

## • 论 著 •

## 肝移植术后高胆红素血症的原因及处理

王瑞官 李虎城 邹一平 黄辉

(中国人民解放军第309医院肝胆外科,北京 100091)

**【摘要】** 目的:探讨原位肝移植术后胆红素升高的原因及其处理方法。方法:回顾性分析了我院肝移植术后出现高胆红素血症40例患者的临床资料,采用临床表现与肝穿刺活检及 ERCP 检查的方法明确原因,分析总结其原因及相关处理方法。结果:40例肝移植患者发生术后高胆红素血症的病因包括:急性排斥反应16例(40.0%)、保存性损伤11例(27.5%)、胆道并发症7例(17.5%)、药物反应6例(15.0%)。无原发性肝脏无功能者,受者1年生生存率约为90%,高胆红素血症临床治愈率为95%。结论:肝移植术后发生高胆红素血症的原因较多,机制复杂,以急性排斥反应、保存性肝损伤、胆道并发症和药物反应常见,临床上应根据其病因,进行综合处理,常可取得较好的临床效果。

**关键词** 肝移植 高胆红素血症 原因

### The etiology and management of postoperative hyperbilirubinemia after orthotopic liver transplantation

Wang Ruiguan, Li Hucheng, Zou Yiping, *et al.* Department of Hepatobiliary Surgery, 309<sup>th</sup> Hospital of PLA, Beijing 100091, China

**Abstract Objective:** To investigate the etiology and management of postoperative hyperbilirubinemia after orthotopic liver transplantation. **Methods:** The etiology and management of postoperative hyperbilirubinemia in 40 orthotopic liver transplantation were retrospectively analyzed regarding clinical manifestations, liver biopsy, and ERCP examination. **Results:** The common etiology of postoperative hyperbilirubinemia in 40 orthotopic liver transplantation included: acute rejection(16 cases, 40.0%), preservation injury(11 cases, 27.5%), biliary tract complication (7 cases, 17.5%), and drug reaction (6 cases, 15.0%). No primary hepatic dysfunction (PHD) occurred, and curability of hyperbilirubinemia was about 100% in our series. Furthermore, the 1-year accumulative survival rate was about 90%. The recovery rate of hyperbilirubinemia was 95%. **Conclusion:** The etiologies of postoperative hyperbilirubinemia after orthotopic liver transplantation were multiple, and acute rejection, preservation injury, biliary tract complication, drug reaction are its common causes. The mechanism is complicated. Clinically, hyperbilirubinemia should be treated comprehensively according to its etiology to obtain a fine clinical effect.

**Key words** Liver transplantation Hyperbilirubinemia Etiology

肝移植是治疗慢性、进行性、不可逆终末期肝病的重要手段。肝移植术后的各种并发症是阻碍移植肝存活率及受体存活率进一步提高的重要原因。高胆红素血症是原位肝移植术后常见的并发症之一,可出现在术后任何阶段,其原因多且混合存在,机制错综复杂,给治疗带来困难。我们总结了本院40例肝移植术后发生高胆红素血症患者的临床资料,分析其原因,总结相应的处理方法,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例** 解放军第三〇九医院2003年—2009年162例肝移植患者中发生术后高胆红素血症40例,回顾性收集其临床资料。40例中男34例,女6

例;年龄18岁~70岁,平均46岁。其中原发性肝癌伴肝硬化15例,慢性乙型肝炎、肝炎后肝硬化15例,原发性肝癌术后复发5例,原发性胆汁淤积性肝硬化3例,肝门部胆管癌2例。术后随访时间平均12个月。以门诊复诊的方式随访,随访率达100%。患者在发生胆红素升高的时候,首先行B超检查,如果B超提示肝内胆管有扩张,则行ERCP检查,若无胆管扩张则行肝脏穿刺检查,同期行病毒、细菌和真菌及相关检查。

