

文章编号:1005-6947(2010)07-0721-05

· 肝移植专题研究 ·

老年良性终末期肝病患者肝移植的临床特点及疗效

樊华, 贺强, 李立新, 郎韧, 韩东冬, 金中奎, 陈大志

(首都医科大学附属北京朝阳医院 肝胆胰脾外科, 北京 100020)

摘要:**目的** 探讨老年良性终末期肝病患者肝移植的临床特点及术后疗效。**方法** 回顾性分析 5 年半内收治的同种异体原位肝移植患者的临床资料, 对象为原发性良性肝病患者; 其中 19 例为老年组 (年龄 ≥ 60 岁), 88 例为成年组 (18 ~ 59 岁)。比较两组术前实验室指标, 合并症, 术中情况, 术后并发症及 2 年生存率。**结果** 与成年组比较, 老年组术前合并糖尿病的比例 (8/19 vs. 14/88), 血清肌酐水平 [(94.28 $\pm$ 25.54) $\mu\text{mol/L}$ vs. (82.51 $\pm$ 19.23) $\mu\text{mol/L}$], ICU 治疗时间 [(16.4 $\pm$ 10.4) vs. (9.1 $\pm$ 11.3) d], 术后深部真菌感染比例 (8/19 vs. 14/88) 均显著升高 (均 $P < 0.05$), 其 2 年生存率与成年组比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 老年肝移植患者与成年组相比, 术前合并糖尿病的比例高, 肾功能代偿差, ICU 治疗时间较长, 术后真菌感染率高; 术前严格筛选, 术后密切监测和脏器支持维护及免疫抑制剂的合理使用, 其疗效两者相当。

[中国普通外科杂志, 2010, 19 (07) : 721 - 725]

关键词: 肝移植; 终末期肝病; 老年人; 预后
中图分类号: R 617 **文献标识码:** A

Effect of liver transplantation for benign end-stage liver disease in patients over sixty years of age

FAN Hua, HE Qiang, LI Lixin, LANG Ren, HAN Dongdong, JIN Zhongkui, CHEN Dazhi
(Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features and outcome of liver transplantation for benign end-stage liver disease in recipients over sixty years of age. **Methods** From June 2002 to January 2008, the clinical data of patients with benign liver disease who underwent liver transplantation in our department were analysed retrospectively. The aged group consisted of patients ≥ 60 years ($n = 19$) and the adult group consisted of patients aged between 18 years to 59 years ($n = 88$). Preoperative laboratory indexes and complications, variables of intra-operation, postoperative complications and 2-year survival rate were compared between the two groups. **Results** Preoperative diabetes mellitus and the level of serum creatinine, intensive care unit (ICU) length of stay and postoperative deep fungal infection in the aged group were significantly higher than those in adult group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in 2-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Compared with adult group, aged group has higher incidence of diabetes mellitus, lower renal function reserve preoperatively, and postoperative deep fungal infection. Moreover, with close monitoring of patients in the perioperative period, effective support of vital organs and judicious use of immunosuppressants, the prognosis of elderly patients with benign hepatic

收稿日期:2010-05-03; 修订日期:2010-06-15。
作者简介:樊华,首都医科大学附属北京朝阳医院副主任医师,主要从事肝胆外科、肝移植基础与临床方面的研究。
通讯作者:樊华 E-mail:fanhua@medmail.com.cn

disease after liver transplant is comparable to adult recipients.

