

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000245

儿童活体肝移植术后血栓的防治措施探讨

陈应富¹, 刘 晓², 许 峰³, 胡 兰³

(1. 重庆市第九人民医院, 重庆 400700; 2. 成都军区 78020 部队门诊部, 昆明 650223; 3. 重庆医科大学附属儿童医院 PICU、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、重庆市儿科医学重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:通过对儿童活体肝移植术后凝血功能的调控,探讨儿童肝移植术后血栓的防治措施。**方法:**采用自身前后对照研究,监测 20 例活体肝移植患儿术前及术后 1、3、5、7 d 的凝血功能并进行分析,术后用肝素 5~20 U/(kg·h)持续泵入,低分子右旋糖酐 5 ml/(kg·d)调节凝血功能;前列腺素 E1 5 ng/(kg·min),持续泵入 2 h,每天 3 次扩张肝血管。将凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长为正常值的 1~2 倍,如果过长,则减少或停用肝素,或输入新鲜冰冻血浆或冷沉淀。**结果:**与术前相比,术后第 1 天[(18.72 ± 4.40) s, $P=0.001$],第 3 天[(16.96 ± 3.03) s, $P=0.043$]PT 明显延长,而第 5 天[(16.42 ± 4.75) s, $P=0.101$]、第 7 天[(15.50 ± 5.94) s, $P=0.332$]延长不明显;活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶时间(thrombin time, TT)在术后第 1 天、第 3 天、第 5 天和第 7 天均无明显变化[APTT 术前(44.21 ± 24.16) s, 术后第 1 天(55.74 ± 20.47) s, 术后第 3 天(55.19 ± 23.80) s, 术后第 5 天(54.59 ± 23.84) s, 术后第 7 天(40.35 ± 12.63) s, $F=1.810$, $P=0.1334$, TT 术前(19.44 ± 8.29) s, 术后第 1 天(18.80 ± 4.74) s, 术后第 3 天(20.58 ± 4.54) s, 术后第 5 天(19.81 ± 3.56) s, 术后第 7 天(18.62 ± 4.16) s, $F=0.44$, $P=0.779$],纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)在术后第 1 天[(1.48 ± 0.54) g/L, $P=0.005$]、第 5 天[(1.37 ± 0.63) g/L, $P=0.001$]及第 7 天[(1.56 ± 0.46) g/L, $P=0.012$]明显降低,而第 3 天变化不明显[(1.73 ± 0.75) g/L, $P=0.071$],血小板在术后第 1 天(107.70 ± 51.82) × 10⁹ 个/L、第 3 天(132.00 ± 70.25) × 10⁹ 个/L、第 5 天(175.70 ± 73.89) × 10⁹ 个/L 及第 7 天(158.40 ± 60.83) × 10⁹ 个/L 明显下降($F=15.43$, $P=0.000$),所有患儿没有引起严重的凝血功能紊乱,没有血栓形成。**结论:**儿童活体肝移植术后凝血功能是可用药物调控的,调控的目的是控制出血倾向,防止高凝状态、避免血栓形成;同时彩色多普勒检查是诊断肝脏血管血栓形成的有效方法。

【关键词】活体肝移植;儿童;凝血功能;血栓**【中图分类号】**R657.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-25

Preventive measures for thrombus after receiving living donor liver transplantation in children

Chen Yingfu¹, Liu Xiao², Xu Feng¹, Hu Lan¹

(1. Department of Pediatrics, the Ninth People's Hospital of Chongqing; 2. Outpatient Department, 78020 Unit of Chengdu Military Area Command; 3. Department of Pediatric Intensive Care Unit, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Key Laboratory of Child Development and Disorders Co-founded by Provincial Government and Ministry of Education, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing)

