

· 指南与共识 ·

成人慢加急性肝衰竭肝移植围手术期管理专家共识

中国医师协会器官移植医师分会移植免疫学专业委员会
中国研究型医院学会加速康复外科委员会肝移植加速康复学组

【摘要】 慢加急性肝衰竭 (ACLF) 是在慢性肝病的基础上发生的急性肝衰竭合并肝外器官衰竭综合征, 肝移植是目前治疗 ACLF 唯一的有效手段。ACLF 最佳手术时机的选择、围手术期感染防控、营养及器官功能的维护等难题仍存在探讨空间。中国医师协会器官移植医师分会移植免疫学专业委员会和中国研究型医院学会加速康复外科委员会肝移植加速康复学组组织了相关专家从手术时机、器官保护、营养支持、感染防控、康复锻炼以及内环境调节等方面对 ACLF 肝移植围手术期管理进行了讨论并制定专家共识, 以供临床医师参考。

【关键词】 肝移植; 慢加急性肝衰竭; 慢性肝病; 手术时机; 器官保护; 营养支持; 感染防控; 康复锻炼

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0001-10

Expert consensus on perioperative management of liver transplantation in adults with acute-on-chronic liver failure *Transplantation Immunology Committee of Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association, Enhanced Recovery of Liver Transplantation Group of Enhanced Recovery after Surgery Committee of Chinese Research Hospital Society. Department of Hepatic Surgery, Liver Transplantation Center, Intensive Care Unit of Organ Transplantation, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China*

Corresponding authors: Yang Yang, Email: yysysu@163.com

Chen Guihua, Email: chgh1955@263.net

【Abstract】 Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome of acute liver failure complicated by other organ failure on the basis of chronic liver disease. Liver transplantation is the only effective treatment for ACLF. There is still discussion space on the optimal operation timing of ACLF, how to reduce postoperative infection rate, improvement of nutrition and body function. Transplantation Immunology Committee of Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association and Enhanced Recovery of Liver Transplantation Group of Enhanced Recovery after Surgery Committee of Chinese Research Hospital Society organized relevant experts to discuss the perioperative management of ACLF liver transplantation from the operation timing, organ protection, nutritional support, infection prevention and control, rehabilitation exercise and regulation of the internal environment, etc. And the expert consensus was developed for the reference of clinicians.

【Key words】 Liver transplantation; Acute-on-chronic liver failure; Chronic liver disease; Operation timing; Organ protection; Nutritional support; Infection prevention and control; Rehabilitation exercise

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是指在慢性肝病的基础上发生的急性肝衰竭

同时合并一个或多个肝外器官衰竭的综合征, 其 90 d 病死率高达 60%~70%, 肝移植是目前治疗 ACLF 的

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.001

基金项目: 国家“十三五”重大科技专项 (2017ZX10203205-006-001); 国家重点研发计划项目 (2017YFA0104304); 国家自然科学基金 (81770648、81972286); 广东省自然科学基金 (2015A030312013、2018A0303130305); 广东省科技项目 (2017B020209004); 广州市科技项目 (201400000001-3)

执笔作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝胆外科暨肝移植中心, 器官移植重症监护室 (易慧敏、刘剑戎、陆平兰、黎利娟、范明明、易小猛、吕海金、魏绪霞)

通信作者: 杨扬, Email: yysysu@163.com; 陈规划, Email: chgh1955@263.net

唯一有效途径。肝衰竭患者常常合并营养不良、感染、内环境紊乱、凝血功能障碍、呼吸衰竭、脑水肿及肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 等多器官功能障碍, 这些都进一步增加了肝移植手术风险, 同时肝移植术后的高并发症发生率和病死率也是 ACLF 患者肝移植的救治难点。ACLF 肝移植手术时机的选择、围手术期感染防控、营养及器官功能的维护等, 均存在诸多难题和探讨空间。因此, 中国医师协会器官移植医师分会移植免疫学专业委员会、中国研究型医院学会加速康复外科委员会肝移植加速康复学组专家对患者的手术时机、器官保护、营养支持、感染防控、康复锻炼、内环境调节等方面进行了讨论, 按照循证医学的原则编写该专家共识, 供临床医师参考。

