

# 心脏死亡器官捐献供肝肝移植术后胆道并发症发生的原因及诊治策略

丁松明 陈徐亮 郑树森 李启勇

【摘要】肝移植是治疗进行性不可逆晚期肝病、肝癌、肝门部胆管癌及一些代谢性疾病的重要手段,已在全球广泛应用。虽然我国的肝移植起步较晚,但近 20 年来,得益于现代外科技术的发展和新型免疫抑制剂的应用,我国的肝移植现已跻身于国际先进行列。但是,供肝的短缺限制了我国肝移植事业的进一步发展。从 2015 年 1 月 1 日起,我国已全面禁止使用死囚器官作为移植供体来源。供肝量与受体需求间的“鸿沟”已日益明显。为解决这一世界性难题,心脏死亡器官捐献(DCD)已成为现阶段供肝的主要来源之一。然而,据报道 DCD 肝移植术后患者胆道并发症的发生率要高于脑死亡器官捐献(DBD)肝移植术后,胆道并发症又是导致移植肝失败并最终导致患者死亡的主要原因之一。为了提升 DCD 肝移植的疗效,有必要深入了解 DCD 肝移植术后胆道并发症的发生机制及诊治策略。

【关键词】DCD 供肝 胆管狭窄 胆道病变 内镜治疗 介入治疗

随着我国肝移植事业的进一步发展,心脏死亡器官捐献的需求越来越大,如何提高心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供肝患者的生存率及改善他们的生活质量成为当前热点,而 DCD 供肝患者术后发生的胆道并发症成为了影响患者预后的主要因素之一。本文旨在讲述 DCD 供肝肝移植术后胆道并发症发生的原因,及其诊断、治疗策略,为预防胆道并发症的发生和提高肝移植患者生存率提供帮助,从而推动肝移植事业继续前行。

## 1 DCD 定义与分类

1.1 DCD 定义 DCD 指公民在心跳呼吸停止、器官处于无血供状态后进行的器官捐献<sup>[1]</sup>,以往也称无心跳器官捐献。

1.2 DCD 分类 1995 年 Casavilla 等<sup>[2]</sup>将 DCD 分为“可控制类型”和“不可控制类型”,前者指有计划地撤除生命支持设备,供者呼吸循环停止后开始获取器官;后者指心肺复苏失败后开始获取器官,心脏骤停在不可控制的情况下发生或者供者在前往医院的途中死亡。目前,国际上通常采用 Maastricht 分类标准<sup>[3]</sup>:分类 I:入院前

死亡者,有明确的死亡时间,热缺血时间未知,属于“不可控制类型”;分类 II:心肺复苏失败者,供者在心脏骤停时接受了心肺复苏,但复苏失败,热缺血时间已知,属于“不可控制类型”;分类 III:为有计划地撤除支持治疗后等待心脏骤停的濒死者,未达到脑干死亡标准的即将死亡者,热缺血时间已知且有限,属于“可控制类型”;分类 IV:确认脑死亡患者发生心脏骤停,某些情况下患者已经同意捐献,正在等待器官获取人员到达,热缺血时间已知,可能有限,属于“不可控制类型”。为了适应我国国情,2011 年中国人体器官移植技术临床应用委员会公布了“中国标准”<sup>[4]</sup>:中国一类(C-I),即脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)案例;中国二类(C-II),即 DCD 案例,包括 Maastricht 标准分类中的 I~III 类案例;中国三类(C-III),中国过渡时期脑-心双死亡标准器官捐献(donation after brain death awaiting cardiac death, DBCD),与 Maastricht 标准的 II 类相似,属可控类型,符合脑死亡诊断标准。目前 C-I 最符合中国国情。

## 2 DCD 肝移植术后胆道并发症

DCD 肝移植术后胆道并发症的发生率为 25%~60%,而 DBD 肝移植术后胆道并发症的发生率为 10%~30%<sup>[5]</sup>。胆道并发症包括吻合性并发症(anastomotic complications, AC)及非吻合性并发症(non-anastomotic complications, NAC)。

