

肝移植常见并发症病理诊断指南(2016 版)

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

我国于 2008 年制订的《肝移植术后常见病变的病理诊断与分级指南》^[1-2],对于规范我国肝移植病理诊断流程,提高肝移植病理诊断水平起到了积极的作用。随着肝移植临床及病理学领域不断取得新进展,脑死亡和心脏死亡器官捐献、活体肝移植(LDLT)和抗体介导的排斥反应(AMR)等新概念的提出和新技术的应用,对规范化病理诊断提出了新的要求。为此,我们于 2014 年 10 月,参照美国肝病学会临床指南委员会推荐的循证医学证据水平和证据类别评价标准(表 1)^[3],组织制订了《肝移植常见并发症病理诊断指南(2016 版)》(简称《2016 版指南》)。

表 1 推荐循证医学证据分级系统

证据水平	描述
A	证据来自多个临床随机对照试验或荟萃分析
B	证据来自单个临床随机对照试验或非随机研究
C	证据来自专家经验、病例研究或诊疗标准

证据类别	描述
I	有证据和(或)通常同意某种特定的诊断评价、诊疗过程或治疗方法可以获益、有用和有效
II	对诊断评价、诊疗过程或治疗方法的有用性或有效性的证据相互冲突或意见分歧
II a	证据或意见偏向于有用或有效
II b	证据或意见的有用性或有效性不完善
III	有证据或通常同意某种特定的诊断评价、诊疗过程或治疗方法无用或无效,在某些情况下可能有害

肝移植后并发症的病理类型复杂多样,有些并发症,如乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染、肿瘤、自身免疫性肝病、血管并发症和移植后淋巴细胞增生性疾病等在许多文献中已有阐述。因此,本指南中不再赘述。本指南编写的基本原则是:聚焦以病理特征作为主要诊断标准和以病理诊断作为主要治疗依据的常见并发症,细化重要并发症的病理诊断标准,以肝移植病理诊断的程序化和规范化作为切入点,引入新成果和新经验,为提高我国肝移植规范化病

理诊断水平提供指导性的意见和建议。

一、肝移植病理诊断基本规范

(一)多学科联合诊断

由于排斥反应等并发症的临床和实验室表现通常缺乏特异性,甚至溶血、骨骼疾病、肾功能不全、乳糜泄和糖尿病等肝外病变也可以导致肝移植术后肝功能指标异常^[4]。因此,病理医师在诊断前应详细了解血清学和影像学检查结果,与临床充分交换意见;而临床医师也应了解常见并发症的病理特点和组织学分级标准,以便正确理解病理诊断的实际意义及对治疗方案的影响。

(二)供肝活检

建议分别在供肝移植前修整时和供肝门静脉血流开放后(零时)取肝活检做基线病理检查,为评估供肝质量和移植后发生损伤的程度保留原始的病理学对照依据。有研究显示,供肝大胆管的管周腺体和血管丛损伤程度是预测移植后胆管狭窄的病理因素^[5]。

(三)肝穿刺组织满意度评估

一般认为,肝穿刺组织中含有≥10 个以上结构完整的门管区能较好满足病理诊断的需要(通常为 2 条长度≥1.5 cm 的组织)。为此,建议在病理报告中注明肝穿刺组织的满意度:

I 类(满意):含≥10 个门管区,能较好满足病理诊断的需要;II 类(基本满意):含 5~9 个门管区,能基本满足病理诊断的需要;III 类(不满意):门管区≤4 个,勉强评估会影响病理诊断的可靠性与准确性,应建议临床酌情再做肝穿刺活检。

(四)肝移植病理报告的时效性

为满足临床治疗的时效性,推荐建立快速肝穿刺组织石蜡包埋和制片方法,对于临床标注“加急”的标本,争取在送检当天或 1 个工作日内完成石蜡切片初步病理诊断报告^[6]。

(五)肝移植专用申请单和报告单

为适应肝移植专科病理诊断的特殊性,推荐使用本指南制订的肝移植病理检查申请单和报告单。临床医师应重点填写供肝的缺血时间、原发病、临床用药、影像学和生化检查等重要信息,这些信息对于保证病理诊断的准确性十分重

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2016. 08. 010

通信作者:丛文铭, 200433 上海,第二军医大学东方肝胆外科医院, Email: wmcong@smmu. edu. cn

要;病理医师应在报告中填报重要的病理学参数,并注意与前次送检肝穿刺组织的对比。

(六)移植病理医师的资质与培训

器官移植病理学是临床诊断病理学科中的一个亚专科。从事肝移植病理诊断的医师应具有普通病理和肝脏专科病理诊断的基础,并接受移植病理专业培训;器官移植学会应将移植病理医师的培训纳入到临床器官移植医师的整体培训规划中^[7]。

建议 1:从事肝移植病理诊断的医师应接受移植病理专业培训。为满足肝移植治疗时效性的需要,肝穿刺活检石蜡切片病理报告应尽可能在一个工作日内发出(B, I),推荐使用肝移植病理诊断专用申请单和报告单(B, I)。

