

· 临床研究 ·

肝移植治疗肝昏迷的围手术期管理经验探讨

刘焕业 寇建涛 马军 朱继巧 杨龙 刘子希 李先亮 贺强

【摘要】 目的 分析肝移植治疗肝昏迷受者的疗效并总结围手术期管理的临床经验。方法 回顾性分析行肝移植治疗的22例肝昏迷患者的临床资料。观察受者的围手术期情况,包括手术时间、供肝热缺血时间、冷缺血时间、术中受体无肝期、术中出血量、术中输血量,术后早期血药浓度,术后并发症发生情况。对受者生存情况以及预后影响因素进行分析。结果 22例受者的手术时间为8(6~12)h,供肝热缺血时间为4(2~6)min,冷缺血时间为7(5~10)h,术中受体无肝期为80(55~120)min,术中出血量为1 139(400~4 000)mL,术中输血量1 440(0~3 600)mL。受者术后1周左右他克莫司(FK506)血药浓度波动于6~11 ng/mL。术后6例受者死亡,死亡原因分别为原发性移植肝无功能1例、严重感染2例、脑出血引起严重脑水肿1例、多器官功能衰竭2例。肝昏迷受者移植术后1个月和1年的生存率为82%和77%。结论 肝移植能够显著提高肝昏迷受者的生存率。术前降血氨、术后控制感染、改善肾功能以及根据免疫状态制定精准个体化免疫抑制方案是提高生存率的关键。

【关键词】 肝昏迷;肝性脑病;肝移植;免疫状态;免疫抑制剂;肝衰竭;他克莫司;围手术期管理

【中图分类号】 R617, R575.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2019)03-0017-05

Experience in perioperative management of liver transplantation in hepatic coma patients Liu Huanye, Kou Jiantao, Ma Jun, Zhu Jiqiao, Yang Long, Liu Zixi, Li Xianliang, He Qiang. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding authors: Li Xianliang, Email:lixianliangbjcy@126.com

He Qiang, Email:heqiang349@sina.com

【Abstract】 Objective To analyse the clinical efficacy of liver transplantation and summarize the clinical experience of perioperative management in patients with hepatic coma. **Methods** Clinical data of 22 patients with hepatic coma undergoing liver transplantation were retrospectively analyzed. The perioperative conditions of the recipients were observed, including operation time, warm/cold ischemia time of donor liver, intraoperative anhepatic phase of the recipients, intraoperative blood loss, intraoperative blood transfusion, early postoperative blood drug concentration and incidence of postoperative complications. The survival situation of the recipients and the influencing factors of clinical prognosis were analyzed. **Results** The operation time of 22 recipients was 8 (6-12) h, the warm ischemia time of donor liver was 4 (2-6) min, the cold ischemia time was 7 (5-10) h, intraoperative anhepatic phase of recipients was 80 (55-120) min, intraoperative blood loss was 1 139 (400-4 000) mL and intraoperative blood transfusion was 1 440 (0-3 600) mL. The blood concentration of tacrolimus (FK506) fluctuated between 6 and 11 ng/mL at postoperative one week.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.017

基金项目: 国家自然科学基金(81273270、81471590、81571554)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科; 刘焕业、寇建涛为共同第一作者

作者简介: 刘焕业, 男, 1990年生, 硕士, 住院医师, 研究方向为器官移植诱导免疫耐受, Email: liuhuanye_doc@163.com; 寇建涛, 男, 1973年生, 博士, 副主任医师, 研究方向为器官移植, Email: koujt@medmail.com.cn

通信作者: 李先亮, 男, 1971年生, 博士, 副主任医师, 研究方向为器官移植诱导免疫耐受, Email: lixianliangbjcy@126.com; 贺强, 男, 1964年生, 博士, 主任医师, 研究方向为器官移植诱导免疫耐受, Email: heqiang349@sina.com

Six recipients died after liver transplantation including 1 case of primary graft liver failure, 2 cases of severe infection, 1 case of severe cerebral edema caused by cerebral hemorrhage and 2 cases of multiple organ failure. The postoperative 1 month and 1 year survival rates of hepatic coma recipients were 82% and 77%. **Conclusions** Liver transplantation can significantly improve the survival rate of patients with hepatic coma. Preoperative decreasing blood ammonia, controlling postoperative infection, improving renal function and formulating precise individualized immunosuppression therapy according to immune status play a pivotal role in enhancing the survival rate.

