

多米诺肝移植临床效果分析(附 2 例报告)

张慧 王建红 王淑贤 冯帅 刘金泉 徐祥美 戴德淑 孙爽 许传岫

(青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛 266003)

[摘要] **目的** 探讨多米诺肝移植(DLT)的临床疗效,为肝移植手术扩大供肝来源提供借鉴。**方法** 收集我院 2021 年完成的 2 例 DLT 患者的临床资料,并进行文献复习。**结果** 供者 1 为健康人,受者 1(DLT 供者)为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(OTCD)患者,受者 2(DLT 受者)为 Cirgler-Najjar 综合征患者;供者 2 为国际标准化脑死亡捐献者,受者 3(DLT 供者)为家族性高胆固醇血症(FH)患者,受者 4(DLT 受者)为肝脏恶性肿瘤患者。所有患者的肝功能均于术后 1 周左右基本恢复正常,住院治疗 2~4 周后均顺利出院。其中受者 2(DLT 受者)术后第 4 天发现门静脉左支血栓形成,行急诊溶栓加药物抗凝治疗,门静脉血流得到有效改善,未造成严重后果,胆红素于术后 1 周恢复正常。受者 4(DLT 受者)术后出现高脂血症,联合应用阿托伐他汀+依折麦布调脂治疗,随访至今未出现其他并发症。**结论** 采用 DLT 可有效扩大肝移植手术供肝来源。

[关键词] 肝移植;移植受体;活体供者;治疗结果;病例报告

[中图分类号] R617 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy of domino liver transplantation: An analysis of two cases ZHANG Hui, WANG Jianhong, WANG Shuxian, FENG Shuai, LIU Jinquan, XU Xiangmei, DAI Deshu, SUN Shuang, XU Chuanshen (Organ Transplantation Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical efficacy of domino liver transplantation (DLT) and to provide a reference for expanding the sources of donor livers. **Methods** The clinical data of two cases who underwent DLT at our hospital in 2021 were collected, and a literature review was performed. **Results** Donor 1 was a healthy subject, recipient 1 (DLT donor) was a patient with ornithine transcarbamylase deficiency, and recipient 2 (DLT recipient) was a patient with Cirgler-Najjar syndrome. Donor 2 was a brain-dead donor as per the internationally standardized definitions, recipient 3 (DLT donor) was a patient with familial hypercholesterolemia, and recipient 4 (DLT recipient) was a patient with malignant liver tumor. After transplantation, all patients experienced recovery of their liver function in 1 week, and were discharged from the hospital after 2 to 4 weeks of hospitalization. Recipient 2 developed thrombosis in the left portal vein on day 4 after operation; after emergent thrombolysis and anticoagulant therapy, the blood flow of the portal vein was effectively improved, and no serious outcomes were identified; the bilirubin level of the patient returned to normal at 1 week after operation. Recipient 4 developed hyperlipidemia after operation and was treated with atorvastatin and ezetimibe for lipid regulation; the patient was followed up till now with no additional complications found. **Conclusion** DLT can effectively expand the sources of donor livers.

[KEY WORDS] Liver transplantation; Transplant recipients; Living donors; Treatment outcome; Case reports

肝脏移植是终末期肝病最有效的治疗手段,但供肝来源短缺一直是限制肝移植发展的一个重要因素。现今国内外各大移植中心已普遍将亲体肝移植和劈离式肝移植这两种手术方式作为扩大供肝来源的方式。此外,扩大供肝来源尚还有多米诺肝移植(DLT)、辅助性肝移植等临床应用相对较少的方式。DLT 是将肝移植受者的肝脏作为另一个肝移植手术供体的一种特殊肝移植方式^[1]。DLT 在临床上相对应应用较少,与亲体肝移植、劈离式肝移植等其他手术方式联合进行肝移植的报道罕见。本研究回顾性分析了我中心 2021 年完成的 2 例 DLT 患者的临床资料,并进行了文献复习,以探讨 DLT 的临床疗效。现将结果报告如下。

1 临床资料

供者 1:女性,28 岁,系受者 1 的母亲。术前诊断:亲体供肝者。受者 1(DLT 供者):男,6 岁,因“反复发作意识异常 3 月余”入院。于 2020 年时通过基因检测确诊为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(OTCD),给予乳清蛋白为主的低蛋白饮食及其他内科降氨治疗后仍效果不佳,多次行人工肝治疗。术前诊断:OTCD。受者 2(DLT 受者):男,9 岁,因“皮肤、巩膜黄染 9 年余,加重 1 月余”入院。患儿出生后出现持续黄疸,以胆红素升高为主,内科治疗效果差。术前诊断:Cirgler-Najjar 综合征。供者 1 于术中劈离左外叶供肝组织,以亲体肝移植方式移植给受者 1,同时将受者 1 切除的肝脏组织于体外劈离获取左半肝,以 DLT 辅助的方式移植给受者 2。

