

肝移植术后胆道并发症的病因探讨

范 晔,傅 宏*,丁国善

(第二军医大学长征医院器官移植中心,全军器官移植研究所,上海 200003)

[摘要] 肝移植已成为终末期肝病最有效的治疗手段之一,但术后仍有 10%~40% 患者出现胆道并发症(biliary complications,BC),其中 6%~13% 需再次肝移植,病死率近 19%。BC 的发生及诊治效果直接关系到患者的预后,本文就肝移植术后 BC 的致病因素及发病机制作一综述。

[关键词] 肝移植;手术后并发症;胆道疾病;病因学

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0442-04

Etiology of biliary complications after liver transplantation

FAN Ye, FU Hong*, DING Guo-shan (Department of Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Organ Transplantation Institute of PLA, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Liver transplantation has been taken as one of the most effective therapies for patients with end-stage liver disease. However, 10%-40% patients develop biliary complications (BC) after transplantation and 6%-13% patients have to receive liver retransplantation, with the mortality being around 19%. BC is one of the major risk factors for the prognosis of liver transplantation. This review summarizes the etiology and the mechanism(s) of biliary complications after liver transplantation.

[KEY WORDS] liver transplantation; postoperative complications; biliary tract diseases; etiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(4): 442-445]

肝移植术后胆道并发症(biliary complications, BC)是肝移植手术后的常见并发症,其发生率约为 10%~40%,其中 6%~13% 的患者需要再次肝移植,病死率高达 19%^[1]。BC 严重影响肝移植术的胆道重建,发生率高且处理棘手,因而被肝移植先驱 Roy Calne 爵士称为“阿喀琉斯之踵”。肝移植术后胆道并发症的预防已成为进一步提高肝移植患者生存率和远期疗效的关键,而充分了解 BC 的致病因素及发病机制是预防其发生的基础。

1 术后胆道并发症分类

肝移植术后胆道并发症按发生时间分为早期和晚期并发症;临床上根据具体的致病因素可分为以下几种类型:(1) 供肝保存:在供肝保存阶段发生的胆道损伤,包括缺血再灌注损伤、供肝灌注不足等导致的 BC;(2) 供肝修整:修肝时损伤胆道血供或变异胆管引起胆道损伤;(3) 肝移植术式与胆道重建:肝移植术式、术中操作及胆道重建方式不同,其胆道并发症的发生也不同;(4) 术后感染和免疫排斥导致的 BC;(5) 肝动脉血供不足及原发疾病引起的 BC。约 2/3 的肝移植术后胆道并发症出现于术后 3 个月内,近 90% 发生于术后 1 年内。

2 病因分析

2.1 供肝保存

2.1.1 缺血再灌注损伤 缺血再灌注造成的供肝损伤是肝

移植术后肝内胆管狭窄、胆泥或絮状物致肝门部狭窄等胆道并发症发生的主要原因。供肝经历的缺血再灌注损伤包括:切取供肝时的胆管热缺血损伤、保存供肝的冷缺血损伤及下腔静脉、门静脉重建开放血供后至肝动脉吻合完成开放血供前的二次热缺血损伤。线粒体功能障碍和内质网损伤是缺血再灌注导致移植肝损伤的主要机制^[2]。Chen 等^[3]报道,供肝热缺血时间(WIT)超过 3 min、冷缺血时间(CIT)超过 8 h,术后 BC 的发生率将明显升高;故应尽可能缩短冷、热缺血时间,热缺血时间应控制在 10 min 内,最好短于 5 min;冷缺血时间一般在 16 h 内,最好短于 12 h。此外,还应缩短门静脉复流至肝动脉开放的时间以尽量避免二次热缺血。Sankary 等^[4]据此提出肝移植术中门静脉应与肝动脉重建完成后同时开放以减少热缺血时间。van As 等^[5]也报道早期动脉化(门静脉开放前 20 min 开放肝动脉)可以防止肝细胞损伤及再灌注损伤;其作用机制在于:供肝再灌注复温过程中,胆管的血供主要来自于肝动脉,因而早期动脉化可以避免因热缺血所造成的移植肝损害。然而,上述两种方法均延长了无肝期,其具体效果临床上还有待进一步研究。预先给予机体组织一次或多次短暂性缺血再灌注后,可诱导机体组织产生内源性保护机制,使其对以后较长时间的缺血再灌注产生显著耐受性的技术称为缺血预处理(ischemic precondition-