【Key words】 Hepatic coma; Hepatic encephalopathy; Liver transplantation; Immune status; Immunosuppressant; Liver failure; Tacrolimus; Perioperative management

肝性脑病是终末期肝病的常见并发症之一。在危重症肝病患者中,肝性脑病的发生则更为普遍,其中严重的患者会很快进展为肝功能失代偿 4 级肝性脑病即肝昏迷,对于这类患者,胆红素吸附、血浆置换等人工肝治疗手段疗效不佳,非手术治疗仅能逆转少部分患者的病情进展,大多数患者预后极差,肝移植是有效的治疗手段。肝昏迷患者病情危重复杂,常伴随其他器官功能损害,甚至多器官功能衰竭,因此手术风险极大,围手术期并发症发生率及病死率高。目前,国内外关于肝移植治疗肝昏迷的文献报道数量较少,如何对肝昏迷受者进行围手术期管理、合理应用免疫抑制剂,需要更多的总结经验分享。本研究将近年来首都医科大学附属北京朝阳医院肝移植治疗肝昏迷受者的临床资料以及围手术期管理经验总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院 2013 年 10 月至 2018 年 1 月间行肝移植治疗的 22 例肝昏迷患者的临床资料,其中男 14 例,女 8 例;年龄 23~69 岁。原发病为药物性肝损伤 5 例,乙型病毒性肝炎 15 例,丙型病毒性肝炎 1 例,自身免疫性肝炎 1 例。

纳入标准:(1)各种原因所致肝功能失代偿;(2)术前 30 d 内出现肝性脑病且符合 West-Haven 分级 4 级标准^[1]。排除标准:(1)行肝肾联合移植;(2)存在难以控制的感染或肝外恶性肿瘤等肝移植手术禁忌;(3)酮症酸中毒、低血糖、尿毒症所致代谢性脑病,中毒性脑病,颅内出血、颅内感染及颅内肿瘤等。

22 例受者术前昏迷时间为 4.6 (1.0~14.0) d。术前有 11 例受者术前接受人工肝治疗;9 例受者需

气管插管接呼吸机辅助通气;3 例受者术前合并肾功能不全;2 例受者合并肺部感染;1 例受者术前行持续床旁血液滤过治疗。凝血酶原时间国际标准化比值 (prothrombin time international normalized ratio, PT-INR) 为 1.53~5.83;终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分为 30 (17~42) 分。

1.2 围手术期处理

选取病例均为 ABO 血型相合肝移植,供肝来源均为心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 供肝。手术方式均采用改良背驮式原位肝移植术,术中酌情使用新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原、凝血酶原复合物及血小板等。

术后早期采用小剂量他克莫司 (tacrolimus, FK506) 或环孢素 (ciclosporin, CsA) + 肾上腺皮质激素 (激素) 递减的免疫抑制方案。钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 则根据受者年龄、术前和术后免疫状态及血药浓度进行个体化调控。术后应用高渗人白蛋白、必要时加用甘露醇减轻脑水肿,保护脑神经恢复。根据血氨情况,选择使用门冬氨酸鸟氨酸、支链氨基酸等降低血氨治疗。

1.3 资料收集及随访

对受者的围手术期临床资料及术后随访资料进行收集并分析。采用门诊、电话等形式对受者进行移植后随访,随访截止至受者死亡或至 2018 年 6 月记录生存时间。

1.4 观察指标

观察指标包括:(1)受者的围手术期情况,包括手术时间、供肝热缺血时间、冷缺血时间、术中受体无肝期、术中出血量、术中输血量以及术后早期免疫抑制剂血药浓度;(2)观察受者术后并发症发生情况以及生存情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。对于非正态分布的计量资料以中位数（全距）表示。使用 Kaplan-Meier 方法计算移植术后生存率。

2 结果

2.1 围手术期情况

22 例受者的手术时间为 8（6~12）h，供肝热缺血时间为 4（2~6）min，冷缺血时间为 7（5~10）h，术中受者无肝期为 80（55~120）min，术中出血量为 1 139（400~4 000）mL，术中输血量 1 440（0~3 600）mL。

