

胆道闭锁肝移植术后早期肝动脉血栓的诊断及处理

韩环立 张明满 郭春宝 康 权 李英存 蒲从伦

【摘要】 目的 探讨胆道闭锁肝移植术后早期肝动脉血栓 (hepatic artery thrombosis, HAT) 的诊断、治疗以及对预后的影响。**方法** 回顾性分析本院 2006 年 6 月至 2014 年 4 月间完成的 41 例胆道闭锁肝移植手术临床资料, 术后早期常规监测血生化指标、彩色多普勒超声监测肝动脉血流, 对疑有肝动脉血栓形成患者, 行肝动脉造影或开腹肝动脉探查。**结果** 术后 9 例发生早期肝动脉血栓, 发生率 21.95%, 经肝动脉介入溶栓、肝动脉切开取栓或再次肝移植, 2 例死于肝动脉血栓, 7 例肝动脉再通, 但围手术期 2 例死于肺部肺炎克雷白杆菌感染, 1 例死于肠漏后感染性休克, 1 例死于毛细血管渗漏综合征, 1 例再次肝移植者因原发肝无功能而死亡。**结论** 胆道闭锁肝移植术后早期肝动脉血栓发生率较高, 也是导致死亡的重要原因之一, 对于可疑 HAT 者, 尽早行肝动脉造影确诊及溶栓治疗、开腹探查肝动脉切开取栓治疗可有效诊断和治疗 HAT。

【关键词】 胆道闭锁; 肝移植; 肝动脉血栓; 手术后并发症; 儿童

Diagnosis and treatment of early-stage hepatic artery thrombosis after liver transplantation for biliary atresia. Han Huanli, Zhang Mingman, Guo Chunbao, Kang Quan, Li Yingcun, Pu Conglun. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Corresponding author: Zhang Mingman, E-mail: zhangmingman-a@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnosis and treatment of early-stage hepatic artery thrombosis (HAT) after liver transplantation (LT) for biliary atresia (BA) in children. **Methods** A total of 41 BA children undergoing LT between June 2006 and April 2014 were analyzed retrospectively. During early post-LT period, the relevant serum biochemical parameters were detected. And hepatic arterial blood flow was monitored by color Doppler ultrasound. Hepatic artery angiography or laparotomy was performed on recipients with suspected HAT. **Results** The incidence of HAT was 21.95% (9/41 transplants). Interventional therapy, emergency hepatic artery revascularization and re-transplantation were effective rescue measures. Among 9 cases of postoperative HAT, the mortality causes included HAT ($n=2$), severe lung infection of *Klebsiella pneumoniae* ($n=2$), hindgut drain septic shock ($n=1$), severe capillary leak syndrome ($n=1$) and primary hepatic failure after re-transplantation ($n=1$). **Conclusions** In BA children, LT has a higher incidence of HAT and HAT is an important factor of decreased survival rate during early postoperative stage. Hepatic arteriography and thrombolysis or laparotomy and thrombectomy are effective in the diagnosis and treatment of hepatic artery thrombosis.

【Key words】 Biliary Atresia; Liver Transplantation; Hepatic Artery Thrombosis; Postoperative Complications; Child

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 是一种肝内外胆管出现部分或全部阻塞并导致淤胆性肝硬化而最终发生肝衰竭的疾病, 如不及时进行有效外科治疗, 中位存活年龄为 1 岁。3 月龄内实施 Kasai 手术, 可作为治疗胆道闭锁的姑息性手术^[1], 5 年自体肝累计

生存率 40% 左右^[2], 最终仍有 70%~80% 的患儿需要肝移植^[3], 肝移植是挽救胆道闭锁患儿的唯一有效治疗手段。肝动脉血栓 (hepatic artery thrombosis, HAT) 是儿童肝移植术后常见并发症, 据报道, 成人肝移植后 HAT 的发生率 3%~12%, 儿童肝移植 HAT 的发生率可高达 9%~42%^[4], 是导致肝移植术后移植物失功和受体死亡的重要原因之一^[5], 因此早期诊断及治疗 HAT 极为重要。本文介绍我中心胆道闭锁肝移植术后早期 HAT 诊断和治疗经验。

