

减少肝移植围手术期输血相关策略的研究进展

张骥 杨健 蒋文涛

【摘要】 肝移植手术一直存在大量失血和输血的问题。在过去的二十年中，随着肝移植技术的不断成熟，围手术期输血量急剧减少，无输血肝移植成为现实。由于出血和输血都与肝移植的不良预后相关，减少出血和不必要的输血成为了肝移植围手术期的关键目标。本文总结了肝移植围手术期异体输血的不良影响、终末期肝病患者的凝血功能监测、肝移植受者的输血管理以及减少肝移植围手术期输血的策略，旨在为减少肝移植围手术期的输血需求提供参考。

【关键词】 肝移植；输血；患者输血管理；凝血酶原时间国际标准化比值；粘弹性凝血功能监测；异体输血；促红细胞生成素；中心静脉压

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 01-0018-05

Research progress on strategies of reducing perioperative blood transfusion in liver transplantation Zhang Li, Yang Jian, Jiang Wentao. Department of Liver Transplantation, Tianjin First Center Hospital, Key Laboratory of Critical Care Emergency Medicine of National Health Commission of China, Key Laboratory of Organ Transplantation in Tianjin, Key Laboratory of Transplantation Medicine of Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China
Corresponding author: Jiang Wentao, Email: jiangwentao@vip.163.com

【Abstract】 Massive blood loss and blood transfusion constantly occur in liver transplantation. Over the past two decades, the amount of blood transfusion during the perioperative period has been decreased dramatically along with the continual maturity of liver transplantation techniques. The goal of liver transplantation without blood transfusion has been achieved. Since bleeding and blood transfusion are correlated with poor prognosis after liver transplantation, reducing bleeding and unnecessary blood transfusion has become the key objective during perioperative period of liver transplantation. In this article, adverse effects of allogeneic blood transfusion during perioperative period of liver transplantation, coagulation function monitoring of patients with end-stage liver disease, blood transfusion management of liver transplant recipients and the strategies of reducing perioperative blood transfusion in liver transplantation were summarized, aiming to provide reference for reducing the requirement of blood transfusion during perioperative period of liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Blood transfusion; Patient blood management; Prothrombin time-international standardization ratio; Viscoelastic coagulation function monitoring; Allogeneic blood transfusion; Erythropoietin; Central venous pressure

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.018

基金项目：国家自然科学基金（81870444）；天津市自然科学基金（17JCQNJC12800、20JCYBJC01010）；天津市第一中心医院春蕾计划（CL201801）

作者单位：300192 天津市第一中心医院肝移植科 国家卫生健康委员会危重病急救医学重点实验室 天津市器官移植重点实验室 中国医学科学院移植医学重点实验室

通信作者：蒋文涛，男，1974年生，博士，主任医师，研究方向为成人肝移植，Email: jiangwentao@vip.163.com

肝移植手术一直存在大量失血和输血的问题。在 20 世纪 80 年代, 肝移植受者围手术期病死率较高, 其通常与术后大出血有关^[1]。在过去的二十年里, 肝移植手术的输血需求大大减少, 越来越多的受者在肝移植围手术期不需要输血^[2]。尽管如此, 目前仍有 10%~20% 的受者在肝移植围手术期需要大量输注红细胞和血液制品^[3]。随着对出血原因和后果的理解不断深入, 临床医师逐渐注重预防和减少输血, 同时改进手术和麻醉技术, 并采用以凝血状态为标准的输血治疗策略^[4]。

在一些移植中心, 无输血肝移植已较为常见^[5]。Massicotte 等^[6]报道了 700 例接受原位肝移植的受者, 其中 77.4% 的受者不需要任何血液制品, 平均每例受者红细胞输注量为 0.5 U, 并取得了良好的临床预后。无输血肝移植方案已逐渐得到临床医师的认可。但不同移植中心在临床输血实践中仍然存在很大的差异。肝移植受者个体间差异较大, 目前仍缺乏明确的肝移植受者输血治疗的标准与共识^[7]。本文总结了肝移植围手术期异体输血的不良影响、终末期肝病患者的凝血功能监测、肝移植受者的输血管理以及减少肝移植围手术期输血的策略, 同时分享了天津市第一中心医院器官移植中心的无输血肝移植方案, 旨在为减少肝移植围手术期的输血需求提供参考。

