http://www.docin.com/p-861789262.html

· 论著 ·

肝移植术后胆道并发症的 Clavien 分级及高危因素分析

杨德君　张海斌　朱楠　陈威　王希强　杨广顺

【摘要】 **目的**　探讨肝移植术后胆道并发症(biliary complication，BC)发生高危因素及 Clavien 分级在 BC 分类中的意义。**方法**　逐步回归法筛选 BC 发生的高危因素；对 BC 进行 Clavien 分级，筛选 ClavienⅢb 级以上 BC 发生的高危因素。**结果**　14.4％(26/181)的肝移植患者发生 BC，其中 ClavienⅢb 级以上 BC 占 84.6％(22/26)。BC 组的回归分析表明：T 管留置(*P*＝0.0090，*OR*＝31.177)，术后 1 d 肝动脉阻力指数(RI1d)(*P*＝0.0094，*OR*＜0.001)，术后 1 周肝动脉阻力指数(RI1w)(*P*＝0.0013，*OR*＞999.999)的差异有统计学意义，且对该疾病的发生作用显著。ClavienⅢb 以上 BC 组的回归分析表明：RI1d(*P*＝0.0065，*OR*＜0.001)、RI1w(*P*＝0.0022，*OR*＞999.999)的差异有统计学意义，且对该疾病的发生作用显著。**结论**　Clavien 分级系统对胆道并发症的分类具有重要指导意义。T 管的放置增加了 BC 发生的风险，但并不会增加 ClavienⅢb 以上 BC 的发生。术后肝动脉血流异常的存在是 BC 尤其是 ClavienⅢb 以上 BC 发生的独立危险因素。

【关键词】 肝移植；　胆道并发症；　高危因素；　Clavien 分级

Analysis of high risk factors and classification for biliary tract complication following liver transplantation

YANG De-jun, ZHANG Hai-bin, ZHU Nan, CHEN Wei, WANG Xi-qiang, YANG Guang-shun. The Second Department of Biliary Tract Surgery, Eastern Hepatobiliary Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, P. R. China
Corresponding author: YANG Guang-shun, Email: gs_yang00@yahoo.com

【Abstract】 **Objective**　To retrospectively study the high risk factors for biliary complication (BC) and the application of the Clavien system to classify BC in a large cohorts of subjects undergoing liver transplantations (LT). **Methods**　The clinical data of 181 patients who received LT from Jan. 2004 to Dec. 2008 were studied. BC was classified using the Clavien system. The risk factors of biliary complication were evaluated by using a binary forward stepwise logistic regression analysis. **Results**　14.4％ (26/181) recipients developed BC (BC group). In 84.6％ (22/26) patients the BC was above the Clavien Ⅲb. Regression analysis of BC revealed that the placement of a T tube (*P*＝0.0090, *OR*＝31.177), RI1d (*P*＝0.0094, *OR*＜0.001), RI1w (*P*＝0.0013, *OR*＞999.999) were significantly associated with the development of BC. Regression analysis of BC above Clavien Ⅲb revealed that RI1d (*P*＝0.0065, *OR*＜0.001, RI1w (*P*＝0.0022, *OR*＞999.999) were significantly associated with the development of BC above Clavien Ⅲb. **Conclusions**　The Clavien classification system was useful to classify BC. The placement of a T tube was an independent risk factor to predict BC, it was not a factor for BC above Clavien Ⅲb. Hepatic arterial insufficiency (HAI) was an independent risk factor for BC and BC above Clavien Ⅲb.

【Key words】 Liver transplantation;　Biliary complication;　High risk factors;　Clavien classification

肝移植已成为治疗终末期肝病的有效手段。随着血管并发症以及移植排斥反应的逐渐减少，肝移植后胆道并发症的危害日益突出。本课题通过回顾分析，探讨 BC 的 Clavien 分级及 BC 发生的高危因素，为预防 BC 发生提供依据。

资料与方法

1. 一般资料：自 2004 年 1 月至 2008 年 12 月，我科单一手术组行肝移植术 198 例。在排除 4 例术后 5 d 内死亡患者[1]、13 例资料不完整病例后，181 例纳入统计。男性 149 例，女性 32 例；年龄 10～69 岁，平均(46.51 ± 10.13)岁。恶性肿瘤

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.08.011

作者单位：200433　上海，第二军医大学附属东方肝胆外科医院胆道二科
杨德君现工作单位：第二军医大学附属长征医院胃肠外科
通信作者：杨广顺，电子信箱：gs_yang00@yahoo.com

108 例，良性肝病 73 例。Child 分级 A 级 39 例，B 级 67 例，C 级 75 例。血型相同 152 例，相符 29 例。尸肝 176 例，活体 5 例。随访观察时间 10～1830 d 不等，平均(656.44±452.75)d。

