

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01074

## 终末期肝病肝移植治疗围术期器官保护

陈前波<sup>1△</sup>, 钟学仪<sup>2△</sup>, 徐海涛<sup>1</sup>, 袁红斌<sup>1</sup>, 石学银<sup>1</sup>

- 1. 第二军医大学长征医院麻醉科, 上海 200003
- 2. 六盘水职业技术学院, 六盘水 553000

**[摘要]** 肝移植是治疗终末期肝病最有效的方法,但终末期肝病患者术前大都存在严重的肝功能异常,一般情况较差,且移植手术操作复杂、时间长,术中血流动力学波动剧烈,术后又需使用大量药物,极易导致心、脑、肺等多器官损伤,引发一系列严重并发症,严重时导致患者死亡。因此,围术期器官保护是终末期肝病肝移植治疗的重要环节,成为移植及麻醉科医师关注的焦点和研究的热点。本文就近年来终末期肝病肝移植治疗围术期机体重要脏器损伤机制及防治策略研究进展作一综述。

**[关键词]** 器官保护;围手术期医护;肝移植

**[中图分类号]** R 657.3      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2009)09-1074-03

### Perioperative protection of organs during liver transplantation in patients with advanced liver disease

CHEN Qian-bo<sup>1△</sup>, ZHONG Xue-yi<sup>2△</sup>, XU Hai-tao<sup>1</sup>, YUAN Hong-bin<sup>1</sup>, SHI Xue-yin<sup>1</sup>

- 1. Department of Anesthesiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
- 2. Liupanshui Technical College, Liupanshui 553000

**[ABSTRACT]** Liver transplantation is the most effective treatment for patients with advanced liver diseases. Patients undergoing liver transplantation are likely to have severely impaired liver function and poor general condition. Meanwhile, the operation is complicated and needs long time; the hemodynamics fluctuates greatly during operation and many drugs are needed after operation. All the above factors are likely to induce injuries to the heart, brain, lung, etc, and resulting in severe complications and finally leading to the death of patients. Therefore the protection of organs during perioperative period is an important step for liver transplantaion of advanced liver diseases, and it is also a focus of study in the area. This article summarizes the injury mechanism and protection strategy of organs in patients during perioperative period of liver transplantation.

**[KEY WORDS]** organ protection; perioperative care; liver transplantation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(9):1074-1076]

终末期肝病患者伴有严重的肝功能障碍,导致心、肺、胰腺、脑、肾等多脏器并发损伤,最终导致患者死亡<sup>[1-3]</sup>。肝移植是目前公认的治疗终末期肝病最有效的方法,但患者术前一般情况较差,大都存在严重的肝功能异常,且移植手术操作复杂、时间长,术中血流动力学波动较大,术后需使用大量药物,极易加重原有心、肺、胰腺、脑、肾等多器官的损伤,引发一系列严重并发症<sup>[4-5]</sup>。因此,围术期器官保护是终末期肝病肝移植治疗的重要环节,成为移植及麻醉科医师关注的焦点和研究的热点。

### 1 脑组织损伤机制及防治策略

1.1 病因及损伤机制 肝移植术后近 1/3 的患者会出现神经系统并发症,导致术后病死率升高,需要慎重对待。肝移植围术期神经系统并发症的原因复杂,主要包括:术前肝性脑病对脑组织的直接损伤;患者一般情况差,间接导致脑组

织对各种损伤更敏感;手术操作时间长、术中血流动力学波动剧烈等加重了围术期神经系统并发症的发生率<sup>[6]</sup>。

肝移植术前长期存在肝功能减退导致血管自身调节能力下降及对 CO<sub>2</sub> 反应性降低,引起脑水肿发生;伴发凝血机制障碍、门脉高压、脾功能亢进、血小板减少等易导致颅内出血;高胆红素血症可使胆红素透过血脑屏障,导致核黄疸<sup>[7]</sup>。肝肾综合征会引起稀释性低钠血症加重脑水肿,增加术后神经系统并发症、术后感染的发生率<sup>[8]</sup>。移植手术操作复杂、手术时间长、术中及术后需大量用药(包括免疫抑制剂)、机体免疫力低下及休克等均可导致肝移植术后发生可逆性脑病综合征伴随机感染的发生率提高,进一步加重神经系统损伤<sup>[9]</sup>。

