

三次肝移植的临床疗效

陈虹 李俊 王旭 范铁艳 沈中阳

【摘要】 目的 探讨三次肝移植的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2002 年 4 月至 2012 年 12 月武警总医院收治的 4 例肝胆疾病患者的临床资料。供肝植入均采用经典原位肝移植。术后均采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 激素 3 联免疫抑制方案。通过移植随访中心随访至 2014 年 5 月,了解患者预后并进行用药指导。计量资料采用 *t* 检验。**结果** 4 例患者中,3 例良性肝脏疾病患者多次行肝移植原因主要为胆道并发症,其次为慢性排斥反应;1 例肝癌患者多次肝移植原因主要为肝癌复发。4 例患者第 1、2 次肝移植中位间隔时间为 16.0 个月,短于第 2、3 次肝移植的 22.5 个月。第 2 次肝移植手术时间为 (11.4 ± 1.0) h,第 3 次肝移植手术时间为 (14.1 ± 2.2) h,第 2、3 次肝移植手术时间比较,差异有统计学意义 ($t = 3.644, P < 0.05$)。第 2、3 次肝移植中位出血量分别为 1 300 mL 和 1 800 mL,中位输血量分别为 1 400 mL 和 3 100 mL。4 例患者肝移植术后早期肝功能均恢复顺利。4 例患者中,有 2 例 3 例次[其中 1 次为术后早期(< 30 d)出现肺部铜绿假单胞菌感染]发生移植后感染,后经过积极抗感染治疗后痊愈。4 例患者中,1 例于第 1 次肝移植术后 80 个月死于肝衰竭;1 例于第 1 次肝移植术后 107 个月死于肝癌复发合并肺、骨及腹膜后淋巴结等多处转移;另 2 例于第 1 次肝移植术后分别生存 104 个月和 26 个月。**结论** 三次肝移植是治疗移植肝胆道并发症及慢性排斥反应的有效方法;如有条件,三次肝移植对肝癌复发患者也能明显延长其生存时间。

【关键词】 肝肿瘤; 肝移植; 胆道并发症; 慢性排斥反应

Clinical efficacy of tertiary liver transplantation Chen Hong, Li Jun, Wang Xu, Fan Tieyan, Shen Zhongyang. Department of Transplantation, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Corresponding author: Shen Zhongyang, Email: zhongyangshen@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of tertiary liver transplantation. **Methods** The clinical data of 4 patients with hepatobiliary disease who were admitted to the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces from April 2002 to December 2012 were retrospectively analyzed. All the patients received orthotopic liver transplantation, and received tacrolimus + mycophenolate mofetil (MMF) + hormone after operation. All the patients were followed up till May 2014, and their prognosis was learned. The measurement data were analyzed using the *t* test. **Results** Three patients with benign hepatic disease received tertiary liver transplantation due to biliary complications and chronic rejection, and 1 patient with hepatic cancer received tertiary liver transplantation because of hepatic cancer recurrence. The average interval between the primary and secondary liver transplantation was 16.0 months, which was shorter than 22.5 months of the interval between the secondary and tertiary liver transplantation. The mean operation time in the secondary liver transplantation was (11.4 ± 1.0) hours, which was significantly shorter than (14.1 ± 2.2) hours in the tertiary liver transplantation ($t = 3.644, P < 0.05$). The median volumes of blood loss in the secondary and tertiary liver transplantation were 1 300 mL and 1 800 mL, and the median volumes of blood transfusion were 1 400 mL and 3 100 mL. The hepatic function of the 4 patients recovered smoothly at the early time after liver transplantation. Two patients (3 cases) were complicated with infection postoperatively (1 patient was infected by pseudomonas aeruginosa within 30 days after liver transplantation, and was cured by active antimicrobial treatment), and they were cured after anti-infectious treatment. One patient died of hepatic failure at the 80th month after the primary liver transplantation, 1 died of hepatic cancer recurrence complicated by pulmonary, bone and retroperitoneal lymph node metastasis at the 107th month after the primary liver transplantation, and the other 2 patients survived for 104 months and 26 months after the primary liver transplantation, respectively. **Conclusion** Tertiary liver transplantation is effective for the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.06.014

