

第3版

肝脏移植

Transplantation of the Liver

著者 Willis C. Maddrey
Eugene R. Schiff
Michael F. Sorrell

主译 刘永锋



人民卫生出版社

R657.3
MDR
C.1

126904

第3版

肝脏移植

Transplantation of the Liver

著者 Willis C. Maddrey
Eugene R. Schiff
Michael F. Sorrell

主译 刘永锋

副主译 程颖

译者名单 (按姓氏笔画为序)

刘永锋 成东华 吴刚 宋少伟
李柏峰 李桂臣 李铁民 杨蕾
孟一曼 原春辉 程颖

(上述人员单位均为中国医科大学器官移植研究所)



人民卫生出版社

解放军医学图书馆[书]



C0245037

Transplantation of the Liver, 3rd ed. by Willis C. Maddrey et al.
Copyright © 2001 by Lippincott Williams & Wilkins
530 Walnut Street, Philadelphia, PA 19106-3780, USA
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins Inc., USA

图书在版编目(CIP)数据

肝脏移植/刘永锋主译.—北京:人民卫生出版社,2004.6

ISBN 7-117-06264-9

I.肝… II.刘… III.肝-移植术(医学) IV.R657.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 062644 号

图字:01-2003-2453

肝 脏 移 植

主 译:刘永锋
出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)
地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼
网 址:[http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)
E-mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)
印 刷:北京人卫印刷厂(尚艺)
经 销:新华书店
开 本:889×1194 1/16 印张:27
字 数:843千字
版 次:2004年11月第1版 2004年11月第1版第1次印刷
标准书号:ISBN 7-117-06264-9/R·6265
定 价:87.00元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

近年来肝移植发展迅速，本书阐述了该领域的最新进展及未来展望。目前肝移植技术已经成熟，但供器官的短缺限制了其进一步发展。供受者之间的差距日益突出。

目前仅有少数几个移植中心可以开展亲属活体肝移植。劈离式肝移植应用较为广泛。为解决供受者之间的矛盾，研究焦点已转移到应用异种移植物上。毫无疑问，克隆器官和肝细胞移植也是未来的发展方向。在即将到来的基因治疗年代，肝移植仍将占有重要地位。

在过去 10 年里，肝移植取得了令人瞩目的进展。器官保存技术的提高使器官得以长期保存，并使移植手术对时间不再那么敏感。在抗排斥方面也取得重大进展，出现了许多有效的免疫抑制剂。

由于受者选择趋向合理化，促使关于酒精性肝病是否进行肝移植的问题得到了解决。酒精和丙型肝炎所致的肝损伤已经引起了关注。

慢性乙型、丙型肝炎是全球范围内导致慢性肝病进而导致肝移植的主要原因，如何有效治疗也是研究的重点。高效免疫球蛋白及核苷类似物拉米夫定的应用已经大大改善了慢性乙型肝炎病人的预后。人们希望在根除（或至少控制）丙型肝炎方面也能取得同样的成果。目前发现，一些疾病，如慢性乙型、丙型肝炎、原发性胆汁淤积性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎以及酒精性肝病在移植后可能复发。

我们在写第三版《肝脏移植》时，在原第二版的基础上，广泛收集了关于组织病理学、免疫抑制治疗、术后病人感染、异种移植以及肝移植病人术前、术后护理问题的最新进展，并始终强调移植医生必须配合密切。幸运的是，肝移植的前景是乐观的。

目 录

第一章 肝移植的历史回顾与展望·····	1
第二章 肝移植受者的选择·····	4
第三章 帮助判定手术时机的预后模型·····	29
第四章 肝移植手术·····	38
第五章 成人尸体和活体部分肝移植·····	54
第六章 小儿肝移植·····	65
第七章 小儿和成人亲属活体肝移植·····	85
第八章 肝小肠移植·····	94
第九章 辅助性肝移植·····	103
第十章 术后早期监护·····	112
第十一章 术后长期治疗·····	140
第十二章 肝移植前后药物代谢·····	151
第十三章 免疫抑制剂·····	171
第十四章 肝移植免疫学·····	181
第十五章 移植后肝脏组织病理学·····	198
第十六章 肝脏保存·····	219
第十七章 感染性疾病·····	241
第十八章 肝移植术后神经系统并发症·····	261
第十九章 酗酒病人肝移植·····	280
第二十章 慢性乙型肝炎和丙型肝炎病人肝移植·····	287
第二十一章 移植前后的抗病毒治疗·····	300
第二十二章 暴发性肝炎肝移植·····	316
第二十三章 自身免疫性疾病的复发·····	326
第二十四章 肝移植术后重症监护·····	339
第二十五章 肝肺综合征·····	358
第二十六章 肝移植治疗恶性肿瘤·····	368
第二十七章 异种移植·····	380
第二十八章 肝细胞移植·····	404
第二十九章 临床移植协调员·····	413
第三十章 肝移植术后生存情况·····	417

第一章

肝移植的历史回顾与展望

肝移植是一种典型的 half-way 技术：价格昂贵、资源紧张、病源有限。这种情况迫使移植医生、病人甚至是政治家均面临基本的哲学和伦理学问题。这些问题已经在不十分理想的环境下，被不十分理想的人解决了。当然，结果也是不理想的。但令人称奇的是，我们毕竟都解决了。

一、历史回顾

Starzl、Groth 和 Makowka 等在《Clio Chirurgica》第 15 卷中对早期肝移植进行了详细的回顾^[1]。该卷列举了 40 篇重要的学术论文，并配有编者评论。1969 年 Starzl 和 Putnam 在《Experience in Hepatic Transplantation》一书中也进行了这方面的描述^[2]。该书回顾了 1969 年每一个肝移植实验研究和临床尝试。早期病人生存率极差，前景黯淡。

Paul Terasaki 所写的书中收集了早期关于移植的历史事件^[3,4]。尽管书中也概括了一些肝移植的重大事件，但大部分是关于免疫和肾移植方面的内容。肝移植的两个外科奠基人都出版了自传。Thomas Starzl 的自传为《The Puzzle People》，Roy Calne 则出版了一册漂亮的非专业性的图册——《Art, Surgery and Transplantation》^[5,6]。这两部书不同于其他学术报告，都着重描述了移植的社会问题。

(一) 动物实验

1955 年，纽约奥尔巴尼的 C. Stuart Welch 报道了 Mongrel 犬右脊椎旁沟辅助肝移植的实验研究，术后未使用免疫抑制剂^[7]。术后肝脏很快萎缩，Welch 认为是排斥反应造成的，但也与移植肝无门静脉供血有关。但是该报道关于手术的描述很少，

既没有提到手术的类型也没有提到实验动物的种属^[8]。报道仅提出“我们成功地实施了几例‘手术’，但‘病人’未存活”。

1958 年，Francis Moore 首次描述了犬原位肝移植的标准术式^[9]。Thomas Starzl 在施行第一例临床手术前，应用类似方法做了 200 多例犬肝移植实验。

(二) 临床研究

Thomas Starzl 于 1963 年 3 月 1 日施行了首例原位肝移植，病人是一名 3 岁的患胆道闭锁男孩。病人在手术完成前死亡。Thomas Starzl 在《The Puzzle People》中详细描述了病人的情况。他指出为一个病儿做手术与犬截然不同：

