

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.18.007

[http://www.crter.org]

余忠山, 江艺, 蔡秋程, 杨芳, 吕立志. 肝移植后的并发症[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(18):3275-3282.

肝移植后的并发症***

余忠山¹, 江艺², 蔡秋程², 杨芳², 吕立志²

1 福建医科大学福总临床医学院, 福建省福州市 350004

2 全军器官移植中心, 解放军南京军区福州总医院肝胆病中心, 福建省福州市 350025

文章亮点:

- 1 文章着重从肝移植围移植期的各种处理出发, 同时结合移植前 Child-Pugh 分级及 MELD 评分, 合理选择肝移植适应证, 从而预防和减少肝移植后并发症。
- 2 本组病例多, 基本涉及肝移植后各类并发症, 结合全军器官移植中心前期研究, 采用经下腔静脉逆灌注法原位肝移植、肝移植中控制输液及输血量等方法, 可减少如肺部、胆道、肾功能不全等并发症的发生。
- 3 作者认为, 不断总结病例的经验教训, 加强患者围移植期的各种处理, 肝移植后严重致命的并发症如移植肝无功能、肝动脉栓塞等已不多见。

关键词:

器官移植; 肝移植; 围手术期; 并发症; Child-Pugh 分级; 血清胆红素; 血清白蛋白; 凝血酶原时间; 肝性脑病; 省级基金

摘要

背景: 原位肝移植因其移植过程复杂, 易产生各种并发症, 制约着肝移植手术的成功率。

目的: 分析肝移植后并发症发生的常见原因及预防处理措施。

方法: 回顾性分析 176 例肝移植患者中出现并发症的 59 例患者的临床资料, 男 53 例, 女 6 例, 年龄 25-74 岁, 平均(46.41±12.02)岁。原发病中乙型肝炎后肝硬化 10 例(合并肾衰 1 例), 肝硬化合并肝细胞性癌 7 例, 胆汁性肝硬化 4 例, 酒精性肝硬化 1 例, 肝细胞性癌 13 例, 胆管细胞癌 1 例, 肝豆状核变性 3 例, 肝功能衰竭 13 例, 重型乙型病毒性肝炎 7 例(合并肾衰 1 例)。所有病例供、受者均符合血型相符原则。

结果与结论: 肝移植后发生并发症 102 例次, 其中腹腔内出血 15 例, 上消化道出血 5 例, 肺部感染 21 例, 腹腔感染 5 例, 胆道并发症 21 例, 慢性排斥 3 例, 急性排斥 10 例, 急性肾功能衰竭 7 例, 乙肝复发 3 例, 神经精神并发症 6 例, 移植肝无功能 4 例, 下腔静脉血栓形成、移植物抗宿主反应各 1 例。围手术期死亡 24 人, 直接死亡原因腹腔出血 6 例, 肺部感染 6 例, 移植肝无功能 4 例, 多器官功能衰竭 3 例, 腹腔感染、移植物抗宿主、心脏骤停、胆管坏死、蛛网膜下腔出血各 1 例。提示重视肝移植患者围移植期的处理, 改善肝功能、纠正凝血障碍、改善营养、控制感染, 重视移植技术的完善和并发症的及时诊断处理, 是提高肝移植成功率的关键。

余忠山★, 男, 1986 年生, 安徽省合肥市人, 汉族, 福建医科大学在读硕士, 主要从事器官移植方面的研究。

446951942@qq.com

通讯作者: 江艺, 教授, 博士生导师, 解放军南京军区福州总医院肝胆外科, 福建省福州市

350025

jiangyi183@

yahoo.com.cn

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2013)18-03275-08

收稿日期: 2012-11-15

修回日期: 2013-01-21

(20121115001/W·C)

Complications after liver transplantation

Yu Zhong-shan¹, Jiang Yi², Cai Qiu-cheng², Yang Fang², Lü Li-zhi²

1 School of Clinical Medicine, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

2 Organ Transplant Center, Hepatology Center, Fuzhou General Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Abstract

BACKGROUND: The complicated operation process and easy production of complications of orthotopic liver transplantation limit the successful rate of liver transplantation.

Yu Zhong-shan ★, Studying for master's degree, School of Clinical Medicine, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China
446951942@qq.com

Corresponding author: Jiang Yi, Professor, Doctoral supervisor, Organ Transplant Center, Hepatology Center, Fuzhou General Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China
jiangyi183@yahoo.com.cn

Supported by: Key Project of Fujian Natural Science Foundation, No. 2011Y00468*; Key Military Medical Scientific and Technological Innovation Project, No. 11Z033*

Received: 2012-11-15
Accepted: 2013-01-21

OBJECTIVE: To investigate the common reasons and prevention and treatment of complications after liver transplantation.