**1.2 手术方式** 均采用经典式原位肝移植,其中热缺血时间为0~5 min,平均2 min;冷缺血时间为440~930 min,平均637 min;无肝期为40~127 min,平均71.5 min;胆道温缺血时间为26~80

min, 平均 49 min。

**1.3 肝穿刺病理活检** 于肝移植术后胆红素升高时进行肝穿刺活检, 活检组织在解放军第三〇九医院病理室常规进行苏木素-伊红(HE)染色及免疫组化染色并读片。保存性损伤判断: 按 Ray<sup>[1]</sup> 及 Tillery<sup>[2]</sup> 的分类将保存损伤分为轻、中、重度损伤。轻度损伤: 光镜下见肝细胞浊肿; 中度损伤: 光镜下肝细胞点状嗜酸性坏死和变性; 重度损伤: 片状、环状或

融合性凝固坏死, 尤其发生在门管区周围时, 或出现桥接坏死及大量的嗜中性粒细胞。急性排斥反应的判断: 按 1995 年加拿大 Banff 分级计分方案, 将急性排斥反应分为轻、中、重 3 级。将 3 项病变按各自的危害程度分别计为 1~3 分(见表 1), 3 项分值的总和称为排斥活动指数(rejection activity index, RAI), RAI ≤ 4 为轻度急性排斥; RAI 5~6 为中度急性排斥; RAI 7~9 为重度急性排斥。

表 1 急性排斥反应的 Banff 分级计分方案

病变	标准	计分
汇管区炎症	少数汇管区受累, 主要为淋巴细胞浸润, 汇管区未见明显扩大	1
	大部或全部汇管区扩大, 混合性炎细胞浸润, 包括淋巴细胞、个别淋巴细胞、中性粒细胞及嗜酸粒细胞	2
	大部或全部汇管区显著扩大, 混合性炎细胞浸润, 包括多量淋巴细胞及嗜酸粒细胞, 浸润至汇管区周围肝实质	3
胆道炎症/损伤	少数胆管周围炎细胞浸润, 上皮细胞轻度变化, 如核/浆比值增高	1
	大部或全部胆管有炎细胞浸润, 有的胆管上皮退变, 核多形、极性紊乱、胞浆内空泡形成	2
	同上, 大部或全部胆管有退变, 胆管灶状破坏	3
静脉内皮炎症	部分小叶间门静脉和(或)中央静脉内皮下淋巴细胞浸润	1
	大部或全部小叶间门静脉和(或)中央静脉内皮下炎细胞浸润	2
	同上, 伴中、重度中央静脉周围炎症并延伸至邻近肝实质、伴中央静脉周围肝细胞坏死	3

**1.4 总胆红素检测** 采用日立 7600-020 全自动生化分析仪进行(钒酸盐法), 试剂购自罗氏公司。总胆红素正常参考值为 0~20 mmol/L。

**1.5 ERCP 检查** X 线机为飞利浦 1250 型, 内镜为 Olympus CLV-V4 型。造影导管及乳头括约肌切开术切开刀为 Olympus 系列产品。高频电灼电源为 Olympus UES-20 型。

**1.6 治疗方法** 根据发生高胆红素血症的不同病因分别给予激素冲击、保肝、退黄、抗病毒等及病因治疗。

**1.7 统计学处理** 将收集的所有数据输入计算机, 应用统计学软件系统 SPSS 10.0 进行数据处理。

**2 结果**

根据肝脏穿刺活检、ERCP 检查结果及临床经验, 可得出 40 例患者肝移植术后胆红素升高的原因, 急性排斥反应 16 例(40.0%), 保存性损伤 11 例(27.5%), 胆道并发症 7 例(17.5%), 药物反应 6 例(15.0%)。在 16 例急性排斥反应引起的高胆红素血症的患者, 肝脏穿刺活检提示有 3 例重度急性排斥反应, RAI 为 8; 中度急性排斥反应 5 例, RAI 为 5~6; 轻度急性排斥反应 8 例, RAI 为 5~6。16 例患者在使用甲基泼尼松龙激素冲击后, 14 例可降至正