1 肝移植围手术期异体输血的不良影响

输注异体血和血液制品的不良后果包括急、慢性免疫反应和非免疫反应。研究表明, 输注异体血或血液制品与肝移植术后短期和长期并发症呈正相关, 包括术后肾损伤、感染、排斥反应等^[8]。研究显示, 输血是影响肝移植受者住院时间和生存率最重要的危险因素^[9]。当疾病严重程度等潜在的干扰因素被排除时, 输血仍然是肝移植受者术后生存率的独立预测因素。与输血组相比, 无输血组受者肝移植围手术期及术后感染率降低、透析需求减少、住院时间缩短且病死率降低^[10]。同时, 输血量与术后感染率之间存在剂量依赖关系^[11]。红细胞输注量与肝移植受者术后再次手术的发生率、医疗费用和病死率呈正相关^[12]。

目前的证据表明, 虽然输注异体血或血液制品带来了负面影响, 但它仍是一种挽救生命的有效治疗措施。由于肝移植手术缺乏明确的输血指征, 风险-收益评估的决策仍然依靠医师的主观判断, 在临床实践中会因决策的差异产生不同的影响^[13]。

2 终末期肝病患者的凝血功能监测

终末期肝病破坏了人体凝血与抗凝系统的平衡, 促凝血和抗凝血因子、与血凝块形成及稳定相关的多种细胞因子的产生都受到了影响^[14]。一方面, 患者存在出血倾向, 这与骨髓抑制, 血小板数量及功能下降, 脾功能亢进, 凝血因子 V、VII、X、XII 减少等有关; 另一方面, 患者易形成血栓, 主要由凝血酶原 II 和纤维蛋白原 I 活性增强、纤溶酶抑制剂水平升高、胆汁淤积和非酒精性脂肪性肝炎等导致^[15]。传统的实验室检查不能检测到这种复杂的凝血状态。凝血酶原时间国际标准化比值 (prothrombin time-international standardization ratio, PT-INR) 或血小板计数提供了患者临床凝血状态和肝脏合成功能相关的信息, 但不能完整地显示其体内凝血状态且存在误导性, 在预测出血风险或指导止血治疗方面的作用有限^[15]。

目前全血粘弹性凝血功能监测可评估血凝块的形成、强度和稳定性, 被认为能更好地反映体内的凝血状态^[16]。欧洲麻醉协会亦建议在肝移植术中应用此技术, 以监测和预防出血^[17]。全血粘弹性凝血功能监测目前主要采用血栓弹力图仪^[18-20], 相较于传统的凝血功能监测其检测范围更全面、检测速度更快, 可以通过快速诊断凝血功能障碍来调整肝移植围手术期治疗方案, 实现个性化治疗, 减少血液制品的不合理使用。

3 肝移植受者的输血管理

目前无输血肝移植研究已经在临床逐步开展。为了改善肝移植受者的预后和减轻其经济负担, 临床上正大力推行患者输血管理 (patient blood management, PBM)^[21]。PBM 原则是最大限度地减少输注异体血和血液制品, 以改善患者预后。其实施方式主要包括: 识别贫血、优化红细胞质量; 最大限度地减少失血; 限制输血、使用输血的替代方案、提高患者对贫血的耐受性。PBM 原则已经得到世界卫生组织的认可, 并已成为当前临床医护人员的执行标准^[22]。等待和接受肝移植的患者也应当遵循 PBM 原则, 以减少不必要的输血, 改善其预后^[23]。

术前贫血是肝移植围手术期需要输血和预后不良的主要预测因素^[3,8]。在绝对缺铁或功能性缺铁的贫血患者中, 术前使用促红细胞生成素和静脉补铁剂可以提高其血红蛋白水平^[24]。肝移植手术和麻醉策略应尽量避免引起患者血红蛋白降低, 同时应采用明确