METHODS: Clinical data of 59 cases (53 males and six females) with complications in 176 liver transplantation patients were analyzed retrospectively, the age of the 59 patients were 25–74 years, averaged in (46.41 ± 12.02) years. Ten cases had the primary disease of hepatitis B cirrhosis (hepatitis B merger renal failure in one case), seven cases had cirrhosis complicated hepatocellular carcinoma, four cases had biliary cirrhosis, one case had alcoholic cirrhosis, 13 patient had hepatocellular carcinoma, one case had cholangiocarcinoma, three cases had hepatolenticular degeneration, 13 patients had liver failure and 47 patients had severe hepatitis B (severe hepatitis B combined with renal failure in one case). All the donors and recipients were in line with the principle of blood type matching.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 102 cases of complications occurred, including abdominal cavity bleeding (15 cases), upper gastrointestinal bleeding (five cases), pulmonary infection (21 cases), abdominal infection (five cases), biliary complications (21 cases), chronic rejection (three cases), acute rejection (ten cases), acute renal insufficiency (seven cases), hepatitis B virus recurrence (three cases), neuropsychopathic complications (six cases), primary nonfunction (four cases), inferior vena cava thrombosis (one case), graft-versus-host reaction (one case). A total of 24 patients died during perioperative period, abdominal cavity bleeding (six cases), pulmonary infection (six cases), primary nonfunction (four cases), multiple organ dysfunction syndrome (three cases), abdominal infection (one case), graft-versus-host reaction (one case), cardiac arrest (one case), biliary necrosis (one case), subarachnoid hemorrhage (one case). Emphasis on perioperative period management of liver transplantation patients, to improve the liver function, to correct the coagulation, to improve the nutrition and the infection control, as well as the improvement of surgical techniques and timely diagnosis and treatment of the complications are the keys to improve the success rate of liver transplantation.

Key Words: organ transplantation; liver transplantation; perioperative period; complication; Child-Pugh classification; serum bilirubin; serum albumin; prothrombin time; hepatic encephalopathy; provincial grants-supported paper

Yu ZS, Jiang Y, Cai QC, Yang F, Lü LZ. Complications after liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(18):3275-3282.

0 引言

目前, 肝移植已成为治疗终末期肝病的惟一有效方法, 近年来, 随着临床肝移植的发展, 移植操作技术、麻醉技术的逐渐成熟, 明显提高了手术成功率, 但移植后的各种并发症仍然是制约肝移植近期及远期疗效的重要因素。现对解放军南京军区福州总医院肝胆外科2008年1月到2012年8月开展的176例肝移植出现并发症的59例患者所发生的102例次的并发症情况进行总结分析, 探讨同种肝移植后并发症发生的常见原因与预防及处理措施。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 2008年1月至2012年8月在解放军南京军区福州总医院肝胆外科完成。

对象: 肝移植后出现并发症的原位肝移植患者59例, 男53例, 女6例; 年龄25–74岁, 平均 (46.41 ± 12.02) 岁。

原发病中乙型肝炎后肝硬化10例(合并肾衰1例), 肝硬化合并肝细胞性癌7例, 胆汁性肝硬化4例, 酒精性肝硬化1例, 肝细胞性癌13例, 胆管细胞癌1例, 肝豆状核变性3例, 肝功能衰竭13例, 重型乙型病毒性肝炎7例, 合并肾衰1例。肝功能Child-Pugh分级: A级15例, B级21例, C级23例。术前MELD(model for end-stage liver disease)评分分布: < 10分25例, 10–20分16例, 20–30分13例, > 30分5例。移植前有手术史17例, 1次手术13例, 2次手术3例, 3次手术1例。所有病例供、受者均符合血型相符原则。

纳入标准: ①实施同种异体原位肝移植者。②根据国务院《医疗机构管理条例》规定^[1], 患者知情同意。

排除标准: ①活体肝移植。②再次肝移植。③病例失访者导致数据不全者。

肝功能Child-Pugh分级标准^[2]: 将血清胆红素、腹水、血清白蛋白、凝血酶原时间延长及肝性脑病等5个指标的不同程度, 分为3个层次(1, 2, 3分)进行积分, 根据积分的多少将肝功能分为 A(5-6分)、B(7-9分)、C(10-15分)3级, 见表1。

表 1 肝功能 Child-Pugh 分级标准

Table 1 Child-Pugh classification of liver function

项目	评分		
	1	2	3
肝性脑病	无	1-2	3-4
腹水	无	轻	中度以上
血清胆红素(μmol/L)	> 34	34-51	>51
血清白蛋白(g/L)	> 35	28-35	<28
凝血酶原时间延长(s)	< 4	4-6	> 6

MELD(model for end-stage liver disease)评分标准^[3]: 以肝移植前最后一次检测血清胆红素、肌酐、凝血酶原时间等国际标准化比值(INR)的结果为依据, 计算患者的MELD 评分, 计算公式为: MELD=3.8×ln[胆红素(mg/dL)]+11.2×ln(INR)+9.6×ln[肌酐(mg/dL)]+6.4×(病因: 胆汁性或酒精性0; 其他1), 胆红素: 1 mmol/L = 17.1 mg/dL, 肌酐1 mmol/L = 88.4 mg/dL)

肝移植后需用药品:

Drugs used after liver transplantation:

药品	来源
他克莫司(商品名: 普乐可复)	中国药品 Astellas Ireland Co., Ltd
雷帕霉素	美国惠氏制药公司
吗替麦考酚酯胶囊(商品名: 骁悉)	上海罗氏制药有限公司
甲泼尼龙片(商品名: 美卓乐)	比利时法玛西亚普强有限公司

