

·综述·

小肠移植的研究进展

李苗苗 综述 崔华雷 审校

极端情况下,人体至少需要 1 cm/kg 小肠提供营养,若小肠残余不足 50 cm 或带有完整回盲瓣的小肠不足 25 cm,将无法经肠道吸收足够的营养物质满足基本营养需求^[1]。小肠移植适应症如下^[2,3]:①短肠综合征引起的小肠功能衰竭;②肠蠕动失调症;③先天性肠表皮粘膜疾病;④血管性疾病、肠扭转、外伤等造成小肠坏死,施行广泛小肠切除而发生的短肠综合征、Gardner 综合征、放射性小肠炎、硬纤维病、Crohn 病、坏死性小肠结肠炎等^[4]。短肠综合征是单独小肠移植的最常见原因。本文就小肠移植的研究进展综述如下。

一、小肠移植的类型

小肠移植的类型有多种,根据移植的内容不同,可分为单独小肠移植、肝肠联合移植和包括小肠在内的腹腔多脏器移植;根据移植物的来源,可分为自体移植和异体移植;根据移植物的数量可分为全小肠移植和部分小肠移植(又称节段性小肠移植);根据移植物在腹腔内的位置,又可分为原位移植和异位移植。

二、小肠移植的手术方式

小肠移植的手术方法很多,目前多采用节段性小肠移植术式。

小肠移植长度的选择多根据受体的年龄、体型以及供体小肠的长度而定,同时考虑移植后免疫损伤带来的吸收表面功能下降,一般选取 100~200 cm 为宜。移植过长的肠会增加术后排斥反应并使肠功能恢复困难^[5]。目前多使用回肠移植,可更好地控制术后腹泻和水电解质平衡紊乱。

在原位移植中,受者的小肠被切除,移植物在原位取代切除的小肠,受者的存活取决于移植物的功能。

异位移植是受者小肠未切除,移植物靠在受者小肠一旁,实质上是一种辅助性小肠移植。根据移植近端(口端)和远端(离口端)的处理形式,异位移植

有 3 种类型^[6]:①Thiry-Uella 移植,即移植物两端均在腹壁造口,所移植的肠管为一独立肠段;②移植物远端与末端回肠或结肠吻合,近端造口;③移植物近端吻合,远端造口。Thiry-Uella 移植与受者肠道的连续性完全无关,后两种类型的异位移植属肠道部分连续。还有 R-Y 肠造口联合异位移植,即移植小肠远端吻合,近端造口,造口下方的肠管再与受者肠道近端吻合。

对于肠管的吻合目前多采用一期手术,直接以供肠恢复受者肠道的连贯性,末端造口作为观察窗,以便于进行黏膜组织活检、减压、内窥镜检查,监测排斥反应及自肠道灌注饮食等,待病情稳定,无急性排斥和移植物抗宿主病后,再行第二期手术关闭瘘口。

在小肠移植的手术中除了肠管的吻合外,还有血管的吻合。小肠移植首选门静脉回流,但供者小肠系膜血管较短和(或)受者存在严重腹腔粘连,可以依次使用肠系膜上静脉、脾静脉、下腔静脉等,临床实践证实下腔静脉回流途径患者未出现明显血氨升高和肝性脑病^[7],三袖套血管吻合是经典的血管吻合法^[8,9],即将供体的带肠系膜上动脉的腹主动脉段与受体的腹主动脉端侧吻合。供体的门静脉和受体的下腔静脉端侧吻合。与经典血管吻合法相比较,三袖套血管吻合法更安全、省时^[10]。

三、小肠的保存

(一)小肠保存方法

小肠黏膜对缺血的耐受性差,有效保存时间远远短于肝、肾等其他器官,黏膜缺血 30 min 即可出现结构损害。

保存小肠的方法目前主要有高压氧仓低温贮藏、持续性或间歇性血管灌注、搏动式或重力式血管灌注、常温或低温灌注等。为了提高小肠保存的成功率,可以在灌注液中加入药物、氧或携氧物如 Fluorocarbon、氧自由基抑制剂。

如 Lazaroid 是重要的抗氧化剂,能抑制脂质过氧化物生成,抑制小肠黏膜丙二醛(MDA)生成,减轻组织损伤,提高生存率,并能抑制中性粒细胞的

激活和浸润。络酮能抑制缺血损伤,一氧化氮供体抑制血小板聚集、中性粒细胞粘附、中和超氧阴离子和扩张血管,细胞粘附分子也可减轻器官再灌注损伤等。另外,有报道在灌注液和保存液中加入抗生素和激素都可减少受者内毒素吸收,防止内毒素血症和菌血症的发生,具体实践尚在探讨中。

