·综 述·

肝移植术后胆道并发症的病因及治疗研究进展

张治清,曾 仲 (昆明医科大学第一附属医院器官移植中心,云南 昆明 650032)

Research progress on etiological pathology and therapy of biliary complications after liver transplantation

ZHANG Zhi-qing, ZENG Zhong (Organ Transplantation Center, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[关键词] 肝移植;胆道并发症;胆管;病因;治疗进展
[中图分类号] R657.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2016)03-0212-04

肝移植已经成为治疗终末期肝病的一种常规治疗手段。随着人们对肝移植的研究逐渐深入,患者术后的生活质量得到了明显改善,然而肝移植术后胆道并发症一直是影响患者术后生存时间和生活质量的一个重要因素。现有报道我国肝移植围手术期病死率已经降到5%以下[1]。外科设备发展、操作水平提高、技术不断革新以及一些基础研究的深入给肝移植带来更多的机遇,如供受体选择的拓宽、术后治疗方法的改进等。但这同时也给肝移植胆道并发症的防治带来了诸多的挑战,如边缘供肝运用所增大的手术难度和重症患者围手术期增加的管理难度等。总体而言,移植术后胆道并发症的发生率和病死率在逐渐降低,但肝移植术后胆道并发症的预防和治疗仍是目前临床上的难题,所以探究其发病的原因尤为重要。本文将对肝移植术后胆道并发症的发病因素和治疗作一综述。

1 胆道并发症的分类及其发病率

肝移植术后胆道并发症根据病理分类为:胆漏、胆道狭窄、胆管内胆泥淤积、肝内外胆管结石、胆道铸型等。根据其发病位置又可分为:吻合口并发症和非吻合口并发症[2]。近年来国内外有很多肝移植术后并发症的报道,但发病率不一。据统计肝移植胆道并发症为5%~25%,尸体肝移植中胆道狭窄和胆漏的发病率分别为9%~12%和5%~10%[3-4]。Wadhawan等[5]报道,近年来肝移植胆道并发症为11%~34%。由于各中心条件、技术等差异导致患者与移植物的存活率,并发症发生率不一。尸体肝移植发病率为5%~15%,而右半肝活体肝移植的胆道并发症的发病率为20%~34%[6-9]。

doi:10.11659/jjssx.04E015014
[基金项目] 国家自然科学基金(81360079)
[收稿日期] 2015-09-19 [修回日期] 2015-10-24

2 发病因素

2.1 缺血性损伤

肝的冷/热缺血时间过长,肝动脉狭窄等都是缺血性损伤的危险因素。研究认为延长移植物的冷缺血时间(cold ischemia time, CIT)将会导致术后胆道缺血性损伤(ischemic-type biliary lesion, ITBL)[10-13]。Sanchez-Urdapal等[10]报道了CIT时间延长与ITBL之间的关系,其认为使用威斯康辛大学保存液(University of Wisconsin solution, UWs)保存肝时,在冷缺血时间小于11.5 h时ITBL的发生率为2%;当延长冷保存时间,ITBL的发生率会随之增加。为减少肝保存所引起的术后胆道并发症,现有研究认为肝冷缺血时间不应超过10 h。也有学者认为即使肝脏冷缺血时间小于10 h,其ITBL发生的风险依旧很高[12]。由于胆管周围血管丛在维持胆管细胞正常的生理活动中起着至关重要的作用,CIT的延长会导致胆管周围血管丛的血管内皮细胞和胆道内皮细胞损伤,引起微循环障碍,最终造成胆道的狭窄和坏死。

在肝移植过程中热缺血(warm ischemic time, WIT)分为2个时期,第1个时期是肝从供者体内取下到冷保存时;第2个时期是肝脏植入受者体内到门静脉和肝动脉都开放的时间。WIT的第1个时期对ITBL的发生更为重要。供肝切取时间延长,将导致胆管上皮细胞的损伤[14]。Sankary等[15]对供肝植入体内后,研究同时开放或依次开放门静脉和肝动脉,认为肝植入体内后同时开放门静脉和肝动脉可以减少ITBL的发生。然而也有研究暂不能认为同时开放门静脉和肝动脉可以减少ITBL的发生率[16],尚需更多前瞻性和随机对照实验来验证此观点。