方法:

肝移植方式: 经典原位肝移植57例, 肝肾联合移植2例。供体来自尸体供肝, 供体切取均采用门静脉、腹主动脉插管灌洗, 腹腔多脏器联合切取。前期灌洗为肾保存液, 后期用UW保存液1.0-2.0 L。移植中未使用转流泵。59例患者无肝期43-118 min, 平均(71.00±17.05) min, 受体下腔静脉完全阻断时间30-84 min, 平均(48.00±10.02) min。移植中失血500-20 000 mL, 平均(4 596±3 371) mL, 输血0-15 200 mL, 平均(4 753±

4 631) mL。移植时间 5-11 h, 平均(7.40±1.77) h。59例患者肝动脉、门静脉及胆总管分别为对端吻合, 均用小儿细吸痰管胆道引流。

肝移植中及移植后处理: ①肝移植中采用经典原位于腔静脉逆灌注肝移植术, 术中控制输血量、减少输血液制品量减少肺部感染及肾功能损伤。②考虑活动性出血时, 及时行剖腹探查术止血。创面出血时, 给予输血、止血、补充凝血因子等方面的治疗。消化道出血给予禁食、抑酸、止血等治疗。③加强抗感染, 根据痰、胆汁、腹腔液、深静脉导管、便培养等培养结果, 选择敏感抗生素。肺部感染时出现痰多, 不易咳出, 体质差, 应早期行气管切开, 给予停用免疫抑制剂、抗感染、抗病毒、化痰、纤维支气管镜吸痰、提高免疫力等治疗。腹腔感染时给予持续引流冲洗、抗感染等治疗。④定期床边彩超持续监测移植肝血流及腹腔积液, 若积液量大给予及时引流。⑤早期给予肠内营养保护肠黏膜屏障, 减少感染。⑥通过提高手术操作减少胆道并发症, 发生胆道并发症通过ERCP/PTCD球囊扩张加支架支撑, 取石、消炎利胆、加强引流及胆道冲洗等治疗。⑦出现排斥反应时给予激素冲击、加大免疫抑制剂剂量。⑧肝移植后给予控制输液, 维持尿量> 30 mL/h, 无尿> 24 h, 给予持续血滤。⑨早期给予低分子右旋糖苷抗凝。

肝移植后应用免疫抑制剂: ①肝移植后给予他克莫司/雷帕霉素+吗替麦考酚酯胶囊+激素三联, 维持治疗采用以他克莫司或雷帕霉素为主的个体化免疫抑制方案。②肿瘤患者肝移植后1个月内他克莫司换为雷帕霉素。③半年内停用激素。

主要观察指标: ①患者围移植期并发症发生例次。②肝移植后死亡原因。

2 结果

2.1 患者数量分析 纳入患者176例, 全部获得随访, 随访时间最短1个月, 最长56个月。全部进入结果分析。

2.2 患者围移植期并发症发生例次 176例肝移植患者中59例患者围移植期发生并发症共102例次, 见表2。

出血并发症: 20例, 发生率19.6%。3例活动性出血, 6例肝移植后创面渗血最终因感染, 循环衰竭、移植肝无功能等原因死亡。6例肝移植后创面出血治愈, 5例

消化道出血, 4例治愈, 1例肝移植后47 d因全身感染死亡。全部患者一经诊断, 立即给予停激素、停抗凝药, 给予输血、补液抗休克的同时, 静脉应用大剂量质子泵抑制剂、生长抑素、止血药物及抗生素, 出血量大者应用悬浮红细胞、新鲜血浆, 纤维蛋白原、冷沉淀、血小板及升压药等。留置胃管患者反复经胃管注入冰盐水加去甲肾上腺素等治疗。

表2 解放军南京军区福州总医院肝胆外科 2008年1月至2012年8月进行肝移植患者176例围移植期并发症发生例次

Table 2 Perioperative complications of the 176 patients receiving liver transplantation selected from the Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command during January 2008 and August 2012

并发症	例次
腹腔内出血	15
上消化道出血	5
胆漏	7
胆泥或胆道结石	8
胆管狭窄	5
胆管坏死伴胆道感染	1
肺部感染	21
腹腔感染	5
下腔静脉血栓形成	1
慢性排斥	3
急性排斥	10
急性肾功能衰竭	7
移植肝无功能	4
神经、精神系统	6
移植物抗宿主反应	1
乙肝复发	3
合计	102

感染并发症: 26例。肺部感染21例, 发生率20.6%。3例EB病毒感染、1例巨细胞病毒感染治愈。1例继发肺结核, 给予抗结核治疗后痊愈, 1例肺部隐球菌感染, 行胸腔镜下切除局部病灶后治愈, 1例鲍曼不动杆菌肺炎, 肝移植后34 d因无敏感抗生素治疗死亡。7例因脓毒血症死亡。7例治愈。腹腔感染5例, 发生率4.9%。腹腔感染的诊断标准^[4]: 符合以下条件之一: ①术后3 d起出现发热($T > 38^{\circ}\text{C}$)、血白细胞计数 $> 10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 腹痛、腹胀伴明显的腹膜炎体征。②腹腔引流液为脓性液体, 细菌培养结果阳性。③影像学检查或再次手术证实腹腔内有感染病变存在, 如化脓性渗出、脓肿等。5例均有腹腔液/腹腔引流管细菌培养结果, 2例肺炎克雷伯杆菌, 1例溶血性葡萄球菌, 1例路邓葡萄球

