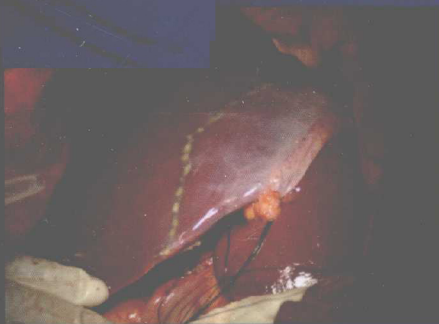
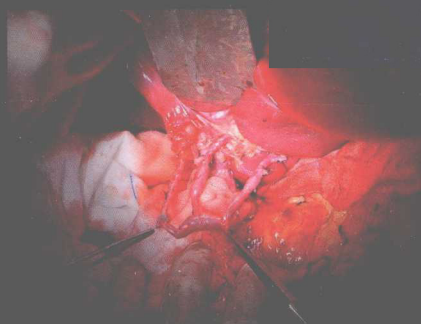
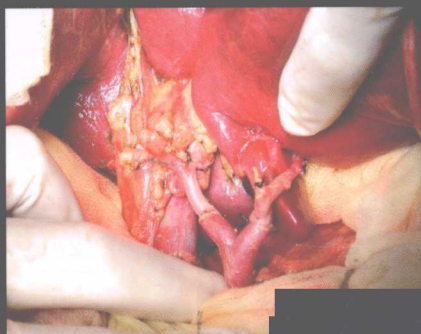




临床肝移植

主编 沈中阳
陈新国



科学出版社

www.sciencepress.com

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

临床肝移植

主 编 沈中阳 陈新国

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书在继承前人科研成果和临床经验的基础上,重点总结武警总医院和天津市第一中心医院临床工作中正反两方面的经验,结合不断涌现的新理论、新技术,择其要者和相对成熟者,编撰成章,汇集成书,立足于临床,解决临床问题,理论联系实际。全书竭力体现:以肝脏移植为主,兼顾有关基础和临床学科,力求反映肝脏移植近年来的新观点、新认识和新经验;以肝脏移植临床技能、操作、围手术期处理为基础和目的,既反映肝脏移植学科在理论和技术操作方面的前沿性动向,又不忌讳作者团队的负面经验;以肝脏移植围手术期处理、免疫抑制理论与实践、原发病复发的预防和处置为重点,也重视原发病在等待肝移植期间的诊断和治疗,关注肝脏移植的机遇和挑战、伦理与法律;以文字描述为主,深入浅出、图文并茂,力求内容翔实可读。

本书是临床肝脏移植医师及相关科室人员,更是医学生、研究生和对肝脏移植专业感兴趣人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床肝移植 / 沈中阳,陈新国主编. —北京:科学出版社,2010.4
ISBN 978-7-03-027156-3

I. 临… II. ①沈… ②陈… III. 肝—移植术(医学) IV. R657.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 058800 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:戚东桂 / 责任校对:林青梅
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达欣艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年4月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年4月第一次印刷 印张:37 1/2 插页:2

印数:1—2 000 字数:894 000

定价:118.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序

在我国内地,自20世纪70年代年尝试首例人体临床肝移植以来,在过去的30余年间,几经波折,目前肝移植已日渐成熟,已被公认为治疗各种终末期肝病的有效手段。由于我国肝病的高发病率,随着社会与经济的发展和人民生活水平的提高,需要施行肝移植的患者与日俱增。近年来,肝移植在中国内地取得了快速发展,相信在未来的几年内中国将成为肝移植例数最多的国家。但是,移植伦理包括器官捐献、器官获取和分配等方面的进展却远远滞后于飞速发展的外科学技术,这阻碍了我国器官移植进入国际移植社会。我们应该看重目前所取得的成绩,更应意识到将来面临的挑战及目标。

20世纪70年代初期,武汉同济医学院裘法祖、夏穗生教授等率先在国内开展肝移植的动物实验。1977年,上海瑞金医院林言箴教授等开展了国内首例肝脏移植。然而,肝脏移植作为终末期肝病的一种临床治疗手段,直到20世纪80年代后期,以沈中阳教授为首的一批中青年海外留学人员陆续回国,针对供肝切取、灌注、保存、体外静脉转流、供肝热缺血安全时限和术中管理等技术问题,探索符合我国国情的方法,肝脏移植临床效果才显著改善。1994年,沈中阳教授在天津市第一中心医院为一位良性肝硬化患者实施肝移植,生存期率先突破10年。沈中阳教授于1998年组建天津东方器官移植中心,2003年在北京武警总医院成立了武警部队器官移植研究所,带领一支专业技术精良、临床经验丰富的集外科、内科、重症监护、麻醉、病理、超声、护理及术后管理、随访于一体的专业器官移植队伍,协助16个省份47家医疗单位开展肝脏移植工作,自身及协助其他医院完成的肝脏移植数量始终占全国肝脏移植总数的一半,这对我国肝脏移植工作进入临床直接产生了巨大的推动和激励作用,为我国肝脏移植工作的开展做出了难以磨灭的贡献。我国逐步形成天津、北京、武汉、杭州、上海、成都、广州肝移植中心,经过艰苦的探索,逐步积累了一些经验,使我国肝移植从技术上步入正轨,围手术期死亡率已降至5%以下。中国肝脏移植注册网(CLTR)在2006年公布的数字显示,肝移植患者术后1年生存率为80.5%,5年生存率为65.9%。