1 ACLF 肝移植的手术时机

1.1 手术时机

对于急性或亚急性肝衰竭、慢性肝衰竭患者, 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分是评估其病情严重程度的主要参考指标^[1]。在预测 ACLF 的病死率方面, 慢性肝衰竭联盟 ACLF (Chronic Liver Failure Consortium ACLF, CLIF-C ACLF) 评分优于 MELD 评分^[2]。CLIF-C ACLF 2~3 级 (2 个及以上肝外器官衰竭) 患者诊断 ACLF 后 3~7 d 行肝移植术后 28 d 和 180 d 生存率分别为 95.2% 和 80.9%, 而未行肝移植的患者相应时间点生存率则为 23.3% 和 10.0%^[3]。亚太肝病学会 ACLF 研究联盟 (Asian Pacific Association for the Study of the Liver ACLF Research Consortium, AARC) 评分系统也适用于评估 ACLF 的严重程度和预后^[4]。AARC 评分将 ACLF 分为 3 级, I 级为 5~7 分, II 级为 8~10 分, III 级为 11~15 分, 术后 28 d 病死率分别为 12.7%, 44.5% 和 85.9%^[5]。

推荐 1: 诊断 ACLF 后 3~7 d CLIF-C ACLF 2~3 级患者需要优先进行肝移植治疗。AARC 评分中, ACLF I ~ II 级治疗 1 周内评分无下降患者和 AARC ACLF III 级患者应优先行肝移植治疗。

1.2 手术禁忌证

随着肝移植相关技术的发展, 肝移植的禁忌证也在不断变化, 除肝移植的绝对禁忌证外, 移植中心要根据各单位实际情况和 ACLF 患者疾病严重程度综合考虑相对禁忌证。

1.2.1 神经系统 头颅 CT 和 MRI 可评估患者脑水肿情

况。昏迷、脑弥漫性水肿、去大脑强直、对刺激无运动反应、瞳孔对光反射消失和角膜反射消失者, 肝移植术后预后差^[6-7]。

推荐 2: 不可逆性脑功能损伤、弥漫性脑水肿导致昏迷、脑干受累的患者不建议行肝移植手术。

1.2.2 呼吸系统 对于机械通气动脉血氧分压 (partial arterial pressure of oxygen, PaO_2) / 吸入氧浓度 (fraction of inspiration oxygen, FiO_2) < 150 mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa) 的患者建议推迟移植手术, 难以控制的肺部感染是肝移植的禁忌证^[8-9]。合并门静脉性肺动脉高压 (portopulmonary hypertension, POPH) 患者的平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 35 mmHg 或肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 上升, 肝移植风险明显增加。若不联合肺动脉靶向治疗, 少有 mPAP > 50 mmHg 的患者能够在肝移植术后存活, 因此, mPAP > 50 mmHg 是肝移植的绝对禁忌证。在大多数中心, 合并肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 的患者移植前 $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, 移植后重度低氧血症、术后并发症的发生率及患者病死率增加。只有少数研究报道移植前 $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg 的 HPS 患者肝移植术后效果良好^[10]。

推荐 3: 未控制的严重肺部感染、mPAP > 50 mmHg 为肝移植手术禁忌证, $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg 的 HPS 患者肝移植风险大, 移植中心可结合实际情况综合评估手术风险。

1.2.3 循环系统 ACLF 患者常伴随不同程度的血流动力学不稳定甚至循环衰竭, 虽然合并循环衰竭的 ACLF 患者肝移植术后生存率高于未行肝移植患者, 但在大剂量升压药 [$1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 去甲肾上腺素或等效剂量的其他血管活性药] 维持下仍持续存在低血压的患者应推迟移植手术^[11]。

