

# 劈离式肝移植术后成功妊娠分娩 1 例并文献复习

赵柳<sup>1,2</sup> 徐琳<sup>3</sup> 刘虹<sup>1,2</sup> 郭源<sup>1,2</sup> 李志强<sup>1,2</sup> 蔡金贞<sup>1,2</sup> 臧运金<sup>1,2</sup> 饶伟<sup>1,2</sup>

(1 青岛大学附属医院器官移植中心,肝病中心,山东 青岛 266100; 2 青岛大学移植医学研究所; 3 青岛大学附属医院产科)

**[摘要]** 目的 探讨劈离式肝移植(SLT)术后患者妊娠分娩的临床管理经验。方法 收集 1 例我院器官移植中心收治的 SLT 术后妊娠并成功分娩患者的临床资料,并复习相关文献。结果 患者因“自身免疫性肝炎后肝硬化(失代偿期)”接受同种异体原位 SLT,术后出现轻度急性排斥反应,经调整免疫抑制药物治疗后好转。患者术后 2 年自然妊娠,因既往服用麦考酚钠肠溶片,选择终止妊娠并停用该药。术后 3 年再次妊娠并出现移植物波动,予调整抗排斥药物剂量、保肝对症治疗、先兆早产保胎治疗等处理,最终在肝移植科、产科和新生儿科等相关学科共同指导下,于孕 35 周剖宫产诞下 1 名健康女婴。结论 SLT 受者虽然孕期可能出现移植物功能波动、早产等情况,但在多学科共同合作、科学指导用药及密切随访监测下,亦可以获得满意预后。

**[关键词]** 肝移植;预后;妊娠;免疫抑制剂;移植物排斥;肝功能不全

**[中图分类号]** R657.3;R617;R714 **[文献标志码]** A

## Successful pregnancy and delivery after split liver transplantation: A case report and literature review

ZHAO Liu, XU Lin, LIU Hong, GUO Yuan, LI Zhiqiang, CAI Jinzhen, ZANG Yunjin, RAO Wei (Division of Hepatology Liver Disease Center, Department of Organ Transplantation Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the experience in the clinical management of pregnancy and delivery after split liver transplantation (SLT). **Methods** Related clinical data were collected from a patient who became pregnant and delivered successfully after SLT in the Organ Transplantation Center of our hospital, and a literature review was also performed. **Results** The patient underwent allogeneic orthotopic SLT due to decompensated liver cirrhosis after autoimmune hepatitis and developed mild acute rejection after surgery, which was improved after the adjustment of immunosuppressive drugs. The patient became pregnant spontaneously at 2 years after surgery, and due to the medication history of mycophenolate sodium enteric-coated tablets, she decided to terminate pregnancy and withdraw from this drug. The patient became pregnant again at 3 years after surgery and experienced fluctuations in graft function, and a series of treatments were given, such as adjustment of the dose of anti-rejection drugs, liver-protecting symptomatic treatment, and tocolytic therapy for threatened preterm labor. Finally under the guidance of liver transplantation, obstetrics, and neonatology, the patient gave birth to a healthy girl by cesarean section at 35 weeks of gestation. **Conclusion** Although SLT recipients may experience the situations such as fluctuations in graft function and preterm birth, they can achieve a satisfactory prognosis under multidisciplinary collaboration, scientific medication guidance, and close follow-up monitoring.

**[KEY WORDS]** Liver transplantation; Prognosis; Pregnancy; Immunosuppressive agents; Graft rejection; Hepatic insufficiency

近年来,肝移植(LT)手术总量以及患者术后长期存活率均有明显升高,且育龄期女性患者接受 LT 的数量也有所增加<sup>[1]</sup>,97%的女性患者可在移植后数月内恢复性功能和生育能力,全肝 LT 术后女性患者成功妊娠的案例屡见不鲜<sup>[2]</sup>。劈离式肝移植(SLT)在缓解当前严重 LT 供体短缺矛盾、增加肝移植物的利用率和降低等待受者死亡率等方面,起到了显著作用<sup>[3]</sup>,目前 SLT 术后女性患者妊娠及分娩的案例报道尚少,本文总结了 1 例于我院行 SLT 且术后成功分娩受者的临床资料,并结合文献进行复习,将病例报告如下。