[Chinese Journal of General Surgery, 2010, 19 (07) : 721 - 725]

Key words: Liver Transplantation; End-stage Liver Disease; Aged; Prognosis

CLC number: R 617

Document code: A

肝移植作为治疗终末期肝病、肝衰竭的有效手段已被广泛应用于临床。随着手术技术、麻醉水平和围手术期脏器支持的提高,大于 60 岁的老年患者已不再是肝脏移植手术的禁忌证^[1]。当前社会老龄化的问题日趋严重,在等候肝移植的患者中,老年人的比例也日渐增长。但对于老年人这一高危群体,面对日益紧张的供体资源严重不足,如何在重者优先的原则下尽可能地找出理想的平衡点,提高老年肝移植受者的生存率,仍是需要继续研究和探讨的问题。本文回顾性分析我院收治的老年良性终末期肝病患者的肝移植临床资料,对其临床特点及疗效与成年组进行比较分析。

1 临床资料

1.1 一般资料

本中心 2002 年 6 月—2008 年 1 月连续完成原发病为良性肝病的肝移植患者 124 例。排除不符合入选条件的患者 17 例(包括再次移植 4 例,肝肾联合移植 3 例,血型不符 3 例,严重血管并发症 2 例,病例资料不全 5 例);最终入选 107 例,以 60 岁为界将患者分为两组,其中 ≥ 60 岁的 19 例为老年组,18 ~ 59 岁的 88 例为成年组。老年组(男 15 例,女 4 例)原发疾病为:乙型肝炎后肝硬化 17 例,丙型肝炎后肝硬化 1 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例;成年组(男 72 例,女 16 例)乙型肝炎后肝硬化 74 例,丙型肝炎后肝硬化 5 例,原发性胆汁性肝硬化 4 例,自身免疫性肝炎和酒精性肝硬化各 2 例,门静脉海绵样变性 1 例。两组患者的性别和原发病差异无显著性。所有手术及围手术期管理由同一肝移植小组成员执行。所有患者采用改良背驮式肝移植术,手术当天及移植后第 4 天应用巴利昔单抗。两组术后均采用以钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司)为主的三联免疫抑制方案。老年组术中不应用激素,术后 1 个月停用激素,他克莫司全血谷浓度维持在 6 ~ 10 ng/mL。成年组术中应用甲基强的松龙 500 mg,术后 3 个月停用激素,他克莫司全血谷浓度维持在 8 ~ 13 ng/mL。

1.2 研究方法

常规肝移植术前 1 d 检测两组患者的血清钠、血清清蛋白、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR),行终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分;术中记录两组手术时间、无肝期时间、出血量以及术后重症监护(ICU)治疗时间;观察两组患者围手术期(术后 3 个月内)并发症及 2 年生存率。

术后并发症的诊断和治疗:(1)急性排斥反应[依照 Banff 标准^[2],用排斥活动指数(rejection activity index, RAI)积分判断急性排斥反应的严重程度,轻度(RAI 4 ~ 5 分)者经调整他克莫司血药浓度后均于 1 周内逆转(由 6 ~ 10 ng/mL 增加至 10 ~ 15 ng/mL),中度(RAI 6 ~ 7 分)和重度(RAI 8 ~ 9 分)者用甲基强的松龙冲击治疗及提高他克莫司浓度后于 1 ~ 2 周内逆转];(2)细菌和深部真菌感染(诊断根据全身发热、白细胞升高或局部感染症状及痰、血、尿、胆汁、引流液等或导管培养阳性,结合胸腹部影像学检查或活组织检查结果综合判断);(3)移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)(依据术后 3 ~ 4 周出现高热、皮疹、全血细胞减少、肝功能正常的典型临床表现以及受体外周血存在供体淋巴细胞嵌合体确定),确诊后停用免疫抑制剂,给予适量激素控制过度的炎症反应,在积极抗感染治疗的同时应用重组人粒细胞集落刺激因子,间断应用悬浮红细胞及血小板,加强全身支持治疗保护受者免疫功能。

1.3 统计学分析

采用 SPSS (13.0 版) 软件对数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异的显著性采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数表示,用 χ^2 检验,生存率比较采用 Kaplan-Meier 法的 log rank 比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前情况