肝动脉狭窄(hepatic artery stenosis, HAS)被认为是肝移植术后胆道狭窄的主要致病因素之一[17]。在早期的研究中发现HAS在肝移植术后的发生率为

4% ~11%,可能是由于当时缺少对 HAS 的早期检测,其发病率被明显低估。在肝移植术后 3 ~4 个月,70% 的患者肝动脉吻合口处存在不同程度狭窄[18],所以肝动脉术后的检测是尤为重要的。Dacha 等[19]做的大样本回顾性研究认为肝移植术后胆道并发症的发生与 HAS 和肝动脉血栓(hepatic artery thrombosis,HAT)造成的血流速度减慢和血流量减少密切相关;在 HAS 患者中有 35% 出现了胆道非吻合口狭窄(nonanastomotic biliary strictures,NAS),而其余患者发生率只有 8%。动脉血流量的检测对 HAS 的早期诊断和 ITBL 的预防起着重要的作用,HAS 在多数情况下是可以治疗的,而不能治疗的 HAS 可能是因为血流的缓慢而发展成 HAT,将会导致严重的胆道并发症。

2.2 免疫系统介导的损伤

肝作为移植免疫的"特惠"器官,有较好的免疫耐受能力[20],术后的排斥反应被认为是可控的,但由免疫系统引起的并发症不可忽视。急性免疫排斥反应是术后胆道并发症的独立危险因素,其发生率较低[21]。急性排斥反应容易引起胆汁淤积,胆道非坏死性的炎症,免疫抑制剂等药物保守治疗效果差,多数需要进行再次肝移植。慢性排斥反应被认为是术后胆道并发症的潜在危险因素。在相关的动物研究中发现,慢性排斥反应免疫系统不直接损伤胆管上皮细胞,而是作用于胆道相关的动脉。在慢性免疫排斥的病理标本中发现,泡沫样巨噬细胞进行性浸润肝动脉的小分支,被浸润的分支出现狭窄或关闭,使胆管和肝细胞损伤。

近年由于紧急情况和供体严重缺乏,肝移植已跨越 ABO 血型这条界限,ABO 血型不符的肝移植已逐渐开展。有文献表明,解决供肝血型不合的问题可以使供肝数量扩大 25% ~35%[22]。Wu 等[23]报道,对于 ABO 血型是否相符的儿童肝移植在 1、3、5、10 年的移植物存活率没有差异,但在成人中,ABO 血型相符 1、3、5 年的移植物存活率要高于 ABO 血型不符者。研究认为 ABO 血型不相符移植术后的胆道并发症和急性排斥反应的发生率要明显高于 ABO 血型相符者。ABO 抗原是一种重要的移植抗原,ABO 抗原存在于红细胞、肝脏的血管内皮、胆管上皮和肝血窦内皮细胞,所以当血型不符的肝脏植入受者体内时会产生相关免疫排斥反应。

2.3 手术方式和技术的选择

肝移植手术是一个高难度手术,对外科医生是一个挑战。在肝脏复杂解剖结构下精细的外科操作是预防术后胆道并发症的关键。在术中综合患者情况选择胆肠 R-en-Y 吻合或端端吻合对术后移植肝并发症的发生率有显著影响[24-25]。现在很多中心对于胆道重建是否常规使用 T 管尚存争议,尚需要更多的临床研究来证实其使用的利弊[26-27]。

2.4 供肝的来源

近些年,由于供肝的紧缺和外科技术的进步,边缘供肝已得到广泛的应用。但是各种来源的供肝影响着术后的胆道并发症发生。如心脏死亡供者(donation after cardiac death,DCD)在死亡前多器官衰竭,肝脏质地变硬,供肝质量下降,导致 DCD 术后胆道并发症发生率明显高于脑死亡供者(donation after brian death,DBD)供肝[28-29]。活体肝移植供肝由于胆管吻合口多比受者胆管更细、更小,口径不匹配,且供体胆管周围血管细,吻合难度大,较尸体肝移植有更高的胆道吻合口并发症风险[30-31]。