【Abstract】Objective: To explore the prevention measures for thrombus after receiving living donor liver transplantation in children through regulating coagulation function. **Methods:** Before-after self-controlled study was used among 20 children who had undergone living donor liver transplantation in our hospital. Coagulation function was monitored and analyzed before the operation and on the 1st, 3rd, 5th, 7th d after the operation. Continuous intravenous injection of heparin 5~20 U/(kg·h) and low molecular dextran 5 ml/(kg·d) was administered. Prostaglandin E1 5 ng/(kg·min), was continuously injected for 2 hours and hepatic vascular was expanded 3 times a day. Prothrombin time(PT) was extended 1~2 times than the normal value. Reducing heparin dosages or stopping heparin injection

or injecting fresh frozen plasma or doing cryoprecipitate was administered if PT lasted too long. **Results:** Compared with levels before the operation, PT was extended on the 1st d((18.72 ± 4.40) s, $P=0.001$) and the 3rd d((16.96 ± 3.03) s, $P=0.043$) after the operation; but there was no difference between the 5th

作者介绍: 陈应富, Email: cyf12120071@sina.com.cn,

研究方向: 儿童重症监护。

通信作者: 胡 兰, Email: kldhl629@126.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1512.019.html>

(2014-04-28)

d(16.42 ± 4.75 s, $P=0.101$) and the 7th d(15.50 ± 5.94 s, $P=0.332$). There was no difference in levels of activated partial thromboplastin time(APTT) and thrombin time(TT) on the 1st, 3rd, 5th, 7th d after the operation(APTT: before the operation(44.21 ± 24.16) s, the 1st d after the operation(55.74 ± 20.47) s, the 3rd d after the operation (55.19 ± 23.80) s, the 5th d after the operation(54.59 ± 23.84) s, the 7th d after the operation(40.35 ± 12.63) s, $F=1.810$, $P=0.1334$; TT: before the operation(19.44 ± 8.29) s, the 1st d after the operation(18.80 ± 4.74) s, the 3rd d after the operation(20.58 ± 4.54) s, the 5th d after the operation(19.81 ± 3.56) s, the 7th d after the operation(18.62 ± 4.16) s, $F=0.44$, $P=0.779$). Significant decrease in fibrinogen level was observed on the 1st d(1.48 ± 0.54 g/L, $P=0.005$), the 5th d(1.37 ± 0.63 g/L, $P=0.001$) and the 7th d(1.56 ± 0.46 g/L, $P=0.012$) but not on the 3rd d(1.73 ± 0.75 g/L, $P=0.071$) after the operation. Significant decrease in platelet level was found on the 1st d(107.70 ± 51.82) $\times 10^9$ units/L, the 3rd d(132.00 ± 70.25) $\times 10^9$ units/L, the 5th d(175.70 ± 73.89) $\times 10^9$ units/L and the 7th d(158.40 ± 60.83) $\times 10^9$ units/L after the liver transplantation($F=15.43$, $P=0.000$). No case of serious blood clotting disorders and thrombosis was observed. **Conclusion:** Coagulation function can be regulated through medicine after the operation in pediatric recipients of live donor liver transplants. The purpose of the regulation is to control the bleeding tendency, prevent the hypercoagulable state, avoid thrombosis. Meanwhile, color Doppler examination is an effective method for diagnosis of hepatic vascular thrombosis.

【Key words】living donor liver transplantation; children; coagulation function; thrombosis

自从 1963 年 Starzl 实施了第 1 例人类肝移植^[1]以来,肝移植作为治疗终末期肝病的唯一有效途径,挽救了不少终末期肝病患者的生命。在美国,每年超过 15 000 例患者等待供肝,等待期间的死亡率高达 15%~20%^[2]。活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT; 或 living related liver transplantation, LRLT)在此背景下应运而生,成为挽救生命、解决日益尖锐的供肝需求矛盾最为有效的方法之一^[3]。出血及血栓形成是肝移植术后常见且危重的并发症之一。据文献统计肝移植术后腹腔出血发生率为 19.2%,病死率为 9%~20%;吻合口血栓形成发生率为 12.0%~16.3%^[4]。肝移植术后凝血障碍的处理已成为取得手术成功、提高生存率的关键因素之一,成人肝移植术后凝血功能的调控已有较多报道,而儿童活体肝移植术后凝血功能的调控目前报道相对较少。本文通过对肝移植患儿术前、术后凝血功能的监测,术后应用肝素抗凝、前列腺素 E1 扩张血管、低分子右旋糖酐改善微循环等方法,从而探讨儿童肝移植术后血栓的防治措施,以期对临床肝移植提供帮助。