术前 MELD 评分,血清清蛋白,血清总胆红素,INR,血清钠等检测两组间差异无统计学意义

($P > 0.05$);老年组术前血清肌酐高于成年组($P < 0.05$)(表1)。老年组术前合并糖尿病高于成年组($P < 0.05$),两组间术前合并原发性高血压病、肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血、肺部感染差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

表1 各组术前检查指标($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	术前 MELD 评分	血清清蛋白 (g/L)	血清总胆红素 (mmol/L)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	INR	血清钠 (mmol/L)
老年	19	64.32 $\pm$ 3.59	17.29 $\pm$ 4.92	28.37 $\pm$ 5.83	110.38 $\pm$ 114.38	94.28 $\pm$ 25.54	1.71 $\pm$ 0.67	131.46 $\pm$ 7.81
成年	88	47.28 $\pm$ 10.43	20.12 $\pm$ 8.53	29.21 $\pm$ 6.20	141.27 $\pm$ 131.39	82.51 $\pm$ 19.23	1.84 $\pm$ 0.86	132.02 $\pm$ 7.29
U 值		7.01	-1.39	-0.54	-0.95	2.27	-0.62	-0.30
P 值		0.00	0.17	0.59	0.34	0.02	0.54	0.76

表2 各组术前合并症(例)

组别	例数	原发性高血压病	糖尿病	肝性脑病	肝肾综合征	上消化道出血	肺部感染
老年	19	3	8	1	2	4	5
成年	88	5	14	11	7	14	13
χ^2 值		0.09	6.56	0.26	0.00	0.04	0.78
P 值		0.77	0.01	0.61	1.00	0.84	0.38

2.2 术中情况及ICU治疗时间

手术时间,无肝期时间,术中出血量两组间无统计学差异($P > 0.05$),而老年组ICU治疗时间明显长于成年组($P < 0.05$)(表3)。

2.3 术后并发症及2年生存率

老年组术后深部真菌感染的发生率远高于成年组($P < 0.05$),术后急性呼吸功衰竭,急性肾衰竭,心脑血管并发症,细菌感染,血管并发症,胆道并发症,急性排斥反应,GVHD发生率等指标两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

107例肝移植患者中,术后随访2年累计死亡12例,死亡原因有全身性感染4例,呼吸衰竭2例,多器官衰竭4例,GVHD 2例。12例死亡者

中老年组占3例(3/19),病死率15.8%;成年组占9例(9/88),病死率10.2%。两组术后2年Kaplan-Meier生存曲线比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(图1)。

表3 各组术中情况及术后ICU治疗时间($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	无肝期时间 (min)	术中出血量 (mL)	ICU治疗时间 (d)
老年	19	454.3 $\pm$ 119.8	40.7 $\pm$ 25.1	1293.8 $\pm$ 797.1	16.4 $\pm$ 10.4
成年	88	449.6 $\pm$ 159.8	49.3 $\pm$ 26.4	1428.3 $\pm$ 1037.3	9.1 $\pm$ 11.3
U 值		0.12	-1.30	-0.53	2.59
P 值		0.90	0.20	0.60	0.01

表4 各组围手术期并发症发生例数

组别	例数	急性呼吸衰竭	急性肾衰竭	心脑血管并发症	细菌感染	深部真菌感染	血管并发症	胆道并发症	急性排斥反应	GVHD
老年	19	4	3	2	13	8	1	2	1	1
成年	88	9	8	5	43	14	4	4	9	1
χ^2 值		0.85	0.21	0.07	2.40	6.56	0.00	0.07	0.06	0.07
P 值		0.36	0.65	0.79	0.12	0.01	1.00	0.79	0.81	0.79

