

· 论 著 ·

无肝期、冷缺血期、热缺血期对小儿活体肝移植术中肝功能影响的研究

李英存¹, 张明满¹, 金先庆^{1△}, 胡 燕², 蒲从伦¹, 郭春宝¹, 康 权¹, 戴小科¹, 邓玉华¹

(重庆医科大学附属儿童医院: 1. 肝胆外科; 2. 儿童保健科 400014)

摘要:目的 探讨小儿活体肝移植术中无肝期、冷缺血期、热缺血期对术中肝功能影响, 为指导临床手术提供帮助。方法 2006 年 6 月至 2009 年 3 月共收治 23 例肝移植患儿, 分别记录术中无肝期、冷缺血期、热缺血期时间及术中肝功能, 分析肝功能变化与术中无肝期、冷缺血期、热缺血期长短是否相关。结果 术中无肝期长短与无肝期后总胆红素(TB)上升明显相关($r=0.82$, $P<0.0001$)。除此之外, 术中无肝期、冷缺血期、热缺血期长短与术中肝功能变化无关。结论 小儿活体肝移植无肝期长导致未结合胆红素无法经肝代谢为结合胆红素而排出体外, 可引起总胆红素上升。因活体肝移植较全肝原位肝移植冷、热缺血时间均短, 因此, 对术中肝功能影响较小。

关键词:小儿活体肝移植; 无肝期; 冷缺血期; 热缺血期

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.009

中图分类号: R657.3; R726.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2719-02

Research on the effect of anhepatic phase, cold ischemia and warm ischemia on the liver function during living donor liver transplantation in children

LI Ying-cun¹, ZHANG Ming-man¹, JIN Xian-qing^{1△}, et al.

(1. Department of Hepato-biliary surgery; 2. Department of Children's care, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of anhepatic phase, cold ischemia and warm ischemia on the liver function during living donor liver transplantation (LDLT) in children. **Methods** 23 cases of LDLT were done in our hospital from June 2006 to March 2009. The duration of anhepatic phase, cold ischemia, warm ischemia and liver function during operation were recorded, and the relationship between them were analysed with SPSS15.0. **Results** Elevation of total bilirubin (TB) was correlated to the duration of anhepatic phase. Besides that there were no relationship between anhepatic phase, cold ischemia, warm ischemia and liver function. **Conclusion** Prolonged anhepatic phase may cause metabolic disorder and elevate of unconjugated bilirubin and TB. Duration of anhepatic phase, cold ischemia, warm ischemia is always short in LDLT in children, and thus has little effect on liver function in operation.

Key words: liver transplantation; living donors; anhepatic phase; cold ischemia; warm ischemia

小儿活体肝移植是治疗儿童终末期肝病的有效方法, 国内受手术技术及术后监护条件限制, 小儿活体肝移植开展较少。随着肝移植手术技术及术后监护条件的逐渐成熟、免疫抑制剂的使用, 活体肝移植疗效得到了大幅提高。目前, 小儿活体肝移植术后 1 年及 5 年生存率已达 80% 以上^[1]。

活体肝移植因术前准备充分、供受体存在一定的亲缘关系及移植术中冷、热缺血时间短而认为术后疗效优于原位肝移植^[2]。然而, 移植植物在术中存在冷、热缺血期仍可导致移植植物缺血再灌注损伤, 可能引起肝细胞损伤及肝功能异常。小儿活体肝移植术中无肝期、冷缺血期、热缺血期长短与术中肝功能变化之间的关系尚未见文献报道, 值得探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 6 月至 2009 年 3 月在本院共施行小儿活体肝移植术 25 例, 其中 23 例肝移植患儿资料完整, 纳入研究对象。移植植物均为亲体供肝, 供体术前生化及术中肝脏活检均证实移植植物健康。纳入研究的 23 例患儿平均年龄(45.87 ± 60.04)个月。其中胆道闭锁 15 例, Wilson 病 3 例, 肝糖原沉积症 2 例, 门静脉海绵样变 1 例, 重型肝炎 1 例, 肝硬化 1 例。

