

活体右半肝移植术后供体残肝血流动力学变化的临床研究

王 清¹, 范一丁², 严律南¹, 王海清¹, 马渝城¹, 李 明¹, 唐怀蓉^{3△}

1. 四川大学华西医院 肝脏外科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 运营管理部(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 健康中心(成都 610041)

【摘要】 目的 通过对 53 例活体右半肝移植供体术后的长期随访,探讨供体术后血流动力学变化及相关影响因素。**方法** 纳入 2010 年 12 月至 2015 年 8 月间行活体右半肝移植术的供体共 53 例,术后通过彩色多普勒超声定期测定供体残肝血流动力学,瞬时弹性扫描仪检测其肝脏硬度,分析供体术后残肝功能、肝脏血流动力学、肝实质硬度、脾脏等长期生存指标的变化趋势。**结果** 供体术后 1 周内,主要表现为一过性肝功能损害;血流动力学随术后时间呈现以下趋势:门静脉管径呈逐渐增加、流速呈逐渐降低趋势;肝静脉管径呈逐渐增加、流速呈逐渐降低趋势;门静脉管径与门静脉流速呈负相关关系($P=0.012, r=-3.11$);肝脏硬度(Kpa 值)随时间逐渐降低;而脾脏厚度逐渐增加。相关分析显示肝脏硬度与门静脉管径呈负相关($P=0.013, r=-0.338$)、与肝静脉流速呈正相关($P=0.038, r=0.246$)。**结论** 供体在术后会出现一过性肝功能损伤表现并于 1 周内趋于正常;血流动力学不影响供体术后的长期安全性。

【关键词】 活体肝移植 供体 血流动力学

Clinical Research on the Post-operative Hemodynamics Changes in Donors after Living Donor Liver Transplantation

WANG Qing¹, FAN Yi-ding², YAN Lü-nan¹, WANG Hai-qing¹, MA Yu-cheng¹, LI Ming¹, TANG Huai-rong^{3△}. 1. Department of Hepatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Operations Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 1924315110@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the postoperative hemodynamics changes and their influence factors in the donors after right lobe living donor liver transplantation. **Methods** A total of 53 consecutive living donors from Dec 2010 to Aug 2015 who underwent donor right lobe hepatectomy were retrospectively analyzed. We measured residual liver hemodynamics with color doppler ultrasound, detected liver stiffness by transient elastography, also analyzed postoperative liver function, hemodynamics, and the long term variation tendency of hepatocirrhosis and spleen. **Results** One week after operation, transient liver damage was observed. Post-operative hemodynamics within the follow-up time showed: portal vein diameter was gradually increasing, the velocity decreased gradually; Hepatic vein diameter increased, and the velocity decreased gradually. There was a negative correlation between portal vein diameter and portal vein velocity ($P=0.012, r=-3.11$). Liver stiffness (Kpa value) decreased gradually with time, while spleen volume gradually increased. Correlation analysis showed that postoperative liver stiffness (Kpa value) was negatively related to portal vein diameter ($P=0.013, r=-0.338$) and positively related to hepatic venous velocity ($P=0.038, r=0.246$). **Conclusion** The donor presented a transient liver injury after operation, but tended to be recovery after one week. Despite post-operative hemodynamic undergo a series of changes, but it does not affect the post-operative long-term donor safety.

【Key words】 Living donor liver transplantation Donors Hemodynamics

活体肝移植已成为治疗终末期肝病的重要选择,与尸体供肝移植相比,由于供体多来自父、母、兄弟姐妹、成人子女及配偶,相容性相对较好,且术前肝功能正常,血流动力学稳定,器官保存时间短,移植植物具有更好的活力,大大提高了手术成功率以

及供受体术后肝功能的恢复^[1]。由于供体会失去原来肝体积的 50%~60%,术后内脏血流动力学发生较大变化,因此供体术中术后的安全性是必须优先考虑的重要因素。目前对于供体术后长期血流动力学变化趋势的随访结果并不清楚,长期是否出现肝纤维化、门脉高压等情况也不清楚,迫切需要对血流动力学变化进行更长时间的跟踪随访,以探讨供体

术后的长期安全性。

1 材料和方法

1.1 供体选择

回顾性分析 2010 年 12 月至 2015 年 8 月于我院行活体肝移植的所有供体,排除含肝中静脉的活体右半肝供体、左外叶小儿活体肝移植供体、以及失访或拒绝参与的供体。所有纳入的供体均知情同意并自愿、无偿的参加本次研究,每例活体肝移植供体均通过医院伦理委员会及相关部门的批准。

1.2 手术过程

供体仰卧位在全麻下行右半供肝切取术。首先微创下行肝脏活检,当术中冰冻切片发现严重的脂肪变性或肝硬化时,供体手术终止。若肝脏情况良好,行不含肝中静脉的右半供肝切除。