2.1 AC 包括吻合口漏及吻合口狭窄。吻合口漏及吻合口狭窄的主要危险因素有:外科技术不熟练,胆管重建方式不理想等<sup>[6]</sup>。娴熟的外科技术是肝移植顺利完成的前提和保障。外科技术不过关所造成的灾难往往是毁灭性的,甚至可能远超过疾病本身。随着胆管吻合技术的提高,特别是显微外科技术的发展,外科技术性的胆管吻合口漏及吻合口狭窄已不再是胆道并发症的主要原因。胆管重建方式主要包括胆总管-胆总管吻合术以及胆总管-空肠 Roux-en-Y 吻合。胆总管-胆总管吻合术是最常用的胆管重建术式,具体吻合方式包括端端吻合及侧侧吻合,连续吻合及间断吻合,后壁连续前壁间断吻合,此术式操作简便,并且保留了胆总管括约肌、胰腺管括约肌、壶腹括约肌的功能,符合解剖和生理,胆总管-空肠 Roux-en-Y 吻合常被用于供受体胆管直径不匹配、受体既往有胆道疾病和小儿的肝移植术<sup>[7]</sup>。文献报道胆总管-胆总管端端吻合后胆道狭窄的发生率明显高于胆总管-空肠 Roux-en-Y 吻合术后<sup>[8]</sup>。因此,当胆总管直径较细时,应避免采用端端吻合,以免造成吻合口狭窄。吻合口漏的位置可以位于吻合口,也可以位于 T 管造瘘口甚或胆囊管开口。常见于肝移植术后 1 个月内或 T 管拔除之后。T 管的使用是胆漏发生的另一重要危险因素<sup>[6]</sup>,因此 DCD 肝移植中 T 管的使用需慎重。

2.2 NAC DCD 肝移植术后 NAC 主要指的是非吻合性胆道狭窄及缺血型胆道病变(ischemic-type biliary lesion, ITBL)。

2.2.1 非吻合性胆道狭窄 指肝移植术后非吻合技术性的胆道狭窄,常有多处或弥漫性的胆道病变,可累及吻合口。主要危险因素有:动脉并发症如肝动脉狭窄及肝动脉血栓等<sup>[9]</sup>。Koneru 等<sup>[10]</sup>统计发现,非吻合性胆道狭窄患者中,50%伴有肝动脉血栓形成,Dacha 等<sup>[11]</sup>对 102 例肝移植受体进行回顾性研究,结果发现肝动脉狭窄组非吻合性胆道狭窄的发生率明显高于对照组。严重的非吻合性胆道狭窄见于早期肝动脉血栓形成的患者,胆道缺血造成胆管上皮细胞坏死脱落,聚集形成胆管铸型,胆道造影可见多个充盈缺损。肝动脉狭窄引起的非吻合性胆道狭窄的影像学表现类似于原发性硬化性胆管炎,可见多个节段性狭窄继而扩张,胆管内可见胆泥及胆石。

2.2.2 ITBL 指的是肝移植术后移植肝非吻合技术性的弥漫性的胆管树的破坏,不伴有肝动脉血栓和(或)肝动脉狭窄。DCD 肝移植术后 ITBL 的发生率为 16%~29%,而 DBD 肝移植术后 ITBL 的发生率为 3%~17%<sup>[12]</sup>。ITBL 的发生机制可能有:

2.2.2.1 缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI) IRI 是 DCD 供肝在经历热缺血和冷缺血后必然

经历的病理生理过程。胆总管仅由动脉供血(其中 60%~70%来自胃十二指肠动脉,30%~40%来自肝左右动脉的交通支),不像肝实质既接受肝动脉供血,又接受门静脉供血。因此,对于缺血性改变,胆管上皮细胞远较肝细胞敏感脆弱。供肝缺血期间细胞内外三磷酸腺苷(ATP)消耗增加,细胞转向无氧呼吸,再灌注后,细胞重新开始有氧呼吸,产生大量自由基,造成供肝胆管上皮细胞严重损伤,胆管上皮细胞损伤使得患者在移植术后发生胆管坏死和狭窄的概率大大增加<sup>[13]</sup>。

2.2.2.2 微血管血栓 Seal 等<sup>[14]</sup>认为 DCD 供肝额外的热缺血时间会导致微血管血栓形成,继而导致 ITBL。然而,Adrie 等<sup>[15]</sup>发现:供肝缺血状态可诱导血栓调节蛋白的表达、蛋白质 C 的激活以及纤溶酶原激活物抑制剂-1 的消耗,并增强组织型纤溶酶原激活剂的作用。后续的研究则进一步提示<sup>[16]</sup>:仅有 26%的供肝中存在微血管血栓。

