97 \times 10^9/\text{L}$ ；血氨 41.2 $\mu\text{mol/L}$ ；铁蛋白 406 ng/mL；肾功能、血脂、电解质、心肌酶学、BNP、甲状腺功能、糖化血红蛋白均正常；PCT、CRP、真菌G试验、GM试验均正常；肿瘤标志物：CA199 71.6 U/mL，AFP、CA125、CEA均正常；乙肝五项：2、5项阳性，HBV DNA（超敏）阴性；甲、丙、戊型肝炎筛查均阴性；CMV DNA、EB DNA均阴性；自身抗体ANA 1:100，免疫球蛋白IgG、IgA、IgM均正常；他克莫司谷浓度 8.5 ng/mL，西罗莫司浓度 2.2 ng/mL；T细胞亚群：B淋巴细胞/淋巴细胞 25.64%，B淋巴细胞 126 个/ μL ，

CD4⁺ T淋巴细胞 144 个/ μ L, CD8⁺ T淋巴细胞 149 个/ μ L。胸部 CT: 双肺下叶慢性炎症, 双肺多发小结节。腹部增强 CT: 肝移植术后, 肝内未见明显异常; 肝内胆管轻度扩张, 肝门部胆管炎可能; 脾大, 侧支循环形成。MRCP: 肝内外胆管未见明显扩张。供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 检测结果如表 3-1 所示。2023 年 11 月 30 日肝活体组织病理提示急性抗体介导的排异反应, 伴小叶间胆管损伤 (详见“三、病理分析”)。综合患者病史、临床表现、体格检查及辅助检查, 确定诊断: 肝移植术后急性抗体介导的排异反应、2 型糖尿病、支气管哮喘。

表 3-1 DSA 检测 (首次, 2023 年 11 月 21 日)

供者	类别	特异性	荧光中位值	抗原表位	结果判读
DSA	HLA I 类抗体			无	
	HLA II 类抗体	DQB1*03:01	16576	84QL	强阳
		DQB1*02:02	8902	84QL	中阳
		DQB1*02:01	7359	84QL	中阳
		DRB1*07:01	1762	4Q	弱阳
		DRB4*01:01	1879	4Q	弱阳

治疗经过: ①抗排异方案: 他克莫司 1.5 mg q12h, 西罗莫司 2 mg qd, 麦考酚钠肠溶片 360 mg q12h; ②激素: 甲泼尼龙 60 mg qd (1 mg/kg), 后逐渐减停; ③保肝退黄: 异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、丁二腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸; ④中和 DSA: 静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 20 g qd [约 400 mg/(kg·d), 5 天], 后 2.5 g qd 小剂量维持; ⑤清除 DSA: 先后行血浆置换 (plasma exchange, PE) 7 次, 每次置换血浆量为 1000 ~ 2000 mL; ⑥抑制 DSA 的产生: 利妥昔单抗 100 mg, 2 次, 两次间隔 8 天; ⑦对症支持: 抑酸护胃、补钙等治疗。

治疗效果: 治疗过程中, 共复查 2 次 DSA, 显示患者体内 DSA 水平逐步下降, 如表 3-2、表 3-3 所示, 其变化趋势如图 3-1 所示。第一阶段: 在抗排异、激素和保肝等药物基础上, 使用 IVIG 联合 PE 治疗, 旨在中和并清除患者体内已产生的 DSA, 治疗效果如图 3-2 所示。第二阶段: 在抗排异、保肝、小剂量激素、小剂量 IVIG 等药物基础上, 使用利妥昔单抗, 旨在抑制 DSA 的产生, 治疗效果如图 3-3 所示。经系统治疗 1 个月余, 患者肝功能未见明显改善, 胆红素水平持续处于平台期, 但监测其体内 DSA 水平已显著下降, 考虑肝脏功能恢复会滞后于 DSA 水平的下降, 遂安排患者于 2023 年 12 月 27 日出院, 嘱其居家休养并密切随访。出院后电话随访, 患者肝功能主要指标逐渐好转, 并趋于正常, 随访结果如图 3-4 所示。