[作者简介] 范 晔,硕士生. E-mail:fygan@163.com

* Corresponding author. E-mail:fuhong@hotmail.com

ing)。冷建军等^[6]报道,适当的缺血预处理是预防肝脏热缺血损伤的有效措施,其保护机制可能与腺苷、NO、能量代谢的改变、微循环的维护以及细胞循环加速等有关。此外,在灌洗液中加入钙拮抗剂和自由基清除剂也是降低缺血再灌注损伤发生率的有效措施。

2.1.2 供肝灌洗不足 (1)胆道周围血管灌洗:由于胆道是单一供血,胆道血供高度依赖于胆道周围的毛细血管丛,因而对供肝的胆道周围毛细血管丛应灌洗彻底。过去认为 UW 液黏滞度较高,因而用 UW 液的 BC 发生率比 HTK 液高;但最近 Meine 等^[7]报道使用 HTK 液和 UW 液在术后 BC 的发生率上没有显著差别。Moench 等^[8]研究发现,用 HTK 液保存供肝的患者组和 UW 液组的术后缺血性胆道损伤的发生率一致,他们认为冲洗压力(而非低黏滞度)才是保证胆道周围毛细血管充分灌洗的关键。

(2)胆道灌洗:供肝保存期间,肝内残余胆汁对胆管上皮有毒性损伤作用,胆盐可以加重冷缺血对胆道的损害^[9]。因此应对供肝胆管进行充分灌洗,尽量排净肝内残余胆汁;我们认为切取供体时用大约 200 ml 林格液彻底冲洗胆道系统,是一种有效降低胆道并发症的方法^[10]。

2.2 供肝修整 供肝的胆道没有侧支循环,修肝时对肝外胆管修整过于干净,会破坏胆道周围血管网,引起胆瘘或胆道狭窄。故修肝时应尽量保留肝外胆管周围的软组织,严禁烧灼,并尽可能缩短供肝肝外胆管的长度,减少因供肝侧肝外胆管缺血引起的吻合口瘘或肝外胆管狭窄等的发生率。左右肝叶间存在交通动脉(communicating artery, CA), CA 分出侧支为肝门部胆管供血,因此在活体肝移植的供体修整时,应注意保留 CA 分支^[11]。此外肝动脉变异较常见,尤以副肝左动脉最为多见(约占 25%),多起自胃左动脉。因此修肝时应从腹主动脉起向上解剖,对发自于肾动脉以上腹主动脉的任何一支较大的血管及分支均应进行跟踪解剖,以避免误伤变异肝动脉^[12]。朱晓峰等^[13]认为:切取供体切断腹主动脉时,应注意保留肠系膜上动脉和腹腔动脉两个根部间的腹主动脉联合部;对过细的副肝动脉修整时暂时保留,而留待术中观察有无反流后再考虑是否结扎。其次,应警惕变异胆管存在,据统计国人以右侧副肝管的出现率最高,约为 15.4%^[14],且胆汁引流量大。修剪胆囊管和胆囊动脉时应避免误伤或遗漏副肝管,以免造成术后严重的胆瘘。

2.3 术式与胆道重建

2.3.1 肝移植术式 文献报道活体部分肝移植(LDLT)、劈离式肝移植(SLT)、减体积式肝移植(RSLT)等部分肝移植术的 BC 发生率明显高于全肝移植^[15-18]。Wojcicki 等^[15]报道右叶 SLT 术后 BC 的发生率为 26%,且主要为肝断面瘘(11%)。Fan 等^[16]报道右叶 LDLT 术中的胆道并发症发生率比左叶高(15%~64%),其发生可能与手术中过度分离右肝管和右肝动脉间隙,损伤右肝管血供有关。术中吻合胆管

的数量也与 BC 发生有关,Ramacciato 等^[17]报道右叶 LDLT 术中吻合多根胆管的患者 BC 发生率比吻合单根胆管的患者高(55.5% vs 11.1%)。Oswari 等^[18]报道,小儿肝移植手术采用劈离式术式的术后 BC 发生率比减体积术式高。进一步提高供体切取技术以及肝移植手术的方法和技巧是降低部分肝移植术后 BC 发生率的关键。

2.3.2 胆道重建 (1)胆道吻合方式:胆总管对端吻合及胆管空肠 Roux-en-y 吻合术现已成为大多数肝移植中心采用的胆道重建标准术式。前者是目前最为常用的胆管吻合方法,而后者主要适用于胆道系统病变患者,如胆道闭锁、硬化性胆管炎、胆管肿瘤、供肝胆管短、儿童受体等。一般认为上述两种术式的 BC 发生率无明显差异,但也有报道认为在成人活体肝移植中采用胆管空肠 Roux-en-y 吻合的 BC 发生率比端端吻合低^[19];Hwang 等^[20]也报道,右叶 LDLT 中供肝胆道直径小于 4 mm 时,采用胆肠吻合的 BC 发生率较端端吻合低。

