

文章编号:1005-6947(2006)08-0595-04

· 临床研究 ·

门、肠引流式胰肾一期联合移植5例报告

祝哲诚¹, 彭志海², 范昱², 李克², 裘正军², 徐军明², 王兆文², 徐宁²

(上海交通大学 1. 附属瑞金医院 器官移植中心, 上海 200025; 2. 附属第一人民医院 器官移植临床医学研究中心, 上海 200080)

摘要:目的 总结胰腺内分泌门静脉引流、外分泌肠腔引流式(PE)一期胰、肾联合移植的临床经验。**方法** 对5例1型糖尿病并发尿毒症患者施行PE一期胰、肾联合移植术的临床资料及手术技术和非手术性并发症的预防进行回顾性分析。**结果** 5例手术均获成功,其中3例恢复良好,2例围手术期死亡,分别死于胰漏感染和FK506药物中毒。存活者术后3d血肌酐、尿素氮恢复正常;术后7d停用胰岛素,移植胰内、外分泌功能正常。**结论** PE引流式胰腺移植在生理、代谢和免疫学等方面更具优势和合理性;PE式将是胰腺移植优先选择的术式;加强围手术期管理有助于减少术后并发症,取得良好疗效。

关键词: 胰移植; 肾移植; 胰肾联合移植; 引流术

中图分类号: R617; R615 **文献标识码:** A

One-stage combination of renopancreatic transplantation: a report of 5 cases

ZHU Zhe-cheng¹, PENG Zhi-hai², FAN Yu², LI Ke², QIU Zheng-jun², XU Jun-ming², WANG Zhao-wen², XU Ning²

(1. Ruijin Hospital, Communication University, Shanghai, Center of Organ Transplantation 200025; 2. First Hospital, Communication University, Shanghai, Center of Organ Transplantation and Research 200080, China)

Abstract: Objective To summarize the clinical technique and experience of one stage combination of renopancreatic transplantation (SKPT) with portal venous drainage of pancreatic endocrine and enteric drainage of exocrine (PE). **Methods** Five patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage renal disease underwent SKPT with PE drainage. The clinical data, operative technique, and the prevention of non-technical complications were summarized. **Results** This procedure was successfully applied in the 5 patients. Three patients recovered excellently; but 2 died perioperatively, one died of sepsis due to pancreatic leakage, and one of FK506 toxicity. On postoperative day 3, in the 3 survivors, blood creatinine and urea nitrogen levels returned to normal; insulin administration was discontinued on 7d postoperatively, and the endogenous and exogenous secretory functions of the graft were normal. **Conclusions** SKPT with PE is a reasonable procedure, because of its potential physiologic, metabolic, and immunologic advantages. PE drainage may become the prefer technique of pancreas transplantation. Intensive perioperative managements are effective methods to prevent complications and to improve the therapeutic effects.

Key words: Pancreas Transplantation; Kidney Transplantation; Combination Of Renopancreatic Transplantation; Drainage

CLC number: R617; R615 **Document code:** A

自2002年8月15日以来,上海交通大学附属

第一人民医院器官移植临床医学研究中心共为5例1型糖尿病并发尿毒症患者施行胰腺内分泌门静脉引流、外分泌肠腔引流式(门、肠引流式, portal venous-enteric drainage, PE)一期胰、肾联合移植手术。本文就该手术方式与临床应用有关问题进行探讨。现报告如下。

收稿日期:2006-04-23; 修订日期:2006-06-13。

作者简介:祝哲诚,男,山东梁山人,上海交通大学附属瑞金医院主治医师,主要从事肝脏、胰腺移植和腹部器官联合移植方面的研究。

通讯作者:彭志海 E-mail:pengzhihai@126.com。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男4例,女1例;年龄28~35岁。均为1型糖尿病(IDDM),病史6~12年。空腹血糖14.9~20.8 mmol/L。应用胰岛素30~65 U/d,尿毒症病史1.5~3.5年。入院前血肌酐(Cr)达600~705 μmol/L,尿素氮(BUN)22.5~43.5 mmol/L。血透治疗5~14个月。合并高血压2例,视网膜动脉硬化2例。受体群体反应性抗体(PRA)阴性。所有供受体ABO血型相配。供受者HLA配型:1个位点错配3例,2个位点错配1例,3个位点错配1例。

