

· 论著 ·

临时性门腔静脉架桥联合流出道改良重建在部分供肝肝移植中应用的实验研究

周 峻^{1,2} 王 政³ 李 龙² 侯文英² 谢华伟⁴ 崔 龙² 王文晓²
张金山² 刘树立² 李胜利² 明安晓²

【摘要】 目的 通过动物肝移植实验,探索门腔静脉架桥和改良肝静脉出口重建这一联合方法的可行性及价值。**方法** 选择 20~25 kg 和 10~15 kg 健康杂犬各 12 只,组成供体组和受体组,并随机配对。供体手术取左外侧叶及左中央叶为供肝,然后完全阻断门静脉。受体犬先预置门腔静脉之间端侧吻合架桥的分流通路,切肝门静脉阻断时开放,供肝植入门静脉吻合后关闭,供肝在部分阻断后腔静脉的条件下背驮式植入,流出道吻合在受体后腔静脉侧壁上。观察门静脉阻断前后供受体生命体征和内脏器官情况,以及门脉血流的血气、生化、压力变化,超声测量并计算受体在阻断前门静脉血流量,并和阻断 15 min 后的分流量进行比较。**结果** 供体组门静脉阻断后迅速出现血压下降,心率增快,5 min 后门脉压迅速升高至 $(54.5 \pm 12.0) \text{ cmH}_2\text{O}$, $P < 0.01$, 30 min 后仍处于较高水平 $(32.2 \pm 4.9) \text{ cmH}_2\text{O}$, $P < 0.01$, 而门脉血 pH 降至 7.03 ± 0.18 ($P = 0.002$), BE 降至 $(-21.3 \pm 5.5) \text{ mmol/L}$, $P = 0.001$, 乳酸脱氢酶升高至 $(388.4 \pm 150.9) \text{ U/L}$, $P = 0.002$, 内脏器官出现严重淤血、水肿、渗出。在无体外转流措施的情况下,受体组经过预先分流处理后均能安全接受供肝植入,无术中死亡者,阻断门静脉主干 5 min 时门脉压稍升高至 $(18.8 \pm 3.1) \text{ cmH}_2\text{O}$, $P = 0.046$, 10 min 时降至正常 $(17.8 \pm 3.9) \text{ cmH}_2\text{O}$, $P = 1.000$, 30 min 时仍稳定在 $(16.3 \pm 2.3) \text{ cmH}_2\text{O}$, $P = 1.000$, 内脏颜色红润。受体组分流血流量 $(276.4 \pm 34.1) \text{ mL/min}$ 和分流前门静脉血流量 $(291.8 \pm 24.7) \text{ mL/min}$ 比较,差异无统计学意义 ($P = 0.219$)。**结论** 在部分供肝背驮式肝移植手术时,预置临时性门腔静脉架桥分流,配合改良肝静脉重建术能同时保持受体下腔静脉和门静脉血流的连续性,有效解除无肝期门脉系统血流瘀滞的问题。

【关键词】 肝移植/方法;动物实验

Experimental study on a combined method of temporary portocaval bridging and modified outflow reconstructed technique for partial liver transplantation. ZHOU Jun^{1,2}, WANG Zheng³, LI Long², et al. 1, Graduate School of Peking Union Medical College; 2, Capital Institute of Pediatrics; 3, Department of Pediatric Surgery, Chinese PLA General Hospital; 4, Bayi Children's Hospital, The Military General Hospital of Beijing, Beijing, China

【Abstract】 Objective Classic liver transplantation, the most effective therapeutic option for children with end-stage liver disease, involves the interruption of portal venous flow. To further steady the hemodynamic and metabolic status of recipient, in this experimental study, the canine model was built to explore the feasibility and applicable value of a new method which was combined with temporary portocaval bridging and modified outflow reconstructed technique. **Methods** Healthy mongrel dogs were enrolled in donor group (25~30 kg, $n = 12$) and recipient group (10~15 kg, $n = 12$). Random pair was matched between donor and recipient animal. For donor operation, portal vein was clamped when left lateral lobe and left medial lobe were procured as a whole graft. For recipient operation, a temporary portocaval shunt was created with the jugular interposition