(2)胆道吻合技术:胆管狭窄及胆瘘多发生于吻合口处,多与吻合技术有关,精细的显微外科吻合操作是预防术后早期 BC 发生的关键。胆管吻合时应采用黏膜对黏膜的精确吻合,胆管口径较细者采用间断缝合。陈大志等^[21]报道了一种胆肠吻合法——“胆道空肠吻合、乳头成形术”:在空肠襻系膜缘上戳一小孔,分别向对称的 4 个方向贯穿肠壁锁边以防止缩窄并内翻黏膜。再用血管缝合线距断端边缘 1.5~2.0 cm 处进针贯穿胆管壁后返出,在断端边缘再次贯穿胆管壁并经肠壁戳孔由腔内向外出针(在锁边的两针丝线之间穿出),4 个方向各置 1 针暂不打结。将胆管断端送入肠壁戳孔之后收紧缝线并打结,然后在相邻缝线之间做浆肌层加针。由于胆管壁贯穿肠壁又返折与肠壁吻合,胆道开口处有 4 层胆道平滑肌重叠而形成乳头样结构,不易发生狭窄且具有抗返流作用。他们报道此吻合法可以良好地避免吻合口狭窄和逆行感染。

(3)T 管放置:医学界对于胆道重建后是否放置 T 管一直存在争议;一方面 T 管有助于减少吻合口狭窄和吻合口瘘的发生率,并可通过引流管观察引流量和胆汁质量,亦可利用 T 管实施造影或介入治疗;但另一方面,又增加了 T 管引出口胆汁瘘和拔 T 管后胆瘘的发生率。Scatton 等^[22]报道 T 管放置会增加胆道并发症的发生率(主要为胆道感染、胆瘘),且经 T 管胆道探查并不比其他胆道探查方式更安全,所以不建议术中放置 T 管。总的来说,目前多主张对存在胆道并发症高危因素(如供受体胆管不匹配、供体热缺血时间较长、供肝为边缘供体、肝动脉条件差或吻合不确切等)的病例有选择性地放置 T 管^[23]。

2.4 术后感染和免疫排斥

2.4.1 术后感染 (1)巨细胞病毒(CMV)感染:CMV 感染是肝移植术后最常见的病毒感染,发生率为 50%~70%,多发生于术后 3 周至 4 个月。Halme 等^[24]报道,96%的术后 BC 患者有 CMV 抗原血症或者胃十二指肠上皮中发现含有

CMV 抗原,组织学检查发现 BC 患者的胆道中含有 CMV 抗原和 DNA,因而认为 CMV 感染是引起 BC 发生的因素之一;并且术前已有 CMV 感染的患者更易发生 BC。供肝是否感染 CMV 与受体术后的感染发生率亦有关系, Hellinger 等^[25]报道,接受 CMV(+)供肝患者组的术后 CMV 感染率明显高于 CMV(-)组。CMV 感染导致移植肝内细胞间黏附分子和血管黏附分子的表达增强,并诱发炎症反应,从而导致 BC 的发生^[26];而且由于该病毒同时抑制受者的免疫功能,故易增加其他条件致病菌的感染率,从而提高术后早期并发症的发生率。然而, Hoppe 等^[27]报道 CMV 感染对肝移植患者的 5 年生存率没有影响。预防性使用更昔洛韦可以减低术后 CMV 的感染率。

(2) 真菌感染 (fungal infection, FI): 真菌感染在小儿肝移植术后患者中较多见, 90% 的 FI 为念珠菌感染。细菌感染、EB 病毒感染、应用免疫抑制剂等均是真菌感染的危险因素。FI 可导致术后胆道闭锁、胆道狭窄等严重胆道并发症, 提高了肝移植术后患者的死亡率^[28]。大多数真菌感染的患者对抗真菌治疗有效。Castroagudin 等^[29]报道, 对于 FI 高危患者预防性使用两性霉素脂质体, 可以明显降低术后真菌感染率。