2.2 术后早期血药浓度

FK506 起始剂量平均为 0.052 mg/（kg·d），统计使用 FK506 受体的血药浓度平均值及分析其变化趋势，发现术后 1 周左右 FK506 血药谷浓度波动于 6~11 ng/mL（图 1）。

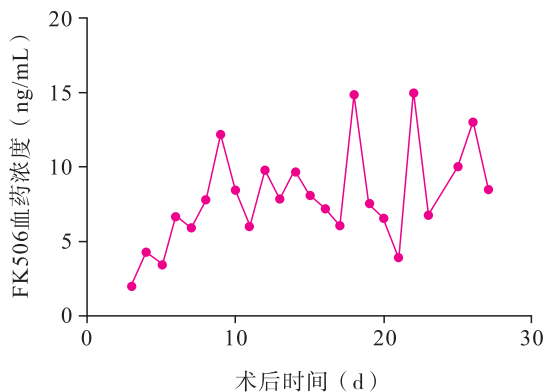


图 1 肝昏迷受者肝移植术后 FK506 血药谷浓度
Figure 1 The blood valley concentration of FK506 in patients with hepatic coma after liver transplantation

2.3 术后并发症发生情况

术后早期 22 例受者均存在不同程度的胸腔积液、肺不张等肺部并发症，其中 2 例受者因严重肺部感染死亡，其余受者经抗感染治疗后痊愈。3 例受者发生急性肾功能障碍，接受肾脏替代治疗后，其中 2 例受者肾功能恢复缓慢，经 1~2 个月的血液透析支持，肾功能恢复并痊愈出院；另 1 例受者于术后 4 周因肺部真菌感染、脓毒性休克死亡。急性排斥反应者 3 例，予以激素冲击治疗后好转。1 例受者发生原发性移植肝无功能，于术后 3 d 死亡。1 例受者

术后 8 个月因肝细胞癌复发转移死亡。1 例受者发生脑出血，术后 40 d 因严重脑水肿死亡。出现胆漏者 1 例，经内镜下逆行性胰胆管造影术（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）放置胆道支架后胆漏逐渐愈合，经内镜下取出支架后痊愈出院。发生腹腔出血者 2 例，及时行剖腹探查止血术后受者恢复良好。

2.4 受体的随访情况及预后因素分析

22 例受体中，6 例受者死亡。死亡原因分别为原发性移植肝无功能 1 例、严重感染 2 例、脑出血引起严重脑水肿 1 例、多器官功能衰竭 2 例。余 16 例受者存活至投稿日，最长存活 5 年，移植器官功能良好。

肝昏迷受者移植术后 1 个月和 1 年的生存率分别为 82% 和 77%（图 2）。

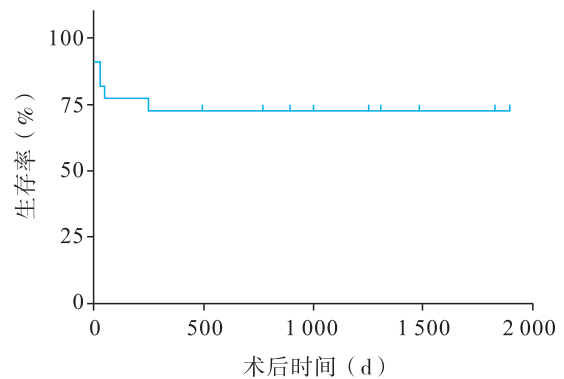


图 2 肝昏迷受者肝移植术后的生存曲线
Figure 2 The survival graph of patients with hepatic coma after liver transplantation

3 讨论

肝性脑病是由急、慢性肝衰竭或各种门-体分流引起的、以代谢紊乱为基础的、并排除了其他已知脑病的中枢神经系统功能失调综合征^[2]。近 50% 的肝硬化患者存在不同程度的肝性脑病^[3]。虽然 MELD 评分并未将肝性脑病纳入患者病情的评判标准，但肝性脑病的存在与否、严重程度以及其持续时间很大程度上决定了患者的预后。目前肝性脑病最广泛使用的分级是 West-Haven 半定量分级，其中肝昏迷被纳入 4 级肝性脑病^[4]。文献报道显示肝昏迷患者的病死率高达 65%，大部分受者最终因肝衰竭死亡，肝移植是最有效的治疗手段^[5-7]。急诊肝移植手术的 1 年生存率为 65%，个别文献报道可高达 80%，本研究中肝昏