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2012AA022409)

作者单位: 100039 北京,武警总医院移植科

通信作者: 沈中阳, Email: zhongyangshen@gmail.com

treatment of biliary complications and chronic rejection after liver transplantation, and it can extend the life span of patients with hepatic cancer recurrence if there are insufficient donor resources.

【Key words】 Liver neoplasms; Liver transplantation; Biliary complications; Chronic rejection

近年来,随着有效的免疫抑制剂治疗、器官保存技术以及术后并发症处理能力的不断提高,肝移植已成为治疗终末期肝病最有效的方法,但部分患者术后仍会出现各种原因引起的胆道并发症及肝癌复发,再次肝移植成为挽救肝移植失败受者生命唯一的手段。尽管国内肝移植取得了长足的进步,但在多次肝移植方面积累的经验尚十分有限。本研究回顾性分析 2002 年 4 月至 2012 年 12 月我科收治的 4 例肝胆疾病患者的临床资料,探讨三次肝移植的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2002 年 4 月至 2012 年 12 月我科共行肝移植 1673 例[数据来源于中国肝移植注册(CLTR)],其中 4 例患者接受了三次肝移植。4 例患者中男 2 例,女 2 例;年龄 39~64 岁,中位年龄 47 岁。3 次肝移植的供、受者 ABO 血型均相同,手术方式均为经典原位肝移植。

1.2 肝移植方法

1.2.1 供肝获取方法:采取腹主动脉和门静脉或肠系膜上静脉插管,肝脏单独或肝肾联合切取方法。由腹主动脉灌注肾保存液 3 000 mL,门静脉灌注肾保存液 2 000 mL,再用 UW 液 2 000 mL 灌注。灌洗后立即切开胆囊,用生理盐水 250 mL 冲洗胆道。供肝置入 0~4℃ UW 液中保存。

1.2.2 供肝植入方法:4 例受者第 2、3 次肝移植均采用经典非转流术式,门静脉吻合方式均为端端吻合。第 2 次肝移植肝动脉的重建:拆除原动脉吻合口端端吻合,有 3 例供肝肝总动脉与受者肝固有动脉吻合,1 例肝总动脉搭桥与腹主动脉吻合;4 例受者第 3 次肝移植肝动脉吻合方式均同第 2 次肝移植。第 2 次肝移植胆道重建:胆管空肠 Roux-en-Y 吻合 1 例,胆管端端吻合 3 例;第 3 次肝移植胆道重建:胆管空肠 Roux-en-Y 吻合 3 例,胆管端端吻合 1 例。

1.2.3 免疫抑制剂方案:早期均为他克莫司+吗替麦考酚酯+激素 3 联免疫抑制方案,中远期单用他克莫司 2 例,他克莫司+吗替麦考酚酯 2 例。择期手术的第 3 次肝移植患者均在第 3 次肝移植术前

1 d 停用免疫抑制剂,并预防性使用抗真菌及抗病毒药物。术中应用甲泼尼龙 500 mg。第 3 次肝移植术后第 1 天不使用免疫抑制剂,术后 2~3 d 免疫抑制剂剂量减半,3 d 后正常剂量。术后其他治疗同首次肝移植。