## 1 临床资料

患者,女,38 岁,体质量 53 kg,因“自身免疫性肝炎后肝硬化(失代偿期)”于 2015 年 8 月 4 日在我院器官移植中心接受同种异体原位 SLT,移植物为公民逝世后器官捐献供肝的右半肝,质量 1 138 g,移植物和受体质量比值为 0.021 5,术后给予口服“他克莫司胶囊(2 mg,每 12 h 1 次)+麦考酚钠肠溶片(180 mg,每日 2 次)+甲泼尼龙片(12 mg,每日 1 次)”三联免疫抑制方案治疗,患者术后肝功能恢复良好,定期归院复查,于肝移植术后半年停止服用甲泼尼龙片。

2017 年 11 月,患者随诊检查发现肝功能异常,

无贫血、乏力、黄疸等,实验室检查结果显示丙氨酸氨基转移酶(ALT) 234 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)153 U/L,碱性磷酸酶(ALP)121 U/L,总胆汁酸 19.51  $\mu\text{mol/L}$ ,他克莫司血药浓度 5.8  $\mu\text{g/L}$ ,考虑为轻度急性排斥反应。予以调整他克莫司的剂量(4 mg,每 12 h 1 次),使药物浓度维持在 10.3~10.6  $\mu\text{g/L}$ ,以及保肝对症治疗,治疗 1 个月后肝功能恢复正常。2 周后患者意外妊娠,考虑其孕前长期服用的麦考酚钠肠溶片具有较强的致畸性<sup>[4]</sup>,故建议其停用麦考酚钠肠溶片并终止妊娠。之后定期复查,移植物功能及肾功能均维持稳定。

2018 年 9 月 22 日,患者再次自然妊娠,因其为高龄初产妇,要求继续妊娠意愿强烈,故予以保胎治疗。经产科医师协助诊治并密切监测孕妇及胎儿情况,患者早期妊娠各项检查指标均正常。2019 年 1 月 23 日患者移植物功能出现异常,ALT 185 U/L,AST 116 U/L,他克莫司血药浓度 4.5~6.5  $\mu\text{g/L}$ ,无其他不适,予调整他克莫司口服剂量为 4 mg,每

12 h 1 次,同时加服熊去氧胆酸胶囊 500 mg,每日 3 次,治疗 2 个月后肝功能恢复正常。后期定期复查血常规、肝功能、他克莫司血药浓度、胎儿超声等,孕妇及胎儿发育各项指标基本符合孕周(表 1、2)。孕 34 周后患者出现全血细胞减少并阴道流血,收入产科。超声检查胎儿胎盘无异常,经肝移植科、麻醉科、血液内科及产科会诊,考虑为其既往基础病肝硬化失代偿期导致<sup>[5]</sup>,给予红细胞输注以改善贫血,并继续保胎治疗。

表 1 妊娠期间患者相关指标变化情况

孕周	血压 ( $p/\text{mmHg}$ )	体质量 ( $m/\text{kg}$ )	宫高 ( $h/\text{cm}$ )	腹围 ( $l/\text{cm}$ )	胎盘成熟度
16 <sup>+1</sup> 周	129/77	63	—	—	—
21 <sup>+3</sup> 周	124/69	63	20	—	0 级
24 <sup>+3</sup> 周	118/60	65	23	87	—
29 <sup>+5</sup> 周	130/57	66.5	27	85	I 级
34 <sup>+2</sup> 周	134/72	67	30	90	I 级
34 <sup>+4</sup> 周	112/60	67	34	—	I 级

注:—表示该指标未测量

表 2 妊娠期间胎儿相关指标变化情况

胎龄	双顶径 ( $d/\text{mm}$ )	头围 ( $l/\text{mm}$ )	股骨长度 ( $l/\text{mm}$ )	肱骨长度 ( $l/\text{mm}$ )	腹围 ( $l/\text{mm}$ )	胎心率 ( $f/\text{min}^{-1}$ )	羊水指数 ( $h/\text{mm}$ )	脐动脉血流参数		
								S/D	RI	PI
21 <sup>+3</sup> 周	52	—	33.5	—	—	149	56	—	—	—
24 <sup>+3</sup> 周	60	218	43.0	39	196	159	39	3.71	0.73	1.24
31 <sup>+4</sup> 周	84	289	58.7	—	262	163	130	2.94	0.66	1.00
34 <sup>+2</sup> 周	92	307	63.0	—	300	127	136	2.20	0.50	0.80
34 <sup>+4</sup> 周	83	306	61.9	56	290	134	128	2.41	—	0.85

