

文章编号:1005-6947(2007)08-0735-03

· 肝移植专题研究 ·

重型肝炎急性肝衰竭肝移植手术指征探讨

李杰群, 齐海智, 贺志军, 胡伟, 司中州, 李一宁

(中南大学湘雅二医院 普外器官移植中心, 湖南 长沙 410011)

摘要:目的 总结重型肝炎实施急诊肝移植的经验,探讨其手术指征。方法 回顾性分析34例拟行急诊肝移植治疗的重型肝炎并急性肝衰竭患者的临床资料,其中11例实施急诊肝移植手术。结果 34例患者中,14例在等待供体中死亡,另9例在转入我科时已丧失手术机会,于3d内死亡。11例急诊肝移植均采用改良背驮式肝移植,其中1例术后7d死于肺部感染、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),1例术后20d死于原发性移植肝功能不良合并肾功能衰竭,其他9例术后均恢复顺利。随访6~29个月,1例于术后12个月死于慢性排斥反应,余8例情况良好。结论 急诊肝移植是治疗重型肝炎合并急性肝功能衰竭移植的有效方法,其指征为:(1)Ⅱ级及Ⅱ级以上的进行性脑病;(2)PT延长15s以上(或凝血酶原活动度<30%);(3)血清TBIL>300 $\mu\text{mol/L}$ (17.5mg/dl)或TBIL进行性升高(每天>17.1 $\mu\text{mol/L}$)。

[中国普通外科杂志,2007,16(8):735-737]

关键词: 肝移植; 肝功能衰竭,急性/外科学; 手术指征

中图分类号: R 617 **文献标识码:** A

The operative indications for orthotopic liver transplantation in acute liver failure caused by severe hepatitis

LI Jie-qun, QI Hai-zhi, HE Zhi-jun, HU Wei, SI Zhong-zhou, LI Yi-ning

(The Organ Transplantation Center of Xiangya Second Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: Objective To summarize the experience of emergency orthotopic liver transplantation (EOLT) for severe hepatitis, and discuss the operative indications. **Methods** The clinical data of 34 patients with severe hepatitis and acute liver failure, who were candidates for liver transplantation was retrospective reviewed.

Results Among the 34 patients, 11 of them underwent liver transplantation, 14 of them died while waiting for donor liver and 9 cases lost the chance of undergoing transplantation. In the 11 cases with liver transplantation, one case died of pulmonary infection and acute respiratory distress syndrome (ARDS) on postoperative day 7, one case died of primary poor graft function and renal failure on postoperative day 20, and the other 9 cases made a good recovery. At follow up of 6-29 months, 1 case died of chronic rejection 12 months after operation. **Conclusions** Emergency liver transplantation is effective treatment for acute liver failure caused by severe hepatitis. The indications for the operation are: (1) Stage II or higher degree of encephalopathy; (2) prolongation of PT > 15s; (3) Serum TBIL > 300 $\mu\text{mol/L}$ (17.5mg/dl) or progressive daily increase of TBIL (>17.1 $\mu\text{mol/L}$).

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(8):735-737]

Key words: Liver Transplantation; Liver Failure, Acute/surg; Operation Indication

CLC number: R 617 **Document code:** A

重型肝炎并急性肝衰竭(acute liver failure,

ALF)预后差,病死率高。急诊肝移植(emergency orthotopic liver transplantation, EOLT)被公认是此类患者最有效的治疗手段。但EOLT治疗重型肝炎所致ALF的适应证尚无统一标准^[1]。我院自2002年9月—2007年3月,共收治拟行EOLT的

收稿日期:2007-06-18; 修订日期:2007-07-30。

作者简介:李杰群,男,湖南涟源人,中南大学湘雅医学院博士研究生,主要从事器官移植方面的研究。

通讯作者:齐海智 E-mail:Qi_HZ@126.com

重型肝炎患者 34 例,其中 11 例实施 EOLT,9 例获得成功,效果较好。现根据笔者的经验,参考国内外文献,就重型肝炎急诊肝移植指征进行初步探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男 30 例,女 4 例;年龄 31 ~ 61 岁。根据

2000 年 9 月我国修订的“病毒性肝炎防治方案”^[2],均诊断为重型肝炎并 ALF。34 例患者中,11 例行急诊肝移植手术治疗,14 例在等待供体中死亡,另 9 例在转入我科时均已丧失了手术机会(5 例为多系统器官衰竭,2 例合并颅内出血,2 例合并无法控制的肺部感染),于 3 d 内死亡。其术前相关资料见附表。