2. 胆道重建：181 例次肝移植中，胆管-胆管对端吻合 (CDC)177 例，其中置 T 管 9 例，不置 T 管 168 例(5 例经受者胆管插入 2/3 mm 胰管引流)；胆道-空肠 Roux-en-Y 吻合 4 例，置 T 管 2 例，放置 2 mm 胰管 2 例；5 例活体肝移植均行胆管-胆管对端吻合。8 例采用 5-0Prolene 线缝合，其余 173 例均用 6-0PDS 线缝合。缝合方式采用前后连续缝合 155 例，前后间断缝合 9 例，后壁连续、前壁间断的改良缝合方式 17 例。

3. 动脉吻合：176 例尸肝移植动脉吻合采用端-端连续或间断缝合。有动脉变异时，行动脉成形术确保肝动脉吻合口通畅。153 采用供肝的胃十二指肠动脉发出处近端的动脉进行吻合，22 例采用供肝肝固有动脉，1 例采用供肝肝固有动脉左右分叉处进行吻合。5 例活体肝移植中，右肝动脉吻合者 4 例、左肝动脉 1 例。

4. Clavien 分级方法：Clavien 分级系统[2]对各等级的手术并发症定义如下：Ⅰ级，与正常的术后情况有所偏差，但不需要治疗；Ⅱ级，需要药物治疗的并发症；Ⅲ级，需要通过手术、内窥镜或放射介入治疗的并发症(Ⅲa/b：不需要/需要全身麻醉)；Ⅳ级，威胁生命的并发症，需要重症特别护理；Ⅴ级，死亡。

5. 统计分析方法：采用回顾性的非配对病例-对照研究。(1)按照 BC 发生与否分为胆道并发症组(*n*)和非胆道并发症组(181－*n*)；(2)对 BC 进行 Clavien 分级，按照 ClavienⅢb 级以上 BC 发生与否分为发生组(*N*)和未发生组(181－*N*)。采用 SAS 9.1.3 统计软件对 31 个相关因素进行非条件的 logistic逐步回归分析。对于筛选出的变量，检验其差异性并计算 *OR* 值及 *OR* 的 95％可信区间(*CI*)。

结　　果

1. 一般结果：181 例肝移植术后共发生三大并发症 49 例，其中胆道并发症 26 例 33 例次，发生率 14.36％(26/181)为三大并发症之首，占 53.1％(33/49)；肝动脉血栓形成(HAT)2 例；其他血管(主要为门静脉、肝血管流出道血管)并发症 3 例；移植排斥反应 18 例。33 例次 BC 发生于术后 5～822 d，中位发生时间 58 d(P_{25} 20.5 d，P_{75} 124.0 d)。

26 例 BC 按发病部位分类：单纯胆管吻合口并发症 9 例(34.62％)、单纯供体胆管并发症 8 例(30.77％)、吻合口和供肝胆管同时或是序贯发生并发症 7 例(26.92％)、受体胆管并发症 1 例(3.85％)，吻合口和引流管相关性并发症(均为胆漏)序贯发生者 1 例(3.85％)。按发病原因分类：非缺血性并发症 15 例(57.69％)，缺血性并发症 11 例(42.31％)。按临床表现分类：胆道梗阻 23 例(其中合并胆漏 3 例)、胆漏 5 例，单纯胆道感染 1 例。

2. BC 的 Clavien 分级：BC 根据 Clavien 系统进行分级，Clavien Ⅲb 级患者占 53％(14/26)，而后依次为Ⅳ级 19％(5/26)、Ⅴ级 12％(3/26)、Ⅲa 级 8％(2/26)、Ⅰ级 4％(1/26)，Ⅱ级 4％(1/26)。

3. 胆道并发症的高危因素：将 BC 组(*n*＝26)和对照组(181－*n*＝155)进行非条件的 logistic 逐步回归分析，结果表明：T 管的放置、术后第一天 RI 值(RI1d)的降低和术后 1 周 RI 值(RI1w)的增高可能是 BC 发生的高危因素(表 1)。

将 Clavien Ⅲb 级以上组(*N*＝22)和对照组(181－*N*＝159)进行非条件的 logistic 逐步回归分析，结果表明：RI1d 的降低和 RI1w 的增高是 ClavienⅢb级以上 BC 发生的独立危险因素(表 2)。

统计分析发现，BC 组(26 例)RI1d 均值＜0.60，RI1w 均值＞0.65。而未发生 BC 组(Non-BC 组，155 例)RI1d、RI1w 值均为 0.63(表 3)。

表 1　BC 的高危因素分析

参数	b	Wald c-s	*P* 值	*OR*	*OR* 95％可信区间
截距	－4.7919	1.4724	0.2250		
T 管放置	3.4397	6.8290	0.0090	31.177	(2.363，411.365)
无肝期	－0.0850	8.3634	0.0038	0.918	(0.867，0.973)
RI1d	－10.6137	6.7463	0.0094	＜0.001	(＜0.001，0.074)
RI1w	16.3470	10.3953	0.0013	＞999.999	(607.714，＞999.999)

