

临床肝移植

吴建卫 编著

杨甲梅

陈 汉 审校

吴孟超

第二军医大学出版社

内 容 提 要

本书全面系统地介绍了国内外肝移植工作的最新进展,对肝移植的适应证和手术时机选择、供体手术和受体手术的各种方式、术前和术后的治疗处理、免疫抑制剂的应用,以及并发症的预防和治疗都作了详细的介绍。这部书有助于广大普外科医生对肝移植工作有一个全面的了解,特别是对正在从事或有志于从事肝移植工作的临床医师有较大的参考价值 and 指导作用。

图书在版编目(CIP)数据

临床肝移植/吴建卫等编著. —上海:第二军医大学出版社,1998.2

ISBN 7-81060-002-8

I. 临… II. 吴… III. 肝-移植术(医学) IV. R 657.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 00433 号

临 床 肝 移 植

编 著: 吴建卫

责任编辑: 李春德

第二军医大学出版社出版

(上海翔殷路 800 号 邮编: 200433)

新华书店上海发行所发行

第二军医大学出版社排版 上海竟成印刷厂印刷

开本: 850×1168 1/32 印张: 5.375 字数: 138 852

1997 年 12 月第 1 版 1997 年 12 月第 1 次印刷

印数: 1~4 000

ISBN 7-81060-002-8/R·002

定价: 10.00 元

序 言

大器官移植是现代医学领域的前沿学科,肝脏移植又是其中难度最大、涉及学科最多的项目,不仅需要高水平的外科队伍,而且还需要有心血管内科、呼吸内科、消化内科、内分泌科、神经内科、儿科、麻醉科、临床药理和护理等多学科的大力协作。

自1963年Starzl开始施行第一例人类肝移植后,经过三十余年的努力,特别是近十多年来,肝移植得到了长足的发展。在外科学技术方面,背驮式技术的发展使活供体肝移植得以实现;减体积性肝移植技术的出现,使儿童肝移植迅速地发展起来;劈离式肝移植技术部分缓解了供体紧张的局面; UW (University of Wisconsin)液的出现使供肝的保存时间明显延长,保存质量也明显提高,使肝移植手术成为半择期手术;环孢素和FK506的临床使用使大部分排异反应能够得到有效控制,显著提高了肝移植术后病人的生存率。目前,在许多国家,肝移植手术已成为治疗终末期肝病病人的常规方法,

为他们提供了再生的机会。

由于多种原因,我国的肝移植工作起步较晚,与欧美国家相比还有很大的差距。近年来,许多医院已经开始开展这项工作,但在我国详细介绍肝移植工作的书籍至今还很少。吴建卫医师参考了近年来国内外文献,并依据我国的实际情况和我院的经验,编写了《临床肝移植》一书。该书比较全面系统地介绍了国、内外的肝移植工作,对肝移植病人的选择、各种不同的手术方式、术前和术后的处理,以及免疫抑制剂的应用都作了详细的介绍。我相信,这部书将对我国有志于从事肝移植工作的临床医师有较大的参考价值和指导作用。

吴建卫

1997年7月

前 言

三十多年来,肝移植工作得到了迅速的发展。在许多国家,它已成为终末期肝病的常规治疗方法。我有幸参加了我院肝移植的实验和临床工作,在临床工作中,深感国内缺少详细介绍临床肝移植工作的书籍。因此参阅了大量的国内外文献,结合我院的经验和体会,编写了《临床肝移植》一书。本书全面系统地介绍了肝移植的适应证、供体和受体的评估、供体和受体的手术、术后处理和免疫抑制剂的应用等各方面进展。希望这部书能够使我国的医学工作者,特别是有志于从事肝移植工作的临床医师对肝移植的临床工作有一个全面的了解。

在本书出版之际,首先感谢我的导师吴孟超院士的教育和培养,他在百忙中抽出时间对本书进行逐字逐句的审校,其严谨的治学态度使我深受教育。感谢我的老师陈汉教授和杨甲梅教授在整个写作过程中给予的帮助和指导,并对本书进行仔细的审阅。在本书的写作过程中,还得到了丛文铭教授、严以群副教授、俞卫峰副教授和张国庆主管药师的帮助,在此深表感谢。此外,还要感谢黄健鸿先生和