在我国临床肝脏移植技术快速发展的同时,由于相关法规建设和管理的滞后,各地肝移植医疗水平、医院综合实力良莠不齐,暴露出相当严重的技术层面和管理层面的问题,严重影响肝脏移植健康发展。沈中阳教授带领移植团队建立并完善了一整套肝移植手术的规范流程,使中国的肝移植手术变成了临床常规手术,连续创造并保持着术后患者存活时间最长、手术例数最多、手术成功率

最高、疑难手术最多、无输血肝移植、多米诺肝移植等多项世界及全国记录。幸值一系列法规和管理规范出台之际,沈中阳教授组织武警部队器官移植研究所和天津东方器官移植中心的专家、学者立足于临床,解决临床问题,理论联系实际,宏观上着眼于肝脏移植的伦理、法律,微观上深入细胞学、分子生物学和移植免疫学,在继承前人研究成果的基础上,结合不断涌现的新理论、新技术,择其要者和相对成熟者,汇编完成《临床肝移植》一书,以肝脏移植为主,兼顾有关基础和临床学科;以肝脏移植临床技能、操作、围手术期处理为切入点,既报道肝脏移植学科在理论和技术操作方面的前沿性动向和成功经验,也不避讳成熟过程中的负面经验;深入浅出、图文并茂,是临床肝脏移植医师及相关科室人员,更是医学生、研究生和对肝脏移植专业感兴趣人员的专业参考书。我深信该书会受到各界的热情欢迎,并热忱地予以推荐!

黄洁夫

2009年11月

前 言

肝病在我国发病率高、分布地区广泛,肝病的预防和治疗任务繁重而且艰巨。肝脏移植是终末期肝病治疗的唯一手段,也是医学科学领域 20 世纪发展最快的学科、研究最为活跃的学科之一。随着现代细胞学、分子生物学、移植免疫学等学科的研究深入,肝脏移植进入了一个崭新的时代,一个临床广泛应用的成熟时代,每年有数万人从中受益,仅我国已有 6000 余人次接受肝脏移植手术。本书的编写旨在继承前人研究成果的基础上,结合不断涌现的新理论、新技术,择其要者和相对成熟者,编撰成章,汇集成书,定名为《临床肝移植》,立足于临床,解决临床问题,理论联系实际。这既是临床工作的需要,也可供教学和科研参考。为此,我们集中了武警总医院器官移植研究所和天津市第一中心医院东方器官移植中心的同事,结合我们的经验,参考国内外肝脏移植研究的最新进展,共同编撰完成此书。我们的这部书将竭力体现:①以肝脏移植为主,兼顾有关基础和临床学科,力求反映肝脏移植近年来的新观点、新认识和新经验;②以肝脏移植临床技能、操作、围手术期处理为基础和目的,既反映肝脏移植学科在理论和技术操作方面的前沿性动向,又反映作者团队的正反两方面经验;③以肝脏移植围手术期处理、免疫抑制理论及实践、原发病复发的预防和处置为重点,也重视在患者等待肝移植期间原发病的诊断和治疗,关注肝脏移植的机遇和挑战、伦理与法律;④以文字描述为主,深入浅出、图文并茂,力求内容翔实可读。

本书的编撰工作从拟议到付梓,历经数载,受临床工作繁杂所累,作者交稿有早有迟,行文风格、繁简取舍,各具特色。原则上,编委会尊重稿件原貌,不强求统一,只在章节体例上力求一致。

在付梓之际,对各位作者为本书成文出版所做出的贡献与付出的辛勤劳动,表示衷心的感谢,对科学出版社为本书出版给予的大力支持也深表感激。时代在前进,新理论、新技术、新事物不断出现,本书难以完全跟上步伐,不足之处敬希读者指出,以期在再版之际得以改进。

沈中阳 陈新国
2009年9月24日

《临床肝移植》编写人员

主 编 沈中阳 陈新国

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

卜保国	蔡金贞	陈 虹	陈新国	程 芮
邓永林	董 兰	范 宁	关兆杰	韩曙君
侯建存	雷联会	雷志礼	李 威	李文成
刘 航	刘 煜	刘多辉	毛 莎	宁新宇
牛玉坚	潘 澄	任秀昀	沈中阳	孙 玲
王 毅	王建立	王伟岸	王瑜贵	王政禄
王自法	韦中余	吴凤东	徐光勋	杨 洋
杨贵荣	叶道斌	尹利华	岳 扬	臧运金
曾 熔	张 庆	赵凤翎	郑 红	郑静晨
朱晓丹	朱志军	邹卫龙		