手术的难度极大，术前任何准备均不足以克服这种困难。光进腹就花费了几个小时。病肝引起严重门静脉高压，切除的每一处组织中均有压力极高的小静脉……，病人的小肠、胃和肝脏均包裹在血痂中，更糟糕的是病人出血不凝。

接下来的 10 年中，世界范围内共实施了约 200 例肝移植，其中约一半是 Starzl 完成的。在此期间移植的技术问题开始得到解决，包括胆道重建、凝血支持及供者切取技术等都逐渐得以完善（包括 1968 年接受脑死亡概念）。

所有早期肝移植受者接受的是肾移植的免疫抑制剂方案：硫唑嘌呤和糖皮质激素。当时，也应用各种抗淋巴细胞球蛋白制剂。但这些并不能完全控制排斥反应。仅有不到 1/3 的病人能长期存活。

1963 ~ 1973 年间，H. P. Frey 收集了挪威 Hardanger Vidda 的土壤样品^[10]。瑞士 Basel 公司的 Sandoz 实验室在这种土壤样品中培养出一种真菌，

并分离出其代谢物,即环孢素A。环孢素A的研制在历史上及经济上都有十分重要的意义。这项殊荣应归属于Jean Borel,他是Roy Calne在剑桥的同事。环孢素A在肝移植中的重要性是无可比拟的。在无数次会议上,Starzl和其同事通过显示环孢素A出现前后生存率的变化来说明环孢素A的核心位置。环孢素A使肝移植从神话转变为真正的治疗手段。

如果想了解环孢素A的研制情况,可参考2本书。第一本是Jean Borel的纪念论文集^[11]。第二本是同时期其他参与者的著作^[12]。若能反复阅读,并注意出版的年代,相信会有所收获。

环孢素A在临床的应用也比较特殊^[13]。Roy Canle实验室的希腊进修外科医生Alkis Kostakis和一个免疫学家David White首次进行了动物实验。Canle提到Kostakis担心如果他不做一些可发表的实验,他的希腊老板会很满意。Kostakis练习大鼠心脏异位移植模型,并用Sandoz提供的实验药物治疗大鼠,取得了显著的疗效。在他的第二套实验中,为改善药物的口味,他把这种脂溶性药物溶于他母亲寄来的橄榄油中。这些实验为后来的临床应用奠定了基础。

二、治疗

1983年6月20~23日是肝移植历史上最重要的日子。此时距第一例肝移植已经20年了,大多数医生和所有的保险公司仍认为肝移植很危险,处于实验阶段。在此期间,国家健康研究中心(National Institute of Health, NIH)在马里兰州的贝塞斯达举行了会议,会上一致同意发展肝移植。来自4个国家的医生在会上报道了他们的肝移植经验:美国296例,英国138例,德国71例,荷兰26例。531例肝移植的积累经验证明:终末期肝病不再意味着死亡。正是由于此次会议宣布肝移植是治疗肝病有效手段,才使肝移植迎来了发展的高潮。

NIH会议后的5年间,美国实施了616例肝移植。10年后,移植例数猛增到12,056例。器官保存技术和方法的进步是促使移植例数增长的重要因素。F. Belzer和同事将器官保存的时限由几个小时延长至1天多^[1],使供体器官长距离运输成为可能。

虽然到1999年有125个移植中心实施了肝移植,但这仍不能完全满足病人的需要。1998年,在美国平均30分钟就实施1例移植(肾、肝、肺移植等)。但不幸的是,每16分钟就增加1例等待移植的病人,这种现状导致目前有62,000例病人在等待移植,其中许多病人病情严重,每年有4,000例病人在等待中死亡^[15]。

三、面临的挑战

我们先来关注一下肝移植相关的哲学问题。

(一) 什么是死亡

死亡是难以接受、定义和理解的,死亡的时间是争论的主题。在17世纪的德国,对于未接受洗礼的婴儿的父母来说,死亡时间是十分重要的。他们认为这些婴儿的灵魂会为投生而四处游荡。许多死亡的婴儿被送到圣坛,在那里仔细观察“婴儿的生命迹象”。如在嘴唇上放上羽毛观察婴儿微弱的呼吸,也许眼睛或手指会动等等。这些奇迹使这些婴儿被迅速洗礼或被埋葬^[16]。

现在我们应用Harvard(哈佛)标准观察死亡的最早指征。尽管美国确立了“脑死亡”的概念,但仍不能被普遍接受。例如日本最近才接受,而许多国家根本不接受这一概念。

(二) 谁判定死亡

谁来决定捐献出的器官的命运?2000年2月美国肯塔基州政府签署了禁止该州器官切取组织在器官送往肯塔基州内移植中心前运出州。至少有13个州有类似的法律。在科罗拉多州立法支持儿童较成人有优先权。威斯康星州和伊利诺斯州与邻州(或不相邻州)在器官分配问题上曾发生过多次争执。

2000年,美国国会重新批准了“国家器官移植法”来规定器官分配问题。在本书再版之前,在最高法庭上,就曾有3~4个因器官分配而引起争议的案例。

谁来判定谁是移植理想的受者?随着时间的推移,移植的适应证也在改变。患有大的恶性肿瘤的病人因术后不能长期存活,所以目前已较少实施移植。事实上,正是迫于为最重的病人(住院时间长、生存率低)优先移植的压力,导致在最初几

十年中,美国总的移植生存率下降。

(三) 供体的捐献能增加吗

目前供体的捐献体系是建立在个人和家庭自愿基础上的。在美国等大部分地区,在死亡前才决定器官的捐献问题。届时,遗体成为财产的一部分。参与器官捐献和移植的人希望可以通过提高公众的认识水平来增加器官捐献。在其他一些国家,提前同意器官捐献。但在资本主义的美国,“捐献”一词迷惑了一些人,导致了器官买卖现象^[17]。

(四) 面临的问题

器官的短缺使活体和健康的“亲属”活体供者增多。因为对于供者来说肝脏左外叶切除手术是很安全的,所以在治疗患严重肝病的儿童时,常见的手术类型是部分活体肝移植(左外叶)。最近,开展了活体右叶供肝成人肝移植。随着这种术式的普遍开展,其危险性也增加,健康供者的死亡也是不可避免的。这是否合适呢?

我们可能必须决定“亲属”的含义。朋友?无血缘关系的亲属?想出卖器官的人?这些都是我们将面临的有意义的问题。

参考文献

1. Starzl TE, Groth CG, Makowka L. *Liver transplantation*. Austin, TX: Silvergirl, 1988.
2. Starzl TE, Putnam CW. *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia: WB Saunders, 1969.
3. Terasaki PI, ed. *History of HLA: ten recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990.
4. Terasaki PI, ed. *History of transplantation: thirty-five recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.
5. Starzl TE. *The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon*. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1992.
6. Calne R. *Art, surgery and transplantation*. London: Williams & Wilkins Europe, 1996.
7. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955;2:54.
8. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull* 1956;3:7.
9. Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV, et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and spleen. *Ann Surg* 1960;152:374-381.
10. White DJG. *Cyclosporin A*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982.
11. Kahan BD, ed. The Jean Borel Symposium. *Transplant Proc* 1999;31(suppl 1/2A):3S-61S.
12. Stahelin HF. The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited: another point of view. *Experientia* 1996;52:5-13.
13. Calne R. Recollections from the laboratory to the clinic. In: Terasaki PI, ed. *History of transplantation: thirty-five recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991;4:227-243.
14. Kalayoglu M, Sollinger HW, D'Alessandro AM, et al. Successful extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988;1:617-620.
15. Institute of Medicine. *Organ procurement and transplantation*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
16. Imhof AE. *Lost worlds: how our European ancestors coped with everyday life and why life is so hard today*. Charlottesville: University Press of Virginia, 1996.
17. <http://www.organkeeper.com>, February 2000.