建俊民先生给本书写作提供的各种帮助。感谢北京诺华制药有限公司、意大利 Biomedica Foscama 公司和第二军医大学科研处为本书的出版提供无私的帮助和方便。

最后,将此书献给程刚、尚蕾蕾、林伟东及其家属,感谢他们对我们的信任、理解和合作。

吴建卫

1997年7月

目 录

第一章 概述.....	(1)
第一节 历史回顾.....	(1)
第二节 基本概念.....	(3)
第二章 肝脏移植解剖.....	(7)
第一节 肝脏的大体形态.....	(7)
第二节 肝静脉.....	(10)
第三节 肝动脉.....	(11)
第四节 门静脉.....	(12)
第五节 胆管系统.....	(13)
第六节 下腔静脉.....	(14)
第七节 劈离式和活体肝移植供肝获取原则.....	(14)
第三章 适应证及手术时机.....	(16)
第一节 适应证.....	(16)
一、肝硬化.....	(16)
二、静脉引流性病变.....	(18)
三、代谢性疾病.....	(19)
四、肝脏肿瘤.....	(20)
五、暴发性肝功能衰竭.....	(20)
六、其他.....	(21)
第二节 肝移植时机的选择.....	(22)
第三节 肝移植的禁忌证和危险因素.....	(23)
一、禁忌证.....	(23)
二、危险因素.....	(23)
第四章 受体的术前评估和治疗.....	(27)
第一节 受体的术前评估.....	(27)
一、一般情况.....	(27)
二、肝脏和胆管系统.....	(27)

三、心血管系统	(28)
四、呼吸系统	(29)
五、肾功能	(29)
六、慢性感染性疾病	(30)
七、血液系统	(30)
八、胃肠道疾病	(31)
九、既往腹部手术史	(31)
十、心理学和社会学	(31)
第二节 受体的术前治疗	(32)
一、胃底、食管曲张静脉破裂出血	(32)
二、其他原因的胃肠道出血	(33)
三、腹水	(34)
四、自发性细菌性腹膜炎	(34)
五、细菌性胆管炎	(35)
六、肝性脑病	(36)
七、肝肾综合征	(36)
第五章 供体及供体手术	(40)
第一节 脑死亡	(40)
第二节 供体的评估	(41)
第三节 供肝的处理	(43)
第四节 供体手术	(43)
一、切口选择	(43)
二、探查	(44)
三、供肝切取	(44)
第五节 供肝的保存和评估	(55)
第六节 活体部分供肝获取法	(58)
第六章 受体手术	(62)
第一节 麻醉及切口选择	(62)
第二节 病肝切除术	(64)
一、标准式肝移植术的病肝切除	(65)
二、背驮式肝移植术的病肝切除	(66)

第三节 供肝植入	(67)
一、腔静脉吻合	(67)
二、门静脉吻合	(72)
三、肝脏的再灌注	(73)
四、肝动脉吻合	(74)
五、胆管重建	(76)
第四节 术中变化和监护	(82)
第七章 术后处理	(86)
第一节 移植肝的功能评价	(86)
一、酸碱和水电解质平衡	(86)
二、胆汁引流量	(87)
三、精神状态	(87)
四、凝血功能	(88)
五、肾功能	(88)
六、血生化指标的观察	(88)
七、肝脏活检	(88)
第二节 术后治疗	(89)
一、呼吸系统的治疗	(89)
二、肾功能的保护	(90)
三、营养支持	(90)
四、体温过低的处理	(90)
五、腹腔双套管的护理	(91)
六、胆管支撑管的管理	(91)
第三节 术后早期并发症	(91)
一、早期移植肝功能不全	(91)
二、腹腔内出血	(93)
三、胃肠道出血	(93)
四、肝动脉血栓形成	(93)
五、门静脉血栓形成	(94)
六、胆漏	(95)
七、胆管狭窄	(95)