编写秘书 邹卫龙

目 录

第一章 肝脏移植概论	(1)
第一节 肝移植发展简史.....	(1)
第二节 我国肝脏移植的现状.....	(2)
第三节 我国肝脏移植的挑战和展望.....	(5)
第二章 肝脏移植应用解剖学	(11)
第一节 肝脏形态解剖	(11)
第二节 肝脏的功能解剖和分叶	(11)
第三节 肝十二指肠韧带和肝门解剖	(12)
第四节 肝内解剖	(13)
第五节 肝静脉解剖	(13)
第六节 术中应用解剖	(15)
第三章 肝脏移植的生理和病理生理学	(17)
第一节 肝脏的生理功能简介	(17)
第二节 肝脏损伤的病因和病理生理	(21)
第三节 肝功能障碍的特例	(27)
第四节 肝功能的评估	(34)
第四章 供体器官获取	(38)
第一节 人体器官移植注册和器官分配体系	(38)
第二节 无心跳供肝的获取技术	(41)
第三节 无心跳供肝修整	(44)
第四节 活体部分供肝获取和保存	(45)
第五章 肝脏移植受者术前评估	(59)
第一节 对肝脏移植受体的初步评估	(59)
第二节 肝脏移植受体评估过程中的检查项目	(64)
第三节 对移植受体术前感染情况的评估	(64)
第四节 肝移植受体的营养代谢	(67)
第六章 肝脏移植适应证、手术时机和等待期治疗	(70)
第一节 成人肝移植患者的适应证与手术时机	(70)
第二节 儿童肝移植的时机及指征	(77)
第三节 肝移植手术的禁忌证	(81)
第四节 肝移植术前患者的管理	(81)
第七章 肝脏移植围手术期影像学	(96)
第一节 肝脏移植围手术期 CT 诊断	(96)
第二节 肝脏移植围手术期 MRI 诊断	(106)

第三节	肝脏移植围手术期超声诊断和治疗	(109)
第八章	肝脏移植手术的麻醉	(125)
第一节	术前评估	(125)
第二节	麻醉处理	(128)
第三节	肝移植术中的液体管理及电解质平衡	(131)
第四节	循环功能监测	(134)
第五节	凝血功能监测	(142)
第九章	肝脏移植的免疫抑制治疗	(148)
第一节	肝脏移植免疫学概述	(148)
第二节	常用的免疫抑制剂及其作用机制	(151)
第三节	临床常用的免疫抑制方案	(168)
第四节	特殊情况下的免疫抑制治疗	(169)
第五节	肝脏移植现代免疫抑制治疗新趋势	(171)
第十章	原位肝脏移植手术	(177)
第一节	原位肝移植术	(177)
第二节	体外静脉-静脉转流术	(186)
第三节	背驮式肝移植手术	(189)
第四节	减体积肝移植	(190)
第五节	劈裂式肝移植技术	(193)
第六节	辅助性肝移植	(195)
第七节	再次肝移植	(199)
第十一章	活体肝脏移植手术	(202)
第一节	活体肝移植的历史及发展现状	(202)
第二节	供体和受体选择与评估	(203)
第三节	供体切取技术规范 and 手术流程	(209)
第四节	受体手术技术规范 and 操作流程	(215)
第五节	活体肝移植供体常见并发症及其预防	(224)
第六节	活体肝移植受体常见并发症及其预防	(228)
第七节	双供体技术规范 and 操作流程	(233)
第十二章	儿童肝脏移植	(235)
第一节	概述	(235)
第二节	手术适应证和禁忌证	(235)
第三节	儿童肝移植的手术时机	(236)
第四节	手术技术	(247)
第五节	儿童肝移植术后生活质量评估	(251)
第六节	儿童肝移植术后药物的使用	(256)
第十三章	肝脏移植 ICU 管理	(261)
第一节	肝移植术后 ICU 管理通则	(261)
第二节	成人肝移植术后 ICU 管理	(274)

