

文章编号:1005-6947(2007)08-0725-05

· 述评 ·

成人间右半肝活体肝移植的现状与展望

严律南

(四川大学华西医院 肝移植中心, 四川 成都 610041)

摘要: 由于采用右半肝作为移植物的成人-成人活体肝移植(A-ALDLT)的前期成功经验及技术的改进,以及仍然存在的严重的供肝短缺状况,使得该术式在世界范围内得到广泛应用。笔者通过回顾历史、分析现状、综述文献并结合临床经验,认为LDLT的推广及发展对东方国家特别对中国有着更特殊的意义。
[中国普通外科杂志,2007,16(8):725-729]

关键词: 肝移植/方法; 活体供者; 成人间; 综述文献

中图分类号: 617 **文献标识码:** A

活体肝脏移植(living donor liver transplantation, LDLT)是随着尸体肝脏移植供肝严重短缺的现象而诞生的,虽然LDLT只有10余年的历史,但是发展迅速,目前已推广至全球,充分显示了其旺盛的生命力。现在,LDLT已不再是尸体肝脏移植的一个附属,它逐渐成为一个独立于尸体肝脏移植的手术模式。

1 历史回顾

1969年Smith首次提出亲体部份肝脏移植(living-related liver transplantation, LRLT)的设想。1988年巴西的Raia^[1]对2例先天性胆管闭锁的患儿施行了世界首例LRLT,但不幸2例患儿均未存活。第1例成功的LRLT系在1990年由澳大利亚的Strong^[2]完成,此后LRLT在亚洲迅速开展。尽管20世纪80年代西方肝脏移植技术已趋于成熟,但是东西方国家传统文化背景的差异,使得脑死亡法在东方国家迟迟不能建立,东方国家进行尸体肝脏移植仍然存在诸多困难,因而LRLT在亚洲,特别是日本得到迅速发展。

早期的LRLT主要用于儿童,肝源均来自父母及亲属,尽管父母出于对孩子的爱愿意承担手术风险,但是移植小组的责任是要尽可能保证供体的安全,因此早期只能是父母及亲属捐献肝脏,且不主张行右半肝移植。

由于早期LRLT取得了成功,开展LRLT的移植中心逐渐增多,接受LRLT的病例数也逐年增加,原来仅由父母及亲属捐献肝脏也逐渐扩大到非亲属捐献肝脏,因此LRLT也更名为活体肝脏移植(living donor liver transplantation, LDLT)。

20世纪90年代早期,LDLT主要在亚洲特别是日本施行,美国仅芝加哥大学的Broelsch^[3]施行了较多的LDLT。1993年以前活体供肝的获取仅限于左半肝及左外叶,受体则限于儿童及瘦小的成人。直到1992年日本的Yamaoka^[4]才报告了首例摘取成人右半肝移植给小儿的活体肝移植;同时Haberal^[5]则报告了第1例摘取成人左半肝移植给成人患者的成人-成人活体肝移植(A-ALDLT),该例患者亦未存活。至1993年Makuuchi成功地完成了第1例左半肝A-ALDLT^[6]。

由于左半肝体积较小,该术式只适用于供体高大,受体矮小的病例,因此难以广泛应用,1996年香港大学范上达^[7]施行了切取包含肝中静脉的右半肝作为移植物进行A-A LDLT取得成功,该术式很快为世界各中心采用,使得成人活体肝移植的例数迅速上升。

进入新世纪后,由于采用右半肝作为移植物的A-A LDLT的前期成功经验及技术的改进,以及仍然严重的供肝短缺状况,使该术式在世界范围内得到广泛应用。

随着成人活体肝移植在世界上广泛施行,有的中心由于担心供体残肝过小而发生肝衰,提出了采用不包含肝中静脉的右半肝移植物^[8]。但迄

收稿日期:2007-08-10; 修订日期:2007-08-15。

作者简介: 严律南,男,浙江绍兴人,四川大学华西肝移植中心教授,主要从事肝脏外科及肝移植的基础、临床方面的研究。

通讯作者: 严律南 E-mail:yanlunan688@163.com

今为止,右半肝移植是否包含肝中静脉仍存争论。为降低供体的危险性,Makunchi^[9]于2001年提出摘取右肝后叶施行移植,其体积居于右半肝和左半肝之间,而韩国的Lee^[10]则于2002年提出采用2个供体的左肝,进行双供肝移植(dual grafts liver transplantation),但此法要求2个供体的资源,且手术技术复杂,在国际上未能得到广泛应用。近年Cherque(2002年)^[11]首次开展腹腔镜下切取供体左外叶,迄今尚无摘取供体右半肝的报告。