受者 2 术中首先切除了左半肝,再将多米诺供肝原位植入。将受者 2 的肝左静脉、门静脉左支及肝左动脉与植入左半肝的肝左静脉、门静脉左支、肝左动脉(带肝中动脉)分别吻合。胆道处理上,保留受者 2 右半肝的右肝管与胆总管的完整性,将多米诺供肝采用胆肠 Roux-en-Y 吻合重建胆道。为了更好地分配门静脉血流,术中行门静脉吻合时经肝脏超声检查评估左右半肝门静脉流量、流速。通过部分结扎门静脉右支,减少右支供血量,以达到左右半肝门脉血流匹配。

供者 2:男,31 岁,因“突发意识不清 5 d”入院。术前诊断:脑内出血、脑疝、中枢性呼吸衰竭。受者 3(DLT 供者):男,12 岁,患儿 10 余年前查体发现“腹腔血管硬化、高脂血症”,行基因检测示家族性高胆固醇血症(FH),纯合型,给予控制饮食及口服立普妥、依折麦布等药物降脂治疗,效果差。入院诊断:FH、多发动脉粥样硬化。受者 4(DLT 受者):男,40 岁,因“查体发现肝脏恶性肿瘤 2 年余”入院。2 年前行腹腔镜下肝肿瘤切除术,术后病理确诊为肝细胞肝癌(Ⅱ~Ⅲ级),接受靶向治疗。术后 3 个月明确肝肿瘤复发。多次行肝肿瘤微波消融联合靶向治疗。术前诊断:肝细胞癌术后、肝肿瘤复发、肝脏恶性肿瘤综合治疗后。供者 2 行在体肝劈离术,分别获取左半肝(带肝中静脉)及右半肝(不带肝中静脉),经劈离获取的左半肝组织原位移植给受者 3。同期将受者 3 术中切除的完整肝脏以 DLT 的方式移植给受者 4。两组 DLT 供、受者的手术均系同期进行,两组患者关系见图 1。

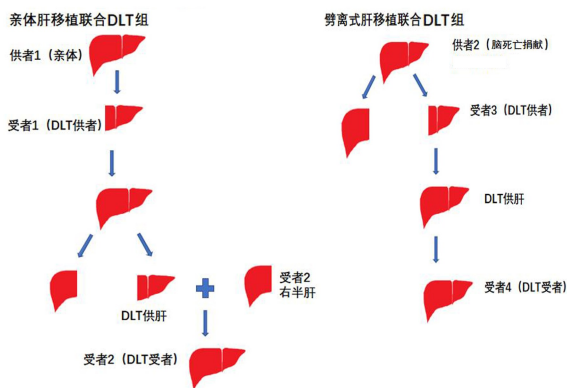


图 1 两组 DLT 供受者示意图

所有患者术后均给予预防性抗感染治疗,尽早撤除呼吸机,监测肝、肾功能及感染相关炎症指标及血氨、血脂等重要指标变化,行腹部超声检查评估移植肝脏血供等情况。上述检验、检查频率维持在术后第 1 周内每日 1~2 次,术后 1 周后按每周 1~2

次、2 周 1 次、1 月 1 次逐渐延长复查时间。所有受者手术后抗排斥治疗均给予他克莫司+吗替麦考酚酯+甲泼尼龙递减的免疫抑制方案,监测他克莫司浓度并及时调整用药剂量。根据手术中血管处理情况不同选择性给予肝素+华法林的序贯抗凝治疗,监测血凝常规,维持凝血酶原时间国际标准化比值(INR)在 1.5~2.0,预防术后早期血栓形成。

受者 1 为 OTCD 患者,术前血氨 136 $\mu\text{mol/L}$,于术后 2 周左右恢复至正常水平。受者 2 术后血氨未见明显升高,总胆红素水平也明显下降,在术后 1 周左右由术前的 233.2 $\mu\text{mol/L}$ 降至正常,未因植入代谢性疾病病肝引发新的代谢问题。但受者 2 于术后第 4 天行常规超声复查时发现门静脉左支血栓形成,急诊行介入溶栓治疗,术后持续泵入普通肝素抗凝治疗,叠加口服华法林维持抗凝治疗至介入术后 8 个月,期间维持 INR 在 1.5~2.5;1~2 次/月复查超声评估肝脏血流状况。该患者介入治疗后肝脏门静脉血流得到有效改善,未造成严重后果。受者 3 原发病为 FH,术后血脂代谢异常被纠正,治疗效果较好。受者 4 植入供肝(FH 病肝)后出现血脂水平明显升高,TC 术前正常水平 3.51 mmol/L,术后 2 周升至 11.3 mmol/L;LDL-C 由 1.96 mmol/L 升至 9.26 mmol/L。受者 4 出现血脂代谢异常以后联合应用阿托伐他汀+依折麦布降低血脂,维持 TC 在 6~8 mmol/L,LDL-C 在 5~7 mmol/L,该患者随访至今并未出现高脂血症相关并发症。所有患者除受者 2 术后早期并发门静脉血栓以外,其余均未出现严重排斥反应、感染、血管狭窄、胆道梗阻等并发症,肝功能均于术后 1 周左右基本恢复正常,平均住院治疗 2~4 周后顺利出院,随访至今均存活且移植肝功能良好。