1.2 手术方式及时期设定 采用背驮式活体肝移植。术中完

整切除病肝, 左外叶供肝 15 例, 左半肝供肝 6 例, 不包含肝中静脉右半肝供肝 2 例。静脉吻合采用连续外翻缝合; 动脉吻合根据情况行大隐静脉架桥后 3 点法连续吻合; 胆道吻合根据情况行胆道-胆道端端吻合或胆肠吻合, 方式为后壁连续、前壁间断。无肝期: 受体门静脉阻断至植肝结束、门静脉再通开放前。冷缺血期: 移植物切下后, UW 液灌注开始至移植物植入后, 门静脉再通开放前。热缺血期: 移植物植入后、门静脉再通开放后至肝动脉吻合结束开放前。

1.3 肝功能测定 分别选取开腹前、切肝前、门静脉再通前、门静脉再通后、关腹前 5 个时间点进行肝功能检测, 主要检测项目为总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、丙氨酸氨基转移酶(glutamate-pyruvate transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)。以“门静脉再通前肝功能值/切肝前肝功能值”表示无肝期肝功能变化; 以“门静脉再通后肝功能值/门静脉再通前肝功能值”表示冷缺血期肝功能变化; 以“关腹前肝功能值/门静脉再通后肝功能值”表示热缺血期肝功能变化。虽然凝血象、清蛋白可反应肝功能情况, 但因其受术中血液制品输入影响较大, 未列入研究范围。

△ 通讯作者, E-mail: lyc380@163.com.

1.4 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计软件,对无肝期、冷缺血期及热缺血期对应的肝功能变化以 Pearson 相关模型进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 无肝期、冷缺血期及热缺血期时间及各期肝功能变化情况 患儿无肝期平均时间为 (104.62 ± 94.23) min,冷缺血期为 (189.52 ± 109.29) min,热缺血期为 (49.57 ± 14.46) min。相应各期肝功能 TB、DB、AST、ALT 的变化情况,见表 1。

表 1 无肝期、冷缺血期及热缺血期肝功能变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	肝功能变化
TB($\mu\text{mol/L}$)	
无肝期	$1.21 \pm 0.53^*$
冷缺血期	0.75 ± 0.21
热缺血期	0.88 ± 0.39
DB($\mu\text{mol/L}$)	
无肝期	0.95 ± 0.31
冷缺血期	0.68 ± 0.20
热缺血期	0.89 ± 0.63
ALT(u/L)	
无肝期	3.27 ± 9.72
冷缺血期	3.67 ± 7.00
热缺血期	1.45 ± 0.95
AST(u/L)	
无肝期	3.43 ± 10.14
冷缺血期	1.49 ± 0.95
热缺血期	1.28 ± 0.77

无肝期、冷及热缺血期与相应肝功能变化, * : $P < 0.05$ 。

2.2 无肝期、冷缺血期及热缺血期与相应肝功能变化间的关系 仅无肝期时间长短与相应 TB 变化之间存在高度相关, $r = 0.82, P < 0.0001$ 。而冷缺血期及热缺血期与相应肝功能变化均无相关性。

3 讨 论

肝移植是儿童终末期肝脏疾病的有效治疗手段。20 世纪 80 年代以来,随手术技术的提高及新型免疫抑制剂的应用,肝移植疗效较前明显提高。文献报道,小儿肝移植长期随访 5 年及 10 年生存率可达 87.3% 及 86.3%^[3]。随需肝移植患者数目的急剧增加,供肝来源无明显增加^[4]。因此,如何进一步扩大供肝来源成为目前关注的焦点。活体肝移植采用健康亲体作为供体,极大地缓解了供肝来源的短缺,是未来肝移植发展的方向^[5]。