我国的肝移植起步于上世纪70年代末期,由于各种原因,直到90年代后期才得到广泛开展,但我国肝移植发展的速度快于其他东、西方国家。2005年在数量上已达到年施行3 000例的水平,仅次于美国,成为肝移植第二大国。我国大陆的活体肝移植起步稍晚且发展较慢。1995年,南京大学的王学浩施行了全国首例儿童LDLT,在儿童LDLT治疗Wilson氏病方面取得成功。2002年四川大学严律南施行了全国首例成人右半肝LDLT^[12],通过改进术前评估及手术操作等一系列创新,全部病例均采用了不包含肝中静脉的右半肝移植,既保证了供体安全,又保证了受体获得足够的肝脏,已开展了100余例,成为大陆地区例数最多,效果最好的中心^[13-23],同时在国际上首创了:采用尸体冷冻血管替代受体肝后下腔静脉治疗布-加氏综合征的活体肝移植手术方式^[22],及采用尸体左半肝加活体右半肝的双供肝移植^[23],克服了韩国Lee所创造的双左半肝移植所存在的资源浪费及技术复杂的缺点。

我国LDLT发展缓慢的主要原因是因为医务人员及患者家属对其认识不足,担心供体的安全及受体的效果,因此应加强宣传力度。鉴于我国尚未制定脑死亡法,再加上中国传统观念等诸多因素的影响,供肝短缺的问题显得越来越突出,因此在我国提倡和推广活体肝移植意义尤为深远。2006年以来,国内尸体供肝资源进一步短缺,已初步开始兴起成人间活体肝移植高潮,部份中心特别北京、上海及杭州等的例数已迅速增加,相信不久的将来,我国的成人间活体肝移植很快会赶上国际先进水平。

2 手术时机和手术指征

成人间活体肝移植仅10年历史,早期由于认识不足,对受体的手术时机和手术指征的掌握存

在争议。再者由于切取供体的肝脏存在一定的危险,许多医师认为只有在受体病情严重时才能作LDLT,因而多把指征掌握在MELD评分大于20或受体等待时间太长,才行LDLT。导致大部份LDLT实行于暴发性肝衰及慢重肝患者,病死率可高达50%。近年则主张在受体病情恶化之前进行,而对于暴发性肝衰及重症肝炎则主张严格控制手术指征,从而取得较好的效果,提高了受者的生存率及生活质量。

3 供体的安全性问题

出于亲性、友情,一位健康成人自愿将自己肝脏的一部份捐献给患者,希望他受捐的患者能得到救治,但也希望自己能顺利恢复健康。作为医生,要承受很大压力,必须尽力使供、受者双方的手术均获得成功。因此,国际上直到1989年才开展了第1例儿童活体肝移植^[1],而且在很长一段时期内承受了伦理学的争议,随着儿童LDLT的成功,国际上才广泛承认了其合理性。

儿童LDLT系成人提供小部份肝脏给患儿,因此,供者的安全性能得到保证,风险较小。1993年Yamaoka^[2]及1997年香港范上达相继成功开展了使用右半肝的成人-成人活体肝移植。由于成人右半肝占全肝体积的60%左右,切取右半肝给另一成人的风险较之儿童LDLT明显增大,因此,直到2000年以后欧美才开始较为广泛开展这一手术,而且由于2002年美国发生1例供体因术后胃部气性坏疽而死亡的病例后^[18],成人间活体肝移植的热情受到打击,迄今为止,美国施行LDLT 2 000余例,欧洲1 000余例,全亚洲约2 000余例,全世界供体死亡达14例,约为0.2%~0.3%,因而供体的安全性受到广泛关注^[19]。

保证供体的安全,残肝容积是极重要因素。供肝切取过大,供体残留肝脏体积必然太小,会造成供体术后肝功不全,肝衰,甚至死亡;但供肝切取太小,又不足以支持受体的生理代谢需要,不能达到救治患者的目的,矛盾如何解决,一直是移植界的重大课题。目前公认的办法是术前采用三维CT计算出全肝及拟切取右半肝的体积,计算出供体残肝体积的大小。Fan提出^[24],估计供体残肝体积大于全肝体积的30%,可保证供体安全,因而主张切取包含肝中静脉(MHV)的右半肝,而Huang^[25]最近则提出,残肝体积宜大于35%,因而建议仅切取不含肝中静脉的右半肝。