二、供肝病理学评估

冰冻组织快速诊断是评估供肝质量的主要方法,但在冰冻条件下肝组织有时固定不佳,导致组织收缩和细胞清晰度降低,影响诊断的准确性,故应对送检组织及时进行良好固定。

(一)大泡性脂肪变性

发生大泡性脂肪变性的肝细胞对缺血再灌注损伤敏感,是导致供肝微循环和功能障碍以及诱发排斥反应的重要原因。建议从供肝的左叶和右叶分别取活检组织,以减少肝细胞脂肪变性分布偏差对诊断的影响。冰冻条件下肝细胞易产生冰晶,在 HE 染色片上与脂肪空泡、水样变性空泡及糖原空泡相似,需注意鉴别,必要时可做油红 O 或苏丹 III 染色辅助判断。

1. 脑死亡和心脏死亡供肝:(1)轻度:大泡性脂肪变性 <20%,以局灶性分布为主,使用安全;(2)中度:大泡性脂肪变性占 20%~30%,以带状分布为主,使用较安全,但心脏死亡供肝易发生缺血再灌注损伤和缺血性胆管炎^[8];(3)重度:大泡性脂肪变性 >30%,以小叶分布为主,是导致移植肝功能丧失的独立危险因素^[9-10]。有报道显示,若无重要危险因素存在,大泡性脂肪变性达 30%~60%的供肝也可以安全使用^[10]。

2. 活体供肝:(1)轻度:大泡性脂肪变性 ≤10%;(2)中度:大泡性脂肪变性占 10%~30%;(3)重度:大泡性脂肪变性 >30%,可显著增加肝移植植物衰竭的风险^[11]。

(二)小泡性脂肪变性

单纯小泡性脂肪变性一般不影响移植肝的功能,但若同时存在中至重度的小泡性与大泡性脂肪变性时,则可能会严重影响移植肝的功能和受者的预后,应慎重使用^[12]。

(三)其他

应报告肝细胞变性坏死、肝炎、肝纤维化和肝细胞胆汁淤积等病变情况。

建议 2:冰冻切片快速诊断评估供肝脂肪变性的组织学类型和严重程度时,应注意避免组织固定因素的影响,供肝最终能否被用于移植应由临床结合各种危险因素综合判定(A, I)。

三、缺血再灌注损伤(IRI)

(一)临床特点

IRI 包括供肝的热缺血、冷缺血以及再灌注等全过程引起的损伤,约 40%发生在术后 7 d 内,是诱发急性排斥反应(AR)、胆管并发症和导致移植物功能不良(IPF)和原发性无功能(PNF)的重要原因^[7]。受者常在移植后的数小时内出现血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)明显升高。此后,于术后 1 周内,ALT 和 AST 通常很快恢复正常,损伤严重时可导致 PNF,出现胆红素总量(TB)和 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)持续性升高。轻度 IRI 的组织学修复约需 10~15 d;中至重度 IRI 的肝损伤指标可能在术后 1 至数月恢复正常^[7]。

(二)组织学特点

主要表现为中央静脉周围肝细胞的水样变性/气球样变性/小泡性脂肪变性、毛细胆管胆汁淤积、肝细胞坏死和凋亡以及小胆管炎^[13],肝窦内中性粒细胞的数量和微循环障碍与 IRI 的严重程度有关。

(三)肝实质损伤分级标准

以下 3 种病变可单独或合并出现,以分级最重者作为评价标准。

1. 肝细胞变性:(1)轻度:累及面积 <30%;(2)中度:累及面积 30%~50%;(3)重度:累及面积 >50%。

2. 肝细胞胆汁淤积:分级标准同上。

3. 肝细胞坏死:主要累及中央静脉周围肝细胞。(1)轻度:肝细胞点状坏死及少量凋亡;(2)中度:肝细胞灶性坏死及较多凋亡;(3)重度:肝细胞融合性/带状坏死。

(四)鉴别诊断

需与 AMR、急性排斥反应、药物性肝损伤、胆管并发症相鉴别。

建议 3:IRI 与排斥反应等肝移植后早期并发症的临床表现相似,但治疗原则相左。因此,病理诊断时应特别注重结合临床,并注意把握组织学特征进行鉴别诊断(B, I)。

四、抗体介导的排斥反应

(一)临床特点

肝移植后急性 AMR 的发生率约为 0.3%~2%,多发生于术后数天至数周之内,多见于 ABO 血型不相容间移植和受者血清中供者特异性抗体(DSA)阳性(平均荧光强度 ≥ 10 000)者,而严重的急性 AMR 多见于存在高滴度 DSA 的受者。此外,由于肝移植后免疫微环境的改变,8%~39%的受者还可能出现新生 DSA,由此也会增加发生 AMR 的风险。AMR 损伤的主要靶点为血管内皮细胞(包括动脉、静脉及肝窦)^[14]。AMR 的早期经有效治疗后,血清 DSA 滴度降低,肝功能逐步恢复,肝组织内 C4d 染色减弱或消失,组织学损伤程度减轻,但 AMR 的晚期有转为慢性排斥反应(CR)的风险^[15]。AMR 的最终诊断需结合血清 DSA 检测、组织病理学和 C4d 免疫组化结果加以综合判定。

