

# 心脏死亡供肝受体肝移植术后胆道并发症的危险因素探讨

吕国悦

( 吉林大学白求恩第一医院 肝胆胰外科, 长春 130021)

**摘要:** 肝移植已成为治疗终末期肝病的有效方法, 但肝移植手术后仍有较高的胆道并发症发生率。随着心脏死亡供体( DCD) 肝移植数量的增加, 探讨 DCD 肝移植术后胆道并发症的危险因素, 加深对其危险因素的认识, 对降低 DCD 肝移植术后胆道并发症的发生率十分必要。

**关键词:** 肝移植; 心脏死亡供者; 手术后并发症; 危险因素

中图分类号: R617

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256( 2015) 12-2027-04

## Risk factors for biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death

LYU Guoyue. ( Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract:** Liver transplantation has become the effective therapeutic method for end-stage liver disease, but the incidence of biliary complications after liver transplantation remains high. With an increasing number of liver transplantation procedures from donation after cardiac death ( DCD), it is necessary to investigate the risk factors for biliary complications after liver transplantation from DCD and enhance our understanding of such risk factors in order to reduce biliary complications after liver transplantation from DCD.

**Key words:** liver transplantation; donation after cardiac death; postoperative complications; risk factors

1963 年美国器官移植先驱 Starzl 成功实施第 1 例原位肝移植, 经过半个世纪的探索与发展, 肝移植已成为治疗终末期肝病的首选治疗方案。肝移植术后胆道并发症的发生率为 10% ~ 30%, 胆道并发症相关的病死率为 6.0% ~ 12.5%, 是影响移植术后患者长期生存率和导致移植肝脏无功能的主要原因<sup>[1-3]</sup>。因而, 肝移植后胆道并发症曾一度被认为是肝移植技术致命的缺点, 也被称为“阿喀琉斯之踵”( Achilles's heel)。

近年来, 心脏死亡供体( donation after cardiac death, DCD) 肝移植数量明显增加, DCD 逐步成为拓展肝脏捐献来源的重要途径。

### 1 DCD 肝移植术后胆道并发症的概述

尽管目前 DCD 肝移植在手术技巧以及围手术期的处理已基本成熟, 但是其术后胆道并发症仍难以完全避免。DCD 肝移植术后胆道并发症指具有临床表现( 发热、黄疸、腹痛、胆红素升高、肝酶谱异常) 且有影像学依据, 一般需行药物、介入或手术治疗的一系列临床胆道综合征, 如胆瘘、胆道出血、胆道狭窄、胆道结石及胆道感染等<sup>[4]</sup>。

肝移植术后胆道并发症影响胆道的正常功能, 继而影响移植肝脏的功能, 严重时可能造成移植植物无功能和受体死亡。近期来自 6 项研究容纳 1979 例肝移植患者的 Meta 分析表明:

与脑死亡供体( donation after brain death, DBD) 肝移植相比, DCD 肝移植术后具有更高的胆道并发症发生率( 9.70% vs 25.08%, 风险比为 2.50,  $P < 0.001$ )<sup>[5]</sup>。DCD 肝移植除具备 DBD 肝移植胆道并发症的高危因素外, 尚有其特有的诸多危险因素, 如供体重症监护病房( ICU) 入住时间、捐献前的低血压或大剂量升压药物应用、DCD 捐献原因、功能性热缺血时间等因素。因此, 探讨 DCD 供肝移植后胆道并发症的危险因素, 对于预防其术后胆道并发症, 进而改善 DCD 肝移植的远期治疗效果是十分必要的。

### 2 危险因素分析

术后胆道并发症的危险因素较多, 贯穿整个 DCD 肝移植过程。主要集中在手术技术、供体危险因素、器官保存液种类、缺血性因素、免疫相关性因素( 急性排斥反应、ABO 血型不相容)、感染因素如巨细胞病毒( cytomegalovirus, CMV) 感染、受体原发病等。

#### 2.1 手术技术因素

2.1.1 胆道重建方式 DCD 肝移植手术的胆道重建方式主要有胆总管-胆总管端端吻合术和胆总管-空肠 R-Y 吻合术两种方式, 目前多采用前者, 主要在于其术后胆道并发症较少。前者保留了胆道的正常生理解剖结构, 手术时间短, 并因保留了扩约肌可有效避免肠液反流引发的反流性胆管炎; 而胆总管空肠吻合改变了胆汁的排泄途径, 可引起胆汁反流、胆道