附表 34 例重型肝炎 ALF 患者的实验室资料

分组	n	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	Scr(μ mol/L)	PT(s)	INR	MELD
手术	11	327.54 \pm 166.53	442.33 \pm 70.78	30.71 \pm 4.99	134.28 \pm 43.84	41.06 \pm 9.03	3.69 \pm 0.89	19.48 \pm 2.42
等待	14	312.71 \pm 192.37 ²⁾	418.73 \pm 57.33 ²⁾	31.24 \pm 4.15 ²⁾	126.81 \pm 40.63 ²⁾	37.92 \pm 7.59 ²⁾	3.42 \pm 0.67 ²⁾	18.86 \pm 2.16 ²⁾
3d内死亡	9	213.26 \pm 95.45 ²⁾	555.49 \pm 88.65 ¹⁾	29.81 \pm 4.73 ²⁾	186.01 \pm 82.51 ¹⁾	48.97 \pm 7.26 ¹⁾	4.39 \pm 0.51 ¹⁾	22.05 \pm 2.05 ¹⁾

注:ALT 为血清丙氨酸转氨酶,TBIL 为总胆红素,ALB 为白蛋白,PT 为凝血酶原时间,Scr 为血清肌酐,INR 为国际标准化比率;1)与手术组比较 $P < 0.05$; 2)与手术组比较 $P > 0.05$

1.2 手术方法及围手术期处理

对所有患者进行详细术前评估,采用终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)^[3]进行评分,确定无肝移植禁忌证。11 例急诊肝移植中,全部采用改良原位背驮式肝移植,未采用静脉转流。供肝热缺血时间为 0 ~ 5 min,冷缺血 236 ~ 885 min,无肝期为 50 ~ 70 min,手术耗时 350 ~ 450 min,术中出血量为 400 ~ 4 500 mL。术后使用他克莫司、霉酚酸酯、甲基强的松龙及环磷酰胺预防排斥反应。选用敏感抗生素抗炎 2 ~ 3 周,使用更昔洛韦预防病毒感染,拔管后用两性霉素 B 行雾化吸入预防肺部真菌感染。使用拉米夫定、抗乙型肝炎免疫球蛋白预防肝炎复发。

1.3 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 统计学软件,运用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

34 例患者中,11 例行急诊肝移植手术治疗。其中 1 例于术后 7 d 死于肺部感染、急性呼吸窘迫综合征(ARDS);1 例于术后 20 d 死于原发性移植肝功能不良合并肾功能衰竭,余 9 例术后恢复顺利。所有患者定期随访,1 例于术后 12 个月因拒绝服药出现慢性排斥反应死亡。余 8 例患者中,4 例随访 29 个月,1 例随访 26 个月,1 例随

访 12 个月,余 2 例随访 6 个月,复查 HBeAg 均为阴性,HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/mL,生活质量良好,有 6 例已重返工作岗位。

3 讨论

迄今,重型肝炎所致 ALF 的救治仍是全世界临床医学的重大难题。我国重型肝炎多发生在肝硬化基础上,以失代偿期为主,并发症较多,经内科药物人工肝支持治疗,病情虽有好转,但终因肝细胞再生能力较差,致肝功能不能恢复。重型肝炎并 ALF 病情凶险,如不行肝移植治疗,其预后极差,生存率低于 15%;而肝移植手术后其总体短期生存率为 80% ~ 90%^[4]。1988—2001 年欧洲对 3 709 例 ALF 进行肝移植,术后 1,5,10 年生存率分别为 65%,59%,55%,与其他慢性肝病相似^[5]。肝移植是目前“惟一”被证明能提高 ALF 生存率的治疗方法^[6]。

由于重型肝炎病因复杂,病死率高,故正确判断疾病的预后对于及早选择恰当的治疗方案非常重要。关于 ALF 的肝移植标准,1989 年 O'Grady 等^[7]在总结 588 例 ALF 的基础上提出了皇家医学院标准。(1)扑热息痛中毒所致的 ALF:不论脑病程度如何,动脉血 pH < 7.30 ;脑病 III ~ IV 度,PT > 100 s,Scr $> 300 \mu$ mol/L。(2)非扑热息痛中毒 ALF,不考虑肝性脑病分期,PT > 100 s 者或满足以下任何 3 项者应列入 EOLT 名录:年龄 < 10 岁或 > 40 岁;病因为非甲非

乙型肝炎及特异体质药物反应;黄疸至出现Ⅲ度肝性脑病 > 7d; PT > 50 s; 血清TBIL > 300 $\mu\text{mol/L}$ 。近年来,许多学者^[1,8-9]指出该标准虽然在预测患者预后的特异性方面是可行的,但其敏感性受到很大限制;认为该标准对指导扑热息痛中毒所致的 ALF 的治疗是有意义的,但对非扑热息痛中毒 ALF 要慎用。美国肝病学会^[10]也反对完全依靠该标准指导 ALF 患者的治疗。

