

中国肝移植术后并发症诊疗规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 肝移植手术技术日臻成熟，效果确定，但术后仍可能发生移植肝无功能、术后出血及胆道并发症等，影响受者长期存活。为进一步规范肝移植术后并发症诊疗，中华医学会器官移植学分会组织肝移植专家，总结国内外相关研究最新进展，并结合国际指南和临床实践，针对肝移植术后并发症的诊断与治疗，制订《中国肝移植术后并发症诊疗规范（2019版）》。

【关键词】 肝移植；并发症；诊断；治疗

【中图分类号】 R617, R619 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2021) 02-0002-05

Diagnosis and treatment specification for postoperative complications after liver transplantation in China (2019 edition) Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: Tao Kaishan, Email: taokaishan0686@163.com

【Abstract】 The surgical techniques of liver transplantation are increasingly sophisticated with the definite effect. However, postoperative complications, such as liver graft nonfunction, postoperative bleeding and biliary tract complication may still occur, which may affect the long-term survival of the recipients. To further standardize the diagnosis and treatment of postoperative complications after liver transplantation, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized liver transplant experts to summarize the latest research progress at home and abroad, integrate international guidelines and clinical practice and formulate the "Diagnosis and treatment specification for postoperative complications after liver transplantation in China (2019 Edition)" based upon the diagnosis and treatment of postoperative complications after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Complication; Diagnosis; Treatment

随着肝移植技术的不断完善，受者 5 年生存率已达 70%~85%，但术后各类并发症的发生率约为 14%~35%，仍是影响受者生存质量、受者和移植肝长期存活的重要危险因素^[1]。

1 原发性移植无功能（primary nonfunction, PNF）

PNF 是肝移植术后早期最为严重的并发症之一，往往危及受者生命，导致移植失败^[2]。与其他并发症

相比，肝移植术后 PNF 的发生率并不高，文献报道约为 0.6%~10.0%^[3]，然而一旦发生只能行二次肝移植，否则病死率高达 100%。

1.1 病因

PNF 是多种病理过程共同作用的结果，其病因和发生机制尚未完全明确，可能与以下 3 方面因素有关。

1.1.1 供者相关因素 年龄 >50 岁；严重脂肪肝（供肝脂肪变性 >60%）；术前供者低血压、低氧血症以及

应用大剂量血管活性药物等导致供肝严重损害；血流动力学条件较差的边缘供者；营养状况较差；长期应用肝毒性药物等。

1.1.2 供肝获取相关因素 热缺血时间和 / 或冷缺血时间过长；保存温度过高或过低；保存过程中肝脏发生微循环结构损伤；减体积肝移植等。

1.1.3 受者相关因素 肥胖；体内预存群体反应性抗体；应激反应产生过量内毒素；门静脉系统广泛血栓形成；劈离式肝移植；应用肝毒性药物（如硫唑嘌呤等）；某些原发病（如自身免疫性肝炎、恶性肿瘤等）^[4]。

1.2 临床表现和诊断

当前，PNF 缺少特异性诊断方法，一般综合临床表现、实验室检查和病理组织学等结果，再采用排他性策略进行确诊。对于移植后数小时至数日内发生的急性肝功能衰竭，在排除免疫排斥反应、药物不良反应等原因后，应重点考虑 PNF 可能。PNF 的临床特点为急性肝功能衰竭、血清转氨酶急剧增高和多器官功能衰竭，主要表现为肝性脑病、腹水、凝血功能障碍和血流动力学不稳定，AST 及 ALT 均 $>2\ 500\ \text{IU/L}$ ，出现肾功能衰竭和肺部并发症。肝穿刺活检病理表现为移植肝内广泛炎性细胞浸润、肝细胞气球样变和带状坏死。

1.3 处理

由于 PNF 病因不明确，且早期诊断较为困难，故其防治较为棘手。预防策略主要是尽量不应用高危边缘供肝。PNF 一旦发生，及早选择合适供者再次行肝移植是唯一有效的治疗办法。

2 术后出血

术后出血是肝移植手术最常见并发症。肝移植术后腹腔引流管内持续有温热的深红色血性引流液流出，并伴有血红蛋白进行性下降，应重点考虑术后出血可能。术后出血可发生于任何时期，但多发生于术后 48 h 内。

