

# 再次肝移植进展

蒋文涛 (天津市第一中心医院肝移植科, 天津 300192)

再次肝移植是挽救不可逆移植肝功能衰竭的唯一有效手段。自第一例肝移植手术成功实施以来, 再次肝移植一直是移植医生面临的一项重要挑战。我国肝移植事业经历了20多年的蓬勃快速发展, 肝移植手术例数逐年增加, 目前已跃居全球第二位。尽管免疫抑制剂的进步显著延长了移植物和患者的生存时间, 但接受首次肝移植的患者仍有可能发生移植肝功能衰竭而需要再次肝移植。欧美国家再次肝移植占总移植例数的10%~20%<sup>[1-3]</sup>, 其手术和临床处置复杂, 技术难度大, 患者病情与首次肝移植相比更严重, 另外还存在免疫抑制状态导致的高感染风险, 再次肝移植患者的预后生存比首次肝移植明显较差。受限于供体数量, 在器官分配时如何合理地将患者列为优先供给, 实现患者存活机会的最大化仍是争论的焦点。

## 1 再次肝移植的适应证

根据肝移植再次与首次的时间间隔, 再次肝移植可分为早期和晚期, 对应的适应证存在显著差异。对于早期再次肝移植来说, 移植肝无功能和血管并发症(肝动脉血栓、门静脉血栓)是其主要适应证, 占一半以上<sup>[1,4-5]</sup>。晚期再次肝移植的适应证主要包括慢性排斥反应、原发病复发、胆道并发症, 另外还可见于巨细胞病毒性肝炎、新发自免肝、乙型肝炎再感染和新发乙型肝炎感染所致的移植肝衰竭<sup>[3,6]</sup>。我国再次肝移植的主要原因为胆道并发症, 不同移植中心报道其比例为50.0%~63.2%<sup>[7-11]</sup>。对于欧美国家来说, 技术的进步和新型免疫药物的应用, 使得再次肝移植的主要适应证开始由血管并发症、慢性排斥反应及胆道并发症向边缘供肝所致的原发移植肝无功能转变<sup>[1]</sup>。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)仍是西方国家首次肝移植和再次肝移植的主要适应证之一, 但安全高效的直接抗病毒药物(direct acting antiviral agents, DAA)的出现对HCV的移植领域产生了巨大的影响。移植术前

DAA的应用使三分之一的HCV相关肝硬化失代偿患者获得临床改善而从等候列表中剔除<sup>[12]</sup>。

## 2 再次肝移植的效果和预后因素

研究表明首次与再次肝移植时间的间隔是影响预后的一个重要因素。2018年欧洲肝移植注册机构的数据显示早期再次肝移植患者5年生存率较晚期再次肝移植差<sup>[13]</sup>。早期再次肝移植患者存在的主要问题是各器官脏器功能较上次术前进一步下降, 免疫抑制状态使再次手术感染风险增加。有文献报道首次肝移植后3d内行再次肝移植的生存率为57%, 但随着首次移植和再次移植时间间隔的延长, 死亡率急剧上升<sup>[14]</sup>。首次肝移植术后4~30d的再次肝移植生存率仅为24%, 这一结论被同类研究所证实<sup>[13,15-16]</sup>。然而, 当手术时间的间隔进一步延长到1年时, 其生存率可达83%。因此, 在再次肝移植指征明确的前提下, 应尽早行再次肝移植手术。但是以终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分为基础的供体分配系统并不完善, 如何保证首次肝移植失败患者及时获取第二个肝脏并使肝移植候选者预后生存最大化显得至关重要。在美国, 需要紧急行再次肝移植的患者可在全国范围内优先获得器官的分配, 其进一步缩短了两次手术时间的间隔。除此之外, 较大规模的移植中心因具有更丰富的围术期管理水平和经验, 其再次肝移植患者预后更佳, 具体可表现在抗感染治疗、个体化免疫抑制剂方案设计、人工肝支持以及体外循环建立等方面。

晚期再次肝移植根据适应证的不同, 其预后在文献中的报道差异较大。虽然再次肝移植患者的生存率显著低于首次肝移植, 但慢性排斥反应、胆道并发症、原发性硬化性胆管炎复发的再次肝移植术后5年生存率仍可达70%以上<sup>[4,17]</sup>。丙肝复发一直被认为是再次肝移植预后较差的重要原因之一, DAA治疗能否改善HCV相关的肝移植术后患者接受再移植的临床预后, 尚需进一步前瞻性的研究进行评价。目前, DAA治疗时机的选择仍存在较多问题, HCV相关肝移植受者可能因肝功能改善而丧失了肝移植优先权, 甚至从肝移植等待名单上去除。存在

部分患者在接受DAA治疗后发生了严重的不良反应,如肝衰竭肝移植,需要紧急肝移植,这对无论首次或是再次肝移植预后都产生不利影响。

因手术适应证、个体差异、选择偏倚、样本量以及移植中心手术技术等多方面影响,不同文献报道再次肝移植预后危险因素的结果并不一致。术前高龄、肾功能不全、血清胆红素水平高、终末期肝病评分高、手术时间间隔长、术前机械通气、反复HCV感染可能提示再次肝移植患者预后不佳<sup>[1, 18]</sup>。针对再次肝移植术后风险的评估目前仍较多地参考首次肝移植的MELD评分系统,研究认为对于MELD评分大于25分的患者,其围术期病死率明显高于同一评分的首次肝移植患者<sup>[14]</sup>。

