

WILEY

James Neuberger / James Ferguson / Philip N. Newsome

LIVER TRANSPLANTATION
CLINICAL ASSESSMENT AND MANAGEMENT

肝脏移植 临床评估与管理

詹姆斯·纽伯格
主 编 [英] 詹姆斯·弗格森
菲利普·N. 纽瑟姆

主 译 朱志军 孙丽莹



天津出版传媒集团

◆ 天津科技翻译出版有限公司

Liver Transplantation
Clinical Assessment and Management

肝脏移植 临床评估与管理

詹姆斯·纽伯格

主 编 [英] 詹姆斯·弗格森

菲利普·N.纽瑟姆

主 译 朱志军 孙丽莹

天津出版传媒集团

 天津科技翻译出版有限公司

著作权合同登记号:图字:02-2015-78

图书在版编目(CIP)数据

肝脏移植:临床评估与管理/(英)詹姆斯·纽伯格(James Neuberger), (英)詹姆斯·弗格森(James Ferguson), (英)菲利普·N. 纽瑟姆(Philip N. Newsome)主编;朱志军,孙丽莹主译. —天津:天津科技翻译出版有限公司, 2018.9

书名原文:Liver Transplantation: Clinical Assessment and Management

ISBN 978-7-5433-3820-3

I. ①肝… II. ①詹… ②詹… ③菲… ④朱… ⑤孙…
III. ①肝-移植术(医学) IV. ①R657.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第072591号

Title: Liver Transplantation: Clinical Assessment and Management
by James Neuberger, James Ferguson, Philip N. Newsome

ISBN: 9781118277386

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Co., Ltd. and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司。

授权单位: John Wiley & Sons Limited.

出版: 天津科技翻译出版有限公司

出版人: 刘庆

地址: 天津市南开区白堤路244号

邮政编码: 300192

电话: (022) 87894896

传真: (022) 87895650

网址: www.tsttpc.com

印刷: 山东鸿君杰文化发展有限公司

发行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16开本 16印张 450千字

2018年9月第1版 2018年9月第1次印刷

定价: 128.00元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

译校者名单

主 译 朱志军 孙丽莹

译校者 (按姓氏汉语拼音顺序排序)

边士淇	陈 虹	陈孝杰	傅斯亮	郭 晶
郭 伟	华 瑶	姜亦洲	蒋国平	金 鑫
寇天阔	李 俊	李晓莹	刘 洋	刘 颖
刘静怡	曲 伟	宋建宁	孙丽莹	檀玉乐
陶 鑫	田 甜	屠振华	汪 栋	王 君
王 旭	王国军	王学斌	魏 林	吴鸿伟
伍海锐	闫非易	杨 波	尹 超	曾志贵
张 微	张海明	张建蕊	周光鹏	周柳新
朱志军				

编者名单

Vincent T. Armenti MD, PhD

Principal Investigator
National Transplantation Pregnancy Registry
Gift of Life Institute
Philadelphia, PA;
Professor of Anatomy and Surgery
University of Central Florida College of
Medicine
Orlando, FL, USA

Matthew J. Armstrong MB, ChB, MRCP

Wellcome Trust Clinical Research Fellow
Liver and Hepatobiliary Unit
Queen Elizabeth Hospital;
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

Sumeet K. Asrani MD

Consultant
Baylor University Medical Center
Dallas, TX, USA

John Ayuk MD, MRCP

Consultant Endocrinologist
University Hospital Birmingham;
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Ashley Barnabas MRCP

Clinical Research Fellow
Institute of Liver Studies
King's College Hospital
London, UK

Simon Bramhall MD, FRCS

Consultant Hepatobiliary & Liver Transplant
Surgeon
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Joseph F. Buell MD, FACS

Professor of Surgery and Pediatrics
Director, Tulane Abdominal Transplant Institute
Chief, Section of Transplantation
Department of Surgery
Tulane University School of Medicine
New Orleans, LA;
Clinical Professor of Surgery
Louisiana State University
New Orleans, LA, USA

Aaron James Chan MD

Resident Physician
Department of Medicine
University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Jeremy R. Chapman FRCP

Director of Acute Interventional Medicine and
Renal Services
Centre for Transplant and Renal Research
Westmead Hospital
Westmead, NSW, Australia

Chris Corbett MB, BS, MRCP

NIHR Clinical Research Fellow
Liver and Hepatobiliary Unit
Queen Elizabeth Hospital;
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