计学意义[比值比( $OR$ ) = 1.06,  $P$  = 0.80],吻合口狭窄发生率差异亦无统计学意义( $OR$  = 1.18,  $P$  = 0.67),而胆总管空肠吻合术后逆行性胆管炎的发生率明显升高( $OR$  = 2.91,  $P$  = 0.02)<sup>[6]</sup>。

2.1.2 T型管放置 对于肝移植术中是否放置T管一直存在争议。支持者认为放置T管的优点是直观观察胆汁的质量,易于胆管造影,了解胆道情况、吻合口支撑作用和降低吻合口狭窄;反对者认为术中放置T管延长手术时间,增加患者痛苦,提高胆瘘发生,且可引起胆道炎症发生。一项纳入6项研究包含826例肝移植患者的Meta分析表明,肝移植术中放入T管,并未改变肝移植术后胆道并发症的发生率( $OR$  = 1.13,  $P$  = 0.42);然而,进一步详细分析结果表明肝移植术中留置T管可降低胆道狭窄的发病率( $OR$  = 0.35,  $P$  = 0.0004),但却增加了肝移植术后胆管炎发生率( $OR$  = 2.58,  $P$  = 0.004)<sup>[7]</sup>。这显示术中是否留置T管的争议目前尚未有定论。

## 2.2 供体危险因素

2.2.1 供体年龄 一项容纳396例肝移植患者的临床研究表明,供体年龄增加(>45岁 vs <45岁)并不是肝移植术后胆道并发症的危险因素( $P$  = 0.802)<sup>[8]</sup>。另一项来自5个临床病例对照研究、容纳4489例肝移植患者的Meta分析也表明供体年龄并不是肝移植术后胆道并发症的高危因素<sup>[9]</sup>。然而,另一项来自比利时、容纳58例DCD肝移植的研究结果表明,供体高龄(>50岁)是肝移植术后胆道并发症的高危因素(风险比为1.84,  $P$  = 0.018)<sup>[10]</sup>。这一结果与上述循证医学证据不相符,故高龄DCD供体是否增加肝移植术后胆道并发症尚有待更多的研究来证明。

2.2.2 供体脂肪肝 DCD供肝脂肪变性程度判断主要依靠取肝人员的肉眼判断和病理检查,根据供体的BMI可大致估计肝脏是否有脂肪变性。一项包含445例肝移植患者的临床研究,其多因素分析结果表明:轻中度脂肪变性(20%~40%)是肝移植术后缺血性胆道并发症发生的独立危险因素( $OR$  = 7.38,  $P$  < 0.001)<sup>[11]</sup>。然而,供肝脂肪变性是否增加肝移植术后其他类型的胆道并发症发生率,尚无更多的临床研究。此外,该研究也表明,BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>并不是DCD肝移植术后胆道并发症的危险因素(风险比为1.26,  $P$  = 0.362)<sup>[10]</sup>。

2.2.3 供体糖尿病 一项来自美国容纳16286例肝移植患者的回顾性研究表明,其中发生胆道并发症的患者有1811例,而发生胆道并发症患者的糖尿病患病比率为10.8%、未发生胆道并发症患者的糖尿病患病比率为8.0%,两者差异有统计学意义( $P$  < 0.05),表明供体患有糖尿病是肝移植术后胆道并发症的危险因素之一<sup>[3]</sup>。

2.2.4 血管升压药 一项容纳19例DCD肝移植的临床研究,其中未使用升压药物组6例、使用升压药物组13例,两组

者术后胆道并发症的发生率为25%(23/92);未使用升压药物供者,受者胆道并发症发生率为5.88%(1/17),两组移植术后胆道并发症差异无统计学意义( $P$  = 0.112),但有升高的趋势<sup>[13]</sup>。鉴于以上研究纳入病例数较少,故尚不能断定移植前应用升压药物可增加移植术后胆道并发症的发生率。

2.2.5 ICU入住时间 DCD供者在ICU的时间过长可导致全身感染、全身炎症反应综合征发生率增加,甚至于可继发多器官功能衰竭等。有研究结果表明ICU入住时间短的DCD供者,其肝移植后受者胆道并发症发生率较低( $OR$  = 0.84,  $P$  = 0.012)<sup>[13]</sup>。另一项国外研究表明,ICU不是DCD肝移植术后胆道并发症的高危因素(风险比为1.15,  $P$  = 0.521)<sup>[10]</sup>。这两项研究结果不一致,因此,不能“有理由”推测ICU入住时间不是DCD肝移植术后胆道并发症的高危因素。