表 3-2 DSA 检测 (治疗后第 1 次复查, 2023 年 12 月 11 日)

供者	类别	特异性	荧光中位值	抗原表位	结果判读
DSA	HLA I 类抗体			无	
	HLA II 类抗体	DQB1*03:01	8155	84QL	中阳
		DQB1*02:02	3838	84QL	弱阳
		DQB1*02:01	2429	84QL	弱阳

表 3-3 DSA 检测 (治疗后第 2 次复查, 2024 年 1 月 17 日)

供者	类别	特异性	荧光中位值	抗原表位	结果判读
DSA	HLA I 类抗体			无	
	HLA II 类抗体	DQB1*03:01	5014	84QL	中阳



图 3-1 DSA 变化趋势

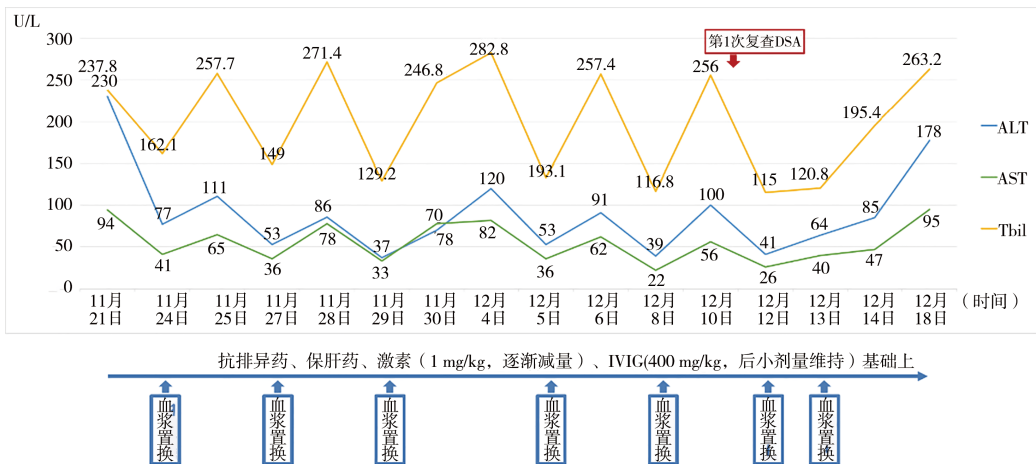


图 3-2 第一阶段治疗过程中肝功能主要指标变化情况

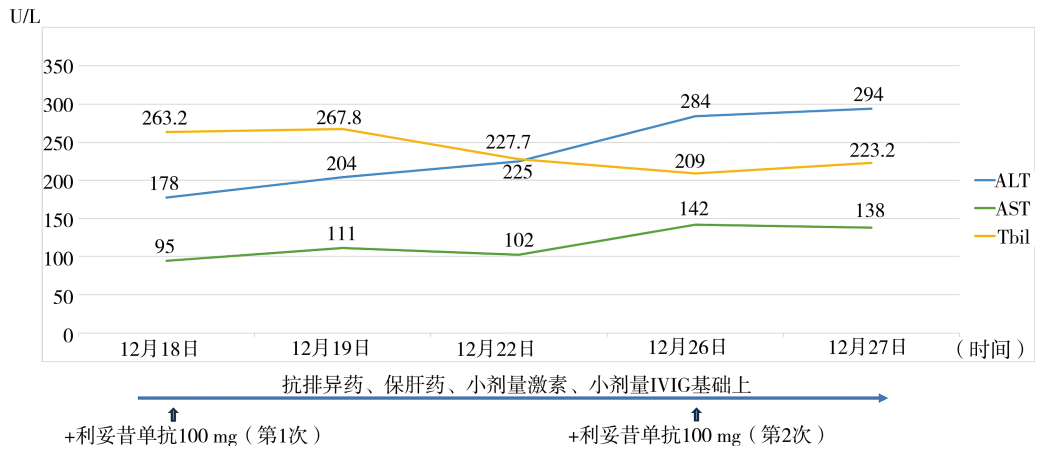


图 3-3 第二阶段治疗过程中肝功能主要指标变化情况

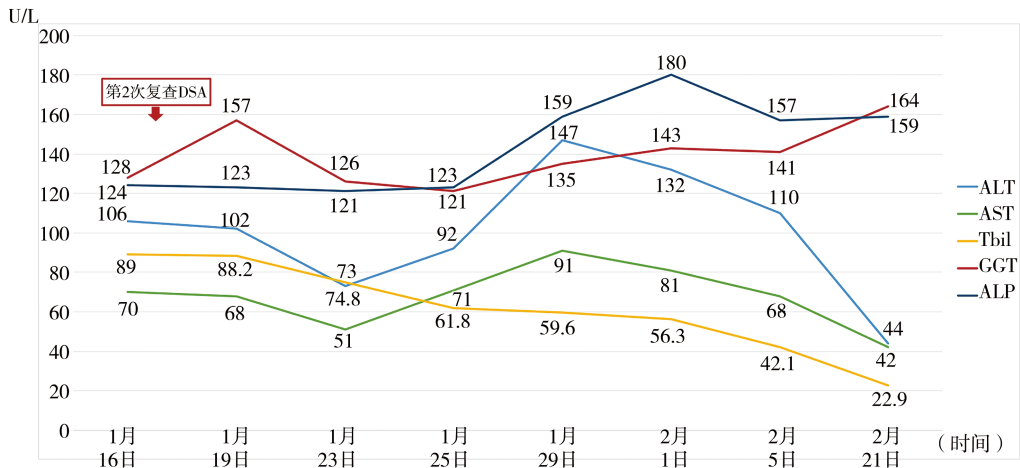


图 3-4 院外随访肝功能主要指标变化情况

其中，随访过程中患者出现流涕、鼻塞、咽痛不适，后咳嗽、气促症状加重，完善肺部 CT：双肺多发斑片及条絮状高密度影，部分呈磨玻璃样改变，考虑双肺炎症，肺孢子菌肺炎不排除。予支气管镜检查，肺泡灌洗液 NGS：耶氏肺孢子菌阳性（序列数 56，> 20）。耶氏肺孢子菌肺炎诊断明确，立即予磺胺类药物治。2 周后复查胸部 CT 提示肺部病变明显吸收好转，患者咳嗽、气促症状消失。后续电话随访至今（2025 年 3 月 4 日），患者肝功能主要指标如 ALT、AST、Tbil、Dbil、 γ -GT、ALP 均在正常范围，无不适主诉。