John M. Davison MD, FRCPE, FRCOG

Emeritus Professor of Obstetric Medicine
Institute of Cellular Medicine
Faculty of Medical Sciences
Newcastle University
Newcastle upon Tyne, UK

Cataldo Doria MD, PhD, FACS

Director, Division of Transplantation
Co-Director, Liver Tumor Center
Nicoletti Professor of Transplant Surgery
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA, USA

Joanna K. Dowman MRCP, PhD

Specialist Registrar and Clinical Research
Fellow in Gastroenterology and Hepatology
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

James Ferguson MD, FRCPE

Consultant Hepatologist
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Richard B. Freeman Jr, MD

William and Bessie Allyn Professor and Chair
Department of Surgery
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Dartmouth Hitchcock Medical Center
Lebanon, NH, USA

Alexander E. Gimson FRCP

Consultant Physician and Hepatologist
Director, Division of Medicine
Liver Transplantation Unit
Cambridge University Hospitals Foundation
NHS Trust
Cambridge, UK

Thomas G. Gross MD, PhD

Professor of Pediatrics
Ohio State University College of Medicine;
Division of Pediatric Hematology Oncology
Nationwide Children's Hospital
Columbus, OH, USA

Diarmaid D. Houlihan MB, BSc, PhD

Consultant Hepatologist
The Liver Unit
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Nick D. Jones DPhil

Senior Lecturer
MRC Centre for Immune Regulation
School of Immunity and Infection Medical
School
University of Birmingham
Birmingham, UK

John R. Lake MD

Professor of Surgery and Medicine
Director, Liver Transplant Program
University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Joanna A. Leithead MBChB, MRCP

Clinical Lecturer in Hepatology
Liver and Hepatobiliary Unit
Queen Elizabeth Hospital;
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

Michael R. Lucey MD

Professor of Medicine
Chief, Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Wisconsin Hospital and Clinics
Madison, WI, USA

Michael J. Moritz MD

Chief of Transplantation Services
Lehigh Valley Health Network
Allentown, PA;
Professor of Surgery
Morsani College of Medicine
University of South Florida
Tampa, FL, USA

David J. Mutimer MB, BS, MD

Professor of Clinical Hepatology and
Honorary Consultant Hepatologist
Liver and Hepatobiliary Unit
Queen Elizabeth Hospital;
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

James Neuberger DM, FRCP

Associate Medical Director
Organ Donation and Transplantation
NHS Blood and Transplant
Bristol;
Honorary Consultant Physician
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Philip N. Newsome PhD, FRCPE

Head of Cell Therapy
Senior Lecturer in Hepatology and Consultant
Transplant Hepatologist
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
The Medical School, University of Birmingham;
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

John O'Grady MD, FRCPI

Consultant Hepatologist and
Professor of Hepatology
Institute of Liver Studies
King's College Hospital
London, UK

Gabriel C. Oniscu MD, FRCS

Consultant Transplant Surgeon
Honorary Clinical Senior Lecturer
NRS Career Research Fellow
Scottish Liver Transplant Unit
Royal Infirmary of Edinburgh;
University of Edinburgh
Edinburgh, UK

Thamara Perera FRCS

Consultant Surgeon – Multi Organ Retrieval
and Liver Transplant
The Liver Unit
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Carlo B. Ramirez MD

Associate Professor
Division of Transplant Surgery
Jefferson Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA, USA

S. Tamir Rashid PhD MRCP

Clinical Lecturer in Hepatology
Department of Medicine
University of Cambridge;
Hepatobiliary and Liver Transplantation
Department
Cambridge University Hospitals NHS
Foundation Trust
Cambridge, UK

Ian A. Rowe

MRC Clinical Research Training Fellow
Liver and Hepatobiliary Unit
Queen Elizabeth Hospital;
Centre for Liver Research and Birmingham NIHR
Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

Nathan J. Shores MD

Director Transplant Hepatology
Tulane Transplant Institute Clinic
Tulane University School of Medicine
New Orleans, LA, USA

Ken Simpson MD, PhD

Senior Lecturer, University of Edinburgh;
Scottish Liver Transplantation Unit
Royal Infirmary of Edinburgh
Edinburgh, UK

**Amanda Smith BPharm(Hons),
MRPharmS, DipClinPharm**

Lead Pharmacist
Liver and Solid Organ Transplantation
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Jayant A. Talwalkar MD, MPH

Professor of Medicine
Division of Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