1.2 保护措施及防治策略 首先需根据病因进行针对性处理,尤其对于代谢性疾病引起的肝功能衰竭患者,术前行血浆置换可明显降低血铜、尿铜含量和溶血发生率<sup>[10]</sup>。其次,术前需对患者进行全面的评估,包括肝功能、营养状态、凝血

**[收稿日期]** 2008-12-27      **[接受日期]** 2009-04-23

**[作者简介]** 陈前波,硕士生. E-mail: qianbo1984chen@163.com; 钟学仪,副教授. E-mail: piao-zhong@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

机制、电解质及酸碱平衡情况,及时纠正内环境紊乱,降低胆红素浓度,对 Child-Pugh 评分较高的高危人群进行针对性处理。再次,术中应加强对血流动力学变化的监测,对血流动力学变化剧烈及可疑脑水肿及脑出血患者及时进行对症处理。最后,术后免疫抑制剂的使用应尽量选择神经损害等不良反应小的药物,对伴中枢神经系统感染患者应及时进行抗感染治疗,并调整免疫抑制剂的用量。

## 2 心肌损伤机制及防治策略

2.1 病因及损伤机制 术前心肌损害:终末期肝病常合并 $\beta$ -肾上腺素能受体及其传导系统受损、NO及CO生成过多、内源性毒素物质或炎症介质引起细胞膜生理电位特性改变<sup>[11]</sup>,导致心血管功能失调<sup>[4]</sup>,最终引发肝硬化性心肌病(cirrhrotic cardiomyopathy, CCM),其主要表现为心肌顺应性下降、心室增大、舒张功能不全及心脏传导功能障碍,这是患者围术期死亡的重要因素<sup>[12]</sup>。术中心肌损害:肝移植术中血流动力学变化比较剧烈,加重了术前存在的心肌损害;术中大量血管活性药物的应用可引起心肌氧供需失衡,开放血流后,无肝期胃肠道淤血产生的大量酸性代谢物质、内毒素、炎症介质等进入体循环,抑制心功能。术中大量输血及补液导致术后酸碱平衡失调及电解质紊乱,引起心功能损伤。

2.2 保护措施及防治策略 根据血流动力学的参数指导输液和药物处理,维持血流动力学稳定,使血压维持在正常范围,保证心肌的有效灌注压。监测血气及电解质,维持内环境稳定。选择合适的手术方式。背驮式肝移植术保留下腔静脉血流,具有比较稳定的血流动力学,可减少围术期心肌的损害。合理运用血管活性药,减轻缺血再灌注损伤。尽量减少术中血制品用量。在完善的血流动力学和内环境监测及有效循环血容量充足的前提下,合理运用血管活性药物对于维护心肌功能具有重要的作用。同时使用有效的心肌保护药物对心肌也具有一定的保护作用<sup>[13]</sup>。

## 3 肺损伤机制及防治策略

3.1 肝肺综合症的病因及发病机制 肝肺综合症(hepatopulmonary syndrome, HPS)是指无原发性心肺疾病的终末期肝病由于肺血管扩张而出现的动脉氧合不足、低氧血症、发绀、杵状指等症候群,能明显增加肝移植术后的病死率<sup>[14-15]</sup>。发病机制主要是肺血管扩张和分流形成,加之高动力循环状态,导致了动脉低氧血症<sup>[16]</sup>。同时术中血流动力学波动剧烈,新肝早期开放血流后大量炎症细胞因子及内毒素进入体循环和肺循环,可增加肺血管毛细血管内皮细胞的通透性,加之此类患者多伴有低蛋白血症,可加速肺血管内液体向肺间质流动,导致胸腔积液、肺水肿,加剧肺氧合功能的恶化。

3.2 保护措施及防治策略 低氧血症的治疗:HPS引起低氧血症的主要原因是肺血管扩张充盈压迫小气道,导致患者通气功能障碍,引起肺通气血流比例失调。给予呼气末正压通气(PEEP)可改善通气达到治疗低氧血症的目的<sup>[17]</sup>。肺水肿的防治:加强血容量的监测,如运用 Picco 监测血管外肺水(EVLW),根据 EVLW 值进行容量治疗,可减少重症监护患者机械通气和住院时间;围术期给予必要的抗炎治疗可以

