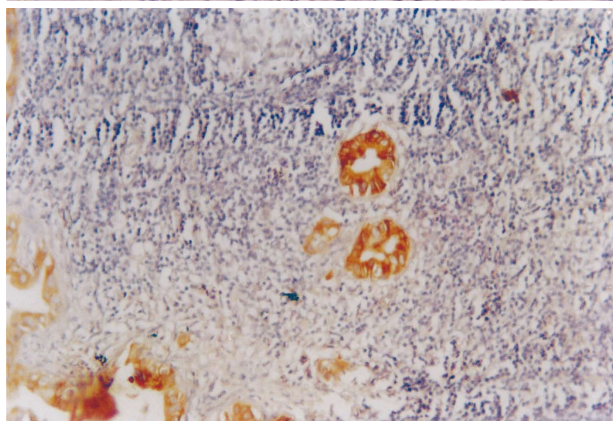
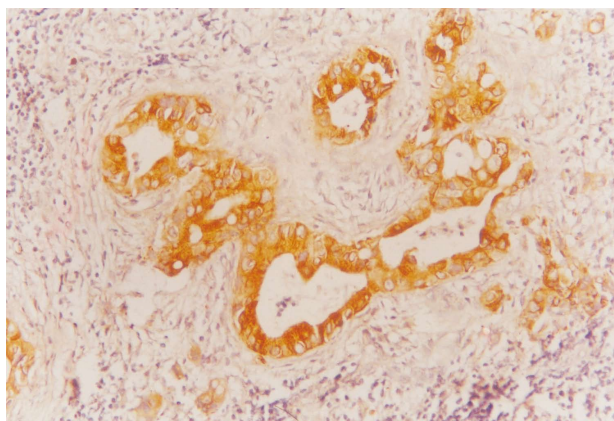
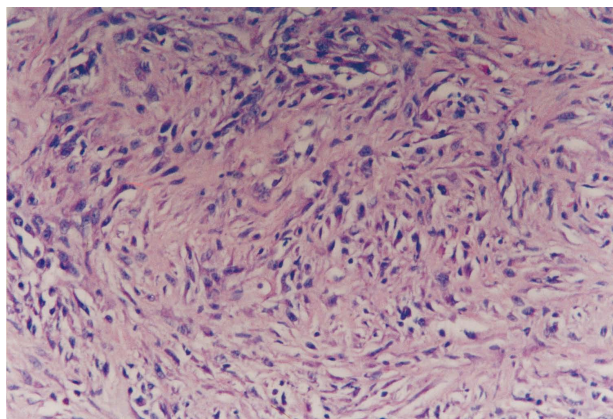
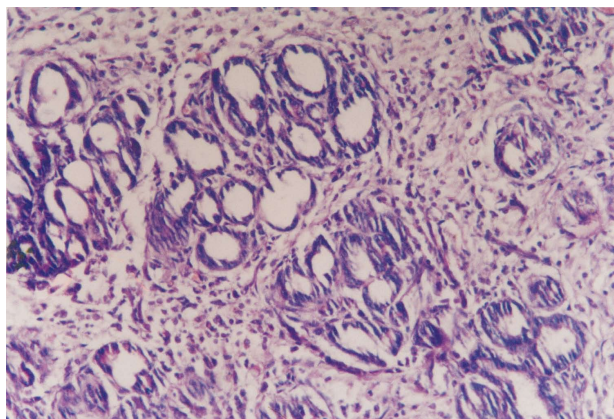


# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2005 年 9 月 28 日 第 13 卷 第 18 期 (Volume 13 Number 18)**



**18/2005**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2005 年 9 月 28 日

第 13 卷

第 18 期

(总第146期)

## 述 评

- 2173 临床试验刍议 谭学瑞, 张学中  
2179 RNA 干扰在肝病治疗中的研究进展 韩苏夏, 马瑾璐

## 基 础 研 究

- 2183 甘草甜素下调基质金属蛋白酶组织抑制因子-1基因的表达  
王巧侠, 成军, 郭江, 李文凡, 魏红山  
2188 改良聚合酶链反应检测 HBV 共价闭合环状 DNA 汤勃, 王宇明, 刘俊, 张瑞  
2193 肝癌细胞 BEL7402 中神经元特异性烯醇化酶的表达  
朱爱萍, 张青云, 王雅明, 徐建军, 孙丽  
2197 肝移植前受体亚低温对急性肝衰大鼠移植肝脏的保护作用  
王志东, 韩德恩, 崔云甫, 姜明山, 张新宇, 曾兆林  
2201 慢性丙型肝炎患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞表达增加 杨江华, 张永祥, 苏川, 孙南雄  
2205 草苈蓉乙醇提取物对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的治疗作用 朴熙绪, 黄红果, 朴东明  
2210 树突状细胞在黏膜免疫模型鼠体内的分布及趋化因子的表达  
谢遵江, 贺业春, 贾立敏, 刘颖, 刘丽  
2213 塞来昔布对胃癌细胞生长及 ERK2 表达的影响  
张勇, 蒋明德, 曾维政, 徐辉, 熊碧君, 翁敏  
2217 益气活血软坚解毒含药血清诱导人肝癌细胞系 Bel-7402 细胞的凋亡  
李东涛, 孙桂芝, 裴迎霞, 祁鑫, 李杰, 林洪生  
2222 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1与扑热息痛肝损害  
田丰, 王颖, 吴作艳, 王学清, 李岩  
2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达  
杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰

## 文 献 综 述

- 2231 乳酸杆菌作为一种新型活疫苗抗原递送载体 庾庆华, 杨倩  
2235 一氧化氮和一氧化氮合酶与肿瘤放疗敏感性的关系 江春平, 丁义涛  
2238 Id 基因家族对消化系统实体瘤作用的研究进展  
杨海彦, 刘连新, 曲志博, 刘改云, 陈炜, 郭化鑫, 陈曦  
2243 影响拉米夫定相关乙型肝炎病毒 YMDD 变异的因素 陆德云, 王甦, 赵连三  
2246 成人间活体肝移植中小肝综合征的预防策略 马跃峰, 李相成  
2251 肝细胞癌生物标志物的研究进展 王嘉信, 刘连新  
2257 肠黏膜免疫调节紊乱介导炎症性肠病的发生 王旭丹, 袁学勤

## 研 究 快 报

- 2263 sp600125 对乙酰刺激的大鼠肝星状细胞凋亡及 Caspase-3 蛋白表达的影响 唐文, 蒋明德, 李小安  
2266 血小板活化因子对幼鼠肠道免疫屏障功能的影响 王丽杰, 刘冬妍, 孙梅, 赵恂

## 临 床 经 验

- 2269 肝硬化患者食管静脉曲张的相关因素分析 501 例  
崔春吉, 金永日, 朴熙绪, 裴风郁  
2272 中晚期肝门部胆管癌诊治15例  
张宗明, 邢海林, 李刚, 刘凯, 朱建平, 宿砚明, 钟华, 郭金星  
2275 肝病患者的 IgA 和 sIgA 含量变化的临床意义 刘冬妍, 刘沛  
2278 全直肠系膜切除术切缘血管内皮生长因子检测的临床意义 战学雷, 田素礼  
2281 善宁对急性胰腺炎患者血小板参数变化的影响 黄坚, 陆士奇, 陈建荣

## 病 例 报 告

- 2284 肝肾联合移植术治疗移植肾慢性失功伴肝硬化 1 例  
朱建平, 张宗明, 管德林, 李刚, 黄庆荣, 宿砚明, 陈以安, 刘辉  
2287 丙型肝炎肝硬化患者骨髓和血液同时分离出鼠伤寒沙门菌 1 例  
郭微媛, 齐桂云, 多丽波, 闫立昕, 孙琪, 张和光

致 谢	2288 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2187 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会征文通知 2200 国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会暨第三届全国普通外科主任论坛第一轮通知 2209 首届北京地坛感染病学术会议 2221 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2226 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2234 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2237 世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊 2250 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2256 2006年即将召开的国际会议 2262 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2286 中国生物医学基金论文摘要注册方法
封面故事	2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达 杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰 世界华人消化杂志 2005;13(18):2227-2230 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp</a>
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005  American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005  ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com  Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education  II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv  2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm  10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(半月刊)

创 刊 1993-01-15  
改 刊 1998-01-25  
出 版 2005-09-28  
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市2345信箱

E-mail: wcjd @ wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901

传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局

国外: 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市2345信箱)

电话: 010-85381901

传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证

1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)



# World Chinese Journal of Digestology

September 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 18

## EDITORIAL

Meager opinions on clinical experimentation

Tan XR, Zhang XZ 2173

Advancement of RNA intervention in the treatment of hepatic diseases

Han SX, Ma JL 2179

## BASIC RESEARCH

Glycyrrhizin down-regulates expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1

Wang QX, Cheng J, Guo J, Li WF, Wei HS 2183

Detection of hepatitis B virus cccDNA with modified polymerase chain reaction

Tang B, Wang YM, Liu J, Zhang R 2188

Expression of human neuron-specific enolase gene in human hepatocellular cancer cells BEL7402

Zhu AP, Zhang QY, Wang YM, Xu JJ, Sun L 2193

Moderate hypothermia therapy for acute liver failure in rats before liver transplantation

Wang ZD, Han DE, Cui YF, Jiang MS, Zhang XY, Zeng ZL 2197

Increase of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C

Yang JH, Zhang YX, Su CH, Sun NX 2201

Therapeutic role of ethanolic extract of *Boschniakia Rossica* in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats

Piao XX, Huang HG, Piao DM 2205

Distribution of dendritic cells and expression of chemokines in mouse models of mucosal immune *in vivo*

Xie ZJ, He YC, Jiao LM, Liu Y, Liu L 2210

Effects of celecoxib on cell proliferation and ERK2 expression of ERK2 in gastric cancer cells