1.3 随访

通过移植随访中心随访至 2014 年 5 月,了解患者预后并进行用药指导。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者中,3 例良性肝脏疾病患者多次行肝移植原因主要为胆道并发症,其次为慢性排斥反应;1 例肝癌患者多次行肝移植原因主要为肝癌复发。4 例患者第 1、2 次肝移植中位间隔时间为 16.0 个月,均短于第 2、3 次的 22.5 个月。第 2 次肝移植手术时间为 (11.4 ± 1.0) h,第 3 次肝移植手术时间为 (14.1 ± 2.2) h,第 2、3 次肝移植手术时间比较,差异有统计学意义($t = 3.644, P < 0.05$)。第 2、3 次肝移植中位出血量分别为 1 300 mL 和 1 800 mL,中位输血量分别为 1 400 mL 和 3 100 mL。见表 1。

4 例患者肝移植术后早期肝功能均恢复顺利。本组有 2 例患者 3 例次[其中 1 次为术后早期(< 30 d)出现肺部铜绿假单胞菌感染]发生移植后感染,后经过积极抗感染治疗后痊愈。4 例患者中 1 例于第 1 次肝移植术后 80 个月死于肝衰竭;1 例于第 1 次肝移植术后 107 个月死于肝癌复发合并肺、骨及腹膜后淋巴结等多处转移;另 2 例于第 1 次肝移植术后已分别生存 104 个月和 26 个月。

3 讨论

随着肝移植技术的不断成熟、新型免疫抑制剂的不断问世及人民生活水平的不断提高,越来越多的终末期肝病患者可以接受多次肝移植。据国外文献报道,再次肝移植率为 10%~20%,再次移植次数最多者 5 次^[1-2]。国内再次移植率仅为 3%~4%^[3]。三次肝移植仅见个案报道,本研究所三次肝移植率为 0.239% (4/1 673)。

表 1 4 例肝胆疾病患者三次肝移植的手术情况

病例	第 1 次肝移植原因		第 2 次肝移植原因		第 3 次肝移植原因		第 1、2 次肝移植 间隔时间(月)	第 2、3 次肝移植 间隔时间(月)
病例 1	原发性肝癌合并乙型病毒性肝炎及肝硬化		肝癌复发		肝癌复发		33	63
病例 2	药物性肝衰竭		胆道并发症		慢性排斥反应		14	23
病例 3	乙型病毒性肝炎及肝硬化		胆道并发症		胆道并发症		12	17
病例 4	乙型病毒性肝炎及肝硬化		胆道并发症		胆道并发症		18	22
病例	第 2 次肝移植 手术时间(h)	第 3 次肝移植 手术时间(h)	第 2 次肝移植 出血量(mL)	第 3 次肝移植 出血量(mL)	第 2 次肝移植 输血量(mL)	第 3 次肝移植 输血量(mL)	第 2 次肝移植 后感染	第 3 次肝移植 后感染
病例 1	10.0	11.0	2 000	1 000	3 200	2 400	无	无
病例 2	12.0	15.0	800	1 900	1 000	2 000	无	无
病例 3	11.5	16.0	1 800	9 000	1 800	12 400	有	有
病例 4	12.0	14.3	600	1 700	800	3 800	有	无

国内需行第 2 次肝移植的原因主要为胆道并发症、慢性排斥反应及肝癌复发,国外主要是慢性排斥反应、肝动脉栓塞和原发性移植肝无功能^[4-7]。而第 3 次肝移植的原因则主要为胆道并发症、原发病复发和慢性排斥反应^[8-9]。近年来由于新型免疫抑制剂如他克莫司等的应用,慢性排斥反应导致的移植肝无功能越来越少。本研究结果表明:第 2、3 次肝移植的主要原因是胆道并发症。其发生率高的原因可能与我国特殊的供肝切取条件、肝脏缺血再灌注损伤、免疫性损伤、感染及外科技术等有关。目前对于肝癌复发患者是否应再次行肝移植存在很大争议。国外学者普遍认为肝癌为恶性疾病,再次肝移植后肝癌复发率较首次肝移植大大提高,且复发发生时间早,预后极差,因此不主张再次肝移植。但本研究结果表明:肝癌患者第 1、2 次肝移植后肝内肝癌复发进行肝移植治疗,仍符合米兰标准,经第 3 次肝移植后生存 107 个月,已达到良性疾病患者肝移植术后平均生存时间。故对个体而言,肝移植术后肝癌复发尽早行再次肝移植可以明显延长其生存时间,具有一定意义。