笔者对连续施行的 50 例 A-A LDLT 供体的肝体积进行了测量及计算,显示结果若切取右半肝包含 MHV 时,供体残肝体积 < 30% 者 10 例,30% ~ 35% 者 24 例, > 35% 者仅 16 例。若按 Fan 标准,有 10 例供体不能入选,按 Huang 标准则 34 例不能入选,势必使供肝的来源大大减少(缩小了供肝池);若切取的右半肝不包含 MHV 时,则残肝体积 < 30% 者为零,30% ~ 35% 者 5 例,余均 > 35%,若按 Fan 标准,全部供肝可以入选,按 Huang 标准,则仅 5 例不能入选^[19]。笔者认为按 Fan 标准,供体池可扩大,但供体风险增大,安全性令人担心,按 Huang 标准则安全性增大,但供体池缩小。为了最大限度保证供体安全,又能不缩小供体池的方案,我院采取了切取不含 MHV 的右半肝供肝作为供肝。已施行 102 例切取了不含 MHV 的右半肝,保证了供体的安全,取得满意效果。

4 受体的安全性保证

与全肝移植不同,A-A LDLT 的受体只接受了部份肝脏的移植,需要多大体积的肝脏才能保证受体的代谢需求,一直是移植界关注的问题。目前,国际上多采用 2 种标准:一种是移植物重量与受体体重比(GR/WR);一种是移植物容积与受体标准肝容积比(GV/SLV),通常认为前者应大于 0.8%^[26],后者应大于 40%^[27],移植物小于此标准,可能导致难以救治的小肝综合症。本中心施行 102 例右半肝移植物重量与受体标准肝重比(GV/SLV)为 31.74% ~ 71.66% (中位 45.35%),与受体体重比(GR/WR)0.72% ~ 1.31% (中位 0.91%),其中 GR/WR < 0.8% 者 7 例,GV/SLV < 40% 者 6 例,但该 6 例术前 CT 测定右半肝移植与受体标准肝重之比除 3 例外均 > 40% (另 6 例 < 40% 者经术前评定后采用了双供肝活体肝移植),但术中切取供肝移植物后计算 GV/SLV 仍有 6 例 < 40%,说明 CT 计算与实际重量有一定误差,但本组临床证实该少量误差并不影响临床预后,因而 CT 术前测定具有临床指导意义^[28]。

本组 1 例术后发生小肝综合症,最终死亡者系我院 A-A LDLT 开展初期,未进行肝中静脉粗大属支重建,造成右半肝右前叶瘀血肿胀及肝功能不良所致^[13],该例 GV/SLV 为 52.98%,因此,与供肝大小无明确关系,后期笔者注意了肝中静脉属支重建后,未再发生类似并发症。

5 小肝移植物问题

小肝综合症的发生除供肝移植物过小、肝静脉回流等因素外,尚与门静脉压力过高,门静脉过度灌注,导致移植肝肝窦内皮细胞损伤有关^[29]。Ito^[30]证实对门静脉高压患者结扎脾动脉可降低门静脉压 5 ~ 10 mmHg,并取得更好的临床结果,因此,我院对本组病例中 5 例存在巨脾及血小板计数 < $3.0 \times 10^9/L$ 者常规行脾切除,另 6 例门静脉压 > 25 cm H₂O 者采用了脾动脉结扎术,取得满意效果。

6 关于双供肝问题

双供肝是解决供肝过小及保证供体安全的有效办法,由韩国 SG Lee 首选报告^[10],其缺点是同时要有 3 个手术组进行 3 台手术,因而费用高,医疗资源消耗大;另一缺点是采用双左半肝移植,其中 1 个左半肝需翻转 180°,异位置放在右半肝的位置,造成肝门各管道位置变更,因而手术技术难度高,并发症的危险性相对增高,难以推广。我院则采用了供者较小的右半肝及另一供者的左半肝,均在原位植入,克服了手术难度大的缺点^[23]。另一方面,韩国在掌握右半肝活体肝移植指征过严,因而 31% 的 A-A LDLT 病例采用了双供肝移植^[24],我院 102 例中仅 6 例(6%),均为 CT 计算残肝体积过小而进行的双供肝肝移植,而另 96 例仍采用了右半肝肝移植,既保证了供、受体安全,又大大降低了医疗费用及医疗资源的消耗,取得满意效果^[28]。