2.5 其他相关因素

除了以上所述的几个因素以外,还有很多原因会影响肝移植术后的胆道并发症发生率。例如:大剂量免疫抑制剂的使用,会增加胆管周围血管丛的活性,扰乱小胆管的功能,抑制小胆管胆汁酸的转运,导致胆汁淤积和胆结石形成[5]。既往感染巨细胞病毒(cytomegalo virus,CMV)或 CMV 病毒血症的患者胆道并发症发生率更高,原发性的 CMV 感染患者中表现尤为显著[32]。在病理学的检查中,CMV 感染的胆道狭窄患者胆道周围组织活检发现 CMV 包涵体。最近研究发,现疏水性胆汁酸可损伤移植物胆管上皮,正常的内源性胆汁酸有"去脂质清洗"作用,而肝移植早期肝细胞分泌的胆汁酸有强烈毒性,可破坏细胞膜和线粒体的稳定,造成细胞凋亡,增加术后胆道并发症的发生率[33]。

3 治疗

3.1 狭窄

随着外科医生经验积累和技术进步,吻合口胆道狭窄已逐渐减少。单纯的吻合口狭窄多采取非手术治疗和内镜治疗,如采用胆汁引流,球囊扩张,经内镜放置各种类型支架等。如果术后放置 T 管的患者,可采取 T 管逆行造影判断狭窄原因,胆道镜放置支架。采取胆道端端吻合的患者,还可通过 ERCP 造影后,放置球囊扩张。由于吻合口瘢痕形成和挛缩,经上述治疗后多会再次狭窄。经非手术治疗未好转或者需彻底解决胆道狭窄的患者,应行手术治疗:剖腹探查行胆肠 R-en-Y吻合术或胆道吻合口成形术 + T 管引流术[24,26]。

非吻合口狭窄多由缺血和免疫因素引起,治疗较为棘手,预后相对较差。较轻的胆道非吻合口狭窄多

采取保守治疗,多数患者经 ERCP 和经皮肝穿刺胆道引流后可好转,严重的非吻合口狭窄保守治疗效果较差,症状多会反复。经保守治疗无好转或症状反复出现的患者,应采取手术治疗进行胆道重建或者高位胆肠吻合,甚至再次肝移植[34]。再次肝移植是根治胆道非吻合口狭窄的唯一途径。

对于 ABO 血型不符的患者,我们术后一般采取标准治疗药物,他克莫司、麦考酚酸莫酯、皮质醇类药物来预防免疫排斥所引起的并发症[35]。现也有中心使用静脉注射血浆免疫球蛋白(IVIG)和利妥昔单抗来预防血浆相关免疫排斥反应和 B 淋巴细胞相关免疫排斥反应所引起的非吻合口狭窄,特别适用于 ABO 血型不符的肝移植术后胆道吻合口狭窄的防治。在接受了利妥昔单抗治疗的术后患者,CMV 感染的风险明显增加,术后应严密随访[32]。术中脾切除也可预防术后因 ABO 血型不符而引起的免疫排斥,但切脾同时也增加了门静脉血栓的形成和术后感染的风险[35]。

缺血及再灌注损伤所引起的非吻合口狭窄后果严重且预后不佳。现已在动物实验中发现多种手段可以减轻 IRI。如阻断门静脉血流预处理可明显降低术后转氨酶和肝细胞凋亡,反复短暂的再灌注/阻断可以减轻移植肝 IRI。在大鼠肝移植中,Zeng 等[36]发现血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)对于移植肝 IRI 的保护作用,其研究发现 HO-1 有高度可诱导性,通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等多重机制在移植术后在维持移植物功能上发挥着关键性作用[37]。使用基础研究的方法指导临床中非吻合口狭窄的防治还需要更多深入研究。