1 资料和方法

1.1 对象

2006 年 6 月到 2009 年 2 月在我院行肝移植术受体 20 例,所有受体均为终末期肝病患者,均有肝移植指针。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患儿均采用气管插管静脉复合麻醉,

中心静脉置管,动脉穿刺监测有创动脉压及术中采血监测血气分析、电解质等,并用西门子监护仪(德国)监测术中心率、无创血压、经皮血氧饱和度等。

1.2.2 监测 术后即送 ICU 肝移植病房监护,用 SIEMENS7000 监护仪监测有创动脉压、心率和经皮血氧饱和度,监测术前及术后第 1 天、第 3 天、第 5 天和第 7 天的凝血四项、肝肾功、电解质等。术后每日行腹部彩超了解肝脏血管血流情况及有无血栓形成,必要时行血管造影确诊有无血栓形成。

1.2.3 凝血系统调控 肝移植术后凝血系统调控目的是控制出血倾向、防止高凝状态、预防血栓形成,具体措施如下:(1)扩张肝脏血管:术后常规用前列腺素 E1 5 ng/(kg·min),每次持续用 2 h,3 次/d;(2)抗凝:术后用肝素抗凝,剂量为 5~20 U/(kg·h),调节凝血酶原时间(prothrombin time, PT)为正常值的 1~2 倍,如果 PT 过长,则减少或停用肝素;(3)如果患者有明显的出血表现,则输注冷沉淀或新鲜血浆,若血小板低于 30×10^9 个/L,则输入血小板;(4)输入低分子右旋糖酐改善血液黏滞状态;(5)根据血气检查结果及时补充氯化钙;(6)术后采取各种保温措施保证中心温度不低于 35℃,防止低温对凝血功能的影响;(7)维持红细胞比容在 30%。

1.3 统计学处理

所有数据用 SPSS 15.0 统计软件进行统计处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用重复测量方差分析等统计学处理,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

20 例患儿中男 9 例,女 11 例,最大年龄 14 岁,最小年龄 4 月 23 d,其中 <1 岁 9 例,1~4 岁 4 例,5~10 岁 4 例,10~14 岁 3 例;

表 1 肝移植围手术期凝血功能变化 ($n=20$)Tab.1 Changes in coagulation function during perioperative period of liver transplantation ($n=20$)

组别	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	Plt ($\times 10^9$ 个 /L)
术前	14.13 $\pm$ 3.01	44.21 $\pm$ 24.16	19.44 $\pm$ 8.29	2.16 $\pm$ 1.16	257.15 $\pm$ 65.65
术后第 1 天	18.72 $\pm$ 4.40 ^b	55.74 $\pm$ 20.47 ^c	18.80 $\pm$ 4.74 ^c	1.48 $\pm$ 0.54 ^b	107.70 $\pm$ 51.82 ^a
术后第 3 天	16.96 $\pm$ 3.03 ^b	55.19 $\pm$ 23.80 ^c	20.58 $\pm$ 4.54 ^c	1.73 $\pm$ 0.75 ^c	132.00 $\pm$ 70.25 ^a
术后第 5 天	16.42 $\pm$ 4.75 ^c	54.59 $\pm$ 23.84 ^c	19.81 $\pm$ 3.56 ^c	1.37 $\pm$ 0.63 ^b	175.70 $\pm$ 73.89 ^a
术后第 7 天	15.50 $\pm$ 5.94 ^c	40.35 $\pm$ 12.63 ^c	18.62 $\pm$ 4.16 ^c	1.56 $\pm$ 0.46 ^b	158.40 $\pm$ 60.83 ^a
<i>F</i> 值	3.050	1.810	0.440	3.430	15.430
<i>P</i> 值	0.021	0.133	0.779	0.012	0.000

注: a, $P < 0.000$ 1; b, $P < 0.05$; c, $P > 0.05$

最小体质量 6 kg, 最大体质量 36 kg, 其中体质量 ≤ 10 kg 8 例, 10~20 kg 8 例, 大于 20 kg 4 例; 所有患儿均为终末期肝病患者, 均有肝移植指针, 其中父亲供肝者 5 例, 母亲供肝者 14 例, 其他亲属供肝者 1 例, 所有供体年龄均小于 40 岁, 供体及受体血型一致; 供肝为左外叶者 11 例, 左半肝 9 例; 受体原发病为: 胆道闭锁、胆汁性肝硬化 10 例, 肝豆状核变性 4 例, 门静脉海绵样变性 3 例, 肝糖原沉积症 1 例, 胆汁性肝硬化 1 例, 嗜血综合症肝功能衰竭 1 例。本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗获得患儿家属的知情同意。