(二)组织学特点

1. 急性 AMR 的组织学特点: (1) 门静脉分支血管内皮细胞肥大, 血管扩张; (2) 嗜酸粒细胞性中央静脉炎; (3) 门管区嗜酸粒细胞增多; (4) 门管区淋巴细胞浸润; (5) 淋巴细胞性静脉炎, (4)、(5) 项与 AMR 负相关^[16-17]。此外, 肝窦中性粒细胞浸润, 胆管周围血管丛/门管区毛细血管炎(血管腔内出现单核细胞和嗜酸粒细胞), 由嗜酸粒细胞、巨噬细胞和中性粒细胞介导的静脉内皮炎, 小胆管反应性增生, 肝细胞点状坏死, 小叶中央肝细胞水样变性和胆汁淤积, 胆管壁坏死及胆管周围血管丛小动脉消失等表现, 也都可见于急性 AMR^[18], 而门管区急性排斥反应“三联征”(门管区淋巴细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞等混合炎症细胞浸润, 胆管上皮炎性损伤和静脉内皮炎) 不典型。

2. 慢性 AMR 的组织学特点: 表现为门管区非炎症性纤维化、轻度活动性界面炎和小叶炎、胆管狭窄、窦周纤维化、门管区胶原化、静脉分支管腔闭塞和结节再生性增生等^[19-20]。

(三) 诊断标准

(1) 确诊: 满足以下①~③项; (2) 高度可疑: 满足以下①~③项中的任意两项, 合并④和⑤中任意一项; (3) 可疑: 满足以下①~③中任意一项, 合并④和⑤^[21]。①血清 DSA 阳性; ②肝组织内 C4d 阳性(判定标准见下“C4d 免疫组化染色”); ③出现微血管损伤和微血管炎等组织学表现; ④出现 AR 或 CR 病理表现; ⑤排除造成肝损伤的其他原因。

(四) C4d 免疫组化染色

1. 检测方法: 石蜡切片组织进行 C4d 免疫组化染色较为方便, 应使用多克隆抗体, 而冰冻切片免疫荧光染色的敏感性和特异性更高。此外, 还应注意 C4d 阴性 AMR 的存在。

2. 染色阳性标准: 肝组织内小血管内皮细胞阳性着色, 包括肝窦内皮细胞及门管区间质毛细血管/小静脉内皮细胞染色, 病变严重时胆管上皮也可以出现阳性^[15]。

3. 染色阳性强度: (1) 0 分: 小血管无染色; (2) 1 分(轻微): 小血管染色占比 < 10%; (3) 2 分(灶性): 小血管染色占比为 10% ~ 50%; (4) 3 分(弥漫): 小血管染色占比 > 50%^[23]。

4. 阳性诊断标准: 阳性染色强度 = 3 分, 且满足以下 3 项中的任意 2 项: ① ≥ 4 个门管区血管内皮细胞着色; ②肝窦内皮细胞线性着色; ③ ≥ 2 个中央静脉血管内皮细胞着色^[22]。

(五) 鉴别诊断

需与 IRI、AR、HBV 肝炎和 HCV 肝炎等相鉴别。需要注意的是, HBV 和 HCV 肝炎复发等病变也可以出现 C4d 沉积, 需注意结合血清学检测鉴别诊断。

建议 4: 对肝移植后血清 DSA 阳性、疑为 AMR 或无明确病因的早期肝功能异常受者, 及时行肝穿刺活检和 C4d 染色有助于 AMR 的早期发现和早期治疗(B, I)。

五、急性排斥反应

(一) 临床特点

发生率为 30% ~ 70%, 多发生在肝移植后 30 d 内, 尤以 5 ~ 15 d 多见^[7]。病程早期或组织损伤轻微的受者常不出现明显的临床表现, 病程后期或重度损伤时, 受者出现发热、移植肝体积增大和压痛、胆汁量少且色淡; TB、ALT、AST、 γ -GT 和碱性磷酸酶(ALP) 等肝损伤指标显著升高或反复波动, 外周血中性粒细胞和嗜酸粒细胞增多也较为常见。但上述临床和实验室表现多缺乏敏感性和特异性。

(二) 组织学特点

1. 门管区型 AR(PB-AR): 是肝移植后最常见的 AR 类型, 80% ~ 90% 发生在肝移植后 5 ~ 30 d (中位数为 8 d), 由 T 淋巴细胞介导, 作用靶点是血管内皮细胞和胆管上皮细胞。经典的 PB-AR 具有门管区“三联征”, 国际 Banff 评分系统将门管区“三联征”按排斥反应活动指数(RAI) 各计 3 分, 总分为 9 分^[7, 23]: 1 ~ 2 分为无 AR; 3 分为交界性/不确定性 AR; 4 ~ 5 分为轻度 AR; 6 ~ 7 分为中度 AR; 8 ~ 9 分为重度 AR。

2. 中央静脉周围炎型 AR(CP-AR): 其发生与抗体及 T 淋巴细胞介导的排斥反应均可能有关。CP-AR 是一组病变的总称, 包括中央静脉内皮炎、中央静脉周围肝细胞坏死/脱落、单核细胞浸润、周围肝窦充血和出血等病理改变组成, 易导致肝腺泡 III 区桥接坏死和纤维化^[24]。就诊断 CP-AR 而言, 肝穿刺组织内中央静脉的数量 > 6 个可满足诊断需要, ≤ 3 个则影响诊断的准确性。Banff 分级系统主要是针对经典的 PB-AR, 因而需要对 CP-AR 进行组织学分级^[7]。