材料与方法

一、临床资料

本院 2006 年 6 月至 2014 年 4 月间完成 41 例胆道闭锁肝移植手术,其中男 17 例,女 34 例,年龄 80 d 至 5 岁 6 个月(年龄中位数为 7 个月),体重 3.08~13 kg(体重中位数为 7 kg)。41 例肝移植中,28 例为亲属活体部分供肝肝移植,13 例为儿童心脏死亡器官捐献(donors of cardiac death, DCD)供肝肝移植。16 例患儿为 Kasai 手术治疗失败后。PELD 评分为 10.51~32.14 分,移植物重量与受体体质量之比(graft and recipient weight ratio, GRWR)为 1.92%~7.54%。

二、手术情况

28 例活体肝移植供肝植入均采用背驮式肝移植,27 例为供者肝脏左外叶(Ⅱ、Ⅲ段),1 例为供者肝脏Ⅱ段。13 例 DCD 肝移植采用经典肝移植 11 例,背驮式肝移植 2 例,其中霹雳式肝移植 1 例,减体积肝移植 3 例。供肝在 4℃ UW 液进行灌注及修整,供受体肝动脉整形、重建及吻合均在显微镜下完成,应用 8/0 或 9/0 Prolene 缝线行端端吻合,选择与移植动脉口径合适、血供良好的肝动脉进行吻合;如两者不匹配,将多支供肝动脉整合为单支,或将较细的动脉修剪为喇叭状开口,因供肝动脉较短,28 例活体肝移植 21 例取供者大隐静脉搭桥。吻合前肝素生理盐水冲洗动脉管腔,最后两针打结前将管腔内充满肝素生理盐水。肝动脉血流开放后及关腹前行彩色多普勒超声确认肝动脉等血流通畅。

三、术后抗凝及术后监测

术后 14 d 内使用前列地尔改善微循环,输入低分子右旋糖酐改善血液粘滞状态,静脉持续泵入肝素钠(5~20 U/kg·h),保持凝血酶原时间较对照延长 1~2 倍,血小板高于 100 000/L 者,加用双嘧达莫口服;在病情允许情况下,尽量减少术中及术后血小板和新鲜冰冻血浆的输入。常规监测生命体征、血常规、肝肾功能、凝血功能等情况,术后 1 周内每天行床旁彩超监测移植肝血供情况,其后定期复查或据临床需要而定。

结 果

共有 9 例(11 例次)胆道闭锁肝移植患儿术后发生 HAT,发生率为 21.95%(9/41),以上均经肝动

脉造影或开腹肝动脉探查确诊。其中活体肝移植 3 例,DCD 肝移植 6 例(8 例次),体质量≤10 kg 8 例,>10 kg 1 例,年龄≤1 岁 8 例,>1 岁 1 例,GRWR 2.46%~5.38%,4 例既往曾行 Kasai 术。术后 1~14 d 发生早期 HAT,其中 2 例 DCD 肝移植患儿分别于术后 3 d、29 d 再次发生 HAT。11 例次 HAT 中 10 例次彩超提示异常:肝内动脉显示不清(6 例次),肝内动脉血流信号欠饱和(2 例次),肝内动脉血流减慢(2 例次)。11 例次 HAT 患儿临床表现有发热,主要为中低热(6/11),转氨酶及胆红素升高(7/11),2 例次无任何临床表现。9 例 HAT 患者供受体肝动脉吻合方式见表 1。

表 1 9 例 HAT 患者供-受体肝动脉吻合方式
Table 1 Reconstruction of hepatic artery between donor grafts and recipients in 9 HAT patients

供-受体肝动脉吻合方式	例数
肝左动脉与肝固有动脉主干	1
大隐静脉搭桥下肝左动脉与肝右动脉	1
大隐静脉搭桥下肝左动脉与肝固有动脉	1
肝总动脉与肝右动脉	2
腹主动脉侧壁带腹腔干与肝左、右动脉分叉形成动脉	1
肝总动脉与肝固有动脉主干	1
肝固有动脉与肝固有动脉	1
肝固有动脉与肝左右动脉分叉成形动脉	1