注：Wald c-s 为 Wald chi-square 的简写，即 Wald 检验的 χ^2 值；b 为回归模型中回归系数的最大似然估计值；*OR* 为优势比，为衡量危险因素作用大小的的比数比例。当 b 值为 0 时 *OR* 为 1，说明该因素对疾病不起作用；b＜0 时 *OR*＜1，说明因素为保护因子；b＞0 时 *OR*＞1，说明因素为危险因子

表 2　ClavienⅢb 以上 BC 的高危因素分析

参数	b	Wald c-s	*P* 值	*OR*	*OR* 95％可信区间
截距	－6.2596	3.9986	0.0455		
术中输血	－0.00065	6.3693	0.0116	0.999	(0.999，1.000)
RI 1d	－9.0596	7.4007	0.0065	＜0.001	(＜0.001，0.079)
RI 1w	16.2423	9.3581	0.0022	＞999.999	(342.358，＞999.999)

表 3　不同类型患者的 RI 均值($\bar{x}\pm s$)

BC 类别	RI1d	RI1w
BC 组	0.59±0.13[a]	0.65±0.10[a]
ClavienⅢb 级以上 BC 组	0.58±0.13[a]	0.66±0.11[a]
Non-BC 组	0.63±0.09	0.63±0.09

注：[a] 表示 logistic 多因素回归分析筛选为阳性因素

讨　　论

胆道并发症的发生大大降低患者的生活质量和长期生存率。对于 BC 分类及发病原因等仍需进一步探讨。对本研究结果讨论如下：

本科室 BC 的发病率 14.36％(26/181)，与国内外各文献报道一致[3]。肝移植后三大并发症的发生以 BC 为主(53.1％)，表明随着手术技巧提高和免疫抑制剂的发展，血管并发症及移植排斥反应日益减少，BC 已成为影响肝移植远期疗效的主要原因。

目前 BC 主要根据发病原因、时间、部位、临床表现 4 个方面进行分类。这种分类缺乏统一的标准，未能较好地反映 BC 的预后。Clavien 分级系统作为评估手术并发症危害程度的手段因其简单、明确、实用，能准确反映并发症的预后被国际上广泛采用。本组 BC 患者中，Clavien Ⅲb 级以上者占 84％(22/26)，可见大部分 BC 的治疗困难，预后并不理想。因此，进行积极预防，减少其发生十分重要。Clavien系统的引入，能较好地反映 BC 的预后，从而为临床研究提供指导，具有重要应用价值。

在发病原因方面，留置 T 管便于观察移植物功能及胆管情况，进行介入治疗，其支撑和引流作用可以预防早期胆瘘和狭窄的发生[4]，但存在发生 T 管相关并发症的风险[5]。本研究表明，T 管的放置为 BC 发生的高危因素(*P*＝0.0090＜0.05，*OR*＝31.177)。因此，只要胆管吻合条件理想，原则上不应放置包括 T 管在内的任何内支架。同时我们发现，T 管大都是在术中供受体胆管匹配情况不理想、胆管断端血供不佳或是吻合技术不够熟练时放置。该类患者发生严重 BC 的可能性较大。但是分析亦显示 T 管的放置并未增加 ClavienⅢb 级以上 BC(预后不良)的发生。因此，T 管的放置可能有助于减少严重 BC 的发生。

肝动脉是供肝内外胆道系统惟一的血供来源[6]。目前的研究表明，除了 HAT 和 HAS 外，肝动脉血流动力学异常，如肝动脉过细、胆道周围小动脉灌注不充分、未被发现的供体小动脉血栓、门静脉周围微血管损伤等引起的胆道系统供血不足均会导致胆道并发症的发生[7-8]。肝动脉阻力指数(resistance index，RI)是反映肝动脉血流情况的重要参数，体现的是肝动脉血管床阻力的变化。用 CDFI 测定 HARI 是了解肝脏血流动力学状态、判断肝动脉有无狭窄及血供不足(HAI)的有效方法[9]。本课题研究发现虽然 BC 组和 Non-BC 组 RI 值均在正常范围，但是明显看出发生 BC 组的 RI 值较正常组有所偏离(表 3)。术后第一天 HARI 偏低(＜0.60)和术后一周时 HARI 值偏高(＞0.65)是 BC、ClavienⅢb 级以上 BC 发生的高危因素。由于 RI 反映的是动脉收缩期与舒张期血流速度的变化梯度，其降低提示动脉壁弹性减低，血流近端存在梗阻[10]。而胆管周围过度游离等技术性因素引起的供肝小动脉丢失过多；术后动脉内皮细胞水肿、管腔变窄以及动脉内膜下泡沫细胞沉积、肌内膜增生、内膜硬化所致进行性的动脉狭窄则可导致 RI 的升高[9]。我们认为，术后第一天 HARI 偏低可能是由于血流近端动脉吻合口狭窄，胆道缺血风险更大。术后一周时 HARI 偏高可能是由于供肝小动脉破坏或者血流远端的动脉变窄、肝动脉特别是肝右动脉灌注量减少等造成。这些因素均可导致胆管血供减少，增加 BC 尤其是缺血性 BC 发生的风险。总之，HAI 所导致的 RI 值偏高或偏低均会显著增加 BC 尤其是 ClavienⅢb 级以上 BC 发生的风险，具体机制有待进一步的研究。

