

肝移植治疗肝硬化门静脉高压症的临床疗效

李照 高鹏骥 高杰 朱继业

【摘要】 目的 探讨肝移植治疗肝硬化门静脉高压症的临床疗效。方法 回顾性分析 2000 年 1 月至 2012 年 1 月北京大学人民医院收治的 181 例肝硬化门静脉高压症患者的临床资料。肝移植手术适应证为反复发作上消化道大出血,经内、外科和介入治疗无效,或合并肝功能失代偿的门静脉高压症患者。根据患者情况选择行经典原位肝移植或背驮式肝移植。术中于移植肝植入前后分别经胃网膜右血管置入套管针,连接测压管测压。观察手术前后门静脉压力变化情况,术后并发症的发生情况。术后通过肝移植随访中心定期随访,并根据具体指标调整用药,随访时间截至 2012 年 12 月,监测患者食管静脉曲张再出血及生存情况。Kaplan-Meier 法计算生存率,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均值比较采用 t 检验。结果 181 例患者中,65 例行经典原位肝移植,116 例行背驮式肝移植。手术时间为 (485 ± 97) min,术中出血量为 $(4\,380 \pm 1\,993)$ mL,无肝期时间为 (56 ± 24) min。157 例患者留置 T 管,24 例患者未留置 T 管。102 例患者术中经胃网膜右静脉测量了肝移植前后的门静脉压力,术前门静脉压力为 (32 ± 11) cmH₂O ($1\text{ cmH}_2\text{O} = 0.098\text{ kPa}$),术后门静脉压力为 (21 ± 6) cmH₂O,手术前后门静脉压力比较,差异有统计学意义 ($t = 2.412, P < 0.05$)。肝移植术后严重感染 23 例、急性肾衰竭 20 例、严重腹腔内出血 6 例、血管相关并发症 5 例和移植原发无功能 2 例。181 例患者均获得随访,随访时间为 6 ~ 131 个月。138 例患者术后 1 年复查内镜或行上消化道造影检查,112 例曲张静脉完全消失,其余 26 例较术前明显减轻,总改善率为 85.71% (138/161)。术后 1 年内 4 例患者出现了上消化道再出血,再出血率为 3.70% (4/108),其中 3 例经止血药物或内镜治疗后得到缓解,1 例死于再次出血导致的肝衰竭。随访患者术后 1 个月、1 年及 5 年生存率分别为 86.8%、84.9%、77.4%。23 例死亡患者中,15 例死于 MODS,5 例死于血管相关并发症(肝动脉血栓形成 2 例、门静脉血栓形成 2 例、腔静脉吻合口狭窄 1 例),2 例死于原发性移植肝无功能,1 例死于呼吸系统并发症。结论 肝移植是肝硬化门静脉高压症的有效治疗方式,降低门静脉压力效果好,再出血率低。

【关键词】 门静脉高压症; 肝移植; 食管静脉曲张

Clinical efficacy of liver transplantation for liver cirrhosis and portal hypertension Li Zhao, Gao Pengji, Gao Jie, Zhu Jiye. Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhu Jiye, Email: gandanwk@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of liver transplantation for liver cirrhosis and portal hypertension. **Methods** The clinical data of 181 patients with liver cirrhosis and portal hypertension who were admitted to the People's Hospital of Peking University from January 2000 to January 2012 were retrospectively analyzed. The efficacy of liver transplantation for liver cirrhosis and portal hypertension was investigated. The indications of liver transplantation included repeated upper gastrointestinal hemorrhage, failure of medication, surgical treatment and interventional therapy, and portal hypertension combined with hepatic functional decompensation. Orthotopic liver transplantation or piggyback liver transplantation was selected according to the condition of the patients. The pressures of the portal vein were detected before and after the transplantation of the liver graft by the manometer tube. The incidence of postoperative complications was detected. Patients were followed up regularly till December 2012. The varices and rebleeding of the esophageal veins and the survival of the patients were monitored. The survival rates was calculated using the Kaplan-Meier method, and the measurement data were analyzed using the t test. **Results** Of the 181 patients, 65 received orthotopic liver transplantation, and 116 received piggyback liver transplantation. The operation time, volume of blood loss and anhepatic phase were (485 ± 97) minutes, $(4\,380 \pm 1\,993)$ mL and (56 ± 24) minutes, respectively. T tube was placed in 157 patients. The portal vein pressure was detected in 102 patients. The portal vein pressures before and after liver transplantation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.09.004

基金项目: 卫生公益性行业科研专项(201002015)

