

• 综述 •

肝移植治疗胆道闭锁的现状与进展

沈文俊 综述 郑 珊 审校

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种肝内外胆管阻塞并导致淤胆性肝硬化而最终发生肝功能衰竭的疾患,疗效低,预后差。产前及围生期影响胆道发育的因素都可能导致发病,包括病毒感染以及病毒介导的免疫功能异常、基因突变和有毒物质暴露等^[1]。亚太地区发病率为 1/9 000 ~ 1/8 000,按我国每年新生人口 1 500 万以及 1:10 000 发病率推算,每年新发病例 1 500 例左右^[2]。自 1959 年 Kasai 报告应用肝门肠吻合术(Kasai 术)治疗 BA 以来,其预后得到一定改善,但 5 年自体肝生存率仍在 30%~40% 左右^[3-4]。目前肝移植术已成为 Kasai 术后终末期胆道闭锁唯一有效的治疗手段。因为小儿全肝移植受供体肝脏来源的限制,分割式肝移植和活体肝移植成为主要术式。肝移植术治疗胆道闭锁患儿 10 年生存率 81%~90%^[5-6]。我国小儿肝移植起步较晚,随着技术的日臻成熟,肝移植治疗胆道闭锁在临床工作中将承担越来越重要的作用。什么样的患儿适于肝移植?如何把握肝移植手术的时机?作者现对国内外近期文献进行分析总结。

一、Kasai 术仍为首选方式

大部分学者对早期(60 d 左右)胆道闭锁患儿行 Kasai 术无疑议,存在争议的是 90~120 d 左右的胆道闭锁患儿有无先行 Kasai 术的必要,首次手术即行肝移植是否更合适。多数学者认为 Kasai 术仍是胆道闭锁患儿的首选手术方案,主要基于以下考虑。① 1 岁以下患儿难以得到器官来源,文献统计结果表明^[7]:0~5 岁等待肝移植的人数是 6~10 岁人数的 2 倍。小儿肝移植的主要问题是供肝缺乏,尤其是肝体积适合儿童的更少。② 婴儿移植手术技术困难。③ 婴儿移植手术成功率较低,体重 5 kg 的婴儿肝移植存活率在 60%^[8]。④ 部分患儿可能只需要 Kasai 手术即可获得长期缓解,甚至治愈,肝移植治疗过度。因此,普遍认为即使面对有着高度危险预后因子的胆道闭锁患儿也应先行 Kasai 手术以

增加获取供体的机会,肝移植并不作为手术治疗胆道闭锁的首选方式。

二、Kasai 手术对肝移植的影响

Kasai 术后患儿由于既往上腹部手术及术后反复胆管炎,肝门部形成致密严重的粘连,血管界限分不清楚,可使肝移植术中出血更多,手术时间更长。近年来随着经验的积累及技术的进步,并发症已大为降低^[6]。目前研究表明在曾行 Kasai 手术和首次即行肝移植手术的两组患儿中,失血量、围手术期并发症和生存率比较并无差别^[9]。Kasai 手术本身对肝移植已经不构成障碍,相反为手术创造了一个理想条件。胆道闭锁 Kasai 术后反复胆管炎发作是常见的并发症,患儿经过多次发作,肝脏损害加重,胆汁性肝硬化过程加速,一般不建议反复行 Kasai 术^[10]。因多次手术造成广泛粘连增加分离难度,增加了失血量、肠道穿孔以及继发腹腔内脓肿、败血症甚至死亡。且这类患儿反复手术,并不能建立满意的胆汁引流^[11]。术后吻合部位纤维组织再沉淀同样可以造成胆流中断,治疗需结合临床决定。如果黄疸症状发生很早、首次手术日龄大于 90 d、术后胆流建立不满意或前次术后病理检查提示肝脏纤维化严重及残留胆管细小,则不考虑再次手术。

三、胆道闭锁患儿接受肝移植时围手术期的综合评价

胆道闭锁 Kasai 术后,由于反复胆管炎及肝内胆管异常,造成持续性肝硬化过程。胆肠循环受阻后脂溶性维生素吸收障碍以及肝脏合成功能受损,均降低了对移植手术本身及潜在并发症的耐受性。

儿童终末期肝病模型(pediatric fo end-stage liver disease, PELD)是一种儿童慢性肝病的评估系统,被认为是一个能准确预测等待接受肝移植患儿 3 个月病死率的治疗^[12]。变量包括血清白蛋白、血清胆红素、国际标准化比值(INR)、年龄(小于 1 岁计为 1;其余 0)和发育情况(身高或者体重低于两个标准差计为 1;其余为 0)。PELD 评分越高,等待肝移植患儿的 3 个月生存率就越低,目前该模型已用于预测肝移植患儿的死亡危险性。一项回顾性研究表明

