

1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理

沈中阳 刘懿禾 于立新 王峪 刘蕾

【摘要】目的 分析影响原位肝移植围手术期预后的因素及其临床对策,为提高肝移植患者围手术期综合治疗水平和肝移植术后的总体生存率提供依据。**方法** 回顾性分析天津市第一中心医院移植中心 2000 年 1 月—2005 年 6 月治疗的 1 510 例原位肝移植患者围手术期涉及术前、术中和术后的 20 项相关临床和实验室指标,筛选出影响围手术期预后的危险因素。**结果** 存活组和死亡组在急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHEⅢ)评分、术中输血量、术中组织氧供状态、术后感染发生率、术后肝功能状态、对血液净化治疗的需求等方面显示出有统计学意义的差异。**结论** 在肝移植围手术期监护治疗中,应针对影响肝移植围手术期预后的高危险因素进行综合防治。

【关键词】 肝移植; 预后; 围手术期; 治疗

Analysis of peri-operative management in 1 510 patients with orthotopic liver transplantation SHEN Zhong-yang, LIU Yi-he, YU Li-xin, WANG Yu, LIU Lei. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

【Abstract】Objective To study the clinical factors and treatment that related to early prognosis of patients after orthotopic liver transplantation (OLT), in order to improve peri-operative care and raise the survival rate in patients undergoing this operation. **Methods** Clinical records of 1 510 patients who had undergone OLT in our center were retrospectively analyzed. Twenty variables in pre-operative, intra-operative or post-operative periods were included, and several risk factors which affected the early prognosis after OLT were screened. **Results** With univariate analysis, the following variables showed significant difference between the survival group and the dead group: acute pathology and chronic health evaluation Ⅲ (APACHE Ⅲ) score, volume of transfusion and oxygen delivery (DO_2) of tissue during operation, incidence of infection, and demand of blood purification. **Conclusion** During peri-operative periods of OLT, combined therapy should be used, and attention should be paid to the risk factors.

【Key words】 orthotopic liver transplantation; prognosis; perioperation; treatment

原位肝移植是挽救终末期肝病患者生命的惟一有效手段,但由于肝脏对机体在营养代谢、凝血功能、免疫调节、抵抗内源性感染等诸方面的特殊作用,使原位肝移植患者在围手术期内表现出复杂的病理生理变化,因此,提高肝移植围手术期的综合治疗水平是改善肝移植患者预后的关键环节之一^[1-3]。现对本院移植中心完成的 1 510 例成人原位肝移植围手术期内死亡影响因素和实施综合治疗措施的效果进行回顾性分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例:于 2000 年 1 月—2005 年 6 月在本院移植中心共完成成人原位肝移植手术 1 510 例;年龄 18~74 岁,平均 52 岁;其中肝炎后肝硬化 604 例,暴发性肝功能衰竭 12 例,肝脏肿瘤 892 例,肝脏外伤后合并肝功能衰竭 2 例。肝移植围手术期在重症监护治疗病房(ICU)内死亡 117 例,病死率 7.7%。

基金项目:天津市科技发展计划项目(05YFJZJC01300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁省沈阳市人,博士,教授,硕士研究生导师,主任医师。

1.2 手术过程调查:选择手术过程中可能对预后产生影响的 8 个因素予以记录,包括手术时间、输血量、无肝期时间、术式、低血压持续时间、尿量、心排血指数(CI)和呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)。

1.3 围手术期治疗:手术前 24 h 内进行的急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHEⅢ)评分。为 38~145 分,平均(76.56±23.62)分。全部患者入住 ICU 后均立即开始给氧治疗,并在中心静脉压(CVP)或经 Swan-Ganz 导管获得的肺动脉压(PAP)、肺动脉楔压(PAWP)、连续心排血量(CCO)和混合静脉血氧饱和度($S\bar{v}O_2$)监测下进行液体治疗和使用血管活性药物。治疗目标是维持动脉血氧饱和度(SaO_2)>0.95、 $CI>4.5 L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 、 $CVP 5 \sim 8 cm H_2O$ (1 cm $H_2O = 0.098 kPa$)、 $PAWP 12 \sim 15 mm Hg$ (1 mm Hg = 0.133 kPa)、氧供给(DO_2)>600 ml $\cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 和氧消耗(VO_2)>170 ml $\cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 。

免疫抑制剂应用和抗感染治疗:全部患者常规使用甲基泼尼松龙+普乐可复(FK506)+骁悉的三联免疫抑制剂方案。抗感染的综合治疗措施包括针

对性使用抗生素,肠黏膜屏障功能保护和早期肠内营养,感染监测和免疫抑制剂血药浓度监测,恢复外周血粒细胞数量以及及时、必要的外科干预手段。对排斥反应的诊断与治疗全部依据肝活检病理诊断。感染诊断标准是相关部位体液(血液、脑脊液、引流液、胆汁、尿液、痰液)中性粒细胞计数超过正常 2 倍以上和(或)连续培养获得 2 次以上相同结果。

