

文章编号:1005-6947(2007)08-0747-03

· 肝移植专题研究 ·

## 背驮式肝移植术后神经精神并发症的防治

朱云祥<sup>1,2</sup>, 叶启发<sup>1</sup>, 牛英<sup>1</sup>, 陈知水<sup>3</sup>, 宫念樵<sup>3</sup>, 夏穗生<sup>3</sup>

(1. 中南大学湘雅三医院、卫生部移植医学工程技术研究中心, 湖南长沙 410013; 2. 扬州大学医学院附属扬州市第一人民医院 普通外科, 江苏扬州 225001; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 器官移植研究所, 湖北武汉 430030)

**摘要:**目的 探讨背驮式肝移植患者术后神经精神并发症的防治对策。方法 回顾性分析背驮式肝移植(PBLT)项目组235例中术后出现神经精神并发症的45例患者的病因、治疗反应及预后情况。结果 神经精神并发症发生率19.1%(45/235),表现为躁狂者22例(48.9%),抑郁5例(11.1%),幻觉3例(6.7%),自杀倾向1例(2.2%),视物变形1例(2.2%),焦虑伴失眠8例(17.8%),适应障碍2例(4.4%),情感障碍3例(6.7%);其中以谵妄样精神障碍最为多见,但大多数症状不严重,均治愈,仅1例昏迷患者头颅CT检查证实有颅内出血,抢救无效后死亡。结论 背驮式肝移植术后神经精神并发症的发生率较高,但大多数病例症状较轻,预后较好。精神并发症出现后,针对不同病因,及时采用积极的综合治疗能改善患者的预后。

[中国普通外科杂志,2007,16(8):747-749]

**关键词:** 肝移植/副作用; 精神障碍/并发症; 手术后并发症/预防与控制

中图分类号:R 617 文献标识码:A

## The prophylaxis and treatment strategies for psychic syndrome in patients after piggyback liver transplantation

ZHU Yun-xiang<sup>1,2</sup>, YE Qi-fa<sup>1</sup>, NIU Ying<sup>1</sup>, CHEN Zhi-shui<sup>3</sup>, GONG Nian-qiao<sup>3</sup>, XIA Sui-sheng<sup>3</sup>

(1. Research Center of National Health Ministry on Transplantation Medicine Engineering and Technology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 3. Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Hua zhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the prophylaxis and treatment strategies for psychic syndrome in patients after piggyback liver transplantation. **Methods** The data on the etiology, treatment outcome and prognosis of psychic syndrome occurring in 45 of 235 patients who had piggyback liver transplantation were retrospectively analyzed. **Results** The incidence of psychic syndrome complication was 19.1% (45/235), 22 cases presented as mania (48.9%), 5 cases as tristimania (11.1%), 3 cases as hallucinosis (6.7%), 1 case as suicidal tendency (2.2%), 1 case as metamorphopsia (2.2%), 8 cases as angst insomnia (17.8%), 2 cases as maladjusted disturbance (4.4%), 3 cases as affective disturbance (6.7%), and the majority presented as delirious alienation. All the cases were cured, except 1 case of coma, who was confirmed by CT to have intracranial hemorrhage, died after failure of resuscitation. **Conclusions** The incidence of psychic syndrome in patients after piggyback liver transplantation is relatively high. However, most cases have mild symptoms and the prognosis is fine. When the patients have psychogenic symptoms, the prognosis of patients can be improved by some symptomatic treatment strategies directed to their different clinical manifestations.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(8):747-749]