1.2 供胰十二指肠、肾的获取及修整

腹部大“十”字切口进腹。于髂总动脉分叉处上方快速进行腹主动脉插管,UW液原位灌注,同时切开下腔静脉,置一导管作引流。组织保存液(UW液)灌注2 000 mL,直至胰、肾、肝、脾降温,颜色变白,下腔静脉流出液基本清亮。探查全腹无肿瘤及其他明显病变后,整块联合切取肝、胰、十二指肠、脾脏、双肾、输尿管,采用UW液低温保存^[1]。切取尽可能长的双侧髂血管至髂内、外远端,置于UW液中保存备用。修整供胰、肾脏,去除肝脏,门静脉尽可能留长。以腹腔动脉和肠系膜上动脉为中心,特别注意脾动脉发出的胰背动脉的修整。纵向剖开腹主动脉后壁,自腹主动脉和肠系膜上动脉开口处向远端分离,将含腹腔动脉和肠系膜上动脉开口的腹主动脉修剪成Carrel片。仔细结扎和缝扎胰周组织,去除胰周韧带、淋巴结及脂肪组织。用无创辛式钳钳夹门静脉,以4℃ UW液经腹腔动脉和肠系膜上动脉开口分别再灌注200 mL左右,仔细检查胰头、体、尾有无渗漏。保留含乳头部的十二指肠长约12 cm,两侧残端以丝线缝扎闭合,并以浆肌层包埋加固。然后进行动脉重建:于供体近腹主动脉Carrel片处分别锐性剪断腹腔动脉和肠系膜上动脉,将取自供体的“Y”型髂动脉的髂内、外动脉支经修剪后,分别与供胰的腹腔动脉和肠系膜上动脉建立桥接吻合,注意吻合角度和方向^[2]。常规修整供肾,与胰腺、脾脏一起置于4℃ UW液中待用。本组供器官热缺血时间约为2~3 min,冷缺血时间为5~7 h。

1.3 胰十二指肠、肾的一期植入

受者在全身麻醉下取右侧经腹直肌切口,先行胰腺移植,后作肾移植。胰腺置于右侧中腹部,升结肠的内侧,纵向放置,头上尾下。首先建立静脉吻合,于横结肠系膜根部仔细解剖、游离肠系膜上静脉主干,行供胰门静脉与肠系膜上静脉主干端侧连续缝合,吻合时加冰袋保护胰腺。然后,解剖分离右侧髂总动脉,于末端回肠系膜无血管区开窗,供胰的“Y”型髂动脉通过回肠系膜的窗口端侧吻合至受体的右侧髂总动脉。注意窗口的大小、位置,以不造成髂动脉的狭窄和张力为准。开放血液循环,彻底止血。观察血管吻合口的血流情况,调整胰腺位置并可适当固定。距屈式韧带20 cm处横断空肠,近侧端和远侧端分别关闭并浆肌层包埋加固。远侧端空肠和供体、十二指肠行侧侧吻合,近侧空肠端和距远侧空肠端50 cm处的空肠行侧侧吻合。注意吻合口的大小、位置以及肠管蠕动的方向^[3]。最后小心切除供体脾脏。观察无漏血和渗液后,于胰周放置引流,然后依次关闭切口。肾移植于左侧髂窝内,常规将供肾动、静脉与受者髂外动、静脉建立端侧吻合,输尿管与膀胱左上外侧壁抗反流吻合,内置入D-J管。