2.2.2.3 细胞毒性损伤 胆盐的毒性反应近年来被发现与移植术后胆管损伤有关。正常情况下,疏水性的胆盐需要与磷脂结合,形成结合胆汁酸后才排入毛细胆管,否则可造成毛细胆管的损伤。肝移植时,磷脂分泌落后于胆盐,高疏水性胆汁盐与磷脂比值升高,胆盐的毒性释放,继而引起胆管损伤<sup>[17]</sup>。细胞毒性损伤是否和 ITBL 的发生相关还需要进一步探索。

2.2.2.4 再生能力削弱 肝移植时胆管上皮损伤的严重程度并不能很好预测 ITBL 的发生。因此,有学者认为,胆管上皮再生能力削弱是 ITBL 发生的真正原因<sup>[18]</sup>。

2.2.2.5 供肝热缺血影响 器官从供体供血停止到冷保存开始的这段时间即为热缺血时间。胆道组织对热缺血很敏感,热缺血时间过长可导致血管内皮细胞水肿,一氧化氮与内皮素平衡失调引起血管收缩,血流减慢,血小板聚集等,导致胆道微循环障碍,最终引起胆管损伤<sup>[19]</sup>。DCD 肝移植时,应尽可能保证热缺血时间 < 30min。

2.2.2.6 供肝冷缺血影响 冷缺血时间是器官从冷保存开始到移植后供血恢复的这段时间,冷缺血时间的延长也会导致弥散性肝内胆管狭窄及严重的微循环障碍<sup>[7]</sup>。DCD 肝移植时,应尽可能保证冷缺血时间 < 10h。

2.2.2.7 其他因素 Baecarani 等<sup>[20]</sup>发现供肝脂肪变 > 25%是 ITBL 的危险因素。捐献者年龄、捐献者 BMI、器官保存液、ABO 血型不合、急慢性排异反应、巨细胞病毒感染、原发性硬化性胆管炎等原发疾病也被发现与 ITBL 有密切关系。

### 3 胆道并发症的诊断

3.1 临床表现及肝功能检查 胆漏时,腹腔引流管引

出黄色胆汁,患者可能存在发热、腹部压痛、反跳痛、肌紧张等胆汁性等腹膜炎体征。吻合口狭窄及非吻合性胆道狭窄时常出现发热、黄疸,同时伴随胆汁淤积性肝酶的升高。ITBL 一般发生在肝移植术后早期(6 个月内多见),主要临床症状也是黄疸和发热,早期可伴发胆漏,晚期可出现严重的胆道感染,实验室检查可见胆红素升高等异常。但是胆道并发症在不同患者的临床表现不尽相同,可以从无症状到发生休克。

3.2 影像学检查 腹部 B 超、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、逆行性胆管造影(endoscopic retrograde cholangiography, ERC)及经皮肝穿刺胆道造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)均是常用的检查手段。腹部 B 超检查无创伤,但敏感性较低。有报道显示:>60%的吻合口狭窄的患者并不存在肝内胆管的显著扩张<sup>[21]</sup>。通过 ERC 确诊的吻合口狭窄的患者,1 周前行腹部 B 超检查,96%的患者并未发现明显异常<sup>[22]</sup>。因此,腹部 B 超检查正常的 DCD 肝移植术后的患者并不能排除存在胆道并发症的可能性。MRCP 无创伤,能清楚显示胆道系统,因此已成为临床上怀疑有胆道并发症时的常规检查手段。MRCP 诊断胆道并发症的敏感性和特异性已分别达到 90%以上<sup>[23]</sup>。胆道造影仍然是诊断胆道并发症的金标准。ERC 常用于胆总管-胆总管吻合术后的患者,而 PTC 常用于胆总管-空肠 Roux-en-Y 吻合术后的患者。