第二章

肝移植受者的选择

目前,人们普遍认为肝移植是治疗其他方法无法治愈的不可逆的急性或慢性肝病的有效方法^[1-12]。自从1963年首例肝移植失败后^[13,14],肝移植的发展经历了最初在低谷徘徊的前20年和快速发展的后20年。1983年,国家健康研究中心的会议得出结论,肝移植不再仅是一种实验方法,而是一种有广泛应用前景的治疗手段。这一结论推动了肝移植的发展^[1]。1980年以前,肝移植1年生存率徘徊在30%~50%间^[1,2],环孢素的应用、外科技术的完善和病人综合管理水平的提高使肝移植生存率得到明显提高,80年代初,匹兹堡大学应用环孢素的最初1,000例病人1年和3年生存率达到74%和67%^[15]。到80年代后期和90年代初,美国其他移植中心也获得了类似结果。据北美器官分配网络(UNOS)统计,1987年10月1日到1998年9月29日,24,900例成人肝移植1年、4年、10年的生存率分别为85%、76%和61%^[4]。1994年后,肝移植生存率较以往有所提高(1年生存率为87%/83%)。UNOS对受者资料统计分析显示,亚洲和非洲美籍人、年龄超过60岁者生存率低^[4]。从原发病角度分析,胆汁淤积性肝硬化(原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎)生存率最高,而肝脏恶性肿瘤生存率最低(表2-1)。

1998年美国近110家肝移植中心施行了4,000余例移植,适应证不断扩大^[4]。1996~1998年间,肝移植数量增长到2.4倍(从1,713例到4,058例),但同时UNOS等待移植者增长了12.1倍(从616例到7,467例)。等待者死亡人数增长了4.9倍(从195例到954例)^[16]。1999年初,有近12,000人在UNOS登记准备做肝移植^[17]。近年来美国捐献者数量停滞不前或仅以极低的百分率增长,已不能满足临床需要。这些事实强调了适当选

择肝移植受者的重要性。

表2-1 成人肝移植生存率(%)

原发病	1年	4年	7年
原发性硬化性胆管炎	91	84	78
原发性胆汁性肝硬化	89	84	79
自身免疫性肝炎	86	81	78
慢性丙型病毒性肝炎	86	75	67
酒精性肝硬化	85	76	63
隐源性肝硬化	84	76	67
慢性乙型病毒性肝炎	83	71	63
恶性肿瘤	72	43	34

注:UNOS 1987~1998年资料;n=24,900。

肝移植的最终目的是延长生命,改善生活质量。最近对英文文献进行的Meta分析表明,移植确实能改善受者的功能状态^[18]。为达到这一目的,选择受者的标准是十分困难的,也无统一标准。最近,等待移植者要求术后存活时间延长,因此在慢性肝病过程中决定手术时机就变得更加困难。大多数移植中心建立了选择受者的标准,UNOS和移植专家在肝移植最低选择标准上达成了共识^[19]。成人肝移植最常见的适应证是慢性丙型肝炎和酒精性肝病,小儿肝移植最常见的适应证是胆道闭锁和 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症。根据肝移植最初的经验^[2],选择受者最大的变化是肝脏恶性肿瘤行肝移植者减少,而酒精性肝病和暴发性肝炎比例上升^[4]。

在大多数移植中心,评估小组包括移植外科医生、肝脏病专家、精神病专家、护理协调员、社会工作者和其他相关人员,共同决定受者和移植先后顺序。大多数评估小组面临的问题是需要做肝移植的病人不断增加,而供肝却不能相应增加,因此复发性疾病和预后不好的疾病的选择标准变得越来越严格^[7,8]。另外,由于认识到病人病情越重,花费

越高,医疗预算有限等也促使完善适应证及手术时机选择^[20-22]。肝移植从开始以来,发展极快,关于适应证和其他选择因素在今后会更加完善。

一、肝移植一般选择标准

表 2-2 列出了肝移植的一般选择标准。首先分析慢性进展性肝病及暴发性肝功能衰竭的临床、生化和社会精神因素是否符合标准。该表可作为肝移植中心医生选择、评估病人的标准。

表 2-2 肝移植受者选择

I 已被接受的肝移植适应证
1 进展性慢性肝病
2 暴发性肝功能衰竭
3 遗传性代谢性肝病
II 有争议的肝移植适应证
1 酒精性肝病
2 慢性乙型肝炎
3 无法切除的肝脏恶性肿瘤
III 无其他治疗方法
IV 无肝移植绝对禁忌证
V 自愿接受且有能力接受肝移植, 依从随访治疗
VI 能够负担肝移植手术及术后治疗费用

成人肝移植的适应证可分为三大类:慢性进展性肝病、暴发性肝功能衰竭和无法切除的恶性肿瘤,但目前两者属于肝移植具有争议、也是不常见的适应证。另一部分重要的但相对较少的适应证是遗传性代谢性肝病,肝移植可治愈由肝细胞先天代谢障碍引发的疾病。许多种这类疾病都进行了肝移植^[4]。在代谢疾病中,有大部分疾病是由间质细胞异常引起的(如 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症和血色素沉着症),传统观点认为上述疾病发展到肝功能衰竭或合并早期恶性肿瘤时应行肝移植。然而,为纠正代谢缺陷,如 I 型高尿酸血症和家族高胆固醇血症,即使肝脏结构正常也可行移植^[23-25]。

在肝移植的适应证中,有一些特殊疾病常引起争议,尤其是酒精性肝病、慢性乙型肝炎和不可切除的肝细胞癌争议较大。术后原发病复发或长期生存率不佳,更加剧了这种争论^[7,8]。由于供肝短缺,近年来等待移植者病死率增加了 5 倍^[16],因此争论的焦点集中在供肝是否应优先分配给那些近、远期疗效较好的病人。本章将在后面讨论这一问题。

表 2-2 中列出的另一个一般标准也是十分重要

的,即缺乏其他有效的可逆转肝功能衰竭和延迟需肝移植时间的治疗方法,且无移植的绝对禁忌证(本章以后将讨论)。一个重要的也是难以判断的标准是病人是否愿意接受移植及术后对长期治疗的依从性如何。最后,肝移植术后接续治疗费用较高,病人必须能够承担肝移植及术后内科治疗和药物治疗的费用。移植前应由移植中心财政人员和保险公司共同确定保险范围。

二、肝移植的最低标准

美国移植医师和美国肝病协会共同组织的 NIH 制定公布了肝移植的最低选择标准^[19]。该次会议的目的是建立合理和统一的标准,使全美所有移植中心的病人可使用统一的标准列入 UNOS 的名单。