的输血标准,以体现限制性输血策略的安全性和优势,对于高危患者也应按标准执行。目前国际上输血率极低的移植中心,已成功地采用血红蛋白 60 g/L 的输血标准^[25]。PBM 原则在肝移植术后也应继续遵循^[21]。

4 减少肝移植围手术期输血的策略

4.1 减少肝移植围手术期输血的手术策略

外科技术和经验在限制失血方面起着重要作用。既往腹部手术史合并腹部粘连、门静脉高压合并侧支循环、门静脉血栓等因素均增加了手术难度、手术时间和出血风险^[26]。术中牵引器放置不当亦会增加静脉压力并加剧出血。

多种外科技术已经被采用和改进,以减少肝移植围手术期输血、改善患者预后。有研究显示,肝移植术前行脾动脉栓塞术可降低门静脉压力、提高肝动脉血流速度、增加肝功能储备、改善凝血状态,从而缩短肝移植手术时间和减少术中出血量^[27]。另有研究显示,由于活体肝移植的供肝质量和临床状态均优于尸体肝移植,活体肝移植中同种异体血和血液制品的使用率明显低于尸体肝移植^[28]。亦有研究显示,背驮式肝移植中下腔静脉留在原位,保持了无肝期的静脉回流,避免了广泛的腹膜后剥离,缩短了热缺血时间,这些因素均有助于受者保持良好的心血管状态,维持较低的中心静脉压(central venous pressure, CVP),进而减少失血^[29]。尽管静脉转流术在无肝期对内脏系统进行减压,可降低静脉压力和减少出血,同时改善心脏的静脉回流,但目前并没有证据表明静脉转流术可以减少肝移植围手术期输血量,可能是由于高纤溶、溶血和体外循环中血小板的消耗会增加术中的失血量^[30]。

4.2 减少肝移植围手术期输血的麻醉策略

随着现代麻醉技术的发展,围手术期有更多的选择对手术或非手术性出血进行监测和控制^[31-32]。降低 CVP 和门静脉压力,可减少侧支血管充盈,有助于减少术中静脉出血。降低 CVP 的方法包括限制液体容量、静脉切开、使用甘露醇等利尿药、低潮气量通气和避免高呼气末正压通气等。降低 CVP 的潜在益处应大于患者器官灌注不足和肾损伤的风险。在降低 CVP 的同时,需要满足组织对氧的需求,可通过检测混合静脉血氧饱和度、动脉血乳酸等指标来评估^[33]。

术中维持核心体温 $>35^{\circ}\text{C}$ 、pH 值 >7.2 和血清钙水平 $>2.1\text{ mmol/L}$ 可有效预防出血。酸中毒会减少凝

血酶的生成,增加血栓的溶解而导致出血。低温会抑制纤维蛋白和凝血因子的合成,损害血小板功能,进而导致出血,标准的升温方法是使用加热空气毯、床垫和高效的输液加温系统^[34]。

4.3 天津市第一中心医院的无异体输血肝移植方案

本中心近年来已成功开展无异体输血肝移植,并取得了良好的临床效果。对于良性终末期肝病或符合米兰标准肝细胞癌的肝移植受者,均可考虑纳入。

排除标准包括:(1)受者年龄 >70 岁或 <18 岁;(2)急性、慢加急性肝衰竭拟行急诊肝移植者;(3)合并严重心、肺功能障碍者;(4)接受边缘供肝者;(5)肝细胞癌超出米兰标准者;(6)术前肝肾综合征、血清肌酐 $>300\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或合并 4 期肝性脑病者;(7)再次肝移植者。

术中放弃无异体输血肝移植方案的原则包括:(1)术中出血难以控制,血红蛋白 $<65\text{ g/L}$;(2)PT-INR >1.8 ;(3)血小板计数 $<30\times 10^9/\text{L}$;(4)纤维蛋白原 $<1.1\text{ g/L}$ 。