推荐 4: ACLF 3 级需用大剂量升压药但仍无法维持正常血压为肝移植手术禁忌证。

2 ACLF 肝移植受者围手术期的器官保护

2.1 肺保护

急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征在 ACLF 患者中非常常见。术前肺部功能锻炼, 有利于清除气道分泌物, 改善氧合水平并减少术后肺部并发症。围手术期应避免短时间内大量的血制品和液体的输注^[12-14]。对于合并 POPH 的患者, 应持续予以肺动

脉高压靶向治疗,术中持续监测右心功能,前列环素类药物、磷酸二酯酶-5抑制剂、内皮素受体拮抗剂有助于降低肺动脉压。对于再灌注时mPAP急性升高或右心功能不全,必要时可考虑体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助。合并HPS的患者,需尽量维持动脉血氧饱和度(saturation of arterial oxygen, SaO_2)。若术中肝血流阻断后 $\text{SaO}_2 < 65\%$,其他操作及药物干预失败的情况下可选择ECMO^[10]。麻醉恢复后尽早拔除气管插管,预防呼吸机相关性肺炎,并通过高流量吸氧或无创通气持续氧疗以保持 $\text{SaO}_2 \geq 85\%$ 。吸入肺血管舒张药能提高肝移植术后患者的血氧水平。氧合不佳患者亦可应用ECMO过渡,以减少重度HPS患者的机械通气需求。适当镇痛,避免伤口疼痛对患者咳嗽反射的抑制。对于需要长期呼吸支持的患者,早期行气管切开^[15]。

推荐 5: 围手术期实施限制性液体管理策略。术前常规进行肺功能评估及指导锻炼,术后尽早脱离呼吸机,充分镇痛,鼓励咳嗽锻炼。POPH患者持续靶向药物治疗,维持mPAP < 35 mmHg,对术中mPAP急性升高和右心衰竭,必要时可选择ECMO辅助。HPS患者需维持 $\text{SaO}_2 \geq 85\%$,必要时可采用ECMO辅助。

2.2 肾保护

ACLF患者常合并HRS和非HRS的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。内脏血管扩张是引起HRS的最重要因素,与单独使用白蛋白或安慰剂相比,血管加压素联合白蛋白逆转HRS效果明显^[16-18]。对于继发性肾功能障碍患者,保证有效的肾脏血流灌注是维持肾功能的关键。对于感染引起的AKI,积极控制感染是改善肾功能的关键措施^[19]。对肾功能不全的ACLF患者,持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)和血浆置换可以改善其预后^[20]。

推荐 6: 保证充足的肾脏灌注,积极控制感染。血管加压素联合白蛋白治疗有助于改善肾脏灌注,可作为HRS的一线治疗。血浆置换联合CRRT可早期应用于少尿和无尿患者,减轻肾脏负担。

2.3 胃肠道保护

神经内分泌紊乱、大量抗生素、血管活性药物以及缺血-再灌注损伤是造成ACLF患者肝移植围手术期胃肠道损伤的主要因素。动物实验证明预缺血有助于减轻肠道缺血-再灌注损伤,滋养型肠内营养

[10~20 mL/h 或 10~20 kcal/h (1 kcal=4.184 J)]可以预防低至中度风险患者的黏膜萎缩和保持肠道完整性,并有助于维持肠道共生微生物群的稳态^[21-23]。

推荐 7: 合理使用抗生素,维持肠内营养。优化液体管理,维持生命体征稳定,改善肠黏膜灌注。

2.4 心脏保护

肝移植术中门静脉、肝动脉再开放会导致较大的血流动力学变化^[24],这要求患者具有良好的基础心功能。因此严格的心脏评估是术前评估的重要内容。肝移植术前的心房颤动(房颤)史是术后房颤和心房扑动(房扑)的预测指标;术前冠状动脉病史、心脏压力指标异常和心脏造影检查出的冠状动脉性疾病也是肝移植术后心脏意外的危险因素。术后房颤和房扑的受者使用胺碘酮对移植肝无不良影响^[25-26]。