肝硬化的自然病程是考虑建立统一标准的最重要因素。慢性肝病行肝移植的一般标准是预计病人 1 年生存率低于 90%。这一生存率低于肝移植术后生存率。大量研究表明,各种原因引起的代偿期慢性肝病^[26,27],或慢性丙型肝炎引起的代偿期肝硬化的病人^[28],若合并腹水、门静脉高压或肝性脑病,生存率明显降低。例如,7 个中心对慢性丙型肝炎肝硬化病人病程联合研究表明,5 年肝功失代偿发生率 18%,10 年发生率为 29%,无肝功能失代偿病人 5 年生存率是 91%,而肝功能失代偿病人 5 年生存率是 50%^[28]。合并腹水后肝功能失代偿病人预后不好,部分与自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征有关,后两者均降低生存率。巴塞罗那大学报道,合并自发性细菌性腹膜炎病人 1 年生存率为 38%,而无自发性细菌性腹膜炎的病人生存率为 66%^[29]。肝肾综合征是一个更危险的并发症,有报道合并肝肾综合征病人的中位生存期仅 1.7 周^[30]。

肝硬化门静脉高压病人最危险的并发症是内脏出血,无论治疗如何,预后均很差。可防止内脏出血反复发作的手段包括内镜套扎或硬化治疗、 β -受体阻滞剂(如普萘洛尔、纳多洛尔)、经颈静脉门腔静脉分流术(TIPSS)和外科分流术^[31]。所有的治疗方法均可降低再出血率,部分改善生存率,然而疗效最确切的手段是肝移植。

总之,肝功能 Child-Pugh A 级的肝硬化病人在较长一段时间内可保持稳定,但一旦出现肝功能失代偿,预后较差。因此,肝移植标准应是临床肝硬

化失代偿,尤其是合并腹水、内脏出血或肝脏合成功能的生化指标恶化达到 Child-Pugh B 级和 C 级。表 2-3 列出根据肝硬化病程制定的非疾病特异性肝移植最低标准。

表 2-3 非疾病特异性移植最低标准

需要立即肝移植
估计 1 年生存率 $\leq 90\%$
Child-Pugh 值 ≥ 7 (B 级或 C 级)
不论 Child-Pugh 分级,合并门静脉高压出血或自发性细菌性腹膜炎

三、肝移植的临床和生化适应证

慢性进展性肝病和暴发性肝功能衰竭病人通常生活质量下降、生化指标异常、合成功能不良。认识实验检查的判定标准和肝病并发症的特征对于考虑移植是十分有用的^[5-12]。

(一) 慢性肝功能衰竭

肝移植最常见的适应证是终末期肝硬化,占大多数移植中心的 80% 以上 (表 2-4)^[4]。最主要问题是确定肝移植的潜在受者,这些病人的生存期可能不超过 1~2 年,但尚未合并增加移植危险性的并发症。由于通常受者需要等待 12~36 个月,这促使移植医生将那些达到最低标准的病人列入等待名单。

表 2-4 美国成人肝移植受者

原发病	n	%
慢性丙型肝炎	5,155	20.7
酒精性肝病	4,285	17.1
酒精性肝病合并慢性丙型肝炎	1,106	4.4
慢性乙型肝炎	1,368	5.5
隐源性肝硬化	2,719	10.9
原发性胆汁性肝硬化	2,317	9.3
原发性硬化性胆管炎	2,178	8.7
自身免疫性肝炎	1,194	4.8
急性肝功能衰竭	1,555	6.2
肝脏恶性肿瘤	951	3.8
肝脏转移癌	923	3.7
其他	1,050	4.2
不明原因	126	0.5

注:UNOS 1987~1998 年资料;n=24,900。

表 2-5 慢性肝病肝移植的生化 and 临床标准

I 胆汁淤积性肝病
1 胆红素 $> 10\text{mg/dl}$
2 难治性瘙痒
3 进展性骨病
4 细菌性胆管炎反复发作
II 肝细胞性肝病
1 血清白蛋白 $< 3.0\text{g/dl}$
2 凝血酶原时间超过正常对照 3s
III 胆汁淤积性肝病和肝细胞性肝病
1 反复发作的或严重的肝性脑病
2 顽固性腹水
3 自发性细菌性腹膜炎
4 门静脉高压出血反复发作
5 严重的慢性乏力和虚弱
6 进展性营养不良
7 肝肾综合征
8 小肝细胞癌

表 2-5 列出慢性肝病考虑肝移植的主要表现^[5,6]。原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎等胆汁淤积性肝病与慢性病毒性肝炎、酒精性肝病等慢性肝细胞性肝病的生化标准不同。例如,胆汁性淤积性肝病病人血清胆红素 $> 10\text{mg/dl}$ 应考虑肝移植。而对于肝细胞性肝病,标准则不同,血清白蛋白 $< 3\text{g/dl}$ 或凝血酶原时间延长 3s 以上就可考虑行肝移植。暂时性和可逆性白蛋白降低与胃肠出血或自发性细菌性腹膜炎有关,但持续低于 3g/dl 应考虑肝移植。这些生化指标应和通常同时出现的临床并发症综合考虑。然而也有病人出现进展期肝硬化或明显的肝脏合成功能损害而缺乏临床肝功能失代偿表现,单纯的生化指标也可作为列入等待移植者名单的标准。大多数这类病人在短期内会合并临床并发症。

胆汁淤积性肝病特殊的肝移植适应证包括难治性瘙痒、进行性骨病或原发性硬化性胆管炎病人反复出现细菌性胆管炎 (表 2-5)。肝性脑病是终末期肝细胞性肝病常见的临床问题,同时它也影响胆汁淤积性肝病病人。在这两种疾病中,以下并发症如:顽固性腹水、自发性细菌性腹膜炎、反复发作的内脏出血、严重的慢性乏力和虚弱、进行性营养不良、早期肝肾综合征和发现小的意外肝细胞癌都是考虑行肝移植的原因。

许多研究致力于确定术前可预测术后疗效的因素,已经确认了病人的一些特征是决定移植和选择

受者的因素。肝功能 Child-Pugh 分级为肝硬化门-体分流术病人提供了可靠的外科危险因素分析^[32,33]。对 200 例肝移植受者回顾性分析证明, 肝功能 Child-Pugh C 级病人死亡率高^[34]。同一研究证明术前 ICU 病人和术前肾功能不全病人术后死亡率高。以往的研究证明术前血肌酐水平升高的肾功能衰竭与术后脓毒症和死亡有关^[35,36]。Shaw 等人报告术后 6 个月生存率和术中失血、术前昏迷程度、营养不良程度、血清胆红素水平和凝血酶原时间密切相关^[37]。最理想的是, 病人应在出现提示预后不良的生化 and 临床因素前考虑接受移植。最后, 在选择受者和手术时机时, 应考虑一些量化动态肝功能实验, 如利多卡因生成 MEGX (单乙基氨基酸二甲苯胺) 和吲哚肌绿半衰期实验, 这些实验在评价肝硬化短期预后方面较 Child-Pugh 分级更有优势^[38]。

以下将讨论考虑肝移植的几个临床特殊指征和肝硬化并发症。

(二) 肝性脑病

早期亚临床肝性脑病通常不易被察觉, 表现为对周围环境认知力下降、睡眠障碍、忧郁、感情脆弱、昏昏欲睡、情感错乱等^[39,40]。查体显示扑翼样震颤, 实验性治疗和血氨水平升高可确诊, 但后者结果常不可靠, 在治疗中随访其结果更有意义。肝性脑病可能是自发的, 但更常见的是有医源性诱因。最常见的原因是自发性细菌性腹膜炎、胃肠出血、氮质血症、镇静药物、便秘或摄入过多蛋白质。肝性脑病的病理机制仍不清楚, 肝代谢异常引起氨中毒、门静脉分流、周围血中氨基酸比例变化 (芳香氨基酸上升/支链氨基酸下降), 循环中内源性苯二氮草受体-配体等因素都有关^[41]。

