

· 院士论坛 ·

肝移植术后难治性胆道并发症的防治进展

郑树森 陈海勇

追求受者的长期健康存活是 21 世纪肝脏移植外科医生的努力方向。加强术后胆道并发症尤其是难治性胆道并发症的系统防治研究,改善受者预后是实现这一根本目标的关键。

1 概况

国外各大移植中心报道的成人肝移植胆道并发症发生率为 5.8% ~ 50%, 相关的再移植率高达 6% ~ 12.5%。胆道并发症主要包括胆道狭窄、胆漏、胆道结石和壶腹部功能障碍等,其中胆道狭窄和胆漏最为常见,约占 70%。胆道并发症的发生与胆道重建技术、肝动脉血供不良、冷热缺血时间过长、再灌注损伤、急性排斥反应、ABO 血型不符、巨细胞病毒感染等多种因素有关^[1-2]。目前,以放射/内镜技术为主的胆道并发症的综合诊治体系已初步建立,大多数胆道并发症可获得有效诊治。然而,临床上一些难治性胆道并发症患者预后严重不良,尤其对于缺血型胆道病变(ischemic type biliary lesion, ITBL),反复介入治疗无效,移植肝极易发生不可逆性衰竭,再次肝移植难以避免^[1,3]。

2 不断改进胆道重建技术

外科思维和技术的不断完美、求精是肝移植疗效的保证。胆道重建一直是肝移植术中最薄弱的环节,喻为“阿基里斯之踵”,直接影响移植手术的安全性和患者生存率。目前,胆管端端吻合术是主流术式,即使对于原发性硬化性胆管炎或是活体部分肝移植,许多中心也已从经典的胆肠吻合术转为胆管端端吻合术。无论是间断还是连续吻合技术,首先都需要术者娴熟的显微外科技术作为保障,既保证胆道血供,又充分把握对位和弛张^[4-6]。目前多数中心已倾向于放弃胆道重建中的“T”管和内支撑架留置。本中心自 2002 年起即不作“T”管引流。2003 年创新性施行前壁间断、后壁连续的胆总管端

端吻合技术,并于 2004 年起采用肝动脉与门静脉同时开放移植肝灌注。胆道重建技术屡经改良,使得胆道并发症总发生率降至目前的 5.8%。

由于尸体供肝短缺,活体部分肝移植数目逐步增多,供肝获取中胆道解剖更趋复杂,胆道重建的技术难度进一步加大,移植外科医生面临更高的技术挑战。我中心利用术前磁共振胆道成像与术中胆道造影等技术,全面了解多个胆管开口的引流范围,对于管径过细、引流范围较小者,将其闭合;对于数个毗邻紧密的胆管,实施胆管成型术以获得单一吻合口。最近实施的 10 例成人活体右半肝移植均采用胆管端端吻合,其中 3 例供肝胆管需成型后重建,术后随访无一例出现胆道并发症。

3 重视胆道缺血与再灌注损伤

缺血再灌注损伤是引起 ITBL 的重要病理因素^[3,7]。肝移植术后胆管的缺血再灌注损伤发生机制十分复杂,研究发现与氧自由基、钙超载、细胞因子、炎症介质及细胞黏附分子等密切相关,一些核转录因子如 NF- κ B 和 AP-1 等在这一过程中也发挥重要作用。在胆管缺血再灌注损伤早期即有凋亡相关基因的表达改变,在胆管病损的修复过程中转化生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等的表达改变与移植肝胆管的纤维化、瘢痕愈合和狭窄形成有关。值得注意的是,移植肝胆管的缺血再灌注损伤早期往往缺乏特异性临床监测指标,易与其他肝功能异常相混淆。

就外科技术层面而言,熟练而规范地获取供肝是减少肝移植并发症的首要环节。切取供者器官时应尽量减少热缺血时间,灌注要迅速可靠,并注意胆道的冲洗。针对移植肝缺血再灌注状态下胆道微环境改变,开展保护性治疗是目前的一个重要研究方向。本中心近年来积极探索保护性基因治疗和中药有效成分提取物(刺五加及穿心莲内脂等)预处理对供肝胆道缺血再灌注损伤的保护价值。在保存液的选择上,目前认为 UW 液对胆道系统的营养和对肝脏的灌注并不完美^[7]。早在 1992 年,一项德国的研究发现,以低黏度 Collins 液保存的肝脏移植后 IT-

作者单位: 310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科、卫生部多器官联合移植研究重点实验室

通讯作者: 郑树森, E-mail: zysz@zju.edu.cn

BL 发生率远低于 UW 液组。由于高黏度的保存液在普通压力下并不能充分灌洗胆道系统,故 UW 液可能会直接增加术后胆道狭窄发生率。近年来,一种低黏度的器官保存液 histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK 液) 广泛应用于欧洲和日本的器官移植中心,并显示出在胆道保护和肝脏微循环改善方面的优势。另一种仿细胞外液型保存液 Celsior Solution (Celsior 液) 也有与 HTK 液类似的胆道营养作用,对于肝脏的保存效果并不亚于 UW 液。这方面的相关研究正在进行中。

