

肝移植后慢性移植肝失功的病因诊断和治疗18例

施晓雷, 丁义涛, 吴亚夫, 吴星宇, 仇毓东, 周建新, 江春平, 张炜炜

施晓雷, 丁义涛, 吴亚夫, 吴星宇, 仇毓东, 周建新, 江春平, 张炜炜, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

作者贡献分布: 此课题由丁义涛与施晓雷设计; 研究过程由施晓雷, 丁义涛, 吴亚夫, 吴星宇, 仇毓东, 周建新, 江春平及张炜炜完成; 数据分析由施晓雷完成; 本论文写作由丁义涛与施晓雷完成。

通讯作者: 丁义涛, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科, yitaoding@hotmail.com
电话: 025-83304616-66866

收稿日期: 2008-06-17 修回日期: 2008-07-18

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-08-18

Etiological diagnosis and management of chronic graft dysfunction after liver transplantation: an analysis of 18 cases

Xiao-Lei Shi, Yi-Tao Ding, Ya-Fu Wu, Xing-Yu Wu, Yu-Dong Qiu, Jian-Xin Zhou, Chun-Ping Jiang, Wei-Wei Zhang

Xiao-Lei Shi, Yi-Tao Ding, Ya-Fu Wu, Xing-Yu Wu, Yu-Dong Qiu, Jian-Xin Zhou, Chun-Ping Jiang, Wei-Wei Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yitaoding@hotmail.com

Received: 2008-06-17 Revised: 2008-07-18

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-08-18

Abstract

AIM: To analyze the etiology, diagnosis and management of chronic graft dysfunction after liver transplantation.

METHODS: A total of 291 cases underwent orthotopic liver transplantation in our hospital from January 1996 to December 2006. The clinical data of 18 cases with chronic graft dysfunction after liver transplantation were analyzed retrospectively.

RESULTS: Of 18 patients with chronic graft dysfunction after liver transplantation, 2 were found with recurrent biliary inflammation, 2 with biliary sludge, 1 with anastomotic biliary stricture, 4 with nonanastomotic biliary stricture, 3 with recurrent hepatitis B, 1 with recurrent hepatitis C,

1 with recurrent primary biliary cirrhosis, 1 with hepatic artery stricture, 1 with cytomegalovirus (CMV) infection and 2 with chronic rejection. After different medical support treatment, intervention or liver re-transplantation, 11 patients were improved, and 4 cases were found with recurrent diseases. The rest 3 cases died.

CONCLUSION: Different therapeutic approaches may be taken in accordance with different causes of chronic graft dysfunction after liver transplantation. For irreversible hepatic allograft failure, liver re-transplantation should be carried out.

Key Words: Liver transplantation; Chronic graft dysfunction; Etiology; Diagnosis; Treatment

Shi XL, Ding YT, Wu YF, Wu XY, Qiu YD, Zhou JX, Jiang CP, Zhang WW. Etiological diagnosis and management of chronic graft dysfunction after liver transplantation: an analysis of 18 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2669-2672

摘要

目的: 探讨肝移植后慢性移植肝失功的病因诊断和治疗。

方法: 回顾性分析我院1996-01/2006-12完成的291例原位肝移植中18例肝移植后慢性移植肝失功患者的临床资料, 总结肝移植后慢性移植肝失功的病因及诊断和治疗。

结果: 18例肝移植后慢性移植肝失功患者发生反复胆道感染2例、胆管广泛胆泥2例、胆管吻合口狭窄1例、胆管非吻合口狭窄4例、乙型肝炎复发3例、丙型肝炎复发1例、胆汁性肝硬化1例、肝动脉狭窄1例、巨细胞病毒感染(CMV)感染1例和慢性排斥反应2例。通过各种内科支持治疗、介入治疗或再次肝移植, 11例好转, 4例病情反复, 3例死亡。

结论: 根据肝移植后慢性移植肝失功的不同病因, 可采取不同的治疗手段; 对于不可逆转的移植肝功能衰竭, 应进行再次肝移植。

关键词: 肝移植; 移植肝失功; 病因; 诊断; 治疗

■背景资料

肝移植是治疗终末期肝病的有效方法, 但是各种原因导致的肝移植后慢性移植肝失功是肝移植领域目前面临的一大难题, 严重影响着肝移植患者的长期生存质量。

■同行评议者

王鲁, 副教授, 复旦大学附属中山医院肝外科, 复旦大学肝癌研究所; 邵升, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院肝胆外科

■研究前沿

分析肝移植后慢性移植肝失功的病因,并针对不同病因探索不同的处理方法是该领域研究的重点。

施晓雷, 丁义涛, 吴亚夫, 吴星宇, 仇毓东, 周建新, 江春平, 张炜炜. 肝移植后慢性移植肝失功的病因诊断和治疗18例. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2669-2672