单纯的中度肝性脑病并不是移植适应证, 且果糖、新霉素和中度限制蛋白摄入治疗效果良好^[41]。新发病的肝性脑病应寻找诱因。另一方面, 复发或中重度肝性脑病应考虑做移植, 既可逆转脑病又可改善运动神经原障碍^[42]。

(三) 顽固性腹水

腹水本身不是肝移植的适应证, 但若需要利尿药的剂量增加或需大量放腹水治疗, 则应考虑肝移植。新出现的腹水可用诊断性腹穿以排除感染和恶性肿瘤, 即使在凝血机制不良的情况下腹穿也是安

全的^[43]。门静脉高压病人合并无其他并发症的腹水, 血清-腹水白蛋白浓度差应大于 1.1g/dl, 中性粒细胞计数 <250/ml, 细菌培养和细胞学检查均阴性^[44]。控制腹水的最初治疗包括限制钠盐摄入及应用利尿剂螺内酯 (剂量 75 ~ 150mg/d), 如效果不佳可加用速尿 (40mg/d)^[45]。螺内酯的剂量可逐渐增至 300 ~ 400mg/d, 速尿的剂量可增至 80 ~ 160mg/d, 但同时应注意低钠血症、低钾血症和氮质血症等副作用。对利尿剂不耐受的病人可反复大量放腹水 (4 ~ 6L)。为防止放腹水引起的肾脏损伤或电解质失衡, 应同时静脉滴注白蛋白 25 ~ 50g^[46,47]。

腹膜静脉分流虽可有效控制进行性腹水, 并可改善肾功能, 但死亡率和并发症发生率很高, 治疗效果较放腹水无明显优势^[48,49]。除可能合并感染、DIC、凝血和充血性心力衰竭等并发症外, 由于分流管常被纤维素包裹, 难以分离, 将增加手术难度^[49]。需用利尿剂和反复放腹水治疗的顽固性腹水, 应考虑做经颈静脉肝内门体分流 (TIPS), 可有效治疗进行性腹水^[50,51]。联合应用 TIPS 和中等剂量利尿剂, 通过降低门静脉压、改善肾脏排泄, 可良好控制腹水; 然而, 致死性的肝功能衰竭和肝性脑病是其潜在的并发症。

(四) 自发性细菌性腹膜炎

进展期肝硬化病人在住院期间自发性细菌性腹膜炎的发病率为 10% ~ 15%^[52]。自发性细菌性腹膜炎有复发趋势, 其死亡率是 50%, 因此单发自发性细菌性腹膜炎即可考虑肝移植。腹水中中性粒细胞计数 >250/ml, 且排除继发感染即可诊断自发性细菌性腹膜炎。腹水培养结果 60% ~ 80% 为 G⁻ 厌氧菌, 35% ~ 40% 为 G⁺ 球菌。其病理机制包括腹水种植、细菌和噬菌素调理素活性降低等。

自发性细菌性腹膜炎通常没有典型的发热、腹痛和肌紧张等症状, 血白细胞也可能并不升高^[53]。1/3 病例为单细菌非中性粒细胞增多型细菌性腹膜炎, 特点为腹水培养阳性而中性粒细胞计数 <250/ml^[53]。一旦怀疑自发性细菌性腹膜炎, 应立即应用三代头孢如头孢噻肟^[54]。以往的氨苄西林和庆大霉素方案, 因氨苄西林毒性和疗效不佳, 已不再应用。若发现自发性细菌性腹膜炎, 大多数移植中心将移植延至应用抗生素 48h 后或 5d 后。为研究自发性细菌性腹膜炎对抗生素的反应, 进行系列腹

穿研究证明,应用一次头孢噻肟 6h 后 86% 病人腹水培养呈阴性,48h 后 95% 病人菌培养结果阴性^[55]。而且应用头孢噻肟 5d (2g iv. Q8h) 病死率、菌培养和感染复发等结果与应用 10d 的结果基本一致^[56]。一旦出现过自发性细菌性腹膜炎,肝移植的术后效果不佳^[57]。联合应用利尿剂和预防性抗生素,如诺氟沙星或新诺明联合应用,可预防自发性细菌性腹膜炎复发^[58-60]。

(五) 门静脉高压出血

病情稳定的肝硬化病人只要发生一次内脏出血,就符合肝移植的最低标准^[19]。这一量化指标是根据已发表的论文结果得出的,门静脉出血病人无论采取何种治疗手段,长期预后均较差,很少有存活超过 5 年的病人^[61-64]。回顾性研究表明,肝硬化病人静脉曲张发生率是 35% ~ 80%,而静脉曲张病人出血率是 35% ~ 50%^[61,62]。

门静脉高压出血预后差,应对急性出血进行紧急处理,对出血间期病人也应积极治疗,包括预防再出血。许多新药物、放射线或外科治疗不仅可降低门静脉高压出血的死亡率,而且可预防出血。

对怀疑出血的病人即使出血自行停止,仍需住院治疗,并立即行内镜检查。大量出血或合并肝性脑病的病人应下三腔两囊管,支持气道,防止误吸。如果内脏出血诊断明确,在内镜检查前可应用血管活性药物(奥曲肽或血管加压素)。急性出血时药物治疗可减少门静脉血流、降低门静脉压力,从而减少复苏后再出血,为内镜检查创造良好的视野。前瞻性随机性研究证明,内镜硬化治疗可有效控制急性出血,其有效率在 70% ~ 90% 之间^[62-64]。内镜套扎治疗较硬化治疗效果良好,并发症少,再出血率低,减少彻底治疗曲张的次数^[65,66]。对活动性胃肠出血的病例,硬化治疗早期再出血率高,效果不确切^[67]。

移植术前的硬化治疗加上术后的激素治疗会增加食管穿孔的危险^[9,68,69]。有报道经硬化治疗 172 例肝硬化病人,其并发症发生率极高(狭窄 56%,食管溃疡出血 10.5%,穿孔 2.9%),若欲行急诊肝移植,气囊压迫疗效较好^[69]。出现控制出血的新方法如 TIPS 后,气囊压迫已经很少应用了。然而,为一般方法不能控制的门静脉出血病人行急诊肝移植时,这种方法还是行之有效的^[70]。大多数研究证明,肝功能 Child-Pugh C 级的病人术前通过常

规方法控制内脏出血后行择期移植,效果较好^[71]。既往食管静脉曲张出血对移植生存率无不良影响^[72]。

其他控制内脏活动性出血的措施有气囊压迫、血管收缩剂、TIPS 和急诊门-体分流或贲门周围血管离断术等^[63,64,73]。气囊压迫通常不作为急性出血首选治疗方法,但对渗血病人有效;内镜治疗前放置气囊可控制出血,稳定病情。研究最多的治疗活动性内脏出血的药物包括血管加压素及其长效类似物 terlipressin (glypressin) 和生长抑素及其长效类似物奥曲肽。血管加压素和 terlipressin 可使内脏动脉收缩,减少门静脉血流和压力。血管加压素的用量通常为 0.4U/min 或更少,控制出血有效率在 50% ~ 70% 之间^[62,63]。血管加压素有一定副作用,如 25% 病人合并较严重心脏并发症,其中 5% 是致命的。联合应用硝酸甘油和血管加压素是药物治疗的一大进步,疗效确切^[74]。硝酸甘油使门静脉血流进一步减少,有效率可达 85%,并可减轻血管加压素的全身血管收缩的副作用^[62-64]。硝酸甘油通常是静脉滴注(40μg/min,逐渐加量到 100 ~ 400μg/min),也可用舌下含服或贴剂。