菌, 1例溶血性葡萄球菌合并白色念珠菌。结果1例腹腔双套管持续负压引流冲洗、抗感染等治疗后治愈, 4例死亡。

胆道并发症: 21例, 发生率20.6%。胆漏8例, 7例治愈, 1例因胆漏后继发腹腔大出血死亡。胆管狭窄5例治愈。胆泥或胆管结石8例治愈。

排斥反应: 13例。急性排斥10例, 发生率9.8%。9例逆转, 1例对激素治疗抵抗, 肝移植后10 d因心脏骤停死亡。3例慢性排斥给予FK506及激素治疗, 1例至今仍在随访, 2例死亡。移植物抗宿主病1例, 因感染和多器官功能衰竭死亡。

急性肾功能衰竭: 7例, 发生率6.9%。1例给予床边持续血滤后治愈, 3例因肺部感染死亡, 2例因移植肝无功能等死亡, 1例因心脏骤停死亡。

乙肝复发: 3例, 复发率为2.9%。本中心术后定期检测HBV-DNA拷贝数, 肝移植后发现拷贝数明显升高, 考虑对拉米夫定耐药, 本中心对拉米夫定耐药者改用恩替卡韦抗病毒, 治疗后拷贝数下降至正常。1例于移植术后48个月因私自停用拉米夫定抗病毒, 导致乙肝复发引起急性肝功能衰竭死亡。另2例服用拉米夫定抗病毒, 肝移植后11个月及移植后18个月后乙肝复发, 改用恩替卡韦抗病毒, 1例肝移植后13月因肿瘤复发死亡, 1例肝移植后23月因肺部感染死亡。

其他并发症: 下腔静脉血栓形成1例, 给予抗凝、口服华法令治愈。桥脑中央髓鞘溶解症1例, 肝移植后48 d因脑部并发症死亡。蛛网膜下腔出血1例, 肝移植后10 d死亡, 脑梗死合并重度昏迷1例, 肝移植后7 d因移植肝无功能死亡。1例代谢性脑病, 肝移植前合并肝性脑病, 移植后给予改善循环、营养神经、补充B族维生素、叶酸等治疗后治愈。1例肝性脑病, 肝移植后5 d因多器官功能衰竭死亡。

2.3 患者生存率 围手术期存活152例, 生存率86.36%, 死亡24例, 死亡率13.67%。围手术期死亡原因见表3。随访期死亡20例, 死亡原因见表4。目前存活132例, 总生存率75.00%, 存活超过1年的118例, 2年76例, 3年33例, 4年6例, 最长1例已存活4年8个月。

表 3 肝移植围移植期死亡原因

Table 3 Reasons for death during perioperative period of liver transplantation

序号	性别	年龄	Child 分级	Meld 评分	术前诊断	术后生存 (d)	死因
1	男	25	A	0.63	胆汁性肝硬化	32	胆瘘继发腹腔出血
2	男	55	C	8.8	肝炎后肝硬化	2	移植肝无功能, 腹腔渗血
3	男	41	C	16.4	肝硬化、肝衰	41	肺部及腹腔感染、肾衰竭
4	男	41	C	22.8	肝硬化、重型肝炎	27	肺部感染, 脓毒血症
5	男	58	C	25.2	肝功能衰竭	23	肺部感染、腹腔感染
6	男	32	C	38.3	重型肝炎、肝衰、肾衰	40	重度感染
7	男	41	C	2.3	胆汁性肝硬化、肝衰	1	腹腔出血、循环衰竭
8	男	52	A	15.6	肝细胞癌	29	胆道出血
9	男	43	B	10.5	肝炎后肝硬化	50	腹腔感染、腹腔出血
10	男	27	C	16.3	肝豆状核变性	14	腹腔出血、多器官衰竭
11	女	56	B	2.1	胆汁性肝硬化	2	移植肝无功能、腹腔渗血
12	男	47	C	31.3	肝硬化、肝衰	32	泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎
13		54	C	45	肝功能衰竭	17	肺部感染
14	男	54	B	8.4	肝细胞癌	2	移植肝无功能、肾衰竭
15	男	60	B	12.3	肝功能衰竭	5	多器官功能衰竭
16	男	70	C	4.1	肝内结石继发胆汁性肝硬化	1	腹腔出血
17	男	45	C	18.2	肝硬化、肝功能衰竭	7	多器官功能衰竭
18	男	31	C	19.9	肝功能衰竭	101	胆道坏死, 慢排
19	女	74	C	18.1	肝功能衰竭	16	肾衰
20	男	30	C	55.4	肝功能衰竭	7	移植肝无功能
21	男	54	B	16.5	慢性肝功能衰竭	10	蛛网膜下腔出血
22	男	52	C	23.2	肝功能衰竭	10	心脏骤停
23	男	67	A	5.5	肝细胞癌	21	移植物抗宿主
24	男	51	C	15.7	肝硬化肝癌	19	感染性休克, 肾衰竭