血液净化治疗:术后发生肾功能不全者 913 例(占 60.46%)。按照血肌酐(SCr) > 400 μmol/L 或每日上升 > 100 μmol/L 的标准,257 例需要血液净化治疗,占肾功能衰竭(肾衰)病例的 28.15%;95 例需透析治疗 > 2 周,占需透析治疗的 36.96%;28 例需透析治疗 > 1 个月,占需透析治疗的 10.89%。

1.4 统计学方法:计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;率的比较用确切概率法和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响围手术期预后的术前和术中因素(表 1):患者术前 APACHE II 评分、总胆红素(TBIL)水平以及术中输血量和组织氧供状态在存活组和死亡组间差异均有显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

2.2 影响围手术期预后的术后因素(表 2):存在感染、肝功能不良、合并肾功能不全需要血液净化治疗和再手术史在存活组与死亡组间差异均有显著性。

2.3 不同部位感染发生率和病死率(表 3):1 510 例患者中感染发生率为 46.2%(698/1 510 例);有、无感染患者的病死率分别为 12.8%(89/698 例)和

3.4%(28/812 例),两组差异有显著性($P < 0.01$)。

表 3 不同部位感染的发生率和病死率比较

Table 3 Comparison of morbidity and mortality in patients with infection in different situs 例/例(%)

感染部位	发生数	死亡数
下呼吸道	613/698(87.8)	83/613(13.5)
血液	81/698(11.6)	49/81(60.5)
腹腔	198/698(28.4)	47/198(23.7)
伤口	27/698(3.9)	2/27(7.4)
泌尿系	257/698(36.8)	5/257(1.9)
胆道	54/698(7.7)	33/54(61.1)
中枢神经系统	3/698(0.4)	3/3(100.0)

3 讨论

肝脏移植作为终末期肝病最佳治疗手段已经为愈来愈多的临床医生所接受。提高肝移植患者术后生存率除了需要成熟精湛的外科手术技术外,关键在于对肝脏功能以及肝病发生、发展过程中病理生理变化深入认识^[4]。

肝脏为体内第二大氧需求和消耗器官,仅次于大脑。本研究结果显示,在肝移植围手术期内,维持循环稳定的意义已经不再局限于维持动脉血压和 CVP,目标应该是维持组织氧供。手术中 DO_2 和 VO_2 以及 $P_{ET}CO_2$ 产量在存活组和死亡组间差异有显著性;而由于终末期肝病患者多呈现高排低阻型血流动力学特征,维持 $CI > 4.5 L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 似乎表明维持 $DO_2 > 600 ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 、 $VO_2 > 170 ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ 的必要条件^[5]。维持有效组织氧输送和氧利用的临床措施还包括:合理氧疗或机

表 1 影响肝移植围手术期患者预后的术前和术中因素

Table 1 Risk factors for prognosis in pre-operation and during operation

组别	例数 (例)	术前 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)			术前 TBIL ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)			术前 SCr ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)			手术时间 ($\bar{x} \pm s$,h)		术中输血量 ($\bar{x} \pm s$,ml)		无肝时间 ($\bar{x} \pm s$,min)	
		经典转流	经典非转流	背驮	CI($\bar{x} \pm s$, $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	DO_2 ($\bar{x} \pm s$, $ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	VO_2 ($\bar{x} \pm s$, $ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	新肝期尿量 ($\bar{x} \pm s$,ml/h)	$P_{ET}CO_2$ ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)							
存活组	1 393	64.53 ± 19.79**	84.44 ± 54.73*	73.99 ± 16.96	12.10 ± 3.05	2 900 ± 1 330*	52.51 ± 13.62									
死亡组	117	92.94 ± 28.30	91.83 ± 63.52	81.81 ± 18.69	16.23 ± 4.21	4 680 ± 1 876	60.25 ± 21.32									

注:与死亡组比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 影响肝移植围手术期患者预后的术后因素

Table 2 Risk factors for prognosis in post-operation

组别	例数 (例)	感染 〔例/例(%)〕	急性排斥反应 〔例/例(%)〕	再手术 〔例/例(%)〕	肾衰需血液净化 治疗〔例/例(%)〕	TBIL ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)
存活组	1 393	581/1 393(41.7)**	208/1 393(14.9)	35/1 393(2.5)**	189/1 393(13.6)**	97.61 ± 28.95**
死亡组	117	117/117(100.0)	21/117(17.9)	31/117(26.4)	68/117(58.1)	231.77 ± 33.94