Zhang Y, Jiang MD, Zeng WZ, Xu H, Xiong BJ, Weng M 2213

Growth inhibitory and apoptosis inducing effect on hepatocellular carcinoma Bel-7402 cell line by serum from rabbit fed with *Yiqi Huoxue Ruanjian Jiedu* decoction

Li DT, Shun GZ, Pei YX, Qi X, Li J, Ling HS 2217

Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and intercellular adhesion molecule-1 with acetaminophen-induced liver damages

Tian F, Wang Y, Wu ZY, Wang XQ, Li Y 2222

Expression of nerve growth factor messenger RNA in pancreatic cancer tissues in Sprague Dawley rats

Yang ZL, Deng XH, Yang LP, Li QL, Fan WT, Liang S, Miao XY 2227

## REVIEW

*Lactobacillus* as a new living vaccine carrier in delivery of antigen

Yu QH, Yang Q 2231

Influence of nitric oxide and nitric oxide synthase on tumor radiotherapy sensitivity

Jiang CP, Ding YT 2235

Advance in effect of Id family gene on solid tumor in digestive system

Yang HY, Liu LX, Qu ZB, Liu GY, Chen W, Guo HX, Chen X 2238

Influential factors of Lamivudine associated YMDD variations of hepatic B virus

Lu DY, Wang S, Zhao LS 2243

Preventive methods for small-for-size liver syndrome in adult-to-adult living-donor liver transplantation

Ma YF, Li XC 2246

Advance in research of biological markers of hepato-cellular carcinoma

Wang JB, Liu LX 2251

Occurrence of inflammatory intestinal disease mediated by intestinal mucosal immunoregulation disturbance

Wang XD, Yuan XQ 2257

## BRIEF REPORT

Effects of sp600125 on acetaldehyde-induced apoptosis of hepatic stellate cells and expression of Caspase-3 protein in rats

Tang W, Jiang MD, Li XA 2263

Effect of platelet activating factor on intestinal immunological barrier in young rat

Wang LJ, Liu DY, Sun M, Zhao X 2266

## CLINICAL PRACTICE

Correlative factors of esophageal varices in patients with hepatocirrhosis: an analysis of 501 cases

Cui CJ, Jin YR, Piao XX, Pei FY 2269

Diagnosis and treatment for advanced hilar cholangiocarcinoma: an analysis of 15 cases

Zhang ZM, Xing HL, Li G, Liu K, Li G, Zhu JP, Su YM, Zhong H, Guo JX 2272

Changes of IgA and sIgA and its clinical significant in hepatic diseases

Liu DY, Liu P 2275

Clinical significance of detection for vascular endothelial growth factor in resection margin following total mesorectal excision

Zhan XL, Tian SL 2278

Effects of octreotide on platelet parameters in patients with acute pancreatitis

Huang J, Lu SQ, Chen JR 2281

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

World Chinese Journal of Digestology Monthly

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 28, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation

PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

# 成人间活体肝移植中小肝综合征的预防策略

马跃峰, 李相成

马跃峰, 李相成, 南京医科大学附属第一医院肝脏移植中心 江苏省南京市 210029

通讯作者: 李相成, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心. doclix@hotmai.com

电话: 025-83718836-6476 传真: 025-86660751

收稿日期: 2005-06-01 接受日期: 2005-06-23

## 摘要

小肝综合征(small-for-size syndrome)是造成成人间活体肝移植预后差的重要原因, 其确切概念尚未完全统一, 本文对其发病机制的研究进展作了概括, 同时主要从移植物的选择、门静脉压力的控制、肝静脉的回流及移植体内炎症基因表达的调控四个方面介绍了预防小肝综合征发生的策略。

**关键词:** 小肝综合征; 肝移植; 成人

马跃峰, 李相成. 成人间活体肝移植中小肝综合征的预防策略. 世界华人消化杂志 2005;13(18):2246-2250

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2246.asp>

## 0 引言

随着肝脏移植适应证的拓广, 肝脏短缺的问题在欧美国家越来越严重, 在亚洲, 由于受传统道德观念及宗教的影响, 尸体供肝非常稀少, 活体肝移植(LDLT)正是在这样的背景下问世, 为解决供肝严重匮乏提供了新的途径<sup>[1]</sup>. 但是目前成人受术术后的存活率低于儿童受体, 据日本肝移植协会的报告, 1989-11/2001-11, 950名儿童患者和614名成人患者在43个治疗中心进行了活体肝移植, 总的5 a生存率: 儿童81.5%, 成人为69.7%, 成人的生存率显著低于儿童( $P<0.0001$ )<sup>[2]</sup>. 其中移植物过小导致的小肝综合征被认为是造成这种差别的主要原因。

## 1 小肝综合征的概念

小肝综合征(small-for-size syndrome)是一种可发生在扩大肝切除或减体积肝移植后的临床综合征, 其确切的概念目前尚未统一<sup>[3]</sup>, 对于部分肝移植, Heaton<sup>[4]</sup>对小肝综合征的概念是: 由于植入的肝脏体积小而导致功能上不能满足受体的需求, 而出现的一种临床综合征, 其临床表现为: 术后持续性胆汁淤积, 凝血机制紊乱, 门静脉高压, 严重者会出现腹水. 持续性的肝脏功能异常将进一步诱发脓毒血症、胃肠出血等并发症. 组织学特征为: 肝细胞呈气球样变、脂肪变性, 胆汁郁积形成胆栓, 缺血性斑片状坏死区和增生区并存. 如果患

者恢复顺利, 这些症状及生化指标会在术后几个星期后逐渐改善. 但是约有50%受体会在移植后的4-6 wk内死于脓毒血症<sup>[4]</sup>.