(二) 小肠保存液

保存液是小肠保存的关键。目前临床上常用的保存液很多,主要有生理盐水、University Of Wisconsin(UW)液、乳酸林格(LR)液、Euro Collins(EC)液、高渗枸橼酸盐嘌呤(Hc-A)液等。一般以 4℃ UW 液应用最广。Salehi 等^[11]使用了一种改进的 UW 液,即在 UW 液中添加氨基酸缓冲液和碳水化合物基底物质,结果显示,该保存液使小肠在低温保存时也能产生足够的 ATP,显著提高细胞能量。

也有报道称将苯巴比妥与 UW 液联用可以提高人体小肠的保存质量及时间^[12]。近年来的研究也提出了许多改良的保存液,Tsujimura 等^[13]结合了传统的 2 种保存方法,将全氟碳(PFC)和一种新的富含氨基酸的苯巴比妥溶液联合使用,结果显示,该综合疗法显著提高了小肠的能量和黏膜功能,这个方法被认为可能对临床上实现小肠的保存具有重要意义。

为延长小肠保存时间,在保存液中可加入能抑制缺血造成损伤的辅助物质,如谷氨酰胺、ATP 及白细胞介素 -6^[14]等。ATP 在线粒体呼吸链中起电子传递作用,是细胞代谢和呼吸的激活剂。谷氨酰胺(Gln)是小肠黏膜细胞代谢的特殊营养物质,在保存液中加入 Gln 可为小肠黏膜上皮细胞提供能量,减轻小肠组织的损伤,并可促进小肠黏膜上皮细胞的增生。在动物实验中,UW 液中加入 Gln 能抑制大鼠小肠黏膜谷氨酰胺酶活性降低,减轻再灌注损伤^[15]。

四、术后排斥反应

(一) 急性排斥反应的诊断

尽管小肠移植目前已经逐渐成为普遍接受的治疗短肠综合征和其他类型肠道衰竭的重要手段,但仍有资料报道^[16],小肠移植排斥率高达 90% 以上。小肠移植急性排斥反应中,CD₄T 细胞和 CD₈T 细胞发挥着关键作用^[17]。

小肠移植后急性排斥反应多发生在术后 15 d 内。临床症状主要包括发热、恶心、呕吐、造口处黏膜出血、分泌物多、腹痛、腹胀。应通过肠造口定期对移植小肠进行观察,确诊取决于脱落细胞检查和黏膜活检^[20]。术后最初 6 周,每周需进行 2~3 次活

检,以后逐渐减少。其病理变化分 4 度:①多种细胞浸润,开始是单核细胞包括静止或有活性的淋巴细胞浸润;②隐窝损伤,表现为细胞质嗜碱性,胞核增大,染色加深,细胞高度降低,粘蛋白缺失,帕内特细胞受损;③隐窝凋亡小体增多;④绒毛和隐窝结构变形。

小肠移植后急性排斥反应的早期诊断和监测很重要。Wasserberg 等^[21]观察到,粘液素 2(MUC2)、粘液素 4(MUC4)以及细胞因子 INF、TNF- α 在排斥反应的早期表达增强,有助于小肠移植后急性排斥反应的早期诊断。在急性排斥反应时,小肠黏膜上皮细胞热休克蛋白 60(HSP60)表达明显增强,其水平与排斥反应的严重程度呈正相关^[22]。目前有学者提出用干燥血液斑点(dried blood spot, DBS)试验测定肌氨酸水平,以监测小肠移植后的急性排斥反应,方法简单,无创伤^[23]。

(二) 排斥反应的预防与控制

严重移植排斥反应使小肠移植在临床上的应用面临障碍。目前小肠移植术后多预防性使用免疫抑制剂,以防止发生排斥反应。一般用环孢素(CsA)或他克莫司(tacrolimus, FK506)与皮质激素、硫唑嘌呤、前列腺素联合用药。目前 FK506 仍是小肠移植后免疫抑制方案的主要药物。FK506 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,通过干扰 IL-2 基因转录而抑制 T 细胞活化,发挥免疫抑制作用。FK506 使小肠移植排斥反应降低,移植存活率提高。但由于小肠移植后急性排斥反应强烈,FK506 的使用剂量较其他器官移植大,大剂量长时间使用 FK506 可造成神经毒性、肝肾功能损伤、高血压以及糖代谢紊乱等不良反应^[23]。目前全球许多移植中心采用淋巴细胞抗体如兔抗胸腺细胞球蛋白(rATG)或用抗 IL-2R 单克隆抗体进行术前免疫诱导,可以减少术后 FK506 的剂量,且单独用药,而不同时使用激素。