HBV 高感染率使乙型肝炎所致的重型肝炎成为我国及远东地区肝衰竭的最主要原因。对于病毒性肝炎引起的 ALF 的肝移植手术指征,是最早由法国 Bernau 等^[11]提出的 Clichy 标准:急性病毒性肝炎所致 ALF 并发肝性脑病或精神错乱和凝血因子 V < 20% (< 30 岁),及凝血因子 V < 30% (> 30 岁)。日本学者 Yoshida M 等^[12]提出了 $Z = -0.89 + 1.74 \times (\text{病因: HBV 感染为 } 1, \text{其他为 } 2) + 0.056 \times (\text{TBIL, mg/dL}) - 0.014 \times (\text{胆碱酯酶, U/mL})$ 。如果 Z 为正,表示 ALF 继续恶化,则应列入 EOLT 名录。该研究小组用该标准预测 76 例病毒性肝炎引起的 ALF,其敏感性为 93.8%,特异性为 83.3%。Yasuhiro Miyake 等^[13]认为:ALF 的病因(HBV 感染或不能确定)、肝性脑病(Ⅲ~Ⅳ级)、全身炎症反应综合征(SIRS)、TBIL 与直接胆红素之比 > 2.0。以上 4 个指标每个记 1 分,如果总分 < 3,该患者短期(14d)生存率 $\geq 80\%$;如果总分 ≥ 3 ,则其短期(14d)生存率 $\leq 30\%$ 。其敏感性和特异性分别是 87.5% 和 90.0%。我院进行 11 例急诊肝移植与上述标准基本相符。扑热息痛中毒所致的 ALF 其动脉血 pH 值及肾功能是判定预后的重要指标;而病毒性肝炎所致的 ALF,肝性脑病、PT 或凝血酶原活动度及总胆红素是判定预后的重要指标,而以后三者为目前最灵敏、最可靠、最常用的指标^[14]。因此,笔者认为重型肝炎并 ALF 的肝移植指征应以以上 3 个指标来确定。参考国内外文献,重型肝炎并 ALF 的移植指征为:(1)Ⅱ级及Ⅱ级以上的进行性脑病;(2)PT 延长 15 s 以上(或凝血酶原活动度 < 30%);(3)血清 TBIL > 300 $\mu\text{mol/L}$ (17.5 mg/dl) 或 TBIL 进行性升高(每天 > 17.1 $\mu\text{mol/L}$)。

ALF 因病情凶险,进展快,预后差,肝移植时机的掌握是困难的,需要肝病中心、重症监护室及器官移植中心等多科密切配合。本组 9 例 ALF

患者,在转入我科时已丧失了手术机会,值得惋惜。因此,对于重型肝炎 ALF 患者,若黄疸程度加深,凝血酶原时间延长,并有继续延长趋势,以及迅速出现的肝性脑病,肝病中心应立即与移植中心联系,尽早行肝移植治疗。

参考文献:

- [1] Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, *et al.* Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9306): 558 - 563.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19 (1): 56 - 62.
- [3] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33 (2): 464 - 470.
- [4] Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV, *et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137 (12): 947 - 954.
- [5] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9 (12): 1231 - 1243.
- [6] Demetriou AA, Brown RS, Busutil RW, *et al.* Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treat acute liver failure [J]. *Ann of Surg*, 2004, 239 (5): 667 - 670.
- [7] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure [J]. *Gastroenterology*, 1989, 97 (2): 439 - 445.
- [8] Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure [J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23 (3): 203 - 215.
- [9] Blei AT. Selection for acute liver failure: have we got it right? [J]. *Liver Transpl*. 2005, 11 (11 Suppl 2): S30 - 34.
- [10] Julie Polson, William M. AASLD position paper: The management of acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2005, 41 (5): 1179 - 1197.
- [11] Bernau J, Goudeau A, Poynard T, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B [J]. *Hepatology*, 1986, 6 (4): 648 - 651.
- [12] Yoshida M, Sekiyama K, Inoue K, *et al.* Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe acute viral hepatitis: multicenter study [J]. *J Gastroenterol.*, 2002, 37 (11): 916 - 921.
- [13] Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, *et al.* New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure [J]. *Transplantation*, 2005, 80 (7): 930 - 936.
- [14] Lee WM. Acute liver failure in United States [J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23 (3): 217 - 226.