无异体输血肝移植方案包括:(1)术前给予促红细胞生成素、硫酸铁及叶酸等,以将红细胞数量提高至接近或略超过正常水平;(2)术前检测血红蛋白 $>100\text{ g/L}$ 且肾功能正常者,预存 400~800 mL 自体血,预存过程中不给予额外补液;(3)麻醉团队术中全程监测凝血功能,无肝期前降低 CVP 至 $4\text{ cmH}_2\text{O}$ 以下 ($1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$);(4)术中回收自体血,整个手术过程精细操作,全程采用双极电凝精准止血,无肝期结束确切止血后,回输术前预存及术中回收的自体血;(5)术后每日行血常规、生化、凝血功能、血药浓度等实验室检查,给予常规糖皮质激素联合他克莫司进行免疫抑制治疗。

5 小结

在过去的几十年里,随着肝移植技术和围手术期管理的进步,肝移植受者的术中出血得到有效控制,术中大量输血的情况普遍减少。在公民逝世后器官捐献供肝肝移植时代,边缘供肝逐渐增多,严重的凝血障碍和出血仍然是临床医师要面对的重要难题。采用优化的输血管理策略可能在未来促进无输血肝移植的推广。随着对出血、输血和预后之间相互作用的理解不断加深,临床医师有责任坚持以证据为基础的最佳输血方案,最大限度地减少输注异体血和血液制品,以改善肝移植受者的预后。

参考文献：

- [1] BISMUTH H, CASTAING D, ERICZON BG, et al. Hepatic transplantation in Europe. first report of the European Liver Transplant Registry[J]. *Lancet*, 1987,2(8560):674-676. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92453-6.
- [2] CLEVENGER B, MALLETT SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(20):6146-6158. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146.
- [3] HANNAMAN MJ, HEVESI ZG. Anesthesia care for liver transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011,25(1):36-43. DOI: 10.1016/j.tre.2010.10.004.
- [4] SCHUMACHER C, EISMANN H, SIEG L, et al. Preoperative recipient parameters allow early estimation of postoperative outcome and intraoperative transfusion requirements in liver transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2018,28(2):116-123. DOI: 10.1177/1526924818765805.
- [5] SHETH M, KULKARNI S, DHANIREDDY K, et al. Blood conservation strategies and liver transplantation transfusion-free techniques derived from Jehovah's Witness surgical cohorts[J]. *Mo Med*, 2015,112(5):389-392.
- [6] MASSICOTTE L, THIBEAULT L, ROY A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplantations[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015,41(5):538-546. DOI: 10.1055/s-0035-1550428.
- [7] SANER FH, ABEYSUNDARA L, HARTMANN M, et al. Rational approach to transfusion in liver transplantation[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2018,84(3):378-388. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12231-5.
- [8] DONOHUE CI, MALLETT SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation[J]. *World J Transplant*, 2015,5(4):165-182. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.165.
- [9] CYWINSKI JB, ALSTER JM, MILLER C, et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival[J]. *Anesth Analg*, 2014,118(2):428-437. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19.
- [10] HENDRIKS HG, VAN DER MEER J, DE WOLF JT, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2005,17(11):673-679. DOI: 10.1007/s00147-004-0793-5.
- [11] DAI WC, CHOK KSH, SIN SL, et al. Impact of intraoperative blood transfusion on long-term outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2018,88(5):E418-E423. DOI: 10.1111/ans.13815.
- [12] EGHBAL MH, SAMADI K, KHOSRAVI MB, et al. The impact of preoperative variables on intraoperative blood loss and transfusion requirements during orthotopic liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019,17(4):507-512. DOI: 10.6002/ect.2016.0325.
- [13] YOELI D, ACKAH RL, SIGIREDDI RR, et al. Reoperative complications following pediatric liver transplantation[J]. *J Pediatr Surg*, 2018,53(11):2240-2244. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.001.
- [14] BOYD SD, STENARD F, LEE DK, et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients[J]. *Liver Transpl*, 2007,13(12):1654-1661. DOI: 10.1002/lt.21241.
- [15] SANER FH, KIRCHNER C. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease[J]. *Visc Med*, 2016,32(4):241-248. DOI: 10.1159/000446304.
- [16] NORTHUP P, REUTEMANN B. Management of coagulation and anticoagulation in liver transplantation candidates[J]. *Liver Transpl*, 2018,24(8):1119-1132. DOI: 10.1002/lt.25198.
- [17] SOLLAZZI L, PERILLI V. End stage liver disease: a delicate balance of bleeding and thrombosis[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019,85(7):712-714. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13859-X.
- [18] PIETRI L, MONTALTI R, BOLONDI G, et al. Intraoperative thromboelastography as a tool to predict postoperative thrombosis during liver transplantation[J]. *World J Transplant*, 2020,10(11):345-355. DOI: 10.5500/wjt.v10.i11.345.
- [19] KAMEL Y, HASSANIN A, AHMED AR, et al. Perioperative thromboelastometry for adult living donor liver transplant recipients with a tendency to hypercoagulability: a prospective observational cohort study[J]. *Transfus Med Hemother*, 2018,45(6):404-412. DOI: 10.1159/000489605.
- [20] FAYED N, MOURAD W, YASSEN K, et al. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation[J]. *Transfus Med Hemother*, 2015,42(2):99-108. DOI: 10.1159/000381733.
- [21] DUCHÉ M, DUCOT B, ACKERMANN O, et al. Portal hypertension in children: high-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding[J]. *J Hepatol*, 2017,66(2):320-327. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.006.
- [22] KOZEK-LANGENECKER SA, AHMED AB, AFSHARI A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017,34(6):332-