常范围, 2 例仍然偏高。11 例保存性损伤引起的高胆红素血症患者, 有 2 例供肝轻度脂肪变, 其余供肝正常; 这些患者经过加强保肝、退黄、抗病毒等治疗后, 胆红素都降至正常水平, 8 例患者经过 10 d 治疗胆红素下降, 其余 3 例为 5~6 d。7 例胆道并发症均为胆管吻合口狭窄, 行 ERCP 检查并放置内支架后, 胆红素 5 d 内从平均 124.5 mmol/L 下降至 18 mmol/L, 患者恢复较好。6 例由药物(FK506)反应引起的高胆红素血症患者, 其中 4 例由肝穿刺活检诊断, 2 例在无明显诱因的情况下, 经过换用药物(雷帕鸣)治疗, 胆红素水平明显降低而诊断。因此我们认为, 对于一些不明原因引起的肝移植术后高胆红素血症, 要首先考虑是否由于药物反应引起, 根据换用药物后是否有效则可以诊断。本组无原发性肝脏无功能者, 受者 1 年生存率约为 90% (36/40 例), 4 例患者死于肝肾功能衰竭。38 例患者经过相应治疗后胆红素恢复正常, 2 例胆红素无下降, 高胆红素血症临床治愈率为 95%。

**3 讨论**

高胆红素血症是肝移植术后近期最常见的临床症状, 引起原因较多。本组 40 例肝移植患者中, 发术后胆红素升高的常见原因主要为急性排斥反应

(40.0%)、保存性损伤(27.5%)、胆道并发症(17.5%)、药物反应(15.0%)。

**3.1 急性排斥反应** 肝脏原发病可影响肝移植排斥反应的发生,如原发病是自身免疫性肝炎的患者行肝移植术,术后更易发生排斥反应<sup>[3]</sup>。肝移植术后急性排斥反应最早见于术后2 d,较晚的可在术后数月出现,平均为术后7 d~3周,典型临床表现为不明原因的发热、食欲减退、精神欠佳,肝区胀痛,黄疸加深,胆汁分泌减少、颜色变淡、质地变稀。肝功能检查发现血清转氨酶和胆红素(以间接胆红素为主)明显升高,应用激素冲击或调整免疫抑制剂可短期内逆转,可经肝穿刺活检确诊,且需要动态观察<sup>[4]</sup>。

对于亚临床型和轻度急性排斥反应可不给予激素冲击治疗,密切观察并适当提高FK506用量后多数可缓解,但治疗过程中要注意监测血药浓度并行肝活体组织检查,一旦病理证实排斥反应已缓解或消失应及时减药以避免中毒;对于中、重度急性排斥反应一般首选静脉注射甲基泼尼松龙冲击治疗,同时应用广谱抗菌药物预防感染,尤应注意消毒、隔离。因此,对于明确诊断为排斥反应并需进行激素治疗的患者,应格外注意预防大剂量激素冲击引起的不良反应。本组中6例发生急性排斥反应的患者在使用大剂量激素冲击后胆红素都有所下降,15例可降至正常范围,1例仍然偏高。对于先使用环孢霉素A的患者可换用FK506,对于激素冲击治疗无效的严重排斥反应患者可使用抗淋巴细胞球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白,对于不可逆的排斥反应患者应考虑再次肝移植。

**3.2 保存性损伤** 保存性损伤是术后早期高胆红素血症的原因之一,移植肝脏质量差可以造成移植肝原发性无功能。保存性损伤为移植术后数小时或数日内发生的从早期肝功能不良到完全性肝功能衰竭的连续性过程,其发生率约7.6%<sup>[5]</sup>。一般认为,供肝原有脂肪变性和纤维化、受体超重,或在保存过程中因冷、热缺血或再灌注损伤,以及交叉配型阳性等均是其发生危险因素,临床早期表现为丙氨酸转氨酶(ALT)和间接胆红素的升高,数天后ALT迅速下降,而其他指标继续上升,呈“酶疸分离”现象<sup>[6]</sup>。

影响保存器官成功率的三大要素为低温、理化环境和再灌注损伤,而临床医生只有通过减少再灌注损伤来减轻保存引起的损害。再灌注损伤发生在冷或热缺血、缺氧的灌注器官再氧化、复温的过程