2.1 病因

2.1.1 手术因素 供肝修整时未有效结扎小血管分支；病肝切除时后腹膜创面止血不严密，尤其是门静脉高压受者；血管吻合不严密；膈肌表面小血管止血不彻底；活体肝移植或劈离式肝移植时，供肝断面止血不彻底；引流管周围腹壁下血管被戳破而未及时处理；胆瘘、感染等腐蚀局部组织血管。

2.1.2 非手术因素 受者肝功能不全，凝血因子合成不足，

凝血功能较差；术中出血较多，凝血因子消耗过多又未及时补充外源性凝血因子；术后输入大量库存血和应用抗凝药物；移植肝功能恢复不良或发生 PNF。

2.2 临床表现和诊断

主要依靠临床表现和生命体征变化确诊。腹腔引流管持续出现大量血性引流液 ($>100\ \text{mL/h}$)；血压持续下降，心率逐渐加快并持续超过 100 次 /min；部分受者腹部超声可观察到腹腔内大量积液；休克症状，如脉搏细速、口渴以及面色和眼脸苍白等。

2.3 处理

对于手术因素导致的出血，及时进行再次手术止血是最有效的处理方法。清除腹腔内积血，明确出血部位和原因，进行彻底手术止血，一般均能取得良好效果。大血管吻合口的渗漏，需要重新吻合。若术中未发现明确出血部位而创面广泛渗血，检查发现各项凝血指标均较差，伴随肝功能恶化和代谢性酸中毒，输注外源性凝血因子等治疗后无改善，则提示 PNF 可能，需行再次肝移植。

3 血管并发症

随着外科技术的发展，肝移植术后血管并发症的发生率逐渐下降，但其一旦发生，后果十分凶险，是导致移植肝失功和受者死亡的重要原因，需要特别重视。

3.1 肝动脉并发症

3.1.1 肝动脉血栓形成

3.1.1.1 病因 血管吻合不当，如血管外膜内翻，吻合口扭曲和成角等；肝动脉变异；血管内膜损伤；血管直径过小；急性排斥反应导致肝血流阻力增加；ABO 血型不合；凝血功能紊乱。

3.1.1.2 临床表现和诊断 多数受者表现为血清转氨酶急剧升高，胆道系统病变（如胆漏、胆道狭窄），肝脓肿甚至暴发性肝坏死。诊断多依靠超声检查，发现肝动脉血流中断或填充物即可明确。肝动脉造影是最准确的诊断方法。磁共振血管成像也有助于确诊^[5]。

3.1.1.3 处理 预防肝动脉血栓形成的重点在于肝动脉吻合技术，包括供受者肝动脉直径匹配、吻合对位及无张力吻合等，并重视血管内膜的完整。成人肝移植通常采用供肝肝总动脉与受者肝总动脉和胃十二指肠动脉修剪的喇叭口行端端吻合。直径 $>3\ \text{mm}$ 的动脉可连续缝合；儿童肝移植、劈离式肝移植、原位辅助性肝移植和直径 $<3\ \text{mm}$ 的动脉可在显微镜下间断

缝合。一旦明确诊断肝动脉血栓形成,应立即行肝动脉取栓、置管溶栓或手术重建。出现移植肝失功或坏死,应再次行肝移植。

3.1.2 肝动脉狭窄 肝动脉狭窄发生率约为 4%~13%,狭窄多位于吻合口处,与吻合技术有直接关系。肝动脉狭窄的临床表现轻重不一,取决于狭窄和肝脏损伤程度。术中肝动脉吻合口开放后,若吻合口远端血管搏动较弱,应考虑狭窄并重新吻合。术后经超声、血管造影和血管成像等影像学方法确诊后,若肝功能受损明显,可选择经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)。但在肝移植术后 2 周内行 PTA 有造成吻合口破裂、出血的风险,应慎重选择。近年来,随着介入技术的不断发展,内支架技术、血管内导管置入溶栓等应用也日趋成熟,部分肝动脉狭窄受者可应用介入治疗而避免再次手术^[6]。