**Key words:** Liver Transplantation/adv eff; Mental Disorders/compl; Postoperative Complications/prev

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

收稿日期:2007-06-18; 修订日期:2007-07-26。

**作者简介:**朱云祥,男,江苏扬州人,中南大学湘雅三医院、卫生部移植医学工程技术研究中心博士研究生,主要从事器官移植方面的研究。

**通讯作者:**朱云祥 E-mail:zhuyunxiang@medmail.com.cn

随着外科技术的改进,新一代免疫抑制剂和器官保存液的出现,肝脏移植的疗效进一步提高。背驮式肝移植(piggyback liver transplantation, PBLT)术后神经系统并发症增加了移植术后并发症总的发生率和病死率。本项目组进行PBLT手术的235例中,术后45例出现不同程度的神经系统并发症,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组PBLT手术235例中,男169例,女66例;年龄10~69(平均47.5)岁。术前诊断:原发性胆汁性肝硬化12例(5.1%),丙型肝炎后肝硬化失代偿63例(26.8%),乙型肝炎后肝硬化109例(46.4%),重症肝炎急性肝衰竭8例(3.4%),原发性肝癌27例(11.5%),肝门部胆管癌4例(1.7%),布加综合征3例(1.3%),Wilson病8例(3.4%),先天性胆道闭锁1例(0.4%)。本组患者术前均无精神病史,无思维、感知、行为障碍,无情感倒错等表现。

### 1.2 手术方式及免疫抑制方案

供、受者均符合ABO血型配对原则,供肝均来自尸体脑死亡患者。本组均采用PBLT和改良背驮式肝移植(ameliorative piggyback liver transplantation, APBLT)术。手术时间(6±3)h。无肝期平均(40±15)min。供肝冷缺血时间平均(10±2)h。术中出血(3 000±2 000)mL,部分无输血完成手术。术后常规采用他克莫司(FK506)或环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+泼尼松(Pred)三联抗排斥治疗。对于出现急、慢性排斥反应的受者使用甲泼尼龙(MP)、OKT3或抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG)冲击治疗。FK506剂量为60~80ng/(kg·d),分2次胃管内注入,胃肠功能恢复后改为口服。根据血药浓度调整用量,术后1个月内FK506谷值浓度维持于6~12ng/mL,术后长期生存维持剂量的谷值浓度为5ng/mL。CsA谷值浓度维持于249.6~291.2ng/mL,术后长期生存者CsA谷值浓度维持于124.8~166.4ng/mL。骁悉2.0g/d,分2次服用。甲基强的松龙静脉注射,术后连续用3d,用量500mg后改为强的松100mg口服,同时快速撤离激素。

### 1.3 神经系统并发症的临床表现及处理结果

235例中术后表现为精神异常45例(19.1%);其中躁狂7例(15.6%),抑郁5例(11.1%),幻觉3例(6.7%),自杀倾向1例(2.2%),视物变形1例(2.2%),焦虑伴失眠8例(17.8%),适应障碍2例(4.4%),情感障碍3例(6.7%),癫痫15例(33.3%)。患者中以谵妄样精神障碍最为多见占71.1%(32/45),症状多

不严重。1例昏迷者头颅CT检查证实有颅内出血,抢救无效后死亡。精神异常初次出现时间为术后2~7(平均4.5)d。精神症状出现后,对患者采用调整免疫抑制剂用量,心理疏导,纠正代谢紊乱,维持水和电解质平衡,改善呼吸功能,加强抗感染,小剂量的咪唑安定镇静,奥氮平抗焦虑等药物治疗。治疗时间3~15(平均7.5)d,症状均获得有效的改善与控制。