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2669.asp>

0 引言

肝移植是治疗终末期肝病的有效方法,但是各种原因导致的肝移植后慢性移植肝失功是肝移植领域目前面临的一大难题,严重影响肝移植患者的长期生存.慢性移植肝失功是指在移植后1年以上出现血清谷草转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素的不断增加或持续增高(超出正常值上限2倍或2倍以上)^[1].本我们回顾1996-01/2006-12完成的291例肝移植患者的中,其中有18例患者属于肝脏移植后慢性移植肝失功,现对其病因诊断和治疗总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 我院1996-01/2006-12间进行的291例肝移植患者.其中男195例,女96例;年龄32-71岁,平均48岁.291例患者中,有18例患者最终被诊断为肝脏移植后慢性移植肝失功.18例肝移植后慢性移植肝失功患者中,男12例,女6例,年龄33-62岁,平均41岁.原发疾病分别为:乙型肝炎后肝硬化失代偿期5例;慢性乙型重症肝炎4例;慢性丙型重症肝炎1例;原发性胆汁性肝硬化2例;原发性硬化性胆管炎2例;酒精性肝硬化1例;原发性肝癌3例.首次肝移植与被诊断为肝移植后慢性移植肝失功相距时间为13-37 mo不等.患者无特异性临床表现,部分患者以乏力、纳差、恶心呕吐为主要临床表现;部分以发热、寒颤、黄疸、腹痛等胆管炎为主要临床表现;部分以阻塞性黄疸为主要临床表现,部分以不全胆道梗阻和/或反复发生的胆管炎为主要临床表现.所有患者的共同特点是出现血清谷草转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素的不断增加或持续增高.

1.2 方法 详细病史询问.包括:(1)肝移植术前原发肝脏疾病情况.(2)肝移植后早期有无并发症:主要询问早期有无感染、胆道并发症、血管并发症、急性及亚急性排斥反应情况.(3)肝移植术后的肝功能:检查随访过程中的肝功能变化情况,及相应的药物治疗情况.(4)免疫抑制剂方案的血液浓度:详细询问患者免疫抑制方案,免疫抑制药的使用情况,检查随访的免疫抑制药的血药浓度.(5)先前的肝活检情况:明确有无排斥反应及复发肝脏疾病.(6)其他:包括随访过程

表 1 肝移植后慢性移植肝失功的病因诊断分析

病因	n
胆道并发症	2
反复胆道感染	2
胆管广泛胆泥	1
吻合口狭窄	4
非吻合口狭窄	3
原发病复发	1
乙型肝炎复发	1
丙型肝炎复发	1
胆汁性肝硬化	1
肝动脉狭窄	1
巨细胞病毒感染	1
慢性排斥反应	2

的肝脏及血管超声检查情况.实验室检查.所有患者的实验室检查必须包括以下内容:(1)血常规.(2)生化检查:包括肝肾功能.(3)病毒性肝炎的血清学检查.(4)免疫抑制剂血药浓度.(5)常见病毒抗体及抗原检查.影像学检查.(1)超声检查明确肝脏有无硬化及占位性病变;血管包括肝动脉及门静脉有无血栓及狭窄情况,肝后下腔静脉有无狭窄情况;胆道有无狭窄及扩张,有无胆泥和结石.(2)腹部核磁共振+胰胆管成像(MRI+MRCP):进一步了解肝脏及肝内外胆道系统情况.(3)其他:血管造影明确血管病变的部位及性质.肝活检.所有患者必须常规检查,以明确有无排斥反应发生,及原发性复发情况.

2 结果

2.1 病因诊断结果 18例肝移植后慢性移植肝失功患者中,反复胆道感染2例(2/18),胆管广泛胆泥2例(2/18),胆管吻合口狭窄1例(1/18),胆管非吻合口狭窄4例(4/18),乙型肝炎复发3例(3/18),丙型肝炎复发1例(1/18),胆汁性肝硬化1例(1/18),肝动脉狭窄1例(1/18),CMV病毒感染1例(1/18),慢性排斥反应2例(2/18)(表1).

2.2 治疗及疗效 根据不同的病因,通过各种内科支持治疗、介入治疗或再次肝移植,11例好转,4例病情反复,3例死亡(表2).