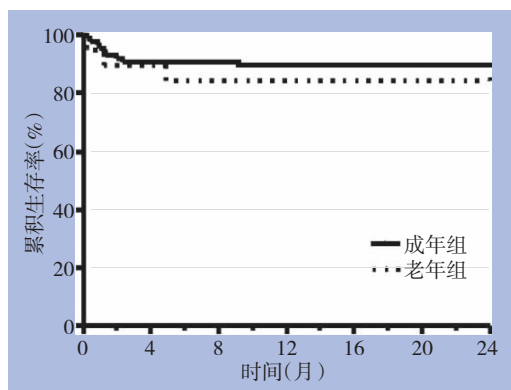


图1 两组 Kaplan-Meier 2 年生存曲线 ($P=0.48$)

3 讨论

我国已开始进入老龄化社会。但在目前肝脏供体资源极度短缺的情况下,如何对待老年患者肝移植的问题,仍是国内外学者争论的焦点。有学者认为^[3-4],老年人由于年龄的限制,其预后明显差于年轻人。但更多的学者^[5-8]认为,虽然老年人是治疗的高危群体,但作为一种理想的供肝分配制度,应将有限的资源分配给病情较重而最需要供体的患者,不能仅考虑到移植肝的利用度而形成年龄歧视。目前国际上分配供肝依据的 MELD 评分系统也未将年龄作为分配的限制因素。本文通过分析近年来我中心良性终末期肝病的老年肝移植患者的临床资料,探讨如何有效地手术前评估、预测高危因素;并针对老年人的生理特点进行围手术期管理,以及合理用药从而提高老年患者的生存率。

本资料显示,术前老年组患者的肾功能较成年组差,同时合并糖尿病的比例也高。老年人由于肾血流量降低,肾滤过率低下,造成肌酐清除率低下;在肝病状态下,肾脏代偿能力明显不足。所以,老年肝移植患者围手术期肾功能和血糖的监控显得极为重要,对于病情较重的老年患者,每日应监测肌酐清除率,密切观察肾功能的变化,以指导使用免疫抑制剂及抗真菌药等有肾毒性药物的使用。应用短效胰岛素调控血糖,防止因高血糖而增加细菌和真菌感染的发生率^[9]。对术前已有明确冠心病和脑血管病的患者,其肝移植术后病死率可高达 50%^[10],故谨慎选择病例非常重要。

老年肝移植患者存在非移植肝失功能导致的死亡的可能性相对地大。如同普通老年人群那

样,感染和心脑血管疾病也是老年肝移植患者的重要死亡原因。本组资料由于对术前心脑血管病的严格评估和筛选,围手术期因心脑血管病造成的非移植肝因素死亡并无明显升高。但老年组真菌感染的比例较成年组明显增多。老年人、器官移植、免疫抑制剂的使用都是真菌感染的高危因素^[11-12]。本组资料显示老年组是真菌感染的高危人群,并以白色念珠菌最为常见,但曲霉菌感染常为致死的主要原因。由于老年肝移植患者真菌感染的病死率高,早期经验性、预防性用药是关键。当深部真菌感染威胁到生命时,宁可承担发生排斥反应的风险,也要减少甚至停用免疫抑制药物。在用抗真菌药物时,应针对老年人肾储备功能差的特点,严密观察其肾毒性,必要时辅以透析治疗但不宜停药;同时,控制血糖也十分重要。

随着年龄的增长,老年人免疫系统也出现退行性改变。本资料老年组患者术中不用激素,术后激素和免疫抑制剂的用量是成年组的 1/2 ~ 2/3,术后 1 个月停用激素,其急性排斥反应发生率与成年组无明显差别,其原因可能是老年终末期肝病患者胸腺退化,T、B 细胞等免疫活性减弱,术后急性排斥发生的概率较年轻患者低。老年患者在免疫抑制剂的使用过程中要注意控制和减少用药剂量,注意剂量个体化给药^[13]。如果免疫抑制剂的剂量不及时减少,容易发生感染和药物性损害。减少免疫抑制剂的用量也可减少老年肝移植患者术后肿瘤的新发。长期使用激素可以增加脑血管脆性,加重脑出血及骨质增生症。故对于老年肝移植患者应减少激素剂量并尽早停用^[14]。