减轻甚至降低围术期肺水肿的发生<sup>[18]</sup>。

## 4 肾脏损伤机制及防治策略

4.1 病因及损伤机制 急性肾功能障碍及衰竭是肝移植常见并发症之一,也是肝移植术后死亡的主要原因之一<sup>[19]</sup>。术前存在肾衰竭、肝肾综合征,术中低血压、血容量过低、使用抑肽酶及大量输血<sup>[20-21]</sup>或再次手术的患者肝移植术后早期肾功能异常的发生率明显升高<sup>[22]</sup>。高龄和有家族遗传性肾病病史的患者风险更大<sup>[23]</sup>。单变量分析显示术前胆红素值、血尿素氮、血肌酐、凝血酶原时间、移植物质量与受体体质量比值、术前肾功能障碍、术中输注红细胞悬液、新鲜冷冻血浆沉淀物、术后需要血透治疗等均与术后肾功能障碍密切相关<sup>[24]</sup>。

4.2 保护措施及防治策略 首先,严格掌握手术适应证,做好术前准备。术前调整好患者血压、血肌酐水平,维持尿量,并进行有效的抗感染及维持内环境稳定的治疗,对于术前存在不可逆肾功能损害的患者应考虑肝肾联合移植。其次,术中加强血流动力学监测,保持血流动力学稳定,保证肾脏有效灌注。选择合适的手术方式,减少术中出血量及输注血制品量。最后,进行必要的药物治疗。药物治疗主要有两个目的:维持肾脏血流动力学稳定和抑制过度炎症反应<sup>[25]</sup>。具体措施包括,应用心房利钠肽降低移植术后血透治疗率和增加术后血清肌酐清除率<sup>[26]</sup>;应用前列腺素 $E_1$ 防止缺血引起的急性肾衰<sup>[27]</sup>;术后避免使用神经钙蛋白抑制剂<sup>[27]</sup>等。

## 5 胃肠道损伤机制及防治策略

5.1 病因及损伤机制 术前肝功能低下,普遍存在营养不良;门脉高压引起胃肠道淤血,胃肠道吸收功能减退。术中胃肠道损伤:首先手术应激引起胃肠黏膜微循环障碍,影响黏膜的吸收功能;其次,术中无肝期胃肠循环淤血,胃肠黏膜组织缺氧,引起肠壁水肿和黏膜损伤,导致胃肠道蠕动减弱和吸收障碍;再次,新肝早期肝脏缺血再灌注后,大量炎症介质如肿瘤坏死因子、缓激肽、内皮素、氧自由基和酸性代谢产物释放入血,加重心肌抑制状态,导致胃肠黏膜酸中毒和加重缺血、缺氧;最后,肝移植手术时间持续较长,术中患者消耗较大,尤其是蛋白消耗严重,可加重胃肠功能损伤、肠道损伤。术后长期使用抗生素及免疫抑制剂也会导致胃肠菌群失调。

5.2 保护措施及防治策略 术前改善患者营养状况可以减少术后感染的发生率<sup>[28]</sup>,但应注意避免加重肝脏负担。术后早期进行肠内营养可以增强患者的免疫力,有效防止细菌易位<sup>[29-30]</sup>。合理调整术后免疫抑制剂的用量、暂停服用免疫抑制剂或改用胃肠毒性低的免疫抑制剂可以明显降低胃肠并发症的发生。免疫营养支持治疗可以有效改善术前营养状况,加快术后的恢复及降低术后感染的发生率,同时可以减少术后ICU的住院天数<sup>[31-32]</sup>,可以尝试采用。此外,应用氢可能对缺血再灌注损伤导致黏膜屏障功能的破坏引起平滑肌功能的抑制具有一定的保护作用<sup>[33]</sup>。

综上所述,肝移植患者多为终末期肝病患者,机体的一般情况差,围手术期多脏器损伤易发,因此需要在术前、术中、术后全面监控,谨慎处理,方能提高手术成功率,提高患者生存质量。

