

## 64 例脂肪变性供肝临床肝移植疗效分析

叶启发 明英姿 赵杰 彭贵主 张毅

**【摘要】** 目的 探讨脂肪肝临床肝移植的疗效,为边缘供肝的使用提供科学依据。方法 自 2002 年至 2011 年 407 例供肝中筛选出 80 例脂肪肝。其中男性 69 例,女性 11 例。年龄 20~54 岁不等。80 例中有 16 例重度脂肪变性( $\geq 60\%$ )供肝因合并严重灌注性损伤而予剔除,其余 64 例脂肪变性供肝(steatosis liver donor, SLD)按脂肪肝严重程度分为轻 S<sub>1</sub> 组( $< 30\%$ ,  $n=22$ )、中 S<sub>2</sub> 组( $30\% \sim 50\%$ ,  $n=25$ )、重 S<sub>3</sub> 组( $\geq 60\%$ ,  $n=17$ )。随机抽取无脂肪肝 80 例作为 S<sub>0</sub> 对照组。结果 S<sub>0</sub> 组、S<sub>1</sub> 组、S<sub>2</sub> 组、S<sub>3</sub> 组移植早期肝功能延迟恢复发生率分别为 5%、9.1%、20%、29.41%。S<sub>3</sub> 组 2 例发生原发性无功能(PNF)占 11.76%(2/17),占 SLD 移植后 PNF 发生率的 3.12%(2/64)。结论 SLD 移植后移植早期肝功能延迟恢复的发生率以及近期并发症发生率虽较无脂肪变性者高,但不影响移植后疗效。S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> 组移植术后 1 年内死亡率与 SLD 无相关性。重视 SLD 移植后并发症的处理,特别是加强术中、术后缺血再灌注损伤的防治,改善微循环,加强护肝治疗,减少近期免疫抑制剂用量,可取得与正常供肝同样移植疗效。

**【关键词】** 肝移植; 脂肪变性供肝

**Liver transplantation in 64 liver donors with hepatic steatosis** YE Qi-fa\*, MING Ying-zi, ZHAO Jie, PENG Gui-zhu, ZHANG Yi. \* Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hepatobiliary Disease Institute of Wuhan University, Wuhan 430071, P. R. China

Corresponding author: YE Qi-fa, Email: yqf\_china@163.com

**【Abstract】** Objectives To investigate the results of liver transplantation using steatosis liver donors in order to provide a scientific basis for the use of marginal donors. Methods From 2002 to 2011, 80 of 407 were steatosis liver donors. There were 69 males and 11 females. Their age ranged from 20-54 years old. Sixteen donor livers with severe fatty liver and reperfusion injury were not used. The remaining 64 livers were divided into a S<sub>1</sub> group (mild steatosis,  $n=22$ ), a S<sub>2</sub> group (moderate steatosis,  $n=25$ ), and a S<sub>3</sub> group (severe steatosis,  $n=17$ ). A S<sub>0</sub> group was used as a control (randomly selected fat-free liver,  $n=80$ ). Results The occurrence rates of delayed graft function (DGF) in the S<sub>0</sub>, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> groups were 5%, 9.1%, 20%, 29.41%, respectively. Primary nonfunctioning occurred in 2 cases of the S<sub>3</sub> group, which represented a 11.76% of the S<sub>3</sub> group (2/17), and 3.12% of the total 64 cases (2/64). Conclusions Although the incidence rate of DGF was higher in the steatosis liver donor groups than the S<sub>0</sub> group, there was no correlation in the mortality rate of the S<sub>1</sub>-S<sub>3</sub> group within one year of transplantation. Attentions should be paid to the treatment of complications after steatosis liver transplantation. By minimizing ischemia-reperfusion injury, improving micro-circulation, strengthening routine therapy and reducing the amount of immunosuppression, the same results could be achieved using steatosis donor liver and normal liver for transplantation.