PELD > 10 分的肝移植术患儿有更差的预后,提示 PELD 评分可用于肝移植时机的选择^[13]。

肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 是指慢性肝病患儿同时伴发肺血管扩张,表现为低氧血症及相关症状与体征,可概括为肝病-肺血管扩张-低氧血症三联征。以动脉氧分压 (PaO_2) < 9.3 kPa 或者肺泡动脉氧分压差 (A-aDO_2) > 2.67 为确诊的主要依据。在胆道闭锁 Kasai 术后肝硬化患儿中肝肺综合征并不少见, HPS 患儿肝移植术后死亡率为 16%~38%,尤其对那些肺内存在动静脉短路分流的患儿。尽管肝肺综合征本身并不是肝移植的禁忌症,但随着分流的加重却逐渐增加了肝移植术后死亡率;轻度 (<20%)、中度 (20%~40%)、重度 (>40%) 移植术后 1 年死亡率分别为 80%、66.7%、48%^[14]。研究发现血氧饱和度 (SaO_2) 与肺血分流呈负相关,能作为肝肺综合征的早期筛查试验^[15]。如确诊为肝肺综合征,在病情恶化前一般有 1~2 年时间窗,应抓住时机进行肝移植。

四、移植肝重量与移植术式

小儿移植肝的重量受患儿体重、腹腔情况、身体状况和供肝质量等因素的影响。例如合并门静脉高压或肝功能晚期的受体比一般受体需要的肝脏要大,供肝合并脂肪肝或缺血时间过长时,需要的肝脏也要相应增大。日本京都大学^[16]在实验和临床研究的基础上提出了最低移植肝重量的标准是 GW/RW 值大于或等于 1.0%,这个重量相当于受体标准肝重量的 50%。多项临床研究发现过低的 GW/RW 是肝移植的危险因素^[5,17]。胆道闭锁接受肝移植多为婴幼儿,其腹腔小,移植肝体积不可过大,因为术后早期移植肝肿胀,肠功能恢复不良,肠管胀气等因素会使腹压升高,膈肌抬高,回心血流量减少,直接影响到呼吸和循环功能。

受到腹腔容积的限制,切取供体的部分肝脏进行移植是小儿肝脏移植技术的特点。依据器官的来源,分为活体(亲体)部分肝移植和尸体部分肝移植。亲体肝移植较尸体肝移植具有如下优点:可择期安排手术、术前准备充分、移植肝冷缺血时间短、组织相容性好、排异反应轻。亲体肝移植是目前胆道闭锁小儿肝移植的最佳术式^[5]。

部分肝脏移植是小儿肝移植技术的特点,依照手术方式有减体积肝移植、劈离式肝移植和亲属活体供肝部分肝移植。在后两者的不断发展和推动下,左肝外侧叶已成为小儿肝移植的主要来源,体重 60 kg 成年人肝左外叶平均重量为 280 g,要满足

GW/RW 在 1.0% 以上,患儿体重理论上应在 28 kg 以下。肝移植结果与受体年龄成反比,一项大型回顾性研究表明,6 岁以上接受肝移植的患儿具有较好的预后^[5,16]。6 岁患儿的体重在 20 kg 左右,在临床情况允许下,最好避免在幼儿期施行肝移植手术,同时要兼顾到器官来源及 GW/RW 。

五、肝移植术后并发症

胆道闭锁肝移植时部分供体和婴幼儿受体的管道口径很小,这多由于反复胆管炎造成动脉和门静脉管壁同时受累,使重建技术难度高。早期术后并发症多为外科性, Fouquet 等^[18]报道 280 例胆道闭锁肝移植,门静脉血栓形成发生率为 11%,肝动脉栓塞或狭窄发生率 17%,胆道狭窄发生率 20%,原发性移植物无功能发生率 6%,腹腔内出血发生率 7%。其中最为严重的是血管梗阻,由于没有任何侧枝循环,一旦血管出现血流障碍,如果不能及时发现和解决,将会导致肝功能障碍,进而导致器官丧失,手术失败。吻合口狭窄、血栓、扭曲是血流不畅的主要原因,准确严密外翻缝合和扩大吻合口直径是预防术后吻合口梗阻的关键。在肝静脉的吻合中,对供肝静脉的出口做扩大成形,同时相应延长切开受体侧的下腔静脉壁口径,在吻合操作允许的情况下,尽量缩短肝实质至下腔静脉之间静脉的长度,防止吻合口因肝脏摆动或肝脏增生诱发的扭曲。

对于肝移植的胆道闭锁患儿,可能面对伴发解剖畸形问题,包括多脾、下腔静脉中断、肝动脉迷走发自冠状动脉或肠系膜上动脉、十二指肠前门静脉、肠旋转不良及内脏异位。但随着外科技术的进展,这些障碍均未对肝移植预后构成威胁。