5 例(7 例次)HAT 经肝动脉介入尿激酶溶栓治疗,其中 1 例次合并肝动脉狭窄予以球囊扩张,2 例次经介入效果欠佳,改为开腹,取栓后行尿激酶近远端灌注、肝动脉重建;3 例直接开腹取栓治疗;1 例因肝动脉血栓致急性移植肝功能衰竭于术后 9 d 再次行 DCD 肝移植。

9 例 HAT 患儿 2 例死于 HAT,7 例经上次处理后肝动脉再通,但围手术期死于严重肺部肺炎克雷白杆菌感染(2 例),肠漏后感染性休克(1 例)、毛细血管渗漏综合征(1 例),再次 DCD 肝移植者因原发肝无功能死亡,2 例健康存活。

讨 论

HAT 是儿童肝移植术后早期常见的外科并发症之一,也是导致移植肝功能丧失和受者死亡的主要原因之一。根据发病时间,HAT 可分为早期 HAT(术后 30 d 以内出现)和晚期 HAT(术后 30 d 之后出现)^[6-7]。与晚期 HAT 相比,早期 HAT 未及时治疗,更易导致肝功能急剧恶化或肝外胆道坏死,

病死率高达 50%^[8];本研究 HAT 患儿均为早期 HAT,发生率 21.95%,其中 2 例死于 HAT,1 例因 HAT 再次接受 DCD 肝移植。

早期 HAT 的发生原因复杂,本组 8 例 HAT 患儿年龄在 1 岁以下、体重小于 10 kg,目前受体年龄小、体质量低、凝血机制障碍、移植物与受体标准肝体积比、巨细胞病毒感染、手术时间过长为公认 HAT 危险因素;公认的在成人活体肝移植,GRWR > 0.8% 就相对安全,在本研究中 GRWR 均在 0.8% 以上,因此在儿童尤其婴幼儿肝移植,GRWR 相对安全值还有待进一步研究。本组受者均为胆道闭锁伴胆汁性肝硬化失代偿,病情重,受体年龄小,各管径细小,供受体间存在吻合点错位和不匹配现象,重建肝动脉易出现弯曲、成角,且吻合口水肿易压迫管腔,造成血管内皮损伤及血液涡流;多数终末期胆道闭锁患儿合并脾大、脾功能亢进,移植后可能出现脾脏盗血,导致肝动脉血流相对减少;4 例 HAT 患儿既往有 Kasai 手术史,反复逆行感染导致动脉脆弱及硬化;本组 6 例 HAT 中 DCD 供者均为儿童,小儿解剖结构畸形多、变异较大,供肝切取时易损伤重要结构,获取时血管插管困难,容易出现灌注不良和热缺血时间延长^[9],儿童特别是婴幼儿供肝组织脆弱,血管吻合时易造成组织撕裂,术后 HAT 形成风险增加;目前我国 DCD 儿童供肝肝移植经验较少,对于 DCD 儿童供者的筛选、器官功能的评估和维护、供肝获取及术后处理均处于学习及摸索阶段;本组 13 例 DCD 供肝,6 例为我院重症监护室患儿捐献,7 例由其他移植中心捐献,不同医院的器官获取组织(OPO)水平亦参差不齐^[10]。

本组 HAT 的发生与吻合技术、动脉的选择、动脉搭桥等也有一定关系,动脉吻合时,我们总结以下经验:临床医师扎实的显微外科吻合技术是降低 HAT 发生率的保证^[11];术前精确评估,行肝脏影像学了解供受体肝动脉有无畸形,一次性逆时针方向游离供体肝周韧带和结扎离断肝周血管,湿纱布保护供肝,减少翻动肝脏,肝动脉周围尽量不用电凝分离,待全身肝素化后再结扎肝动脉,尽量保留供肝肝动脉的分支,切除病肝时尽可能高位离断肝动脉,减少动脉搭桥,术中游离、吻合肝动脉时避免暴力牵拉和钳夹,保持动脉内膜的完整性,尽量整合为单一动脉开口,如果有变异动脉出现双支或者多支动脉时先重建主要供血支 如变异支返血良好,可以不予重建;尽量选择内径大的相匹配的动脉吻合,避免吻合后肝动脉过长、摆放迂曲,必要时可用大网膜垫于肝