**【Key words】** Liver transplantation; Steatosis liver donor

我国每年实施肝肾移植不到 1 万例,而等待肝、肾移植的患者则有 100~150 万。器官捐献的严重匮乏制约了器官移植事业的发展。因此,研究边缘

供体器官的应用成为热点<sup>[1]</sup>。我单位从 2002 年至 2012 年于 407 例供肝中共筛选出 80 例脂肪肝(fatty liver, FL),其中 16 例因合并严重灌注性损伤(severe perfusion injury, SPI)而被剔除供体名单,其余 64 例脂肪变性供肝(steatosis liver donor, SLD)进行了肝移植。参考朱志军等<sup>[2]</sup>报道的供肝脂肪浸润程度与肝脏移植预后关系评估研究,本文仅就 SLD 移植后近期并发症及 1 年存活情况探讨并发症处理,并从术后疗效角度回顾性探讨 SLD 移植相关问题。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.02.007

基金项目:卫生公益性行业科研专项(201002004);中央高校基本科研业务费专项基金(6107002;117019;114075);武汉市科技攻关项目(201161038344-01)

作者单位:430071 武汉大学中南医院,武汉大学肝胆疾病研究院(叶启发,彭贵主,张毅);长沙,中南大学湘雅三医院卫生部移植医学工程技术研究中心(叶启发,明英姿,赵杰)

通信作者:叶启发,电子信箱:yqf\_china@163.com

- 烘箱专业生产厂家吴江明烘箱
- 土方法前列腺六位在家解决!
- 康磁减速带厂家直销不褪色!
- 家长必看:不打不骂教育孩子!
- 装修来律硕让您放心装修!
- 程控交换机专卖4006838158
- 无轨电动平车轨道交通电动平车
- 上海启前专业雪花制冰机
- 预选号码,采少民每一期必中!

### 资料与方法

1. 临床资料:自 2002 年至 2012 年共有 407 例供肝取自急性脑死亡(acute donor of brain death, ADBD)和急性心死亡(acute donor of cardiac death, ADCD)供者。供肝获取均采用腹部多器官原位重力快速灌注切取法。腹主动脉以 0~4℃ 乳酸林格氏液 6000 ml 先行灌注。见肠管苍白后再以 UW 或 HTK 液 2000 ml 对门静脉进行灌注、保存。热缺血时间平均(18±10)min,冷保存时间平均(14±8)h。

2. 脂肪肝筛选方法:对肥胖供者、肝体积肥大、边钝、质地偏硬、肉眼可见脂肪斑点沉积、术前 AST 和 ALT 高于正常、有高血脂者均在供肝修整时送快速病理检查。依据 ANLTU 脂肪肝分级对可疑供肝进行检查<sup>[3]</sup>。407 例供肝共筛选出 FL 80 例,其中 16 例 FL 因合并 SPI 而被剔除供肝名单,64 例 SLD 用于肝移植。SPI 按作者单位的方法进行分级<sup>[4]</sup>。

为便于研究,随机抽取同时期 80 例无脂肪肝的肝移植病例(S<sub>0</sub>)作为对照。64 例 SLD 按轻(脂肪变性 $< 30\%$ )、中( $30\% \sim 50\%$ )、重( $\geq 60\%$ )划分为 S<sub>1</sub> 组 22 例、S<sub>2</sub> 组 25 例、S<sub>3</sub> 组 17 例。

3. 统计学处理:应用 SPSS 13.0 统计软件分析,数据经正态检验,均符合正态分布。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。各组肝功能恢复和并发症的比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

对 S<sub>0</sub>~S<sub>3</sub> 各组术后并发症进行统计分析表明,出血、腹腔感染、肺部感染、腹水、脓毒血症、移植后早期移植肝功能不良(IPF)(术后三周末恢复正常)六大并发症在 S<sub>0</sub>、S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub> 组中有明显统计学差异

( $P < 0.05$ ),各组急性排斥、门静脉血栓、肝动脉血栓无统计学差异( $P > 0.05$ )。本组有 5 例死于难以控制的感染脓毒血症,死亡率为 7.81%(5/64),对照组为 1.25%(1/80),原发性无功能 3.1%(2/64)(表 1)。

### 讨论

1. SLD 移植术后出血的发生及其处理:SLD 术后出血除与 SLD 质量有关外,也与患者基础疾病有关。移植术后出血较为常见,与早期肝功能尚未启动、术已存在的凝血功能紊乱未获矫正、早期移植肝功能不良(initial poor graft function, IPF)有关<sup>[5-6]</sup>。IPF 患者表现为手术创面渗血、体温不升、低钙;化验表现为凝血功能紊乱。常规应用维生素 K1、止血敏、立止血、诺奇,补充凝血因子、血小板、新鲜血浆,并应用升温毯升温、补充钙剂、纠正内环境紊乱等综合措施,一般均可奏效。特别是血小板低于  $30 \times 10^9/L$  的自发性出血往往很难控制,必须补充血小板和相关凝血因子。如术后腹腔引流血液超过 100~150 ml/h,并有进行性贫血、血压下降则应立即开腹再止血。可应用电凝、氩气刀、铺垫热盐水纱布、创面喷洒止血胶、铺垫止血纱布综合处理。本组 SLD 移植病例中、重度脂肪肝组出血发生率分别为 12% 和 23.5%,经上述处理均达到理想疗效。

