

· 论著 ·

在体劈离式儿童肝脏移植的单中心研究



全文二维码

周小虎^{1,2} 孙强^{1,2} 张启逸^{1,2} 郑翔^{1,2} 许昌² 严盛^{1,2} 史燕军^{1,2} 王伟林^{1,2}¹ 浙江大学医学院附属第二医院肝胆胰外科, 杭州 310009; ² 浙江省肝胆胰肿瘤精准诊治研究重点实验室, 杭州 310009

通信作者: 王伟林, Email: wam@zju.edu.cn

【摘要】 目的 总结在体劈离式儿童肝脏移植的临床经验。 **方法** 回顾性分析 2020 年 5 月至 2021 年 3 月浙江大学医学院附属第二医院实施的 30 例在体劈离式儿童肝脏移植的供体、受体资料。30 例供体均为“中国一类”脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供体, 平均年龄 42 岁; 脑死亡原因: 颅脑外伤 15 例, 脑出血 13 例, 呼吸心跳骤停 2 例。在体劈离均将供肝分为左外叶 (Ⅱ ~ Ⅲ段) 和扩大的右三叶 (Ⅰ段 + Ⅳ ~ Ⅷ段), 均采用背驮式肝移植。观察手术效果及患儿随访情况。 **结果** 随访至 2021 年 9 月 (平均随访 10.2 个月), 30 例在体劈离儿童肝移植受体无一例出现血管相关并发症 (动脉栓塞、门静脉狭窄、流出道梗阻等); 出现腹腔出血 1 例, 为肝脏断面出血, 予手术探查止血; Roux-en-Y 胆肠吻合口狭窄 2 例, 予介入经皮肝穿刺胆道引流 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 行球囊扩张后好转。术后平均入住监护室时间为 80 h, 平均住院时间为 22.8 d。移植物存活率 96.6% (29/30), 1 例术后出现移植物失功, 行二次移植。 **结论** 在体劈离儿童肝脏移植安全有效, 可扩大供肝来源, 缓解儿童肝脏移植器官短缺的问题。

【关键词】 肝移植; 移植受体; 组织供者; 儿童**基金项目:** 国家自然科学基金 (82072203); 浙江省自然科学基金青年项目 (LQ19H160025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204063-009

In situ split liver transplantation in pediatric recipients: single-center experience

Zhou Xiaohu^{1,2}, Sun Qiang^{1,2}, Zhang Qiyi^{1,2}, Zheng Xiang^{1,2}, Xu Chang², Yan Sheng^{1,2}, Shi Yanjun^{1,2}, Wang Weilin^{1,2}¹ Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ² Zhejiang Provincial Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment of Hepatobiliary & Pancreatic Tumors, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Wang Weilin, Email: wam@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and safety of in situ split liver transplantation (ISSLT) with organ donation from Brain Death Donor. **Methods** A retrospective analysis was performed on series of 30 cases of pediatric recipient using in situ split liver transplant technique during May 2020 to September 2021. 30 donors were all from brain death, the average age was 42 years. Cause of death of 15 donors was traumatic brain injury ($n=15$), cerebral hemorrhage ($n=13$) and breath & cardiac arrest ($n=2$). Liver was split into left (Ⅱ - Ⅲ) and right (Ⅰ + Ⅳ - Ⅷ) lobes. Piggyback liver transplantation was employed. **Results** During follow-ups until September 2021, there was no such vascular-related complications as hepatic artery thrombosis, portal vein stricture or outflow obstruction. There were hemorrhage ($n=1$) and biliary complication ($n=2$). The average postoperative stay of intensive care unit (ICU) was 80h and average hospitalization duration 22.8 days. **Conclusion** After thorough evaluations, ISSLT may be safely performed in brain-dead donors with excellent postoperative outcomes and improved utilization rate of donor livers.

【Key words】 Liver Transplantation; Transplant Recipients; Tissue Donors; Child**Fund program:** General Project of National Natural Science Foundation of China (82072203); Youth Project of Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LQ19H160025)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204063-009

劈离式肝移植是将一个完整的供肝依据其解剖结构,劈离为两个具有独立解剖特征和功能的移植物,并将其分别移植给两位受体^[1]。劈离式肝移植分为离体劈离肝移植和在体劈离肝移植。在体劈离式肝移植是在维持供体循环血流稳定的情况下,在体内进行肝脏劈离获取供肝的一种肝移植方法,由于在体劈离式肝移植具有相对良好的预后和相对较少的并发症,目前得到越来越多的临床应用^[2]。2020 年 5 月至 2021 年 3 月,浙江大学医学院附属第二医院共开展 30 例儿童劈离式肝移植,均为在体劈离肝移植,现将经验总结如下。