**Palak J. Trivedi BSc(Hons), MB, BS,
MRCP**

SPR in Hepatology, Gastroenterology and
Internal Medicine
Clinical Research Fellow
Centre for Liver Research and Birmingham
NIHR Liver Biomedical Research Unit
Institute of Biomedical Research
University of Birmingham
Birmingham, UK

**Christopher J.E. Watson MD, BChir,
FRCS**

Professor of Transplantation and Honorary
Consultant Surgeon
Department of Surgery
Cambridge University Hospitals NHS
Foundation Trust
Addenbrooke's Hospital
Cambridge, UK

**Angela C. Webster MB, BS, MM(Clin
Epi), PhD**

Centre for Transplant and Renal Research
Westmead Hospital
Westmead, NSW;
Associate Professor
School of Public Health
University of Sydney
Sydney, NSW, Australia

中文版前言

自从 Starzl 教授在 1963 年完成了人类第一例肝脏移植之后,20 世纪 80 年代,肝脏移植技术在欧美等国家就已经发展成熟。而我国的肝脏移植则起步较晚,尽管于 70 年代即开始了肝移植的临床探索性工作,但由于诸多因素,术后效果差,患者死亡率高,直到 2000 年左右,肝脏移植才得到迅速发展,并在临床上常规应用。目前,已有 80 多家医疗机构可以开展肝脏移植,外科技术已经非常成熟,患者的术后生存率也明显改善。

译者自 1998 年开始从事临床肝脏移植工作,伴随着我国肝脏移植事业的发展与进步,我们自身也成长起来。从管理几千例患者的临床工作中,我们汲取了许多经验,同时也有许多难忘的教训。我们深深地体会到,肝移植受者手术的成功仅仅是成功的一半,若想使患者获得良好的长期生活质量,围术期及术后长期的管理至关重要!

肝脏移植除了外科手术这一关键技术之外,还涉及器官保护、移植免疫学、麻醉学、肝脏病理学、移植感染及重症监护等多个学科。目前,虽然国内的许多家医院都能够开展肝脏移植,但术后管理水平参差不齐,直接影响了肝移植受者的预后。我们在借鉴学习国际知名移植中心成熟的经验基础上,建立了多学科协作的肝移植管理模式,不断提高与完善我们的临床诊疗水平和规范,希望《肝脏移植:临床评估与管理》一书的出版能为从事肝脏移植的临床医生提供一定的帮助与指导!

李志强 孙丽莹

2018 年 3 月

序 言

人体肝脏移植在短期内取得了长足的进展。我的动物肝脏移植研究始于1958年,当时我发现这种手术在技术上是可行的。我确定了三个关键问题:在获取和植入过程之间需要进行肝脏保存,需要保持受体的血流动力学稳定性,需要防止排斥。

第一例人体肝脏移植完成于1963年,由于当时发现许多问题需要解决,因此该项目被搁置,但在1967年第一例肝脏移植成功完成后,该项目又被重新启动。该项目先后于丹佛和匹兹堡陆续开展,并迅速发展起来,尤其是在Roy Calne和Roger Williams的带领下,1968年,他们在英国剑桥成功完成肝脏移植手术。那些早期探索的日子是令人兴奋的,虽然在身体上和情感上都承受着很大的压力。移植术后,效果的改善很缓慢,但很明确。1983年,该技术趋于成熟,美国国家卫生研究院认定肝脏移植是一种有效的治疗方法。此后,世界各地出现了许多肝脏移植项目,现在肝脏移植已经成为常规治疗方案,许多受者存活20年以上,生存质量满意。

原本的高风险型和资源密集型治疗(比如:用血少于100单位被认为是一种成功,以1年存活率表示预后)已经转变为低风险、常规的和通常不输血的治疗。这些进步的取得是许多人的奉献、勤奋、热情、想象力和坚持的结果。这些人包括外科医生、内科医生、科学家、危重病学专家、微生物学家和许多对该进步做出巨大贡献的人。捐献者和受者的贡献也必须得到承认,因为如果没有他们的支持,是不可能取得这些进展的。

然而,仍然存在许多挑战。尽管医疗技术取得了进展,但肝脏移植的需求量正在增加,而供者肝脏来源缺乏。肝脏保存仍然是一个值得关注的问题。新的灌注液和机器灌注可能会缓解某些问题。最初应用的环孢素和他克莫司,以及最近的霉酚酸酯、西罗莫司和生物制剂,均使得免疫抑制有了很大的改善,但大多数受者需要长期用药,承受其伴随的副作用,免疫耐受仍然是一个难以实现的目标。选择和分配政策正受到公众的密切关注,更恰当的说是受到监督。调控不断增加:事实上,在目前回避风险的风气下,肝脏移植能否像从前一样迅速发展,值得怀疑。