八、神经-精神异常	(96)
第四节 免疫抑制剂的副作用	(96)
一、骨质疏松	(96)
二、代谢性疾病	(96)
三、肾功能损害	(97)
四、神经毒性	(97)
五、皮肤粘膜病及其他并发症	(97)
第五节 感染性疾病	(98)
一、细菌感染	(98)
二、巨细胞病毒感染	(98)
三、单纯疱疹病毒感染	(100)
四、EB病毒感染	(100)
五、真菌感染	(100)
六、原虫感染	(101)
第六节 原发疾病的复发	(101)
一、自身免疫性疾病	(101)
二、乙型肝炎	(102)
三、丙型肝炎	(103)
第七节 生育问题	(104)
第八章 排异反应及免疫抑制	(109)
第一节 免疫抑制剂	(109)
一、肾上腺皮质激素	(109)
二、硫唑嘌呤	(109)
三、环孢素	(110)
四、OKT3	(110)
五、免疫球蛋白 ATG 和 ALG	(112)
六、FK506	(112)
七、MMF	(112)
第二节 围手术期免疫抑制剂的使用	(114)
第三节 免疫抑制剂的维持治疗	(117)
第四节 排异反应	(120)

一、超急性排异反应	(120)
二、急性排异反应	(120)
三、慢性排异反应	(122)
第九章 辅助性肝移植	(126)
第一节 异位辅助性肝移植	(126)
第二节 原位辅助性肝移植	(127)
第三节 关于辅助性肝移植的几个问题	(128)
一、病人选择	(128)
二、术式选择	(129)
三、门静脉血流问题	(131)
四、管道系统重建	(131)
五、原有肝脏疾病的复发	(132)
六、移植肝的处理	(132)
七、原肝再生恢复的标准	(132)
第十章 异种肝移植	(135)
第一节 异种排异反应	(135)
一、特异性异种抗体	(135)
二、补体系统	(137)
第二节 供体的选择	(138)
第三节 异种肝移植的前景	(139)
附录一 肝移植术后检验记录	(142)
附录二 东方肝胆外科医院肝移植病人临床资料	(144)
一、一般资料	(145)
二、麻醉及手术方式	(145)
三、术中各项指标的变化	(148)
四、术后情况	(149)
附录三 东方肝胆外科医院肝移植常规	(156)
一、术前准备	(156)
二、术后处理	(157)

第一章 概 述

第一节 历史回顾

1955年 Welch^[1]在狗的下腹部植入一个新的肝脏,从此许多学者开始了肝脏移植的动物实验研究。1956年 Cannon 第1次对狗进行了原位肝移植,Cannon 从实验中观察到,切除原肝可以延长移植肝的存活时间。1959和1960年,Moore 和 Starzl 分别报道了进行狗肝移植成功的实验研究结果。

1963年3月1日,Starzl^[2]施行了第1例人类肝移植,病人为一先天性胆管闭锁的3岁儿童,但术后不久即死亡。在此后的4年里,Starzl^[3]一共进行了7例人类肝移植术,但是,由于受体术前一般情况较差、供肝保存技术落后和供肝保存时间短、没有强有力的免疫抑制剂、感染及手术操作技术不过硬等因素的限制,这7名病人中存活时间最长的只有23d。在英国,Calne^[4,5]于1967年开始进行肝移植的研究,并于1979年首先将环孢素应用于人类肝移植的免疫抑制治疗。

在六七十年代,由于肝移植术后存活率低,肝移植一直处于临床研究阶段,没有成为一种临床治疗方法而得到广泛应用。环孢素的问世,彻底改变了肝脏移植徘徊不前的局面,成为肝移植史上一个重要的里程碑。

1980年,Starzl^[6]首先联合应用环孢素和皮质激素抑制免疫排斥反应。在1年时间内,使病人6个月生存率提高1倍,即从原来的35%~40%上升至70%~80%。随着术后存活率的提高,肝移植不