笔者体会,采用不包含 MHV 的右半肝移植物,术前 CT 测量残肝体积 > 35%,同时右半肝移植物与受体标准肝重比 > 40% 者,进行右半肝活体肝移植是保证供、受体安全的有效指标,反之则应考虑采用双供肝肝移植。

7 成人活体肝移植效果

随着肝脏移植经验的积累及受者存活期的延长,受者术后晚期并发症及相关疾病越来越受到重视,这些问题影响着受者术后长期存活及生活质量。受者术后的长期管理也很重要,这包括社会康复及预防疾病复发等。美国 UCLA 肝脏移植组 1999—2001 年间共实施 20 例成人活体右半肝脏移植,受者及移植物 1 年存活率分别为 95% 和 85%。Chen CL 等对亚洲 5 个移植中心 2002 年以前实施得 1 508 例 LDLT (包括成人及小儿病

例)进行了统计,受者1年生存率为78.7%~97.8%,5年生存率为76.1%~97.8%。由于LDLT在受者选择及手术时机方面与尸体肝脏移植并不一致,所以很难将两者的预后进行直接的比较。香港玛利亚医院将无法手术切除及等待肝脏移植的51例肝细胞性肝癌患者分为2组,25例患者接受LDLT,30例等待尸体肝脏移植。结果尸体肝脏移植组中途退出率为70%,接受LDLT患者1,2,3,4年生存率分别是88%,76%,66%和66%;接受尸体肝脏移植患者相应是72%,46%,38%和31%。尽管两者在手术时机上有所不同,但是LDLT很明显能够让患者较早地接受手术,预后明显较尸体肝脏移植好。

8 展望

LDLT一直被认为是尸体肝脏移植的辅助手段及重要补充,是附属尸体肝脏移植的一种手段、一个分支。然而,虽然其只有10余年的历史,但是预后效果好,本世纪以来已推广至全球,充分显示了它的生命力。

LDLT具有供肝活力强、冷缺血时间短、可选择最适宜的手术时机等尸体肝脏移植所没有的优势。但它又存在尸体肝脏移植所不存在的对健康供者行肝叶切除术的伦理问题以及手术技术难度大等问题。LDLT的应用大大促进了近代肝脏外科的发展,使得医学界对肝脏切除时肝脏解剖及再生等的认识进一步深入,手术技术进一步提高。事实证明,非肝脏硬化患者的肝脏切除手术危险性极低。

现在,LDLT已不再是尸体肝脏移植的一个附属,它逐渐成为一个独立于尸体肝脏移植的手术模式。由于东方人的文化背景异于西方人,对脑死亡的认识及尸肝的捐献有所顾忌,所以LDLT从一开始就在东方迅速推广及发展,迄今为止东方国家的肝脏移植一直以LDLT为主,西方国家则仍以尸体肝脏移植为主,因此LDLT的推广及发展对东方国家特别对中国有着更特殊的意义

参考文献:

- [1] Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors [J]. *Lancet*, 1989, 2(8661):497.
- [2] Strong RW, Lynch SV, Ong TH, *et al*. Successful liver transplantation from a living donor to her son [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(21):1505-1507.
- [3] Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, *et al*. Living donor for liver transplantation [J]. *Hepatology*, 1994, 20(1pt2):49S-55S.
- [4] Yamaoka Y, Tanaka K, Ozawa K. Liver transplantation from living-related donors [J]. *Clin Transplant*, 1993, (1):179-183.
- [5] Haberal M, Buyukpamukcu N, Telatar H, *et al*. Segmental living liver transplantation in children and adult [J]. *Transplant Proc*. 1992, 24(6):2687-2689.
- [6] Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, *et al*; Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis [J]. *Ann Inter Med*, 1995, 122(14):275-276.
- [7] Lo CM, Fan ST, Liu CL, *et al*. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts [J]. *Ann Surg*, 1997, 226(3):261-269.
- [8] Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, *et al*. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe [J]. *Transplantation*, 1998, 66(10):1313-1316.
- [9] Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, *et al*. Liver transplantation using a right lateral sector graft from a living donor to her granddaughter [J]. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(37):261-263.
- [10] Lee SG, Hwang S, Park KM, *et al*. Seventeen adult-to-adult living donor liver transplantations using dual grafts [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8):3461-3463.
- [11] Cherque D, Soubrane O, Husson E, *et al*. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children [J]. *Lancet*, 2002, 359(9304):392-396.
- [12] 严伟南,文天夫,李波.成人-成人活体肝移植1例报告 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2002, 8(10):634-635.
- [13] Yan LN, Wang WT, Chen ZY, *et al*. Introduction of microsurgical technique to biliary reconstruction in living donor liver transplantation [J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12(5):C119-C119.
- [14] Xia D, Yan LN, Xu L, *et al*. Postoperative severe pneumonia in adult liver transplant recipients [J]. *Transplantation Proceedings*, 2006, 38(9):2974-2978.
- [15] Xu MQ, Yan LN, Zhao JC, *et al*. U-graft anastomosis for anomalous portal venous branching reconstruction in right lobe living donor liver transplantation [J]. *Liver Transplantation*, 2007, 13(7):1062-1064.
- [16] Yan LN, Li B, Zeng Y, *et al*. Introduction of microsurgical technique to biliary reconstruction in living donor liver transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39(5):1513-1516.
- [17] Jiao ZY, Yan LN, Li B, *et al*. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B Immune globulin according to the titer of antibody to hepatitis B surface antigen [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39(5):1533-1536.
- [18] Wang ZX, Yan LN, Wang WT. Impact of pretransplant MELD score on posttransplant outcome in orthotopic liver transplantation for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39(5):1501-1504.
- [19] Liu B, Yan LN, Wang WT, *et al*. Clinical study on safety of