迷受者移植术后 1 年生存率为 77%，高于国外平均水平，其中绝大多数死亡受者死于围手术期。本组中严重感染、严重脑水肿以及多器官功能衰竭是 6 例肝昏迷受者死亡的主要原因。

血氨的调控以及中枢神经系统的保护在肝性脑病患者的治疗中有重要地位。尽管血氨水平与肝性脑病的严重程度并不平行，高血氨对脑组织的损害却是毋庸置疑的^[8]。我们通过口服乳果糖、静脉应用门冬氨酸鸟氨酸、支链氨基酸以及调节肠道菌群等治疗可以有效降低血氨水平，缓解肝性脑病进展。对于术前血氨水平较高的受者，我们选择性使用血液滤过等手段，有助于快速降低血氨水平，减轻氨及其代谢产物对中枢神经系统的损害。脑水肿以及颅内高压是危重症肝性脑病受者常见的并发症，其发生率与肝性脑病的严重程度密切关系，4 级肝性脑病受者脑水肿的发生率可达 75% 以上^[9]。本组肝昏迷受者普遍存在不同程度的脑水肿，在围手术期我们采用提高血浆渗透压及合理应用甘露醇、甘油果糖等措施减轻脑水肿，从而降低颅内压，有利于受者神志恢复^[10]。此外，对于危重症肝病受者，要尽量缩短等待时间；肝昏迷时间较长者，肝移植手术指征的把握要慎重。本研究中的受者术前基本排除脑出血因素导致的昏迷，但 1 例受者在术后恢复过程中出现了脑出血，导致昏迷加重，脑水肿后颅压升高，最后死亡。

术后感染的防治是肝移植管理的重要环节，尤其是肺部感染。Wong 等^[11]研究表明，术前合并 3~4 级肝性脑病的受者肝移植术后感染发生率明显升高。本组肝昏迷受者中有 41% 术前需要有创呼吸机辅助通气，围手术期动静脉置管、胸腹腔穿刺等侵入性操作增加了感染的风险；此外，术后低蛋白血症和第三间隙的液体回吸收可导致肺间质水肿，易诱发肺部感染。我中心对于移植受者设立专用的移植病房，减少受者与外界的不必要接触。在病情允许的情况下，尽量早期拔除有创性管路（气管插管、中心静脉置管等），减少病原体的入侵途径；鼓励早期实行肠内营养，减少肠道菌群移位。对高危受者，我们术后动态监测受者的细菌、真菌感染情况。同时监测受者的免疫状态，在获取培养结果后避免长时间经验性使用抗生素，防止多重感染的发生。

免疫抑制方案的把控在肝昏迷受者术后管理中处于核心地位。由于长时间的麻醉和手术创伤、大剂量激素和免疫抑制剂的使用，肝移植受者的免疫系统

会经受多次打击^[12-13]。对于年龄 >65 岁、供受者年龄差为 40 岁以上、术后肝功能迅速恢复正常的受者，需警惕移植物抗宿主病的发生^[14]。因此，受者免疫功能的评估与调控显得尤为重要。我中心建立了一个详细的淋巴细胞亚群评估方法，用来评估免疫状态，并通过数学模型，建立免疫评分体系用来客观地指导免疫状态调节。如果术前受者免疫功能严重下降，术后可以从极低剂量开始服用免疫抑制剂，术后根据免疫状态评分、血药浓度、肝功能，及时个体化调整受者免疫抑制方案，能够在预防排斥反应的情况下最大限度地保持受者免疫功能。

肾功能不全是重症肝性脑病受者的另一常见并发症^[15-20]。围手术期进行严格的液体管理，维持血流动力学的稳定对肾功能的恢复至关重要。笔者建议术前存在严重肾功能不全受者应尽量采用背驮式肝移植术式，尽量缩短无肝期，维持无肝期血压，保证肾灌注压^[21]。对于术后出现肾功能障碍的受者，可以选择性使用持续性床旁血液滤过治疗，从而清除血浆中的炎症介质和代谢物，促进术后全身状态的恢复。对于肾功能损伤受者，我们免疫抑制剂也从低剂量给起，防止药物带来的肾脏进一步损害。