注: 2008 年 1 月至 2012 年 8 月解放军南京军区福州总医院肝胆外科开展 176 例肝移植, 围移植期死亡 24 例。

表 4 解放军南京军区福州总医院肝胆外科 2008 年 1 月至 2012 年 8 月开展 176 例肝移植, 随访期间死亡 20 例, 患者肝移植后随访期时间及死亡原因

Table 4 Among the 176 patients with liver transplantation selected from the Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command during January 2008 and August 2012, 20 patients died during follow-up period, and the follow-up time and the reasons of death was observed

序号	性别	年龄 (岁)	术前诊断	生存时间(月)	死因
1	男	52	肝硬化肝癌	20	肺转移
2	男	47	肝癌	39	肝癌复发
3	男	53	巨大肝癌	14	肝癌复发
4	男	48	肝癌	8	全身多处转移
5	男	59	肝硬化肝癌	48	乙肝复发, 急肝衰
6	男	39	肝癌	22	肺转移, 骨转移
7	男	45	肝癌	20	肝癌复发伴肺转移
8	女	58	肝癌	16	脑转移, 骨转移
9	男	62	肝硬化肝癌	13	全身多处转移
10	男	42	肝硬化, 肝衰	3	乙肝复发, 肺部感染
11	男	57	肝癌	21	肝癌复发, 肺转移
12	男	46	肝癌	11	肝癌复发转移
13	女	53	肝硬化肝癌	24	肝癌复发, 骨转移
14	男	49	肝硬化肝癌	15	肝癌复发
15	男	59	肝硬化肝癌	13	肺转移
16	男	60	肝硬化肝癌	9	肝癌复发伴肝内转移
17	男	51	肝癌	12	肝癌复发, 肺转移
18	女	70	胆管细胞癌	15	胆管癌复发
19	男	36	肝癌	7	肝癌复发
20	男	46	肝癌	11	肝癌复发

3 讨论

3.1 肝移植适应证及肝移植时机的选择与并发症及预后 围手术期死亡24人中, 21例为良性肝脏终末期肝病。随访期死亡20例中19例为肝恶性肿瘤复发转移。围手术期死亡患者中, 以良性终末期肝病、Child C级及MELD评分 > 10分为主, 比例分别为87.5%, 62.5%, 66.7%。随访期死亡患者中, 以肝恶性肿瘤为主, 占95%。文章结果显示良性肝脏终末期肝病患者移植前往往全身情况很差, 肝移植前Child分级低, MELD评分高, 围移植期易发生出血、感染等致命并发症, 死亡率高。肝移植前为肝恶性肿瘤患者, 由于肿瘤的复发及转移, 远期生存率低。

3.2 并发症

3.2.1 出血并发症 是肝移植后早期最常见的并发症,

包括腹腔内出血和消化道出血, 发生率为10%–15%^[5]。腹腔内出血可分为活动性出血及凝血功能障碍引起的移植后创面渗血^[6], 原因多为移植过程操作及凝血功能障碍引起。前者常见原因有受体腔静脉及其分支出血、血管吻合口出血、右侧肾上腺创面出血、修整供肝时未彻底结扎小血管等。后者常见原因有终末期肝病患者存在凝血功能障碍、脾亢、移植肝功能恢复不良等。消化道出血多为移植后引起的应激性溃疡出血, 由于质子泵抑制剂的使用, 现已不多见。为减少此类并发症的发生, 首先应在围移植期纠正凝血功能, 其次外科基本功及移植技术的完善, 移植中对肝床、肝门、膈肌血管、右肾上腺区彻底止血及供肝修整时注意对解剖变异血管和细小血管的结扎十分重要^[7]。因此肝移植后应严密观察患者是否有出血征象, 对存在肝移植中出血量大、移植时间长、移植前凝血功能差的患者, 尤其要警惕移植后腹腔大出血的发生。若肝移植后引流液持续为血性液体, 1 d内每小时 > 50 mL, 或引流液2 h > 200 mL, 12 h > 400 mL, 提示腹腔内有活动性出血。当患者出现血红蛋白持续性下降、血压下降、大量急性出血使引流管阻塞无腹腔引流液引出等高度怀疑腹腔出血时^[8], 及时行腹腔穿刺、B超等检查, 确诊后首选非手术止血, 经非手术止血仍不能维持血流动力学稳定的患者^[9], 应积极手术探查止血。

