

● 临床研究 ●

肝移植术后近期黄疸的病因分析与治疗

罗文峰 时军 徐志丹 李新长 龙成美

(江西省人民医院 南昌 330006)

摘要:目的:探讨肝移植术后近期黄疸的病因与处理。方法:采用临床生化、肝穿刺活检等方法,回顾性分析我院实施的 25 例肝移植的临床资料,分析总结肝移植术后近期黄疸的原因,并提出相应的防治措施。结果:25 例肝移植受者术后 1 周内血总胆红素均进行性升高,2 周左右达高峰,之后逐渐下降,绝大多数 4 周内恢复至接近正常水平。25 例肝移植受者中 1 例因原发性供肝无功能于术后 14d 死亡,1 例因术后肝癌复发并全身转移于术后 5 个月死亡,其余受者术后近期黄疸临床均治愈。结论:肝移植术后近期黄疸的主要病因是供肝保存损伤,其次是急性排斥反应、药物性肝损害、感染、原发病复发、手术技术因素及胆道并发症、术前黄疸等原因。对术后近期黄疸首先要进行病因鉴别,而肝穿刺活检是最直接最可靠的诊断手段,针对其病因进行综合治疗,常可取得良好的临床效果。

关键词:肝移植;黄疸;病因;治疗

Abstract:Objective:To investigate the etiology and treatment of the early postoperative jaundice after liver transplantation. Methods:Taking clinical biochemistry、liver biopsy etc.Retrospectively analyzed the clinical document of the 25 liver transplants which operated in our hospital, summarized the etiology of the early jaundice after liver transplantation, and put out the according treatment. Results:The total serum bilirubin (TB) level of the 25 liver transplants all raised up in one week, and reached peak level around 2 weeks, then came down slowly, most of the patients' TB went back close to the normal level with in 4 weeks. One of the 25 liver transplants had been dead of Primary hepatic failure after 14 days of transplantation, another patient had been dead of liver carcinoma's relapse and dispersion after 5 months of transplantation, all other patients' early postoperative jaundice was treated well.Conclusion:The main etiology of the early postoperative jaundice is Preservative injury, then comes to acute rejection、liver injury by medicine、infection、primary disease relapse、operation technology and bile duct leakage、preoperative jaundice etc. The first step of the treatment for the early postoperative jaundice is to differentiate the etiology,while the liver biopsy is the most direct and reliable diagnostic method. The comprehensive treatment targeted to etiology can achieve a good outcome for the recipient with jaundice.

Key words:Liver transplantation;Jaundice;Etiology;Treatment

中图分类号:R 657.3

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2007)06-0008-02

肝在胆红素代谢中具有摄取、结合和排泄的功能,其中任何一种或几种功能障碍,均可引起黄疸,检查胆红素代谢情况对监测供肝功能具有重要意义^[1]。临床上常遇到肝移植术后近期受者黄疸出现或加重或持续不退的情况,其病因较多且复杂,多种因素又常同时并存,所以临床上出现黄疸时首先应进行病因鉴别,才能进行有效的治疗。本文对我院实施的 25 例肝移植的临床资料进行回顾性分析,发现术后近期均出现不同病因及不同程度的黄疸。现将黄疸病因及治疗简述如下:

1 资料与方法

1.1 受者基本情况 25 例受者中 20 例男性,5 例女性;年龄为 19~65 岁,平均年龄为 46 岁;其中原发性肝癌 14 例,乙型肝炎后肝硬化 5 例,丙型肝炎后肝硬化 1 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例,酒精性肝硬化 2 例,肝豆状核变性 1 例,血吸虫性肝硬化合并慢性肾功能不全(尿毒症期)1 例。25 例受者术前均存在黄疸,其中 4 例存在重度黄疸,3 例术前总胆红素达到 590μmol/L。

1.2 手术方式 经典原位肝移植 23 例,其中 1 例受者因血吸虫性肝硬化合并尿毒症而行了肝肾联合移植,改良背驮式肝移植 2 例。25 例受者中 16 例术后留置 T 管引流。供肝均为尸体供肝。术后口服免疫抑制剂他克莫司(普乐可复)+吗替麦考酚酯(骁悉)+强的松,护肝治疗均主要采用腺苷蛋氨酸、复方甘草酸苷、还原性谷胱甘肽、茵栀黄等药物。

1.3 对术后黄疸的监测措施 术后除严密观察受者体温、全身皮肤巩膜黄染、T 管引流胆汁的质和量变化情况临床表现外,连续动态监测肝功能、他克莫司血药浓度、血常规、PT、

APTT、微生物培养等,常规彩色多普勒超声检查了解移植肝血管、血流及胆道情况,必要时行经 T 管胆道造影、MRCP 等检查,黄疸时在受者同意及病情允许下常规行肝穿刺活检。

