

## 心脏死亡供体原位肝移植术后胆道并发症的原因探讨和诊疗经验

张 杰,张传永,钱晓峰,丁文斌,戴佳敏,张 峰\*

(南京医科大学第一附属医院肝胆外科/肝脏移植中心,国家卫生和计划生育委员会活体肝移植重点实验室,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨心脏死亡供体(donation after cardiac death,DCD)原位肝移植术后胆道并发症的发生因素、诊断要点和治疗方法。方法:对 2015 年 1 月—2016 年 8 月于南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心实施的 87 例 DCD 供肝肝移植患者临床资料进行回顾性分析。87 例中 29 例行经典原位肝移植,58 例行改良背驮式肝移植,胆管重建方式均为胆总管端端吻合,无 1 例放置 T 管。结果:87 例肝移植患者中 9 例通过胆道造影确诊为肝移植术后胆道并发症,8 例治愈,1 例好转,无死亡。胆道并发症发生率 10.1%(9/87)。结论:DCD 供体原位肝移植术后胆道并发症的发生与供肝缺血时间、DCD 供肝质量、胆管吻合技术及供肝修剪技术等因素有关,术后胆道造影有助于及时诊断胆道并发症。介入技术是胆道并发症的主要治疗手段。

**[关键词]** 肝移植;心脏死亡供体;胆道并发症;治疗

**[中图分类号]** R657.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)07-857-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20170714

## Etiology, diagnosis, and treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation from donation after cardiac death

Zhang Jie, Zhang Chuanyong, Qian Xiaofeng, Ding Wenbin, Dai Jiamin, Zhang Feng\*

(Key Laboratory on Living Donor Liver Transplantation, Ministry of Health, Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the etiology, diagnosis and treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation (OLT) from donation after cardiac death (DCD). **Methods:** Eighty-seven recipients who had received liver transplantation from DCD in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between January 2015 and August 2016 were retrospectively reviewed. Fifty-eight cases received modified piggyback liver transplantation. The bile duct was reconstructed by end-to-end anastomosis of the common bile duct. No cases used the T tube. **Results:** Biliary complications was diagnosed cholangiographically in 9 cases. Eight patients were cured, one patient was improved, and no patient died. The incidence for biliary complications was 10.1% (9/87). **Conclusion:** Long ischemic time of the graft, poor quality of donor's liver graft, poor techniques for anastomosis and repair of the graft and other factors may contribute to the biliary complications after liver transplantation from DCD. Early cholangiography is helpful to diagnose biliary complications. Endoscopic and/or radiological interventions should be the main treatment for biliary complications.

**[Key words]** liver transplantation; donation after cardiac death; biliary complications; treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(07):857-860]

我国是肝病高发国家,其中终末期肝病者达到了 800 万,终末期肝病包括肝衰竭、肝硬化及肝癌,病死率高达 80%。肝移植是终末期肝病最为有效的治疗手段。但是我国每年肝移植数量只有 2 000 多例,供体短缺已成为掣肘肝移植发展的最主要因

素<sup>[1]</sup>。我国自 2011 年启动了心脏死亡器官捐献移植试点工作,并于 2015 年 1 月 1 日正式停止使用死囚器官捐献<sup>[2]</sup>。至此,心脏死亡供体(DCD)成为我国肝移植的主要来源与发展方向。由于心脏死亡供体存在各种不同原发病因、ICU 住院时间较长以及使用升压药等因素,对肝移植患者预后及生存质量产生影响。现对本中心实施的 87 例 DCD 供肝肝移植患者临床资料进行回顾性分析,探讨 DCD 肝移植术后的胆道并发症的相关因素以及诊断和治疗经验。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273262)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail: zhangfeng1958@hotmail.com

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

受体情况:自2015年1月—2016年8月于南京医科大学第一附属医院肝移植中心实施的87例原位肝移植,男66例,女21例,年龄21~66岁,中位年龄48.6岁。原发病:乙型肝炎后肝硬化33例,原发性肝癌合并肝硬化51例,重症肝炎3例。供肝均为DCD供肝,供肝热缺血时间为1~8 min,冷缺血时间为2 h 25 min~10 h 30 min。29例行经典原位肝移植,58例行改良背驮式肝移植,胆道重建方式均为胆总管端端吻合,不放置T管。术后常规采用他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松三联免疫抑制方案。病情稳定后出院,定期复查随访。