作者单位: 100044 北京大学人民医院肝胆外科

通信作者: 朱继业, Email: gandanwk@vip.sina.com

were (32 ± 11) cmH₂O ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$) and (21 ± 6) cmH₂O, respectively. There was significant difference in the portal vein pressure before and after liver transplantation ($t = 2.412$, $P < 0.05$). Severe infection was detected in 23 patients, acute renal failure in 20 patients, severe abdominal bleeding in 6 patients, vascular complications in 5 patients and primary graft non-function in 2 patients after liver transplantation. A total of 181 patients were followed up for 6-131 months. One hundred and thirty-eight patients received endoscopy or upper gastrointestinal imaging at 1 year after liver transplantation. The varices were disappeared in 112 patients and alleviated in 26 patients, with the overall alleviation rate of 85.71% (138/161). Four patients were complicated with upper gastrointestinal rebleeding within 1 year after liver transplantation, and the rebleeding rate was 3.70% (4/108). The condition of 3 patients was alleviated by haemostatics and endoscopic treatment, and 1 patient died of liver failure caused by rebleeding. The 1-month, 1-, 5-year survival rates were 86.8%, 84.9% and 77.4%, respectively. Twenty-three patients died. Fifteen patients died of multi-organ dysfunction syndrome, 5 died of vascular complications (2 died of hepatic artery thrombosis, 2 died of portal vein thrombosis and 1 died of anastomotic stricture of vena cava), 2 died of primary graft non-function, and 1 died of respiratory complications. **Conclusion** Liver transplantation is an efficient method for the treatment of liver cirrhosis and portal hypertension with the advantages of low rebleeding rate and ideal efficacy of reducing portal vein pressure.

【Key words】 Portal hypertension; Liver transplantation; Esophageal varices

门静脉高压症是肝硬化患者的主要合并症,而肝移植作为终末期肝病的有效治疗手段,在治疗肝硬化门静脉高压症上起到了标本兼治的作用,极大地更新了临床医师对肝硬化门静脉高压症治疗的理念^[1-2]。本研究回顾性分析 2000 年 1 月至 2012 年 1 月我科收治的 181 例肝硬化门脉高压症患者的临床资料,探讨肝移植治疗肝硬化门静脉高压症的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组门静脉高压症患者 181 例,男 152 例,女 29 例;年龄 22 ~ 66 岁,平均年龄 46 岁。肝移植供体均为尸体供肝。原发病包括:乙型病毒性肝炎后肝硬化 164 例,自身免疫性肝硬化 5 例,酒精性肝硬化 5 例,丙型病毒性肝炎后肝硬化 4 例,胆汁性肝硬化 3 例。161 例患者术前食管胃底静脉曲张(中度 47 例、重度 114 例),其中曲张静脉破裂出血 108 例。患者肝移植术前终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分 12 ~ 40 分,平均为 18 分,术前 Child-Pugh 评分 8 ~ 15 分,平均为 11 分,其中 B 级 74 例, C 级 107 例。本研究通过医院伦理委员会审批,患者及其家属术前均签署手术知情同意书。

1.2 手术方法

肝移植手术适应证为反复发作上消化道大出血,经内、外科和介入治疗无效,或合并肝功能失代偿的门静脉高压症患者。根据患者情况选择行经典原位肝移植或背驮式肝移植。术中分别于移植肝植入前后经胃网膜右血管置入套管针,连接测压管测压,待套管针中有回血时读数,以下腔静脉为零点进行校正,得到门静脉压力值。门静脉重建均为门静脉端端吻合,肝动脉重建供肝常规使用靠近腹腔干

的动脉补片。受体常规选用肝总动脉发出胃十二指肠动脉和肝固有动脉的分叉处做成补片进行端端吻合,保证吻合口匹配。胆道重建采用端端吻合,缝合方式为后壁连续、前壁间断端端吻合。

1.3 术后处理

除术后常规处理外,患者于术后 1 周内每日复查彩色多普勒超声,以期能尽早发现肝动脉、门静脉或腔静脉血栓。定期复查凝血指标,凝血酶原活动度 > 50% 给予低分子肝素抗凝治疗。术后联合应用核苷类似物和小剂量乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发。予以钙调节蛋白抑制剂、麦考酚酸酯和糖皮质激素三联免疫抑制治疗,1 ~ 3 个月内停用激素。

1.4 随访

出院后所有患者在北京大学人民医院肝移植随访中心定期随访,并根据具体指标调整用药。随访时间截至 2012 年 12 月。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。Kaplan-Meier 法计算生存率,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均值比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况