也有报道于术中给予供者特异性输血(DST),对预防小肠移植急性排斥反应有效^[24]。其机制可能是 DST 刺激受者产生调节性 T 细胞(CD₄~CD₂₅ 细胞)^[25],诱导免疫耐受。

总之,随着免疫抑制剂的应用和早期诊断排斥反应水平的提高以及控制感染措施的不断完善,小肠移植呈现出较好的前景。小肠移植在手术技术上并不复杂,但急性排斥反应仍是小肠移植在临床广泛应用的主要障碍。随着对小肠免疫机制和免疫抑制药物的研究进展,排斥问题有望得到解决。研究的重点是用简易、无创性监测方法早期监测术后急

性排斥反应,近几年来调节性 T 细胞逐步成为小肠移植研究的热点,但还刚刚起步,有待更深入研究。

参 考 文 献

- 1 Nightingale JM Management of patients with a short bowel[J]. Nutrition, 1999, 15(7-8):633-637.
- 2 Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry[J]. Transplantation, 1999, 67: 1061-1064.
- 3 Goulet O, Revillon Y. Intestinal transplantation [J]. Indian Pediatrics, 2003, 70: 737-742.
- 4 夏穗生. 小肠移植的沿革与新进展[J]. 消化外科, 2002, 1: 307-310.
- 5 Inoue S, Tahara K, Sakuma Y, et al. Impact of graft length on surgical damage after intestinal transplantation in rats [J]. Transp Immunol, 2003, 11(2): 207-214.
- 6 李宁, 黎介寿. 小肠移植的外科技术问题[J]. 普外临床, 1990, 5(4): 236-239.
- 7 Bemey T, Kato T, Nishida S, et al. Portal versus systemic drainage of small bowel allografts: Comparative assessment of survival, function, rejection and bacterial translocation [J]. J Am Coll Surg, 2002, 195 (6): 804-813.
- 8 Monchik GJ, Russell PS. Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological considerations [J]. Surgery, 1971, 70(5): 693-698.
- 9 董光龙, 李开宗, 王为忠, 等. 双 cuff 双造口大鼠异位小肠移植模型的建立[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(2): 189-191.
- 10 孙家乾, 李国新, 黄祥成, 等. 三袖套法与经典血管吻合法在大鼠异位小肠移植中的应用比较 [J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(6): 670-672.
- 11 Salehi P, Spratlin J, Chong TF, et al. Beneficial effects of supplemental buffer and substrate on energy metabolism during small bowel storage [J]. Cryobiology, 2004, 48: 245-253.
- 12 De Roover A, De Leval L, Gilmaire J, et al. Luminal contact with University of Wisconsin solution improves human small bowel preservation [J]. Transplant Proc, 2004, 36: 273-275.
- 13 Tsujimura T, Salehi P, Walker J, Avila J, et al. Ameliorating small bowel injury using a cavity two-layer preservation method with perfluorocarbon and nutrient [J]. rich solution. Am J Transplant, 2004, 4: 1421-1428.
- 14 Kmizuka K, Nakan A, Nalesnik MA, et al. Exogenous IL-6 inhibits acute inflammatory responses and prevents ischemia/reperfusion injury after intestinal transplantation [J]. Am J Transplant, 2004, 4(4): 482-494.
- 15 杜婵, 刘敦贵, 等. 谷氨酰胺在小肠保存中作用的实验研究[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(1): 25-28.
- 16 Lagnas AN, Sudan KL, Kaufman S, et al. Intestinal transplantation: a single-center experience [J]. Transplant Proc, 2000, 32(6): 1228.
- 17 周慧江. 小肠移植的急性排斥反应的新发展 [J]. Surg Concepts Pract, 2006, 11(4): 328-360.
- 18 White FV, Reyes J, Jaffe R, et al. Pathology of intestinal transplantation in children [J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(6): 687-698.
- 19 He G, Hart J, Kim OS, et al. The role of CD4+ T cells and CD8+ T cells in intestinal allograft rejection: a comparison of monoclonal antibody-treated and knockout mice [J]. Transplantation, 1999, 67(1): 131-137.
- 20 Ohean M, Dindelegan G, Kurlberg O, et al. Intra-graft heat shock protein-60 expression after small bowel transplantation in the mouse [J]. Transplant Proc, 2004, 36(2): 350-352.
- 21 Yu HC, Tuteja S, Moon JI, et al. Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation [J]. Transplantation, 2005, 80(12): 1729-1733.
- 22 Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation [J]. Drugs, 2000, 59(2): 323-389.
- 23 Pirenne J, Kawai M, Kitade H, et al. "Prope" tolerance after intestinal transplantation in man [J]. Transplantation, 2004, 78(2 suppl): 411.
- 24 Bushell A, Karim M, Kingsley CI, et al. Pre-transplant blood transfusion without additional immunotherapy generates CD25+ and CD4+ regulatory T cells: a potential explanation for the blood-transfusion effect [J]. Transplantation, 2003, 76(3): 449-455.
- 25 Li Y, Li N, Li T. Intra-graft mRNA expression in small intestinal allograft rejection [J]. Zhonghua Yixue Za zhi, 1999, 79: 773-776.