2. SLD 移植后感染的发生及其处理:腹腔感染和肺部感染在中、重 SLD 组分别达 5.8%、12% 和 35%、47%。严重脓毒血症在中、重组分别为 4% 和 23.5%。感染的发生与肝硬化后腹腔脏器水肿、细菌移位、菌血症以及手术后引流管理不善,积血、积液感染相关。此外早期应用免疫抑制剂所致细菌扩散亦与之相关。对此类并发症除应用以抗革兰氏阴性菌为主的抗生素外,还应根据细菌涂片、引流液和血培养给予个体化抗感染。同时注意在 IPF 期不用免疫抑制剂或在肝功能逐步恢复期从小剂量至足

表 1 术后 1 个月各组并发症情况

并发症	S <sub>0</sub> 组(n=80)	S <sub>1</sub> 组(n=22)	S <sub>2</sub> 组(n=25)	S <sub>3</sub> 组(n=17)
出血,例数(%)	(5, 0)	0(0, 0)	(12, 0)	(23, 5)
腹腔感染,例数(%)	(2, 5)	(4, 5)	(58, 0)	(35, 0)
肺部感染,例数(%)	(3, 7)	(9, 1)	(12, 0)	(47, 0)
腹水,例数(%)	(2, 5)	(9, 1)	(12, 0)	(47, 0)
脓毒血症,例数(%)	0(0, 0)	0(0, 0)	(4, 0)	(23, 5)
早期功能不良,例数(%)	(5, 0)	(9, 1)	(20, 0)	(29, 4)
急性排斥,例数(%)	3(5, 0)	1(4, 5)	2(8, 0)	3(17, 6)
门静脉血栓,例数(%)	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0, 0)	1(5, 9)
肝动脉血栓,例数(%)	0(0, 0)	0(0, 0)	1(4, 5)	2(11, 8)

- 镜面镜首选常州勇亮镜
- 澳大利亚成人养老的海外首选
- 恒新达专业制作彩钢活动房
- 售水机-小区售水机-智能售水机
- 家长必看:不打不骂教育孩子!
- 专家告诫:穴位前列腺更安全
- 角地彩钢瓦防风夹 哪里有?震泰
- 一千元创业项目开店月入 50000!
- 合金催化液替代电镀

量应用免疫抑制剂,并检测免疫抑制剂药物基因多态性,科学地进行个体化免疫抑制治疗。应防止过早、过量应用免疫抑制剂导致的凶险性脓毒血症。本文脂肪肝组有 5 例死于难以控制的脓毒血症、多脏器功能衰竭,占 7.81%(5/64),而对照组仅 1.25%(1/80)。脂肪肝组 5 例死亡均与未度过 IPF 期过早使用免疫抑制剂相关。

3. SLD 移植术后腹水的发生及其处理:本文患者 SLD 移植术后腹水发生率在中、重度脂肪肝组分别达 12% 和 47%。术后腹水发生的首要原因是基础性肝病(肝硬化)以及总蛋白、白蛋白低下未得到控制。此外,施行的肝移植术式技术亦与之相关。例如:经典式背驮式移植术后因肝左、中肝静脉合干成型,或右、中肝静脉合干成型,有 15%~25% 的受者可因吻合口回流相对受阻而致肝肿胀,因门静脉回流相对受阻而致胃肠道水肿渗出增加。此类患者如总蛋白和白蛋白达正常值,应用适量利尿剂一般在 1~2 周可恢复正常。如腹水持续增加,引流量增多,应考虑植肝回流吻合口狭窄或受压所致,应用血管造影、B 超或 MRI 多可确诊。然后,根据病情置放吻合口支架或肝后置气囊充气多可解除顽固性腹水。本组病例均施行改良式背驮式肝移植(ameliorative piggy back liver transplantation, APBLT),腹水多与总蛋白、白蛋白低下有关,与 SLD 无相关性,也与手术技术无相关性。