### 3 技术问题

根据再次肝移植手术时间间隔的不同,受体肝脏切除的难度有明显区别。早期再次手术组织粘连轻,门静脉高压程度明显较常规肝移植手术低。而晚期再次肝移植受体腹腔粘连情况重,组织层次界限不清,因此面临手术时间延长、术中出血和输血量、手术操作难度增加等诸多问题,对外科手术技术要求更高<sup>[19-21]</sup>。

再次肝移植手术成功的关键在于肝脏游离和切除、血管重建及胆道吻合3个方面。病肝切除关键在于找准组织间隙,紧贴肝脏被膜游离,避免损伤周围脏器,尽可能保留受体侧血管及胆道。术中采用锐性分离的方法,例如剪刀和双极电凝的配合使用可以避免对邻近的中空器官造成伤害。下腔静脉的重建应需可能保留更长的受体侧腔静脉,以防止残端过短,同时新的缝合排列应缝入部分原腔静脉袖口,以预防吻合口处出血。当门静脉存在狭窄或血栓时,充分游离门静脉可方便控制出血,进一步寻找并结扎门静脉分流血管有助于提高门静脉血流。肝动脉的重建原则上应切除原吻合口,根据首次肝移植时动脉搭建情况选择合适动脉进行重建。对于受体肝动脉不能使用的,供肝腹腔干与受体脾动脉、肝总动脉与受体腹主动脉吻合亦是可行的办法。胆道吻合方式的选择主要在于受体胆道情况的判断,术前存在明确胆道感染、胆道血运差及吻合有张力,应行胆管空肠Roux-en-Y吻合。

### 4 小结

虽然肝移植技术在不断进步,但当移植肝发生功能障碍或衰竭,再次肝移植往往不可避免。如何提升再次肝移植的手术效果,及时有效地将肝源分

配给需要紧急行再次肝移植的受者,是目前面临的主要问题。为了最大限度地延长移植物的存活时间和患者的生存预后,广大移植医生仍需不断改进肝移植手术技术,提高围术期管理水平,才能从根本上减少再次肝移植的发生。

### 参考文献

- [1] Moon HH, Kim TS, Song S, et al. Early Vs late liver retransplantation: different characteristics and prognostic factors [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50 (9): 2668-2674.
- [2] Zarrinpar A, Hong JC. What is the prognosis after retransplantation of the liver [J]. *Adv Surg*, 2012, 46: 87-100.
- [3] Pfitzmann R, Bensecheidt B, Langrehr JM, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years [J]. *Liver Transpl*, 2007, 13 (2): 248-257.
- [4] Masior Ł, Grąt M, Krasnodębski M, et al. Prognostic factors and outcomes of patients after liver retransplantation [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48 (5): 1717-1720.
- [5] Kamei H, Al-Basheer M, Shum J, et al. Comparison of short- and long-term outcomes after early versus late liver retransplantation: a single-center experience [J]. *J Surg Res*, 2013, 185 (2): 877-882.
- [6] Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, et al. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45 (3): 854-859.
- [7] 朱志军, 张海明, 沈中阳, 等. 再次肝移植的原因与预后分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20 (3): 235-240.
- [8] 臧运金, 吴凤东, 沈中阳. 提高再次肝脏移植手术成功率的关键技术[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20 (3): 241-245.
- [9] 傅斌生, 张彤, 李华, 等. 再次肝移植的适应证与死亡原因分析[J]. *器官移植*, 2011, 2 (6): 320-323.
- [10] 韩秋成, 王正昕, 倪之嘉, 等. 再次肝移植 28 例经验总结[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2010, 16 (10): 748-750.
- [11] 金磊, 殷浩, 傅宏, 等. 再次肝移植 38 例经验[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30 (7): 532-534.
- [12] Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, et al. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (3): 804-812.
- [13] Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2018, 31 (12): 1293-1317.
- [14] Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant [J]. *Liver Transpl*, 2005, (11 Suppl 2): S14-S20.
- [15] Kim H, Lee KW, Yi NJ, et al. Outcome and technical aspects of liver retransplantation: analysis of 25-year experience in a single major center [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47 (3): 727-729.
- [16] Abdelfattah MR, Al-Sebayel M, Broering D. An analysis of outcomes of liver retransplant in adults: 12-year's single-center experience [J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13 (Suppl 1): 95-99.
- [17] Henson JB, Patel YA, King LY, et al. Outcomes of liver retransplantation in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23 (6): 769-780.
- [18] Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, et al. Repeat liver retransplantation: rationale and outcomes [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30 (3): 312-319.
- [19] Crivellin C, De Martin E, Germani G, et al. Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (4): 1110-1113.
- [20] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9 (10): 1019-1024.
- [21] Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, San JF, et al. Indications and results of liver retransplantation: experience with 1181 patients at the University Hospital La Fe [J]. *Cir Esp*, 2010, 87 (6): 356-363.

(收稿日期: 2019-01-30)