3.2 胆漏

单纯性胆漏多数可以经非手术治疗治愈,早期可以在超声引导下穿刺置管引流,对于胆道重建采取端端吻合的患者还可以用鼻导管引流,对于术中放置了 T 管引流的患者可以适当延长 T 管留置时间。在胆漏的治疗中,除通畅引流之外,综合治疗也至关重要,早期禁食可以有效减少肝脏胆汁的分泌和肝断面的渗出,合理有效的补液能够纠正腹腔渗出时的水盐电解质紊乱,促进创口愈合。对于较大的吻合口漏,在经积极保守治疗未好转时,应尽早采取手术治疗。胆漏后果严重,可引起严重的胆汁性腹膜炎,由于移植患者术后肝功较差、凝血较差,还可能导致腹腔大出血最终导致患者死亡,遂应早诊断早治疗。

3.3 胆道梗阻

胆道的梗阻主要包括胆泥淤积、肝内外胆管结石、胆道铸型等。出现胆泥淤积时,可经内镜清除胆泥、冲洗胆道。如有肝内胆管结石合并胆管狭窄的,可以在取石后放置支架或球囊扩张,但对有结石形成和胆道铸型的中、重型非吻合口狭窄治疗不佳,置管引流效果较差,应早期手术行胆道探查,胆管重建或胆肠吻合,术后反复出现胆道铸型的患者,可以考虑再次肝移植[33]。

3.4 其他胆道并发症的治疗

肝移植术后的胆道感染比较常见,可由细菌、真菌、病毒等微生物引起。术后若怀疑为胆道感染应经验性地使用抗生素,进行药敏试验后合理选择抗生素,加强全身治疗,进行充分的胆道引流。术后的胆道大出血虽然少见,但其后果严重,应保持警惕。胆道出血进行保守治疗效果较差,通常需介入栓塞或者再次手术止血。术后经腹部超声、CT 或 MRI 发现的早期肝动脉血栓应尽早治疗,窗口期内可以通过药物、介入溶栓或行手术肝动脉再次吻合恢复血流[38]。

4 展望

改善受者的长期预后一直都是移植面临的难点和挑战,研究胆道并发症病因非常必要。目前胆道并发症的病因及其机制逐渐被发现并阐述,特别是缺血再灌注损伤和术后免疫排斥作为肝移植术后的胆道并发症的主要病因,在临床工作中尽量避免和足够重视其带来的严重后果。更多相关研究应运用到临床中,这将会对胆道并发症规范的预防措施和治疗指南制定有更多帮助。

[参考文献]

[1] Zheng SS. Current status and development on liver transplantation[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2009, 47(1): 27 - 29.

[2] Kochhar G, Parungao JM, Hano A, et al. Biliary complications following liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(19): 2841 - 2846.

[3] Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome[J]. Transpl Int, 2011, 24(4): 379 - 392.

[4] Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era[J]. Liver Transpl, 2011, 17(4): 428 - 435.

[5] Wadhawan M, Kumar A, Gupta S, et al. Post-transplant biliary complications: an analysis from a predominantly living donor liver transplant center[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(6): 1056 - 1060.

[6] Colonna JO 2nd, Shaked A, Gomes AS, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome[J]. Ann Surg, 1992, 216(3): 344 - 350.

[7] Thethy S, Thomson BN, Pleass H, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation[J]. Clin Transplant,

2004,18(6):647 – 653.

[8] Dalgic A, Moray G, Emiroglu R, et al. Duct-to-duct biliary anastomosis with a "corner-saving suture" technique in living-related liver transplantation[J]. Transplant Proc,2005,37(7):3137 – 3140.

[9] Liu CL, Lo CM, Chan SC, et al. Safety of duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe live-donor liver transplantation without biliary drainage[J]. Transplantation,2004,77(5):726 – 732.

[10] Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. Hepatology, 1992,16(1):49 – 53.

[11] Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation[J]. Transpl Int, 2001, 14(3):129 – 134.