动脉后方;肝移植术后有效的肝动脉侧支循环建立至少需要 2 ~ 4 个月,早期由于移植肝侧支循环尚未建立,任何副动脉的损伤都可能是致命的,因此获取和修肝时,应特别注意腹主动脉、肠系膜上动脉和胃左动脉等来源的分支,一旦损伤,应在显微镜下及时修补。术中肝动脉开放后行彩超检查肝脏血流。

HAT 的临床表现缺乏特异性,从本组资料看,早期 HAT 主要临床表现有发热、转氨酶、胆红素升高等,易与排斥反应等并发症相混淆,且本组 2 例次 HAT 患儿早期无明显临床表现;目前超声是国内外移植中心监测移植肝血流的主要方法,但超声监测具有假阴性和假阳性可能性,在本组确诊的 HAT 11 例次病例,只有 10 例次超声提示异常,分别为肝内动脉显示不清、肝内动脉血流信号欠饱和、肝内动脉血流减慢。因此,肝移植术后联合生化指标及腹部超声对于及时发现 HAT 有重要意义,我们的经验是一旦术后超声提示异常、生化指标明显异常且难以解释,需警惕 HAT 形成,均有肝动脉介入造影或肝动脉探查的必要性,目前认为肝动脉造影是确诊 HAT 的金标准^[12]。一旦 HAT 形成,应积极治疗,包括肝动脉介入溶栓、手术再血管化(包括动脉重新吻合及动脉搭桥术)以及再次肝移植。虽然国内外诸多移植中心的经验表明,对于早期 HAT 患者应紧急行肝动脉再血管化或溶栓治疗,这样可以成功挽救患者^[13],但以上治疗都必须在肝实质及胆道出现不可逆损伤之前进行。早期 HAT 也是急诊再次肝移植的指征之一,但急诊再次肝移植术后生存率较低。Torres-Quevedo R 等^[14]报道的再次肝移植术后 1、3、5 年生存率分别为 66%、52% 和 42%。本中心 8 例早期 HAT 急诊行肝动脉介入溶栓或开腹肝动脉取栓重建肝动脉血流,1 例接受再次肝移植,2 例失败死亡,7 例肝动脉再通。另外需要注意的是部分 HAT 是由于存在肝动脉狭窄引起的。本组有 1 例病例在肝动脉狭窄的基础上合并 HAT,术中在溶栓的同时予以球囊扩张,留置肝动脉导管,术后经肝动脉导管持续泵入尿激酶,静脉泵入肝素,术后 7 天拔除肝动脉置管,效果良好。

7 例 HAT 经积极处理后肝动脉再通恢复血流,但 2 例围手术期并发肺部肺炎克雷白杆菌感染死亡,这 2 例受者肝移植术后均有至少 2 次手术病史,肺部感染主要考虑与术后长时间使用呼吸机有关;1 例 DCD 肝移植患儿于术后 9 d、22 d 两次出现肠吻合口漏,虽经肠修补、更换抗生素治疗无效,后出现感染性休克死亡,DCD 肝移植术后早期免疫抑制剂

剂量普遍较活体肝移植多,吻合口漏后较少出现典型腹膜炎体征,临床表现隐匿,辅助检查亦不易发现,使临床医生容易延误诊断;1 例减体积 DCD 肝移植患儿术后并发严重毛细血管渗漏综合征,主要表现为术后持续无尿,浮肿、低蛋白血症,腹内压明显升高,积极予以血液净化、对症等处理,最终出现呼吸循环衰竭死亡;1 例再次行 DCD 肝移植者,围手术期因急性排斥反应致移植肝失功能死亡。