二、讨论

抗体介导的排异反应（antibody-mediated rejection, ABMR）是受体针对供肝产生了 DSA 进而引起的排异反应，是导致肝移植术后移植肝失功或二次肝移植的原因

之一。B 细胞活化及供者特异性抗体 IgG (DSA-IgG) 的生成是 ABMR 发生的最主要机制。组织学损伤是诊断和评估 ABMR 程度的重要依据之一。根据发病时间和组织学特征将 ABMR 分为超急性、急性和慢性。微静脉血栓和动脉炎是超急性 ABMR 的主要组织学表现；微血管炎 (microvascular injury, MVI) 是急性 ABMR 常见的组织学表现；门管区和 (或) 肝窦、中央静脉中度纤维化, 在排除其他病因后提示慢性 ABMR。ABMR 的诊断需要结合组织学表现、DSA 和 C4d 检测结果综合分析。本例患者肝组织中多个汇管区存在 MVI, 局灶肝窦内皮 C4d 线性阳性, 外周血 DSA 阳性, 符合急性抗体介导的排异反应组织学表现和诊断标准。

尽管 ABMR 发病率远低于细胞介导排异反应 (cell-mediated rejection, CMR), 约为 1.2%, 但随着肝移植手术的广泛开展、临床认识的深入及检测技术的普及, 其诊断率呈现上升趋势, 绝对病例数也随之增加。然而, 目前 ABMR 仍缺乏标准化的治疗方案, 且其长期预后尚不明确。常见治疗方法包括免疫抑制剂的强化、IVIg、PE、利妥昔单抗等, 2021 年一项综述汇总 2016 年以来发布的肝移植后 ABMR 相关临床病例报道, 提示经前述相应治疗后, 在观察期之内死亡或二次肝移植患者仍超过 50%, 亟须规范其治疗方案, 并探索新的治疗方法以改善患者预后。