图1 门、肠引流式胰肾联合移植示意图

1.4 围手术期处理

1.4.1 药物的围手术期应用 5例受者术前均进行免疫诱导性治疗,包括术前2 h静脉滴注赛尼哌(zenapax)50 mg,15 min滴完;术前8 h口服骁悉(MMF)1 g。术中开放移植胰腺血流之前静脉滴注甲基强的松龙(甲强龙)480 mg,低分子右旋糖酐500 mL;术中适量使用人血清蛋白、速尿,以保证有效的尿量,减轻组织水肿、维持渗透压。术后免疫抑制用药方案:连续6 d静脉滴注甲强龙,从240 mg起,逐日减量40 mg;后改强地松20 mg口服,每日1次,渐减量维持。术后第1天应用FK506,以0.12

mg/(kg·d)通过胃管灌注;进食后改为口服,每日2次,并根据血药浓度调整用量。MMF1.5g,每天2次口服。安美汀1.8g,每日2次,后改用头孢曲松(罗氏芬)2g,12h1次,作为抗感染治疗。术后应用生长激素抑制激素(施他宁)6000 μ g,每日1次,24h静脉维持以抑制胰液外分泌,用药1周。术后根据血糖、尿糖水平用小剂量胰岛素以减轻植入胰负担,1周后撤除。

1.4.2 术后的监测和治疗 术后进入重症监护室(ICU),密切监测患者的生命体征,血糖、尿糖,血淀粉酶、尿淀粉酶,血电解质,血气分析,肝、肾功能,凝血功能,T淋巴细胞亚群分析,血FK506浓度,血清胰岛素、C-肽及糖化血红蛋白。定期行腹部B超、彩超检查,定期做尿、引流物及咽拭子细菌培养并药敏试验等。

2 结果

2.1 手术并发症及死亡

5例中2例死亡。1例为术后4d出现胰漏,血淀粉酶、脂肪酶分别升高至1804U/L和1449U/L,第7天出现急性排异反应,血清肌酐和血清C肽水平上升至371 μ mol/L和1066nmol/L;用甲强龙240mg减量冲击于2周时发生上消化道大出血,并发土生隐球菌、绿脓杆菌等混合感染死亡。另1例所用FK506剂量大至0.18mg/(kg·d),术后第3天即出现肝、肾功能受损,药物减量后又出现排斥;血清肌酐和血清C肽水平上升至230 μ mol/L和488nmol/L;用ATG150mg+Rapa2mg抗排异治疗,随后出现肾衰竭,最终死于急性肺水肿。

2.2 移植胰、肾功能情况

移植效果及胰肾功能:5例中死亡2例,3例存活至今已24~44个月,均经门诊和电话随访,随访率100%。该3例胰肾功能正常,并恢复工作。3例存活者术后3d空腹血糖正常,停用胰岛素,2周后血清胰岛素释放试验、血尿淀粉酶、胰腺内分泌功能C肽曲线测定显示正常。

3 讨论

胰腺移植的胰腺外分泌引流,常采用的术式包括膀胱引流式和肠腔引流式^[4-6]。膀胱引流式的优点主要是:十二指肠和膀胱吻合较为容易,且无张力,故手术的成功率高;由于下尿道相对无菌,严重腹腔感染的发生率低;可动态监测尿淀粉酶和尿pH值以早期发现排斥反应,并可在膀胱镜引导直

视下行胰或十二指肠活检。其缺点是:常发生严重的尿路并发症和代谢性并发症,如血尿、代谢性酸中毒、脱水等,尤其在胰、肾联合移植的患者中发生率高;另外易发生反流性胰腺炎。肠道引流术式的不同之处在于胰液经肠道引流,即采用供体十二指肠与受体空肠襻行Roux-en-Y式吻合。肠道引流的优点主要是:胰液流入肠道,符合正常的消化生理规律,移植后胰腺功能不受影响,其分泌的胰液还可发挥正常的消化作用,并能避免因尿液反流所致的胰腺炎;且不易发生水、电解质和酸碱平衡紊乱。其缺点主要是:手术操作复杂、难度高,手术的成功率较低;术后失去了监测尿淀粉酶早期诊断排斥反应的机会;且易并发肠痿、胰痿及严重腹腔感染。因此从20世纪90年代中后期以来采用肠引流胰腺外分泌液的中心越来越多;目前世界50%以上的移植中心采用肠引流,尤其是胰、肾联合移植。