## 2 活体肝脏移植中小肝综合征的发病机制

小肝综合征的发病机制尚未完全清楚, 考虑与供受体多个因素及手术因素有关, 目前较为认同的发病机制为功能性肝脏体积过小和移植术后持续性门脉高灌注<sup>[5]</sup>.

理论上讲, 部分肝脏移植可以通过再生的方式达到满足受体所需要的体积<sup>[6]</sup>, 但是在肝脏再生之前, 移植体必须提供受体即时所需的功能, 根据肝脏手术的经验, 对于未合并有肝硬化的患者可耐受80-85%的切除量, 这就意味着15-20%的肝脏可以满足机体代谢的需要, 但是这一标准并不能直接用到LDLT, 因为手术过程中, 移植体遭受了冷热缺血和再灌注损伤的打击. 而受体的一般状况较差, 肝脏功能常处于失代偿状态, 对于肝脏功能需求增加, 这就意味着受体需要大于此范围的肝脏体积. 但是临床上, 出于对供体安全的考虑, 多数供者只能提供有限体积移植肝脏, 即所谓的小体积移植体(small-for-size graft). 这种供需矛盾是导致小肝综合征发生的重要原因. 研究证明, 移植体与受体标准肝脏的质量比值同移植体的存活率具有明显的相关性<sup>[7]</sup>.

在部分肝脏移植中, 由于供受体的门静脉、肝静脉不匹配和有效血管床的减少, 使得移植后的一段时间里门静脉血流增加、压力升高<sup>[8,9]</sup>. 小体积移植体再灌注后, 门静脉的血流和移植体的体积呈负相关, 即移植体的体积越小, 门静脉的血流越快<sup>[10]</sup>. 门静脉的血流增高状态会一直持续到术后的几个月. 研究表明<sup>[8]</sup>再灌注期第1 h门脉血流量与术后第2天胆红素水平具有明显相关性, 移植后1 wk门静脉压力增高同菌血症、胆汁淤积、凝血酶原时间延长、腹水等小肝综合征的表现呈正相关. 预后调查发现, 如果再灌注早期门脉血流大于260 mL/(min·100 g), 且伴有门静脉压力升高, 小移植体的预后往往很差<sup>[11]</sup>, 因而可认为门脉血流增加和门脉高压对移植体具有明显的伤害作用<sup>[10]</sup>. Man *et al*<sup>[12]</sup>的研究发现, 小体积肝移植后, 短暂的门静脉压力增高可引起肝窦机械性损伤, 导致肝窦间隙肿胀变形、窦间隙内衬细胞间隙增宽, 严重情况会出现狄氏间隙的崩解. 小体积移植体这种不可逆的内皮细胞损伤促进了肝脏微循环的衰竭. 同时还发现: 门脉压力增高可导致移植体的内皮素-1(ET-1)的表达上调, 血浆一氧化氮(NO)

水平降低; 移植物内血红素氧化酶-1(HO-1)和热休克蛋白-70(HSP-70)的表达下降<sup>[13]</sup>. 前者变化使肝窦收缩, 增加了入肝血流的阻力, 使移植物耐受缺血的能力明显降低. 而后两种应激蛋白低表达使移植物的维持稳态和自我修复能力明显减弱.

同门静脉血流增加不同, 肝动脉的血流随着移植物的体积而成比例减少<sup>[10]</sup>. 在移植物与受体质量比小于0.6%的情况下, 由于门静脉血流的显著增加, 肝窦发生严重的充血, 肝动脉血液入肝的阻力增大. 移植物再灌注早期肝动脉血流仅占全肝血流的10%, 并且受热缺血性损伤、急性排斥反应和动脉吻合技术的影响, 肝动脉的血流会进一步减少<sup>[14, 15]</sup>, 使得小体积移植物对于缺血性损伤、肝动脉栓塞的反应更为敏感<sup>[10, 15]</sup>.

肝静脉回流是活体肝脏移植常涉及的问题, 动物模型的研究发现, 肝静脉回流障碍区域的肝脏只有肝动脉供血, 门静脉供血几乎停止, 甚至会出现返流情况, 这使得该区域肝脏无法发挥功能<sup>[16]</sup>, 临床上证实, 淤血区域的肝脏再生能力明显下降, 不含肝中静脉的移植物的前段部分的再生明显小于后段<sup>[17]</sup>, 从而妨碍了部分肝脏的再生, 使得移植物短期内无法快速达到满足机体要求的体积.