推荐 8: 术前严格评估心脏功能,建议采用“四重评估”的管理方式,包括病史、体格检查和心电图,经胸超声心动图,功能测试以及在适当的情况下直接进行冠状动脉造影检查。房颤等心律失常患者可短期使用胺碘酮。

2.5 脑保护

肝性脑病是ACLF患者最常出现的神经系统并发症,肝性脑病持续时间 > 5 d和C型肝性脑病是肝移植术后延迟恢复的独立因素。头颅CT和MRI等影像学检查中脑沟、脑回消失是脑水肿的特征性影像学表现^[27]。CT扫描发现脑水肿的患者,可使用甘露醇或高渗盐水快速静脉滴注。去除血氨并减少血氨的产生仍然是预防和治疗肝性脑病的主要措施,乳果糖联合利福昔明可以降低肝性脑病相关的住院风险^[28-29],血浆置换和CRRT也可有效降低血氨水平、改善脑水肿,降低患者病死率^[30-31]。对呼吸功能障碍的机械通气患者使用短效镇静药有助于改善患者与呼吸机不同步的问题^[32]。在肝移植受者术后苏醒阶段,脑电双频指数(bispectral index, BIS)与Glasgow昏迷等级(Glasgow coma scale, GCS)存在显著的相关性。BIS > 50 后,呼唤出现睁眼反应的时间为 (12.7 ± 8.3) h。随着患者的苏醒,BIS上升早于GCS升高,且比GCS变化更灵敏^[33-34]。

推荐 9: 动态评估肝性脑病患者神经系统状态,积极治疗或消除肝性脑病诱因。甘露醇或高渗盐水可用于减轻脑细胞水肿,降低颅内压。积极血浆置换和CRRT也有助于改善内环境,减轻脑水肿。BIS可用于评估围手术期患者的意识状态。

3 ACLF 肝移植受者的营养支持

营养不良是终末期肝病患者的普遍问题,可显著增加肝移植手术风险及术后并发症发生率,因此,在肝移植术后制定完善的营养干预计划尤为重要^[35]。

3.1 营养基础状态的评估

营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS2002) 评分被广泛应用于住院患者,重症营养风险 (nutrition risk in the critically ill, NUTRIC) 评分主要为重症患者设计, NRS2002 评分 >3 分或者 NUTRIC 评分 ≥5 分被认为存在营养不良,需要进行营养干预。主观营养评定 (subjective global assessment, SGA) 联合人体测量学方法依据体质量、饮食、肌肉消耗、三头肌皮褶厚度等,有助于进一步评估营养不良状态并进行分级^[36-38]。

推荐 10: NRS2002 评分 >3 分或者 NUTRIC 评分 ≥5 分考虑存在营养不良。可使用 SGA 及人体测量学对患者的营养状态进行评估及分级。

3.2 肠内营养的时机和剂量

临床随机对照试验研究发现,与延迟 (>48 h) 肠内营养相比,早期 (<48 h) 肠内营养并在 48~72 h 内提供超过 80% 的估计或计算的目标能量,可使患者病死率、感染发生率和住院时间显著降低^[39-40]。一项前瞻性非随机研究发现,与接受不充分治疗相比, NRS2002 评分 ≥5 分的患者术前接受充分营养治疗 [$>10 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 7 d] 的院内感染和总体并发症发生率明显减少^[41]。对于 NRS2002 评分 ≥6 分的高危患者,增加目标能量输送的比例与病死率的降低显著相关。一项混合前瞻性观察研究发现,随着蛋白质供应的增加, 28 d 病死率逐步降低^[42]。

推荐 11: 肝移植术后排除禁忌证后,血流动力学稳定即可开始早期肠内营养。可依据体质量预测方程 [$25 \sim 30 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 决定总能量供给,推荐蛋白质能量为 $1.2 \sim 2.0 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