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2011.03.007

作者单位:1,北京协和医学院研究生院(北京市,100730);2,首都儿科研究所(北京市,100020);3,中国人民解放军总医院小儿外科(北京市,100853);4,北京军区总医院附属八一儿童医院(北京市,100700);通讯作者:李龙,E-mail: lilong23@126.com,本研究为国家“十一五”科技支撑计划课题(项目号:2006BAI05A06)以及2010年北京市科技计划项目

graft in an end-to-side fashion, initiated when portal vein was clamped until the graft was revascularized. After a cross-clamp applied below the common trunk of the left and middle hepatic vein, an end-to-side anastomosis was performed between outflow orifice of the graft and anterolateral wall of recipient vena cava. During operation, the changes of life signs, splanchnic organs, and blood gas index, serum biochemical parameter, pressure of portal vein were observed and recorded for every animal in both groups. By means of Doppler ultrasound measuring, the shunt flow volume at 15min after portal blocking was compared with normal portal venous flow volume for every recipient. **Results** Heart rate increase and blood pressure drop were noted soon after clamping of donor portal vein. 5min afterwards, the portal venous pressure reached its peak level of (54.5 ± 12.0) cmH₂O rapidly ($P < 0.01$). At 30 min after clamping, portal pressure still remained a relatively high level at (32.2 ± 4.9) cmH₂O ($P < 0.01$), and meanwhile severely congestion, edema and exudation generally occurred in splanchnic organs. In recipient group, the prearrangement of temporary portacaval bridging allowed avoidance of the establishment of complex extracorporeal veno-venous bypass. All the grafts could be implanted successfully in recipient group, with no intraoperative death. The portal vein pressure slightly rose to (18.8 ± 3.1) cmH₂O 5min after portal occlusion ($P = 0.046$), but returned to a normal level at 10 min and kept to basal level till 30 min $(16.3 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 2.3 \text{ cmH}_2\text{O}, P = 1.000)$. All visceral organs had been ruddy and elastic. The comparison between mean shunt flow volume (276.4 ± 34.1) mL/min and normal portal venous flow (291.8 ± 24.7) mL/min showed no statistically significant difference ($P = 0.219$). **Conclusion** For piggy-back liver transplantation with partial liver graft, temporary portocaval bridging, combined with modified outflow reconstructed technique, can prevent splanchnic congestion and also preserve both portal and caval blood flows during anhepatic phase. This animal experimental study has justified the simplicity, safety and applicable value of this novel technique.

【Key words】 Liver Transplantation/MT; Animal Experimentation

肝移植是治疗小儿终末期肝病的有效手段,国内多采用部分供肝背驮式移植方法,移植过程中受体门静脉完全阻断,会对受体及植入肝造成负面影响。本课题通过动物实验探讨门腔静脉架桥分流联合改良肝静脉出口重建在肝移植中应用的可行性。

材料与方法

一、动物来源

实验于 2009 年 6 月至 2009 年 12 月完成。选用普通健康犬 24 只(外科手术用杂交犬),犬龄 1 ~ 3 岁,雌雄不拘,分为供体组 12 只(体质量 20 ~ 25 kg),受体组 12 只(体质量 10 ~ 15 kg),不含预实验 4 只。供体受体随机配对,动物实验方法符合动物伦理学要求。

二、手术方法

术前禁食 24 h、禁水 12 h。按 0.1 mL/kg 肌注速眠新 II 诱导麻醉,犬取平卧位,身下置加热垫,固定头部和四肢,气管内插管,麻醉机维持呼吸。用 0.3% 氯胺酮持续滴注维持麻醉,0.1% 琥珀胆碱维持肌肉松弛状态。取颈部正中切口,颈内动脉插管监测动脉血压和心率,颈外静脉插管输液输血和监测中心静脉压(CVP)。受体犬取颈外静脉 3 ~

5 cm,备门腔分流用。术中测定肛温。供、受体同时手术,取上腹部屋顶状切口,胃网膜右静脉插管,玻璃水柱法测量门脉压。

1. 供体手术:按活体肝移植方法游离左肝外侧叶及左中央叶,离断左肝管,在受体准备全肝切除前阻断门静脉左主干,近肝端插入导管,以 4℃ 多器官保存液(Shanghai-multi-organ solution, SMO 液)灌注,依次离断肝左动脉及肝左静脉,将供肝置入 0℃ SMO 液中,冲洗动脉及肝管。穿刺门静脉主干取血标本,完全阻断第一肝门后连续观察门静脉压力值。于腹主动脉穿刺取血供受体输血用,然后在麻醉下放血处死。