资料与方法

一、供体、受体一般资料

30 例供体均为“中国一类”脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)供体^[3]。男 25 例,女 5 例;年龄 21 ~ 55 岁,平均 42 岁;血型: A 型 7 例, B 型 10 例, AB 型 3 例, O 型 10 例;脑死亡原因: 颅脑外伤 15 例, 脑出血 13 例, 呼吸心跳骤停 2 例; 供体肝功能: 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) (52.9 ± 84.3) IU/L, 天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) (81.9 ± 62.8) IU/L; 总胆红素(total bilirubin, TB) (24.7 ± 16.3) mmol/L。

30 例受体中,男 14 例,女 16 例;中位年龄 1 岁 9 个月。原发病:胆道闭锁 27 例,隐源性肝硬化 2 例,肝豆状核变性 1 例。移植物类型:左外侧叶 28 例,减体积左外侧叶 1 例,扩大右三叶 1 例。移植物/受体重量比值(graft to recipient weight ratio, GRWR)为 1.6%~4%。跨血型肝移植 6 例,血型相容肝移植 24 例。3 例因门静脉狭窄,术中取自体血管补片行门静脉血管重建术。

脑死亡供体均经浙江大学医学院附属第二医院脑死亡评估小组鉴定,器官捐献均由家属签署知情同意书,并经浙江大学医学院附属第二医院器官捐献伦理委员会审核通过(2022 伦审研第 0134 号)。

二、供体手术方案

30 例在体劈离供体均将供肝分为左外叶(Ⅱ~Ⅲ段)和扩大的右三叶(Ⅰ段+Ⅳ~Ⅷ段),左外叶用于儿童受体,扩大右三叶用于成人受体(其中一例用于 13 岁肝豆状核变性儿童)。供体一般采用

十字切口进腹,游离第一肝门,骨骼化肝左动脉及门静脉左支,若存在肝中动脉,一般保留在移植物侧;切除胆囊,利用胆囊管插管并行胆管造影,明确胆道结构及左右肝管分叉部位,标记左胆管切断位置,造影后保留造影管至手术结束,以便再次造影及关腹前行胆道造影检查判定是否存在胆漏;肝实质完全离断后,全身肝素化(50 U/kg),依次离断肝左动脉、门静脉左支、肝左静脉,肝动脉以动脉夹阻断保留侧,供肝侧直接剪断;若存在肝中动脉,则先剪断肝中动脉,注意观察肝左动脉和其交通支情况,再剪断肝左动脉。若术前供体循环不稳定,可在进腹后先游离并控制腹主动脉,以便在供体血液循环无法维持时行快速插管肝脏灌注,更改术式为体外劈离肝脏。

三、受体手术方案

30 例均采用背驮式肝移植。受体采用倒“T”型切口,解剖分离第一肝门,紧贴肝门切断肝门-空肠吻合口或胆管,尽量保留原 Roux 肠袢,方便后续的胆肠吻合,游离肝固有动脉及其分支,紧贴肝脏离断肝动脉左右支,游离门静脉。继续游离第二、三肝门,结扎肝短静脉,暴露第三肝门,将肝脏与肝后下腔静脉完全分离,依次阻断门静脉、肝下下腔静脉及肝上下腔静脉,紧贴肝脏离断门静脉左右分支及肝静脉,切除患肝。修整后的供肝原位植入,根据受体肝静脉和供体肝静脉开口的大小,选择关闭肝右静脉后,将肝左静脉及肝中静脉成形为一个略大于供体静脉的开口,或直接将三条肝静脉断端间的血管壁剪开,形成宽大开口,采用 5-0 proline 线吻合;对于门静脉直径小于 3 mm 的胆道闭锁患儿,本中心采用自体血管进行门静脉前壁修补,扩大门静脉直径,增加门静脉血流量。依次开放肝上、肝下下腔静脉及门静脉血流;显微镜下行肝动脉吻合,当存在多支肝动脉时,可先通过术中彩色多普勒超声判断主要供血动脉,吻合主要供血肝动脉后,检查另一条肝动脉反流量,如果反流量不足则需吻合第二条肝动脉;最后行胆管-空肠端侧吻合或胆管端端吻合(受体体重 > 35 kg 者);胆肠吻合口径 < 0.3 cm,则胆道内放置支撑管,并外引流胆汁,术后 2~3 个月拔除支撑管。

四、术后管理和用药方案

术后常规给予广谱抗生素抗感染治疗,若细菌培养结果为阳性,则根据药敏结果调整用药;术后使用

普通肝素钠抗凝,起始剂量为 $5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,微泵维持,维持活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)为 $50 \sim 70 \text{ s}$;30 例受体均使用他克莫司联合激素的二联抗排斥方案;术中门静脉恢复血流之前使用一次甲泼尼龙(10 mg/kg),术后逐渐减量,第 5 天由静脉给药改为泼尼松龙口服,术后 3 个月逐渐减量至停药。他克莫司术后第 1 天开始服用,根据药物浓度调节剂量,维持血药浓度在 $8 \sim 12 \text{ ng/mL}$ 。