3.3 肠内营养的方式和配方

肝移植术后早期通过鼻-胃管进行肠内营养是安全的,有消化道吻合口的患者可以选择通过鼻-空肠管进行吻合口远端喂养。早期可给予滋养型肠内营养,并在 48 h 内尽可能快地向目标能量推进,努力在 72 h 内达到 80% 的目标能量和蛋白质能量。同时监测胃残余量并评估吸入性肺炎的风险,反流高危的患者可使用促胃肠动力药 (甲氧氯普胺或红霉素),将胃残

余量保持在 $<500 \text{ mL/d}$ 。有胃潴留的患者可采用空肠营养管进行幽门后喂养。在耐受肠内营养后,应尽快向口服营养转化,在口服营养量达到其营养需求前,不应停止肠内营养。若患者出现腹泻,在评估病因时不要中断肠内营养治疗,以确定合适的治疗方法^[43]。目前的肠内营养产品在渗透压、能量密度、蛋白含量、电解质、维生素及微量元素、蛋白质提供形式 (整蛋白还是预消化)、是否含有纤维素以及是否含有某些疾病特需的营养素等方面都存在一定差异,但绝大部分配方在患者每日摄入能量 $\geq 1\,000 \text{ kcal}$ 时均能保证每日维生素和微量元素推荐量^[42]。

推荐 12: 肠内营养以 $10 \sim 20 \text{ mL/h}$ 速度逐渐增加,争取 2~3 d 实现 80% 全肠内营养。监测胃残余量,并评估吸入性肺炎的风险,反流误吸高危的患者可使用促胃肠动力药,或幽门后喂养。采用个体化营养方案,有助于更有效地实现营养目标。

4 ACLF 肝移植受者的感染防控

4.1 供者来源性感染的防控

多器官获取和器官获取期间的消化道穿孔是导致获取器官污染的主要因素^[44-45]。有研究认为,对供者多重耐药菌重视不够及供者单位与移植单位之间缺乏有效的沟通是导致受者术后发生供者来源性感染的原因^[46]。

推荐 13: 监测供者特异性炎症指标,对其体液进行微生物培养或测序。器官获取过程中谨慎处理可疑污染部位,如肠道、胆道;同时对器官保存液进行微生物学培养。器官捐献单位及器官移植单位及时分享供者病原体检查结果,如有可疑,应早期针对性抗生素治疗。

4.2 多重耐药菌的防控

4.2.1 筛选 数学模型显示在重症监护室 (intensive care unit, ICU) 仅进行主动监测培养可减少 39% 的多重耐药菌传播,结合预先隔离则可减少 65% 的多重耐药菌传播^[47]。研究发现,对高风险患者进行筛查特别是直肠定植标本检测,可使多重耐药菌检出率增加至 6.1 倍,通过实施接触防护措施和主动监测,12 个月内多重耐药菌的传播速率下降^[48]。

推荐 14: 应常规监测 ICU 内移植受者感染率、感染部位构成比、病原微生物等,做好医院感染监测相关信息的记录。对于感染高危的患者,推荐采集直肠拭子、直肠周围拭子或粪便样本进行检测。

4.2.2 隔离 对确定或高度疑似多重耐药菌感染或定植患者,在标准预防的基础上,实施接触隔离措施有助于预防多重耐药菌传播^[49]。可疑阳性的患者尽量选择单间隔离,没有条件实施单间隔离时进行床旁隔离。与患者直接接触的相关医疗器械、器具及物品要专人专用并及时消毒处理,公共医疗设施要在每次使用后擦拭消毒。非紧急情况下此类患者的医疗操作应安排在最后进行。接触多重耐药菌感染或定植患者时应当穿戴完整的隔离装备,完成诊疗护理操作后要及更换并进行手部卫生清洁^[50-51]。