因第 2 次肝移植术后肝功能恢复不佳,患者往往身体极度虚弱,免疫力极度低下,大多已存在感染^[10-11]。因此应减少免疫抑制剂用量,加强营养支持治疗,于再次肝移植术前 3 d 预防使用抗真菌和病毒药物,术后 3 d 内减少或不用免疫抑制剂,以降低术后感染和死亡的发生率。经上述处理后,本组资料中第 2、3 次肝移植术后感染率与第 1 次肝移植术后无明显不同。

手术时机的选择也是影响手术效果的一个重要因素。Bilbao 等^[4]认为术后 7~30 d 内行再次肝移植的患者生存率低于术后 1 周以内及 1 个月以上者。本组患者再次肝移植距前一次肝移植时间均 >

1 年,术前积极改善患者机体状况、调整免疫抑制剂用量、预防感染等,术后早期患者肝功能均恢复顺利,未出现任何严重并发症。本组 1 例乙型病毒性肝炎患者(病例 3)术后中晚期出现免疫抑制剂他克莫司引起的肾功能损害,肌酐逐渐上升,多次建议患者换用西罗莫司、吗替麦考酚酯等对肾功能影响较小的免疫抑制剂,但患者担心换用免疫抑制剂后影响移植肝功能,甚至导致移植肝无功能需行第 4 次肝移植,拒绝更换免疫抑制剂。19 个月后患者因肾衰竭行肾移植。钙调神经磷酸酶抑制剂类免疫抑制剂肾毒性比较常见,一旦移植术后患者使用此类药物出现肾脏损害时,应尽早减少甚至更换免疫抑制剂对保护肾脏起着至关重要的作用。

因已行二次肝移植,患者进行三次肝移植时,腹腔内粘连情况十分严重,手术非常困难,手术时间、出血量较第 1、2 次肝移植增加^[12-13]。因此术中操作必须更加仔细,尽量使用锐性分离,避免损伤血管及周围重要结构,尽可能减少术中出血、输血^[6,14-15]。本研究结果表明:第 3 次肝移植平均手术时间较第 2 次肝移植长,第 3 次肝移植的中位出血量、中位输血量均较第 2 次肝移植多。因胆道感染或合并有胆道感染行第 3 次肝移植者,应首选胆管空肠 Roux-en-Y 吻合,可以避免原有胆道内存留细菌再次感染移植肝^[16]。本组 2 例因胆道并发症行三次肝移植者,改为胆道空肠 Roux-en-Y 吻合后未再出现胆道感染。

总之,尽管多次肝移植手术难度大、风险高,移植肝存活率低于第 1 次肝移植,但多次肝移植仍是解决移植肝无功能、早期肝癌复发及难以控制、反复胆道感染的唯一方法^[17]。术前尽量改善患者一般状况,选择合适的手术时机,制订合理的免疫抑制剂方案,必要时预防性进行抗感染治疗,术中选择正确