注:与死亡组比较:** $P < 0.01$

械通气,纠正严重贫血,合理使用镇静剂,适时、适当的抗凝治疗^[6,7]。

肝脏中单核/巨噬细胞系统是机体非特异免疫系统的重要组成部分,因此肝脏在免疫和抵御感染方面发挥重要作用,特别在防御肠源性内毒素导致内源性感染方面有重要作用。同样,全身感染时会发生肝细胞水肿、变性、灶性坏死等病理改变。肝移植术后早期,一方面移植肝脏不可避免地会发生缺血-再灌注损伤,肠道淤血导致的肠黏膜屏障功能降低;另一方面免疫抑制剂应用增加感染风险,移植肝脏对包括抗生素在内药物毒性反应敏感。互为因果的多重矛盾使感染成为影响肝移植预后最重要的因素之一^[8]。本组有无感染对患者的病死率存在显著差异,因此,肝移植术后的抗感染治疗应在维护移植肝功能的前提下采取综合措施,以加强监测和早期治疗替代传统的预防性广谱抗生素治疗。同时显示,肝移植围手术期感染发生率依次为下呼吸道感染、泌尿系感染、腹腔感染、血液感染、胆道感染、伤口感染和中枢神经系统感染。其中中枢神经系统感染多继发于血液感染,超过 50% 的血液感染病因是导管败血症;胆道感染可直接导致淤胆或形成肝脏多发小脓肿,继发移植肝功能不全,病死率高;腹腔感染由于部位较深和难以获得标本容易延误诊断,也有较高的临床病死率。

长期以来,肾脏功能用于评估终末期肝病者肝功能恶化的指标之一^[9]。在肝移植围手术期中有术前或(和)术中延续的肾功能不全多与容量和灌注因素以及术中由于下腔静脉阻断导致肾脏短暂淤血的打击有关;术后发生的肾功能不全与感染和药物毒性关系更大。许多研究显示,肾功能异常,特别是需要血液透析维持是影响肝移植预后的独立危险因素。本组病例的回顾性分析也表明,对血液净化治

疗的需求在存活组和死亡组间存在显著性差异,但尚无充分依据认为血液透析与肝移植病死率之间存在因果关系,肾功能恶化可能预示存在影响肝移植预后的潜在因素,如感染、下腔静脉回流不畅甚至移植肝功能不全。

急性排斥反应是肝移植术后最受关注的问题之一。虽然在本组资料中急性排斥反应不超过 20%,也未在存活组和死亡组之间显示出差异。但我们认为,并不能据此忽视急性排斥反应对肝移植近期乃至远期预后产生的不利影响^[8]。

参考文献:

- 1 Anselmo D M, Baquerizo A, Geevarghese S, et al. Liver transplantation at Dumont - UCLA transplant center; an experience with over 3 000 cases [J]. Clin Transpl, 2001, 15: 179 - 186.
- 2 Baliga P, Merion R M, Turcotte J G, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation [J]. Surgery, 1992, 112: 704 - 711.
- 3 刘振文,沈中阳,郝明利,等. 18 例原位肝移植术后的监护治疗 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 367 - 368.
- 4 潘澄, Ashok Jain, Joh J. Fung. 肝移植术后晚期合并多器官功能衰竭主要死因分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 547 - 551.
- 5 Neuberger J, Hohnston S D, Morris J K, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation [J]. Transplantation, 2002, 73: 901 - 906.
- 6 邓彩英, 邓小明. Sonoclot 凝血和血小板功能分析仪在临床中的应用 [J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2001, 22: 169.
- 7 张秀生, 翁亦齐, 李津源. 原位肝移植围术期凝血指标及血小板的动态观察 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 494.
- 8 Bennett - Guerrero E, Feierman D E, Barclay R, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation [J]. Arch Surg, 2001, 136: 1177 - 1183.
- 9 Fisher N C, Malag M, Gonzalez - Pinto I. The clinical impact of nephrotoxicity in liver transplantation [J]. Transplantation, 2000, 69: S18 - S22.

(收稿日期: 2005 - 09 - 10 修回日期: 2005 - 09 - 28)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

第一届亚太急危重症学术大会简讯

“第一届亚太急危重症学术大会(APCEC)”于 2005 年 9 月 9—11 日在北京圆满召开。此次大会由亚太急危重症学术联盟、全军急救医学专业委员会、北京医学会急诊医学专业委员会联合主办,中国全科医学杂志社承办。会议共收到论文 221 篇,参会代表 500 多人。来自中国、美国、新加坡等国家和地区的急危重症医学领域的专家作了精彩发言。中华医学会急诊分会前主任委员邵孝铎教授、王一镗教授以及景炳文教授、蒋健教授、周玉淑教授、戴行锴教授等急诊医学的前辈们出席了会议。

会议学术交流分为大会专题报告和分会场发言与讨论两部分,有 30 多位专家在会上作了专题报告,涉及心脑血管急症、心肺脑复苏、呼吸急症、创伤、中毒、严重感染、院前急救及危重症监护等内容。大会自始至终在良好的学术氛围中进行。国内的许多医学前辈、老教授不顾路途奔波,积极参加学术活动和大会工作。各位代表积极参与,踊跃讨论,反映出极强的学习热情和发奋进取的精神。此次大会的成功举行反映出亚太地区急诊医学的蓬勃发展。

(冯丽洁,徐岩)