再仅仅是一项临床研究工作,而成为一种可接受的终末期肝病的治疗方法,至1984年已形成了一整套较为成熟的技术程序。1987年Wisconsin大学发明了UW(University of Wisconsin)器官保存液,使肝脏冷缺血时间可以延长至24h,这样使远距离运输供肝成为可能,使外科医生有充分的时间准备病人,同时使供肝的保存质量显著提高,大大减少了诸如原发性移植物无功能等由供肝保存所致的并发症,使肝移植手术从急诊手术变成择期手术。供肝保存时间的延长,使诸如减体积性肝移植、劈离式肝移植和活供体肝移植等新技术得到了发展^[7]。

1989年新型免疫抑制剂FK506应用于临床^[8],使一些不能耐受环孢素治疗的病人有了一种强有力的免疫抑制剂。同年,背驮式肝移植技术开始在临床上应用。1989~1990年成功地施行了活体部分肝移植。

1992年第1次成功地将狒狒的肝脏移植给人,病人存活了70d^[9]。1994~1995年,人造生物肝成功地应用于急性肝功能衰竭病人^[10],使这些病人有充裕的时间等待供肝。

由于外科操作技术的提高及外科新技术的应用、移植免疫机制认识的提高和新型免疫抑制剂的应用、UW液的研制成功与临床应用,使供肝保存时间延长和保存质量提高、病人感染得到有效预防和控制,以及严格掌握了受体适应证,最终使得肝移植的术后存活率明显提高。

美国器官分配联合网络(UNOS)在1993年公布的数字显示,肝移植术后1年存活率为64.5%~86.7%,3年存活率为57.6%~85.4%(表1-1)。Pittsburgh在1995年公布的数据显示,肝移植后1年存活率为83%,3年存活率为77%。最近,有的肝移植中心报道1年存活率可达到90%以上^[11]。在许多国家,肝移植已成为终末期肝病病人的一项常规治疗方法。

表 1-1 12 个肝移植中心术后存活率

肝移植中心	例数(<i>n</i>)	1 年存活率(%)	3 年存活率(%)
Pittsburgh 大学	1 429	78.5	67.7
UCLA	559	76.8	68.1
Nebraska 大学	475	79.6	71.9
Baylor 大学医学中心	437	81.3	72.7
UCSF	294	86.4	78.6
Pittsburgh 儿童医院	289	79.2	75.5
Chicago 大学	280	64.5	57.6
Michigan 大学	276	76.3	73.7
Mt. Sinai NY	266	80.8	69.8
CPMC (SUMC 小组)	261	87.5	83.7
Wisconsin 大学	227	84.2	72.9
Mayo 医学中心	199	86.7	85.4

第二节 基本概念

肝移植分为同种异体肝移植(allotransplantation of the liver)和异种肝移植(xenotransplantation of the liver)。迄今,按供肝植入位置、供肝的体积、供肝来源和供肝植入方式,同种异体肝移植的术式可分为如下几种:

1. 异位肝移植(heterotopic liver transplantation):保留受体原肝,将供肝植入受体体腔的其他部位,如在脾床、盆腔或脊柱旁部位。

2. 原位肝移植(orthotopic liver transplantation):切除受体病肝,将供肝植入受体原肝部位。原位肝移植又可分为以下 5 种(图 1-

1)。

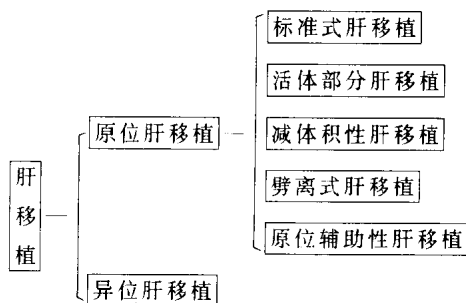


图 1-1 肝移植分类

(1) 标准式肝移植: 供肝大小和受体腹腔大小相匹配, 按原血管解剖将整个供肝植入受体的原肝部位。

(2) 减体积性肝移植(reduced-sized liver transplantation): 在受体腹腔较小而供肝体积相对较大, 受体体腔不能容纳的情况下, 切除部分供肝后再原位植入。

(3) 活体部分肝移植(living related donor liver transplantation): 从活体上切取肝左外叶作为供肝植入受体的原肝部位。