第三节	儿童肝移植 ICU 管理规范	(275)
第四节	亲体肝移植供体 ICU 管理规范	(277)
第五节	亲体肝移植受体 ICU 管理规范	(278)
第六节	肝移植术后早期并发症及其处理	(281)
第十四章	肝脏移植围手术期的人工肝治疗	(287)
第一节	人工肝的概述	(287)
第二节	人工肝的治疗方法	(290)
第三节	人工肝治疗的关键技术	(293)
第四节	人工肝治疗的护理	(295)
第五节	围手术期人工肝的并发症及其处理	(296)
第十五章	肝脏移植术后围手术期感染的防治	(298)
第一节	概述	(298)
第二节	肝移植围手术期细菌感染	(303)
第三节	肝移植围手术期病毒感染	(309)
第四节	肝移植围手术期真菌感染	(313)
第五节	结核杆菌感染	(320)
第十六章	肝脏移植术后近期处理	(322)
第一节	受者术后近期处理	(322)
第二节	活体供者的术后处理	(338)
第十七章	原发移植肝功能不全	(344)
第一节	定义与分类	(344)
第二节	发病率与病因	(344)
第十八章	肝脏移植术后肾功能不全	(360)
第一节	肝移植相关性肾功能不全的诊断标准	(360)
第二节	影响因素	(360)
第十九章	肝脏移植排斥反应的诊断和治疗	(372)
第一节	急性排斥反应	(372)
第二节	迟发性急性排斥反应	(376)
第三节	慢性排斥反应	(376)
第四节	超急性排斥反应	(377)
第二十章	肝脏移植术后并发症诊断和治疗	(380)
第一节	门静脉并发症诊断和治疗	(380)
第二节	肝移植术后动脉并发症	(384)
第三节	腔静脉并发症诊断和治疗	(390)
第四节	胆道并发症诊断和治疗	(392)
第二十一章	肝脏移植术后原发病复发诊断和处理	(411)
第一节	乙肝患者术后乙肝复发诊断和处理	(411)
第二节	慢性丙型肝炎患者肝移植术后丙肝复发流行病学	(420)
第三节	肝癌患者肝移植术后肿瘤复发诊断和处理	(428)

第四节	肝脏良性病变肝移植术后复发诊断和处理	(444)
第二十二章	原发性肝癌肝移植患者术后的处理	(453)
第一节	肝癌肝移植术后全身化疗	(453)
第二节	肝癌肝移植术后肝内复发的治疗	(457)
第三节	肝癌肝移植术后远处器官及组织转移的治疗	(471)
第四节	肝癌靶向治疗	(472)
第二十三章	肝移植围手术期介入诊断和治疗	(479)
第一节	肝癌肝移植术前介入治疗	(479)
第二节	肝移植术后复发肝癌的介入治疗	(482)
第三节	胆管并发症	(484)
第四节	肝移植术后血管并发症介入治疗	(493)
第五节	ERCP在肝移植中的应用	(497)
第二十四章	肝移植药物性并发症的防治	(511)
第一节	肝移植术后常用药物谱	(511)
第二节	药物性移植肝损害	(517)
第二十五章	肝移植病理学	(525)
第一节	手术切除肝脏的病理诊断	(525)
第二节	供体肝脏的病理评估	(525)
第三节	保存性损伤	(526)
第四节	抗体介导性排斥反应	(527)
第五节	急性细胞性排斥反应	(528)
第六节	慢性排斥反应	(531)
第七节	血管并发症	(534)
第八节	胆道并发症	(535)
第九节	机会性病毒感染	(536)
第十节	药物性肝损害	(541)
第十一节	移植物抗宿主病	(543)
第十二节	细菌、真菌及原虫感染	(543)
第十三节	原发性疾病的复发	(545)
第十四节	肝移植后新生肿瘤	(549)
第二十六章	肝移植护理学	(551)
第一节	各种终末期肝病护理	(551)
第二节	肝移植术后的监护	(562)
第三节	肝移植手术配合和护理	(572)
第二十七章	肝移植伦理学	(577)
附录一	人体器官移植条例	(580)
附录二	人体器官移植技术临床应用管理暂行规定	(584)

第一章 肝脏移植概论

第一节 肝移植发展简史

1955年,美国人 Welch 首先实施了犬的同种异体异位肝移植,并提出“肝移植”的设想。1956年,美国加州大学的 Cannon 教授再次提出肝移植的设想,并简要阐述了手术的基础步骤。1958年,美国波士顿与芝加哥的器官移植中心也以犬作为实验对象,反复探索肝移植的手术技术。1959年,Moore 首次对犬实施了同种异体原位肝移植,为肝移植应用于人类做了有益的探索。由于缺乏对器官移植免疫和围手术期管理的认识以及没有合适的免疫抑制剂,大部分病例失败了,但正是这些动物实验,为日后的科研与临床应用提供了宝贵的经验,为今后肝移植走向临床奠定了坚实的理论和实践基础,此阶段是肝移植的动物试验阶段。

1963年3月初,美国人 Starzl 在丹佛市首次为一位3岁的先天性胆道闭锁症患儿实施了原位肝移植术,是人类历史上第一次同种异体肝移植,具有划时代意义,在接下来的10年时间里,世界范围内共施行200多例肝移植,其中半数以上是由 Starzl 教授领导完成的。Starzl 及其同事逐步探索总结出了肝移植的基本手术技术,包括胆道重建、凝血支持及供者肝切取等技术的完善,奠定了现代肝移植概念和基本操作流程。1983年,美国国家卫生研究机构正式承认肝移植是终末期肝病的一种治疗方法,成为肝移植发展的里程碑。20世纪80年代末、90年代初以来,新一代免疫抑制剂的开发与应用和器官保存液的研制成功对肝移植的发展产生深远的影响,肝移植总例数迅猛增加,总体疗效也不断提高。1978年,环孢素应用于临床,1989年,日本的FK506(普乐可复)应用于临床肝移植受体1年生存率达到了90%,5年生存率达到80%。此外,OKT3、骁悉、CD25单克隆抗体已经广泛地应用于临床。1988年,UW液(University of Wisconsin Solution)的发明使肝脏低温保存的时间延长至16~24小时,同时期欧洲研制的HTK液也能获得相当满意的效果。经过50年艰苦不懈的探索,“肝移植”成了一种治疗终末期肝病的有效手段,累计完成肝移植手术10万余例,并每年以1万例次的速度递增。