I 级(轻度): 病变累及 < 50% 的中央静脉, 局限于腺泡 III 区范围。

II 级(轻度): 病变累及 > 50% 的中央静脉, 局限于腺泡 III 区范围。

III 级(中度): 病变累及 > 50% 的中央静脉, 扩展到腺泡 II 区范围。

IV 级(重度): 病变累及 > 50% 的中央静脉, 超过腺泡 II 区范围。

肝移植术后早期出现 CP-AR + PB-AR 者发生移植肝功能丧失和中央静脉周围炎(CP) 的概率可能增加。CP-AR 通常具有顽固性、耐药性和治疗后易复发等特点, 可能会增加抗排斥反应治疗的难度。II 级以下的 CP-AR 有自发缓解的可能, 若与 PB-AR 合并出现时, 提示排斥反应加重。对顽固性 CP-AR, 建议在抗排斥反应治疗后进行病理学复查, 在客观判断抗排斥反应效果的基础上调整治疗方案^[24]。

3. 迟发型 AR(LAR): 是指肝移植术后 ≥ 6 个月发生的 AR, 发生率为 7% ~ 40%, 免疫抑制剂水平不足可能是诱发因素之一^[25]。LAR 除可有门管区“三联征”表现外, 有时也表现为孤立性 CP-AR, 门管区炎症以淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞为主, 可出现界面炎和小叶炎, 但静脉内皮炎和胆管炎较轻。相比于经典的 PB-AR, LAR 更易转为 CP 和导致移植物功能丧失^[26]。

(三) 鉴别诊断

需与 AMR、IRI、自身免疫性肝炎(AIH)、病毒性肝炎、CP、胆管/血管并发症以及药物性肝损伤等相鉴别。

建议 5: 病理诊断 AR 时应报告 AR 的病理类型特点, 并进行规范的 RAI 组织学评分(A, I); 孤立性 CP 还可见于 IRI、AIH、病毒性肝炎及药物性肝损伤等病变, 需注意鉴别诊断(B, I)。

六、慢性排斥反应

(一) 临床特点

CR 是一种形态学概念, 并非依据时间划分, 可发生在肝移植后任何阶段, 但多发生在肝移植 1 年以后, 5 年发生率为 3%~5%^[7]。CR 的主要危险因素包括: (1) 增强免疫抑制治疗不能缓解或仍持续存在 AR; (2) 多次 AR 发作史; (3) 长期存在亚临床 AR。实验室检查通常血清 TB、 γ -GT 和 ALP 升高。

(二) 组织学特点

以小胆管退行性变(胆管萎缩、核固缩、胞浆空泡化和基底膜缺失)、数量减少或消失, 以及大、中动脉闭塞性动脉病变等为基本特点, 部分病例可出现门管区小动脉数量减少, 病程后期可出现小叶中央纤维化。小胆管增生是 CR 出现逆转或鉴别诊断的重要依据。胆管上皮细胞的周期调控蛋白 p21WAF1/Cip1 抗体免疫组化染色阳性有助于 CR 的早期诊断。可采用 Banff 系统的 RAI 分级标准评估 CR 程度, 即根据胆管损伤或缺失、肝纤维化和动脉病变, 分别计 3 分, 总分为 9 分, 其中 1~4 分为早期 CR, 对抗排斥反应治疗仍可能有应答; 5~9 分为晚期 CR, 对抗排斥反应治疗的反应有限, 常需要再次肝移植^[7]。

(三) 小胆管缺失的判定

CR 的病理诊断中应注明有小叶间胆管减少和退行性变的门管区占全部门管区的比例, 通常应做细胞角蛋白(CK7/CK19)免疫组化染色加以确认, 经过 ≥ 2 次肝穿刺检查证实 $>50\%$ 的门管区小胆管缺失时可诊断 CR, 但在肝穿刺组织门管区数量不足时需谨慎诊断^[7]。

(四) 鉴别诊断

需与胆管并发症、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)等相鉴别。

建议 6: 病理诊断 CR 时应进行 Banff 病理分期和 RAI 评分; 动态肝穿刺活检观察到进行性小叶间胆管退变和数量减少是诊断 CR 的重要组织学依据(A, I)。

七、胆管并发症

(一) 临床特点

发生率为 5%~25%, 包括吻合性狭窄和非吻合性狭窄(NAS)两大类, 前者指胆管吻合口发生的机械性阻塞或狭窄。NAS 的发生率为 5%~15%, 多发生于术后 5~8 个月, 为肝动脉血栓或狭窄等多种因素造成胆管周围血管丛受损, 导致胆管供血不足而引起肝内胆管的区段性或弥漫性狭窄和坏死, 又称为缺血性胆管炎或缺血性胆管病变^[13]。有研

究显示, 肝移植后 1 年内发生的 NAS 主要与 IRI 有关, 而在 1 年后发生的 NAS 则与免疫介导机制有关^[27], 如 AR/CR 发作、巨细胞病毒感染及 AIH 受者等因素^[28]。

(二) 组织学特点

胆管阻塞/狭窄的主要组织学表现是门管区水肿及小胆管增生, 伴中性粒细胞为主的炎症细胞浸润, 常有小胆管扩张并含胆栓、小叶中央肝细胞及毛细胆管胆汁淤积、中央静脉周围肝细胞水样/气球样变性, 小叶间胆管腔及胆管壁内出现中性粒细胞。发生缺血性胆道病时, 门管区少量以中性粒细胞和嗜酸粒细胞为主的炎症细胞浸润, 小叶间胆管退行性变(包括胆管萎缩、上皮细胞凋亡、核固缩和基底膜缺失等), 随着病变进展, 可出现胆管数量减少, 较大胆管黏膜上皮脱落、管壁坏死及胶原变性, 胆管周围血管丛从小动脉坏死或消失^[13]。胆管并发症后期可出现桥接纤维化^[27-28]。