老年肝移植患者也是 GVHD 的高发人群,本资料中老年组和成年组各有 1 例发生,均死亡。GVHD 患病率虽然低,但目前尚无明确有效的治疗方案,预后极差。国外研究表明^[15],受体大于 65 岁以及供体小于 40 岁是肝移植术后发生 GVHD 的危险因素。肝移植术后的 GVHD 是免疫抑制过度,造成受体免疫系统不能对抗供体的免疫细胞,使后者得以大量增殖,进而攻击受体组织,产生临床症状。所以老年肝移植患者术后减少免疫抑制剂的用量,也可以降低 GVHD 的发生率。

本资料显示,虽然老年肝移植患者术前合并

糖尿病的比例高,肾功能代偿差,ICU 治疗时间较长,术后真菌感染率也较高,但如果术前严格筛选,围手术期密切监测和脏器支持维护,合理使用免疫抑制剂,其2 年生存率与成年组相比并无统计学差异。随着术前检查的完善,入选标准的完善,大样本老年肝移植患者的长期生存随访可能有助于说明问题。但有待多中心的研究分析,才能更好地提高老年患者及其移植肝的长期存活率。

参考文献:

[1] 沈中阳,朱志军,郑卫萍,等. 老年患者的肝移植[J]. 中华器官移植杂志,2007,28(2):101-103.

[2] Anonymous. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document [J]. Hepatology, 1997, 25(3):658-663.

[3] Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement [J]. Gastroenterology, 2001, 120(3):749-762.

[4] Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy [J]. Am J Transplant, 2003, 3(11):1407-1412.

[5] Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience [J]. Arch Surg, 2007, 142(8):775-784.

[6] Bilbao I, Dopazo C, Lazaro JL, et al. Our experience in liver transplantation in patients over 65 yr of age [J]. Clin Transplant, 2008, 22(1):82-88.

[7] Kuramitsu K, Egawa H, Keeffe EB, et al. Impact of age older than 60 years in living donor liver transplantation [J]. Transplantation, 2007, 84(2):166-172.

[8] 袁炯,宋世兵,修典荣,等. 高龄患者的同种异体原位肝脏移植[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(08):612-615.

[9] Aloia TA, Knight R, Gaber AO, et al. Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for end-stage liver disease-independent prognostic factors [J]. Liver Transplant, 2010, 16(8):913-921.

[10] Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, et al. The liver transplant recipient with cardiac disease [J]. Transplant Proc, 2008, 40(4):1172-1174.

[11] Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, et al. Fungal infections in solid organ recipients [J]. Exp Clin Transplant, 2005, 3(2):385-389.

[12] Reed A, Herndon JB, Ersoz N, et al. Effect of prophylaxis on fungal infection and costs for high-risk liver transplant recipients [J]. Liver Transplant, 2007, 13(12):1743-1750.

[13] 易述红,陈规划,陆敏强,等. 老年患者的肝移植[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(10):997-1000.

[14] Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years [J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(11):973-978.

[15] Smith DM, Agura E, Netto G, et al. Liver transplant-associated graft-versus-host disease [J]. Transplantation, 2003, 75(1):118-126.

本刊 2011 年各期重点内容安排

本刊 2011 年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

第 1 期	肝移植及肝脏外科	第 7 期	肝肿瘤及肝脏外科
第 2 期	胆道肿瘤及胆道外科	第 8 期	胆道微创治疗及胆道外科
第 3 期	重症急性胰腺炎及胰腺外科	第 9 期	胰腺肿瘤及胰腺外科
第 4 期	胃肿瘤及胃肠道外科	第 10 期	大肠肿瘤及胃肠道外科
第 5 期	乳腺肿瘤及内分泌外科	第 11 期	甲状腺肿瘤及内分泌外科
第 6 期	血管病变腔内治疗及血管外科	第 12 期	血管外科及其他