3.2 门静脉并发症

肝移植术后门静脉系统并发症的发生率约为 1.0%~12.5%,是常见并发症之一。

3.2.1 门静脉血栓形成

3.2.1.1 病因 血管缝合不当导致吻合口狭窄;血管内膜严重受损;门静脉血管过长导致吻合后扭曲或成角;凝血功能异常等。

3.2.1.2 临床表现和诊断 主要表现为肝功能急剧恶化、门静脉高压。晚期侧支循环建立者,常表现为静脉曲张、腹水或脾功能亢进等。超声检查即可早期诊断^[7]。

3.2.1.3 处理 肝功能受损较轻时,可尝试介入取栓或溶栓治疗;一旦出现肝功能恶化,应立即手术取栓并重建门静脉。如重建失败或血管不适合重建,再次肝移植是唯一选择。

3.2.2 门静脉狭窄 常发生于门静脉吻合口处,多与吻合技术有关,如:吻合口成角、扭曲,张力过大,缝线牵拉过紧造成血管收缩过度等。门静脉狭窄程度较轻时一般无明显临床症状,但狭窄严重时易造成肝功能异常。术中发现门静脉狭窄,应立即重新吻合。术后诊断主要依靠超声、血管造影等影像学检查。术后治疗主要依靠 PTA 行球囊扩张或放置支架^[8]。

3.3 移植肝流出道梗阻

移植肝流出道梗阻主要指下腔静脉吻合口狭窄或血栓形成,造成下腔静脉梗阻,导致肝脏血液回流障碍。单纯下腔静脉血栓形成的发生率仅 0.67%,吻合技术不佳是其主要原因。

3.3.1 病因 血管吻合时缝线牵拉或收线过紧;吻合口成角或扭曲;肝静脉预留过长导致吻合后血管迂曲;肝静脉预留过短导致吻合口狭窄;供肝与受者肝脏体积相差太大,供肝倾斜滑动导致下腔静脉受压或肝静脉扭曲;局部血肿压迫。

3.3.2 临床表现和诊断 临床症状差异较大,轻者可无明显临床症状;重者表现为肝淤血、肿大和质地变硬,但中心静脉压并不升高。若改变供肝位置后症状迅速改善或消失,诊断基本明确。严重者可出现双下肢水肿、血压下降、尿少、肝区胀痛、顽固性腹水和胸腔积液(布加综合征表现),随后发生移植肝功能进行性恶化直至完全丧失。超声及血管造影可明确诊断。

3.3.3 处理 良好、精细的血管吻合技术是预防下腔静脉狭窄或血栓形成的基本保证。重视供、受者血管的修剪和整形,避免血管过长或过短;在改良背驮式肝移植供肝植入时,如果供肝肝右静脉与肝中静脉和肝左静脉的共干分隔太浅,在修肝时可以将此分隔横向向肝内适当切开,纵向缝合血管内膜,以保证流出道通畅。适当固定移植肝也具有一定的预防意义。关腹前一定要行超声检查确认肝静脉血流速度无异常。术后下腔静脉血栓形成者,可行 PTA 或血管支架置入,并辅以尿激酶局部溶栓。溶栓效果不理想或严重狭窄导致肝功能衰竭时,再次肝移植是唯一的选择。

4 胆道并发症

胆道并发症仍是肝移植术后较为棘手的并发症,发生率为 5%~50%,常影响受者长期生存质量,部分最终导致移植肝失功,降低长期存活率。胆道并发症主要有胆漏、胆管吻合口狭窄、胆管缺血性改变和胆管结石^[9]。

4.1 胆漏

4.1.1 病因 胆道重建技术不良;胆道血供不良;活体肝移植、劈离式肝移植或减体积肝移植术后移植肝断面胆漏;拔除 T 管后胆漏。

4.1.2 临床表现和诊断 临床表现轻重不一,常伴有轻微至中等程度的腹痛,腹腔引流管引流出胆汁样液体,伴发热、白细胞升高等症状。超声检查可发现腹腔积液,穿刺抽出胆汁样液体即可明确诊断。

4.1.3 处理 可在超声或 CT 引导下腹腔穿刺置管引流,或行经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)置入胆道支架或鼻胆管引流。若腹膜炎症状控制不良,则需