综上所述，肝移植能够显著提高肝昏迷受者的生存率，是挽救生命的有效方法，合理的选择手术时机及手术适应证、监测移植受者的免疫状态、精准个体化免疫药物选择和加强围手术期管理是提高生存率的关键。

参考文献：

- [1] WIJDICKS EF. Hepatic Encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(17):1660-1670.
- [2] 王丰姣, 柳明江, 吴瑞红, 等. 肝性脑病患者短期预后的相关危险因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(4):711-714. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.022.
WANG FJ, LIU MJ, WU RH, et al. A multivariate logistic regression analysis of short-term prognosis of patients with hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(4):711-714. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.022.
- [3] LEISE MD, POTERUCHA JJ, KAMATH PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(2):241-253. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009.
- [4] HASSANEIN T. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part IV): management of hepatic encephalopathy by liver support systems[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2):303-306. DOI: 10.1007/s11011-016-

- 9911-1.
- [5] KODALI S, MCGUIRE BM. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(3):565-576. DOI: 10.1016/j.cld.2015.04.006.
- [6] O'GRADY J. Liver transplantation for acute liver failure[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(1):27-33. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.012.
- [7] OLSON JC. Acute-on-chronic liver failure: management and prognosis[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(2):165-170. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000595.
- [8] WEISSENBORN K. Minimal/covert hepatic encephalopathy-impact of comorbid conditions[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1):109-111. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.08.010.
- [9] DEMETRIOU AA, BROWN RS JR, BUSUTTIL RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(5):660-670.
- [10] KARVELLAS CJ, TODD STRAVITZ R, BATTENHOUSE H, et al. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(1):4-12. DOI: 10.1002/lt.24021.
- [11] WONG RJ, AGUILAR M, GISH RG, et al. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(7):873-880. DOI: 10.1002/lt.24153.
- [12] 李海波, 符洪源, 陆桐宇, 等. 肝移植领域 2017 年度重要进展盘点 [J]. *器官移植*, 2018, 9(1):41-50, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.006.
- LI HB, FU HY, LU TY, et al. Summary of important research on liver transplantation in 2017[J]. *Organ Transplant*, 2018, 9(1):41-50, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.006.
- [13] 邓小红, 张倩倩, 蔡燕, 等. 肝癌患者肝移植前外周血免疫表型分析 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2018, 39(2):178-185, 226.
- DENG XH, ZHANG QQ, CAI Y, et al. Detection of immune cell subsets of peripheral blood in hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2018, 39(2):178-185, 226.
- [14] MURALI AR, CHANDRA S, STEWART Z, et al. Graft versus host disease after liver transplantation in adults: a case series, review of literature, and an approach to management[J]. *Transplantation*, 2016, 100(12):2661-2670.
- [15] CHENG CN, LIN SW, WU CC. Early linezolid-associated lactic acidosis in a patient with Child's class C liver cirrhosis and end stage renal disease[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(10):841-844. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.02.002.
- [16] BAEK SD, JANG M, KIM W, et al. Benefits of intraoperative continuous renal replacement therapy during liver transplantation in patients with renal dysfunction[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(6):1344-1350. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.094.
- [17] PANTHAM G, POST A, VENKAT D, et al. A new look at precipitants of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(8):2166-2173. DOI: 10.1007/s10620-017-4630-y.
- [18] LEE SM, SON YK, KIM SE, et al. Clinical outcomes of peritoneal dialysis in end-stage renal disease patients with liver cirrhosis: a propensity score matching study[J]. *Perit Dial Int*, 2017, 37(3):314-320. DOI: 10.3747/pdi.2016.00129.
- [19] WAGHRAY A, WAGHRAY N, KANNA S, et al. Optimal treatment of hepatic encephalopathy[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2014, 60(1):55-70.
- [20] SHAW J, BAJAJ JS. Covert hepatic encephalopathy: can my patient drive? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(2):118-126. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000764.
- [21] BRESCIA MD, MASSAROLLO PC, IMAKUMA ES, et al. Prospective randomized trial comparing hepatic venous outflow and renal function after conventional versus piggyback liver transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129923. DOI: 10.1371/journal.pone.0129923.

(收稿日期 2019-02-18)
(本文编辑 石梦辰 吴秋玲)