2 结果

所有受者术后近期均出现黄疸,术前重度黄疸的受者术后 1~3d 均有较大幅度的总胆红素下降,但所有受者在 1 周内均出现总胆红素进行性升高,2 周左右达高峰,最高达 606.3μmol/L,而此时期内谷丙转氨酶及谷草转氨酶均进行性下降,除 1 例受者因原发性供肝无功能于术后 14d 死亡外,其余受者 2 周左右总胆红素开始逐渐下降,23 例受者 4 周内总胆红素恢复至接近正常水平,1 例受者因术后感染重、感染存在时间长,延长至 9 周恢复至接近正常水平。此时期共 15 例进行肝穿刺活检,均诊断为供肝缺血-再灌注损伤,为术后黄疸主要病因,其中 1 例受者因重度供肝缺血-再灌注损伤,导致原发性供肝无功能,术后 14d 死亡。其余 10 例受者黄疸主要病因为:4 例急性排斥反应、3 例药物性肝损害、1 例严重感染、1 例术后移植肝癌复发转移并胆道梗阻(术后 5 个月死亡)、1 例胆汁漏。所有受者经针对病因综合治疗后,除 2 例死亡受者外,其余受者术后黄疸均临床治愈。

3 讨论

3.1 供肝保存损伤 主要为冷缺血、热缺血、再灌注损伤及机械损伤等。我们的经验是轻度的供肝保存损伤对术后肝功能无明显影响,但可表现为术后黄疸。本组 25 例受者中有 15 例经肝穿刺活检证实为供肝缺血-再灌注损伤。一般情况下供肝缺血-再灌注损伤仅导致术后肝功能恢复迟缓,但重度供肝缺血-再灌注损伤可导致原发性供肝无功能,即供肝术

后不能恢复功能。15 例肝穿刺受者中 1 例就属于这种情况。要改善供肝保存的成功率, 就要注意尽量缩短保存时间, 同时改善保存方法, 以减少供肝缺血 - 再灌注损伤的发生。较短的保存时间往往难以做到, 最现实的做法是减少再灌注损伤的发生以及减轻损伤的程度^[1]。供肝保存损伤肝穿刺活检时一般无典型的排斥反应表现, 黄疸治疗上以护肝退黄为主, 可予以腺苷蛋氨酸、还原性谷胱甘肽、茵栀黄等治疗, 不需激素冲击治疗。

3.2 急性排斥反应 多发生于术后 5~14d。急性排斥反应时黄疸进行性加重, 表现较其它病因黄疸明显, 除此之外, 受者还可出现发热、肝区疼痛、胆汁引流量突然明显减少、胆汁颜色变浅、血象升高、PT 及 APTT 进行性延长、谷丙转氨酶及谷草转氨酶升高等。Janen H 等^[2]对肝移植后急性排斥反应的观察发现血清转氨酶的变化不能很好地反映急性排斥反应的病情, 对诊断帮助不大。最终确诊有赖于肝穿刺活检, 急性排斥反应发生时, 主要表现为肝脏汇管区、小胆管及静脉内皮的炎症和损伤, 小胆管的损伤是急性排斥反应早期的主要病理过程。从这个角度讲, 血清胆红素应较转氨酶更敏感、有效地反映肝脏功能状态, 即在急性排斥反应诊断上有更大的价值^[3]。本组 4 例受者因当时肝功能损害严重, 受者拒绝行肝穿刺活检, 所以未行肝穿刺活检, 根据临床表现、辅助检查等, 临床诊断为急性排斥反应, 经给予激素冲击治疗后, 急性排斥反应控制, 黄疸渐治愈。但激素冲击治疗副作用大, 临床应用时应谨慎。

3.3 药物性肝损害 肝移植术后为预防排斥反应、感染以及一些特殊病情的需要, 经常要用很多种药物, 其中不少药物特别是免疫抑制剂具有不同程度的肝毒性, 易造成胆汁淤积, 所以术后对免疫抑制剂血药浓度监测非常重要, 既要保证不发生排斥反应, 又要减少肝毒性反应的发生。本组受者中 3 例口服他克莫司后血药浓度明显升高, 导致药物性肝损害, 出现或加重黄疸, 经逐渐减少他克莫司的用量后, 肝功能逐渐好转, 黄疸逐渐消退。