181 例患者中,65 例行经典原位肝移植,116 例行背驮式肝移植。手术时间为 (485 ± 97) min,术中出血量为 $(4\ 380 \pm 1\ 993)$ mL,无肝期时间为 (56 ± 24) min。157 例患者留置 T 管,24 例患者未留置 T 管。

2.2 术后门静脉压力降低情况

181 例患者中有 102 例患者术中经胃网膜右静脉测量了肝移植前后的门静脉压力,术前门静脉压

力为 (32 ± 11) cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa), 术后门静脉压力为 (21 ± 6) cmH₂O, 手术前后门静脉压力比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.412, P < 0.05$)。

2.3 术后并发症情况

肝移植术后严重感染 23 例、急性肾衰竭 20 例、严重腹腔内出血 6 例、血管相关并发症 5 例和移植物原发无功能 2 例。

2.4 术后随访情况

181 例患者均获得随访, 随访时间为 6 ~ 131 个月。138 例患者术后 1 年后复查内镜或上消化道造影, 结果显示有 112 例曲张静脉完全消失, 其余 26 例较术前明显减轻, 总改善率为 85.71% (138/161)。术后 1 年内 4 例患者出现了上消化道再出血, 再出血率为 3.70% (4/108), 其中 3 例经止血药物或内镜治疗后得到缓解, 1 例死于再次出血导致的肝衰竭。

随访患者术后 1 个月、1 年及 5 年生存率分别为 86.8%、84.9%、77.4%。23 例死亡患者中, 15 例死于 MODS, 5 例死于血管相关并发症 (肝动脉血栓形成 2 例、门静脉血栓形成 2 例、腔静脉吻合口狭窄 1 例), 2 例死于原发性移植物无功能, 1 例死于呼吸系统并发症。

3 讨论

自 1963 年 Starzl 成功施行首例肝移植手术以来, 肝移植已经成为良性终末期肝病的唯一治疗途径。在美国, 良性肝病肝移植术后 1 年生存率接近 90%, 5 年生存率可达 80%, 大部分接受肝移植的门静脉高压症患者多数为 Child C 级甚至肝功能更差者, 肝移植同时解决了肝硬化肝功能失代偿和门静脉高压症两个问题, 这相比于其他如断流术、分流术这样的门静脉高压症外科治疗方法而言具有独特的优势^[3]。本组患者中肝功能均是 Child B 级和 C 级, 其中 C 级的患者占到 59.12% (107/181), 肝移植后患者恢复顺利, 1 年生存率达到了 84.9%, 接近国际先进水平, 说明了肝移植在治疗门静脉高压症中对肝功能较差患者的治疗优势。

众所周知, 食管静脉曲张破裂导致的上消化道大出血是肝硬化门静脉高压症患者的主要死亡原因, 病死率高达 50%, 而一旦发生出血即使经过内镜治疗、断流手术或分流手术等治疗再次发生静脉曲张及大出血的几率接近 20%, 同时再出血病死率高达 58%^[4-5]。手术打击也会造成患者肝功能的进一步恶化, 术后发生肝衰竭的几率明显增加。门

静脉高压症患者出血的风险主要与门静脉压力、静脉曲张的程度及肝功能状况相关^[6]。本组 138 例患者在 1 年后复查内镜发现 112 例患者曲张静脉已经消失, 26 例较前明显减轻, 仅有 4 例再次出现消化道出血。术后门静脉压力明显下降至 21 cmH₂O, 患者肝功能恢复良好。这均提示肝移植手术降低了门静脉压力, 缓解了静脉曲张, 改善了肝功能, 从而有效地避免了消化道大出血严重并发症的发生。

同时, 肝移植手术本身是步骤复杂、耗时费力、手术风险极大的外科手术, 有很多细小的因素都可能导致整个手术的失败。本组患者主要的并发症依次为严重感染、急性肾衰竭、严重腹腔内出血、血管性并发症、移植物原发无功能。肝移植受者术前由于严重的肝硬化, 免疫功能低下, 术后由于激素等免疫抑制剂的应用, 使其更加容易受到各种病原微生物的侵袭^[7]。本组中严重感染的发生率为 12.7%, 与文献报道基本一致^[8]。急性肾衰竭也是肝硬化门静脉高压症肝移植术后常见的并发症之一^[9]。有研究结果显示: 术前血清 Cr 高水平 and 低凝血酶原活动度水平是肝移植术后发生肾衰竭的危险因素^[10]。因此, 需要对术前 Cr 水平高及凝血功能差的患者应积极处理, 以降低术后肾衰竭的发生率。血管性并发症主要包括肝动脉血栓、门静脉血栓及腔静脉流出道狭窄^[11-12]。肝移植术后早期应每日复查彩色多普勒超声争取尽早发现, 而移植物原发无功能常与供肝有关, 如供肝脂肪变性、老年性肝脏、缺血时间延长等, 在取肝时应注意进行认真评估^[13-14]。