中国肝脏移植与国际同步,最早在1958年夏穗生教授首次尝试了犬的同种异体异位肝移植术,是我国肝移植的实验准备阶段。1977年,上海瑞金医院实施了第一例肝移植手术,从此开始进入临床,但临床上难以克服免疫排斥反应等诸多因素,总体效果不佳。1993年以后,我国的肝移植进入快速发展阶段并逐渐成熟,成为治疗终末期肝病的常规手段,2006年突破3000例,达到高峰。目前,累计完成肝移植总病例数已超过12000例,居全球第二位。在肝移植规模逐渐扩大的同时,围手术期死亡率已降至5%以下。中国肝脏移植注册网(CLTR)2006年公布的数字表明,我国肝移植术后1年生存率为80.5%,5年生存率为65.9%,与国际报道相当。

然而,我国存在肝移植众多中心技术规范不统一,器官分配管理混乱,伦理学矛盾突出

等制约肝移植健康发展的诸多严重问题。2006年后,多项器官移植法律法规出台,使我国临床肝移植逐步进入规范阶段。

第二节 我国肝脏移植的现状

一、肝脏移植适应证的转变

原则上,任何终末期肝病都是肝移植的适应证,我国是乙肝大国,今后很长一段时期乙型肝炎相关的终末期肝病肝移植是我们工作的重点。肝癌是肝移植开展早期的主要适应证,占移植病例60%~80%或以上。近年来,肝移植主要适应证有所改变,各种良性终末期肝病及急性肝功能衰竭比例上升,而恶性肿瘤比例逐年下降,在大的中心已降至40%以下。

1996年,Mazzaferro提出了严格选择的米兰(Milan)标准,即单个癌块直径 ≤ 5 cm,癌灶不超过3个,每个直径 < 3 cm;Milan标准从选择肝癌病人的角度出发,限制为仅对肿瘤小的病人进行肝移植。严格选择下的肝癌移植后远期存活率大幅提高,对器官分配政策影响巨大,也成为评价随后出现并应用于临床的其他肝癌肝移植临床病理学标准的金指标。然而,依此标准将使27%~49%的肝癌患者丧失肝移植的治疗机会,近年一些移植中心逐渐放宽标准,制订了各自的肝癌肝移植选择标准,如圣弗朗西斯科标准(UCSF)标准,5年存活率达到70%,肿瘤复发率为11.4%。

我国对肝癌肝移植的指征已基本形成共识:肝移植不宜作为晚期肝癌的“姑息治疗”。然而,每年新发肝癌超过35万,其中约有32万例死亡,肝癌成为中国肝移植的主要适应证之一,约有一半为肝癌患者,其中接近一半超出Milan标准,致使总体5年生存率仅50%左右,对于晚期肝癌患者是否接受亲体供肝应更加慎重。我们实行多种术前技术手段包括TACE、射频消融以及术中无瘤措施,改良免疫抑制剂方案等,对这部分患者取得满意的近期疗效,然而,其长期生存还有待于进一步随访。目前,我国大部分中心对肝癌肝移植还沿用Milan标准或UCSF标准,尽管有多个中心制订了自己的标准,但由于缺乏统一的随访和评估,还没有形成统一的国家标准。因此,在参照国际标准的同时,建立中国肝移植自身标准是紧迫而现实的问题。

二、肝移植手术技术

因为技术操作复杂,手术时间延长,加剧凝血障碍,可产生淋巴水肿,血肿,伤口感染,静脉栓塞,神经、血管损伤,气体栓塞,肺栓塞等并发症,并且增加费用,早期体外静脉转流技术已经为目前普遍采用的经典原位肝移植所摒弃,对存在心功能不全或肾功能不全的患者可以施行背驮式肝移植或改良背驮式肝移植。经典原位肝移植术中,阻断门静脉和下腔静脉后引起回心血流量减少,心排血量减少,循环系统不稳定,肠道和下肢淤血水肿,肾灌注压不足。越来越多的文献报道经典原位肝移植采用非体外静脉转流仍取得令人满意的疗效,是基于麻醉技术和手术操作基础上的成熟,对病人的术后恢复,肾功能影响不大。手术时间的缩短以及出血量的减少,同时术中麻醉技术的提高,使得现代肝移植除了极少部分心、肺功能极差的患者,也不需要术中转流技术。复杂病例,如合并门静脉血栓,可行血栓切除术、血

