

# 肝移植术前等待患者的死亡原因分析

沈中阳 刘懿禾 刘蕾 明宇 王卫利 李静

**【摘要】** 目的 调查分析住院等待肝移植患者的死亡原因,为加强肝移植术前等待患者的管理提供方向和依据。方法 回顾性分析我院 2003 年 1 月—2007 年 6 月住院等待肝移植手术期间死亡的 63 例患者等待时间、治疗过程和死亡原因。结果 63 例患者的平均住院等待时间为  $(32.53 \pm 17.21)$ d,重症加强治疗病房(ICU)住院时间为  $(12.75 \pm 9.77)$ d。等待期间上消化道出血、意识障碍、感染的发生率分别为 47.62%、39.68% 和 74.60%。主要死因感染性休克和感染性多器官功能衰竭(MOF)以及曲张静脉破裂出血的病死亡率分别为 39.68% 和 26.98%。血液净化治疗对肝性脑病治疗有效。结论 当前肝移植术前等待住院患者的主要死亡原因是感染和致命性上消化道出血。

**【关键词】** 肝移植; 术前死亡; 原因分析

**Analysis of the causes of death in patients awaiting liver transplantation** SHEN Zhong-yang, LIU Yi-he, LIU Lei, MING Yu, WANG Wei-li, LI Jing. Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

**【Abstract】** **Objective** To analyze the causes of death of patients awaiting liver transplantation, in order to improve the management of these patients. **Methods** Data of 63 patients died in our hospital from January 2003 to June 2007 while waiting for liver transplantation were analyzed retrospectively, including waiting time, general condition, treatment and causes of death. **Results** The average length of stay awaiting liver transplantation and stay in intensive care unit was  $(32.53 \pm 17.21)$  days and  $(12.75 \pm 9.77)$  days, respectively. While on the waiting list, the incidence of upper gastrointestinal bleeding, encephalopathy and infection was 47.62%, 39.68% and 74.60%, respectively. The predominant causes of death were septic shock or multiple organ failure (MOF) and varicose vein bleeding, accounting for a mortality of 39.68% and 26.98%, respectively. Blood purification, when used timely, offered therapeutic effects for hepatic encephalopathy and hepatic renal syndrome. **Conclusion** For the candidates in the waiting list of liver transplantation, the major causes of death were infection and lethal upper digestive tract bleeding.

**【Key words】** liver transplantation; death before operation; analysis of the death causes

绝大多数肝脏疾病都呈进展性过程,肝移植术用于终末期肝病和肝功能衰竭的救治具有不可替代的疗效。但是,等待肝移植患者的预后除了与肝病的病因和等待时间有关外,还在很大程度上取决于其所接受的治疗和治疗时机,并随医疗技术进步不断变化。对等待肝移植患者主要死亡原因的探讨,不仅可以提示等待肝移植患者的临床防治重点,也有助于指导肝移植术后早期管理。本研究中回顾性分析了天津市第一中心医院器官移植中心近 5 年内的 63 例住院等待肝移植患者的死亡原因,旨在为肝移植围手术期的评估与治疗提供更多依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**天津市第一中心医院器官移植中心 2003 年 1 月—2007 年 6 月住院等待肝移植期间死

亡患者共 63 例,其中男 51 例,女 12 例;年龄 30~68 岁,平均  $(42.57 \pm 12.51)$  岁;乙型肝炎 38 例,丙型肝炎 19 例,酒精性肝硬化 2 例,隐源性肝硬化 1 例,原发性胆汁淤积性肝硬化 1 例,肝癌 18 例[其中合并乙型肝炎 8 例,合并丙型肝炎 8 例,病毒血清学检测阴性者 2 例,肝癌不符合米兰(Milan)标准者 7 例]。63 例患者住院等待时间 2~75 d,平均  $(32.53 \pm 17.21)$ d。重症加强治疗病房(ICU)住院时间 2~16 d,平均  $(12.75 \pm 9.77)$ d;入院时终末期肝病模型(MELD)评分  $(28.66 \pm 11.20)$  分,入 ICU 时 MELD 评分  $(33.31 \pm 16.43)$  分。

**1.2 治疗方法:**30 例上消化道出血患者中,除常规给予容量复苏和辅以血管活性药物治疗以稳定循环外,7 例接受内镜下套扎或硬化剂治疗,23 例采用三腔管压迫联合生长抑素治疗。合并意识障碍者经头颅 CT 除外脑血管病变后,给予乳果糖、支链氨基酸等治疗,并根据患者经济状况、血浆资源状况给予分子吸附再循环系统(MARS)、血浆置换或双重血浆吸附治疗。63 例患者均进行感染筛查和监测,并依

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东方器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁省人,教授,博士生导师,主任医师,现任中华医学会器官移植分会常委、天津医学会器官移植分会主任委员。

据卫生部 2001 年制定的《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[1]</sup>和《成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(草案)》<sup>[2]</sup>诊治。