IVIg 可中和患者体内 DSA, PE 可清除 DSA, 利妥昔单抗可抑制 DSA 产生。其中, 利妥昔单抗会选择性杀伤所有表达细胞膜表面抗原 CD20⁺ 的 B 细胞, 使用后 1 ~ 2 天可以清除 >90% 的外周血中的 CD20 阳性细胞, 结合维持免疫抑制剂的使用, 其 B 细胞抑制作用可以持续 1 ~ 3 年或更长。其通过杀伤循环中的 B 细胞, 减少 DSA 的产生, 从而降低 ABMR 的发生率并缓解病情。已有相关病例报道和小型系列研究表明, 利妥昔单抗在一些 ABMR 病例中进行应用, 部分显示出一定的疗效。但关于利妥昔单抗在肝移植后 ABMR 治疗中的对 DSA 水平降低、确切效果和安全性仍需进一步的大规模随机对照研究来验证。关于利妥昔单抗的使用剂量问题, 利妥昔单抗最早被引入移植临床时, 使用的剂量参照了其在治疗 B 细胞淋巴瘤时的剂量 (375 mg/m² 或更高), 理论上这个剂量对于绝大多数接受维持免疫抑制剂治疗的移植受者而言往往偏高, 容易引起感染等不良反应, 且相关研究中也表明大剂量利妥昔单抗在治疗 ABMR 过程中存在继发败血症的风险, 故对本例患者笔者选择了小剂量的利妥昔单抗 (100 mg/次) 治疗方案。尽管如此, 笔者也注意到本例患者在使用小剂量利妥昔单抗后仍出现了耶氏肺孢子菌肺炎, 经过及时给予磺胺类药物才得以好转。利妥昔单抗和血液净化联合使用时的次序问题: 血液净化, 如 PE、双重滤过血浆置换 (double filtration plasmapheresis, DFPP) 等可以清除血浆中可溶性成分和大分子物质, 包括利妥昔单抗药物。当两种治疗联合使用时, 建议血液净化治疗在前, 利妥昔单抗在后。且利妥昔单抗能杀伤 B 细胞, 进而抑制 DSA 的生成, 但不能清除体内已有的

DSA 存量。故本例患者治疗中选择血浆置换在前，利妥昔单抗治疗在后。

三、病理分析

肝穿刺活检组织所见 14 个汇管区间质均伴轻 - 中度单个核为主的混合性炎细胞（淋巴细胞、浆细胞等单个核细胞为主，并见少数嗜酸性及中性粒细胞），全部小叶间胆管不同程度损伤，轻者上皮变性（图 3-5A），重者结构破坏（图 3-5B），尚未见小胆管或小动脉消失，偶见门静脉内皮炎（图 3-5B）。小叶结构保留，重度胆汁淤积（图 3-5A）。肝细胞坏死性炎轻，亦未见显著中央静脉炎。综上，本例胆管炎尤著，可见于：①急性细胞性排异反应恢复期，胆管损伤较重，尚未修复（Banff 排异活动指数 = 2+3+1）；②以胆管为主要损伤靶点的急性细胞性排异反应初期；③胆管缺失型排异反应早期，需结合临床进一步确定。

此外，多个汇管区见 MVI（图 3-5C），局灶肝窦内皮 C4d 线性阳性（图 3-5D）（阳性比例 < 10%），组织学改变结合血清 DSA 阳性，可符合急性抗体介导的排异反应。