管间置或架桥、门静脉动脉化和下腔静脉-门静脉半转位等,它们的共同目的在于恢复门静脉适量的向肝血流。这就需要术者在术中及时准确判断 PVT 情况,采取不同的处置原则。随着手术经验的不断丰富,术中出血已明显减少,术中死亡率已降至 1%~2% 以下;与手术技术相关的早期并发症,如肝动脉栓塞、胆道合并症、流出道梗阻明显减少。据 CLTR 统计资料,住院期间死亡率在 5%~8% 左右,但其主要矛盾已经转移到等待期间死亡上来,供肝短缺是肝移植面临的最大问题。肝移植已成为一种术中风险可以接受的常规腹部大手术。

肝移植成效的大幅提高离不开供肝切取和灌注技术的完善和规范操作,供肝切取技术在我国经历了肝肾分开切取到肝肾联合切取、肝十二指肠韧带插管到肠系膜上静脉插管、单一腹主动脉灌注到腹主动脉门静脉双灌注、对胆道灌洗的重视提高。目前,有经验的肝脏切取医师的操作时间一般在 30 分钟左右,充分保障了肝脏的活性,是病人手术成功、术后顺利恢复的前提保证。

三、围手术期处理

围手术期处理技术的进步极大地提高了手术安全性,拓宽了手术适应证。专门的移植监护室队伍的建立,合理应用人工肝、血浆置换、全肾脏替代治疗等技术大大提高了患者在围手术期的安全性。移植病人术前的合理治疗是移植手术成功的基础。由于移植病人肝功能衰竭,机体抵抗力下降,大多存在不同程度的脑病、食管胃底静脉曲张、低蛋白血症、大量胸腹水、肝肾综合征、肝肺综合征等。等待供体期间的各种并发症,包括上消化道出血、肝性脑病昏迷、原发性腹膜炎、肾功能衰竭等,随时都有生命危险。对此,我们应该采取多种手段防止各种严重并发症的发生,包括术前常规胃镜检查,必要时套扎治疗防止食管胃底静脉曲张破裂大出血;对高血氨患者,给予以乳果糖为中心的降氨治疗;对于肝肾综合征患者,现在已经认识到其肾脏损害继发于有效血容量的不足和腹内压过高,因此,在补充血容量的同时,谨慎适量的放腹水治疗是有效的。对于重症患者包括暴发性肝功能衰竭的患者,应用人工肝技术可以缓解病人代谢压力、延长病人等待时间,术前治疗最重要的是维持病人营养状态,终末期肝病营养不良状态一般极差,直接影响了病人对手术的耐受性和术后恢复,因此必须采取各种手段维持病人的营养状态。由于肝脏合成功能的下降,建议能量供应以糖为主。

移植病人的术后并发症包括早期并发症和晚期并发症,早期并发症主要是心、肺、神经系统的并发症和技术性并发症(包括出血、血栓形成、流出道梗阻、胆漏等)、感染以及精神并发症等,远期并发症包括胆道并发症、慢性排斥反应、高血压、高血脂、高血糖等。就术后处理方面,包括移植 ICU 治疗和 ICU 后的恢复治疗。早期介入性管道的撤离可以有效减少病人术后并发症尤其是感染并发症的发生,通过合理地选择超声和放射手段监测移植术后病人的血管以及胸腹腔情况,可以及时发现血管以及胆漏等早期并发症。ICU 后的康复治疗业已形成完善的常规,包括术后 2 周的胆道造影以及抗生素的应用时限、免疫抑制剂的常规解决方案、肝穿刺活检的时机等。随着手术技术的不断成熟和围手术期管理措施的不断完善,重症病人肝移植术后的各种并发症的发生率和致死率已经显著下降。我国为世界乙型肝炎相关肝移植以及乙型肝炎的防治做出了巨大贡献,笔者所在医院首先在国内提出采用拉米夫定(lamivudine)联用小剂量乙肝免疫球蛋白(HBIG)的治疗方案,使移植术后乙肝

复发率下降到 10% 以下,并成为国内常规使用方案。术后免疫抑制剂的使用已逐渐成熟,大多采用联合应用免疫抑制剂方案,即一种基础免疫抑制剂(普乐可复、环孢素等)加用一种或两种辅助免疫抑制剂(激素、骁悉等);白介素-2 受体拮抗剂[注射用巴利昔单抗(舒莱)、噻尼哌]的应用大大降低了早期急性排斥反应的发生。联合应用免疫抑制剂可以在保持足够免疫抑制强度的基础上最大限度减少副作用,并根据患者的全身情况、药物浓度及相关副作用等临床具体情况做个体化调节。我们应该根据病人的具体情况个体化应用免疫抑制剂,如对于原发性肝癌患者可以应用减激素或免激素方案以减少病人术后肿瘤复发风险或在术后病人病情稳定后改用有抗肿瘤作用的西罗莫司(雷帕霉素)。丙肝移植患者应用环孢素对病毒具有抑制作用,大剂量的激素冲击造成术后丙肝的早期复发、快速进展,聚乙二醇干扰素联合利巴韦林的方案治疗有效。