(三) 鉴别诊断

需与 AR、CR、药物性肝损伤和 PSC 等相鉴别。

建议 7: 胆道造影及影像学检查是诊断胆管并发症的主要依据。当临床难以将胆管并发症与其他并发症相区别时, 病理学检查具有一定的辅助诊断意义, 特别是在与排斥反应等并发症的鉴别诊断中具有重要价值(A, I)。

八、药物性肝损伤(DILI)

(一) 临床特点

国外报道肝移植后免疫抑制背景下 DILI 的发生率为 2%, 发生时间中位数为术后 60 d(15~965 d)^[29]; 国内报道发生率为 12.5%, 44% 的病例发生在术后 30 d(5~1 643 d), 其中 68.1% 由抗生素、抗真菌药物和抗病毒药物所致, 31.9% 由抗肿瘤药物和免疫抑制剂等药物所致^[30]。肝移植后通常需要较长时间使用免疫抑制剂和非免疫抑制剂等药物, 这些药物间的相互作用也使得判断 DILI 的发生模式更为复杂, 而免疫抑制剂的治疗浓度与中毒浓度之间差别并不大, 一些无临床症状的 DILI 仅在程序性肝穿刺检查时得以发现。

目前临床上以无症状受者出现血清 ALT >3 倍正常值上限($3 \times \text{ULN}$)和 ALP $>2 \times \text{ULN}$ 作为诊断 DILI 的主要实验室指标^[31], 当难以与其他并发症引起的肝功能异常相区别时, 常需要借助肝穿刺活检进行鉴别。病理学检查作为一种排除性诊断, 可参考以下辅助诊断条件: (1) 临床存在可能引起 DILI 的用药史; (2) 出现 DILI 的肝功能损伤指标; (3) 免疫抑制剂的血药浓度过高或波动较大; (4) 出现以肝细胞变性和毛细胆管胆栓为主的形态学改变; (5) 排除其他引起移植肝功能异常的并发症; (6) 停用可疑药物后, 临床症状改善、肝损伤指标下降或转为正常, 肝组织学损伤减轻或消失。

(二) 组织学特点

引发 DILI 的药物类型与组织学损伤类型之间缺乏关联性, 80% 的 DILI 为轻至中度损伤, 作用靶点以肝实质细胞为主, 也可累及胆管细胞和血管内皮细胞, 共性表现为肝腺泡 III 区肝细胞水样/气球样变性、脂肪变性和毛细胆管胆汁淤

积,肝细胞凋亡及核分裂易见,门管区和肝窦出现中性粒细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞混合性炎症细胞浸润,严重者出现肝腺泡Ⅲ区为主的融合坏死及桥接坏死;病程迁延者可出现肝细胞大泡性脂变、门管区炎性纤维组织和小胆管增生及肉芽肿病变等。发生血管内皮细胞损伤时还可导致肝静脉阻塞症和肝紫癜症等^[29-31]。

有报道显示,不同免疫抑制剂引起的 DILI 有一定差异,如:(1)环孢素 A(CsA):肝细胞气球样变、胆汁淤积和点状坏死;(2)他克莫司,中央静脉周围肝细胞缺失,肝窦扩张淤血,肝细胞胆汁淤积和灶性坏死,可出现结节性增生改变;(3)肾上腺糖皮质激素:肝细胞气球样变或脂肪变性,大剂量使用可能诱发移植后淋巴组织增生病;(4)西罗莫司:门管区少量单核细胞和嗜酸粒细胞浸润、轻度界板炎和肝窦淤血;(5)硫唑嘌呤:轻度肝细胞胆汁淤积和肝窦扩张淤血,或呈紫癜样改变,严重者出现小叶中央性肝细胞坏死、中央静脉纤维化、胆汁淤积性肝炎以及胆管上皮损伤,长期用药可能出现局灶性结节性增生^[7,29-31]。

(三)组织学分级

着重观察肝细胞水样变性、脂肪变性、坏死和胆汁淤积的范围和程度。(1)轻度:累及面积<30%,肝细胞点状坏死;(2)中度:累及面积 30%~50%,肝细胞融合性坏死;(3)重度:累及面积>50%,肝细胞片状坏死。

(四)鉴别诊断

需与 IRI、AR、CR、AIH、HBV/HCV 肝炎、感染和胆管并发症等相鉴别。

建议 8:肝移植受者始终存在 DILI 风险,对于无明确病因出现肝损伤指标显著升高者应怀疑 DILI 可能(A, I)。但 DILI 的组织学表现缺乏诊断特异性,最终病理诊断应建立在鉴别诊断的基础之上(B, I)。

九、新发自身免疫性肝炎(dn-AIH)