血管加压素现已经被生长抑素(半衰期 1 ~ 2min)或其长效类似物奥曲肽(半衰期 1 ~ 2h)所代替,控制门静脉高压出血。奥曲肽对内脏的血流动力学影响十分明显,可减少门静脉血流、降低门静脉压力。与血管加压素相比,生长抑素和奥曲肽对全身血流动力学影响较小。一组对照研究显示,奥曲肽控制出血效果优于安慰剂、血管加压素或 terlipressin 及气囊压迫,与硬化疗法效果相同^[62-64,75]。奥曲肽的用法是 50μg 一次静脉推注,此后用量 50μg/h 静脉滴注。

TIPS 是控制急性出血的一大进步^[76,77],其手术成功率和控制出血的有效率在 90% ~ 95% 之间。TIPS 的并发症(20%)和早期死亡率(5%)控制在可接受的范围内,可将门静脉的压力下降到可能再出血的压力以下。再出血的常见原因是分流狭窄或堵塞。TIPS 术后合并肝性脑病的发生率为 30% ~ 40%,但仅 5% 病人病情较严重。增加肝性脑病的危险因素包括高龄、肝功能 Child-Pugh C 级、向肝血流未减少或离肝血流增加、分流管径过大等。

TIPS 是肝移植理想的过渡桥梁。TIPS 主要用于治疗内镜套扎、硬化疗法无效的病人,可使病人免于行外科分流术,避免增加移植手术难度。与控制出血

后慢性硬化疗法相比, TIPS 更为有效, 它可预防肝功能 Child A 级或 B 级的有大量出血史的病人在 1~2 年内发生再出血, 但肝性脑病发生率会有所增加^[78-80]。对于肝功能 Child C 级, 尤其是大量出血的病人, TIPS 不宜作为首选治疗方法。但在内镜治疗无效或发生再出血情况下可应用, 若想使 TIPS 长期发挥作用, 必须尽量减少分流狭窄或堵塞。

消化道出血其他方法治疗无效时可考虑行急诊外科分流术, 但手术死亡率较高, 并给存活病人日后的肝移植手术增加难度^[81]。对必须做手术的病人宜选择脾肾分流或肠腔分流术, 这两种术式均可避免肝门部炎症, 不影响以后的肝移植^[82]。经颈静脉分流可保留门静脉结构, 应用广泛^[83]。

除内镜套扎或硬化疗法、TIPS 和手术分流外, 非选择性 β -受体阻滞剂 (普萘洛尔、纳多洛尔) 亦能防止再出血^[62-64]。对照研究表明, 与非治疗组相比, β -受体阻滞剂显著降低了再出血率 (45%/66%), 但生存率无差异^[62-64]。其他几个研究证明慢性硬化疗法可降低门静脉高压病人再出血率。然而, 其对病人长期生存的作用尚不清楚^[84]。对已经出现出血的病人, 硬化疗法和普萘洛尔联合应用效果较好^[85]。普萘洛尔对门静脉高压胃病引起的反复出血效果良好^[86]。为降低 25% 静息心率, 普萘洛尔或纳多洛尔可以滴定法逐渐增加用量。应用 β -受体阻滞剂的禁忌证有周围血管疾病、慢性阻塞性肺病、糖尿病和心脏传导阻滞等。硝酸异山梨醇酯和 β -受体阻滞剂联合应用防止再出血较单一用药效果显著。硝酸异山梨醇酯首次剂量是 10mg/d, 如无低血压或严重头疼可增加至 20mg, 每日 2 次。

治疗门静脉高压的另一个新进展是应用 β -受体阻滞剂、硝酸酯或二者联合应用, 可防止内脏出血发作。Meta 分析表明 β -受体阻滞剂防止再出血是安全有效的 (治疗组再出血率 16%, 非治疗组再出血率是 27%); β -受体阻滞剂可降低与出血或再出血相关的死亡率^[87, 88]。 β -受体阻滞剂对中、重度静脉曲张和门静脉压力超过 12mmHg 病人更有效, 等待移植的病人如合并上述情况应考虑应用^[89]。硝酸异山梨醇酯和 β -受体阻滞剂联合应用对预防内脏出血较单一应用 β -受体阻滞剂更有效。不能耐受 β -受体阻滞剂的病人可单独应用硝酸异山梨醇酯。遗憾的是, 硬化疗法预防静脉曲张出血会增加死亡率, 且无明显作用^[90]。

总之, 内镜套扎或硬化疗法可有效控制急性内脏出血。内镜套扎或硬化疗法后, 为预防再出血, 在静脉曲张消失前, 应长期应用 β -受体阻滞剂, 或与硝酸异山梨醇酯联合应用。若上述治疗无效, 或发生再出血应行 TIPS 治疗, 必要时可行门体分流术, 并考虑移植。最后, 静脉中、重度曲张而无出血史的病人可联合应用 β -受体阻滞剂和硝酸异山梨醇酯, 预防出血。

(六) 严重的慢性乏力和虚弱

严重的乏力可能是慢性进展期肝硬化的首发症状。其症状十分严重以至于影响病人的正常工作和日常生活。当乏力和肝硬化其他表现不相符时, 应注意是否合并抑郁、甲状腺功能低下等情况。当乏力, 尤其是合并肝脏合成功能严重损害时, 可考虑肝移植。

(七) 进行性营养不良

进展期慢性肝病病人常伴有不同程度的营养不良, 但通常易被忽视^[91]。详细询问病史, 可确定是否存在伴肌力和肌张力下降的肌肉废用; 当存在肌肉废用时, 应考虑肝移植。人们很早就认识到营养不良是外科术后的危险因素, 1964 年, Child 和 Turcotte 首先强调了营养不良对肝硬化病人预后的影响^[32]。但时至今日, 也很难准确判断其对移植生存率的影响^[92, 93]。对进展期肝病病人来说, 营养不良是可逆的, 因此应采取措施改善病人的营养状态。在移植前, 尤其是对那些无肝性脑病病史的病人, 不应严格限制摄入蛋白质, 少食多餐, 低脂饮食有利于改善营养状态。

(八) 肝肾综合征

肝肾综合征, 或功能性肾功能衰竭的特征是肝硬化合并腹水病人出现氮质血症、少尿 (500ml/d), 伴有尿钠降低 ($<10\text{mmol/L}$)^[94], 但尿沉渣正常, 肾脏无明显结构异常。肝硬化腹水病人合并肝肾综合征发生率, 1 年为 18%, 5 年为 59%; 尿钠降低、血浆肾素活性增高、肝脏体积缩小是肝肾综合征发生的危险因素^[94]。病理机制与门静脉高压隔离内脏-周围血液循环而导致有效血容量减少、肾血管控制系统改变等因素有关。这些均导致肾血流减少, 肾小球滤过率降低。