2.2.6 死亡原因 一项来自国内、容纳109例DCD肝移植受者的研究表明,死亡原因分类(外伤、脑血管意外及窒息)与移植后胆道并发症发生率之间无明显相关性( $OR$  = 0.47,  $P$  = 0.130)<sup>[13]</sup>。另一项国外研究表明,死亡原因并不是DCD肝移植术后胆道并发症的高危因素( $P$  = 0.294)<sup>[10]</sup>。因此,尚不能认为DCD供者死亡原因与肝移植术后胆道并发症发生成密切相关性。

2.3 器官保存液 一项容纳35例DCD肝移植的病例对照研究表明:与UW器官保存液组(18例)相比,使用HTK保存液组(17例)移植术后胆道并发症明显增加,两组胆道并发症发生率差异有统计学意义( $P$  = 0.041)<sup>[14]</sup>。而另一项来自美国、容纳58例DCD肝移植(应用HTK液组38例、应用UW液组20例)对照研究的多因素分析结果表明,HTK保存液并不是DCD肝移植术后胆道并发症的高危因素(风险比为1.13,  $P$  = 0.45)<sup>[10]</sup>。

## 2.4 缺血性因素

由于胆管系统的血供来自肝动脉,故肝动脉或胆管周围血管丛的血运异常都将会导致胆道系统的缺血性损伤。因而,从供肝切取到植入受者过程中,胆管系统需经历热缺血损伤、冷缺血损伤、二次热缺血损伤等。

2.4.1 供肝热缺血 取供肝时,供体心脏停止到开始冷灌注过程的时间称为热缺血时间,热缺血损伤是DCD肝移植所特有的。DCD移植术后胆道并发症明显高于DBD肝移植供体,间接证明供肝热缺血增加了移植后胆道并发症发生风险<sup>[5]</sup>。一项容纳109例DCD肝移植受体术后胆道并发症的多因素分析结果显示,热缺血时间 < 9 min的胆道并发症发生率为11.54%, > 9 min的为31.58%,热缺血时间延长是受者术后胆道并发症的独立危险因素( $OR$  = 1.328,  $P$  = 0.001)<sup>[13]</sup>。

2.4.2 供肝冷缺血 供肝开始冷灌注至开放门静脉及腔静脉血流的时间称为冷缺血时间。Sanchez-Urdazpal等<sup>[15]</sup>研究表

后续研究表明胆道并发症的发生率随着冷缺血时间的延长而增加<sup>[16]</sup>。

2.4.3 二次热缺血损伤 在移植过程中,通常在门静脉复流后重建动脉,这就导致移植物胆管需要再次经历热缺血过程,加重胆管内皮损伤。Adani 等<sup>[17]</sup>对肝移植过程中血流开放顺序进行分析(先后开放组 19 例,同时开放组 29 例),门静脉、肝动脉先后复流组患者胆道并发症的发生率为 26%,而两者同时复流者的发生率为 0,其结果表明门静脉-肝动脉同时复流可减少胆道并发症的发生。

## 2.5 免疫相关性因素

2.5.1 急慢性排斥反应 急性排斥反应是胆道并发症的独立危险因素之一<sup>[18]</sup>。其机制可能是细胞毒性 T 淋巴细胞对胆管上皮细胞的直接攻击损害,以及对胆管周围血管的损害导致胆管缺血性损伤;而慢性排斥反应则可引起肝动脉二、三级分支慢性闭塞性改变,导致胆道周围血管丛的阻塞引起胆道缺血。控制排斥反应主要依赖免疫抑制剂,抗增殖药类免疫抑制剂如西罗莫司,可抑制纤维组织增生、胆管上皮细胞增生和血管生成,延迟胆管吻合口的愈合,从而增加胆道并发症的发生率<sup>[4]</sup>。

2.5.2 ABO 血型不相容 理论上讲,ABO 血型不合的肝移植,受者体内的抗体引发单器官弥散性血管内凝血,破坏胆道系统周围循环血供,导致胆管局灶性坏死,引起胆管狭窄、闭塞、消失等。然而,国内一篇 Meta 分析显示,ABO 血型不相容并不是肝移植术后胆道并发症的独立危险因素(风险比为 4.08)<sup>[19]</sup>。就 DCD 肝移植而言,国内一项容纳 109 例 DCD 肝移植的研究中,ABO 血型不相符 19 例,其胆道并发症发生率为 3/19,ABO 血型相符 90 例,胆道并发症发生率为 21/90,两组间胆道并发症差异无统计学意义( $P=0.351$ )<sup>[13]</sup>。因而,推测 ABO 血型不相容并没有显著增加 DCD 肝移植术后胆道并发症风险;故在紧急情况下,ABO 血型不相容供肝不失为挽救生命的有效方法。