[12] Guichelaar MM, Grande L, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation[J]. Am J Transplant,2003,3(7):885 – 890.

[13] Torras J, Llado L, Figueras J, et al. Biliary tract complications after liver transplantation: type, management, and outcome[J]. Transplant Proc, 1999,31(6):2406.

[14] Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation[J]. Transplantation,1987,43(1): 47 – 51.

[15] Sankary HN, McChesney L, Frye E, et al. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation[J]. Hepatology, 1995, 21(1):63 – 69.

[16] Polak WG, Miyamoto S, Nemes BA, et al. Sequential and simultaneous revascularization in adult orthotopic piggyback liver transplantation[J]. Liver Transpl,2005,11(8):934 – 940.

[17] Qian YB, Liu CL, Lo CM, et al. Risk factors for biliary complications after liver transplantation[J]. Arch Surg,2004,139(10):1101 – 1105.

[18] Saad WE, Davies MG, Sahler L, et al. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty[J]. J Vasc Interv Radiol,2005,16(6):795 – 805.

[19] Dacha S, Barad A, Martin J, et al. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2011,17(7):849 – 854.

[20] Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation[J]. Liver Transpl,2003,9(1):22 – 30.

[21] Wojcicki MP, Milkiewicz, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review[J]. Dig Surg,2008,25(4):245 – 257.

[22] Soin AS, Raut V, Mohanka R, et al. Use of ABO-incompatible grafts in living donor liver transplantation: first report from India[J]. Indian J Gastroenterol,2014,33(1):72 – 76.

[23] Wu J, Ye S, Xu X, et al. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2011,6(1):e16521.

[24] Hoekstra H, Buis CI, Verdonk RC, et al. Is Roux-en-Y choledochojejunostomy an independent risk factor for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation? [J]. Liver Transpl, 2009, 15(8):924 – 930.

[25] Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors[J]. Transplant Proc,2012,44(6): 1545 – 1549.

[26] 王纪渊,杨璟辉,叶 青,等. 原味肝移植胆道重建中是否使用 T 管的 Meta 分析[J]. 浙江临床医学,2014,16(7):1074 – 1075.

[27] 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.

[28] Stey AM, Doucette J, Florman S, et al. Donor and recipient factors predicting time to graft failure following orthotopic liver transplantation: a transplant risk index[J]. Transplant Proc,2013,45(6):2077 – 2082.

[29] Abt PL, Desai NM, Crawford MD, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors[J]. Ann Surg,2004,239(1): 87 – 92.

[30] Soin AS, Kumaran V, Rastogi AN, et al. Evolution of a reliable biliary reconstructive technique in 400 consecutive living donor liver transplants[J]. J Am Coll Surg,2010,211(1):24 – 32.

[31] Ju MK, Choi GH, Joo DJ, et al. Use of the hilar plate looping technique for bile duct dissection in living donor liver transplantation significantly reduces recipient biliary complications[J]. Transplant Proc, 2010, 42(10):4161 – 4163.

[32] Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study[J]. Am J Transplant,2014,14(1):102 – 114.

[33] Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, et al. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg,2006,13(6):517 – 524.

[34] 慕 宁,江 艺,陈少华,等. 肝移植术后胆道并发症的治疗[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(4):472 – 476.

[35] Mendes M, Ferreira AC, Ferreira A, et al. ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study[J]. Transplant Proc,2013,45(3):1110 – 1115.

[36] Zeng Z, Huang HF, Chen MQ, et al. Contributions of heme oxygenase-1 in postconditioning-protected ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation[J]. Transplant Proc,2011,43(7):2517 – 2523.

[37] Buis CI, van der Steege G, Visser DS, et al. Heme oxygenase-1 genotype of the donor is associated with graft survival after liver transplantation[J]. Am J Transplant,2008,8(2):377 – 385.

[38] Dong JH. Zhang LD, Wang SG, et al. Prophylaxis and management of ischemic-type billiary lesion after orthotopic liver transplantation[J]. Nati med J China,2006,86(18):1236 – 1239.

(编辑:周小林)