开腹引流、胆道修补、胆道再次重建及胆肠吻合等。

4.2 胆道梗阻

4.2.1 病因 胆道吻合技术欠佳，导致吻合口狭窄。各种导致胆管缺血的原因，如肝动脉血栓形成、门静脉血栓形成、肝内外胆管的缺血再灌注损伤、供肝获取或低温保存导致胆道缺血及手术操作引起的胆管滋养血管损伤等。

4.2.2 临床表现和诊断 胆道梗阻常继发胆泥及结石形成，甚至形成胆管铸型，治疗效果较差。常表现为胆管炎症状，即不同程度的黄疸，伴有血清转氨酶和碱性磷酸酶升高。磁共振胰胆管成像、ERCP 和超声检查是主要诊断方法。肝穿刺活检显示肝内胆管胆汁淤积和细小胆管增生，排除排斥反应、缺血再灌注损伤及病毒性肝炎所致肝功能异常。

4.2.3 处理 (1) 药物治疗：轻度胆汁淤积或肝功能轻度异常者可口服熊去氧胆酸及保肝药物治疗；(2) 介入治疗：ERCP、经皮肝穿刺胆道造影、经 T 管窦道行球囊扩张或放置胆道支架；(3) 手术治疗：介入治疗无效者可考虑拆除原吻合口，行胆管空肠吻合术。但对于肝功能障碍较为严重者，再次肝移植是唯一选择。

5 代谢并发症

5.1 移植后糖尿病

术前或术后罹患糖尿病的肝移植受者更易发生感染、肾功能损害和急性排斥反应。

5.1.1 病因 移植前糖耐量降低；糖尿病家族史；糖皮质激素使用时间过长；丙型肝炎受者；肥胖；CNI 类药物不良反应。

5.1.2 临床表现和诊断 与普通糖尿病相同。

5.1.3 处理 (1) 调整饮食和生活习惯，减轻体重，增加运动量；(2) 严格控制血糖；(3) 减少或早期撤除糖皮质激素，减少环孢素或他克莫司剂量；(4) 吗替麦考酚酯和西罗莫司可替换糖皮质激素、环孢素和他克莫司，以缓解包括糖尿病在内的代谢并发症。

5.2 高脂血症

5.2.1 病因 应用糖皮质激素导致食欲和食物摄入量提高，引起肥胖；环孢素抑制胆酸合成，减少胆固醇向胆汁和肠道分泌；免疫抑制剂与低密度脂蛋白受体结合，提高低密度脂蛋白和胆固醇水平。

5.2.2 临床表现和诊断 实验室检查发现血脂升高即可

确诊。

5.2.3 处理 首选控制饮食和增加锻炼，若效果不明显可选用降脂药物。另外，应减少或撤除糖皮质激素。

6 肾功能不全及肾功能衰竭

6.1 病因

术前合并高血压、糖尿病、肝肾综合征及原发性肾功能不全等；术中低血压导致肾灌注量不足或急性肾小管坏死；长期应用 CNI 类药物。

6.2 临床表现和诊断

实验室检查发现肾功能异常即可确诊。

6.3 处理

针对病因治疗一般可逆转，必要时可行血液透析。尽量减少肾毒性药物的使用。调整免疫抑制治疗方案，适当减少 CNI 类药物的应用。

7 其他系统并发症

7.1 心血管系统

主要表现为高血压和缺血性心脏病。治疗上主要是减少 CNI 类药物应用，减少或停用糖皮质激素，以及应用降压药物和血管活性药物^[10]。

7.2 神经系统

主要包括癫痫、脑血管意外、脑白质病、周围神经病变、运动障碍、中枢神经系统感染和免疫抑制剂不良反应等。诊断与治疗可参考相关专科疾病。

7.3 精神系统

肝移植术后精神系统并发症较为常见，常于术后 2 周内出现，症状主要表现为谵妄、妄想、幻觉、躁狂、焦虑、睡眠障碍及认知障碍。其病因是多方面的，除受者术前肝功能较差外，免疫抑制剂不良反应或血药浓度过高、感染、术后电解质紊乱及神经系统并发症等均与精神系统并发症有关。对于出现一般精神症状受者，在排除神经系统并发症后，经去除病因、心理治疗，症状大多能明显缓解。部分严重者可考虑更换免疫抑制剂并减少糖皮质激素、生长激素等具有神经系统兴奋性药物的使用。