1.3 检查指标

1.3.1 血液学检查 供体术后第 1 周内,每天监测其肝肾功能、血脂、血糖、血常规、凝血功能;第 2~4 周,每周监测一次;第 1~3 月每月监测一次;之后每 3 月监测一次。

1.3.2 超声检查 血流动力学的监测使用彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.5~4 MHz,检查前均空腹 8 h 以上,监测指标包括:①残肝形态,大小,内部回声以及肝内外胆管情况;②门静脉管径,流速,流量;③肝静脉管径,流速,流量;④ 脾脏厚度,术后第 1 周内,每天监测一次,第 2~4 周,每周监测一次,第 1~3 月每月监测一次;之后每 3 月监测一次。

1.3.3 肝脏硬度检测 利用瞬时弹性扫描仪(FibroScan)检测随访时肝脏硬度,评价供体术后肝脏纤维化程度是否达到诊断肝脏纤维化标准^[2]。FibroScan 检测仪由法国 Echosens 公司生产。按照标准的检测流程,M 探头置于右侧腋前线至腋中线第 7、8 肋间或 8、9 肋间,连续成功检测 10 次,取中位数为最终测定结果(*Kpa* 值)。

1.4 统计学方法

连续性变量符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,相互间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布或方差不齐则采用非参数检验,结果以中位数±百分位数表示。采用相关检验散点图进行数据线性相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 供体基本情况

最终纳入研究的供体为 53 例,其中男性 27 例,

女性 26 例;平均年龄(33.94 ± 9.01)岁;平均体质量(61.44 ± 10.16) kg;平均身高(163.35 ± 7.50) cm;总胆红素(TB)(12.34 ± 6.04) $\mu\text{mol/L}$;谷丙转氨酶(ALT)(25.90 ± 16.42) IU/L;谷草转氨酶(AST)(24.53 ± 16.67) IU/L;白蛋白(ALB)(44.91 ± 4.26) g/L;血小板(174.58 ± 56.23) $\times 10^9/\text{L}$;血红蛋白(140.53 ± 17.48) g/L;供体与受体的关系:父母 8 例(15.09%),子女 5 例(9.43%),夫妻 11 例(20.75%),兄弟姐妹 29 例(54.72%)。供体随访时间最短为 1 月,最长为 57 月,平均随访 29.5 月。供体术后会出现一过性肝功能损伤表现,但术后一周趋于正常;长期随访未发生较严重并发症及不良反应。

2.2 供体术后肝功能变化情况

供体肝脏部分切除后,其术后早期(术后 1 周内)肝脏功能都会遭到不同程度的损害,其中包括短时间内胆红素升高,肝脏酶学的升高,低蛋白血症。但大多数供体肝脏功能均能在术后 7 d 内恢复正常。如图 1 所示,供体肝脏部分切除术后 TB、ALT 及 AST 均在术后第 1 天升至最高水平,术后第 3 天稍下降但仍然维持在较高水平,术后第 7 天几乎所有值都恢复至正常水平,且术后长期随访结果显示,肝功能各项指标均在术前正常水平内波动,见图 2。

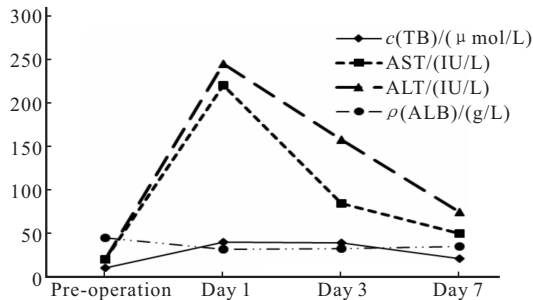


图 1 供体术后 1 周内肝功能变化趋势

Fig 1 Changes of liver function in one week after donor operation

TB: Total bilirubin; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine transaminase; ALB: Albumin

2.3 供体术后血流动力学、残肝大小的变化

随着供肝切除术后随访时间的推移,门静脉与肝静脉管径、流速以及脾脏厚度的变化情况见附表;供体残肝体积在术后 1 月、3 月、6 月、12 月、24 月、36 月、≥ 48 月分别达到术前标准肝体积的 67.55%、77.23%、78.42%、87.03%、88.46%、92.70%、100%。