2.2 肝移植围手术期凝血功能的变化

如表 1 所示, 经过调控后与术前相比, 术后第 1 天、第 3 天 PT 明显延长 ($P < 0.05$), 而第 5 天、第 7 天延长不明显 ($P > 0.05$), APTT 及 TT 在术后第 1 天、第 3 天、第 5 天和第 7 天均延长不明显 ($P > 0.05$), 纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 在术后第 1 天、第 5 天及第 7 天明显降低 ($P < 0.05$), 而术后第 3 天变化不明显 ($P > 0.05$), Plt 在术后第 1 天、第 3 天、第 5 天及第 7 天明显下降 ($P = 0.000$)。所有患儿术后均未引起严重的出血倾向, 大多数患儿术后凝血功能基本正常, 需要持续泵注肝素, 停用肝素的患者很少, 未输血浆、冷沉淀和小血小板。

2.3 肝移植患儿术后血栓形成情况

术后 1 周每日彩超结果显示: 20 例肝移植患儿术后肝动脉、静脉及门脉系统均无血栓形成, 肝脏的形态正常。

3 讨 论

自从开始应用新的免疫抑制剂以来, 因急性排斥反应而导致移植肝失活的情况已明显减少, 血管并发症, 特别是肝动脉血栓形成, 已经成为导致移植肝失活的常见原因^[9]。肝动脉血栓形成 (hepatic artery thrombosis, HAT) 是原位肝移植术后最常见的血管并发症, 其致病因素很多, 但确切发病机制目前尚无定论, 常出现在术后 5~7 d 或 1 月以后, HAT

发病率成人在 1.6%~8.0% 之间, 儿童则高达 9%~46%^[6-7]。

受体的年龄^[6]、体质量^[8]以及供体的年龄是肝移植术后血栓形成的高危因素之一。受体的年龄小、体质量低, 容易使移植物与受体重量比 (the graft and recipient weight ratio, GRWR)、移植物与受体标准肝体积比 (graft volume/standard liver volume, GV/SLV) 达到公认标准。在本研究中, 1 岁以下的婴儿达 45%, ≤ 10 kg 的儿童达 40%, 能够避免供肝体积和功能不足而导致的术后凝血功能障碍; 活体肝移植为减体积式肝移植, 儿童减体积式肝移植较全肝移植术后血栓的发生率显著降低; 供体年龄 > 60 岁也是肝移植术后血栓形成的危险因素^[9], 而我院肝移植供体年龄小于 40 岁, 从而避免了供体年龄对肝移植术后血栓形成的影响。ABO 血型不符也可使 HAT 发生率明显上升^[5], 在本研究中, 受体和供体的血型是一致的; 此外, 活体肝移植冷缺血时间短, 可减轻移植肝缺血损伤的程度^[10], 从而降低活体肝移植术后血栓形成风险。

对肝移植患儿围手术期凝血功能的调控可有效地控制出血倾向、防止高凝状态、预防血栓形成。Busuttill 等^[11]认为在国际化标准比值 (international normalized ratio, INR) 小于 1.8, 临床上亦无明显出血时, 以低分子右旋糖及肝素开始抗凝治疗, 同时保存红细胞比容低于 30%, 在 INR 小于 2.5 时不纠正凝血; 同时避免使用新鲜冰冻血浆, 使用前列腺素 E 扩张肝脏血管, 纠正低钙血症。而 Pinna 等^[12]也认为在没有出血倾向的情况下, 凝血酶原时间在 25 s 以内不必纠正凝血功能。如果凝血酶原时间小于 18 s 而没有明显出血, 则可应用肝素或其他抗凝药物。本研究在术后采用肝素 5~20 U/(kg·h) 持续泵