四、相关科室的进步

影像学在肝移植围手术期发挥越来越重要的作用,血管重建技术的普及和优化为临床医疗方案提供了更精确的指导,是肝移植术前评估的必要组成部分。准确的供体影像学评估更是开展亲体肝移植的先决条件。最近,全新的数字化三维立体肝脏模型系统地建立并逐渐应用于肝移植领域,其精确的立体肝内各脉管系统的重建和组合使临床医生能更精准地判断肝内外脉管系统的走行,依靠系统的虚拟刀功能,可以实施虚拟手术,使临床医生能在移植患者术前精确地预判手术风险,了解肿瘤分期,制定更合理的临床诊疗方案。其分段评估功能也为活体肝脏移植提供更精准的临床资料。这种通过先进的计算机技术以降低影像学技术门槛,使临床医生能参与到影像学诊断上来,使影像学诊断更贴近临床需要。

超声技术可以动态显示测量肝血管(肝动脉、门静脉、肝静脉和下腔静脉),评价非血管性并发症(肝实质和胆道的异常)以及肝外组织状况。自肝移植进入临床之初就伴随着肝移植迅速的发展,其对肝移植术前的评估,术后并发症特别是血管源性并发症的发现有重要的作用,如动、静脉血栓及狭窄,假性动脉瘤,胆漏、胆道狭窄及梗阻,肝缺血灶、梗死灶及肝脓肿,积液和血肿,淋巴增殖性疾病,肿瘤复发,脾梗死等。

包括胆道镜、DSA、ERCP、PTCD 等在内的介入技术在肝移植术后血管和胆道并发症的处理上优势明显,很多以前需要二次手术的病例在新型介入技术下取得满意疗效,如肝动脉狭窄、胆道狭窄、铸型形成、门静脉狭窄、脾动脉盗血综合征等。肝癌是我国肝移植的首要适应证,但肝癌患者常常合并有肝硬化,TACE、射频消融、肝内酒精注射等微创手段的广泛开展,对控制肝癌患者肿瘤进展,延长病人等待时间,争取最佳手术时机,提高预后有着重要的意义。

肝移植的进步离不开麻醉科室技术水平的提高,肝移植手术时间长,出血量大,手术中病人会发生多系统复杂的病理生理改变,主要表现为血流动力学的剧烈波动和内环境与凝血功能紊乱,进一步加重器官功能障碍和损伤。由于麻醉科室的成熟和术中对肝移植生理环境的保护,为病人的术后恢复奠定了坚实的基础。

五、术后随访的规范

长期存活病例的随访和管理日益重要,其对提高长期生存患者的生活质量、对外科及围手术期处理效果的及时反馈有至关重要的作用。长期随访数据也是我们制定肝移植规范、相关政策的重要依据。2005年2月,在卫生部的支持下,由香港大学玛丽医院和安斯泰来制药有限公司组织设计实施了国内第一个科学注册系统——中国肝移植注册系统(CLTR)。截至2008年6月,CLTR已经收集超过12 000例国内肝脏移植患者数据,成为仅次于美国移植受体科学注册(SRTR)和欧洲肝脏移植注册(ELTR)的世界第三大肝脏移植数据库,甚至在单个患者的参数值上超过了美国和欧洲。参与CLTR的中心也由最初的21家中心增加到了60余家。鉴于科学统计和长期随访的重要性,目前,该系统已强制执行登记,并连续3年发布全国肝移植的分析报告。该中心发布的数据对我们制定临床规范,调整手术指征有着决定性的指导意义,这也标志着我国器官移植科学化、规范化建设正在稳步进行,是国内肝移植长远发展的科学保证。

第三节 我国肝脏移植的挑战和展望

调查统计显示,我国现有约100万~150万名患者需要进行器官移植,然而每年能实施手术的仅1.3万例,器官短缺已成为限制器官移植事业发展的主要障碍。

一、扩大供肝来源

(一) 边缘性供肝和劈离式肝移植

扩大供肝使用范围,最大限度地利用有限供肝资源是缓解器官短缺压力的有效途径。移植医生在改进供体切取技术和保存技术的同时不断地拓宽供体应用的标准,将一些相对禁忌的供体纳入应用范围。边缘供体(marginal donor)以及扩大标准供体(expanded criteria donor)等概念因而相继被提出。边缘供体的高危因素主要为肝脂肪变性供体、老年供体(供者年龄大于50岁)、缺血时间延长的供体、传染性疾病供体及供、受体ABO血型不符,还包括一些带有肿瘤的供体和代谢疾病的病肝再次利用等。