### 3 预防小肝综合征的策略

基于上述发病机制, 目前预防小肝综合征的策略主要集中在: (1) 移植物的选择; (2) 门静脉压力的控制; (3) 肝脏静脉回流的改进; (4) 移植体内微循环的改进及炎症基因表达的调控.

**3.1 移植物的选择** 到目前为止, 成人活体肝脏移植所需的最小功能性的肝脏体积的标准还没有完全确定, 目前常用两种方法表示移植物的大小: (1) 移植物与受体标准肝脏的体积比(GV/SLV), 其中标准肝脏体积通过受体的身高和质量进行计算; (2) 移植物和受体的质量比(GRWR). 小体积肝脏移植物的安全界限为: GV/SLV为30-40%<sup>[7, 18]</sup>, GRWR为0.6-0.8%<sup>[19, 20]</sup>. 如何获得足够体积的肝脏移植物, 各移植中心的做法不尽相同, 目前主要有如下选择.

**3.1.1 左肝移植** 在成人活体肝移植的早期阶段, 只采用左半肝作为移植物. 但是由于左半肝体积相对较小, 人们很快认识到了小体积移植物的问题, 即术后早期移植物功能差、肝细胞损伤严重, 患者生存率降低. 在Tanaka *et al*<sup>[3]</sup>早期的39例左叶成人活体肝移植中, GRWR $\geq$ 0.8组( $n = 28$ )的生存率为82.1%, 而GRWR $<$ 0.8的生存率为54.5%. 因此多数移植外科医生认为左半肝往往满足不了成人机体的代谢需求<sup>[21]</sup>. 在西方, 采用左叶作为成人间的活体肝脏移植物已经被摒弃.

但是目前Shinshu大学仍较多的采用左半肝作为移植物, 并取得良好的效果<sup>[22]</sup>. 为增加移植物体积, Shin-

shu大学采用左肝加尾叶作为移植物<sup>[23]</sup>, 尾叶占全肝体积的3-4%, 对左半肝而言, 尾叶可将移植物的质量提高8-12. 在多数病例中, 他们都采用含有肝中静脉的左半肝作为移植物, Nishizaki *et al*<sup>[22]</sup>报道了33例患者进行了左肝的肝移植, 其中5例移植物小于标准肝脏体积30%的患者都获得生存, 无明显小肝综合征发生.

**3.1.2 右肝移植** 很显然, 对于成人患者, 采用右叶肝脏作为移植物可减轻肝脏大小不匹配的问题. 但是关于移植物中肝中静脉的去留一直存在争议, 目前多数学者倾向于保留肝中静脉, 因为肝中静脉是移植物中间右侧部分的主要流出道, 而对于左侧肝脏血液回流作用较小. Tanaka *et al*<sup>[3]</sup>认为, 缺乏肝中静脉的移植物前段会发生淤血, 而这种淤血对于边缘性供肝往往会起到致命的破坏作用, 因为淤血段的肝脏会出现肝功能障碍. 实践中证实保留肝中静脉的右叶肝移植物的生理效果优于不保留肝中静脉者, 但是对于供体的危险会增加<sup>[24]</sup>.

但是, 也有一些中心认为, 采用不含肝中静脉的肝右叶作为移植物, 不会导致肝脏的回流障碍<sup>[25]</sup>. 他们认为缺乏肝中静脉回流的区域会通过侧支血管引流到肝右静脉, 通过多谱勒超声检测发现这些侧支循环血管会在移植后的1 wk内迅速形成<sup>[26]</sup>, 使得淤血区域在一定的时间内无论在形态上还是功能上都能够恢复, 虽然不含肝中静脉的移植物前段部分的再生明显小于后段, 但是对于移植物再生作用的影响是非常有限的, 认为不含肝中静脉的移植物会再生到满足机体代谢需要的大小, 而且不会引起严重并发症<sup>[17]</sup>.

成人接受右叶肝移植的最严重问题是胆道并发症, 包括: 来自移植物断面或胆道解剖处的胆漏, 发生率为15-32%<sup>[24, 27]</sup>, 高于全肝移植<sup>[28]</sup>. 胆漏发生率高的原因可能是肝右叶解剖结构较为复杂.

**3.1.3 肝右后叶移植** 近来有人用右肝后叶(VI, VII段 按照Couinaud 分段法)作为移植物<sup>[29]</sup>, 其具体操作步骤如下: 先阻断门静脉和肝动脉的右旁正中支和左支, 观察在肝表面形成的分界线, 在门静脉右支入肝门处左侧的5 mm处进行解剖, 阻断门静脉、肝动脉的右旁正中支后, 采用Kelly钳断肝, 术中应用胆道造影来判断右外侧区的胆道走向.