胰腺移植的静脉引流一直是移植学家探索和争论的问题,其中采用腹腔体静脉引流已是比较成熟的方法,并在多个移植中心得以应用。但这种手术方式外周血高胰岛素血症的发生率较高,并进一步可产生胰岛素抵抗和血脂代谢紊乱。采用门静脉系统引流即胰岛素门静脉系统释放,优点是:(1)更符合生理性特点,可避免发生高胰岛素血症的可能,从而减少了糖、脂肪代谢性紊乱、进行性动脉粥样硬化形成及胰岛素抵抗等并发症。(2)由于门静脉系统的免疫耐受性,可提高患者和移植物的生存率,降低急性排斥反应的发生率,即使发生排斥,多以轻度、中度为主。(3)胰肾联合移植时,移植肾可获得免疫性保护,改善其生存和降低排斥反应的发生。(4)降低慢性排斥反应的发生,提高移植长期存活率。如美国的Tennessee和Chicago等医学中心,胰腺移植内分泌采用门静脉引流式正逐渐代替体静脉引流术式,并且显示出良好的治疗效果和移植质量^[7]。

国内开展胰、肾联合移植和单纯胰腺移植较晚,迄今仅进行约100例次,且绝大部分采用胰腺内分泌腔静脉引流、外分泌膀胱引流术式(systemic venous-bladder drainage, SB)^[8]。由于SB不符合生理特点,术后并发症多,尤其泌尿系并发症和糖、脂肪的代谢性紊乱。Cattral等^[9]研究发现,PE式胰肾联合移植在临床上可取得良好的移植效果,其中SB组和PE组胰肾联合移植术后1年的生存率分别为95%和100%;两组的住院时间平均为15d。然而,术后6个月因代谢性酸中毒和脱水而就诊的比例,

SB 组明显高于 PE 组;两组尿路感染的发生率无差别,但 PE 组中巨细胞病毒(CMV)感染率明显低于 SB 组;PE 组和 SB 组急性排斥反应的发生率分别为 15% 和 37%;移植后 6 个月平均血肌酐水平 PE 组明显低于 SB 组;两组患者的血糖均获很好的控制,但 PE 组禁食期血胰岛素水平明显低于 SB 组^[10]。我中心结合门静脉系统引流和肠道引流的优点,采用移植胰腺内分泌 PE 一期胰肾联合移植术式,完成 5 例 PE 式。除 2 例因胰漏感染和 FK506 药物中毒在围手术期死亡外,3 例术后随访 24 ~ 44 个月,目前移植胰和移植肾功能正常,已恢复正常工作和生活。然而,临床广泛应用 PE 式胰肾联合移植术发展缓慢,主要因其手术操作复杂,对每一操作环节要求比较精细。笔者的体会是:(1)术前准备工作非常重要。包括 HLA 配型好、供受者 ABO 血型相同、淋巴毒试验阴性、PRA 阴性。(2)快速建立低温灌注通道,尽量缩短热缺血时间,采用全胰、十二指肠带脾连同双肾、输尿管整块切取技术。注意保护胃十二指肠动脉和脾动脉,以此保证十二指肠残端血供,避免肠痿发生。(3)供胰切取和修整时,尽可能保留较长的门静脉,门静脉和受者肠系膜上静脉主干建立锐角性端侧吻合,并注意吻合口大小合适;尽量避免对胰腺的挤压和触摸,以减轻术后胰腺水肿。(4)切取尽可能长的“Y”型髂血管建立动脉间的桥接,“Y”型髂血管的两叉和腹腔动脉及肠系膜上动脉建立吻合时,要注意形成一个弧形,以利于桥接血管的血液流畅。(5)“Y”型髂血管跨越回肠系膜窗口时,注意窗口的大小、位置,以不造成髂动脉的梗阻和张力过度为准。(6)十二指肠和空肠的 Roux-en-Y 吻合时,应注意吻合口的大小、位置以及肠管蠕动的方向。本组 5 例除早期 1 例死于胰漏外,另 4 例均采用供胰十二指肠和受体空肠行侧-侧吻合,不做 Roux-en-Y 型吻合,简化手术,未发生胰漏、肠漏、肠梗阻等并发症,这也是笔者在参考国外经验的基础上进行的取舍和改进。(7)移植胰腺血液再灌注后,不要急于切除脾脏,待胰腺血循环充分建立后,移植胰的颜色、质地、静脉回流近正常胰组织时,再切除脾脏;否则可使回流量减少,导致血流动力学改变。(8)预防移植胰血栓形成,术后可采用肝素钠微量泵静脉注射等。免疫抑制剂的合理应用等对于手术的成功也是非常重要的^[11-12]。