2.4.2 排斥反应和 ABO 血型不符 (1) 排斥反应: 肝移植术后患者发生排斥反应很常见, 其攻击的主要对象即为胆管。急性排斥反应 (AcR) 是肝移植排斥反应中最常见者, AcR 是由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应。发生 AcR 时活化的淋巴细胞主要作用的靶细胞即是胆管上皮细胞, AcR 还会导致胆管上皮细胞的加速凋亡。免疫抑制剂用量不足是 AcR 发生的主要原因, 因而 AcR 的预防关键在于免疫抑制剂的选择和药物浓度的调整。我们的经验是他克莫司+霉酚酸酯+甲泼尼龙的三联免疫抑制疗法可以明显减少 AcR 的发生率。慢性排斥反应 (CR) 直接损伤胆道或滋养血管, 造成胆管缺血, 引起胆管的狭窄、闭塞, 最终导致移植肝内胆管消失, 被称为“胆管消失综合征”, 其临床特征为胆汁淤积, 而非坏死和炎症; 保守治疗效果往往不佳, 必须行再次肝移植。值得注意的是, AcR 可逐渐转变为长期的 CR, 一旦发生则患者的肝功能很难恢复正常, 所以对于 AcR 患者应予以较强的免疫抑制剂以防止其转变为 CR^[30]。

(2) 供受体 ABO 血型不合: 人类 ABO 抗原不仅存在于红细胞表面, 也存在于移植肝脏的血管内皮、胆管上皮和肝窦内皮细胞表面, 抗原可一直存在到移植术后 150 d 左右, 故 ABO 血型不合肝移植术后容易发生抗体介导的免疫反应, 攻击上述靶细胞并引起胆管坏死等严重胆道并发症。术前血浆置换、脾切除、术后有效的免疫抑制方案以及肝脏内置管灌注等围手术期处理技术的进步, 使得 ABO 血型不合肝移植的移植存活率已接近血型相合组。Warner 等^[31]研究发现, 经过正确的围手术期处理, ABO 血型不合的原位肝移植 (OLT) 术患者与经典 OLT 术患者的 5 年生存率及移植存活时间没有明显差别。ABO 血型不合肝移植为解决目

前肝移植发展的瓶颈——供体不足提供了可能途径。

2.5 肝动脉血供不足 各种原因导致肝动脉的血供不足, 如动脉吻合口狭窄、血栓形成、供体肝动脉过细或异常、手术时意外损伤肝动脉等均可造成胆道黏膜的缺血坏死, 引起胆管狭窄或者胆道狭窄。其中, 移植后急性肝动脉血栓形成 (HAT) 常可引起严重的缺血性胆道狭窄。国外文献^[32]报道 23% 的术后胆道狭窄继发于肝动脉血栓形成。Heffron 等^[33]报道使用阿司匹林和前列腺素 E1 可较好地预防小儿肝移植术后 HAT 的发生。精细的血管吻合技术和准确的手术操作是避免 HAT 发生的关键。

2.6 原发疾病 原发性硬化性胆管炎患者术后易出现胆管狭窄, 其发生率较其他疾病高 4 倍, 且容易反复发作形成肝内外胆管弥漫性狭窄。Guichelaar 等^[34]报道, 原发病为原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎或重型乙型肝炎、终末期肝病评分 (MELD) ≥ 35 分等是移植胆道损害的危险因素。对于患上上述疾病的患者, 应注意加强术后临床观察和监护, 并及时行生化和影像学检查, 警惕术后 BC 的发生。

3 结 语

肝移植术后胆道并发症发生率高, 并且严重影响肝移植手术的治疗效果, 它与供肝保存、供肝修整、肝移植术式和手术操作、术后排斥和感染、肝动脉血供不足及原发疾病等因素有关。关于 BC 的致病因素及发病机制的进一步研究将有助于预防和减少 BC 的发生, 提高肝移植患者的生存率和生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 董家鸿. 胆道并发症: 肝移植的“阿喀琉斯之踵”[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 20: 465-466.
- [2] Duval M, Plin C, Elimadi A, et al. Implication of mitochondrial dysfunction and cell death in cold preservation/warm reperfusion-induced hepatocyte injury [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2006, 84: 547-554.
- [3] Chen G H, Lu M Q, He X S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of biliary complications after liver transpl [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2003, 41: 3-5.
- [4] Sankary H N, McChesney L, Frye E, et al. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary stricture after orthotopic liver transplantation [J]. Hepatology, 1995, 21: 63-69.
- [5] van As A B, Lotz Z, Tyler M, et al. Effect of early arterialization of the porcine liver allograft on reperfusion injury, hepatocellular injury, and endothelial cell dysfunction [J]. Liver Transpl, 2001, 7: 32-37.
- [6] 冷建军, 韩本立, 董家鸿. 肝脏缺血再灌注损伤机制和缺血预处理保护作用 [J]. 消化外科, 2005, 4: 142-148.
- [7] Meine M H, Zanutelli M L, Neumann J, et al. Randomized clinical assay for hepatic grafts preservation with University of Wisconsin or histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions in