中。再灌注损伤的实际原因尚未完全阐明,主要的作用机制是产生氧自由基,钙离子超载,巨噬细胞及其他白细胞的渗透,细胞毒性细胞因子的生成及前列腺素衍生物产生的炎症反应等。再灌注损伤不是器官冷藏过程中的主要损伤因素,因为在再灌注后,器官可以很快恢复功能。而在经过较长的保存期后,细胞中的某些变化可以使器官更容易受到再灌注损伤的破坏,并且一旦发生可以是可逆的或不可逆的。如果损伤是可逆的,就称为延迟性移植物功能障碍或原发性功能障碍。如果器官不能恢复功能,就称为原发性无功能。在排除了可查原因后,患者肝移植术后黄疸仍处于一个高水平,可认为引起黄疸的原因是保存性肝损害,需给予保肝、利胆及更换抗排异药物等治疗。本组11例保存性损伤引起的高胆红素血症的患者,有2例供肝轻度脂肪变,其余供肝正常;这些患者经过加强保肝、退黄、抗病毒等治疗后,胆红素都可以降至正常水平,8例患者胆红素下降需要10 d,其余3例则于5~6 d可以降至正常。但由于高胆红素对肝细胞及胆管细胞均存在影响,黄疸水平在短暂下降后可再次上升,造成长时间的高胆红素血症,如经过保守治疗黄疸无下降,需再次肝移植。对于此类患者,再次肝移植可能是唯一出路。

**3.3 胆道并发症** 20世纪70年代的肝移植术后胆道并发症高达50%<sup>[7]</sup>,而到80年代则降到了13.2%<sup>[8]</sup>。目前,大多数肝移植中心的胆道并发症的发生率仍徘徊在10%~20%<sup>[9]</sup>。胆道并发症依然是肝移植术后一个不容忽视的重要问题。发生胆道并发症主要原因有肝内小胆管狭窄及肝外胆道狭窄或梗阻。

关于肝内小胆管狭窄的原因,Belzer等<sup>[10]</sup>曾提出,可能是由于胆道上皮没有完全浸泡在保存液中,经胆囊冲洗时没有冲及肝内胆管,胆汁是强力腐蚀剂,对于缺血组织是毒性物质。滞留在胆道内的胆汁对胆管黏膜有自溶作用,表现为术后胆道内胆泥淤积、结石形成及广泛狭窄,引起黄疸。因此,供肝切取后尽早充分的胆道冲洗对预防术后胆道并发症十分有益。肝内小胆管阻塞特点为术后胆汁量少而色浓,直接胆红素术后急剧升高,而间接胆红素正常。T管造影示肝外胆管无扩张及梗阻现象,肝内胆管树分支细且稀疏。

肝外胆道狭窄或梗阻多位于吻合口处,发生率为4.5%~17%,多由于技术原因所致:胆总管过度剥离致吻合口处血液供应不良;吻合技术欠佳;吻合

口径不当、张力过大、内翻过多;缝线因素;可吸收编织缝线因细菌易黏附增加局部感染,换用 Prolene 线后吻合口狭窄概率明显降低;T管放置:T管短臂过细、过长或位置改变,均可引起胆汁引流不畅、胆道狭窄等改变。Scatton 等<sup>[11]</sup>通过 180 例肝移植患者的前瞻性随机对照研究发现,胆总管端端吻合后放置 T 管者胆道并发症较不放 T 管者明显增多,特别是胆管炎和胆道瘘,因此建议在肝移植中采用不放 T 管的胆总管端端吻合。目前多家移植中心已弃置 T 管,临床效果良好。肝周组织对肝外胆管的压迫亦是引起肝外胆管压迫的原因之一,如肝门部淋巴组织异常增生导致的胆管狭窄在肝移植后患者中的发生率约为 9%。Baron 等<sup>[12]</sup>报道有患者在移植后的 6 个月内因 EB 病毒感染致肝门部的淋巴瘤压迫胆管。其他较少见的因素有胆道出血、胆道外血肿机化、胆汁淤积、胆管黏液囊肿的堵塞、残留胆管过长引起胆道扭结等,均可导致胆汁排泄不畅。直接胆红素升高的时间常在术后 2 周至 T 管拔出前后期间,T 管造影常可明确诊断,若 T 管已拔除,超声和 ERCP 检查有助于诊断。