本组死亡患者 23 例, 大部分与患者术前肝功能状态较差, 合并肾衰竭及感染, 肝移植术后形成 MODS 有关。这也说明了门静脉高压症患者的预后主要取决于肝功能状况, 即使施行肝移植手术治疗门静脉高压症有诸多优势, 但如果患者术前肝功能极差, 病死率也必然会升高。

总之, 为不同的门静脉高压症患者合理选择不同的外科治疗, 才可以达到良好的治疗效果。肝移植手术是一种有效的治疗门静脉高压症的方法, 但是它本身受到供肝短缺等因素影响, 在施行过程中也应严格把握手术适应证^[15]。

参考文献

- [1] 董家鸿. 精准外科时代门静脉高压症的外科治疗策略[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(11): 811-813.
- [2] 冷希圣. 肝移植时代门静脉高压症治疗策略[J]. 中华实用外科杂志, 2009, 29(5): 373-374.
- [3] Wang M, Li C, Yan LN, et al. Reconsideration of liver transplan-

tation for portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis: a single center experience [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (123): 496-500.

[4] Herrera JL. Portal hypertension [J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18 (2): xiii-xiv.

[5] 陈雷,冷希圣,王福顺. 贲门周围血管离断加经食管横断吻合术治疗门静脉高压症的疗效评价[J]. *中华普通外科杂志*, 2004, (11): 649-650.

[6] Turon F, Casu S, Hernández-Gea V, et al. Variceal and other portal hypertension related bleeding [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27 (5): 649-664.

[7] 朱继业. 肝移植术后早期细菌感染的防治 [J]. *中国实用外科杂志*, 2004, 19 (6): 407-419.

[8] Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (20): 6211-6220.

[9] Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28 (2): 205-210.

[10] 高杰,朱凤雪,朱继业,等. 连续肾脏替代治疗在肝移植围手术期的应用 [J]. *中华普通外科杂志*, 2005, 20 (6): 359-361.

[11] Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20 (6): 713-723.

[12] Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, et al. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (3): 749-750.

[13] Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13 (2): 125-137.

[14] Sirivatanauskorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (2): 320-323.

[15] 沈中阳. 供肝短缺背景下我国肝癌患者肝移植的策略 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34 (9): 513-515.

(收稿日期: 2014-05-04)
(本文编辑: 张玉琳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第 1 次出现时,可以不标注中文全称。

AFP	甲胎蛋白	EUS	内镜超声	MODS	多器官功能障碍综合征
Alb	白蛋白	FITC	异硫氰酸荧光素	MTT	四甲基偶氮唑蓝
ALP	碱性磷酸酶	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
ALT	丙氨酸氨基转移酶	GGT	γ-谷氨酰转移酶	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HAV	甲型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
AMP	腺苷一磷酸	Hb	血红蛋白	PBS	磷酸盐缓冲液
ADP	腺苷二磷酸	HBV	乙型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
ATP	腺苷三磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PEI	经皮酒精局部注射疗法
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PET	正电子发射计算机断层扫描
β-actin	β-肌动蛋白	HCV	丙型肝炎病毒	PLT	血小板
BMI	体质量指数	HDL	高密度脂蛋白	PT	血浆凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HE	苏木素-伊红	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
CEA	癌胚抗原	HEV	戊型肝炎病毒	PTCD	经皮经肝胆管引流
Cr	肌酐	HIFU	高强度聚焦超声	RBC	红细胞
CT	X 线计算机断层摄影术	IBil	间接胆红素	RFA	射频消融
DAB	二氨基联苯胺	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	IFN	干扰素	TACE	经导管(肝)动脉栓塞化疗
DBil	直接胆红素	IL	白细胞介素	TBil	总胆红素
DMSO	二甲基亚砜	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TC	总胆固醇
ECM	细胞外基质	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TG	甘油三酯
ELISA	酶联免疫吸附测定	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TGF	转化生长因子
ENBD	内镜鼻胆管引流	LC	腹腔镜胆囊切除术	TNF	肿瘤坏死因子
ERBD	内镜逆行胆管支架引流	LDH	乳酸脱氢酶	TP	总蛋白
ERC	内镜逆行胆管造影	LDL	低密度脂蛋白	WBC	白细胞
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MMP	基质金属蛋白酶	VEGF	血管内皮生长因子
EST	内镜乳头括约肌切开	MRCP	磁共振胰胆管造影		
		MRI	磁共振成像		