该类手术的适应证为: (1) 术前评估右半肝占全部供体肝脏体积的70%; (2) 估计右后叶的肝脏体积大于左侧肝脏<sup>[30]</sup>. 近来通过CT容积分析的方法发现, 右叶肝脏超过全肝体积70%, 约有72%的肝脏右后叶会超过左侧叶加尾状叶的体积<sup>[31]</sup>. 如果肝外侧区域的体积大于受体标准肝脏的40%, 则即使其移植给一般状况较差的患者, 也不会引起小肝综合征的发生. 该方法为移植物选择提供了新的思路, 但是该项操作的技术要求较高, 手术者应具有丰富的经验和技巧.

**3.1.4 双肝移植** 为了解决极端的小体积移植物, 韩国



医疗组积极采用了双肝作为移植物<sup>[32]</sup>,在20例双肝移植中,14例接受两个左叶,4例接受一个左叶+左外叶,1例接受一左叶和一个右叶,1例为左外叶+右后叶。Tanaka *et al*<sup>[3]</sup>亦报道1例该类手术,采用右叶加左外叶,分别来自于一对孪生兄弟。双肝叶移植可为供体提供足够体积的肝脏,但该手术具有很大的挑战性,并且多个供体的可行性也是问题。

在活体肝脏移植中,既要保证供体的绝对安全,又要为受体提供足够体积的肝脏,对于医生来讲,有时确实是一个艰难的选择,尽管目前的观点倾向于采用右半肝脏作为移植物来减少术后小肝综合征的发生,但应该看到,右叶切除对于供体绝非安全,在常规采用右半肝作为移植物的美国,目前已报道有七名供体死亡,因此移植物的类型应该通过计算供受体的身材比例来进行选择,如果供体的体形大于受体,则供体的左叶肝脏很可能超过受体标准肝脏体积的40%,为受体提供足够的肝脏功能。此时左半肝可能会是移植物的选择。同时还需考虑受体术前的状况和基础疾病,如果受体状态稳定、营养状态良好合并轻中度门静脉高压,GRWR=1%的移植物应该足够,不会发生小肝综合征,对于代偿的患者,尤其是那些合并严重门脉高压者,GRWR应该大于或等于1.5%<sup>[4]</sup>。

3.2 降低门静脉的灌注 由于门静脉高灌注和门脉高压对于小体积肝脏移植物的破坏作用已得到公认,因此降低门静脉灌注和压力也就成了预防小肝综合征的主要手段。

3.2.1 脾动脉结扎(splenic arterial ligation, SAL) Ito *et al*<sup>[11]</sup>的研究表明,脾动脉结扎可使门静脉压力从10-20 mmHg(平均16 mmHg)降低到9-13 mmHg(平均11 mmHg),并且会持续到移植术后的一个星期。实践证明实施SAL患者的预后明显好于那些门脉压力增高而没有实施SAL的患者。Lo *et al*<sup>[33]</sup>对1例由于植入的肝右叶体积过小而发生了原发性肝无功能的患者,采用脾动脉结扎降低了门静脉压力和灌注,从而成功挽救了移植物。脾动脉结扎操作简单,可以用来预防和治疗由小体积肝移植引起的门静脉高灌注和持续性门静脉压力增高。

3.2.2 门腔静脉分流(portacaval shunting, PC) 当门静脉血流显著升高[pvf>500 mL/(min·g)]或对于脾静脉结扎反应差时,可采用门腔静脉分流,动物实验证明,对于GRWR为0.6%的肝移植物,采用切断门静脉和肠系膜静脉的联系的方法可以有效降低门静脉血流,提高动物的生存率<sup>[34]</sup>。实践中,Boillot *et al*<sup>[35]</sup>采用完全分流肠系膜静脉血流的方法:结扎肠系膜静脉主干,结扎处远端与下腔静脉进行吻合。该方法可显著降低门脉的灌注。Tanaka *et al*<sup>[3]</sup>对该方法作以改进,即不结扎肠系膜静脉,将受体的门静脉分支与下腔静脉作吻合,从而分流了部分门静脉血流,取得了较好的结果。但是目前该类手术报道例数尚少,其临床应用价值有待于进一步考证。

3.3 流出道重建 流出道血流受阻将严重影响移植物的功

能<sup>[16]</sup>。在不含肝中静脉的右叶活体肝脏移植中,重建前段流出道有助于减少小肝综合征,但是由于肝内存在到肝右静脉的交通血管,因此不是所有这样的移植物都需要进行肝静脉重建。Sano *et al*<sup>[36]</sup>采用术中暂时夹闭动脉的方法来决定实施静脉重建的适应证:如果夹闭肝动脉后,移植物减去改变颜色的区域小于受体标准肝脏体积的40%,则术后发生小肝综合征的几率明显增大,应该实施肝静脉的成型重建。重建血管可采用受体的肠系膜下静脉、大隐静脉或卵巢静脉,静脉直径应该大于10 mm,这样才能保证肝静脉回流通畅,也会间接降低门静脉压力。此外,术中妥善固定肝脏对保证肝脏静脉回流亦起到很大作用<sup>[37]</sup>。