边缘供体的使用虽然增加了肝移植供体的来源,但供体的质量直接影响着肝移植患者的预后及长期效果,各移植中心也制定了相应的使用标准限定了边缘性供肝的使用范围,以保证移植术后受体的安全,但边缘供体毕竟不同于正常供体,其耐受缺血缺氧能力较差,肝功能延迟恢复甚至原发性肝脏无功能发生概率较高。所以,对于边缘性供肝的应用需结合供肝的实际情况与患者的病情来综合判断,围手术期医疗方案也需要做相应调整。边缘供肝的使用应掌握的最基本原则包括:①尽可能保证受者安全存活;②能够保证供肝在移植术后较长一段时期肝脏功能正常;③有明确的政策和法律保证边缘供肝的获得和使用;④遵循边缘供肝的限定标准;⑤高危边缘供体的应用应考虑到多种危险因素的相互作用。

此外,劈离式肝移植(SLT)也是临床行之有效的一种增加供肝来源的手术。劈离方式,

根据肝脏分段、分叶的解剖学特点和再生特性,将尸体供肝一肝两受,也是活体肝脏移植的生理基础。该技术已日趋成熟,为拓展供肝来源提供了又一有效的途径,并且已从最初主要应用于儿童肝移植逐渐扩展到双成人受者的肝移植,并成为欧洲和澳大利亚肝移植中心的常规术式。2001年7月,上海瑞金医院彭承宏教授等实施了国内第一例劈离式肝移植,受体为两位成年女性患者,其中一例为肝豆状核变性,另一为终末期肝硬化。天津第一中心医院自2006年6月至今,共利用5个供肝,对10例受体完成劈离式肝移植,其中6名成人受者,4名儿童受者。必须注意的是,国内的供肝大多来自无心跳尸体,术前难以了解肝脏的解剖变异情况,加之存在不同程度的热缺血及冷缺血损伤,在施行劈离式肝移植时要慎重,必须选择冷、热缺血时间较短,质量好的供肝,并且在供肝劈离之前要常规进行胆道造影。2002年2月,董家鸿教授等在第三军医大学西南医院首次采用外伤肝脏为供肝挽救肝功能衰竭患者,并获得成功。2005年9月,新疆医科大学温浩教授和中山大学附属第一医院黄洁夫教授在新疆采用体外静脉转流低温灌注和肝移植技术,成功地进行了体外肝切除并自体肝移植术。劈离式肝移植不仅面临着技术难度,也面临着排斥反应的高发和小体积移植器官的高灌注状态,功能性肝容量不足等问题。恰当地使用小体积肝脏器官,并非只由器官移植临床技术决定。系统地使用成人的劈离肝脏也是器官分配政策所应涉及的问题,比如为需要中、小体积肝脏移植的患者设立单独的移植等待名单。单一中心完成系统器官分配这一工程显然面临着资源不足的情况,建立区域器官分配网络无疑有利于器官的充分合理应用。以上这些方法都是为解决器官短缺进行的一些尝试,对解决器官短缺的实际帮助有限。

(二) 活体肝移植

在脑死亡尚未立法的情况下,目前增加供体来源最直接有效的途径是亲体肝移植(LDLT)。相对于尸体肝移植,活体供肝有着冷、热缺血时间短,可控因素多等先天优势,然而也面临着供体风险、伦理学矛盾等诸多问题。1969年,Smith首次提出进行肝脏部分移植的理论,但直到1989年巴西的Raia才首次报道了2例儿童活体肝移植。对肝脏内部解剖的深入了解、新型手术器械的发明以及手术技术的进步是活体肝移植开展的必要条件。在最近十年时间里,活体肝移植的广泛开展,基本解决了小儿供肝不足的问题。随着技术的发展,成人活体肝移植技术逐渐成熟,在一定程度上缓解了成人供肝不足的问题。目前,全世界已经有超过4000例成人活体肝移植的报道,在全部肝移植中所占的比重约为3%~4%。成人活体肝移植的总体预后是与全肝移植相当。

与国际上活体肝移植的发展情况相比,我国亲体肝移植起步较晚,但发展迅速。南京医科大学第一附属医院王学浩教授等于1995年1月完成中国内地首例LDLT(受体为一位乙型肝炎肝硬化失代偿期、肝癌患者;供者为其妻子),并对Wilson病的亲体肝移植积累了大宗病例的经验。2001年6月,四川大学华西医院严律南教授等完成中国内地第一例成功的成人间右半肝亲体肝移植手术。2002年,北京协和医院与中国台湾陈肇隆教授合作成功开展了中国内地首例含肝中静脉的右半肝移植。截至2007年初,成都、南京、西安、重庆、北京、上海、天津、广州、杭州等多家移植中心已相继开展亲体肝移植,且多以儿童受者为主。2007年以来,我国肝脏移植面临了前所未有的供肝短缺的态势。在这种背景下,各大移植中心快速学习并发展了亲体肝移植技术,使亲体肝移植在数量上取得了较大的进步。至2007年