鉴于 PE 术式胰、肾一期联合移植更符合消化生理,胰液肠腔内引流可消除泌尿系和代谢性并发

症;胰岛素门静脉引流可保持正常的门静脉系统-体循环系统的胰岛素梯度,避免周围高胰岛素血症和减轻胰岛素抵抗,随着移植外科技术的发展,胰腺内分泌门静脉引流、外分泌肠腔引流将是胰腺移植的标准术式。

参考文献:

- [1] Stratta RJ, Taylor RJ, Spees EC, *et al.* Refinements in cadaveric pancreas-kidney procurement and preservation [J]. *Transplant Proc*, 1991, 23(5): 2320 - 2322.
- [2] Gill IS, Sindhi R, Jerius JT, *et al.* Bench reconstruction of pancreas for transplantation: experience with 192 cases [J]. *Clin Transplant*, 1997, 11(2): 104 - 109.
- [3] Stratta RJ, Shokouh-Amiri H, Egidi F, *et al.* A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage [J]. *Ann Surg*, 2001, 233(6): 740 - 751.
- [4] Dawahra E, Petruzzo P, Lefrancois N, *et al.* Evolution of surgical techniques of pancreas transplantation [J]. *Current Opinion of Organ Transplantation*, 2001, 6(1): 183 - 187.
- [5] Petruzzo P, Da Silva M, Feitosa LC, *et al.* Simultaneous pancreas kidney transplantation: portal versus systemic venous drainage of the pancreas allografts [J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(4 pt 1): 287 - 291.
- [6] Uaing M, Martin D, Schultz T, *et al.* Pancreas-kidney transplantation with urinary bladder and enteric exocrine diversion: seventy cases without anastomotic complications [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(2): 434 - 437.
- [7] Philophe B, Farnley AC, Schweitzer EJ, *et al.* Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation [J]. *Ann Surg*, 2001, 234(5): 689 - 696.
- [8] 杨蕾, 吴刚, 刘树荣, 等. 胰肾联合移植术: 附 19 例报告 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(5): 370 - 372.
- [9] Catral MS, Bigam DL, Hemming AW, *et al.* Portal venous and enteric exocrine drainage versus systemic venous and bladder exocrine drainage of pancreas grafts [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(5): 688 - 695.
- [10] Drogitz O, Benz S, Pfeffer F, *et al.* Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe [J]. *Transplantation*, 2004, 78(12): 1802 - 1808.
- [11] Boggi U, Vistoli F, Signori S, *et al.* A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage [J]. *Transplantation*, 2005, 79(9): 1137 - 1142.
- [12] Gruessner W G, Kandaswamy R, Humar A, *et al.* Calcineurin inhibitor-an steroid-free immunosuppression in pancreas-kidney and solitary pancreas transplantation [J]. *Transplantation*, 2005, 79(9): 1184 - 1189.