**1.3 观察指标及统计学方法:**记录患者住院等待期间并发症发生率、不同治疗条件下病死率、死亡原因构成等。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 上消化道出血发生率:**本组上消化道出血发生率为 47.62%(30/63)。7 例接受内镜下套扎或硬化剂治疗的患者均获得止血。23 例接受常规治疗患者中 5 例治疗无效而死于失血性休克。内镜治疗与常规治疗后分别有 1 例和 18 例再出血,再出血发生率分别为 14.28%(1/7)和 78.26%(18/23),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.900, P = 0.009$ );再出血病死率分别为 14.28%(1/7)和 69.56%(16/23),差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.620, P = 0.030$ )。

**2.2 意识障碍发生率:**存在意识障碍患者 25 例,占 39.68%,其中 5 例死于脑出血。意识障碍者均接受血液净化治疗,其中采用 MARS 7 例,血浆置换+连续性肾脏替代治疗(CRRT)5 例,双重血浆吸附+CRRT 5 例,3 组患者分别有 42.86%(3/7)、40.00%(2/5)、40.00%(2/5)在治疗后意识状态改善,各治疗方法间疗效比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.014, P > 0.05$ )。

**2.3 感染发生率:**等待期间 47 例发生感染,感染发生率 74.60%(47/63)。单一部位感染者 21 例,两个或两个以上部位感染者 26 例。血行性感染 15 例(占 31.91%)、下呼吸道感染 31 例(占 65.96%)、泌尿系统感染 2 例(占 4.26%)、自发性腹膜炎 8 例(占 17.02%)、脑膜炎 1 例(占 2.13%)、鼻窦炎 1 例(占 2.13%)。

**2.4 死因构成:**63 例等待肝移植患者的死因所占比例由高到低依次为:感染性休克和感染性多器官功能衰竭(MOF)25 例(占 39.68%),曲张静脉曲张出血 17 例(占 26.98%),肿瘤破裂出血 7 例(占 11.11%),呼吸衰竭 5 例(占 7.94%),脑出血 5 例(占 7.94%),其他 4 例(占 6.35%),其中心源性猝死 1 例、淋巴瘤 2 例、急性溶血 1 例。

## 3 讨论

终末期肝病患者反复发作肝性脑病、食管-胃底静脉曲张破裂出血、合并感染、肝肾综合征都是肝脏功能失代偿和预后不良的临床表现。对终末期肝病

病理生理变化的深入认识和各种医疗及器官功能支持手段的应用,在一定程度上缓解了终末期肝病的进程,也在某种程度上改变了该患者群体的死因构成。关注等待肝移植患者的死亡原因,尽可能改善等待肝移植患者的病理生理状态,延长其生存时间,不仅可以增加等待患者的手术机会,也将对提高肝移植手术疗效起到积极作用。

住院等待肝移植的患者常常表现出轻重不等的临床出血倾向,其出血功能障碍的机制涉及凝血因子合成减少、纤溶亢进、血小板数量和质量异常、合并存在弥散性血管内凝血(DIC)等多个方面。终末期肝病患者在等待肝移植期间发生脑出血通常是致命的,无论出血量多少,由于受肝功能衰竭和出血功能障碍的限制,患者很难获得进一步救治的机会。曲张静脉破裂出血是等待肝移植患者最常见的并发症,常规的内科治疗无论是止血或防止再出血的效果均明显逊于实施胃镜下曲张静脉套扎或硬化剂治疗,实施曲张静脉出血初级和次级预防措施可以有效降低食道静脉曲张破裂出血的发病率和病死率<sup>[3]</sup>。在本资料中,实施胃镜下治疗后再出血发生率和病死率均仅为 14.28%,明显低于采用常规内科治疗的患者。因此,即使在等待肝移植期间,仍应对曲张静脉出血采取积极和正确的防治措施。

由于等待肝移植手术住院患者有机会接受血浆置换、MARS 和 CRRT 等支持治疗,因此,肝性脑病并发脑水肿、肾功能不全等不再是威胁患者生存的主要原因。本组有限的资料显示,各种血液净化手段在辅助治疗肝性脑病的疗效方面差异不大,获得更好疗效的关键在于对治疗时机的把握。

感染常与肝功能损害和肝功能恶化互为因果,一方面,肝病时门静脉高压、低蛋白血症等使肠道动力功能不良和肠黏膜屏障功能受损,肠道寄生的潜在致病微生物过度增殖并移位进入体循环,导致内源性感染和内源性内毒素血症。据统计,终末期肝病患者中内毒素血症发生率高达 64%~100%<sup>[4]</sup>。另一方面,感染诱发的肝功能损伤普遍存在,但在既往存在基础肝病的患者中会更为严重。本资料中总的感染发生率高达 74.60%,明确死于感染性休克和感染性 MOF(占 39.68%),是等待肝移植患者的首位死亡原因。并且在 9 份阳性血培养标本中,8 份标本获得菌种与同期的腹水培养菌种相同,在检出的感染菌群分布中,以大肠杆菌和粪肠球菌为主。提示肠道菌群移位导致的内源性感染是终末期肝病患者重要的感染来源。感染发生率较高的排位依次为下

呼吸道感染(占 65.96%)、血行性感染(占 31.91%)和自发性腹膜炎(占 17.02%)。除肠道菌群移位原因外,使用抑酸剂防治上消化道出血,频繁使用鼻胃管或三腔两囊管,患者精神异常、意识障碍导致误吸风险增加,气管插管和机械通气等均与呼吸道感染的高发病率有关。