2.4 残肝硬度变化及对肝脏血流动力学的影响

供体肝脏部分切除术后残留肝脏硬度值随时间

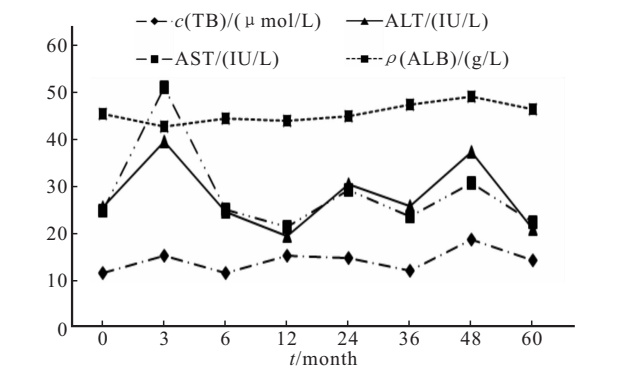


图 2 供体术后长期肝功能变化趋势

Fig 2 Long-term liver function changes after donor surgery

AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine transaminase; ALB: Albumin; TB: Total bilirubin

附表 供体术后门静脉与肝静脉管径、流速以及脾脏厚度的变化情况

Table Changes of portal vein and hepatic vein diameter, flow velocity and spleen thickness after donor operation

Parameter	<1 m	>1 yr.
Portal vein diameter/cm	1.08±0.13	1.13±0.13
Hepatic vein diameter/cm	0.53±0.16	0.67±0.12
Portal vein velocity/(cm/s)	34.83±12.39	26.67±7.07
Hepatic vein velocity/(cm/s)	32.70±14.63	29.57±7.56
Spleen thickness/cm	3.67±0.32	3.85±0.53

逐渐下降,残肝硬度在术后 1 月、3 月、6 月、12 月、24 月、36 月、≥48 月分别为 4.986、4.940、4.575、4.475、4.180、4.092、3.746。但都在正常范围内波动,未达到诊断肝脏纤维化的标准。相关性分析显示(图 3):肝脏硬度与门静脉管径呈负相关($P=0.013$, $r=-0.338$);肝脏硬度与肝静脉流速呈正相关($P=0.036$, $r=0.246$)。

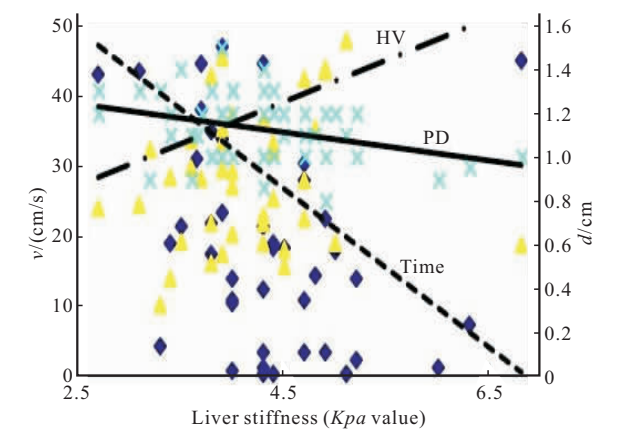


图 3 肝脏硬度变化对肝脏血流动力学的影响

Fig 3 Effect of liver stiffness changes on hepatic hemodynamics

HV: Hepatic vein velocity; PD: Portal vein diameter. The Kpa value of liver stiffness is inversely proportional to the time after liver resection; The HV is directly proportional to the Kpa value of liver hardness; The PD is inversely proportional to the Kpa value of liver hardness

3 讨论

在活体肝移植术中,右半供肝切除体积会明显大于左半供肝,其术后血流动力学也会发生较大变化。右半肝切除改变了整个肝脏的血液循环,术后早期门静脉压力、流量、流速都相应增大,术后早期门静脉高灌注状态和流出道肝静脉管径的相对狭窄决定了术后早期的肝脏功能,所以,在术后早期,肝功能各项指标都迅速上升,术后 1 天达到峰值,随着人体的自身调节及肝脏血流动力学逐渐趋于稳定,各项肝功能指标约在 1 周内逐渐恢复至正常水平。EVERSON 等^[3]的研究证明术后 2 周内肝脏快速再生得益于肝脏血流的增加和胆汁酸的吸收增强,适当增高的门静脉压力能显著刺激肝血窦再生相关因子的释放,是肝脏再生的诱发因素,门静脉血流增加产生的剪应力作用于血管壁有利于血管内皮生长因子、IL-6、一氧化碳的释放,从而启动肝脏实质细胞的再生。可见,供体术后早期血流动力学的变化对肝脏再生是有利因素,肝脏的快速再生进一步促进整个肝脏血流动力学的稳定。早期门静脉流速增加可能因为在供体术后早期,肝脏血管床急剧减少,在内脏总血流不变的情况下,入肝血流增加,而门静脉血流占入肝血流的 75%,导致门静脉管径逐渐增宽以适应肝脏血流动力学的变化,随着门静脉管径增宽,门静脉流速逐渐降低,本组研究结果也与之相似。而肝动脉阻力指数在肝血管床急剧减少后,入肝血流阻力增大,阻力指数术后早期明显增加,随着门静脉逐渐增宽,以及肝脏的快速再生,肝脏的血流阻力逐渐下降,后期肝动脉阻力指数呈逐渐下降趋势。而肝静脉管径在适应肝脏血流动力学的变化过程中也会相应增加,而肝静脉流速则呈现下降趋势。