4. 早期移植肝功能不良(IPF)的发生及其处理:本组 SLD 移植后 IPF 在 S<sub>0</sub> 组至 S<sub>3</sub> 组分别为 5%、9.1%、20%、29.4%,具有明显统计学差异( $P < 0.05$ )。发生 IPF 的主要原因与 SLD 获取时遭受的热缺血、冷缺血、冷保贮损伤以及肝植入后的再灌注损伤有关。有研究证实:SLD 从获取到供肝植入期对热、冷缺血损伤更加缺乏耐受。热、冷缺血损伤后 SLD 的血流、微循环改变、缺血及氧化反应均更剧烈。SLD 对冷、热缺血和再灌注损伤更敏感。我们的分析亦显示,随着 SLD 程度的加重,遭受冷、热缺血和再灌注损伤后,肝功能越差,IPF 的发生越高,呈梯度增加<sup>[7-8]</sup>。

针对上述 SLD 肝移植供肝获取到植肝过程的病理生理特点,本组病例经过严格的筛选,剔除了 16 例合并 SPI 的严重 FL,降低移植后 PNF 风险。本组病例在开放门脉后应用 5%~20% 的白蛋白进行灌注,或应用 1500~2000 ml 白蛋白、血浆、红细胞快速灌注后可见植肝水肿性硬变明显改善,同时

应用 PGE2 和乌司他丁保护肝细胞、降低肝细胞膜通透性,并以微量泵持续应用多巴胺 5~8  $\mu\text{g/h}$ 、1~2 周改善肝内微循环。术后 1~2 周保持患者血红蛋白( $100 \pm 20$ )g/L、红细胞压积( $0.28 \pm 0.02$ )、总蛋白( $50 \pm 10$ )g/L。对 ALT  $> 2000$  U/L、AST  $> 1500$  U/L 者,除加大护肝剂、能量合剂用量,同时应用精氨酸、川芎嗪以增强保护肝细胞、改善微循环和植肝的解毒效应。本组 SLD 轻、中、重组多数在 3 周肝功能恢复,中、重度 SLD 组延迟恢复率达 20% 和 29.41%,PNF 发生率 3.12%,这种治疗预后与国外研究基本相同<sup>[9]</sup>。

中、重度 SLD 移植术后 IPF 发生率高达 20%~29.41%,PNF 发生率在重度 SLD 组 11.76%(7/17),占本组 SLD 移植 PNF 发生率的 3.12%。本组病例 PNF 风险率 22.5%(18/80),死于难以控制的感染占 7.81%(5/64)。严重并发症在重度 SLD 组发生率高,肺部感染 47%、腹腔感染 35%、腹水 47%、脓毒血症 23.5%、IPF 29.41%。为此,对重度 SLD 移植应重视严格筛选供体。由于 SLD 对缺血(冷、热缺血)再灌注损伤高度敏感,获取供体后除对供肝进行科学、细致的评估外,还应在进行病理检查的同时,对供肝进行灌注性损伤的分级和评估。术后早期加强植肝再灌注损伤的防治是提高 SLD 肝移植疗效的关键。

### 参考文献

- [1] Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor: an update[J]. Transpl Int, 2008, 21: 713-724.
- [2] 朱志军, 高伟, 孟醒初, 等. 脂肪沉着供肝在肝脏移植中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11: 627-629.
- [3] Chui AK, Haghighi K, Painter D, et al. Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation[J]. Transplant Proc, 1988, 30: 3286-3287.
- [4] 叶启发, 牛英, 明英姿, 等. 移植肝缺血-再灌注损伤程度的评估及其与移植患者预后的关系[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27: 668-671.
- [5] Cieslak B, Lewandowski Z, Urban M, et al. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters[J]. Transplant Proc, 2009, 41: 2985-2988.
- [6] Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2003, 9: 500-505.
- [7] Sass DA, Reich DJ. Liver transplantation in the 21st century: expanding the donor options[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2011, 40: 641-658.
- [8] McCormack L, Dutkowski P. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? [J]. J Hepatol, 2011, 54: 1055-1062.
- [9] Koehler E, Watt K, Charlton M. Fatty liver and liver transplantation[J]. Clin Liver Dis, 2009, 13: 621-30.

(收稿日期:2012-10-08)