(一)临床特点

是指患者因非 AIH 原因接受肝移植治疗,移植后发生了典型的 AIH,出现高丙种球蛋白血症及相应自身抗体升高。儿童和成人发生率分别为 5%~10%和 1%~2%,可发生于术后任何时期,是导致肝移植后晚期(>1 年)移植肝功能丧失的原因之一。肝移植后 HCV 复发、多次 AR 发作史以及免疫抑制剂水平低等是诱发因素。患者对标准的 AIH 治疗方案有效,而对抗排斥反应治疗无效^[32]。Banff 工作组曾提出 dn-AIH 最低诊断标准:(1)存在慢性肝炎的组织学表现;(2)抗核抗体滴度增高($\geq 1:160$);(3)高 γ 球蛋白血症;(4)除外其他引起肝功能异常的原因。

(二)组织学特点

呈典型 AIH 慢性肝炎表现,包括门管区淋巴浆细胞浸润并穿入邻近肝实质,形成界面炎和桥接纤维化,肝细胞玫瑰花环形成以及伴浆细胞浸润的小叶中央肝细胞坏死等,严重者可出现桥接/融合坏死;发生孤立性 CP 及腺泡Ⅲ区和(或)门管区纤维化者预后不良。

当 dn-AIH 富含浆细胞($\geq 30\%$)时也称为浆细胞性肝炎(PCH),IgG4 免疫组化染色阳性浆细胞占 25%以上的 PCH,其炎症活动度和纤维化程度会加重,但对加强免疫抑制治疗的反应较好^[33]。小叶中央坏死性炎的活动度及小叶中央浆细胞的比例达到 30%~50%时,对诊断 dn-AIH 的特异性和敏感性较高^[34]。当组织学检查显示门管区浆细胞增多时,应提示临床做自身抗体检测。目前 Banff 工作组将 dn-AIH 和浆细胞性肝炎都归于富浆细胞性排斥反应^[20]。

(三)鉴别诊断

需与 AR、CR、特发性移植后肝炎(IPTH)、胆管并发症、药物引起的自身免疫性肝炎及 HCV 肝炎伴自身免疫现象等相鉴别。

建议 9:当肝移植后无明确病因的肝功能异常患者出现慢性肝炎的组织学表现时,应考虑到 dn-AIH 的可能,必要时行 CD38 和 CD138 免疫组化染色明确浆细胞成分,结合实验室检查结果,按照 AIH 诊断标准进行评估和诊断(B, I)。

十、特发性移植后肝炎

(一)临床特点

是指肝移植受者在无明确病毒感染或 AIH 等情况下出现了慢性肝炎的病理改变,可伴有肝脏功能轻度异常。IPTH 多在肝移植后 5 年和 10 年进行的程序性肝穿刺检查时发现,术后 10 年发生率为 65%,成年人为 10%~30%,儿童为 22%~64%,24%~73%的患者出现血清低滴度的抗核抗体及抗平滑肌抗体^[35],多次发生 AR 或 LAR 者发生 IPTH 的概率可增加 2.8 倍。有研究认为 IPTH 可能是由免疫介导性损伤所致,与免疫抑制剂不足有关。IPTH 具有类固醇依赖性,预后较差,随访 10 年的肝穿刺检查病例中,50%可出现桥接纤维化或肝硬化,并与 CR 的发生相关;早期发现和增强免疫抑制治疗有可能使病变逆转^[36]。

(二)组织学特点

IPTH 主要表现为门管区界面炎伴单核细胞浸润,可累及门管区周围肝实质,门管区因小胆管增生和不规则界面炎而扩大,还可出现不同程度的小叶炎、肝细胞脱失和凋亡以及 CP 等表现,静脉周围可出现单核细胞浸润,但无明显静脉内皮炎和胆管炎;应对肝纤维化程度进行组织学分级^[36]。

(三)鉴别诊断

需与各类病毒性肝炎(HBV、巨细胞病毒、EB 病毒等)、AIH 和 PSC 复发、LAR 和 CR 等相鉴别。

建议 10:IPTH 的正确诊断对临床制订治疗方案和评估预后十分重要,但作为一种排除性诊断,需要注意与排斥反应、病毒性感染和胆管并发症等鉴别(B, II A)。

十一、附录

肝移植病理检查申请单与报告单模板(请到本刊网站下载,下载网址: <http://zhqgyzzz.yiigle.com/photo/908458.jhtml>)。

指南编写专家委员会

学术顾问:吴孟超,第二军医大学东方肝胆外科医院;郑

树森,浙江大学医学院附属第一医院;王学浩,南京医科大学第一附属医院;陈孝平,华中科技大学同济医学院附属同济医院;刘永锋,中国医科大学附属第一医院

执笔:丛文铭,第二军医大学东方肝胆外科医院;王政禄,天津市第一中心医院;赵景民,解放军第三〇二医院;刘纪民,浙江大学医学院附属第一医院

编写组成员(按姓氏拼音排序):步宏,四川大学华西医院;陈杰,北京协和医院;陈骏,南京大学医学院附属鼓楼医院;程颖,中国医科大学附属第一医院;丛文铭,第二军医大学东方肝胆外科医院;董辉,第二军医大学东方肝胆外科医院;冯晓文,浙江大学医学院附属第一医院;傅志仁,第二军医大学长征医院;高润霖,上海交通大学医学院附属仁济医院;郭晖,华中科技大学同济医学院附属同济医院;何晓顺,中山大学附属第一医院;纪元,复旦大学附属中山医院;李弘,中国医科大学附属第一医院;李强,天津医科大学附属肿瘤医院;李增山,第四军医大学西京医院;刘纪民,浙江大学