远期并发症多与药物副反应相关,如肾功能不全、高血压、高血脂、糖尿病、贫血等,这与成人相似。并发的恶性疾病移植后淋巴增生病在小儿中较高,这可能与 EBV 病毒感染有关。

Avitzur 等^[19]报道 32 例存活 10 年以上的小儿肝移植,81% 发生过感染,其中术后 6 个月内 70% 的患儿出现病毒感染。巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染在肝移植术后十分常见。大部分病例发生在术后 3 个月内,常合并二重感染,与排斥反应互为因果关系,CMV 感染还与肝移植术后胆道并发症有关,严重的 CMV 病甚至会导致患儿死亡。由于胆道闭锁患儿术前 CMV 病毒活动性感染的比例高达 50%,作为移植受体明显增加了术后感染的机会^[20]。患儿术后如果出现 CMV IgG 滴度较基础值升高 4 倍、CMV IgM 阳性及 CMV pp65 抗原阳性中

至少一项并伴有以下临床表现(不明原因的发热、黄疸、白细胞及血小板减少等),且排除其它原因者,或有明确的 CMV 侵入肝脏、胃肠道、肺等的证据时,可诊断为 CMV 显性感染(即 CMV 病)。肝移植术后一旦诊断为 CMV 再感染,无论有无临床症状,均应给予积极治疗。目前一线治疗为更昔洛韦足量应用至少 3 个月, $5.0 \sim 7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 次/d。抗病毒的同时适当对免疫抑制剂减量,治疗过程中密切监测 CMV pp65 抗原直至其转为阴性。

Kasai 术式广泛开展只是近二、三十年的事,临床上自体肝生存至成年的比例不高,对于大部分患儿而言,肝移植是治愈疾病的迫切现实问题。我国近 10 年肝移植快速发展,但存在小儿和成人肝移植的发展不平衡,尸体肝移植和活体肝移植不平衡的现象;小儿活体肝移植的数量和质量与发达国家相比有很大的差距。国内肝移植的最主要障碍是医疗体制导致的经济问题和立法落后导致的器官来源问题。随着国家对医疗卫生事业的增加投入,患儿家庭、医生和社会多方的共同努力,将会有更多的患儿得到更好的救治。

参考文献

- Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia[J]. Semin Liver Dis, 2001, 21: 517-524.
- Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five and 102 year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry[J]. J pediatr Surg, 2003, 38 (7): 997-1000.
- Petersen C, Ure BM. What's new in biliary atresia[J]. Eur J Pediatr Surg, 2003, 13(1): 1-6.
- Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, et al. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35 (7): 1031-1034.
- Diem HV, Evrard V, Vinh HT, et al. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients[J]. Transplantation, 2003, 75: 1692-1697.
- Chen CL, Concejero A, Wang CC, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases[J]. Am J Transplant, 2006, 6: 2672-2679.
- Schoen BT, Lee H, Sullivan K, et al. The Kasai portoenterostomy: when is it too late[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36 (1): 97-99.
- Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JAC, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms[J]. J Pediatr Surg, 2002, 37 (1): 159-164.
- Tiao MM, Yang CY, Tsai SS, et al. Liver transplantation for biliary atresia in Taiwan: a national study[J]. Transplant Proc, 2008, 40 (10): 3569-3570.
- Joanne B, Craig Z, Marquell K, et al. Biliary Atresia-A Fifteen-Year Review of Clinical and Pathologic Factors Associated With Liver Transplantation[J]. J pediatr surg, 2004, 39 (6): 800-803.
- Maksoud JQ, Fanza DO, Silva MM, et al. Management of biliary atresia in the liver transplantation era: a 15-year single-center experience[J]. J Pediatr Surg, 1998, 33(1): 115-118.
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamat h PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation[J]. Liver Transplant, 2001, 7 (7): 567-580.
- Robert AC, Steven JL, Kara AV, et al. Timing of liver transplantation in biliary atresia-results in 71 children managed by a multidisciplinary team[J]. J pediatr surg, 2008, 43 (9): 1605-1609.
- Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications[J]. Transplantation, 1999, 67(5): 712-717.
- Deibert P, Allgaire H, Loesch S, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry[J]. BMC Gastroenterol, 2006, 6: 15.
- Koichi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors[J]. Transplantation, 1999, 67: 321-327.
- Okamoto T, Yokoi A, Okamoto S, et al. Pretransplant risk factors and optimal timing for living-related liver transplantation in biliary atresia: experience of one Japanese children's hospital and transplantation center[J]. J pediatr surg, 2008, 43 (7): 489-494.
- Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, et al. Long term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year followup in a single center[J]. Liver Transp, 2005, 11 (2): 152-160.
- Avitzur Y, Luca ED, Cantos M, Jones N, et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation-looking beyond the graft[J]. Transplantation, 2004, 78 (4): 566-573.
- Fischler B, Woxenius S, Nemeth A, et al. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40 (3): 541-562.