## 4 胆道并发症的治疗

4.1 胆漏 DCD 肝移植术后发生的胆漏,一般在保证引流通畅的前提下,增进营养,预防感染,很多患者可以自愈。若胆漏明显,每日腹腔引流管引出的胆汁量>300ml,则可行 ERCP 放置鼻胆管或植入支架来充分引流胆汁。目前,ERCP 治疗手段已被广泛认可,有文献报道 ERCP 治疗胆漏的成功率达到 80%~90%<sup>[24]</sup>。但对于行胆总管空肠吻合的受体,无法行 ERCP 治疗,PTC 置管引流也十分有效。少数保守治疗失败的患者或继发于胆道血供不良(如肝动脉血栓形成)的胆漏,建议尽早手术治疗。

4.2 胆道狭窄 (1)吻合口狭窄:目前多采用内镜下球囊扩张加支架植入来治疗吻合口狭窄,并能达到较好的治愈率<sup>[9]</sup>。内镜治疗失败的吻合口狭窄患者,则选择手术治疗。总体上讲,有 10%~20%的肝移植术后吻合口狭窄的患者最终需要手术治疗,尤其是接受胆总管空肠吻合的患者。(2)非吻合性胆道狭窄:目前内镜下或经皮穿刺行球囊扩张和支架植入仍然是首选的治疗方案,治疗的

成功率取决于胆管狭窄的程度、数量及部位<sup>[9]</sup>。

4.3 ITBL 的治疗 内镜和放射介入治疗是 ITBL 的一线治疗方法,治疗手段包括:鼻胆管引流、胆道支架植入及狭窄胆管球囊扩张等。内镜和放射介入治疗困难的,应考虑外科手术治疗,甚至再次肝移植。ITBL 是导致 DCD 肝移植术后患者再次肝移植的主要原因<sup>[25]</sup>。

## 5 DCD 肝移植的热点问题

DCD 肝移植术后 ITBL 已严重影响肝移植患者的生活质量和长期生存率,因此,如何预防 ITBL 的发生显得尤为重要。

5.1 常温腹腔区域灌注 通过建立独立于全身循环的腹部区域循环,限制了缺血和恢复了细胞能量底物。来自密歇根的学者提出采用常温腹腔区域灌注可显著减少 ITBL 的发生<sup>[26]</sup>。爱丁堡、剑桥及伯明翰的联合研究小组采用常温腹腔区域灌注,11 例 DCD 肝移植患者没有 1 例发生 ITBL<sup>[27]</sup>。

5.2 低温机械灌注 是指在保存过程中持续向肝脏泵入适量的氧气、代谢底物及保存液直至移植,低温状态下可以有效对抗缺血性损伤。来自苏黎世的研究小组采用低温机械灌注,25 例 DCD 肝移植患者没有 1 例发生 ITBL<sup>[28]</sup>。

## 6 小结和展望

我国既是肝病大国,又是肝移植大国。每年有大量的患者因得不到供体器官失去重生的机会,而公民对“脑死亡”的概念普遍不接受,造成我国 DBD 肝移植的发展受到限制。我国于 2011 年发布了 DCD 器官分类标准<sup>[29]</sup>,为 DCD 器官捐献工作的开展奠定了制度和理论基础,随后 DCD 肝移植数量不断增加,2013 年我国完成了 626 例 DCD 肝移植手术,DCD 已成为现阶段供肝的主要来源之一。DCD 肝移植术后胆道并发症严重影响肝移植患者的生活质量及长期生存率,是导致 DCD 肝移植术后患者再次移植甚至死亡的最不利因素之一。有效预防胆道并发症的发生并逐步提高诊治水平将造福万千。虽然 DCD 肝移植的 3 年存活率低于 DBD 肝移植<sup>[30]</sup>,但通过缺血时间的严格控制,改善移植物功能延迟恢复或无功能的情况,DCD 肝移植仍拥有较高存活率。相信通过持续推进 DCD 肝移植并不断总结归纳,DCD 肝移植患者将不断受益。

## 7 参考文献

[1] O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, et al. A meta-analysis and



- meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2014, 27 (11): 1159-1174. DOI: 10.1111/tri.12403.
- [2] Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors[J]. *Transplantation*, 1995, 59 (2): 197-203.
- [3] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of nonheart-beating donors [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27 (5): 2893-2894.
- [4] 吕国悦, 邱伟. 我国心脏死亡器官捐献供肝现状及其肝移植的临床进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30 (1): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.01.004.
- [5] Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4): 817-825. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182104784.
- [6] Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, et al. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges[J]. *American Journal of Transplantation*, 2013, 13 (2): 253-265. DOI: 10.1111/ajt.12034.
- [7] 康永振, 沈中阳. 肝移植术后胆道并发症的相关病因分析 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2013, 1(4): 243-248.
- [8] Saidi RF, Elias N, Ko DS, et al. Biliary reconstruction and complications after living-donor liver transplantation [J]. *HPB (Oxford)*, 2009, 11(6): 505-509. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00093.x.
- [9] 方程, 严盛, 郑树森. 肝移植术后胆道并发症的影响因素及诊治进展 [J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(6): 486-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2014.06.028.
- [10] Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(5): 702-704. DOI: 10.1002/lt.20753.
- [11] Dacha S, Barad A, Martin J, et al. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(7): 849-854. DOI: 10.1002/lt.22298.
- [12] Mourad MM, Algarni A, Liossis C, et al. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6159-6169. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6159.
- [13] Hessheimer AJ, Cardenas A, Garcia-Valdecasas JC, et al. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(7): 1025-1033. DOI: 10.1002/lt.24460.
- [14] Seal JB, Bohorquez H, Reichman T, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(3): 321-328. DOI: 10.1002/lt.24071.
- [15] Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (1): 21-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.046.
- [16] Hansen T, Hollemann D, Pitton MB, et al. Histological examination and evaluation of donor bile ducts received during orthotopic liver transplantation—a morphological clue to ischemic-type biliary lesion? [J]. *Virchows Arch*, 2012, 461 (1): 41-48. DOI: 10.1007/s00428-012-1245-8.
- [17] Geuken E, Visser D, Kuipers F, et al. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2004, 41 (6): 1017-1025. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.023.
- [18] Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (6): 1172-1179. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.010.
- [19] 祝峰, 艾秋宝, 张诚华. 胆管周围血管丛损伤与肝移植术后胆道并发症 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(53): 10018-10022. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.53.034.
- [20] Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications [J]. *Clin Transpl*, 2010, 24(5): 631-635. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01128.x.
- [21] Zemel G, Zajko A, Skolnick ML, et al. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation [J]. *Am J Roentgenol*, 1988, 151 (5): 943-946. DOI: 10.2214/ajr.151.5.943.
- [22] Mahajani RV, Cotler SJ, Uzer MF. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation [J]. *Endoscopy*, 2000, 32 (12): 943-949. DOI: 10.1055/s-2000-9619.
- [23] Katz LH, Benjaminov O, Belinki A, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the accurate diagnosis of biliary complications after liver transplantation: Comparison with endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography—long-term follow-up [J]. *Clin Transplant*, 2010, 24 (5): E163-E169. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01300.x.
- [24] Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: A systematic review of the incidence, risk factors and outcome [J]. *Transpl Int*, 2011, 24 (4): 379-392. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x.
- [25] Skaro AI, Jay CI, Bader TB, et al. The Impact of Ischemic Cholangiopathy following Donation after Cardiac Death Liver Transplantation—The Untold Story [J]. *Surgery*, 2009, 146 (4): 543-553. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.052.
- [26] Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support [J]. *Transplantation*, 2014, 98 (3): 328-334. DOI: 10.1097/TP.0000000000000070.
- [27] Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience [J]. *Am J Transplant*,

- 2014, 14 (12): 2846-2854. DOI: 10.1111/ajt.12927.
- [28] Dutkowski P, Polak WG, Muesan P, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis [J]. *Ann Surg*, 2015, 262 (5): 764-771. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001473.
- [29] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南. 2 版 [J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(12):756-758.
- [30] Jay C, Ladner D, Wang E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant-an analysis of the national registry [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4): 808-813.
- (收稿日期 2018-12-18)  
(本文编辑 俞骏文)