2.6 CMV 感染 CMV 可引起胃肠道发生溃疡和黏膜出血<sup>[20]</sup>。有文献报道称同非 CMV 感染肝移植患者相比,CMV 感染者胆道并发症发生率明显升高( $P<0.05$ )<sup>[21]</sup>。胆管上皮细胞表达黏附分子和主要组织相容性复合体抗原急性排斥反应导致人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)I 类抗原分子过度表达,促使 CMV 进入细胞内;各种 CMV 蛋白可使细胞表面 HLA-I、II 类抗原表达增加,诱发排斥反应,造成胆管损伤;CMV 抗原是自身抗原的类似物,机体能将同种抗原识别为“非自身抗原”进行攻击;CMV 感染还可以引起移植后的血管硬化、狭窄或者血栓形成,当累及肝动脉时可继发胆道的供血不良,间接损害胆管导致狭窄或胆漏<sup>[22]</sup>。

2.7 受体原发病 原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)患者移植后胆道并发症发生的风险明显增

胆道并发症增加的具体机制尚不明确,可能是由于受体胆道受到自身免疫系统攻击损伤而影响胆管吻合口的愈合。

## 3 总结与展望

综上可知,手术技术因素(胆肠吻合、T 型管应用)、供体因素(如高龄、脂肪肝、糖尿病)、器官保存液种类(HTK 保存液)、缺血性因素(冷缺血时间延长、热缺血时间延长以及二次热缺血)、急慢性排斥反应、CMV 感染以及 PSC 等因素在一定程度上增加 DCD 肝移植术后胆道并发症的发生率;而 DCD 供体捐献前使用升压药物、ICU 入住时间、供体死亡原因以及 ABO 血型不相容等因素尚不能被认为是 DCD 肝移植术后胆道并发症的独立高危因素。

DCD 供体被认为是最有前景的器官捐献供体来源之一,将是未来一段时间内增加器官来源、缓解供体器官短缺的有效途径。DCD 肝移植术后胆道并发症的发病机制及危险因素并未十分明确,尚需要更多的临床研究和循证医学证据来完善,其很可能为多种危险因素共同作用的结果。因而,探讨 DCD 供体胆道并发症发生发展的危险因素,进而降低发病率是十分必要的。

## 参考文献:

- [1] DONG JH. Biliary complications: the Achilles' heel in liver transplantation [J]. Chin J Gen Surg, 2005, 20(8): 465-466. (in Chinese)  
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(8): 465-466.
- [2] GASTACA M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors [J]. Transplant Proc, 2012, 44(6): 1545-1549.
- [3] AXELROD DA, DZEBISASHVILI N, LENTINE KL, et al. Variation in biliary complication rates following liver transplantation: implications for cost and outcome [J]. Am J Transplant, 2015, 15(1): 170-179.
- [4] ZHOU ZQ, ZHOU GW. Research advances in etiology, prevention, and treatment of biliary complications after liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2013, 4(6): 373-375. (in Chinese)  
周尊强, 周光文. 肝移植术后胆道并发症的病因以及防治研究进展 [J]. 器官移植, 2013, 4(6): 373-375.
- [5] FAN XL, YE QF, WANG YF, et al. Donation after cardiac death versus donation after brain death for liver transplantation: a meta-analysis [J]. Chin J Organ Transplant, 2014, 35(2): 86-93. (in Chinese)  
范晓礼, 叶启发, 王彦峰, 等. 比较心脏死亡器官捐赠与脑死亡器官捐赠供肝肝移植预后的荟萃分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(2): 86-93.
- [6] PANDANABOYANA S, BELL R, BARTLETT AJ, et al. Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis [J]. Transpl Int, 2015, 28(4): 485-491.
- [7] WANG JY, YANG JH, YE Q, et al. Application of T tube in biliary reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis

- 管的 Meta 分析[J]. 浙江临床医学, 2014, 16(7): 1074 - 1075.
- [8] YUAN CH, XIU DR, JIANG B, et al. Analysis and management of the biliary complications after liver transplantations [J]. Chin J Surg, 2013, 51(6): 499 - 503. (in Chinese)  
原春辉, 修典荣, 蒋斌, 等. 肝移植术后胆道并发症危险因素和诊治分析[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(6): 499 - 503.
- [9] MENG JY, XU J, FAN Q, et al. Risk factors of biliary complications after liver transplantation: a meta - analysis [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2012, 18(11): 816 - 821. (in Chinese)  
蒙建源, 徐静, 樊奇, 等. 肝移植术后胆道并发症危险因素的 Meta 分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(11): 816 - 821.
- [10] DETRY O, DONCKIER V, LUCIDI V, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors: initial Belgian experience 2003 - 2007 [J]. Transpl Int, 2010, 23(6): 611 - 618.
- [11] FRONGILLO F, LIROSI MC, SGANGA G, et al. Graft steatosis as a risk factor of ischemic - type biliary lesions in liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2014, 46(7): 2293 - 2294.
- [12] TAI Q, HE XS, WANG DP, et al. The impact of vasoactive drugs on liver transplant recipients and allografts in donors after cardiac death [J]. Chin J Organ Transplant, 2013, 34(7): 411 - 414. (in Chinese)  
邵强, 何晓顺, 王东平, 等. 心脏死亡器官捐献供者应用血管活性药物对供肝质量及肝移植受者的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(7): 411 - 414.
- [13] YU J, XIE SF, XIA WL, et al. Risk factors of biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2014, 11(6): 664 - 668. (in Chinese)  
俞军, 谢尚奋, 夏伟良, 等. 心脏死亡供者肝移植受者胆道并发症危险因素分析[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2014, 11(6): 664 - 668.
- [14] GULSEN MT, GIROTRA M, CENGIZ - SEVAL G, et al. HTK preservative solution is associated with increased biliary complications among patients receiving DCD liver transplants: a single center experience [J]. Ann Transplant, 2013, 18: 69 - 75.
- [15] SANCHEZ - URDAZPAL L, GORES GJ, WARD EM, et al. Ischemic - type biliary complications after orthotopic liver transplantation [J]. Hepatology, 1992, 16(1): 49 - 53.
- [16] GUICHELAAR MMJ, BENSON JT, MALINCHOC M, et al. Risk factors for and clinical course of non - anastomotic biliary strictures after liver transplantation [J]. Am J Transpl, 2003, 3(7): 885 - 890.
- [17] ADANI GL, ROSSETTO A, BRESADOLA V, et al. Contemporary portal - arterial reperfusion during liver transplantation: preliminary results [J]. J Transpl, 2011: 251656.
- [18] WOJCICKI M, MIKIEWICZ P, SILVA M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review [J]. Dig Surg, 2008, 25(4): 245 - 257.
- [19] WU J, YE S, XU X, et al. Recipient outcomes after ABO - incompatible liver transplantation: a systematic review and meta - analysis [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16521.
- [20] GOODGAME RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease [J]. Ann Intern Med, 1993, 119(9): 924 - 935.
- [21] HALME L, HOCKERSTEDT K, LAUTENSCHLAGER I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation [J]. Transplantation, 2003, 75(11): 1853 - 1858.
- [22] DONG JH. Biliary complications of liver transplantation [J]. J Abdominal Surg, 2008, 21(3): 175 - 177. (in Chinese)  
董家鸿. 肝移植的胆道并发症[J]. 腹部外科, 2008, 21(3): 175 - 177.
- [23] DISTANTE V, FAROUK M, KURZAWINSKI T, et al. Duct - to - duct biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis [J]. Transpl Int, 1996, 9(2): 126 - 130.
- [24] BOSSO MC, MARCHESA PE, RICCHIUTI A, et al. Proctocolectomy for ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis [J]. Transplant Proc, 2009, 41(4): 1390 - 1392.

引证本文: LYU GY. Risk factors for biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12): 2027 - 2030. (in Chinese)

吕国悦. 心脏死亡供肝受体肝移植术后胆道并发症的危险因素探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 2027 - 2030.

( 本文编辑: 王亚南)

• 消息 •

## 《临床肝胆病杂志》2016 年 1 - 6 期“重点号”选题

为使作者了解我刊的编辑出版计划, 及时地为我刊惠赐稿件, 我刊编委会确定了 2016 年 1 - 6 期“重点号”选题:

2016 年 1 - 6 期“重点号”选题: 1. 肝癌的介入治疗; 2. 门静脉高压症; 3. 脂肪肝与代谢综合征; 4. 中西医结合肝胆胰疾病; 5. 胰腺疾病; 6. 肝纤维化及肝硬化。

为本刊重点号的投稿请注明“\*\*\* 重点号投稿”字样。

对于围绕重点号选题的文章, 本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。