有研究表明^[4],肝脏纤维化不利于肝脏部分切除术后残肝的再生,从而影响供体术后肝脏血流动力学的快速稳定,严重的纤维化是供体术后出现肝功能衰竭,顽固性腹水,甚至导致供体死亡的高危因素。供体肝脏部分切除术后早期血流动力学的变化,感染,炎症反应等往往会导致急性肝损害。DECHÊNE 等^[5]研究发现,急性肝损害常伴有肝脏硬度的增加,INOUE 等^[6]的研究表明,肝脏部分切除术后肝脏硬度在第 1 周会一过性升高,可能与肝脏血流动力学改变,肝脏再生活跃以及肝内胆汁瘀滞等相关,随后肝脏硬度逐渐下降,术后 5 周可恢复至接近术前正常水平。本次研究发现供体残肝硬度值在术后会一过性升高而后逐渐下降,但都未达到

诊断肝纤维化的标准,而且肝脏硬度值与门静脉管径呈负相关($P=0.013,r=-0.338$),与肝静脉流速呈正相关($P=0.038,r=0.246$),可能是因为术后早期由于门静脉流速增大,肝脏呈过度灌注状态,而肝脏流出道又相对变窄,因此肝脏呈轻度淤血状态。后期由于肝脏血流动力学逐渐趋于平稳,肝静脉流速增加,肝脏淤血缓解,肝脏硬度稍微下降。

通常认为,术后 1 周内门静脉血流动力学的显著改变代表着肝脏以及脾脏的最大增殖阶段^[7-8],脾脏释放的细胞活素类物质能够抑制肝脏的再生能力^[9],从而不利于供体肝脏部分切除术后血流动力学的稳定。尽管肝脏血流动力学的稳定与脾脏代偿性增大的潜在机制引起了相当大的争议和讨论,很多学者还是同意这两个器官在生理形态变化方面密切相关,术后门静脉血流淤滞,导致脾脏充血及区域性门静脉高压,供体术后脾脏体积逐渐增加,本次研究也证实了这一点。KAIDO 等^[10]的研究证明脾脏切除术可促进早期的肝脏再生,从而促进肝脏血流动力学的稳定。但是否需要切脾,仍需要多中心,大样本及更长时间的随访和研究。

综上所述,供体肝脏部分切除术后肝脏硬度(Kpa 值)会一过性升高而后随时间逐渐下降,但肝脏硬度值都在正常范围内波动,都未达到诊断肝纤维化的标准,供体术后血流动力学会发生一系列的变化,而后趋于稳定,但并不影响供体术后长期的安全性。

参 考 文 献

[1] TSANG LL, TUNG YC, HSU HW, *et al.* Impact of graft type in living donor liver transplantation: remnant liver regeneration and outcome in donors. *Transplant Proc*,2016, 48(4):1015-1017.

[2] TSOCHATZIS EA, GURUSAMY KS, NTAOULA S, *et*

al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*,2011,54(4):650-659.

[3] EVERSON GT, HOEFS JC, NIEMANN CU, *et al.* Functional elements associated with hepatic regeneration in living donors after right hepatic lobectomy. *Liver Transpl*, 2013,19(3):292-304.

[4] VAN DEN BROEK MA, OLDE DSW, DEJONG CH, *et al.* Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*,2008, 28(6):767-780.

[5] DECHÈNE A, SOWA JP, GIESELER RK, *et al.* Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology*, 2010, 52 (3): 1008-1016.

[6] INOUE Y, SUGAWARA Y, TAMURA S, *et al.* Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period. *Transplantation*, 2009,88(1):103-109.

[7] CHEN TY, CHEN CL, HUANG TL, *et al.* Spleen volume and platelet count changes among donors after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*,2008,55(85): 1211-1215.

[8] IBRAHIM S, CHEN CL, WANG CC, *et al.* Liver regeneration and splenic enlargement in donors after living-donor liver transplantation. *World J Surg*, 2005, 29 (12): 1658-1666.

[9] UEDA S, YAMANOI A, HISHIKAWA Y, *et al.* Transforming growth factor-beta1 released from the spleen exerts a growth inhibitory effect on liver regeneration in rats. *Lab Invest*,2003,83(11):1595-1603.

[10] KAIDO T, OE H, YOSHIKAWA A, *et al.* Expressions of molecules associated with hepatocyte growth factor activation after hepatectomy in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 2004,51(56):547-551.

(2018-09-07 收稿,2018-09-30 修回)

编辑 汤 洁