(4) 劈离式肝移植(split liver transplantation): 将供肝分成两半, 分别移植给两个受体。

(5) 原位辅助性肝移植(orthotopic auxiliary liver transplantation): 保留受体的部分肝脏, 将减体积后的供肝植入病肝切除部分的位置(图 1-2)。

背驮式技术(pigback technique): 切除病肝时, 保留受体的肝后下腔静脉, 将供肝的肝上下腔静脉与受体的 3 条肝静脉或肝中、肝左静脉所形成的共同开口相吻合, 或供、受体肝后下腔静脉行侧侧吻合, 重建肝脏的血液流出道, 结扎供肝的肝后下腔静脉。此技术不论

是全肝移植或减体积性肝移植均可采用,在活体部分肝移植时必须采用背驮式技术(图 1-3)。

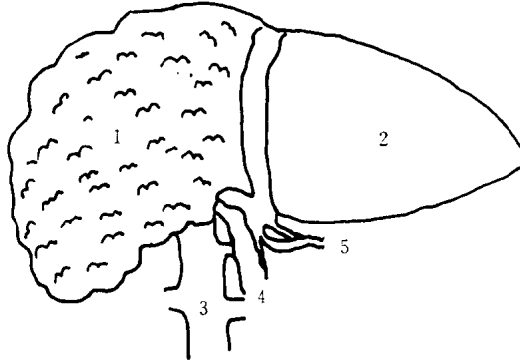


图 1-2 原位辅助性肝移植

切除病肝左外叶,取供肝左外叶植入

1. 病肝 2. 新肝 3. 下腔静脉 4. 门静脉 5. 肝动脉

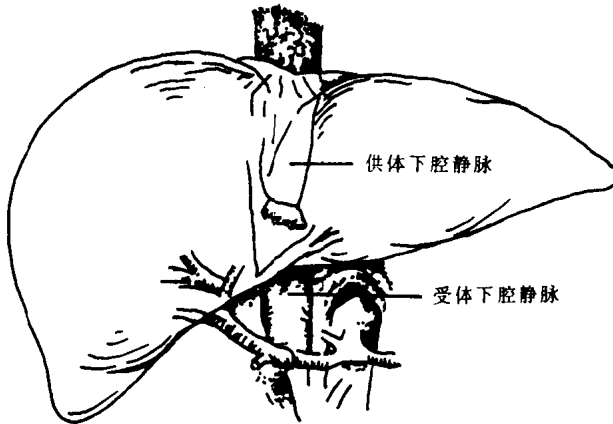


图 1-3 背驮式供肝植入技术

参 考 文 献

- 1 Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull*,1955,2 : 54
- 2 Starzl TE, Marchioro TL, Huntley RT *et al.* Experiment and clinical homotransplantation of liver. *Ann NY Acad Sci*,1964,120 : 739
- 3 Starzl TE, Brettschneider L, Putnam CW. Transplantation of the liver. In: Popper H, Schaffner F eds. *Progress in liver disease*. Vol 3. New York: Grune & Stratton, 1970 : 495~542
- 4 Calne RY. Liver transplantation : The Cambridge-King's College Hospital experience. New York:Grune & Stratton, 1983 : 339
- 5 Calne RY, Roues K, White DJG *et al.* Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs, 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979,2 : 1033
- 6 Starzl TE, Weil R III, Iwatsuki S *et al.* The use of cyclosporine A and prednisone in cadaver kidney liver transplantation. *Surg Gynecol Obstet*, 1980, 151 : 17
- 7 Pappas SC, Rouch DA,Stevens LH. New techniques for liver transplantation: reduced-sized, living-related and auxiliary liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*,1995,208(Suppl) : 97
- 8 Fung JJ, Todo S, Jain A *et al.* Conversion from cyclosporine to FK506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc*,1990,22 : 6
- 9 Starzl TE, Fung JJ, Tzakis A *et al.* Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet*,1993,341 : 65
- 10 Dixit V, Gitnick G. Artificial liver support: state of the art. *Scand Gastroenterol*,1996,220(Suppl) : 101
- 11 Lee H, Vacanti JP. Liver transplantation and its long-term management. *Pediatr Clin North Am*,1996,43 : 99