推荐 15: 对确定或高度疑似多重耐药菌感染或定植患者,实施严格的接触隔离措施,同时将该类患者的操作治疗安排在最后进行。

4.2.3 医疗行为相关感染防控的集束化管理 ICU中最常见的感染是与医疗行为留置设备有关的感染。除尽量减少有创的设备外,针对留置设备的放置和维护策略也可降低66%的感染风险^[52]。集束化管理有助于规范操作细节,减少耐药菌的医源性传播^[53]。研究数据显示,导管集束化管理使患者导管相关血流感染的发生率和平均住院时间明显下降。而预防呼吸机相关性肺炎的集束化管理明显降低了机械通气时间、ICU住院时间以及住院费用。多项前瞻性随机对照研究表明,采取集束化管理可降低导尿管相关性尿路感染的发生率^[54-59]。

推荐 16: 在ICU中推行导尿管相关性尿路感染、呼吸机相关性肺炎及导管相关血流感染的相关综合性集束化管理。

5 ACLF 肝移植受者的康复锻炼

5.1 肝移植等待期的康复

有研究表明长期或短期中、高强度的有氧运动方案可以减轻非酒精性脂肪性肝病患者的脂肪变性程度^[60]。对等待肝移植患者的研究发现,术前患者的综合运动训练可以增加患者运动峰值耗氧量,减少患者90 d再入院率和缩短住院时间^[61-62]。

推荐 17: 对于ACLF的清醒患者,术前指导其进行有氧运动或有氧运动与阻力训练相结合的运动。

5.2 肝移植术后康复

肝移植受者术后早期康复运动是安全可行的。一项前瞻性随机对照研究显示,肝移植术后早期康复运动组的不良事件发生率并不高于常规治疗组,且患者可更早实现床边坐、立,ICU住院时间也有减少^[63]。近期,一项对重症(包括肝移植术后)患者早期康复

的Meta分析结果显示,虽然康复干预并不能降低病死率,但显著降低了ICU机械通气时间和ICU住院时间,在非极危重和机械通气时间延长的患者中获益更为显著^[64]。

推荐 18: ACLF患者肝移植术后早期康复计划是安全可行的。尤其对于机械通气延长的患者,应早期积极进行康复干预。

6 ACLF 肝移植受者的内环境调节

越来越多的研究表明,肝移植围手术期液体过多造成移植物和受者预后不良^[65-66],适当液体负平衡可显著降低机械通气时间,且不增加AKI风险^[14]。围手术期液体短期负平衡带来电解质波动和负氮平衡形成渗透压急剧改变,特别是在术前合并低钠血症的ACLF患者中,渗透压改变是患者肝移植术后发生神经脱髓鞘的重要原因^[67]。多项回顾性研究和一项前瞻性随机对照研究结果显示,肝移植术中实施CRRT在重症(MELD评分 ≥ 25 分)或合并中重度AKI的患者中是安全可行的^[68-71],而且术中实施CRRT对这类患者维持血流动力学稳定、液体和电解质平衡具有显著作用^[72]。有研究显示,ACLF合并肝性脑病的重症受者在肝移植术后早期实施CRRT,对移植物和受者短期结局具有一定的改善作用^[73]。在脓毒症的治疗上,CRRT明显降低总病死率和28 d病死率,缩短ICU住院时间,且CRRT能降低脓毒症伴AKI患者的病死率。肝移植术后AKI的病理生理学机制与脓毒症相似^[74]。然而,也有近期的Meta分析和随机对照研究结果显示,针对AKI早期[改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcome, KDIGO)分级2~3级,诊断12 h内]实施CRRT并无显著的临床获益,还可能增加潜在操作不良事件风险^[75-76]。因此,ACLF患者肝移植术后早期是否实施CRRT仍需进一步研究。

推荐 19: 肝移植术中及术后早期应保持适当的液体负平衡,严密监测电解质和渗透压,稳定其波动幅度。对于终末期重症肝病或合并中重度AKI的患者,术中可通过CRRT维持血流动力学及内环境稳定。

审稿专家:

安玉玲(中山大学附属第三医院) 白雪莉(浙江大学医学院附属第二医院) 曹经琳(河北医科大学第三医院) 陈必成(温州医科大学附属第一医院)