入维持 PT 为正常值的 1~2 倍,PT 过长则减少或停用肝素,同时用前列腺素 E1 扩张肝血管,低分子右旋糖酐改善患儿的血液黏滞状态,纠正电解质紊乱,防止低体温及避免输注血液制品等与上述对凝血功能调控方法的报道基本一致。凝血功能经过调控后,与术前相比,术后第 1 天、第 3 天 PT 明显延长,而第 5 天、第 7 天延长不明显;术后第 1 天、第 3 天、第 5 天和第 7 天 APTT 及 TT 均无明显延长;术后第 1 天、第 5 天及第 7 天 Fibrin 明显下降,而术后第 3 天变化不明显,Plt 在术后第 1 天、第 3 天、第 5 天及第 7 天明显下降。以上变化虽然有差异,但其数值基本在调控范围内,没有引起凝血功能严重障碍及出血表现,更没有引起血栓形成。因此本研究采用的方法一方面可以有效预防血栓形成,另一方面又可以控制出血。

在术后 1 周内常规进行腹部彩超监测以了解肝脏的形态,肝血管的血流情况,经过监测,在 20 例肝移植患儿中没有发现 1 例血栓形成,因此彩色多普勒检查是诊断血栓形成的有效方法,已有研究认为该技术对儿科病人的敏感率为 100%,但也有人认为这种检查假阴性结果常见^[13-15],所以,必须结合其他临床资料做出综合判断,甚至行血管造影及手术探查。

早期 HAT 与晚期 HAT 的治疗方法不同。早期以急诊行肝动脉取栓,肝血流重建术为首选,取栓失败或有再移植指征者应考虑急诊或择期再移植,临床症状不明显者可严密观察,暂不手术;晚期以再移植为主,如患者临床无症状也可以长期观察,而不采取手术治疗方法。

综上所述,儿童活体肝移植术后凝血功能是可以调控的,调控的目的是控制出血倾向、防止高凝状态,预防血栓形成;同时彩色多普勒检查是诊断肝脏血管血栓形成的有效方法。

参 考 文 献

[1] Dahlke MH, Popp FC, Eggert N, et al. Differences in attitude to-

ward living and postmortal liver donation in the United States, Germany, and Japan[J]. Psychosomatics, 2005, 46(1): 58-64.

[2] Broelsch CE, Testa G, Alexandrou A, et al. Living related liver transplantation: medical and social aspects of a controversial therapy [J]. Gut, 2002, 50(2): 143-145.

[3] Testa G, Malagó M, Broelsch CE. From living related to in-situ split liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality[J]. Pediatr Transplant, 2001, 5(1): 16-20.

[4] 严律南. 现代肝脏移植学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 329-330.

[5] Hatano E, Terajima H, Yabe S, et al. Hepatic artery thrombosis in living related liver transplantation[J]. Transplantation, 1997, 64(10): 1443-1446.

[6] Shackleton CR, Goss JA, Swenson K, et al. The impact of microsurgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia[J]. Am J Surg, 1997, 173(5): 433-435.

[7] Lallier M, St-Vil D, Dubois J, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation[J]. J Pediatr Surg, 1995, 30(8): 1122-1126.

[8] Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation[J]. Am J Surg, 1991, 161(1): 76-82.

[9] Hidalgo E, Cantarell C, Charco R, et al. Risk factors for late hepatic artery thrombosis in adult liver transplantation[J]. Transplant Proc, 1999, 31(6): 2416-2417.

[10] Kaido T, Uemoto S. Does living donation have advantages over deceased donation in liver transplantation? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(10): 1598-1603.

[11] Busuttil RW, Klintmalm GK. Transplantation of liver[M]. Elsevier Saunders, 2005: 642-661.

[12] Pinna AD, Smith CV, Furukawa H, et al. Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis[J]. Transplantation, 1996, 62(11): 1584-1587.

[13] Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants[J]. Ann Surg, 1998, 228(3): 411-420.

[14] Inomoto T, Nishizawa F, Sasaki H, et al. Experiences of 120 microsurgical reconstructions of hepatic artery in living related liver transplantation[J]. Surgery, 1996, 119(1): 20-26.

[15] Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ. Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization[J]. Transplantation, 1991, 51(1): 86-90.

(责任编辑: 冉明会)