供体情况:87例DCD供体中男62例,女25例,年龄18~61岁,中位年龄44.7岁,其中严重不可逆脑外伤51例,脑出血32例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发呼吸衰竭2例,脑干肿瘤2例。其中符合Maastricht标准Ⅲ类36例,Ⅴ类8例<sup>[3]</sup>,符合中国标准Ⅲ类(即脑-心双死亡标准器官捐献,donation after brain death plus cardiac death,DBCDD)51例<sup>[4]</sup>。供者术前均通过病毒学、血流动力学、肝功能等检查,无明显供肝禁忌。

### 1.2 方法

本组87例患者中共发生9例胆道并发症。对这些患者进行回顾性分析,将87例分为胆道并发症组和非胆道并发症组,对两组在供体冷热缺血时间、手术时间、供受体年龄方面进行分析,探究胆道并发症发生的相关因素。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 18.0统计软件进行分析,结果中计量指标采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者在供受体年龄、手术时间、原发病方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1),在供体冷缺血时间、热缺血时间方面差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。其中1例因供肝肝右动脉发自肠系膜上动脉,行血管搭桥,导致供肝胆道温缺血时间延长,另1例因供肝胆管畸形,修肝时误扎副肝管。其余病例胆道重建均采用胆总管端端吻合,动脉吻合为肝总动脉与胃十二指肠动脉吻合,吻合方式无差异。9例中

无ABO血型不合,无合并肝动脉血栓形成。所有病例均经胆道造影确诊。本组9例胆道并发症患者,7例经保守治疗,2例经手术治疗,8例治愈,1例好转(表3)。保守治疗方法主要是保持腹腔引流管通畅、B超定位下穿刺引流、ERCP引流或者放置胆道内支架。手术治疗方法包括修补原胆管吻合口、胆肠吻合术。其中好转的1例患者诊断为供肝胆管缺血性坏死,建议行二次肝移植术,因患者经济及供肝匮乏等因素,患者放弃二次肝移植术,仅行腹腔引流术,术后随访13个月,目前健在。由于入组病例随访时间较短,存在将来其他患者发生胆道并发症的可能,将对这些患者继续随访,一些研究结果将会在以后报道。

表1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of the general data between two groups

项目	非胆道并发症组( $n=78$ )	胆道并发症组( $n=9$ )	$P$ 值
供体年龄(岁)	36.7 ± 8.6	35.9 ± 9.2	0.347
受体年龄(岁)	42.7 ± 9.5	40.9 ± 9.1	0.284
手术时间(min)	342 ± 113	335 ± 106	0.413
原发病(n)			0.508
肝癌	43	6	
肝硬化	35	3	

表2 两组患者供体冷、热缺血时间比较

Table 2 Comparison of the cold ischemia time, warm ischemia time between two groups (min)

组别	供体冷缺血时间	供体热缺血时间
未发生胆道并发症组	2.7 ± 3.5	311.3 ± 104.5
胆道并发症组	3.6 ± 4.1	354.2 ± 167.8
$P$ 值	0.031	0.014

## 3 讨论

随着肝脏外科手术技术的发展、新型免疫抑制剂的使用以及肝移植术后管理的提高,肝移植手术的成功率和肝移植患者的术后生存质量也在不断提高,但是肝移植术后的胆道并发症发生率一直徘徊在7%~30%,与胆道并发症相关的病死率在6%~12%<sup>[5]</sup>。目前我国心脏死亡供体成为主要供肝来源,与之相关的胆道并发症的发生率有上升趋势,因此我们对本中心的87例DCD供肝的病例中9例发生胆道并发症的患者进行分析,对胆道并发症的相关因素进行探讨,并进行诊断和治疗经验总结。

表 3 9 例胆道并发症患者临床资料  
Table 3 The clinical data of 9 cases with biliary complications

病例	胆道并发症	确诊时间	治疗方法	预后
1	胆总管结石	术后 11 个月	ERCP 取石	治愈
2	吻合口狭窄	术后 3 个月	ERCP 放置胆道内支架	治愈
3	吻合口漏	术后 5 d	腹腔引流	治愈
4	吻合口漏	术后 7 d	B 超定位穿刺引流	治愈
5	胆总管、右肝管多发结石	术后 16 个月	手术取石	治愈
6	吻合口狭窄	术后 6 周	ERCP 放置胆道内支架	治愈
7	肝内胆管缺血性坏死	术后 2 周	仅行腹腔引流,考虑再次肝移植	好转
8	吻合口狭窄	术后 4 个月	ERCP 放置胆道内支架	治愈
9	吻合口漏	术后 4 d	腹腔引流	治愈