注:—表示该指标未测量,S/D 为脐动脉收缩末期最大血流速度与舒张末期最大血流速度比值,RI 为血流阻力指数,PI 为搏动指数

患者孕 35 周时,考虑胎儿已经发育较成熟,为减少患者移植肝脏及全身各系统负担,在全身麻醉下行子宫下段横切口剖宫产术,顺利娩出一体质量为 2 500 g 女婴,新生儿 1 min Apgar 评分为 9 分,5 min 为 10 分,生化及代谢相关检查指标均未见明显异常。患者术中术后出血不多,恢复良好,移植物功能稳定,于剖宫产术后 4 d 出院,继续口服他克莫司胶囊(4 mg,每 12 h 1 次)抗排异治疗。患者现定期复查,他克莫司血药浓度波动于 5.6~11.9  $\mu\text{g/L}$ ,血常规和肝功能基本正常。女婴接受母乳和奶粉混合喂养,其各项生长发育指标亦未见明显异常。

## 2 讨 论

20 世纪 80 年代后期,德国医生 PICHLMAYR 等<sup>[6]</sup>率先实施了 SLT 术,该术式的开展和普及显著降低了终末期肝病患者的病死率<sup>[7]</sup>。据欧洲 SLT 登记处统计,SLT 患者生存率及移植物存活率与全肝 LT 相似<sup>[8-11]</sup>。随着 LT 受者术后存活率的增高,更

多受者将进入生育年龄并且具备妊娠可能<sup>[12]</sup>。自 1978 年 WALCOTT 等<sup>[13]</sup>报道了 LT 受者首次成功妊娠的案例,相继有大量全肝 LT 术后妇女分娩的报道出现,但在国内外研究中 SLT 术后成功妊娠的相关报道则较少。

患有终末期肝病的女性生殖功能受损,月经不调、闭经和不育症的发生率约占 50%。据报道,大多数 LT 受者在移植后 6 个月后可恢复月经和生育能力<sup>[14]</sup>,但妊娠可能导致其出现严重并发症,如移植排斥反应、先兆子痫、自发流产等,且其剖宫产和早产的发生率均高于普通人群<sup>[15]</sup>,而胎儿则有受免疫抑制药物影响致畸或宫内死亡的风险。导致不良妊娠的诱因还包括 LT 术与妊娠的时间间隔<sup>[16-17]</sup>。KAMARAJAH 等<sup>[18]</sup>研究证实,LT 后 12 个月内妊娠是死产的危险因素,而早产发生率则为 31%。另外,为确保移植物功能稳定性,LT 受者在妊娠期间仍应继续进行免疫抑制治疗<sup>[19]</sup>。临床上最常见的免疫抑制剂如他克莫司或环孢霉素对胚胎致畸的作

用较小,甲泼尼龙为皮质类固醇激素,在妊娠期间常规剂量使用亦不足以致畸,但如麦考酚钠等明确导致流产(发生率 33%~45%)和胎儿先天性畸形的药物,孕期应禁忌使用<sup>[20]</sup>。本例患者 SLT 后 2 年第 1 次妊娠,考虑其口服的麦考酚钠肠溶片具有强致畸性而人为终止妊娠;第 2 次妊娠前已停用致畸药物 9 个月,妊娠后定期复查肝功能及他克莫司血药浓度,妊娠结局虽为早产、剖宫产,但胎儿发育及生后各项指标基本正常。

LT 女性育龄受者对妊娠怀有极大忧虑<sup>[21]</sup>,为避免不良影响,LT 受者妊娠期间的治疗方案需移植科、肝病科、产科和新生儿科等多学科专家团队共同参与制定,以确保良好妊娠结局<sup>[22-23]</sup>。LT 受者孕 12 周前需每 4 周监测一次移植功能和免疫抑制剂血药浓度,孕 12~32 周期间每 4~8 周监测一次,孕 32 周后应每 2 周监测一次,孕 36 周后则应每周监测一次直至分娩<sup>[24]</sup>。本例患者自发现第 2 次妊娠后,每月于门诊复查肝功能及他克莫司血药浓度,于妊娠 34 周再次复查,最终于妊娠 35<sup>+</sup> 周分娩。根据国内报道,LT 术后妊娠患者为高危妊娠人群,除常规的妊娠检查外,还应在肝移植科和肝病科密切随访以监测移植功能,即使患者无任何临床症状,也应经常评估 ALT、AST、胆红素、乳酸脱氢酶和凝血酶原时间国际标准化比值水平<sup>[25-26]</sup>。另外,LT 患者因长期接受免疫抑制剂治疗,妊娠期除监测免疫抑制剂血药浓度、肝肾功等指标外,还应避免细菌和病毒感染,并由多学科团队综合管理,一旦出现异常指标,应及时调整用药予以纠正。