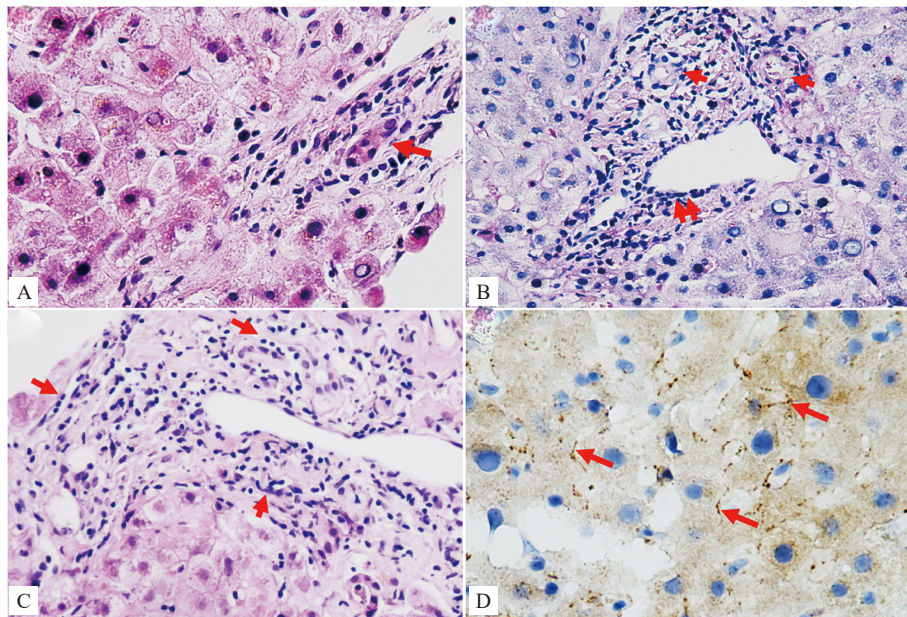


图 3-5 肝穿刺活检组织病理

A. 小叶间胆管上皮细胞嗜酸性变（箭），小叶内弥漫胆汁淤积：肝细胞呈羽毛样变性，易见毛细胆管胆栓（HE 染色，20×）。B. 汇管区间质轻度混合性炎细胞浸润，炎细胞主见于胆管及静脉周围，其中，小胆管结构破坏（箭），有的管腔内见滞留的胆汁，偶见静脉内皮炎（双箭）（D-PAS 染色，20×）。C. 多个微血管腔内见炎细胞数目增多（箭），符合微血管炎（MVI）（HE 染色，20×）。D. C4d 免疫组织化学染色，局灶肝窦内皮呈不连续的线性阳性表达模式（箭）（C4d，40×）

四、病例提示

肝移植术后 ABMR 较为罕见，但随着对其认识的深入和检测技术的普及，其诊断率呈上升趋势。ABMR 的确诊主要依赖血清 DSA 阳性和典型的病理学特征。其治疗尚无统一标准，IVIG+ 血液净化 + 利妥昔单抗的三联疗法是目前移植领域较为认可且临床易及的治疗方案，并在本例患者中取得了显著疗效。但此病例仅为个案，旨在为同行提供参考。未来仍需积累更多临床病例来进一步规范治疗方案，并探索新的治疗方法，从而改善患者预后。

(卢旺 李珊珊 邵晨)

参考文献

- [1] CHAN KM, LEE CS, WU TJ, et al. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2011, 91(5): e29-e30.
- [2] LEE BT, FIEL MI, SCHIANO TD. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinico-pathological perspective[J]. *Journal of hepatology*, 2021, 75(5): 1203-1216.
- [3] LEE M. Antibody-mediated rejection after liver transplant[J]. *Gastroenterology Clinics*, 2017, 46(2): 297-309.
- [4] SAKAMOTO S, AKAMATSU N, HASEGAWA K, et al. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study[J]. *Hepatology Research*, 2021, 51(9): 990-999.
- [5] 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]. *Pediatric Transplantation*, 2017, 21(1): e12791.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗指南 (2022 年版)[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2023, 30(3): 135-158.
- [7] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识 (2022 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 767-775.
- [8] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会, 中国医师协会器官移植医师分会移植病理学组, 中华医学会器官移植学分会移植病理学组, 中国抗癌协会肝癌专业委员会病理学组, 中华医学会病理学分会消化病理学组, 中华医学会病理学分会全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 肝移植常见并发症病理诊断指南 (2024 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(8): 1001-1021.