395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
- [23] DETRY O, DEROOVER A, DELWAIDE J, et al. Avoiding blood products during liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2005,37(6):2869-2870. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.05.014.
- [24] AYDOGAN MS, ERDOGAN MA, YUCEL A, et al. Effects of preoperative iron deficiency on transfusion requirements in liver transplantation recipients: a prospective observational study[J]. *Transplant Proc*, 2013,45(6):2277-2282. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.11.001.
- [25] SPAHN DR, SPAHN GH, STEIN P. Evidence base for restrictive transfusion triggers in high-risk patients[J]. *Transfus Med Hemother*, 2015,42(2):110-114. DOI: 10.1159/000381509.
- [26] FORKIN KT, COLQUHOUN DA, NEMERGUT EC, et al. The coagulation profile of end-stage liver disease and considerations for intraoperative management[J]. *Anesth Analg*, 2018,126(1):46-61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394.
- [27] PARK C, HUH M, STEADMAN RH, et al. Extended criteria donor and severe intraoperative glucose variability: association with reoperation for hemorrhage in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2010,42(5):1738-1743. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.066.
- [28] BARBAS AS, LEVY J, MULVIHILL MS, et al. Liver transplantation without venovenous bypass: does surgical approach matter? [J]. *Transplant Direct*, 2018,4(5):e348. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000776.
- [29] PRATSCHKE S, RAUCH A, ALBERTSMEIER M, et al. Temporary intraoperative porto-caval shunts in piggy-back liver transplantation reduce intraoperative blood loss and improve postoperative transaminases and renal function: a Meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2016,40(12):2988-2998. DOI: 10.1007/s00268-016-3656-1.
- [30] DE BOER MT, MOLENAAR IQ, HENDRIKS HG, et al. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques[J]. *Dig Surg*, 2005,22(4):265-275. DOI: 10.1159/000088056.
- [31] SCHUMANN R, MANDELL MS, MERCALDO N, et al. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: intraoperative practice[J]. *J Clin Anesth*, 2013,25(7):542-550. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.04.017.
- [32] BREZEANU LN, BREZEANU RC, DICULESCU M, et al. Anaesthesia for liver transplantation: an update[J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2020,6(2):91-100. DOI: 10.2478/jccm-2020-0011.
- [33] JAWAN B, WANG CH, CHEN CL, et al. Review of anesthesia in liver transplantation[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2014,52(4):185-196. DOI: 10.1016/j.aat.2014.09.004.
- [34] ADELMANN D, KRONISH K, RAMSAY MA. Anesthesia for liver transplantation[J]. *Anesthesiol Clin*, 2017,35(3):491-508. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.04.006.

(收稿日期 : 2020-10-25)

(本文编辑 : 林佳美 邬加佳)