肝脏移植不断扩展,预后比以前更好。因此,不论是在转诊还是随访过程中,更多的临床医生将会因该治疗方法而感到兴奋。希望本书能为患者的成功管理提供实用的指导。

Thomas E. Starzl MD, PhD

美国匹兹堡大学医学院

前言

肝脏移植不断地发展,可以非常有效地治疗许多急性和慢性肝病患者。正在接受移植的人数不断增加,适应证得到扩展,禁忌证已经减少。成功的患者管理和合理的稀缺器官利用,需要多专业患者管理团队之间进行密切有效的合作。

本书面向移植等待者或移植受者的管理人员,旨在为他们提供实践指导。我们感谢那些致力于本书编写的作者,他们在移植前后患者的管理方面,均具有相当丰富的实践经验。我们已经要求作者清楚地描述问题和处置建议。我们希望这本书能作为综合教科书和期刊综述的补充。

我们希望您能认为这本书有用且实用。

James Neuberger

James Ferguson

Philip N. Newsome

致 谢

我们非常高兴能编辑这本书,并感谢所有参与者的贡献。如果没有 Wiley Blackwell 公司的 Oliver Walter 和 Jennifer Seward 的支持,这本书就不会完成。

目 录

第 1 部分	患者进行肝移植的时机	1
第 1 章	概论	3
第 2 章	肝移植预测模型	12
第 2 部分	移植受者的选择、评估及管理	19
第 3 章	评估待移植受者	21
第 4 章	知情同意	27
第 5 章	待受者清单的管理	32
第 6 章	特殊疾病	40
第 7 章	患者选择中的特殊问题;包括低顺应性、无效性、营养和社会问题	47
第 3 部分	急性肝衰竭	53
第 8 章	急性肝衰竭患者的评估	55
第 9 章	暴发性肝衰竭患者等待肝移植过程中的管理	60
第 4 部分	供体的捐献及分配	65
第 10 章	肝脏捐献	67
第 11 章	肝脏分配	75
第 12 章	原位肝移植术式的选择	80
第 13 章	肝脏移植手术	83
第 5 部分	肝移植受者的护理	99
第 14 章	预后与随访	101
第 15 章	肝移植时免疫系统变化;排斥和耐受	109
第 16 章	肝移植的免疫抑制治疗	124
第 17 章	肝移植受者的微生物预防	132
第 18 章	肝移植受体肝功能血液学检查异常的管理	139
第 19 章	排斥反应的治疗	151
第 20 章	肝移植术后肾功能不全的诊断及处理	165
第 21 章	移植后腹水的管理	171
第 22 章	巨细胞病毒与肝移植受者	175
第 23 章	免疫与肝移植	180

第 24 章	避孕与妊娠	184
第 25 章	常见的药物相互作用	189
第 26 章	复发性疾病管理	194
第 27 章	肝移植受者术后心血管风险的管理	200
第 28 章	肝移植骨病	206
第 29 章	肝移植术后恶性肿瘤	210
第 30 章	移植后淋巴组织增殖性疾病	216
索引		226

第 1 部分

患者进行肝移植的时机

第 1 章

概论

S.Tamir Rashid ,Alexander E.Gimson

要点

- 尽早转诊到移植中心是非常重要的。
- 转诊的标准需根据临床情况而定(急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢性肝病、肝癌)。
- 对乙酰氨基酚肝中毒的转诊时机:pH 值 < 7.4, 乳酸 > 2.5mmol/L, 肾功能受损或脑病;非对乙酰氨基酚急性或亚急性肝衰竭病例的转诊时机:诊断得到确认和(或)INR > 1.5, 肌酐 > 50mmol/L, 存在器官衰竭或脑病的证据。
- 发现肝硬化患者的肝病病变存在肝癌特征时,将患者情况提交到多学科专家会议讨论,在有能力进行肝移植和其他治疗的机构进行该会议。
- 慢性肝病患者联系移植中心的时机为患者出现初步的失代偿表现(腹水或肝性脑病),包括:存在利尿剂抵抗或不耐受的腹水,或 1 型肝肾综合征的患者;存在慢性肝性脑病或因肝性脑病复发而反复就诊的患者。
- 患者 Child-Pugh 评分 ≥ 8 , MELD 评分 ≥ 10 和 UKELD 评分 ≥ 49 时,除非存在禁忌证,否则应该将患者转诊到移植中心。
- 存在肝肺综合征和发现存在门肺高压的患者也应该考虑移植。
- 对毒品依赖和酗酒风险的评估和处置,需求助于成瘾行为的专业团队。最好由移植中心做出是否可以行肝移植的决定。