#### 3.4 移植体内微循环的改进及炎症基因表达的调控

3.4.1 缺血预处理 实施扩大肝脏切除前进行短暂缺血预处理,可使肝脏耐受接下来更长时间的缺血性损伤,对残余肝脏具有明显的保护作用<sup>[38,39]</sup>。研究发现缺血预处理对于活体肝移植中的小体积移植物也具有保护作用,该方法可以保持肝的微循环,减少Kupffer细胞的活化,促进肝细胞生长因子的产生,使移植物的炎症反应减轻,早期进入肝细胞再生周期<sup>[40,41]</sup>。同时手术时避免热缺血,减少冷缺血时间和早期给予抗排斥治疗也是提高小体积移植物生存率的主要措施。

3.4.2 药物预处理 尽管在临床上,还没有药物被用来预防小肝综合征,但动物实验显示,许多药物具有减轻小肝综合征的作用,这方面香港的医疗机构作了许多有益探索。

作为NO的释放剂和血管舒张剂,FK409已被证明可以改善肝微循环,最近,Man *et al*<sup>[42]</sup>研究表明,对于小体积肝脏移植物进行FK409的预处理可以预防小肝综合征的发生。相对于对照组,移植1 h后门静脉压力显著下降,移植物的早期生长反应素-1(EGF-1)及其下游的ET-1、诱导性一氧化氮合酶(iNOS)和巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达下调,急性炎症反应明显减弱,而HSP-70这两种热休克蛋白表达增高,而这两者对于维持细胞内的稳态和血管扩张起到很大作用,移植体内这些基因独特的高表达与良好的肝功能和术后高生存率相一致。同时病理发现,FK409组肝窦内皮细胞凋亡明显减少,其超微结构线粒体结构保持完整。因此可以认为FK409可以降低移植后早期门静脉压力,下调EGF-1等促炎基因的表达,上调抗凋亡和抗应激基因的表达,从而保护小体积肝移植物。近来,他们又采用FTY720对供肝进行预处理,发现这种免疫抑制剂对小体积移植物亦有保护作用,其机制是通过激活Akt信号系统抑制细胞凋亡,同时抑制了MAPK急性炎症反应途径,减少了细胞的炎症反应<sup>[43]</sup>。血红素氧化酶对于肝脏缺血再灌注损伤的作用已经得到证实,他们采用逆转录病毒作载体将血红素氧化酶编码基因导入大

鼠供体, 可使小体积肝移植物的H0-1表达增加, 从而有效降低了细胞间黏附因子和炎症因子的表达, 起到对肝移植物的保护作用<sup>[44]</sup>。

总之, 术前对于肝脏移植物的正确选择, 术中注意检测门静脉的血流及压力变化, 采取相应的预防措施, 可以减少小肝综合征的发生。在将来, 随着对于小肝综合征发病机制的不断研究, 会产生更多而且有效的治疗策略, 进一步提高活体肝脏移植患者的生存率。