结 果

一、30 例受体治疗情况

30 例受体手术成功率 100%,无一例围手术期死亡。术后平均监护时间 80 h,平均住院时间 23 d。术后受体移植物失功率为 3.3% (1/30),该例移植物失功受体为跨血型移植,术后出现抗体介导排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR),行二次移植;1 例受体放置胆道支撑管外引流,于术后 2 个月成功拔除支撑管;3 例受体应用自体血管行门静脉成形。手术并发症:腹腔出血 1 例,为肝脏断面出血,经手术探查止血;胆道并发症 2 例,均为胆肠吻合口狭窄,经介入下球囊扩张后好转;无一例出现血管相关并发症(动脉栓塞、门静脉狭窄、流出道梗阻等)。

二、30 例受体随访情况

放置胆道支撑管外引流的受体于术后 2 个月成功拔除支撑管,随访至今未出现吻合口狭窄;应用自体血管行门静脉成型的 3 例受体,随访至今未出现门静脉血栓或狭窄;30 例受体随访期间饮食、睡眠良好,无黄染,无腹胀、腹痛,肝功能均恢复良好,无血管狭窄、栓塞或胆管狭窄。

讨 论

Starzl 等^[4]于 1963 年完成了人类历史上首例同种异体肝移植手术,现肝移植已成为终末期肝病的重要治疗手段。目前供肝短缺仍然是中国肝脏移植面临的主要问题,体现在儿童肝脏移植方面尤为突出^[5]。为解决供肝紧缺问题,劈离式肝移植应运而生,劈离式肝移植在不影响成人肝脏移植受体手术效果的情况下,能够挽救更多儿童的生命^[6]。劈离式肝移植术由 Pichlmayr 等^[7]最早报道,随着技术的进步,劈离式肝移植受体的生存率及并发症发生

率逐渐接近全肝移植^[8]。

劈离式肝移植分为肝脏离体劈离和在体原位劈离。在体原位劈离是指在循环状态稳定的脑死亡供体体内进行原位劈离,采用的是活体肝移植技术,在整个劈离过程中没有离断肝动脉、门静脉和肝静脉,因此供肝的热缺血时间可以忽略不计;同时因为肝脏还有血供,可以更精确地处理肝脏断面,较离体劈离降低了断面出血及胆漏的发生率,可直接观察肝脏劈离后各肝段的血供及回流情况,从而更合理地分配肝脏血管。

肝脏在体劈离也存在一些缺点:由于在体劈离会耗费一定时间,需要肾脏、心肺等移植团队配合,待肝脏劈离结束、获取供肝后,再进一步获取肾、心、肺等器官;同时获取过程中出血量增加,对供体血压、心率的维持提出了更高的要求;在体劈离由于对供体的要求更高,一定程度上供体维护的难度和成本都会更高,增加了医院的负担^[9]。

供体的选择和供肝的质量对劈离式肝移植的效果至关重要,因而对供体要求也更高。本中心选择在体劈离供体时,除满足器官捐献的一般要求外,还需达到以下标准:①年龄小于 55 岁;②无或仅有轻度脂肪肝(大泡性脂肪变 $<30\%$);③无血流感染;④血清 ALT 及 AST 小于 3 倍正常值的上限(upper limit of normal, ULN);⑤TB $<2 \text{ ULN}$;⑥循环稳定,无需用升压药或仅需用小剂量升压药维持血压;⑦供肝动脉、门静脉及胆道均没有不适合劈离的特殊解剖变异^[2]。

劈离式肝移植的本质为“一肝两用”,需要匹配两个受体,同时又要保护两个移植物的动脉、门静脉及胆管,因此术前需要对供肝进行精确评估。本中心将三维重建技术应用于术前供肝评估,精确计算供肝各段、各叶体积,显示肝内外重要血管走行,以便选择合适的受体,并有利于在术中保护重要血管。成人受体要避免小肝综合征(small-for-size syndrome, SFSS),要给予足够大的肝脏,目前较为认可的移植物 GRWR 应大于 0.8%,才能够有效避免 SFSS 的发生^[10]。儿童受体面临的不是移植物过小,而是移植物过大,要使 $\text{GRWR} < 4\%$,供肝厚度应小于受体腹腔前后径。

在体劈离的术后并发症主要有:①腹腔出血:多项研究表明,劈离式肝移植会增加术后腹腔出血的发生率,但随着手术技术的改进和腔隙超声手术吸引器等新材料的应用,术后出血的概率逐渐降低,本中心 30 例患儿仅 1 例术后出现肝脏断面出