一般原则

英国、美国和欧洲关于肝移植前患者转诊的临床指南,强调了一些重要的共性原则。

- 应该明确肝移植潜在受者的疾病已经足够严重,从而确认肝移植是必要的,而且其他治疗方法已经用尽。

- 需要预判患者:①是否可在这个治疗中存活;②是否会依从用药方案和建议;③是否不会出现影响生存或生命质量的并发症。

本章将分析这些问题,同时考虑到一些临床适应证和特殊问题。

所有的指南均强调了尽早转诊到移植中心的重要性。这样可以使得移植中心有时间彻底评估患者情况,也使得潜在受者及其家庭,有机会研究他们的治疗选择,在没有压力的情况下做出决定。转诊过晚可影响预后,因为移植前的状态是移植后住院时间和患者死亡的重要相关因素。

在下列情况下需要考虑转诊到移植中心:如急性肝衰竭、慢性肝病、肝细胞癌(HCC)和多种综合征。

急性肝衰竭：对乙酰氨基酚肝中毒

对于对乙酰氨基酚导致肝中毒的病例,早期转诊到移植中心非常重要。尽早与移植中心进行病例讨论,这样患者可以及时转院,加快移植团队的诊断评估。早期进行移植的患者,伴有较低程度的肝性脑病,预后相对满意,这说明了尽早转入移植中心的重要性。较早地联系移植中心,可以在患者情况稳定时给予建议,也可以避免对不符合移植标准的患者进行不必要的转院。

具体病例考虑转诊时,一些预示不良预后因素很重要(表 1.1)。

- 在荟萃分析中,国王学院标准对死亡的预测存在很高的特异性,但敏感性差。
- 血清乳酸升高是不良预后的标志,但敏感性仍较低。
- 不良预后的晚期标志,包括肾损伤、肝性脑病、年龄增加、营养不良、严重药物过量和饮酒史。

转诊要点

对乙酰氨基酚摄入患者存在以下情况需要转诊:

- 服药后任何时间出现 pH 值<7.4。
- 液体补充稳定后,血清乳酸>2.5 mmol/L。
- 凝血酶原时间延长、肾功能受损或肝性脑病。

对存在下列情况的病例应特别注意:长期摄入药物、营养不良、使用抗惊厥药物或大量酒精(乙醇)摄入史。

急性肝衰竭：非对乙酰氨基酚病因

在临床和实验室标准(表 1.1)中,导致非对乙酰氨基酚 ALF 不良预后的项目已经被详细列出。其发展到严重肝性脑病阶段的速度,较对乙酰氨基酚导致的 ALF 慢,但也不容易进行早期预后评估。ALF 的较为少见病因,包括自身免疫性肝炎、Wilson 病、布加综合征、妊娠或淋巴瘤,这些病因导致 ALF 并伴有脑病时,

表 1.1 急性肝衰竭患者转诊和移植标准

	转诊标准	移植标准
对乙酰氨基酚	服药后任何时间出现 pH 值<7.4 液体补充稳定后,血清乳酸>2.5mmol/L 存在凝血酶原时间延长、肾功能受损或脑病的任何证据 任何级别的脑病	药物过量后,液体补充稳定后,pH 值<7.25 且>24 小时 药物过量后入院时,血清乳酸>3.5 mmol/L 且>24 小时,或者液体补充稳定后,血清乳酸>3.0mmol/L INR>6.5+肌酐>300μmol/L 或者无尿+3/4 期脑病
非对乙酰氨基酚	INR>1.5 或肌酐>150mmol/L	血清标记物阴性的肝炎、甲型肝炎、乙型肝炎、药物性肝衰竭。有如下任何 3 条因素:病因不良、年龄>40 岁、从黄疸到脑病>7 天;胆红素>300 mmol/L;INR>3.5 血清标志物阴性的肝炎、甲型肝炎、乙型肝炎、药物性肝衰竭, INR>6.5 或者 PT>100s Wilson 病、布加综合征、自身免疫性肝炎出现急性表现。同时存在凝血障碍和任何分期的脑病 INR>1.5 和任何分期的脑病