LT 受者妊娠的另一个不良结局是同种异体移植排斥反应。据报道,LT 术后早期如妊娠,发生急性细胞排斥反应的风险将显著增高,而术后 12 个月妊娠则该风险降低<sup>[18]</sup>。LT 术后肝功能异常的患者在妊娠期间移植肝排斥反应发生率高,故建议移植肝功能异常的受者应暂时避免妊娠<sup>[24]</sup>。正常妊娠期亦可引起肝功能异常,如胎盘的产生可导致 ALP 在妊娠晚期升高、胎儿肝脏可产生甲胎蛋白(AFP)使孕妇血清 AFP 水平升高等,因此临床需仔细鉴别正常妊娠所致肝功能异常与移植肝排斥反应<sup>[27]</sup>。本例患者第 1 次妊娠前出现以 ALT、AST 及 ALP 升高为主的肝功能异常,第 2 次妊娠 16 周时再次出现以 ALT、AST 升高为主的肝功能异常,尽管第 2 次妊娠与 SLT 间隔 3 年,但考虑患者较年轻,出现排斥反应可能性大,且肝功能经抗排斥治疗后好转,故不排除此次肝功能波动与妊娠诱发的移

植物排斥反应有关(肝脏穿刺活检因对孕妇风险较高而未实施)。因此对于 LT 受者而言,妊娠期间应密切监测移植功能,及时调整免疫抑制剂方案,避免或减轻移植排斥反应。

相较于全肝 LT,SLT 可相对增加腹腔内容积,为妊娠期胎儿发育提供更为宽敞的生长环境<sup>[28]</sup>。本例 SLT 术后成功妊娠的临床经验,说明接受 SLT 的育龄期妇女在科学指导用药及监测下,能够保证移植功能稳定,并获得安全满意的妊娠结果。希望本病例可为今后我国 SLT 术后妊娠的科学管理提供一定参考。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27182)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者贡献:**饶伟、蔡金贞、臧运金、李志强、郭源、赵柳参与了研究设计;赵柳、徐琳、刘虹参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] TURKYILMAZ G, YASA C, DURAL O, et al. Pregnancy in liver transplant recipients: A single center outcomes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018,44(10):1882-1886.
- [2] ZULLO F, SACCONI G, DONNARUMMA L, et al. Pregnancy after liver transplantation: A case series and review of the literature[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(19):3269-3276.
- [3] HASHIMOTO K, FUJIKI M, QUINTINI C, et al. Split liver transplantation in adults[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(33):7500-7506.
- [4] 周明芳,张丽菊. 2016 年意大利肝病学会肝移植术后妊娠意见书[J]. 临床肝胆病杂志, 2016,32(10):1853-1857.
- [5] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet. 2021,398(10308):1359-1376.
- [6] PICHLMAYR R, RINGE B, GUBERNATIS G, et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation): A new method in the further development of segmental liver transplantation[J]. Langenbecks Arch Chir, 1988,373(2):127-130.
- [7] CHERUKURU R, REDDY M S, SHANMUGAM N P, et al. Feasibility and safety of split-liver transplantation in a nascent framework of deceased donation[J]. Liver Transpl, 2019,25(3):450-458.
- [8] DE GOYET J D V. Split liver transplantation in Europe: 1988 to 1993[J]. Transplantation, 1995,59(10):1371-1376.
- [9] GE J, PERITO E R, BUCUVALAS J, et al. Split liver transplantation is utilized infrequently and concentrated at few transplant centers in the United States[J]. Am J Transplant,

2020,20(4):1116-1124.

- [10] HACKL C, SCHMIDT K M, SÜSAL C, et al. Split liver transplantation: Current developments[J]. World J Gastroenterol, 2018,24(47):5312-5321.
- [11] VITALE A, DONATO M F. From individual to population-based benefit of split liver transplantation[J]. Dig Liver Dis, 2019,51(2):181-182.
- [12] NURE E, PASCALE M M, FRONGILLO F, et al. Pregnancy after liver transplant: Neonatal outcomes and long-term maternal follow-up[J]. Transplant Proc, 2019,51(9):2948-2951.
- [13] WALCOTT W O, DERICK D E, JOLLEY J J, et al. Successful pregnancy in a liver transplant patient[J]. Am J Obstet Gynecol, 1978,132(3):340-341.
- [14] RAHIM M N, LONG L S, PENNA L, et al. Pregnancy in liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2020,26(4):564-581.
- [15] HIGASHI H, OBARA H, MIYAKOSHI K, et al. First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(3):547-550.
- [16] 金海,汪根树,陈规划. 肝移植术后妊娠的研究进展[J]. 器官移植, 2013,4(1):50-51,55.
- [17] GÜLÜMSER Ç, KINAP M, YANIK F B, et al. How safe is pregnancy after liver transplantation? A large case series study at tertiary referral center in Turkey[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020,33(7):1218-1224.
- [18] KAMARAJAH S K, ARNTDZ K, BUNDRED J, et al. Outcomes of pregnancy in recipients of liver transplants[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(7):1398-1404.e1.
- [19] DOKMAK A, TRIVEDI H D, BONDER A, et al. Pregnancy

in chronic liver disease: Before and after transplantation[J]. Ann Hepatol, 2021,26:100557.