医学院附属第一医院;鲁昌立,四川大学华西医院;罗莉,武装警察部队总医院;吕福东,首都医科大学附属北京佑安医院;任正刚,复旦大学附属中山医院;邵春奎,中山大学附属第三医院;盛霞,第二军医大学东方肝胆外科医院;石炳毅,解放军第三〇九医院;石怀银,解放军总医院;石毓君,四川大学华西医院;王丰,郑州大学第一附属医院;王慧萍,浙江大学医学院附属第一医院;王政禄,天津市第一中心医院;巫林伟,中山大学附属第一医院;夏春燕,第二军医大学长征医院;夏强,上海交通大学医学院附属仁济医院;徐晓,浙江大学医学院附属第一医院;薛玲,中山大学附属第一医院;晏伟,第四军医大学西京医院;闫晓初,第三军医大学西南医院;于文娟,天津市第一中心医院;张海斌,第二军医大学东方肝胆外科医院;张丽华,东南大学附属中大医院;张水军,郑州大学第一附属医院;赵景民,解放军第三〇二医院;郑虹,天津市第一中心医院;郑智勇,南京军区福州总医院;周俭,复旦大学附属中山医院;周炜洵,北京协和医院

XXX 医院

一、肝移植病理检查申请单

送检医院: 本院[] 外院:		病理号: ..	
姓名:	性别:	年龄:	送检日期: 年 月 日
科室:	床号:	住院号:	收到日期: 年 月 日
临床诊断:		送检医师: *	
一、病史摘要			
受者: 发病时间: ; 临床诊断: ..			
供者: 年龄: 岁; 性别: 男[] 女[]; 临床诊断: ..			
类型: DBD[]; DCD[]; DBCD[]; LDLT[]; 其他情况:			
二、手术情况			
移植时间: 年 月 日; 移植类型: 原位[] 背驮[]; 其他: ..			
供肝: 保存液类型: ; 热缺血时间: ; 冷缺血时间: ; 无肝期时间: ;			
胆道热缺血时间: ; ABO 血型配型: [型]→[]型; HLA 配型: *			
三、再次肝穿刺(移植)病史			
前次肝穿刺(移植)时间: 年 月 日; 前次肝穿刺(移植)病理号: ..			
前次肝穿刺(移植)病理诊断: ..			
四、影像学检查时间: 年 月 日; 检查方法: ..			
胆管情况: ; 肝脏情况: ..			
肝血管及肝血流情况: ; 其他病变: *			
五、实验室检查时间: 年 月 日			
ALT: U/L; AST: U/L; γ -GT: U/L; ALP: U/L; T-Bil: μ mol/L; ..			
D-Bil: μ mol/L; HBV/HCV: ; CMV: ; EBV: ; 其他: ..			
六、用药剂量及血药浓度			
FK506 剂量: ; ng/mL; CsA 剂量: ; ng/mL; 皮质激素剂量: mg;			
RAPA 剂量: ; ng/mL; MMF 剂量: g; 抗病毒药物: ..			
其他用药: ..			
七、送检标本情况			
供肝修整: 块, $\times \times \times$ cm; 零时活检: 块, $\times \times \times$ cm; ..			
肝穿刺组织: 条; 长度: cm; 肝肿瘤: 部位: ; 直径: ; ..			
数量: 个; 肝外病灶部位: 病肝情况: ..			

二、肝移植病理检查报告单

一、肝穿刺组织满意度： 门管区数量：[] 个；满意：[]；基本满意：[]；不能满意：[]。 (满意：含≥10个门管区；基本满意：含5~9个门管区；不满意：含≤4个门管区)。 中央静脉数量：[] 个；满意：[]；基本满意：[]；不能满意：[]。 (满意：含≥6个中央静脉；基本满意：含4~5个中央静脉；不满意：含≤3个中央静脉)。	
二、显微镜检查：	
(一) 门管区病变： 1. 炎症细胞：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， (淋巴细胞 []、中性粒细胞 []、嗜酸性 细胞 []、浆细胞 []、其他：)。 2. 纤维化：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 3. 水肿：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 4. 界面炎：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， (二) 胆管病变： 5. 胆管炎：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 6. 胆管增生：无 [] 有 []， 7. 胆管胆栓：无 [] 有 []， 8. 胆管退行性变：无 [] 有 []， 9. 胆管缺失：无 [] 有 [] (占全部门管区 %) (三) 血管病变： 10. 静脉内皮炎：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []，	(门静脉 []，中央静脉 []，肝窦 [])。 11. 中央静脉周围炎：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 12. 小动脉减少：无 [] 有 []， 13. 小动脉内膜增厚/泡沫细胞沉积：有 [] 无 []， (四) 肝细胞病变： 14. 气球样变：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 15. 脂肪变性：大泡性：[%]；小泡性：[%]， 16. 胆汁淤积：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 17. 坏死：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， (五) 其他： 18. 肝小叶纤维化：无 [] 轻 [] 中 [] 重 []， 19. 与前次肝穿比较：改善 [] 相似 [] 加重 []， 20. 特殊染色： 21. 免疫组化： 22. 其他检查：
三、Banff 排斥反应活动指数(RAI)评分：RAI = /9。 门管区炎症：(0~3)[]；静脉内皮炎：(0~3)[]；胆管炎症/损伤：(0~3)[]。	
四、病理诊断： (肝移植术后 天，第 次肝穿刺)：	
病理医师： 报告日期： 年 月 日	

中国《肝移植病理诊断指南(2016版)》推荐。

参 考 文 献

[1] 全国肝胆及移植病理协作组. 肝移植术后常见病变的病理诊断与分级指南(I)[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(1):49-51.