的手术方式及血管、胆道吻合方式,将会大大提高三次肝移植手术成功率。

参考文献

- [1] Ghobrial RM. Changing faces of liver retransplantation: it is all about selection[J]. Liver Transpl, 2007, 13(2):188-189.
- [2] Yamauchi Y, Wettergren A, Yamashita Y, et al. Retransplantation of the liver in adults: long-term outcome and prognostic modeling[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(76):1181-1186.
- [3] 史永照,王正昕,丁国善,等. 再次肝移植 12 例报告[J]. 肝胆外科杂志, 2005, 13(3):205-207.
- [4] Bilbao I, Figueras J, Grande L, et al. Risk factors for death following liver retransplantation[J]. Transplant Proc, 2003, 35(5):1871-1873.
- [5] Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience[J]. Liver Transpl, 2007, 13(2):227-233.
- [6] 吴迪,郑虹,朱志军,等. 再次肝移植治疗首次肝移植术后肝癌肝内复发的效果分析[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(1):20-23.
- [7] 傅斌生,李敏如,张彤,等. 肝移植术后长期存活受者远期并发症的发生情况及其防治措施[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(9):552-555.
- [8] 张胜,周杰,谭永法,等. 肝移植术后早期严重肝内胆汁淤积的相关因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(6):533-537.
- [9] Gustafsson BI, Backman L, Friman S, et al. Retransplantation of the liver[J]. Transplant Proc, 2006, 38(5):1438-1439.
- [10] 蔡常洁,易述红,李敏如,等. 再次肝移植病人围手术期特点及处理[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(1):44-46.
- [11] Watt KD, Menke T, Lyden E, et al. Mortality while awaiting liver retransplantation: predictability of MELD scores[J]. Transplant Proc, 2005, 37(5):2172-2173.
- [12] Maggi U, Consonni D, Bertoli P, et al. A risk score and a flow chart for liver retransplantation[J]. Transplant Proc, 2008, 40(6):1956-1960.
- [13] Lang H, Sotiropoulos GC, Beckebaum S, et al. Incidence of liver retransplantation and its effect on patient survival[J]. Transplant Proc, 2008, 40(9):3201-3203.
- [14] 朱岳,江春平,John J. Fung,等. 再次肝移植——挽救肝移植失败受体生命惟一的手段(附 774 例报告)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8(11):646-649.
- [15] Garcia JH, Vasconcelos JB, Gonçalves BP, et al. A new biliodigestive anastomosis technique after hepatic artery thrombosis as bridge to liver retransplantation: a case presentation[J]. Transplant Proc, 2007, 39(10):3523-3526.
- [16] 严估祺,彭承宏,李宏为,等. 再次肝移植 8 例临床分析[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2006, 26(6):657-659.
- [17] Qasim A, Zaman BM, Geoghegan J, et al. Significant influence of the primary liver disease on the outcomes of hepatic retransplantation[J]. Ir J Med Sci, 2009, 178(1):47-51.

(收稿日期: 2014-02-17)

(本文编辑: 张玉琳)

第十六届全国胆道外科学术大会第一轮通知

由中华医学会外科学分会胆道外科学组主办、宁夏回族自治区人民医院承办、《中华消化外科杂志》编辑部协办的第十六届全国胆道外科学术大会将于 2014 年 8 月在宁夏回族自治区银川市召开。

本次大会以胆道肿瘤、胆结石病和肝胆外科为主题,涵盖以下内容:肝外胆管结石的微创治疗、肝内胆管结石的治疗选择、胆管囊性扩张症的治疗、胆道肿瘤的综合治疗、精准肝切除技术在胆道疾病中的应用、数字化医学在肝胆外科中的应用、介入技术在胆道外科中的应用等。

大会采取特邀专家演讲、录像演讲、专题讨论、病例讨论、青年外科医师论坛、基层外科医师论坛等形式,展示我国胆道外科最新临床诊疗技术和研究成果,搭建高端的学术交流平台。本次会议还将同时举办“肝胆胰外科新进展”继续教育学习班。

欢迎全国同道积极投稿和参会,分享胆道外科新理念、新技术、新经验。凡被会议录用的论文,论文摘要将收入本次会议汇编,优秀论文将在《中华消化外科杂志》优先发表。

征文要求:500~800 字中文摘要请按照目的、方法、结果和结论的格式撰写。征文编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文。邮件标题注明:“全国胆道外科会议”。请附作者通信地址、电话、Email,以便及时联系。截稿日期:2014 年 6 月 30 日。投稿邮箱:ddwkdh16th@163.com。参会者可获得国家级继续教育 I 类学分。