目前,已证实活体肝移植术后受体及移植体生存率均明显优于原位肝移植或劈裂式肝移植,主要因为:(1)术前准备充分,活体肝移植可从容安排肝移植手术时间,有利于受体调整机能状态,保证手术疗效;(2)供、受体存在一定的亲缘关系,有助于减少术后排斥反应发生的可能性;(3)移植体术中冷、热缺血时间短而有利于术后肝功能恢复;(4)供体来源可以选择,供肝健康状况好。

无肝期是指受体病变肝脏移除至移植体血流再通所经历时间。现有研究结果显示,无肝期可致多个细胞因子表达增加,其中 IL-6 水平可达正常对照的 100 倍,导致移植肝细胞损伤^[6-7]。另外,无肝期代谢产物蓄积、血流动力学变化均可对移

植物功能产生明显影响,无肝期时间超过 100 min,术后移植体功能丧失概率明显增加^[8]。但肝移植术中无肝期长短与术中肝功能的关系尚未见文献报道。本研究结果显示,无肝期长短与无肝期后总胆红素上升明显相关($r = 0.82, P < 0.0001$)。考虑为肝肠循环中的非结合胆红素无法在肝脏中代谢,导致无肝期胆红素进行性升高,以非结合胆红素为主,可较好地解释本研究结果。另外,本研究移植患儿术中无肝期大部分未超过 100 min,故未引起 ALT、AST 含量较大变化。

另外,在小儿活体肝移植术中存在冷、热缺血期,有学者认为缺血/再灌注导致细胞凋亡是组织细胞损伤的主要机制^[9]。但此观点仍存在争议^[10-11]。对肝脏缺血/再灌注损伤研究进展较小,这也是阻碍肝脏外科及肝移植发展的主要因素。虽然冷、热缺血导致的缺血/再灌注损伤的机制及靶细胞并不完全相同,如冷缺血靶细胞主要为非实质细胞而非肝细胞^[12-14],但其共同机制包括:肝脏枯否细胞分泌 TNF- α ,联合其他炎症介质导致肝血窦内皮细胞及肝细胞的损伤;肝脏枯否细胞动员、活化中性粒细胞引起肝细胞损伤;血管收缩及扩张的活性物质(如 NO)失平衡,导致肝脏微循环破坏,引起肝细胞损伤^[15]。资料显示,热缺血 20~90 min 即可导致肝组织微循环灌注不良^[16],而冷缺血(4 °C 低温保存)超过 90 min 才会导致微循环灌注障碍^[17]。

肝移植冷、热缺血期长短可明显影响移植体及受体生存率。对于小儿活体肝移植术中冷、热缺血期对术中肝功能的影响,国内外均未见明确报道。本研究结果显示,冷、热缺血期长短与术中肝功能恢复无相关性,考虑主要原因为:(1)活体肝移植术中冷、热缺血期均较原位肝移植明显缩短,在“安全”范围内,未对肝功能恢复造成明显影响,且术后发生肝脏原发无功能概率较低^[18]。进一步证实活体肝移植优于原位肝移植的结论。本院曾有 1 例因肝动脉血栓形成而再次实行劈裂式肝移植患儿,植入冷缺血时间超过 12 h 的肝脏左外叶,术后出现移植肝原发无功能,考虑与移植体冷缺血时间过长有关。该结论尚需进一步比较原位肝移植与活体肝移植冷、热缺血期与肝功能恢复之间关系后才可能得出准确结论。(2)本院大部分肝移植患儿 GRBW 均大于或等于 1.0%,部分达到 4.0%~5.0%,可充分代偿冷、热缺血期对肝功能的影响。

参考文献:

- [1] Reding R, de Ville GJ, Delbeke I, et al. Paediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors comparative results in 90 elective recipients of primary grafts[J]. J Pediatr, 1999, 134: 280.
- [2] Austin MT, Feurer ID, Chari RS, et al. Survival after pediatric liver transplantation why does living donation offer an advantage? [J]. Arch Surg, 2005, 140: 465.
- [3] Wallot MA, Mathot M, Janssen M, et al. Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients—a 15-year single-center experience[J]. Liver Transpl, 2002, 8(7): 615.
- [4] Vulchev A, Robert JP, Stock PG. Ethical issues in split versus whole liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2004, 4: 1737.
- [5] Gridelli B, Spada M, Petz W, et al. Split-liver transplantation eliminate the need for living-donor (下转第 2723 页)

- histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis Hepatology[J]. *Journal of Hepatology*, 2003, 38(4): 382.
- [5] Cao BQ, Lin JZ, Zhong YS, et al. Contribution of mononuclear bone marrow cells to carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(12):1851.
- [6] Esch JS, Knoefel WT, Klein M, et al. Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration[J]. *Stem Cells: Dayton, Ohio*, 2005, 23(4):463.
- [7] Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCL4-induced liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1304.
- [8] Abdel MT, Atta HM, Mahfouz S, et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(6):893.
- [9] Oe H, Kaido T, Mori A, et al. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(3):1393.
- [10] Abbas Z, Moatter T, Hussainy A, et al. Effect of cytokine gene polymorphism on polymorphism on histological activity index viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 11(5):6656.
- [11] Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, et al. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to esolution from liver cirrhosis[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(4):1017.
- [12] Shi L, Li G, Wang J, et al. Bone marrow stromal cells control the growth of hepatic stellate cells in vitro[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2008, 53(11):2969.
- [13] Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 363(2):247.
- [14] Kim JY, Kim KM, Nan JX, et al. Induction of apoptosis by tanshinone I via cytochrome c release in activated hepatic stellate cells [J]. *Pharmacology & Toxicology*, 2003, 92(4):195.
- [15] Jameel NM, Thirunavukkarasu C, Wu T, et al. p38-MAPK-and caspase-3-mediated superoxide-induced apoptosis of rat hepatic stellate cells: reversal by retinoic acid[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, 218(1): 157.

(收稿日期:2010-06-22 修回日期:2010-08-11)

(上接第 2720 页)

- liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease[J]. *Transplantation*, 2003, 75:1197.
- [6] Santiago F, Bueno P, Olmedo C, et al. Time course of intraoperative cytokine levels in liver transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:2492.
- [7] Faybik P, Hetz H, Krenn CG, et al. Perioperative cytokines during orthotopic liver transplantation without venovenous bypass[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35:3019.
- [8] Alexander JC, Christian SV, Marieke DB, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15:1050.
- [9] Hannes AR, Rolf G, Pierre-Alain C. Liver ischemia: Apoptosis as a central mechanism of injury[J]. *J Inv Surg*, 2003, 16:149.
- [10] Clavien P, Rudiger H, Selzner M. Mechanism of hepatocyte death after ischemia: Apoptosis versus necrosis[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6):1555.
- [11] Jaeschke H, Gujra J, Bucci T, et al. Mechanisms of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats, Apoptosis and necrosis? [J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1556.
- [12] Caldwell-Kenkel J, Currin R, Tanaka Y, et al. Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers[J]. *Hepatology*, 1989, 10:292.
- [13] Holloway C, Harway P, Straaberg S. Viability of sinusoidal lining cells in cold-preserved rat liver allografts [J]. *Transplantation*, 1990, 49:225.
- [14] Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion[J]. *Hepatology*, 1998, 28(2):281.
- [15] Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection [J]. *J Gastroenterol and Hepatol*, 2003, 18:891.
- [16] Biberthaler P, Luchting B, Massberg S, et al. Ischemia at 4°C: a novel mouse model to investigate the effect of hypothermia on postischemic hepatic microcirculatory injury [J]. *Res Exp Med*, 2001, 200:93.
- [17] Marzi I, Walcher F, Menger MD, et al. Microcirculatory disturbances and leukocyte adherence in transplanted liver after cold storage in Euro-Collins, UW and HTK solutions[J]. *Transpl Int*, 1991, 4:45.
- [18] Farmer DG, Yersiz H, Ghobrial RM, et al. Early graft function after paediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living related liver grafes[J]. *Transplantation*, 2001, 72:1795.

(收稿日期:2010-05-26 修回日期:2010-06-28)