· 消息 ·

关于出示论文获基金资助或成果证书的说明

凡投寄本刊的获省部级以上各种基金资助或科研立项的文稿, 请于投稿时附寄资助证明复印件; 凡在本刊发表的论文在获得科研成果奖后, 请及时将证书复印件寄至本刊编辑部。

作者: 李苗苗, 崔华雷
作者单位: 天津儿童医院微创外科, 300074
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY
年, 卷(期): 2008, 7(3)
被引用次数: 0次

参考文献(25条)

1. Monchik GJ; Russell PS [Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological considerations](#) 1971(05)
2. Bemey T; Kato T; Nishida S [Portal versus systemic drainage of small bowel allografts: Comparative assessment of survival, function, rejection and bacterial translocation](#) 2002(06)
3. 李宁; 黎介寿 [小肠移植的外科技术问题](#) 1990(04)
4. Inoue S; Tahara K; Sakuma Y [Impact of graft length on surgical damage after intestinal transplantation in rats](#) 2003(02)
5. 夏穗生 [小肠移植的沿革与新进展](#)[期刊论文]-[消化外科](#) 2002(5)
6. Goulet O; Revillon Y [Intestinal transplantation](#) 2003
7. Li Y; Li N; Li T [Intragraft mRNA expression in small intestinal allograft rejection](#) 1999
8. Bushnell A; Karim M; Kingsley CI [Pre-transplant blood transfusion without additional immunotherapy generates CD25+ and CD4+ regulatory T cells: a potential explanation for the blood-transfusion effect](#) 2003(03)
9. 董光龙; 李开宗; 王为忠 [双cuff双造口大鼠异位小肠移植模型的建立](#)[期刊论文]-[第四军医大学学报](#) 2003(02)
10. Lagnas AN; Sudan KL; Kaufman S [Intestinal transplantation: a single-center experience](#) 2000(06)
11. 杜娟; 刘敦贵 [谷氨酰胺在小肠保存中作用的实验研究](#)[期刊论文]-[肠外与肠内营养](#) 2004(01)
12. Kimizuka K; Nakano A; Nalesnik MA [Exogenous IL-6 inhibits acute inflammatory responses and prevents ischemia/reperfusion injury after intestinal transplantation](#) 2004(04)
13. Tsujimura T; Salehi P; Walker J; Avila J [Ameliorating small bowel injury using a cavity two-layer preservation method with perfluorocarbon and a nutrient-rich solution](#) 2004
14. Grant D [Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry](#) 1999(7)
15. Pirenne J; Kawai M; Kitade H ["Proper" tolerance after intestinal transplantation in man](#) 2004(22)
16. Plosker GL; Foster RH [Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation](#) 2000(02)
17. Yu HC; Tuteja S; Moon JI [Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation](#) 2005(12)
18. Ohean M; Dinelegan G; Kurlberg O [Intragraft heat shock protein-60 expression after small bowel transplantation in the mouse](#) 2004(02)
19. He G; Hart J; Kim OS [The role of CD8 T cells and CD4 T cells in intestinal allograft rejection: a comparison of monoclonal antibody-treated and knockout mice](#) 1999(01)
20. White FV; Reyes J; Jaffe R [Pathology of intestinal transplantation in children](#) 1995(06)

21. [周慧江 小肠移植的急性排斥反应的新发展](#)[期刊论文]-[Journal of Surgery Concepts & Practice](#) 2006(04)
22. [De Roover A;De Leval L;Gilmaire J Luminal contact with University of Wisconsin solution improves human small bowel preservation](#) 2004(2)
23. [Salehi P;Spratlin J;Chong TF Beneficial effects of supplemental buffer and substrate on energy metabolism during small bowel storage](#) 2004(3)
24. [孙家乾;李国新;黄祥成 三袖套法与经典血管吻合法在大鼠异位小肠移植中的应用比较](#)[期刊论文]-[第一军医大学学报](#) 2004(06)
25. [Nightingale JM Management of patients with a short bowel](#) 1999(7-8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200803019.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: ae7fc804-1648-4832-9852-9ed401036df6

下载时间: 2011年4月29日