2. 受体手术:解剖第一肝门后,将后腔静脉(相当于人类下腔静脉)适度游离,门腔静脉间临时性架桥:将备用颈外静脉修剪至合适长度,两端呈斜面,近心端与肾静脉上方的后腔静脉端侧吻合,远心端与胰腺上缘门静脉的起始段端侧吻合,均以 6-0 Prolene 线连续缝合,形成一个自门静脉右侧壁稍斜向上至后腔静脉前内侧壁的分流通路(图 1),确认通畅后暂时关闭。肝脏自后腔静脉完全游离后,阻断门静脉主干,同时开放分流,门脉系统血流通过人工建立的分流通路经后腔静脉回心。近肝实质离断血管及肝管完整切除受体肝,肝右静脉根部缝闭,在

肝左、中静脉共干的根部以下部分阻断后腔静脉,根据供肝静脉出口大小修剪侧壁(图 2)。静脉注射甲基强的松龙 40 mg,供肝完成肝静脉、门静脉吻合后恢复新肝血流,经 B 超确认吻合口通畅后结扎架桥血管,重建动脉和胆道。

三、观察内容

①供、受体术中生命体征、内脏器官情况。②供体肝门阻断前后门脉压变化,受体门静脉阻断前、阻断并分流开放后门脉压变化,阻断后分别在第 5、10、15、20、25、30 min 时取值。③供体在门静脉阻断前及阻断后 30 min 各取 1 份血样,受体在门静脉阻断前、阻断并分流 30 min 后各取 1 份血样,分别做血气、生化检查。④受体用彩色多普勒超声仪(GE LOGIQ Book)测量阻断前门静脉主干内径、平均血流速度及阻断 15 min 后分流血管的内径、平均血流速度,分别计算血流量。⑤受体术后注意继续监测,观察胆汁引流和腹腔引流,死亡后一律解剖尸体查找死亡原因。

四、统计学方法

数据用 SPSS15.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,门静脉压力值运用重复测量方差分析的模型进行分析,血气、生化结果及血流量用配对设计的 t 检验比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

结 果

供体肝门阻断后迅速出现心率增快,动脉血压和 CVP 下降,经补液、应用血管活性药物后,生命体征平稳。与阻断前门静脉血气生化指标相比,阻断 30 min 后门脉血 pH 降至 7.03 ± 0.18 ($P = 0.002$),BE 降至 (-21.3 ± 5.5) mmol/L ($P < 0.01$),肌酸激酶升至 (328.9 ± 121.1) U/L ($P < 0.01$),乳酸脱氢酶升至 (388.4 ± 150.9) U/L ($P = 0.002$)。阻断后受体经分流后生命体征、血气及生化指标均稳定。

供、受体门脉压均数变化趋势见图 1。①总体上看,时间因素和分组的交互作用有显著统计学意义($P < 0.01$),门脉压值随时间而变化,且两组时间因素的作用明显差异。②两组在不同时间点上两两比较,阻断前供体门脉压 (15.7 ± 1.8) cmH₂O,和受体门脉压 (16.6 ± 2.1) cmH₂O 比较,差异无统计学意义($P = 0.183$)。③组内 7 个时间点上两两比较:供体组阻断 5 min 时压力迅速升至 (54.5 ± 12.0) cmH₂O, $P < 0.01$,之后缓慢下降,至阻断 30 min 后

仍明显高于阻断前水平 [(32.2 ± 4.9) cmH₂O, $P < 0.01$]。受体组经预先分流处理后再阻断门静脉主干,5 min 时门脉压升至 (18.8 ± 3.1) cmH₂O ($P = 0.046$),10 min 时降至正常 (17.8 ± 3.9) cmH₂O ($P = 1.000$),至 30 min 时仍稳定在 (16.3 ± 2.3) cmH₂O 水平以上($P = 1.000$)。

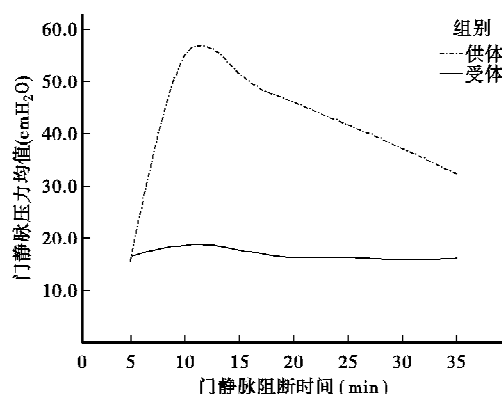


图 1 两组门静脉压力均值变化趋势图

受体架桥血管长 2.3 ~ 3.5 cm,架桥时间 14 ~ 28 min,分流时间 30 ~ 75 min。分流血流量 (276.4 ± 34.1) mL/min,和分流前门静脉血流量 [(291.8 ± 24.7) mL/min] 比较,差异无统计学意义($P = 0.219$)。