## 2 神经精神并发症发生原因的分析

本组235例中有45例在围手术期出现不同程度的神经精神症状,其特点有:(1)发病年龄均大于35岁。(2)发病性别无明显差异。(3)患者均是终末期肝病,长期受病魔的折磨,对自己所患疾病和移植手术存在恐惧感。(4)对肝脏移植昂贵的手术费用,疾病的严重程度,手术必要性和并发症心理耐受力差,肝移植术后均需要重症监护室(ICU)监护,陌生的环境使患者感到恐惧和孤独。本组有18例(40.0%)由于家庭经济条件差等原因,术前情绪不稳定,术后出现精神异常。2例(4.4%)出现术后适应障碍,坚持要求离开ICU。(5)术前慢性或急性肝衰竭并发的脑病可一直持续到术后。本组有3例(6.7%)术前出现不同程度的肝性脑病,术后症状持续存在。(6)手术过程中,血流动力学骤然变化易导致脑灌注不足;移植肝再灌注时会出现再灌注后综合征。本组早期有5例(11.1%)术中出血超过3 000 mL,血压被动较大,术后出现一过性精神症状,处理后恢复较好。(7)PBLT术后凝血功能异常也会造成脑血管意外。本组1例(2.2%)术后凝血功能异常,出现昏迷,头颅CT检查证实有颅内出血,抢救无效后死亡。(8)术后疼痛不适、感染发热、电解质紊乱等均可造成脑组织的供氧不足,从而诱发精神紊乱。本组6例(13.3%)术后出现精神症状时,有4例(8.9%)表现为低钾、低镁血症,2例(4.4%)为一过性高钾血症。5例(11.1%)术后真菌感染,表现为抑郁、情感障碍等,以上病例经对症处理后,症状消失。(9)抗排斥药物的影响。肝移植需要应用大剂量免疫抑制剂预防术后排斥反应。CsA和普乐可复(tacrolimus FK506)较容易引起肝移植术后神经系统的变化,主要表现为癫痫的局部小发作。是肝移植后药物相关性神经精神并发症的主要原因。神经系统毒性反应多表现在术后早期和最初的负荷量以后;当停药或减低药量可使症状改善。本组32例(71.1%)患者中26例(57.8%)早期和最初的CsA和普乐可复浓度增高,6例(13.3%)CsA和普乐可复浓度降低,调整药物剂量后,症状均消失。(10)糖皮质激素的影响。通过直接毒性作

用或诱导免疫抑制状态,导致神经精神并发症的发生。本组有1例(2.2%)患者为第二次肝移植手术,由于长期免疫抑制,在给予2/3常规糖皮质激素后,术后也出现了躁狂等精神症状。对该患者予快速撤离激素处理后很快恢复。

### 3 讨论

PBLT术后神经精神并发症较为常见,本组为45例(19.1%)。Bronster等<sup>[1]</sup>报道,肝移植术后神经系统并发症发生率为20.1%。脑病和癫痫是最常见的并发症,分别占11.8%和8.2%。脑病的主要症状包括头痛、注意力不集中、失眠、心慌、焦虑、亢奋、躁狂、睡眠障碍、抑郁、淡漠、震颤、妄想、认知改变等。癫痫主要呈全身性和局限性的,发作类型除了意识障碍外,可伴有幻觉、错觉、精神异常、记忆障碍等,有些则无意识丧失,仅表现躯体局部的抽搐、感觉异常,甚至周期性、反复的头痛、腹痛等症状。神经精神并发症的治疗反应及预后与病因密切相关。

PBLT术后诱发神经精神症状的原因多而复杂。特别是CsA及FK506。虽然2种药物的神经毒性机制尚不清楚。CsA及FK506的免疫抑制活性与亲免蛋白(immunophilins)的结合有关。亲免蛋白广泛存在于中枢神经系统细胞内,对神经元的功能有保护作用<sup>[2]</sup>。CsA和FK506等均可诱发癫痫发作<sup>[3]</sup>,CsA及FK506可以损害颅内血管床导致血管痉挛及微血管损害而引起神经毒性。因此,在治疗时,应根据患者的具体情况和诱因采用不同的治疗方法。