执笔：

陶开山（空军军医大学西京医院）；李霄（空军军医大学西京医院）

主审专家：

郑树森（浙江大学医学院附属第一医院）；张水军（郑

州大学第一附属医院);徐骁(浙江大学医学院附属第一医院)

审稿专家(按姓氏拼音排序):

陈知水(华中科技大学同济医学院附属同济医院);
 窦剑(河北医科大学第三医院);窦科峰(空军军医大学西京医院);傅志仁(海军军医大学长征医院);
 黄建钊(贵州省人民医院);霍枫(南部战区总医院);
 景鸿恩(青海大学附属医院);郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院);李波(四川大学华西医院);
 李立(昆明市第一人民医院);李宁(首都医科大学附属北京佑安医院);李齐根(南昌大学第二附属医院);
 李启勇(树兰(杭州)医院);李玉民(兰州大学第二医院);卢实春(中国人民解放军总医院第一医学中心);吕国悦(吉林大学第一医院);
 明英姿(中南大学湘雅三医院);彭志海(厦门大学附属翔安医院);齐海智(中南大学湘雅二医院);
 王正昕(复旦大学附属华山医院);温浩(新疆医科大学第一附属医院);夏强(上海交通大学医学院附属仁济医院);
 杨家印(四川大学华西医院);叶散发(武汉大学中南医院);臧运金(青岛大学附属医院);
 张峰(南京医科大学第一附属医院);张雷达(陆军军医大学西南医院);郑虹(天津市第一中心医院);朱继业(北京大学人民医院)

参考文献:

- [1] BERTACCO A, BARBIERI S, GUASTALLA G, et al. Risk factors for early mortality in liver transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(1):179-183. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.06.025.
- [2] SALVIANO MEM, LIMA AS, TONELLI IS, et al. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review[J]. *Rev Col Bras Cir*, 2019,46(1):e2039. DOI: 10.1590/0100-6991e-20192039.

- [3] 江春平,朱岳, FUNG JJ. 移植肝原发性无功能[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2003,9(5):271-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2003.05.005.
- JIANG CP, ZHU Y, FUNG JJ. Primary nonfunction of transplanted liver[J]. *Chin J Hepatobiliary Surgery*, 2003,9(5):271-275. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2003.05.005.
- [4] NEVES DB, RUSI MB, DIAZ LG, et al. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2016,14(4):567-572. DOI: 10.1590/S1679-45082016RW3585.
- [5] FUJIKI M, HASHIMOTO K, PALAIOS E, et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients[J]. *Surgery*, 2017,162(5):1101-1111. DOI: 10.1016/j.surg.2017.07.012.
- [6] MOLVAR C, OGILVIE R, AGGARWAL D, et al. Transplant hepatic artery stenosis: endovascular treatment and complications[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019,36(2):84-90. DOI: 10.1055/s-0039-1688420.
- [7] DUMORTIER J, SICARD A, GUILLAUD O, et al. Portal vein thrombosis and nephrotic syndrome after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019,17(3):418-420. DOI: 10.6002/ect.2016.0259.
- [8] CLEVELAND H, PIMPALWAR S, ASHTON D, et al. Recanalization of chronic portal vein occlusion in pediatric liver transplant patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019,30(6):885-891. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.08.020.
- [9] SARHAN MD, OSMAN AMA, MOHAMED MA, et al. Biliary complications in recipients of living-donor liver transplant: a single-center review of 120 patients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017,15(6):648-657. DOI: 10.6002/ect.2016.0210.
- [10] 石炳毅. 临床技术操作规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.

(收稿日期:2020-12-13)

(本文编辑:方引起 邬加佳)

本文转载自《中华移植杂志(电子版)》2019年4期发表的文章《中国肝移植术后并发症诊疗规范(2019版)》,为保持文章的统一性,文章内容未作改动。