3 讨论

目前通常认为,引起肝移植术后肝移植后慢性移植肝失功的病因很多,包括:排斥反应^[2],血管并发症^[3],胆道并发症^[4],感染^[5],复发性疾病^[6-8],新生恶性肿瘤^[9]及药物毒性作用等. Abbasoglu *et al*^[10]对159例移植肝慢性失功能患者进行分析发现,移植肝慢性失功的主要原因为:原发

表 2 肝移植后慢性移植肝失功治疗及预后

病因	治疗方法	预后
反复胆道感染	抗感染, 保肝, 支持治疗	进行性恶化, 死亡
胆管广泛胆泥	再次肝移植	预后好
胆管吻合口狭窄	内镜逆行胰胆管造影下胆道内支架	好转
胆管非吻合口狭窄	1例ERCP下放置支架 2例放支架失败, 胆肠吻合	病情有反复 病情有反复
乙型肝炎复发	1例再次肝移植 2例积极的抗乙肝治疗 1例病毒变异, 阿德福韦治疗	预后好 预后好 死亡
丙型肝炎复发	干扰素和利巴韦林治疗 效果不佳, 再次肝移植	预后好
胆汁性肝硬化	保肝, 支持治疗	病情反复
肝动脉狭窄	经皮球囊扩张成形	好转
CMV病毒感染	更昔洛韦治疗	预后好
慢性排斥反应	抗排斥效果不佳, 再次肝移植	预后好

疾病复发48例(30.2%)、心脑血管疾病28例(17.6%)、感染24例(15.1%)和慢性排斥反应15例(9.4%)。在本组资料中, 胆道并发症为主要原因, 占50%, 其次为原发病复发27.8%, 慢性排斥反应11.1%, 血管并发症(肝动脉狭窄)5.55%, 感染(CMV病毒感染)5.55%。

肝移植术后胆道并发症的发生率为17%-30%。胆道并发症的危险因素包括: 缺血再灌注损伤, 胆道灌洗不充分, 缺血时间过长, 肝动脉血栓、肝动脉脂肪变性、慢性排斥、原发性硬化性胆管炎(PSC)或CMV感染再发、老龄供体等。肝移植术后的胆道并发症包括吻合口漏, 吻合口狭窄及非吻合口狭窄, 胆道感染, 肝内外胆道广泛胆泥或结石形成^[1]。本组中, 与肝移植后慢性移植肝失功相关的胆道并发症主要包括: 吻合口狭窄及非吻合口狭窄、胆道感染、肝内外胆道广泛胆泥或结石形成。胆道并发症的临床表现是非特异性的, 包括发热、寒颤、黄疸、腹痛等胆管炎表现, 胆红素及肝酶增高等。超声检查, 胆道造影, CT及MRI有助于明确诊断。吻合口狭窄与外科技术有关, 常以内镜或介入方法治疗有效。非吻合口狭窄尝试药物治疗效果不佳, 内镜逆行胰胆管造影(ERCP)或经皮肝穿刺胆道造影(PTC)行球囊扩张及放置支架有一定作用, 但多数患者球囊扩张及放置支架失败后, 须行胆肠吻合术。胆肠吻合对非吻

合口狭窄患者能明显改善症状, 缓解肝功能, 降低黄疸指数, 但是非吻合口狭窄往往与胆道缺血有关, 患者肝内外胆管多发狭窄, 故胆肠吻合术后, 病情仍会反复, 彻底的治疗方法是再次肝移植。本组资料中, 有2例患者反复以发热、寒颤、黄疸、腹痛等胆管炎为主要临床表现, 黄疸指数和转氨酶进行性升高, 但是所有影像学检查未发现血管异常, 未有肝内外胆管扩张, 肝活检排除了排斥反应。患者对积极的抗感染治疗有一定疗效, 但病情反复发作, 黄疸指数和转氨酶进行性升高, 因未有及时的肝源, 患者最终因肝功能衰竭而死亡。目前认为, 反复胆道感染与胆道缺血有关, 再移植是唯一的出路。本组中, 2例广泛胆泥形成的患者, 系肝内外广泛病变, 同样与胆道缺血有关, 再移植效果好。

原发疾病的复发是移植肝慢性失功能的重要原因, 严重影响肝脏移植患者的长期生存, 防治原发病复发变得越来越重要。在中国, 乙肝病毒(HBV)相关的终末期肝病是行肝脏移植的首要原因。在本组资料中, 18例患者中9例与乙型肝炎背景有关, 其中3例(33.3%)乙肝复发, 远低于早期文献报道的肝移植后乙型肝炎的复发率为80%。乙型肝炎免疫球蛋白联合抗核苷药物(如拉米夫定)治疗减少了乙肝复发, 极大的改善了移植肝的功能和生存^[12], 但是, 对于HBV高水平复制的受者(HBV-DNA及e抗原阳性)虽经预防性治疗, 但术后HBV复发率仍高达20%。另外, 长期使用拉米夫定可导致乙型肝炎病毒聚合酶基因反YMDD序列变异(YMDD变异)突变株的产生^[13]。目前认为, 阿德福韦对拉米夫定抗药的HBV变异有效。本资料中, 3例乙肝复发患者2例经积极的抗乙肝治疗后, 患者病情有明显好转, 1例患者出现乙肝病毒变异, 虽使用阿德福韦, 患者病情仍进行性恶化, 因没有等到供肝, 患者最终死亡。因此, 对于有乙型肝炎的肝移植患者, 术后如何预防乙型肝炎的复发, 复发后怎样有效抗病毒治疗, 而尽量减少病毒变异株的产生, 虽然目前有相关报道, 但长期疗效有待多中心进一步研究。丙型肝炎病毒(HCV)在中国少见, 但在美国和欧洲, HCV的流行使因HCV行肝脏移植的数量占全部肝脏移植的40%^[14]。这些患者移植后HCV复发常见^[15]。HCV复发患者行再次肝脏移植后生存率低, 其可行性也广受争议。本资料中的1例慢性丙型肝炎患者, 行肝移植术后20 mo明确丙肝复发, 经干扰素和利巴韦林治疗后效果不佳, 患者最终进行了再移植, 再移