- (上接第 838 页)
- [2] 吴昊. 肝豆状核变性合并妊娠 7 例分析[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(9):699-700. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.09.010.
- [3] 江飞云. 足月妊娠合并肝豆状核变性一例 [J]. *皖南医学院学报*, 2014(2):152-153. DOI:10.3969/j.issn.1002-0217.2014.02.019.
- [4] 贺淑芳. 妊娠合并肝豆状核变性 4 例并文献复习[J]. *江西医药*, 2015(6):564-566. DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2015.06.030.
- [5] Pfeiffenberger J. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (4):1261-1269. DOI: 10.1002/hep.29490.
- [6] 曹海霞. 特殊人群肝豆状核变性诊治进展 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(1):89-92. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2015.01.026.
- [7] 李惠珍. 以习惯性流产起病的肝豆状核变性 1 例[J]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14(5): 382-382. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2011.05.031.
- [8] 沈丽贤. 以习惯性流产为突出表现的肝豆状核变性 1 例[J]. *肝脏*, 2010, 15(4):316-316. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2010.04.032.
- [9] 邵鸣. 以习惯性流产起病的肝豆状核变性 1 例[J]. *肝脏*, 2012, 17(5):373-373. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2012.05.029.
- (收稿日期 2018-11-16)  
(本文编辑 俞骏文)

(上接第 839 页)  
尚需进一步深入研究<sup>[9]</sup>。

由于 Rotor 综合征与 Dubin-Johnson 综合征两者的临床表现相似,且多以 DBil 增高为主因而而易混淆,两者的鉴别方法主要是肝活检<sup>[2]</sup>。Dubin-Johnson 综合征患者肝组织多为黑色、墨绿色或灰黑色<sup>[2,9]</sup>;而 Rotor 综合征患者肝脏颜色正常,肝脏病理学检查基本正常。该患者通过肝脏穿刺活体组织检查示肝小叶结构基本正常,小叶内未见明显肝细胞变性和坏死,门管区无炎症,纤维化不明显,且铜、铁染色阴性,结合其血清直接与间接胆红素升高,以 DBil 升高为主,再结合外周血肝炎病毒全套、自身免疫性肝病抗体阴性等,得以与 Dubin-Johnson 综合征及肝豆状核变性、自身免疫性肝病等区分,诊断为 Rotor 综合征。

Rotor 综合征目前暂无特殊疗法,可不必治疗。这种病没有特效药物,有学者使用苯巴比妥来促进胆红素转运及排泄。本病的预后良好,肝功能正常,肝酶没有上升,肝脏也未出现肿大,远期不会演变为肝癌或肝硬化<sup>[1,3-4]</sup>。患者的寿命也正常,病情不会恶化。

总结本病例及文献复习,临床上对于

不明原因的黄疸在怀疑 Rotor 综合征时,应注意与病毒性肝炎、梗阻性黄疸、Dubin-Johnson 综合征、EB 病毒感染等疾病鉴别。必要时应及时行肝脏穿刺活体组织检查及基因检测,以明确病因,从而减少误诊、误治的发生,减轻患者精神和经济负担。

## 参考文献

- [1] 汤善宏,曾维政,曾建梅,等. Rotor 综合征 1 例 [J]. *肝脏*, 2016 (3):231-232. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2016.03.022.
- [2] Radlović N. Hereditary hyperbilirubinemia [J]. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 2014, 142 (3-4):257-260. DOI: 10.2298/SARH1404257R.
- [3] 肖玉珍,邵鸣,王建华. Rotor 综合征 1 例[J]. *肝脏*, 2013(1):69. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2013.01.023.
- [4] 张志华,郑必露,李玫,等. 一例 Rotor 综合征 SLCO1B1 和 SLCO1B3 基因突变分析[J]. *肝脏*, 2016(7):542-544,605. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2016.07.006.
- [5] 曾祥源,张涛,孙克伟,等. Rotor 综合征合并 HBsAg 携带者 1 例报道[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016(4):446-447. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2016.04.024.
- [6] Pratt E, Sissung TM, Figg WD. Loss of OATP1B3 function causes Rotor syndrome: Implications for potential use of inhibitors in cancer [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13 (14):1374-1375. DOI: 10.4161/cbt.22010.
- [7] Steeg EVD, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122 (2): 519-528. DOI: 10.1172/JCI59526.
- [8] Kagawa T, Oka A, Kobayashi Y, et al. Recessive Inheritance of Population-Specific Intronic LINE-1 Insertion Causes a Rotor Syndrome Phenotype[J]. *Human Mutation*, 2015, 36 (3):327-332. DOI: 10.1002/humu.22745.
- [9] Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome) [J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010, 24 (5): 555-571. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.07.007.
- (收稿日期 2018-11-16)  
(本文编辑 俞骏文)