- liver transplantation[J]. *Transplant Proc*,2006,38:1872-1875.
- [8] Moench C, Otto G. Ischemic type biliary lesions in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) preserved liver grafts[J]. *Int J Artif Organs*,2006,29:329-334.
- [9] Hoekstra H, Porte R J, Tian Y, et al. Bile salt toxicity aggravates cold ischemic injury of bile ducts after liver transplantation in Mdr2+/- mice[J]. *Hepatology*,2006,43:1022-1031.
- [10] 史永照,郭闻渊,傅宏,等. 肝移植术后胆道并发症的防治(附241例肝移植病例分析)[J]. *第二军医大学学报*,2005,26:944-946.
- [11] Gunji H, Cho A, Tohma T, et al. The blood supply of the hilar bile duct and its relationship to the communicating arcade located between the right and left hepatic arteries[J]. *Am J Surg*,2006,192:276-280.
- [12] 赵礼金,余德刚,彭慈军,等. 快速供肝的切取及修剪技术[J]. *第三军医大学学报*,2006,28:371-372.
- [13] 朱晓峰,何晓顺,马毅,等. 原位肝移植中受体血管异常时的肝动脉重建[J]. *中国普通外科杂志*,2005,14:118-121.
- [14] 方善德,曹绣虎. 胆道外科的理论和实践[M]. 郑州:河南科学技术出版社,1991:7-8.
- [15] Wojcicki M, Silva M A, Jethwa P, et al. Biliary complications following adult right lobe *ex vivo* split liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2006,12:839-844.
- [16] Fan S T, Lo C M, Liu C L, et al. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation[J]. *Ann Surg*,2002,236:676-683.
- [17] Ramacciato G, Varotti G, Quintini C, et al. Impact of biliary complications in right lobe living donor liver transplantation[J]. *Transpl Int*,2006,19:122-127.
- [18] Oswari H, Lynch S V, Fawcett J, et al. Outcomes of split versus reduced-size grafts in pediatric liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20:1850-1854.
- [19] Yi N J, Suh K S, Cho J Y, et al. In adult-to-adult living donor liver transplantation hepaticojejunostomy shows a better long-term outcome than duct-to-duct anastomosis[J]. *Transpl Int*,2005,18:1240-1247.
- [20] Hwang S, Lee S G, Sung K B, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2006,12:831-838.
- [21] 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.
- [22] Scatton O, Meunier B, Cherqui D, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation[J]. *Ann Surg*,2001,233:432-437.
- [23] 董家鸿,叶晟. 肝移植术后胆道并发症诊治[J]. *中国实用外科杂志*,2002,22:428-431.
- [24] Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation[J]. *Transplantation*,2003,75:1853-1858.
- [25] Hellinger W C, Bonatti H, Machicao V I, et al. Effect of antiviral chemoprophylaxis on adverse clinical outcomes associated with cytomegalovirus after liver transplantation[J]. *Mayo Clin Proc*,2006,81:1029-1033.
- [26] Lautenschlager I, Halme L, Hockerstedt K, et al. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations[J]. *Transpl Infect Dis*,2006,8:21-30.
- [27] Hoppe L, Marroni C A, Bressane R, et al. Impact of cytomegalovirus infection on long-term survival after orthotopic liver transplantation[J]. *Transplant Proc*,2006,38:1924-1925.
- [28] Verma A, Wade J J, Cheeseman P, et al. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*,2005,9:220-225.
- [29] Castroagudin J F, Ponton C, Bustamante M, et al. Prospective interventional study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B as prophylaxis of fungal infections in high-risk liver transplant recipients[J]. *Transplant Proc*,2005,37:3965-3967.
- [30] Chiba T, Yokosuka O, Goto S, et al. Clinicopathological features in patients with hepatic graft-versus-host disease[J]. *Hepatogastroenterology*,2005,52:1849-1853.
- [31] Warner P R, Nester T A. ABO-incompatible solid-organ transplantation[J]. *Am J Clin Pathol*,2006,125:S87-S94.
- [32] Mosca S, Militerno G, Guardascione M A, et al. Late biliary tract complications after orthotopic liver transplantation: diagnostic and therapeutic role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2000,15:654-666.
- [33] Heffron T G, Pillen T, Welch D, et al. Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation[J]. *Transplant Proc*,2003,35:1447-1448.
- [34] Guichelaar M M, Benson J T, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*,2003,3:885-890.
- [收稿日期] 2006-10-10 [修回日期] 2007-03-06
- [本文编辑] 贾泽军