胆道并发症的治疗方式因病变性质与严重程度而异。10 余年来介入治疗已成为非手术治疗的主要手段。据报道,介入治疗对 76% 的吻合口狭窄和 65% 的肝内胆管狭窄有效,但往往需反复多次进行才能取得满意疗效。此外,有近 20% 的胆道并发症介入治疗无效,最终需手术解决<sup>[13]</sup>。

本组 7 例患者资料显示吻合口狭窄,经及时介入治疗,有效率达 95%,虽有部分患者不能获得长期稳定疗效,但胆道内支架放置能提供有效引流,减轻感染,改善当前状况。但应注意对狭窄严重、多次介入治疗疗效不佳者,应及时行手术治疗,改行胆肠吻合或再次肝移植。

**3.4 药物反应** 肝移植术后为预防排斥、感染等往往需用多种药物,其中不少有肝脏毒性,易造成肝功能损害和胆汁淤积。肝移植常用药物中可导致胆红素升高的有:生长抑素类、免疫抑制剂类、抗生素类、全胃肠外营养(TPN)类药物。生长抑素类可引起肝内淤胆,但个体差异性较大。如果出现肝内淤胆,排除其他原因后,药物用量应酌情减少或停药。环孢霉素 A 经肝脏代谢,血液中其水平高时可导致肝损害而引起胆红素值升高。降压药依那普利、抗凝药苯丙香豆素、中草药、甲硝唑等均有报道移植术后引起肝功损伤,可表现为术后黄疸。发现药物性

肝损害时,及时停药或改换别的同类药物,可见到黄疸消退。本组患者肝移植术后常规应用 FK506 抗排斥,其中 6 例引起术后高胆红素血症,换用雷帕鸣后胆红素都有所下降,黄疸消退。

总之,高胆红素血症是肝移植术后常见并发症,原因和机制错综复杂。一旦出现胆红素升高应该提高警惕,查明原因,积极治疗,才能提高移植物的存活率及延长患者的生命。

### 参 考 文 献

- 1 Ray RA, Lewin KJ, Colonna J, *et al.* The role of liver biopsy in evaluating acute allograft dysfunction following liver transplantation; a clinical histologic correlation of 34 liver transplants. *Human Pathology*, 1988, 19: 835-848
- 2 Tillery W, Demetris J, Watkins D, *et al.* Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allograft with six month's follow-up. *Transplant Proc*, 1989, 21: 1330-1331
- 3 Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, *et al.* Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1): 693-700
- 4 Yang X, He Q, Lang R, *et al.* Pathogenic analysis of hyperbilirubin after liver transplantation. *Chin J Organ Transplant*, 2002, 23(6): 369-371
- 5 Rosen HR, Martin P, Goss J, *et al.* Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation*, 1998, 65(1): 68-72
- 6 Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis*, 2001, 21: 105-113
- 7 Starzl T E, Putnam C W, Hansbrough J, *et al.* Biliary complications after liver transplantation; with special reference to biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery*, 1977, 81: 212-221
- 8 Lerut J, Gordon R D, Ewatsuki S, *et al.* Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1987, 43: 47-51
- 9 Michael AJ, William J. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2001, 7: S46
- 10 Belzer FO, D' Alessandro A, Hoffman R, *et al.* Management of the common bile duct in extended preservation of the liver. *Transplantation*, 1992, 53: 1166-1167
- 11 Scatton O, Meunier B, Cherqui D, *et al.* Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*, 2001, 233: 432-437
- 12 Baron PW, Heneghan MA, Suhocki PY, *et al.* Biliary stricture secondary to donor B-cell lymphoma after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2001, 7(1): 62-67
- 13 Patkowski W, Nyckowski P, Zieniewicz K, *et al.* Biliary tract complications following liver transplantation. *Transplant Proc*, 2003, 35: 2316-2317

(收稿日期: 2010-06-29)