### 3.1 DCD 供肝原位肝移植胆道并发症相关因素分析

#### 3.1.1 供肝冷热缺血与胆道并发症的发生

供肝冷、热缺血时间过长及再灌注损伤可损伤胆管上皮细胞及血管内皮细胞。由于 DCD 供肝捐献工程中,供者的死亡被定义为不可逆转的心肺功能停止,因此 DCD 供肝必然经历低血压、缺氧灌注的过程,由此产生热缺血损伤是 DCD 供肝区别于其他来源供肝的重要特点。Welling 等<sup>[6]</sup>研究认为供肝热缺血时间的延长是胆管吻合口漏发生的独立危险因素。此外,冷缺血时间延长也被认为是肝移植的高危因素。Sanchez-Urdazpal 等<sup>[7]</sup>研究认为供肝冷缺血时间与胆道并发症发生率呈正相关。肝移植过程中,由于门静脉和腔静脉先开放,肝脏开始复温,造成由动脉单一供血的胆道系统处于温缺血的状态,导致胆管发生损伤,严重者导致胆管坏死。本组有 1 例因供体动脉解剖变异,在开放了门静脉和腔静脉后行动脉搭桥术,致使供体胆道处于温缺血时间长达 3 h,导致术后患者胆道出现部分坏死,引起胆漏。因此,有学者提出同时开放门静脉、肝动脉血流的做法<sup>[8]</sup>,然而这种方法延长了阻断门静脉血流的时间,具体效果有待进一步验证。

#### 3.1.2 DCD 供体危险因素与胆道并发症的发生

高龄供体、供体脂肪肝、供体糖尿病是目前较为公认的 DCD 供体高危因素,与肝移植术后并发症及病死率密切相关。研究认为供体年龄>50 岁是肝移植术后胆道并发症的高危因素<sup>[9]</sup>,然而蒙建源等<sup>[10]</sup>认为供体年龄并不是肝移植术后胆道并发症的高危因素。因此高龄 DCD 供肝是否增加肝移植术后胆道并发症尚有待进一步研究证明。目前脂肪肝的评估主要依靠取肝人员的肉眼判断和病理检查。有学者提出供肝组织移植前快速冰冻活检是有效的评估肝

细胞脂肪变性的方法,可减少评估时间<sup>[11]</sup>。有研究表明:轻中度脂肪变性(20%~40%)是肝移植术后缺血性胆道并发症的独立危险因素<sup>[12]</sup>。此外,1 项纳入了 16 286 例肝移植的回顾性研究表明供体患者糖尿病是肝移植术后胆道并发症的危险因素<sup>[13]</sup>。因此在面对当前器官短缺的情况,要通过合理有效的 DCD 供肝质量评估,综合考虑高龄、脂肪肝、供体糖尿病等因素,权衡利弊,尽可能减少肝移植术后胆道并发症的发生。

#### 3.1.3 胆道吻合和供肝修整与胆道并发症的发生

随着肝移植技术的发展,目前由于单纯吻合技术问题导致的胆道并发症已明显减少。本组患者胆道均行端端吻合,不留置 T 管,手术结束前,均仔细冲洗吻合口,观察有无胆汁渗漏,排除缝合问题导致胆漏可能。由于肝门部胆管的血供主要来自肝左、右动脉,因此肝动脉血栓、肝动脉内膜损伤等是导致肝移植术后胆管并发症的高危因素。本组在吻合动脉时尽量避免内膜损伤,同时术后定期复查肝移植血流 B 超,并且在无明确禁忌下予以患者低分子肝素抗凝治疗。

在肝移植过程中,由于胆总管的解剖分离,胆总管横断的因素,胆管血供遭到破坏,而术中过多剥离胆管周围组织可能造成胆管缺血,导致移植后胆管并发症。因此修肝时应尽量保留肝外胆管周围组织,采取“零处理”,不需要将胆管游离得过于干净,严禁烧灼,以免损伤胆管的滋养血管。另外,有研究表明十二指肠上段胆管血供 60%来自十二指肠后动脉、肝门后动脉和胃十二指肠动脉,38%来自肝右动脉、胆囊动脉和肝左动脉,2%来自肝总动脉<sup>[14]</sup>。供体胆管越长,其末端血供越差,愈合能力也就越差。因此修肝的时候尽量缩短供肝肝外胆管的长度,减少因供肝侧胆管缺血导致的移植术后胆管并发症。