[2] 全国肝胆及移植病理协作组. 肝移植术后常见病变的病理诊断与分级指南(II)[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(10):626-628. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.10.013.

[3] Koh C, Zhao X, Samala N, et al. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations[J]. Hepatology, 2013, 58(6):2142-2152. DOI: 10.1002/hep.26578.

[4] 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(1):3-26. DOI: 10.1002/lt.23566.

[5] op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures[J]. J Hepatol, 2014, 60(6):1172-1179. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.010.

[6] 顾怡瑾, 冼志红, 俞花, 等. 肝移植穿刺活检组织快速石蜡制片[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(6):761-762. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7399.2010.06.034.

- [7] 丛文铭. 肝脏移植临床病理学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011.
- [8] Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(7):874-884. DOI: 10.1002/lt.22085.
- [9] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(5):861-869. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318272dea2.
- [10] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements[J]. *Transplantation*, 2014, 97(3):258-264. DOI: 10.1097/01.TP.0000437178.48174.db.
- [11] Miller CM, Durand F, Heimbach JK, et al. The International Liver Transplant Society Guideline on Living Liver Donation [J]. *Transplantation*, 2016, 100(6):1238-1243. DOI: 10.1097/TP.0000000000001247.
- [12] Xia W, Ke Q, Wang Y, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: graft quality evaluation based on pretransplant liver biopsy[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(6):838-846. DOI: 10.1002/lt.24123.
- [13] Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation[J]. *J Transplant*, 2012, 2012:164329. DOI: 10.1155/2012/164329.
- [14] 董辉, 丛文铭. 肝移植后抗体介导性排斥反应的进展[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(8):509-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.08.016.
- [15] Lunz J, Ruppert KM, Cajaiba MM, et al. Re-examination of the lymphocytotoxic crossmatch in liver transplantation: can C4d stains help in monitoring[J]? *Am J Transplant*, 2012, 12(1):171-182. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03786.x.
- [16] Hübscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(3):280-286. DOI: 10.1097/MOT.0b013e328353584c.
- [17] O'Leary JG, Michelle Shiller S, Bellamy C, et al. Acute liver allograft antibody-mediated rejection: an inter-institutional study of significant histopathological features [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(10):1244-1255. DOI: 10.1002/lt.23948.
- [18] Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(2):209-218. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000275.
- [19] O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(2):603-614. DOI: 10.1111/ajt.13476.
- [20] 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, Jun 7. DOI: 10.1111/ajt.13909. [Epub ahead of print]
- [21] Kozłowski T, Andreoni K, Schmitz J, et al. Sinusoidal C4d deposits in liver allografts indicate an antibody-mediated response: diagnostic considerations in the evaluation of liver allografts[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(6):641-658. DOI: 10.1002/lt.23403.
- [22] Ali S, Ormsby A, Shah V, et al. Significance of complement split product C4d in ABO-compatible liver allograft: diagnosing utility in acute antibody mediated rejection [J]. *Transpl Immunol*, 2012, 26(1):62-69. DOI: 10.1016/j.trim.2011.08.005.
- [23] 丛文铭, 陆新元, 董辉, 等. 肝移植术后急性排异的病理类型与转归:附 1120 例次肝穿刺分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(2):117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7399.2011.02.002.
- [24] Abraham SC, Freese DK, Ishitani MB, et al. Significance of central perivenulitis in pediatric liver transplantation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(10):1479-1488. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817a8e96.
- [25] Nacif LS, Pinheiro RS, P cora RA, et al. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2015, 28(3):212-215. DOI: 10.1590/S0102-67202015000300017.
- [26] 王政禄, 李卉, 张淑英, 等. 肝移植术后常见并发症的病理学特点[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(7):417-420.
- [27] Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(3):209-216. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000082.
- [28] Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(6):1545-1549. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.008.
- [29] Sembera S, Lammert C, Talwalkar JA, et al. Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(7):803-810. DOI: 10.1002/lt.23424.
- [30] Zhenglu W, Hui L, Shuying Z, et al. A clinical-pathological analysis of drug-induced hepatic injury after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10):3287-3291.
- [31] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11):810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- [32] Kerker N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2016, 66:17-24. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.017.
- [33] Castillo-Rama M, Sebah M, Sasatomi E, et al. "Plasma cell hepatitis" in liver allografts: identification and characterization of an IgG4-rich cohort [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(11):2966-2977. DOI: 10.1111/ajt.12413.
- [34] Sebah M, Castillo-Rama M, Azoulay D, et al. Histologic findings predictive of a diagnosis of de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in adults [J]. *Transplantation*, 2013, 96(7):670-678. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829eda7f.
- [35] Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, et al. Idiopathic post-transplantation hepatitis following living donor liver transplantation, and significance of autoantibody titre for outcome [J]. *Transpl Int*, 2009, 22(3):303-312. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00803.x.
- [36] Sanada Y, Matsumoto K, Urahashi T, et al. Protocol liver biopsy is the only examination that can detect mid-term graft fibrosis after pediatric liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21):6638-6650. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6638.

(收稿日期:2016-07-10)