3.2.2 感染并发症 感染是造成肝移植后早期死亡的重要原因。国内文献报道, 发生率为50%–75%, 病死率高达65%^[10–11]。肝移植患者由于移植前全身状况往往很差, 手术创伤、肝移植后抵抗力低下、免疫抑制状态使得各种病原体感染的机会增加, 有时感染容易与排斥反应、外科并发症混淆。一旦怀疑存在感染, 应及时明确感染给予治疗。对于考虑感染时应及时停用免疫抑制剂, 必要时加用免疫增强剂, 肺部感染进展时及时给予气管切开行纤支镜下吸痰, 早期给予肠内营养, 保护肠道黏膜屏障, 防止菌群移位。作者之前研究表明肝移植中采用下腔静脉逆灌注、控制输血量(< 10 L)、减少输血液制品量(< 4 L), 移植后尽早实现液体出入量负平衡(≤ -300 mL)有助于减少肝移植后肺部并发症的发生率^[12–13]。因此重视肝移植前存在的肺部疾病, 控制好腹水感染、改善营养状况、纠正低蛋白血症, 肝移植中减少输血量及血制品量, 气管切开指征提前、行纤支镜下吸痰、移植后早期出入量负平衡, 根据各种培养结果选择抗生素, 移植后早期加强隔离等可以减少感染并发症的发生率。

3.2.3 胆道并发症 尽管随着移植技术的提高、胆道冲洗及器官保存的重视, 胆道并发症有所减少, 但发生率仍高达10%–25%^[14], 是影响肝移植后近期及远期生存率的重要并发症。其发生直接与患者的预后有关, 部分患者须再次行肝移植。肝移植后常见胆道并发症以胆瘘、胆道狭窄最常见, 约占70%^[15], 其原因仍不明确, 可能与排斥反应、感染、胆管缺血、冷热缺血时间^[16–18]、损伤、梗阻等原因有关。本组资料只发生1例严重胆道并发症, 作者的经验有: ①切取供肝时重视胆道冲洗。②采用可吸收缝线无张力连续缝合胆管。缝合方式为后壁连续、前壁间断, 保持管壁外翻, 线结全部在管腔外。③保留好供肝胆管残端的血液供应。对肝移植后出现胆道并发症时可通过ERCP/PTCD球囊扩张加支架支撑取出胆泥或结石、鼻胆管引流、冲洗胆道、加强利胆及引流等方法治疗, ERCP为主的内镜技术是肝移植术后胆道并发症首选治疗方法^[19]。

3.2.4 排斥反应 排斥反应是肝移植后的常见并发症, 急性排斥通常发生在肝移植后一两周。多数慢性排斥反应发生在后1年左右, 常呈隐匿性, 最终逐渐导致移植肝功能减退或丧失^[20], 属于不可逆性排斥, 目前尚无有效的治疗办法。国际上报道肝移植后急性排斥反应的发生率约为20%–50%, 慢性排斥反应发生率为2%–5%^[21]。排斥反应的发病常与热缺血和冷保存损伤、免疫反应、感染、免疫抑制剂的停药等多种因素有关。Taylor等^[22]认为受者移植前淋巴细胞数过低, 存在免疫缺陷或免疫功能低下, 以及供受者HLA配型差异过大可能为移植物抗宿主病的危险因素^[22]。考虑为急性排斥反应时, 给予大剂量激素冲击治疗。若激素治疗不佳, 发展为慢性排斥, 通过调整免疫抑制剂的剂量治疗, 但大多数慢性排斥最终还需行再次肝移植。移植物抗宿主病多见于造血干细胞移植或小肠移植, 而肝移植很少见, 死亡率高, 本组出现1例, 因重症感染死亡。可见一旦出现移植物抗宿主病预后极差。

3.2.5 急性肾功能衰竭 早期急性肾功能衰竭通常指发生在移植后30 d以内^[23], 是肝移植后常见且严重的并发症, 发生率达12%左右^[24], 肝移植前患者肾功能基础差是术后急性肾功能衰竭的主要原因。本组3例肝移植前存在肝性脑病、肝肾综合症, 1例肾衰竭, 4例肝移植前肌酐升高, 2例肝移植前有腹水感染, 4例肝移植前凝血功能障碍, 4例肝移植前总胆红素升高。患者肝移植前肾功能基础均较差, 本组结果显示肝移植前存在肝肾综合征、腹水、肝

性脑病、血清肌酐及总胆红素水平升高,肝移植中持续的低血容量和灌流不足及输注大量血制品,肝移植后感染及免疫抑制剂的肾毒性反应等因素是发生急性肾功能衰竭的主要原因。李庆虹等^[25]也有类似的结果。因此,通过肝移植前纠正凝血功能减少移植中出血,肝移植中避免肾脏低灌注、采用逆灌注法减少下腔静脉阻断时间等措施,积极防治其他并发症。移植后严密监测尿量及肾功能。肝移植后发生少尿时,及时处理积极保护肾功能,必要时行血液超滤和血液透析。这样可以明显降低肝移植移植后急性肾功能衰竭的发生率。

3.2.6 移植肝移植后乙型肝炎复发 肝移植后乙肝的复发率为10%左右^[9],复发的机制可能包括肝移植前供受体HBV感染、肝移植中输血、移植后病毒变异,免疫抑制药物等因素。恩替卡韦是目前公认的强效抑制病毒的核苷类似物,不仅对HBV野生株有效,对变异株也同样具有较强的抑制作用,能在短期内抑制乙肝病毒复制,且长期使用仍能保持良好的耐受性及较低的耐药率,因此,恩替卡韦可作为肝移植术后预防乙肝复发的理想药物^[26]。