3.4 感染 肝移植术后可发生胆道、肺部、尿路等部位感染, 可感染细菌、真菌、病毒等各种病原体。感染也是引起黄疸的病因之一, 且是受者死亡的首位死因^[4]。感染可导致肝功能损害、胆汁淤积, 致使黄疸发生, 感染与胆汁淤积呈明显相关性。本组 1 例受者术后黄疸属于此种病因。抗生素不恰当使用是导致或加重感染的重要原因之一, 我们的经验是肝移植术后使用单一有效的抗生素, 如无感染迹象, 术后 1 周左右即停用抗生素, 而不主张多种抗生素联合使用, 否则可导致严重的菌群失调而继发或加重感染。术后连续动态监测胆汁、腹腔引流液、痰、尿等的微生物培养检查, 根据各种药敏试验选择高效、毒性小的抗生素治疗, 是减轻感染的有力保证, 并在一定程度上减轻黄疸。

3.5 原发病复发 最常见的是肝炎复发、肝癌受者术后癌肿复发。本组 1 例受者术后出现移植肝癌复发并胆道梗阻, 导致严重的阻塞性黄疸, 经 PTCD 术后, 黄疸逐渐减退, 但由于受者全身多处癌转移, 于术后 5 个月死亡。对于乙型肝炎受者, 有报道认为乙型肝炎免疫球蛋白和拉米呋啶联合用药是预防 HBV 再感染的最佳方案, 临床上应用效果良好^[5]。本

组乙型肝炎受者均采用此方案治疗, 无 HBV 再感染的病例。

3.6 手术技术因素及胆道并发症 术中由于吻合技术误差, 导致胆道、血管狭窄、扭曲、堵塞而出现黄疸时有报道, 文献报道其发生率 19%~27.5%^[6,7]。肝动脉并发症与胆道并发症的发生密切相关, 移植后早期肝动脉血栓形成可导致严重的胆道并发症, 患者即使行急诊取栓手术, 也会产生胆树坏死、肝门部胆漏等, 移植术后早期肝动脉血流异常容易引起移植术后非吻合口的节段性胆管狭窄, 临床多表现为反复肝内胆管炎和高胆红素血症^[8], 导致黄疸。术后超声、胆道造影术、MRCP、CT 等检查多能确诊, 一旦确诊应及早行介入治疗, 如介入治疗困难或无疗效, 黄疸不退且加重, 肝功能衰竭时, 应考虑再次手术或再次肝移植。关于胆道重建中的 T 管和内支撑架留置问题一直有争议^[9], 有的大中心常规放弃了 T 管引流。本组所有受者术后反复经超声、造影等检查, 均未发生与手术技术因素有关的并发症。本组 1 例受者术后 7d 在床上活动时不小心拉扯 T 管, 导致 T 管脱出, 形成胆汁漏, 经充分引流后缓解, 加速黄疸的消退。

3.7 术前黄疸 术前黄疸是移植前原因, 反映的是受者术前肝功能情况, 当供肝植入受者体内行使其功能后, 术前黄疸的直接影响就不重要了。我们分析的结果是术前黄疸越严重, 术后 1~3d 内血总胆红素下降速度越快, 但术前因黄疸导致肝功能衰竭并多器官功能不全的受者, 供肝植入后肝功能损害导致黄疸是术后受者全身损害的一部分, 其黄疸消退有赖于多器官功能的恢复。

从我们的资料来看, 肝移植术后近期黄疸的病因是多方面的, 有时多种病因并存于同一受者, 多数情况下是一种主要病因并存几种次要病因, 肝穿刺活检是最直接、最可靠的病因鉴别手段, 要综合分析, 明确病因, 处理主要病因, 兼顾处理次要病因, 进行综合治疗, 尽早消除黄疸, 提高受者近期和远期的存活率。

参考文献

- [1] 郑树森. 肝脏移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 40, 323
- [2] Janen H, Lange R, Erhard J, et al. Serum bile acids in liver transplantation-early indicator for acute rejection and monitor for antirejection therapy[J]. Transpl Int, 2001, 14: 429~437
- [3] 王昌明, 周孝思. Delta 胆红素在肝移植术后早期的变化规律和价值[J]. 中国微创外科杂志, 2003, 3(2): 177~178
- [4] Sing N, Thomas E. Infectious disease in the liver transplant recipient[J]. Sem in Gastrointest Dis, 1998, 9(3): 136
- [5] Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: Resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade [J]. Liver transpl, 2004, 10: 1 372~1 378
- [6] Nemec P, Ondrasek J, Studenik P, et al. Biliary complications in liver transplant[J]. Ann Transplant, 2001, 6(2): 24
- [7] Al-Sebayel MS, Ramirez C, Ella KA, et al. Vascular complications in the first 100 liver transplantations in Saudi Arabia [J]. Int Surg, 2001, 86(1): 33
- [8] 郑树森, 吴健. 肝移植术后胆道并发症的防治和围手术期处理[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(3): 161~163
- [9] Sawyer RG, Punch JD. Incidence and management of biliary complications after 291 liver transplants following the introduction of transcystic stenting[J]. Transplantation, 1998, 66: 1 201~1 207

(收稿日期: 2007-07-26)