内脏器官变化: 门静脉阻断 30 min 后,供体内脏器官普遍出现严重淤血、水肿、渗出,胃肠肌层僵硬,肠系膜血管扩张迂曲(图 3 ~ 4);受体经分流处理后,胃、肠、脾、胰等器官颜色红润,无淤血水肿等现象(图 2)。

全部移植未使用体外转流设备,除预实验外,受体组无术中死亡者,12 个供肝均成功植入受体,在恢复血流 4 ~ 13 min 后排泌胆汁。术后 12 h 内死亡 5 例(死亡原因: DIC 2 例,心跳骤停 1 例,脑水肿 1 例,肾功能衰竭 1 例),存活 12 h 以上者 7 例,最长存活 3.5 d(后死于严重感染),无一例因吻合口出血、血栓等并发症而死亡。

讨 论

肝移植早期阶段采用经典的原位移植,需要完全阻断、切断受体下腔静脉和门静脉,无肝期内受体循环系统会受到严重干扰,下腔静脉和门静脉回心血流被同时中断,可引起回心血流量骤减,肾功能受损,下肢及腹腔脏器淤血水肿等。体外转流技术通过转流泵将下腔静脉和门脉系统的血流泵入上腔静脉系统回心,应用于肝移植手术,可确保无肝期受体血流动力学稳定,但操作复杂,存在低体温、溶血、血

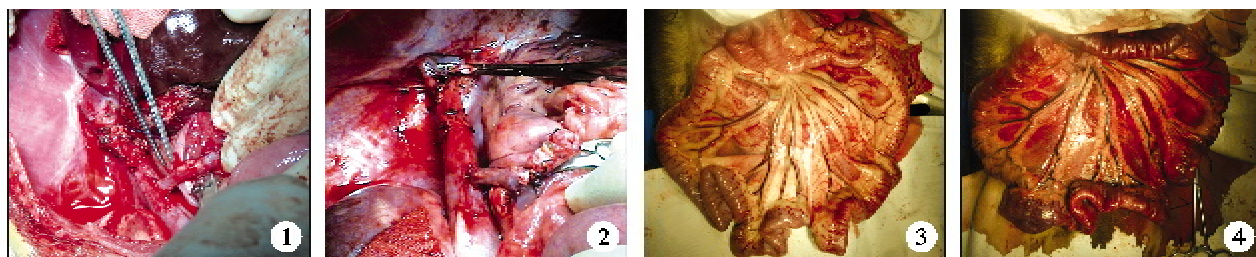


图1 颈外静脉移植,预置门腔静脉架桥;图2 受体肝切除后,肝右静脉出口缝闭,在肝左、中静脉根部下部分阻断后腔静脉准备修剪,门静脉和腔静脉血流无中断,内脏颜色红润;图3 肝门阻断前正常的肠管及肠系膜;图4 肝门阻断 30 min 后,肠管及肠系膜严重淤血、水肿、渗出,肠壁肌层僵硬

栓、肺栓塞等并发症。保留受体下腔静脉的背驮式肝移植开展后,减体积、劈离式、活体供肝相继成为现实,而下腔静脉的保留使体外转流不再是必需步骤,但背驮式肝移植(PBLT)时受体门静脉血流的中断仍然不可避免。