- [20] SAWAS T, SIMONETTO D A. Should pregnancy after liver transplantation bring joy or fear? [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(7):1251-1252.
- [21] YOSHIMURA Y, UMESHITA K, KUBO S, et al. Anxieties and coping methods of liver transplant recipients regarding pregnancy and delivery[J]. J Adv Nurs, 2016,72(8):1875-1885.
- [22] PRODROMIDOU A, KOSTAKIS I D, MACHAIRAS N, et al. Pregnancy outcomes after liver transplantation: A systematic review[J]. Transplant Proc, 2019,51(2):446-449.
- [23] VALENTIN N, GUERRIDO I, ROZENSHTEYN F, et al. Pregnancy outcomes after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2021,116(3):491-504.
- [24] WESTBROOK R H, DUSHEIKO G, WILLIAMSON C. Pregnancy and liver disease[J]. J Hepatol, 2016,64(4):933-945.
- [25] 陈真,文天夫. 肝移植术后妊娠[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006,13(4):487-489,492.
- [26] BASKIRAN A, KARAKAS S, INCE V, et al. Pregnancy after liver transplantation: Risks and outcomes[J]. Transplant Proc, 2017,49(8):1875-1878.
- [27] ALGHAMDI S, FLECKENSTEIN J. Liver disease in pregnancy and transplant[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2019,21(9):43.
- [28] PERKINS J D, DICK A A, HEALEY P J, et al. New evidence supporting increased use of split liver transplantation[J]. Transplantation, 2020,104(2):299-307.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 66 页)

- [9] DOCHEZ V, RANDET M, RENAUDEAU C, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: A prospective, multicentre trial[J]. J Clin Med, 2019,8(11):1784.
- [10] GUO W, ZOU X H, XU H Y, et al. The diagnostic performance of the Gynecologic Imaging Reporting and Data System (GI-RADS) in adnexal masses[J]. Ann Transl Med, 2021,9(5):398.
- [11] VAN CALSTER B, VAN HOORDE K, FROYMAN W, et al. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2015,7(1):32-41.
- [12] 齐阳柳,卢学峰. 恶性风险指数(RMI)结合超声专家评估对卵巢良恶性肿瘤鉴别的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2021,5(14):7-9.
- [13] 陈念,马玲,胡义刚,等. IOTA 简单规则联合 Caruso 评分鉴别卵巢良恶性肿瘤的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2019,21(2):107-110.
- [14] 孟靖涵,何秀丽. IOTA SR 与 CA125、HE4、ROMA、RMI、GI-RADS 对卵巢良恶性肿瘤的诊断价值比较[J]. 中国实用妇科

与产科杂志, 2021,37(1):100-104.

- [15] LAI H W, LYU G R, KANG Z, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and ADNEX for diagnosis of adnexal masses: An external validation study conducted by junior sonologists[J]. J Ultrasound Med, 2022,41(6):1497-1507.
- [16] PI Y L, WILSON M P, KATLARIWALA P, et al. Diagnostic accuracy and inter-observer reliability of the O-RADS scoring system among staff radiologists in a North American academic clinical setting[J]. Abdom Radiol (NY), 2021,46(10):4967-4973.
- [17] 杨文敏,吕国荣,陈秋月. 卵巢-附件报告及数据系统、妇科影像报告与数据系统和简单法则风险预测模型鉴别诊断卵巢良、恶性肿瘤[J]. 中国医学影像技术, 2021,37(9):1368-1372.
- [18] CAO L, WEI M J, LIU Y, et al. Validation of American college of radiology ovarian-adnexal reporting and data system ultrasound (O-RADS US): Analysis on 1054 adnexal masses[J]. Gynecol Oncol, 2021,162(1):107-112.
- [19] BASHA M A A, METWALLY M I, GAMIL S A, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses[J]. Eur Radiol, 2021,31(2):674-684.

(本文编辑 耿波 厉建强)