4 积极防治肝动脉血供不良

血管并发症尤其是动脉并发症与胆道并发症休戚相关。2003 年欧洲一项回顾性研究表明,在 749 例肝移植患者中非吻合口胆管狭窄发生率 9.6%, 原发肝脏疾病、肝动脉血栓形成、冷热缺血时间延长是其危险因素^[3]。移植后早期肝动脉血栓形成往往导致致命性胆道并发症,患者即使行急诊取栓手术,由于胆管树不可逆性损伤发生肝门部胆漏、肝坏死。移植后早期肝动脉血供不良是引起移植后期的非吻合口胆管狭窄的重要因素,患者往往呈高胆红素血症、反复肝内胆管炎,影像学检查发现广泛胆道狭窄。上述两类胆道并发症最终都导致移植失功,患者被迫接受再次肝移植。

本中心一项有关胆道并发症病因的多因素分析研究表明肝动脉血供不良是引起胆道并发症的独立危险因素,且伴有肝动脉血供不良者肝门/肝内胆管狭窄的比例占 64%, 远高于对照组的 33.3%, 提示肝动脉灌注不足与肝门/肝内胆管狭窄联系更为密切。研究还发现,3 例伴有肝动脉血栓形成者均发生于术后 1 个月内,尽管急诊取栓术后肝动脉血流恢复良好,之后仍出现严重的胆道并发症,经外科手术或多次介入治疗,最终均预后不良;而另 1 例外院转入的难治性胆道并发症患者通过再次肝移植取得满意疗效。此外,8 例伴有肝动脉轻度狭窄者中的 7 例最终亦发展为严重的肝门部或弥漫性肝内胆管狭窄,虽及时采取手术或介入治疗措施但预后不良。

因此,一旦出现肝动脉血供不良,必须充分认识到后继胆道病变的严重性。手术中应重视供受者肝动脉管径的匹配性和吻合对位问题、妥善处理供肝动脉变异、加强保护动脉内膜、保护胆道血供的意识^[6,8-10]。再者,应提高对全身性和局部非吻合技术因素的认识,加强凝血功能、循环系统监测,减少肝脏血流动力学严重紊乱。同时术后早期必须加强

彩色多普勒超声动态监测,这也是更及时地恢复肝动脉正常血流,防止胆道缺血性病变进展,降低再移植率的关键。一旦发生胆道病变,一方面应及时行介入治疗,防止进一步加重;另一方面也需把握介入治疗的局限性和及时中转肝移植的必要性。对于有早期肝动脉血供不良背景的胆道并发症尤其是 IT-BL 所致的严重非吻合口病变,应在出现移植失功能或重要脏器衰竭之前积极果断地选择再次肝移植,在等待再移植期间可以尝试内支架置入与鼻胆管引流术,但不宜强求或反复多次进行,以免加重病情。

5 总结

胆道重建技术及胆道并发症防治水平的进步已成为推动肝移植长期疗效不断提高的主导力量。随着肝移植相关基础研究的深入和微创外科技术的飞跃发展,难治性胆道并发症的防治研究有望取得突破性进展,从容迎接活体肝移植时代的挑战。

参 考 文 献

- [1] Kashyap R, Jain A, Reyes J, *et al*. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow up. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2): 1486-1487.
- [2] Pacholczyk M, Lagiewska B, Gontarczyk G W, *et al*. Biliary complications following liver transplantation: Single-Center Experience. *Transplant Proc*, 2006, 38(1): 247-249.
- [3] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, *et al*. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch Surg*, 2004, 139(10): 1069-1074.
- [4] Kobayashi T, Sato Y, Yamamoto S, *et al*. Biliary reconstruction and complications of left lobe living donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 2005, 37(2): 1122-1123.
- [5] 郑树森, 徐骁, 梁廷波, 等. 原位肝移植术后胆道并发症治疗经验. *中华普通外科杂志*, 2005, 20(8): 467-469.
- [6] 郑树森, 徐骁. 肝移植手术中供肝动脉变异与肝动脉重建. *中华外科杂志*, 2005, 43(21): 1367-1369.
- [7] Cascales P, Fernandez V, Tomas A, *et al*. Comparison of UW and Celsior solutions in experimental liver preservation by assessment of alpha-glutathione sulfotransferase. *Transplant Proc*, 2002, 34(1): 53.
- [8] Xu X, Zheng S S. Variations and reconstruction of the hepatic artery in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(2): 170-172.
- [9] Gruttadauria S, Foglieni C S, Doria C, *et al*. The hepatic artery in liver transplantation and surgery: vascular anomalies in 701 cases. *Clin Transplant*, 2001, 15(5): 359-363.
- [10] 郑树森, 徐骁, 梁廷波, 等. 肝移植术后早期肝动脉血供不良与胆道并发症. *中华医学杂志*, 2005, 85(24): 1670-1673.

(收稿日期: 2007-03-20)

(本文编辑: 毛蜀)