侵袭性真菌病是肝移植术后病死率较高的并发症,被认为与移植受者的免疫抑制状态有关,是肝移植术后感染防治的重点和难点之一。文献报道肝移植术后真菌感染以念珠菌感染为主,曲霉菌感染的发病率仅 2%~5%<sup>[5]</sup>。本资料中,在 31 例临床诊断为下呼吸道感染患者中 7 例检出曲霉菌,检出率为 22.58%,其中 1 例在曲霉菌性鼻窦炎基础上合并肺曲霉菌病。7 例患者均呈急性肺曲霉菌病临床过程,并迅速进展为呼吸衰竭。提示在长期住院等待肝移植患者中,应注意曲霉菌定植或感染的防治和监测。

总之,虽然等待进行肝移植终末期肝病患者的病情严重程度和等待时间是影响患者预后最为关键的因素,但等待期间的治疗干预也在很大程度上影响着等待患者的预后。实施食管-静脉曲张破裂出血

预防措施和支持替代治疗,对降低消化道大出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症的病死率,延长准受者的等待时间均有积极的作用。但随着患者等待时间和住院时间的延长,继发于肝功能衰竭的感染、感染性休克和感染性 MOF 等因素则成为对等待患者生存的主要威胁。

#### 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(草案)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 129-133.
- [3] Singh N, Wagener M M, Marino I R, et al. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices [J]. Transplantation, 2002, 73(1): 63-67.
- [4] 聂青和. 第三讲 内毒素血症在重症肝炎发病中的地位[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(1): 5-7.
- [5] Barange K, Péron J M, Imani K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices [J]. Hepatology, 1999, 30(5): 1139-1143.

(收稿日期: 2008-03-20)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 中性粒细胞循环游离 DNA 预测创伤后“二次炎症”打击和脓毒症发生

中性粒细胞胞外作用(NETs)是一种新发现的先天性免疫反应。NETs 由循环游离 DNA(cf-DNA)、组蛋白、中性粒细胞胞质衍生蛋白如蛋白酶组成。为了研究 cf-DNA/NETs 对多发伤后脓毒症的发生发展及病死率的潜在预测作用,德国研究人员对 45 例多发伤患者(创伤严重度评分>16 分)的血清 cf-DNA/NETs 进行了检测。自患者入院起连续采集标本 10 d, 对其 37 例患者进行了测定。将所得 cf-DNA/NETs 指标与 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞计数及髓过氧化物酶值进行比较。在重症加强治疗病房(ICU)中用创伤严重度评分、多器官功能障碍评分、脓毒症相关器官衰竭评分及简化急性生理学评分系统对损伤程度进行评估。结果发现,患者 cf-DNA/NETs 值在入院初期增高及入院 5~7 d 再次增高与继发的脓毒症、多器官功能衰竭和死亡有关。入院后 cf-DNA/NETs 和 IL-6 水平显著升高,但 IL-6 并不能作为“二次炎症”打击的指标。与 cf-DNA/NETs 不同,在脓毒症和非脓症患者 CRP 值均无变化。cf-DNA/NETs 与多器官功能障碍评分、脓毒症相关器官衰竭评分、白细胞计数及髓过氧化物酶有关。因此,研究者认为 cf-DNA/NETs 可作为评估创伤严重度和(或)预测 ICU“二次炎症”打击的重要指标,但需进一步的大样本临床试验证实。

包呈梅, 周国勇, 编译自《Shock》, 2008-02-28 (电子版); 胡森, 审校

### 采用不同评分系统预测严重脓毒症早期目标性治疗患者的病死率

生理学评分系统常用于预测危重病患者的病死率。最近美国的研究人员应用急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)、简化急性生理学评分(SAPS I)、急诊科脓毒症病死率(MEDS)、死亡概率模型(MPM I) 4 种评分系统对接受早期目标指导性治疗的严重脓毒症急诊患者病死率进行了预测,从而评价其差异及校正能力。研究共纳入 246 例患者,平均年龄 68 岁(52~81 岁),其中 76.0% 为脓毒性休克患者,45.5% 为血培养阳性,35.0% 于院内死亡。APACHE I、SAPS I、MEDS 评分分别为 29 分(21~37 分)、54 分(40~70 分)、13 分(11~16 分);预测病死率分别为 64%(40%~85%)、58%(25%~84%)、16%(9%~39%),MPM I。预测病死率为 60%(27%~80%)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积: SAPS I 为 0.71、APACHE I 为 0.73、MEDS 为 0.60、MPM I。为 0.72。标准化后病死率比值为 0.59、0.63、1.68、0.64。因此,研究者认为,APACHE I、SAPS I、MEDS、MPM I。评分系统对早期识别和评估接受早期目标指导性治疗的脓毒症患者院内病死率的预测能力有所差异,采用不同的系统将影响治疗方案及医疗资源的应用。

包呈梅, 周国勇, 编译自《Shock》, 2008-02-21 (电子版); 胡森, 审校