门静脉的急性完全性阻断会给机体带来一系列损害。本实验完全阻断供体第一肝门后,由于回心血量骤减,出现类似休克的表现,需加快输液才能维持心输出量;门脉压迅速升高,5 min 内最高可达 72 cmH₂O。阻断 30 min 后内脏已经发生肉眼可见的严重淤血性改变,出现门脉系统内酸中毒,血清酶升高,提示器官损伤。与其它种类动物实验结果一致^[1-2]。预实验中,受体在没有预先进行转流及分流处理的情况下,经过加快输液、运用血管活性药物后也能度过门脉阻断这一难关,但一旦门静脉开放恢复血流后,大量淤血通过肝窦进入循环,受体犬循环系统变得极不稳定,很快死亡。有研究发现在重新开放门脉血流后,多种因素导致内毒素水平升高,而内毒素是缺血-再灌注损伤过程中的重要因素,能造成新肝损害,还导致心、肺、肾等肝外多脏器损伤^[3-4]。因此,在无肝期保持门脉系统血液的流动性对受体有着至关重要的意义,尤其是对于暴发性及亚急性肝功能衰竭、肝脏巨大肿瘤、一些遗传代谢类疾病患儿,由于移植前未合并门脉高压,侧支循环没有建立,移植中难以耐受门静脉较长时间的阻断,可能会出现和实验中使用的健康动物类似的病理生理改变^[5]。临时性门腔分流(temporary portocaval shunt, TPCS)将门静脉主干断端与下腔静脉作端侧吻合,进行门腔分流,这种方法在无肝期应用,门脉系统血流顺着门腔静脉之间的自然压力梯度经下腔静脉回心,起到了与体外静脉转流相同的作用。

事实上,多数肝移植受体术前已有门静脉高压,门腔静脉之间的自然分流较广泛,移植过程中短时间的门静脉阻断一般都可耐受^[6]。随着技术的进

步,血管吻合时间缩短,为了避免费时的转流步骤,目前国内小儿肝移植手术中多直接阻断门静脉直至吻合^[7-8]。但近年来有研究证明,对于肝硬化合并门脉高压的受体,加行 TPCS 的 PBLT 更符合人体循环和代谢生理,能稳定围手术期血流动力学参数、保护肾功能,尤其是门静脉高血流量者和门腔间高压梯度者^[9-12]。另外,术中阻断将导致门脉压进一步升高,若联合 TPCS 则能降低病肝切除的难度,避免出现难以控制的大出血。有学者提出在 PBLT 时应一律联合 TPCS^[13]。欧美一些移植中心对肝硬化患者实施 PBLT 时,常规采用端侧吻合的方法来进行临时分流^[9,14]。总之,移植前无论受体是否合并门脉高压,PBLT 病肝切除前预置 TPCS 都有着积极的意义。但也有反对者不支持联合使用 TPCS^[11,15],主要顾虑是:①TPCS 采取门静脉主干和下腔静脉端侧吻合的方式,吻合时机多在游离第二、三肝门之前,会显著延长术中无肝期的时间^[9,16];②肝静脉出口重建时需阻断下腔静脉,此时下腔静脉和门静脉血流同时受阻。作者在预实验中发现动物在肝门阻断后门脉压显著升高,内脏淤血,于是从外科治疗门脉高压的分流手术原理中得到启示,尝试使用架桥门腔分流的措施来解决这种暂时性的门脉高压,并对临床 Sarfeh 术式做了适合肝移植中分流的设计^[17]。作者选用犬进行实验,犬对门静脉阻断远较灵长类敏感,超过 20~30 min 后必然致死,如果新的分流方式对犬实验成功,那么在人类使用就可能安全有效,设计思路如下:①移植犬颈外静脉作为分流管道,在开腹前建立静脉通路时就可以切取备用,材料易得,安全方便,也不容易形成血栓(如果临床应用,可取颈外静脉、大隐静脉、胃冠状静脉等自体移植物,也可选用人工血管临时代替)。②本实验中后腔静脉吻合口高度稍高于门静脉吻合口,这和 Sarfeh 手术相反的倾斜角度更利于门脉血充分引流。③分流血管内径小于门腔静

脉内径,同时设计分流血管和门静脉远端所成的夹角稍大于 90° ,从而避免门脉血流过快进入压力较低的腔静脉内而造成门脉压下降。④在对经典 PBLT 流出道重建的改良方法中,保留下腔静脉血流的改良多针对尸体供肝和成人受体^[18]。此次动物实验在肝左、中静脉共干根部以下进行修剪和成形,在部分钳夹后腔静脉侧壁下完成流出道重建,即使给儿童受体提供的是不含腔静脉的部分供肝,依然可以保证将供肝静脉直接吻合在受体腔静脉壁上,使在植肝过程中能保持腔静脉和门静脉血流的持续性。