综上,HAT 是胆道闭锁肝移植术后常见且严重的血管并发症,也是导致死亡的重要原因之一,早期 HAT 的发生原因复杂,临床表现缺乏特异性,动脉缺血时间较长可造成不可逆的肝实质性损伤,在术后常规生化及超声监测中,对于可疑 HAT 者,应引起重视,尽早行肝动脉造影确诊及溶栓治疗,或开腹探查肝动脉切开取栓治疗,可以明显减少术后发生移植肝失功能甚至受体死亡。

参考文献

- 1 詹江华,冯杰雄. 开展胆道闭锁多中心研究的价值[J]. 临床小儿外科杂志,2015,14(1):1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.001.
Zhan JH, Feng JX. The value of multicenter study of biliary atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(1):1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.001.
- 2 张震,李龙,乔梁国,等. 胆道闭锁 kasai 术后生存率及条件生存率分析[J]. 临床小儿外科杂志,2015,14(1):25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.007.
Zhang Z, Li L, Qiao LG, et al. The Postoperative Survival Rate and The Condition of Survival Analysis of Kasai Operation for Biliary Atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(1):25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.01.007.
- 3 Schukfeh N, Al-Gamrah A, Petersen C, et al. Detection of hepatotropic viruses has no impact on the prognosis after Kasai procedure[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(10):1828-1832. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.04.024.
- 4 Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4200 patients[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(5):896-903. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032.
- 5 张明满,任志美,康权,等. 亲属活体及心脏死亡器官捐赠供肝儿童肝移植 51 例疗效分析[J]. 中华器官移植杂志,2013,34(12):712-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.12.003.
Zhang MM, Ren ZM, Kang Q, et al. A clinical study of pediatric liver transplantation: results in 51 recipients [J], Chin J Organ Transplant, 2013, 34(12):712-715. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.12.003.
- 6 Nikeghbalian S, Kazemi K, Davari HR, et al. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: diagnosis and treatment[J]. Transplant Proc, 2007, 39(4):1195-1196. DOI:10.1016/j.transproceed.2007.02.017.
- 7 Kivelä JM, Kosola S, Kalajoki-Helmiö T, et al. Late hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: a cross-sectional study of 34 patients [J]. Liver Transpl, 2014, 20(5):591-600. DOI:10.1002/lt.23852.
- 8 Boyvat F, Aytakin C, Firat A, et al. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis and stenosis after orthotopic and heterotopic liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2003, 35:2791-2795. DOI:10.1016/j.transproceed.2003.09.086.
- 9 张明满,戴小科,任志美,等. 儿童心脏死亡器官捐献供者供肝移植 11 例疗效分析[J]. 中华器官移植杂志,2014,35(2):94-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.02.007.
Zhang MM, Dai XK, Ren ZM, et al. Outcomes in pediatric liver transplantation using grafts from children donors after cardiac death from a single center [J]. Chin J Organ Transplant, 2014, 35(2):94-98. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.02.007.
- 10 曾志贵,朱志军,孙丽莹,等. 儿童器官捐赠供肝在儿童肝移植中的应用 22 例[J]. 中华器官移植杂志,2014,35(6):350-352. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.06.008.
Zeng ZG, Zhu ZJ, Sun LY, et al. Applications of liver grafts from donation after cardiac death children in pediatric liver transplantation: 22 cases report [J]. Chin J Organ Transplant, 2014, 35(6):350-352. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.06.008.
- 11 刘敏,罗庆,迭小红,等. 儿童心脏死亡器官捐献供肝移植术后肝动脉并发症的诊治体会[J]. 中华小儿外科杂志,2015,36(4):282-285. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.04.010.
Liu M, Luo Q, Die XH, et al. Diagnosis and treatment of hepatic artery complications after donation-after-cardiac-death liver transplantation in children [J]. Chin J Pediatr Surg, 2015, 36(4):282-285. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.04.010.
- 12 Lu Q, Zhong XF, Huang ZX, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in decision support for diagnosis and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3):e338-e343. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.015.
- 13 鞠卫强,何晓顺,郭志勇,等. 成人肝移植术后早期肝动脉血栓形成的诊断与治疗[J]. (下转第 150 页)