文献报道肝移植术后胆道并发症的危险因素较多。除胆道重建技术外，还与供肝获取和修剪、血管吻合技术、肝动脉血流动力学异常、供肝的冷热缺血时间过长、二次热缺血及缺血再灌注损伤、急慢性排斥反应、ABO 血型不匹配、巨细胞病毒感染和受体原发病变等因素有关。

由于 BC 发生因素复杂，故需在肝移植的各个环节采取相应的预防措施，分 3 个阶段进行：供肝的获取、保存阶段；供肝的修剪、植入阶段；肝移植术后阶段。针对本研究结果提出以下预防措施：

供肝修整时要尽量保留和保护肝胆管与肝动脉间的结缔组织，尤其注意保护胆管两侧 3 和 9 点边缘血管。一般不放置包括 T 管在内的任何内支架，如果需使用可采取以下措施减少 T 管相关并发症的发生[11-12]：在 T 管穿出胆管处行荷包缝合，行术中胆道造影，延长拔管时间，加强 T 管的护理，分步拔除 T 管，采用小口径引流管；确保肝动脉吻合口通畅和完整，防止动脉内皮的损伤，保证肝动脉管径的匹配及对位良好，注意变异肝动脉的吻合，建议采

用肝总与肝总动脉端端吻合[13-15]。术后常规行 CDFI，必要时行血管造影；维持肝移植术后血液循环系统的稳定，避免全身性低血压以及高凝状况的出现。

总之，进一步明确 BC 的高危因素及发病机制，采取多途径、多方位、系统化的预防措施将大大降低其发病率。

参 考 文 献

[1] Bacchella T, Figueira ER, Makdissi FF, et al. Biliary reconstruction without T-tube in liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2004,36:951-952.
[2] Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Systematic grading of surgical complications in live liver dinors according to Clavien's systerm[J]. Transpl Int, 2006,19:982-987.
[3] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Biliary complications after liver transplantation: a review[J]. Scand J Gastroenterol, 2006,243(Suppl):89-101.
[4] Randell H, Wachs M, Somberg K, et al. The use of the T tube after orthotopic liver transplantation[J]. Transplantation, 1996,61:258-261.
[5] Scatton O, Meunier B, Cherqui D, et al. Randomized trial of choledochocholedochestomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation[J]. Ann Surg, 2001,233:432-437.
[6] 霍胜军，范松青，谭善彰. 肝外胆管的供血动脉在临床肝移植的应用解剖研究[J]. 中华器官移植杂志，2005,26:103-104.
[7] Moench C, Moench K, Lohse AW, et al. Prevention of ischemic type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion[J]. Liver Transplant, 2003,9:285-289.
[8] 张悦，姜浩力. 供肝保存中胆管上皮细胞损伤的因素[J]. 暨南大学学报(医学版)，2004,25:242-245.
[9] 黄道中，张青萍，乐桂蓉，等. 灰阶和彩色多普勒超声在原位肝移植并发症检查中的应用[J]. 中华超声影像学杂志，2002，11:289-292.
[10] 任秀昀，臧运金，邹卫龙，等. 阻力指数对肝移植术后肝动脉并发症的诊断价值[J]. 中国医学影像技术，2006，22:1213-1215.
[11] Urbani L, Campateli A, Romagnoli J, et al. T-tube removal after liver transplantation: a new technique that reduces biliary complications[J]. Transplantation, 2002,74:410-413.
[12] Hani P, Gre WAL, Hosien SA, et al. Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting and with duct to biliary reconstruction[J]. Ann Surg, 2001,233:502.
[13] 杨广顺，张海斌. 肝移植术后胆管狭窄发病机制及对策[J]. 中国实用外科杂志，2007,27:773-775.
[14] 陈大志，贺强，郎韧. 肝移植胆道并发症成因和防治要点[J]. 中华肝胆外科杂志，2005,11:577-579.
[15] 李澍，朱继业，栗光明，等. 原位肝移植术后肝动脉并发症的诊治[J]. 中华外科杂志，2004,42:1044-1047.

(收稿日期:2010-03-03)