■应用要点

根据肝移植后慢性移植肝失功的不同病因, 可采取不同的治疗手段; 对于不可逆转的移植肝功能衰竭, 应进行再次肝移植。

■同行评价

本文总结了18例慢性移植肝失功的原因,有一定的临床借鉴意义。

植后效果有待长期随访证实。其他常见的原发病复发包括胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎,原发性肝癌等。本组资料中,胆汁性肝硬化患者我们先行内科支持治疗,一旦移植肝失代偿,必须进行再移植。

慢性排斥曾是慢性移植肝失功的首要原因。近年来因对免疫抑制的深入认识,慢性排斥反应的发生有下降的趋势。本组资料中发生慢性排斥反应的2例患者,原发病分别为原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎,在移植后30 mo和32 mo后出现全身不适无力等非特异性症状,经积极的保肝治疗后,肝功能和黄疸指数进行性升高,经肝穿证实为慢性排斥反应。文献显示,普乐可复是治疗慢性排斥反应的有效药物,故其中1例患者环孢素(CsA)改成了普乐可复。但是疗效不明显,2例患者经积极的抗排斥及保肝疏胆治疗后,效果不明显,最终通过再次肝移植挽救了患者生命。

感染仍是慢性移植肝失功的重要原因,与过度免疫抑制剂的应用有关。文献报道,肝移植术后感染包括细菌、真菌及病毒的感染。其中真菌感染的死亡率高,真菌感染的发生率为14%-42%,以念珠菌属和曲霉菌属多见^[5]。病毒感染中,以CMV感染最多见,有研究显示肝移植术后CMV感染高达20%^[16]。本组资料中1例患者通过抗CMV抗体,pp65抗原检测证实CMV感染,通过更昔洛韦治疗后,患者肝功能明显好转。有报道认为更昔洛韦治疗后也会产生耐药菌株,在本中心尚未见此病历,因此未有这方面诊治经验。移植术后血管并发症包括肝动脉、肝静脉、门静脉的狭窄和血栓形成。但多数与肝移植术后早期急性移植肝功能衰竭有关。本组资料中有1例发现肝动脉狭窄,经皮球囊扩张成形后效果佳。其他与肝移植后慢性移植肝失功相关的病因,因本资料未涉及,在此不做讨论。

在肝移植后慢性移植肝失功的治疗中,有部分患者最终需要通过再移植才能挽救患者生命。那么,如何决定再次肝移植的适应症及选择适当的时机呢?目前认为:在肝移植术后发生并发症后,病程进入不可逆转的移植肝衰竭期应进行再次肝移植,以挽救生命;而对于移植术后长期胆道感染,缺血性胆道病变引起的肝内外胆道多发性、节段性狭窄,肝内外胆道广泛胆泥或结石形成,早期再次肝移植才是最为有效的方法。

参考文献

- 1 Wiesner RH, Menon KV. Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transpl* 2001; 7: S60-S73
- 2 Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, Blakomer K, Ruppert K, Khan A, Rohal S, Starzl TE, Fung JJ. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl* 2001; 7: 623-630
- 3 Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl* 2001; 7: 75-81
- 4 Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Matamoros MA, Itou K, Tanaka K. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J Surg* 2001; 25: 1300-1307
- 5 Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Keating MR, Wiesner RH, Krom RA, Paya CV. Risk factors of invasive Candida and non-Candida fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 926-934
- 6 McCaughan GW, Zekry A. Pathogenesis of hepatitis C virus recurrence in the liver allograft. *Liver Transpl* 2002; 8: S7-S13
- 7 Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 131-136
- 8 Faust TW. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S99-S108
- 9 Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7: S109-S118
- 10 Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1801-1807
- 11 Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S46-S52
- 12 Zheng S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, Zhang M. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl* 2006; 12: 253-258
- 13 Liaw YF. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S111-S115
- 14 Davis GL. Chronic hepatitis C and liver transplantation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 7-17
- 15 Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004; 77: 226-231
- 16 Munoz SJ. Long-term management of the liver transplant recipient. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1103-1120