由于本文研究样本量较小,随访时间较短,相关研究未纳入多中心的数据,对于其他可能的参与因素还有待进一步研究。

### 3.2 肝移植术后胆道并发症的诊断与治疗经验

肝移植术后的胆道并发症主要包括胆管狭窄(吻合口性狭窄和非吻合口性狭窄)、胆漏、胆管结石等,其中胆管狭窄和胆漏约占70%。由于肝移植术后胆道并发症的临床症状缺乏特异性,容易与急性排斥反应和血管并发症等混淆。因此肝移植术后3个月内应严密监测肝功能,一旦发现异常,应及时行影像学检查,必要时行肝穿刺活检。以往肝移植早期,对免疫排斥研究不够彻底,大部分胆道并发症被误诊为急性排斥反应。随着对胆道并发症的认识,现在误诊率已大幅降低。胆道造影是诊断肝移植术后胆道并发症的金标准,对本组怀疑有胆道并发症的患者均采用内镜下逆行胰胆管造影(ERCP)或经皮肝穿刺胆管造影(PTC)进行胆道造影。建议对于胆红素异常的患者应早期行胆道造影,有利于早期诊断,减少胆道并发症带来的感染以及死亡。

胆道并发症的治疗方式因胆道病变的程度而异。目前仅有部分严重的胆道并发症仍然要手术治疗,绝大部分胆道并发症介入治疗能够取得很好的效果。本组9例胆道并发症患者中,3例轻度胆漏,仅通过腹腔持续引流治疗半月余即可达到治愈,3例胆道狭窄患者通过介入技术置入胆道内支架,取得令人满意的疗效,2例胆管结石患者,其中1例通过ERCP取石,另1例ERCP反复取石,效果不良,行开放手术治疗。另有1例严重胆漏患者,诊断为胆管大片坏死,建议患者行二次肝移植,考虑到经济因素和供肝匮乏,患者没有能够行二次肝移植,目前通过腹腔引流维持,治疗效果不佳。因此,本文认为对于轻中度的胆道并发症患者,首选介入治疗。对于那些难治性的胆漏、肝内胆管弥漫性狭窄等严重胆道并发症,可以尝试性行介入治疗,但不宜强求或反复进行,应尽早行二次肝移植术。

#### [参考文献]

[1] 肖 慤,吕军好,徐 骁,等. 2015中国器官移植大会暨第二届中国器官移植医师年会纪要[J]. 中华移植杂志

(电子版), 2015, 9(3):140-144

- [2] 叶启发,曾宪鹏. DCD肝移植术后并发症的变迁[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(9):1032-1035
- [3] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors[J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(5): 2893-2894
- [4] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(12):756-758
- [5] Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(7):S46-52
- [6] Welling T, Heidt DM, Magee J, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: Effect of donor, recipient, and technical factors[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(1):73-80
- [7] Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic type biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. *Hepatology*, 1992, 16(1):49
- [8] Ostroff JW. Post-transplant biliary problems[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2001, 11(1):163-183
- [9] Detry O, Donckier V, Lucidi V, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors: initial Belgian experience 2003-2007[J]. *Transplant Int*, 2010, 23(6):611-618
- [10] 蒙建源,徐 静,樊 奇,等. 肝移植术后胆道并发症危险因素的Meta分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(11):816-822
- [11] Elias-Miro M, Massip-Salcedo M, Jimenez-Castro M, et al. Does adiponectin benefit steatotic liver transplantation? [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(9):993-1004
- [12] Frongillo F, Liroso M C, Sganga G, et al. Graft steatosis as a risk factor of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(7):2293-2294
- [13] Axelrod DA, Dzebisashvili N, Lentine KL, et al. Variation in biliary complication rates following liver transplantation: implications for cost and outcome[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(1):170-179
- [14] Northover JM, Terblanche J. A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications[J]. *Br J Surg*, 1979, 66(6):379-384

[收稿日期] 2017-02-03