3.2.7 其他并发症 下腔静脉狭窄和血栓形成是肝移植少见的并发症,常见于背驮式肝移植时供体血管过长或吻合技术问题造成扭曲,发生率低于1%^[6],对介入治疗效果较好,本例通过抗凝治疗治愈。文献报道肝移植术后神经、精神并发症发生率达7%~40%^[27],多见于肝移植后1个月,以桥脑中央髓鞘溶解症、脑出血及脑栓塞等最为严重。原因可能与术前存在肝性脑病、手术时间长导致血流动力学变化大、移植肝再灌注时造成脑缺血、术后凝血功能异常、术后肌酐浓度^[28]、免疫抑制剂神经毒性^[29-31]、移植后感染,尤其是颅内感染有关^[32]。本组资料显示肝移植后发生该类并发症,死亡率高,预后差。因此减少该类并发症的发生及改善预后,重在围手术期预防,通过改善肝移植前肝性脑病、控制血压,治疗凝血功能障碍、减少颅内感染及肝移植后监测免疫抑制剂浓度至关重要。

作者体会到在预防肝动脉并发症过程中应注意以下几方面:①供、受者动脉外膜结缔组织应剥离干净,注意保护动脉内膜。②缝合采用两边挂线,一边打结固定,一边暂不打结,等半边缝合完后再打结固定,以增加缝合过程视野的显露。③选择口径匹配的动脉进行吻合。④供肝动脉用于吻合的断端修剪约0.5 cm,以防供肝修整过程钳夹血管引起的内膜损伤。⑤助手显露时不能将线牵拉过紧,防止动脉吻合口缩窄;末端打结留有生长余地。⑥动

脉血流开放后,若吻合口有漏血,补针应沿血管纵向,尽量避免“8”字缝合。⑦注意对变异肝左动脉的修整和重建;若动脉管径太小,采用间断缝合。⑧尽量缩短胆道热缺血时间。⑨肝移植后床边彩超动态观察动脉血流情况;重视肝移植后抗凝治疗对预防肝动脉血栓形成的作用。

肝移植过程复杂,时间长,受体自身条件的不同导致移植后易出现各类并发症,尤其当出现一些少有的并发症时,应加强多学科会诊,做到早期诊断早期治疗,提高肝移植手术的成功率及生存率。

基金资助:福建省自然科学基金重点项目(2011Y0046),课题名称:肝移植术后感染状态下细胞免疫功能的实验及临床研究;军区医学科技创新重点课题(11Z033),课题名称:拯救性肝移植的临床和基础研究。

作者贡献:第一作者进行实验设计,第二作者进行实验评估,第三、四、五作者进行实施,资料收集为第一、四、五作者,第一作者成文,第二作者审核,第一、二作者对文章负责。

利益冲突:课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求:参与实验的患病个体及其家属自愿参加,所有供者、受者均应对实验过程完全知情同意,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”;干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

作者声明:文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution.1994-09-01. 中华人民共和国国务院.医疗机构管理条例.1994-09-01.
- [2] Pugh RN,Murray-Lyon IM,Dawson JL,et al.Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973; 60: 646-649.
- [3] Malinehoe M,Kamath PS,Gordon FD,et al.A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.Hepatology.2000;31:864-871.
- [4] Klyachkin ML,Dhillon JS, Kaveh SJ,et al. Current management of severe intraabdominal infection.Curr Surg.1998;55:39-45.
- [5] Lv Y. Beijing: Science Press,2008:135-142. 吕毅.临床诊疗手册-肝移植手册[M].北京:科学出版社,2008: 135-142.
- [6] He XS,Jv WQ. Linchuang Waikē Zazhi.2006;14(6):331-332. 何晓顺,鞠卫强.肝移植术后常见并发症的处理[J].临床外科杂志,2006,14(6):331-332.