- adult-to-adult living donor liver transplantation in both donors and recipients [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (6): 955 - 959.
- [20] Jiang XZ, Yan LN, Li B. Safety of donor in adult-to-adult living donor liver transplantation using right lobe graft [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39 (1), 150 - 152.
- [21] Yan LN, Li B, Zeng Y, *et al.* Preliminary experience for reducing biliary complication in adult-to-adult living donor liver transplantation using right lobe graft [J]. *Hepatology Research*, 2007, 37 (4): 305 - 309.
- [22] Yan LN, Li B, Zeng Y, *et al.* Living donor liver transplantation for Budd-Chiari Syndrome using cryopreserved vena cava graft in retrohepatic vena cava reconstruction [J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12 (5): 1017 - 1019.
- [23] Chen ZY, Yan LN, Li B, *et al.* Successful adult-to-adult living donor liver transplantation combined with a cadaveric split left lateral segment [J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12 (10): 1557 - 1559.
- [24] Fan ST, Lo CM, Liu CL, *et al.* Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts [J]. *Arch Surg*, 2000, 135 (3): 336 - 340.
- [25] Huang S, Lee SG, Yong JL, *et al.* Lessons learned from 1000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe [J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12 (6): 920 - 927.
- [26] Yasuhiko Sugawara, Masatoshi Makuuchi. Safe liver harvesting from living donors [J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12 (6): 902 - 903.
- [27] Fan ST, Lo CM, Liu CL, *et al.* Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts [J]. *Arch Surg*, 2000, 135 (3): 336 - 340.
- [28] Yan LN, Li B, Zeng Y, *et al.* Preliminary experience in adult-to-adult living donor liver transplantation in a single center in China [J]. *Front Med China* 2007, 1 (2): 1 - 6.
- [29] Lo CM, Liu CL, Fan ST. Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft - successful treatment with splenic artery ligation [J]. *Liver Transplantation*, 2003, 9 (6): 626 - 628.
- [30] Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, *et al.* Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications [J]. *Transplantation*, 2003, 75 (8): 1313 - 1317.

欢迎订阅 2008 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005 - 6947 / CN43 - 1213R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新知识、新技术、临床研究及实用性临床经验。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

《中国普通外科杂志》由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编吕新生教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、郑树森、夏家辉、黄志强、裘法祖、黎介寿等多位国内外著名普外专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。出版周期短, 时效性强。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态、病案报告。《中国普通外科杂志》已进入多个国内外重要检索系统和大型数据库, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据 - 数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

2008 年《中国普通外科杂志》由每期 80 页增至 96 页, 届时中国普通外科杂志编辑部办公将全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期和时效性将进一步提高。欢迎订阅, 欢迎赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 96 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 12.0 元 / 册, 全年 144 元。国内邮发代号: 42 - 121; 国际代码: M - 6436。编辑部可办理邮购。编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008 电话 (传真): 0731 - 4327400 E-mail: pw4327400@126.com; jcgxxych@126.com; zpwzcn@gmail.com