#### 4 参考文献

- Testa G, Malago M, Broelsch CE. From living related to in-situ split liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality. *Pediatr transplant* 2001;5:16-20
- Sugawara Y, Makuuchi M. Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2003;75:20-22
- Tanaka K, Ogura Y. "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 2004;45:1089-1094
- Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl* 2003;9:26-28
- Emond JC, Renz JF, Ferrell LD, Rosenthal P, Lim RC, Roberts JP, Lake JR, Ascher NL. Functional analysis of grafts from living donors. implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 1996;224:544-552
- Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S, Matsunami H, Terada M, Kawarazaki H. Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 1992;339:580-581
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan JK, Lam BK, Lau GK, Wei WL, Wong J. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:1112-1116
- Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C, Huang R, Fishbein TM, Sheiner PA, Schwartz ME, Emre S, Thung S, Shapiro R, Miller CM. Venous hemodynamics in living donor right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:809-813
- Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, Mystakidou K, Contis J. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. *Transpl Int* 2002;15:355-360
- Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA, Posner MP. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1697-1703
- Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Hirohashi K, Tanaka AK. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003;75:1313-1317
- Man K, Lo CM, Ng IO, Wong YC, Qin LF, Fan ST, Wong J. Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg* 2001;136:280-285
- Man K, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Fung PC, Liang TB, Lee TK, Tsui SH, Ng IO, Zhang ZW, Wong J. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intra-graft gene expression. *Ann Surg* 2003;237:256-264
- Payen DM, Fratacci MD, Dupuy P, Gatecel C, Vigouroux C, Ozier Y, Houssin D, Chapuis Y. Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes. *Surgery* 1990;107:417-427
- Rela M, Vougas V, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Smyrniotis V, Gibbs P, Karani J, Williams R, Heaton N. Split-liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg* 1998;227:282-288
- Cui D, Kiuchi T, Egawa H, Hayashi M, Sakamoto S, Ueda M, Kaihara S, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K. Microcirculatory changes in right lobe grafts in living-donor liver transplantation: a near-infrared spectrometry study. *Transplantation* 2001;72:291-295
- Maetani Y, Itoh K, Egawa H, Shibata T, Ametani F, Kubo T, Kiuchi T, Tanaka K, Konishi J. Factors influencing liver regeneration following living-donor liver transplantation of the right hepatic lobe. *Transplantation* 2003;75:97-102
- Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Chisuiwa H, Terada M, Miyagawa S. Living related liver transplantation in adults. *Ann surg* 1998;227:269-274
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Tanaka K. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321-327
- Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Bodian CA, Kim-Schluger L, Schwartz ME, Miller CM. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease. *Liver transpl* 2001;7:948-953
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Dowaki S, Mizuta K, Kawarasaki H, Hashizume K. Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2001;192:510-513
- Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshige S, Hashimoto K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Kishikawa K, Shimada M, Sugimachi K. Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2001;233:575-580
- Miyagawa S, Hashikura Y, Miwa S, Ikegami T, Urata K, Terada M, Kubota T, Nakata T, Kawasaki S. Concomitant caudate lobe resection as an option for donor hepatectomy in adult living related liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:661-663
- Cattral MS, Molinari M, Vollmer CM Jr, McGilvray I, Wei A, Walsh M, Adcock L, Marks N, Lilly L, Girgrah N, Levy G, Greig PD, Grant DR. Living-donor right hepatectomy with or without inclusion of middle hepatic vein: comparison of morbidity and outcome in 56 patients. *Am J Transplant* 2004;4:751-757
- Bak T, Wachs M, Trotter J, Everson G, Trouillot T, Kugelmass M, Steinberg T, Kam I. Adult-to-adult living donor liver transplantation using right-lobe grafts: Results and lessons learned from a single-center experience. *Liver Transpl* 2001;7: 680-686
- Kaneko T, Kaneko K, Sugimoto H, Inoue S, Hatsumoto T, Sawada K, Ando H, Nakao A. Intrahepatic anastomosis formation between the hepatic veins in the graft liver of the living related liver transplantation: observation by Doppler ultrasonography. *Transplantation* 2000;70:982-985
- Broelsch CE, Malago M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: Outcome in Europe. *Liver Transpl* 2000;6:64-65
- Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074-1082
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Mizuta K, Kawarasaki H, Imamura H, Hashizume K. Liver transplantation using a right lateral sector graft from a living donor to her granddaughter. *Hepatogastroenterology* 2001;48:261-263
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Kaneko J. Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:111-114
- Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl* 2002;8:612-614
- Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Choi DL, Joo SH, Jeon JY, Chu CW, Moon DB, Min PC, Koh KS, Han SH, Park SH, Choi GT, Hwang KS, Lee EJ, Chung YH, Lee YS,



- Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Suh DJ, Kim JJ, Sung KB. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg* 2002;25:277-284
- 33 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. *Liver transpl* 2003;9:626-628
- 34 Lo CM, Liu CL, Fan ST. Portomesenteric disconnection for small for-size grafts in liver transplantation: preclinical studies in pigs. *Liver Transpl* 2003;9:42-46
- 35 Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient: a new transplant technique. *Lancet* 2002;359:406-407
- 36 Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of Hepatic Venous Congestion: Proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann of surg* 2002;236:241-247
- 37 Tucker ON, Heaton N. The "small-for-size" liver syndrome. *Current opinion in critical care* 2005;11:150-155
- 38 Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232:163-165
- 39 Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003;238:843-850
- 40 Franco-Gou R, Peralta C, Massip-Salcedo M, Xaus C, Serafin A, Rosello-Catafau J. Protection of reduced-size liver for transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1408-1420
- 41 Vajdova K, Heinrich S, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Ischemic preconditioning and intermittent clamping improve murine hepatic microcirculation and Kupffer cell function after ischemic injury. *Liver Transpl* 2004;10:520-528
- 42 Man K, Lee TK, Liang TB, Lo CM, Fung PC, Tsui SH, Li XL, Ng KT, Fan ST. FK 409 ameliorates small-for-size liver graft injury by attenuation of portal hypertension and down-regulation of Egr-1 pathway. *Ann Surg* 2004;240:159-168
- 43 Zhao Y, Man K, Lo CM, Ng KT, Li XL, Sun CK, Lee TK, Dai XW, Fan ST. Attenuation of small-for-size liver graft injury by FTY720: significance of cell-survival Akt signaling pathway. *Am J Transplant* 2004;4:1399-1407
- 44 Yang ZF, Tsui TY, Ho DW, Tang TC, Fan ST. Heme oxygenase-1 potentiates the survival of small-for-size liver graft. *Liver Transpl* 2004;10:784-793

电编 李琪 编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 欢迎订阅 2006 年《世界华人消化杂志》

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003 年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004 年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘 (Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库 / 医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志 (Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006 年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号 CN 14 - 1260/R,邮发代号 82-262,出版日期 8, 18, 28 日,页码 160,月价 72.00,年价 864 元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址:100023 北京市 2345 信箱,世界胃肠病学杂志社。联系电话:010-85381901-1020;传真:010-85381893;E-mail:wcjd@wjgnet.com;网址:www.wjgnet.com。