肝肾综合征是慢性肝病病人肾功能不全的最常见

病因,通常在住院治疗其他并发症时出现。过量利尿剂或果糖导致腹泻、自发性细菌性腹膜炎、应用非甾体类消炎药是肝肾综合征的诱因。鉴别诊断包括急性肾小管坏死(一些报道认为较肝肾综合征更常见)、氨基糖甙类肾中毒和慢性肾脏疾病^[95,96]。对肝肾综合征,应及早发现,并注意防治诱因。

肝肾综合征常在肝硬化晚期发生,因此病人常在合并该综合征前就同意接受肝移植,合并肝肾综合征时应住院治疗,并提前移植。如果病人在发病前,未考虑肝移植,应立即进行术前评估。支持疗法如透析或连续动-静脉血液滤过是有效的辅助手段^[97,98]。但惟一有效的方法仍是肝移植。最近大量研究证实,肝移植可逆转肝肾综合征^[99-101]。

(九) 小肝癌

各种慢性肝病,尤其是慢性丙型肝炎、慢性乙型肝炎和色素沉着症都是发生肝细胞癌的重要危险因素^[102,103]。这些病人可能在肝移植病肝取病理时,或在移植前常规影像学检查时发现肝癌病灶。这些病灶直径通常 $<3\sim5\text{cm}$,被称为“意外癌”。意外癌病人与有症状的大肝癌病人不同,预后良好,而后的长期生存率仅为20%~30%^[104-106]。术前影像学检查发现肝癌,是否能够及时手术,能否取得与真正的意外的癌同样良好的效果还没有定论。

(十) 急性肝功能衰竭(暴发性肝功能衰竭)

肝移植使严重的急性肝功能衰竭治疗效果有了明显的改善。在过去的10年中,暴发性肝功能衰竭肝移植病人生存率有所提高^[107,108]。导致这一结果的原因除手术技术完善和药物效果的提高外,还包括建立了国家供器官网络保证能够快速寻找供者、重症病人治疗方面的进展,能够预测如感染、出血、脑水肿等并发症并积极处理。

对于严重的急性肝功能衰竭(即无肝病病史,出现肝脏合成功能迅速下降情况)有多种定义。有人认为暴发性肝功能衰竭是指从发病到肝功能衰竭合并肝性脑病时间小于8周^[109]。另有学者认为应定义为从出现黄疸到合并肝性脑病时间小于2周,而亚暴发性肝功能衰竭(迟发性肝功能衰竭)指出现脑病时间在2周到3个月之间^[110]。后一种分型潜在的优势是可根据分型判

断不同并发症,如暴发性肝功能衰竭合并症是脑水肿,而亚暴发性肝功能衰竭的并发症是门静脉高压。

对于可能死亡的肝功能衰竭病人进行肝移植评估是十分具有挑战性的,可通过一定的生化指标和临床特点进行预测是否可行肝移植。最常用的方法是伦敦 King 医院和巴黎 Villejuif 医院制定的方法(表2-6)^[111,112]。医生的主要责任是根据上述标准判定需要接受移植的病人,进行支持治疗,并迅速进行术前评估和寻找供者。传统认为肝昏迷程度是估计预后的最好指标^[113]。最近伦敦 King 医院的研究者根据500例病人经验,提出病人预后不良而需做肝移植的标准^[111]。对乙酰氨基酚过量引起的肝功能衰竭与病毒或药物诱发的肝功能衰竭肝移植标准不同。这些标准中不包括肝性脑病。同一个研究组以往研究也表明肝功能衰竭的诱因对预计病人预后很重要,甲型肝炎引发的肝功能衰竭生存率高达67%,对乙酰氨基酚引发的肝功能衰竭生存率为53%,乙型肝炎肝功能衰竭生存率是39%,但丙型肝炎、氟烷肝炎和特异体质药物反应引发的肝功能衰竭生存率相当低^[114]。Villejuif 标准是建立在V因子水平上的^[112]。年龄小于30岁的病人V因子 $<20\%$,或年龄大于30岁的病人V因子 $<30\%$,若出现肝性脑病则是肝移植的适应证^[112]。应用这些标准每天对病人进行评估,可使病人在合并4级

表2-6 暴发性肝功能衰竭病人肝移植标准

伦敦 King 医院标准¹⁾

- I 对乙酰氨基酚中毒病人
 - 1 $\text{pH} < 7.3$, 或
 - 2 凝血酶原时间 >6.5 (INR) 和血肌酐 $>3.4\text{mg/dl}$
- II 其他病人
 - 1 凝血酶原时间 >6.5 (INR), 或
 - 2 以下任何三种情况
 - 1) 年龄 <10 岁或 >40 岁
 - 2) 病因: 丙型肝炎、氟烷肝炎、特异体质药物反应
 - 3) 出现脑病前黄疸时间 $>7\text{d}$
 - 4) 凝血酶原时间 >3.5 (INR)
 - 5) 血清胆红素 $>17.6\text{mg/dl}$

巴黎 Paul-Brousse 医院 Villejuif 标准²⁾

肝性脑病合并

- I 30岁以下病人V因子 $<20\%$
- II 30岁以上病人V因子 $<30\%$

注: INR, 国际标准化比值。

脑病、发生脑水肿前就能决定是否需要肝移植。这些标准对决定肝移植有极大的帮助。

引起肝功能衰竭的不常见原因包括 *Amanita phalloides* 蘑菇中毒^[115,116]、Wilson 病^[117-120] 和急性妊娠脂肪肝^[121]，这些原因引起的肝功能衰竭行肝移植疗效好。蘑菇中毒常在一小部分病人中发生，与对乙酰氨基酚中毒的病程相似，有明显的凝血机制障碍，但肝性脑病程度较轻^[115,116]。年轻病人发生难以解释的肝功能衰竭时应考虑 Wilson 病。转氨酶和碱性磷酸酶水平较低，而血清铜升高并伴有溶血性贫血可提示该病^[117,119,120]。确诊的指标包括血浆铜蓝蛋白降低、Kayser-Fleischer 环、24h 尿排铜量增加，后者是最可靠的指标。

为预防性治疗和防止暴发性肝功能衰竭病人发生出血、感染、脑水肿、肾功能衰竭和呼吸等并发症，对病人行有创性检查是十分必要的^[107,108]。一旦出现上述并发症，就不宜行移植，即使移植，术后并发症发生率和死亡率均很高。对急性肝功能衰竭病人进行术前可行性评估强调，有 34% 符合标准的病人由于合并了感染等肝功能衰竭并发症，不能接受移植，或在等到供肝前死亡^[122]。对于 3 级或 4 级脑病的病人，在术前、术中、术后短期内行硬膜外穿刺监测颅内和大脑灌注压是一种十分有价值的临床评估手段^[123,124]。许多病人颅内压升高并无症状，监测压力可提示应用甘露醇防止脑损伤。暴发性肝功能衰竭行肝移植特殊的禁忌证包括不可控制的脓毒症、脑干损伤和顽固性低血压。

暴发性肝功能衰竭其他的治疗方法包括带有滤过装置的辅助肝功能支持系统、肝细胞移植、异位辅助肝移植，对于小儿可行劈离式或活体部分肝移植^[107,108]。肝脏支持装置虽然是实验性的，但理论上可为病人提供肝移植机会，也可作为治疗手段^[125]。异位辅助肝移植由于存在技术上的问题，目前还不能广泛应用于临床^[107]。亲属活体肝移植是治疗小儿或小的成年人暴发性肝功能衰竭的重要治疗手段^[126]。