血;②血管并发症:包括肝动脉栓塞、门静脉血栓和狭窄、流出道梗阻;③胆道并发症:包括胆肠吻合口漏、吻合口狭窄、肝断面胆漏、肝内胆管坏死(缺血性)。在体劈离可以更精确地处理胆道,降低肝断面胆瘘的发生率,在体劈离冷、热缺血时间都短,因而减轻了对胆道的损伤^[11-12]。

术后胆道并发症导致死亡率高是移植物功能障碍的第二常见原因,因此要警惕胆道并发症的发生^[13]。儿童肝脏移植供肝一般为左外叶,胆管较细,本中心均采用显微镜下胆管-空肠端侧吻合或胆管端端吻合(受体体重>35 kg),对于胆肠吻合口<0.3 cm者,置入胆道支撑外引流管,通过肠袢盲端侧壁穿出肠管,经右上腹穿出体外并固定,进行外引流。同时引流管周围给予软组织包裹,以利后期形成窦道,引流2个月,考虑拔除引流管。本中心共放置胆道支撑外引流管1例,术后恢复良好,无胆道狭窄、胆瘘、反复胆管炎等胆道并发症发生。供肝切取手术操作时,应最大程度保护胆管的血供,在保留的供肝胆管和肝动脉之间不做分离,以免破坏胆管周围血管丛的血供,同时确保供肝胆管残端血流丰富。供肝切除时应尽量保留 Glisson 鞘,避免对第一肝门的过度游离解剖,通常在门静脉和肝动脉离断后,在拟定的胆管离断位置,直接锐性切断胆管和周围的肝门板组织,以最大程度保留胆道血供。

虽然儿童肝移植技术取得了显著进步,但仍面临着许多挑战,供肝短缺制约了儿童肝移植的发展,而劈离式肝移植在一定程度上缓解了这一难题。在体劈离式肝移植很大程度上减轻了离体劈离式肝移植过程中对供肝的损伤,保护了供肝的功能。良好的供肝质量为肝移植手术的成功提供了硬件保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为孙强、许昌,论文调查设计为周小虎、王伟林、严盛,数据收集与分析为张启逸、郑翔,论文结果撰写周小虎,论文讨论分析为王伟林、史燕军

参 考 文 献

- [1] Emre S, Umman V. Split liver transplantation: an overview [J]. Transplant Proc, 2011, 43 (3): 884-887. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2011. 02. 036.
- [2] Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, et al. Split liver transplantation: current developments [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (47): 5312-5321. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i47. 5312.
- [3] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版) [J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32 (12): 756-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2011. 12. 014. Branch of Organ Transplantation, Chinese Medical Association. Guidelines for Donating Heart Dead Organs in China (2nd Edition) [J]. Chin J Organ Transplant, 2011, 32 (12): 756-758. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2011. 12. 014.
- [4] Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans [J]. Surg Gynecol Obstet, 1963, 117: 659-676.
- [5] Bilhartz JL, Shieck VL. Pediatric liver transplantation: unique concerns for the critical care team [J]. Crit Care Nurs Q, 2016, 39 (3): 281-295. DOI: 10. 1097/CNQ. 0000000000000121.
- [6] Rela M, Reddy MS. Pediatric liver transplantation: an asymmetrical war for access to livers [J]. Gastroenterology, 2017, 153 (4): 888-889. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2017. 08. 054.
- [7] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)-a new method in the further development of segmental liver transplantation [J]. Langenbecks Arch Chir, 1988, 373 (2): 127-130. DOI: 10. 1007/BF01262776.
- [8] Pan ZY, Fan YC, Wang XQ, et al. Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai: characteristics and risks factors of mortality [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (12): 1352-1364. DOI: 10. 3748/wjg. v26. i12. 1352.
- [9] Moussaoui D, Toso C, Nowacka A, et al. Early complications after liver transplantation in children and adults: are split grafts equal to each other and equal to whole livers? [J]. Pediatr Transplant, 2017, 21 (4): e12908. DOI: 10. 1111/ptr. 12908.
- [10] Tulla KA, Jeon H. Living donor liver transplantation: technical innovations [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47 (2): 253-265. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2018. 01. 001.
- [11] Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, et al. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010 [J]. Arch Surg, 2011, 146 (9): 1052-1059. DOI: 10. 1001/archsurg. 2011. 218.
- [12] Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, et al. Current status and perspectives in split liver transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (39): 11003-11015. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i39. 11003.
- [13] Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, et al. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges [J]. Am J Transplant, 2013, 13 (2): 253-265. DOI: 10. 1111/ajt. 12034.

(收稿日期: 2022-04-20)

本文引用格式: 周小虎, 孙强, 张启逸, 等. 在体劈离式儿童肝脏移植的单中心研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22 (1): 44-47. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202204063-009.

Citing this article as: Zhou XH, Sun Q, Zhang QY, et al. In situ split liver transplantation in pediatric recipients: single-center experience [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22 (1): 44-47. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202204063-009.