对PBLT术后神经精神并发症的处理,结合本组235例中45例治疗体会,笔者认为重点在围手术期的防治。(1)做好肝移植患者围手术期的健康宣教。术前向患者及其家属介绍术前准备、手术专家组成员、供体的保存、手术的大致经过、术后移植肝功能恢复情况、术后免疫抑制剂的使用时间,术后常见并发症及防治等。本组术前有副教授以上人员与患者及家属交流,耐心介绍,取得他们的理解和信任,护理工作很完善,效果很好。(2)改善患者术前的一般状况。纠正低蛋白、减轻腹水、维持电解质平衡、尽量纠正凝血功能,应用人工肝等血液净化技术使患者全身状况改善或减少手术后脑病的发生。(3)在肝移植手术过程中,保持血流动力学的平稳。麻醉严密监测,及时处理,防止大量出血和移植肝再灌注后综合征。(4)术后常规监测血氨、加强监测CsA和FK506浓度。骁悉及雷帕霉素的浓度检测较困难,需根据临床症状调整。监测血药浓度有助于寻找个体化的最适用量。免疫抑制的类型是可能的相关因素。Tombazzi等<sup>[4]</sup>研究128例肝移植患者,101例

用他克莫司,27例用CsA作为免疫抑制剂。49例(38.2%)患者共发生75次并发症,其中43例发病与免疫抑制有关。本组大部分有临床表现的患者血药浓度偏高,降低药物用量辅以小剂量的氟哌啶醇效果良好。(5)术中、术后连续用3d甲基强地松龙冲击治疗后改为强地松100mg口服同时尽快撤离激素。有条件者可使用塞尼哌、舒莱等。(6)为减少术中、术后大量渗血,可使用诺其、血小板等改善凝血功能。本组28例使用诺其的患者,术中渗血明显减少,术后恢复很好。(7)术后止痛、改善肺功能、加强抗感染治疗、纠正水电解质紊乱、加强营养支持及保持引流通畅等措施,可降低精神紊乱的发生。术后应鼓励和帮助患者排痰。对严重感染,应根据药敏试验选择足量抗生素和抗真菌药物治疗。出现胆瘘等并发症应及时处理。(8)慎用或不用可能引起神经精神并发症的药物。如安定,巴比妥酸盐类,及GABA兴奋剂,吗啡类等。周围神经病变,可给予营养神经等对症支持治疗。(9)分别处理不同的并发症。如肝移植后脑病,使用脑电图(EEG),CT,磁共振显像(MRI)等辅助检查,如无器质性病变,应针对病因治疗,同时调整机体代谢,纠正水、电解质紊乱等,给予适当镇静。原有脑血管病病史的患者发病几率较高。脑血管病主要在于预防,一旦发病,应及早确诊,早期给予改善循环及控制出血。脑血管的并发症病死率极高。癫痫多发生在肝移植术后的最初几周,术后第1周高发。其发生率为0~42%<sup>[1]</sup>。本组45例发生癫痫15例(33.3%),与CsA和FK506有关。发作常表现为全身性和局限性的,多数患者EEG有相应改变。主要采用安定镇静治疗,也可采用其他的抗癫痫药物。有研究<sup>[5]</sup>表明单用抗癫痫新药左乙拉西坦(Levetiracetam)效果较好,且副反应较轻。锥体外系损害最常见的症状是肢体震颤,治疗应使用左旋多巴等药物。

### 参考文献:

- [1] Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, et al. Central nervous system complications in liver transplant recipients - incidence, timing, and long-term follow-up [J]. Clin Transplant, 2000, 14(1): 1-7.
- [2] Dawson TM. Immunosuppressants, immunophilins and the nervous system [J]. Ann Neurol, 1996, 40(4): 559-560.
- [3] 严律南. 现代肝脏移植学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004. 333-341.
- [4] Tombazzi C R, Waters B, Shokouh-Amiri M H, et al. Neuropsychiatric complications after liver transplantation: Role of immunosuppression and hepatitis C [J]. Gastroenterology, 2006, 12(2): 9-10.
- [5] Chabolla DR, Harnois DM, Meschia JF. Levetiracetam monotherapy for liver transplant patients with seizures [J]. Transplant Proc, 2003, 35(4): 1480-1481.