四、肝移植禁忌证

随着肝移植经验的增加，移植禁忌证也不断减少。禁忌证是由各移植中心同意的，但也不是一成不变的（表 2-7）。目前所列的绝对禁忌证即使行

肝移植，效果也极差。更多是根据临床标准判定禁忌证的，而不是根据发表的论文。

表 2-7 肝移植禁忌证

人类免疫缺陷病毒（HIV）血清学阳性
肝外恶性肿瘤
肝门部胆管癌
活动性未治疗的脓毒症
进展性心肺疾病
活动性酒精成瘾或药物滥用
解剖异常无法行肝移植

以下是 HIV 感染和肝移植的资料。明尼苏达大学回顾性研究表明，12 例术前 HIV 阴性的病人通过供器官或血制品感染 HIV，移植术后效果很差^[127]。平均随访 37 个月，3 例病人发展为 AIDS，12 例中 4 例术后死亡。如延长随访时间，HIV 阳性病人发展为 AIDS 的数量将会增加。好在目前对供者和血制品均进行 HIV 筛选，将通过移植感染 HIV 的可能性降到最小。明尼苏达大学回顾性研究的结果显示，10 例术前 HIV 阳性的病人接受肝移植后，9 例死亡，其中大多数死因是 AIDS^[127]。匹兹堡大学 HIV 阳性病人行肝移植的资料与此相似，AIDS 也是术后死亡的主要原因^[128,129]。根据以上资料，无论是否发展为 AIDS，HIV 阳性的病人均是肝移植的禁忌证。

一般的观点认为，存在肝外恶性疾病的病人不应行肝移植。这一原则中惟一例外是生长缓慢的神经内分泌肿瘤，如类癌或胰岛细胞瘤的无法切除的肝脏转移癌^[130,131]。回顾性研究表明，这种病人移植术后长期生存率高达 50%^[130,131]。然而由于供者短缺和生存率相对较低，在这部分病人是否应行肝移植的问题上也存在争议。最后，由于胆管细胞癌移植效果差，大多数移植中心将其列为绝对禁忌证^[104]。

一般来说，活动的未治疗的脓毒症应在术前予以控制。一个突出的临床问题是对于自发性细菌性腹膜炎的病人在移植前接受多长时间治疗才可安全接受移植。由于细菌感染较易治愈，大多数移植中心的标准是治疗 2~5d 后^[54,56]，如果有供者便可行移植手术。

相关科室医生和移植组医生一致认为，患有进行性心脏或肺疾病的病人不宜行肝移植。在评估病人心功能状态时，由于肝硬化合并体循环血管张力

降低和后负荷降低,可能会对术前预测术后功能状态造成困难^[132]。合并进行慢性阻塞性肺疾病或肺纤维化的病人不能接受肝移植,但由哮喘、肝硬化腹水或肌无力引起的呼吸损害可考虑行肝移植^[9]。

在以后的章节中会讨论关于酒精成瘾或其他药物滥用者的肝移植问题。目前几乎所有的移植中心都认为活动性的酒精成瘾或药物滥用是肝移植的绝对禁忌证。

最后,有些解剖异常如整个门静脉系统栓塞,尽管近来报道了许多关于门静脉重建的新方法,也不宜行肝移植^[133]。以往认为单独门静脉栓塞也是禁忌证,但目前应用门静脉取栓和外科重建术使这一问题得以解决^[134,135]。

五、增加肝移植危险因素

凡是对肝移植产生负面影响的因素都是肝移植相对禁忌证。在各移植中心有所不同。

(一) 高龄

高龄本身并不是移植的禁忌证。实际上在许多移植中心,超过60岁的移植病人逐渐增多且效果良好^[136-144]。在开展肝移植的最初20年里,年龄严格限制在45~55岁。UNOS公布的资料显示1987~1998年,50~59岁肝移植生存率明显下降(死亡相对危险系数为1.5倍),超过60岁病人生存率则更低(死亡相对危险系数为2.1倍)(表2-8)^[4]。与UNOS资料不同,在各移植中心老年病人术后生存率与年轻病人相比无明显差异(表2-9)^[136-144],且超过2/3的老年病人术后恢复良好^[138]。但Nebraska大学的资料显示,老年病人的

表 2-8 不同年龄肝移植病人生存率

年龄(岁)	n	生存率(%)		
		1年	4年	7年
16~29	1,923	86	80	75
30~39	3,491	88	80	74
40~49	7,866	87	79	73
50~59 ¹⁾	7,395	84	74	65
60+ ²⁾	4,225	80	67	56

注:UNOS资料1987-1988;n=24,900例。1)死亡相对危险系数=1.5($P<0.001$);2)死亡相对危险系数=2.1($P<0.001$)。

肝病严重程度对术后生存率的影响较年轻人更大^[145]。研究者强调,术前列为高危的老年病人术后效果要比预想的差,非高危的老年病人术后生存率为95%,而高危老年病人仅为29%。

总之,及时接受肝移植的老年病人,其术后效果同年轻人一样良好。一些移植中心的超过65岁的老年病人,或在肝脏疾病终末期接受移植的老年病人疗效较差。

有证据表明,老年人免疫功能减退,导致恶性肿瘤发病率高,免疫反应差等^[146,147]。免疫系统衰老现象使排斥反应率降低,进而改善肝移植效果。这种假设仅在理论上成立^[137]。更重要的是,对于老年病人确可减少免疫抑制剂的剂量。

老年病人术前评估与年轻人基本相似,但老年人合并亚临床的心肺疾病和恶性肿瘤的危险性高,应给予相应的筛选检查。老年女性病人骨质疏松危险性高,术前应合理应用激素替代治疗。

(二) 肾功能衰竭

考虑做肝移植的病人可能合并不同程度和类型的肾功不全,肝肾综合征就是其中之一^[95,96]。因对肝肾综合征、可逆的急性肾功能衰竭和慢性肾功能衰竭的鉴别是十分重要的。暂时性的肾功损伤可能与合并自发性细菌性腹膜炎、胃肠出血或过量利尿剂有关,除非发展为肝肾综合征,一般问题不大。肾活检、影像学检查、病史对鉴别慢性肾功不全很有帮助。

原发肾病引起的慢性肾功能衰竭并不是肝移植的禁忌证,但需要考虑肝肾联合移植^[148]。判定中等程度肾功能衰竭病人其肾功是否可逆、是否需行肝肾联合移植是十分困难的^[148]。通常,肾小球滤过率持续下降则需肝肾移植,且效果良好。一组7例肝肾联合移植病人研究表明,6例移植物功能良好^[148],且肝脏排斥反应率为37.5%,而单纯肝移植组发生率为59.3%。显然,术前由肾脏移植病理学家对肾功不全的病人进行评估是十分重要的。

(三) 肝脏手术史

既往腹部手术史是肝移植医生必须考虑的问题之一。虽然门静脉广泛粘连可能增加手术出血量和延长手术时间,但通常能够克服^[149,150]。一些手术,如为解决顽固性静脉曲张行门-体分流术或为原发性硬化性胆管炎病人行胆道手术均会给手术带