采用门腔架桥分流和改良肝静脉重建的方法,在没有体外转流的情况下受体犬也能安全接受肝脏移植,门静脉主干阻断后循环系统仍较稳定,随后的无肝期内波动不显著。分流 15 min 时正值肝静脉重建,架桥血管分流量和分流前门静脉血流量相比无显著差异,说明临时分流管道能适当分流门脉血液,使受体循环系统相对稳定。作者体会,只要保证分流管道通畅,受体犬就能平稳接受供肝植入。与传统 TPCS 相比,这种 H 型分流有以下优点:①分流建立和关闭时均不延长无肝期,能保证移植全过程门脉血流通畅;②术中可以方便地阻断门静脉,同时开放分流降低门脉压减少出血;③儿童受体的门静脉常需要成形^[19],而 H 型分流不影响门静脉吻合口处的条件;④如果门静脉吻合后有血栓形成,还可以再次开放分流重新吻合;⑤尽管比传统 TPCS 多建立一个吻合口,但结束分流只要简单结扎,不增加手术时间。作者认为,本动物实验针对儿童受体设计架桥分流联合改良方法,可考虑作为 PBLT 时的备用方案,但是否适合临床应用有待实践检验。

参考文献

- 赵建勇,董家鸿,杨占宇,等.猪门静脉血流阻断后细菌及内毒素移位的研究[J].肝胆外科杂志,2001,9(1):64-65.
- 王万铁,徐正柳,林丽娜.肝门阻断和再开放对兔胰腺功能的影响[J].中国病理生理杂志.2002,18(1):95-98.
- Soulfas G, Takahashi Y, Ganer RW, et al. Activation of the lipopolysaccharide signaling pathway in hepatic transplantation preservation injury[J]. Transpl, 2002, 74(1): 7-13.
- Albillos A, delaHera A, Gonzalez M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement [J]. Hepatology, 2003; 37(1): 208-217.
- Belghiti J, Noun R, Sauvanet A, et al. Transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure with preservation of portal and caval flow[J]. Br J Surg, 1995, 82(7): 986-989.
- Lerut J, Ciccarelli O, Roggen F, et al. Cavocaval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous bypass and without portocaval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation [J]. Transpl, 2003, 75(10): 1740-1745.
- 范上达.活体肝脏移植[M].香港: Takungpao Publishing Co, Ltd, 2008: 24-42.
- 王文涛, 严律南.受体手术技巧[M].//严律南.活体肝移植,第1版.北京:人民卫生出版社,2007:133-153.
- De Cenarruzabeitia IL, Lazaro JL, Bilbao I, et al. Portocaval shunt throughout anhepatic phase in orthotopic liver transplantation for cirrhotic patients [J]. Transplant Proc, 2007, 39(7): 2280-2284.
- Suarez-Munoz MA, Santoyo J, Fernandez-Aguilar JL, et al. Transfusion requirement during liver transplantation: impact of a temporary portocaval shunt [J]. Transplant Proc, 2006 38(8): 2486-2487.
- Arzu GD, De Ruvo N, Montalti R, et al. Temporary porto-caval shunt utility during orthotopic liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2008, 40(6): 1937-1940.
- Margarit C, de Cenarruzabeitia I, Lazaro J, et al. Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2005, 37(9): 3896-3898.
- Diego Davila, Adam Bartlett, Nigel Heaton, et al. Temporary Portocaval Shunt in Orthotopic Liver Transplantation: Need for a Standardized Approach? [J]. Liver Transpl, 2008, 14(10): 1414-1419.
- Jefferey A, Surendra, Niraj M, et al. Pediatric living-donor liver transplantation [M]. In: Paul C. Kuo, R. Duane Davis, eds. Comprehensive atlas of transplantation 1st edition. Philadelphia: LWW, 2004: 123-138.
- Wojciech GP, Balazs AN, Shungo M, et al. End to side caval anastomosis in adult piggyback liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2006, 20(5): 609-616.
- Suárez-Munoz MA, Santoyo J, Fernández - Aguilar JL, et al. Transfusion requirement during liver transplantation: impact of a temporary portocaval shunt [J]. Transplant Proc, 2006, 38(8): 2486-2487.
- 李澍, 冷希圣. 门腔小口径人造血管搭桥术 (Sarfeh 手术) [M]. // 黄庭庭. 门静脉高压症外科学, 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 484-491.
- Polak WG, Nemes BA, Miyamoto S, et al. End-to-side caval anastomosis in adult piggyback liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2006, 20(5): 609-616.
- Mitchell A, John PR, Mayer DA, et al. Improved technique of portal vein reconstruction in pediatric liver transplant recipients with portal vein hypoplasia [J]. Transplantation, 2002, 73(8): 1244-1247.