- [7] Yan LN,Li B,Lu SC,et al. Linchuang Waike Zazhi.2002; 10(6): 333-336.
严律南,李波,卢实春,等.原位肝移植术后近期并发症的防治[J]. 临床外科杂志,2002,10(6):333-336.
- [8] Liu BQ,Cao CX,Liang XP,Zhongguo Dangdai Yixue Zazhi. 2012,22(26):106-108.
刘宝琴,曹翠霞,梁香萍,等.肝脏移植术后初期腹腔出血的观察与护理[J].中国现代医学杂志,2012,22(26):106-108.
- [9] Zhang S,Zhou J,Tan YF,et al.Guangdong Yixue. 2012;33(6): 770-772.
张胜,周杰,谭永法,等.肝移植术后腹腔大出血的相关因素分析[J]. 广东医学,2012,33(6):770-772.
- [10] Yi M,Zhu X,Zhang TL. Zhonghua Yiyuan Ganranxue Zazhi, 17(2):154-156.
伊敏,朱曦,张同琳,肝移植术后肺部感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2007,17(2):154-156
- [11] Shi J,Ding LM.Zhonghua Putong Waikexue Wenxian: Electronic Edition.2010;4 (5):450- 452.
时军,丁利民.肝移植后肺部感染的因素分析及防治[J].中华普通外科学文献:电子版,2010,4 (5):450-452.
- [12] Cai ZS,Jiang Y, Lv LZ,et al. Linchuang Waike Zazhi. 2008; 16(12):808-809.
蔡志仕,江艺,吕立志,等.肝移植围手术期的危险因素与术后肺部并发症的关系分析[J].临床外科杂志,2008,16(12):808-809.
- [13] Lv LZ,Cai QC,Jiang Y,et al.Zhonghua Gandan Waike Zazhi. 2011; 16(12):808-809.
吕立志,蔡秋程,江艺,等.原位肝移植逆灌注法对术后肺部并发症的影响[J].中华普通外科学文献:电子版,2011,5(1):3-5.
- [14] Thethy S,Thomson BN, Pleass H, et a1.Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation.Clin Transplant.2004;18(6):647-653.
- [15] Huang WF,Zhang XL,Xie ZJ.Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012,16(5):908-910.
黄文峰,张小玲,谢志军,等.肝移植的研究进展及常见并发症处理[J].中国组织工程研究,2012,16(5):908-910.
- [16] Cameron AM, Busuttill RW.Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation.Hepatobiliary Pancreat Dis Int.2005;4 (4): 495-501.
- [17] Patkowski W,Zieniewicz K,Skalski M,et al. Correlation between selected prognostic factors and postoperative course in liver transplant recipients.Transplant Proc.2009; 41(8):3091-3102.
- [18] Park JB,Kwon CH,Choi GS,et al.Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in ductto-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. Transplantation.2008;86(11):1536-1542.
- [19] Peng ZH,Wang SY.Waike Lilun yu Shijian.201116(4):352-353.
彭志海,王书云.肝移植后胆管并发症的防治策略[J].外科理论与实践,2011,16(4):352-353.
- [20] Yang LM,Wang SY,Yan CW.Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.2011;15(5):823-824.
杨丽敏,王守云,闫春伟,等.肝移植后慢性排斥反应1例[J]. 中国组织工程研究与临床康复.2011,15(5):823-824.
- [21] Demetris AJ,Seaberg EC,Batts KP, et al.Chronic liver allograft rejection: a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases interinstitutional study analyzing the reliability of current criteria and proposal of an expanded definition. Am J Surg Pathol.1998;22:28-39.
- [22] Taylor AL, Gibbs P, Sudhindran S, et a1. Monitoring systemic donor lymphocyte macrochime rism to aid the diagnosis of graft graft versus-host disease after liver transplantation. Transplantation.2004;77(3):412.
- [23] Chen G,Dong JH.Zhonghua Putong Waike Zazhi. 2002, 17: 254-256.
陈耿,董家鸿,肝移植术后急性肾功能衰竭的发生机理与对策[J], 中华普通外科杂志.2002,17:254-256.
- [24] Chuang FR,Lin CC,Wang PH,et al.Acute renal failure after cadavefic related liver transplantation.Transplant proc.2004; 36:2328-2330.
- [25] Li QH,Guo XD,Zhang M,et al.Xiandai Shengwu Yixue Jingzhan. 2011;11(20):3906-3908.
李庆虹,郭晓东,张敏,等.肝移植术后急性肾功能衰竭的相关因素的临床分析. 现代生物医学进展.2011,11(20):3906-3908.
- [26] Zhang WH,Jiang Y,Lv LZ,et al.Linchuang Waike Zazhi. 2007, 16(11):749-751.
张文华,江艺,吕立志,等.乙肝相关性终末期肝病肝移植后乙肝复发的防治[J]. 临床外科杂志.2007,16(11):749-751.
- [27] Yang Y,Xie XY,Cai CJ,et al.Zhonghua Putong Waike Zazhi. 2001;16(12):716-718.
杨扬,谢晓燕,蔡常洁,等.原位肝移植术后血管并发症的早期诊断8例报告[J].中华普通外科杂志,2001,16(12):716-718.
- [28] Sun HY,Cai J,Guan JQ,et al.Zhonghua Yizhi Zazhi:Dianziban. 2010;4(1):26-29.
孙海云,蔡珺,关健强.等.肝移植后脑病围手术期危险因素分析[J/CD].中华移植杂志:电子版,2010,4(1):26-29.
- [29] Cai CJ, Lu MQ, An YL, et al. Nanfang Yike Daxue Xue bao. 2007;27 (6):849-851.
蔡常洁,陆敏强,安玉玲,等.肝移植术后并发桥脑中央髓鞘溶解症的诊断与治疗[J].南方医科大学学报,2007,27(6):849-851.
- [30] Fukazawa K, Nishida S, Aguina L, et al.Central pontine myelinolysis(CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation.Ann Transplant.2011;16(3):139-142.
- [31] Schwartz RB,Bravo SM,Klufas RA,et al.Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases.Am J Roentgenol.1995;165(3):627-631.
- [32] Xu QX,Ding YT,Qiu YD,et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.2006;27(4):201-203.
徐庆祥,丁义涛,仇毓东,等.肝移植术后神经系统并发症 28例分析[J].中华器官移植杂志,2006,27(4):201-203.