## [参考文献]

- [1] Thuluvath P J, Maheshwari A, Thuluvath N P, Nguyen G C, Segev D L. Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease and premodel for end-stage liver disease eras and the independent impact of hepatitis C virus[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15: 754-762.
- [2] Gomez E V, Bertot L C, Oramas B G, Soler E A, Navarro R L, Elias J D, et al. Application of a biochemical and clinical model to predict individual survival in patients with end-stage liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 2768-2777.
- [3] Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns M P, Strassburg C P, et al. Long-term results after liver transplantation[J]. *Chirurg*, 2008, 79: 121-129.
- [4] Alper I, Ulukaya S, Demir F, Kilic M. Effects of cardiac valve dysfunction on perioperative management of liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 1722-1726.
- [5] Mehrabi A, Fonouni H, Müller S A, Schmidt J. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008, 393: 245-260.
- [6] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation[J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39: 740-747.
- [7] Dineen R A, Sibtain N, Karani J B, Lenthall R K. Cerebral manifestations in liver disease and transplantation[J]. *Clin Radiol*, 2008, 63: 586-599.
- [8] Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance and management[J]. *Hepatology*, 2008, 48: 1002-1010.
- [9] Bartynski W S, Tan H P, Boardman J F, Shapiro R, Marsh J W. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 924-930.
- [10] Jhang J S, Schilsky M L, Lefkowitz J H, Schwartz J. Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease[J]. *J Clin Apher*, 2007, 22: 10-14.
- [11] Liu H, Gaskari S A, Lee S S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 837-842.
- [12] Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39: 507-515.
- [13] Huang Y, Xie K, Zhang J, Dang Y, Qiong Z. Prospective clinical and experimental studies on the cardioprotective effect of ulinastatin following severe burns[J]. *Burns*, 2008, 34: 674-680.
- [14] Swanson K L, Wiesner R H, Krowka M J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation [J]. *Hepatology*, 2005, 41: 1122-1129.
- [15] Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein C E, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6: 1430-1437.
- [16] Kim H Y, Choi M S, Lee S C, Park S W, Lee J H, Koh K C, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36: 2762-2763.
- [17] 潘芳, 王天龙, 赵东, 徐惠青, 赵磊, 张联峰, 等. 以氧供为导向的血流动力学麻醉管理模式对原位肝移植术中肺功能的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21: 190-192.
- [18] 赵磊, 杨拔贤, 马瑞云, 闫征, 安海燕. 肝缺血再灌注后肺损伤机制及乌司他丁保护作用的实验研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21: 672-675.
- [19] Gonwa T A, McBride M A, Anderson K, Mai M L, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us[J]? *Am J Transplant*, 2006, 6: 2651-2659.
- [20] Koo M, Sabaté A, Ramos E, Dalmau A, León E, Fabregat J, et al. Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function[J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2006, 53: 538-544.
- [21] Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy[J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65: 103-112.
- [22] Biancofiore G, Davis C L. Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2008, 13: 291-297.
- [23] Dehghani S M, Derakhshan A, Taghavi S A, Gholami S, Jalaeian H, Malek-Hosseini S A. Prevalence and risk factors of renal dysfunction after liver transplant: a single-center experience [J]. *Exp Clin Transplant*, 2008, 6: 25-29.
- [24] Lee S K, Park J B, Kim S J, Choi G S, Kim D J, Kwon C H, et al. Early postoperative renal dysfunction in the adult living donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39: 1517-1519.
- [25] Biancofiore G, Della Rocca G, Bindi L, Romanelli A, Esposito M, Meacci L, et al. Use of fenoldopam to control renal dysfunction early after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10: 986-992.
- [26] Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, et al. Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2005, 80: 1093-1098.
- [27] Watson C J, Gimson A E, Alexander G J, Allison M E, Gibbs P, Smith J C, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13: 1694-1702.
- [28] Sanchez A J, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12: 1310-1316.
- [29] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller R A, Langrehr J M, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation—a randomized, double-blind trial[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5: 125-130.
- [30] 张斌, 王轩, 李增才, 江涛, 陆雷. 肝移植术后早期肠内营养支持治疗效果评估: 同期对照比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12: 3557-3560.
- [31] Plank L D, McCall J L, Gane E J, Rafique M, Gillanders L K, McIlroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy[J]. *Clin Nutr*, 2005, 24: 288-296.
- [32] 于立新, 康美尼, 刘懿禾, 沈中阳. 肠内免疫营养对肝移植患者术后早期营养状态和免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 183-185.
- [33] Ohta S. Hydrogen gas and hydrogen water act as a therapeutic and preventive antioxidant with a novel concept [J]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2008, 45: 355-362.
- [34] 徐海涛, 石学银, 袁红斌, 刘虎, 何星颖, 付海龙. 重症肝炎肝移植术患者的麻醉管理[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29: 427-430.
- Xu H T, Shi X Y, Yuan H B, Liu H, He X Y, Fu H L. Perioperative anesthetic management for fulminant hepatic failure patients receiving liver transplantation[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 427-430.