2 讨 论

DLT、亲体肝移植、劈离式肝移植及辅助性肝移植等均为肝脏移植领域扩大供肝来源的重要技术。自 1995 年 FURTADO 等^[2]在葡萄牙首先实施了由尸体供肝的 DLT 以来,国内外大多数的移植中心都有成功实施的报道^[3-5]。DLT 供肝多来源于一些代谢性疾病(如 Crigler-Najjar 综合征 I 型、糖尿病、原发性高草酸血症、FH、OTCD、家族性淀粉样变等)患者^[6-7]。亲体肝移植在儿童肝移植中应用更为广泛,其优势在于:①缺血时间短,显著地减少了术后胆道并发症等;②受者组织相容性好,术后排斥反应发生概率低,容易产生免疫耐受;③可择期手

术,术前准备更加充足。劈离式肝移植是由德国医生 PICHLMAYR 等^[8]于 1988 年首次报道,目前在国内外各大移植中心普遍开展,治疗远期效果与全肝移植相似^[9-10]。辅助性肝移植指在保留患者全部或部分肝脏的情况下,将供肝异位或原位移植给受者,该手术方式最早用于避免术后发生小肝综合征,近年来被扩展应用于治疗代谢性肝病和肝癌^[11-13]。

本研究中受者 1 和受者 2 分别为 OTCD 及 FH 两种不同代谢性疾病患者。若以 OTCD 病肝行全肝移植,受者术后势必会同样发生高氨血症,引发新的代谢问题,严重者危及生命,因此 OTCD 病肝则更多以辅助性肝移植的方式应用于临床^[14-15]。与 OTCD 的高氨血症不同,Crigler-Najjar 综合征(I 型)主要引起患者胆红素代谢异常,两者对肝脏影响不同,任何一种代谢缺陷均有导致患者死亡的严重后果,但两种病肝行辅助性移植可互相弥补缺陷,同时纠正两种不同的代谢问题,这也是辅助性肝移植治疗代谢性疾病的必备前提。本研究中,对 OTCD 供肝的处理方式即为多米诺辅助性部分肝移植,受者 2 术中保留了右半肝,患者自身的肝组织具有血氨代谢的能力,通过辅助性肝移植方式植入受者 1 (OTCD 患者)的左半肝,借助移植肝脏改善患者胆红素的代谢障碍,患者术后取得了较好的治疗效果。这意味着在不需要额外供肝的前提下,DLT 的应用增加了其他患者治疗机会。与全肝移植不同,原位辅助性肝移植除了需解决术中血管、胆道的重建问题,移植肝与自体肝组织空间位置的处理及血流量分配十分重要。受者 2 术中门静脉吻合对门静脉右支进行了部分结扎限制血流量,解决了门脉血流分配问题。该患者在术后半年、1 年复查时见左右半肝体积相似,无竞争生长的问题。

本研究以受者 3 的肝脏(FH 病肝)作为受者 4 的供肝来源,主要原因是 FH 引起的血脂代谢问题进展缓慢,短期内不危及生命,适用于迫切需要进行肝移植,但无法及时获得理想供肝的特殊疾病患者,最常用于爆发性肝衰竭的治疗。关兆杰等^[16]早在 2010 年曾报道将 3 岁儿童的 FH 供肝移植给 4 个月女婴,观察到受者术后出现高脂血症,该受者术后 6 年随访期间也未发现 FH 相关血管并发症的临床表现。国内外研究也均有 FH 病肝作为多米诺供肝的可行性报道^[17-19]。对于肝癌患者,如考虑患者移植术后复发风险较高,且复发致死的风险高于高脂血症相关心脑血管并发症的死亡风险,可以考虑使用。本研究采用 FH 作为多米诺供肝的可行性在

于:①受者 3 虽为少年患者,但身体发育好,体型体重已接近成人,供受体体质量匹配。②受者 4 系肝细胞癌术后复发患者,复发后虽已经进行抗肿瘤综合治疗,但肿瘤控制效果差,患者有强烈意愿进行挽救性肝移植以延长生存期。诸多国内外研究显示,对于复发的肝细胞癌患者,即使已行降期治疗,挽救性肝移植术后 5 年的总体生存率也仅仅在 60%左右^[20-22]。本案例受者 4 术后治疗过程中也观察到血脂代谢严重异常,因此加强血脂管理是此类患者术后随访的重要内容之一。

总之,DLT 虽然有技术水平等诸多限制因素,但通过慎重选择合适的供受体,足够巧妙的手术设计方案,也可取得满意的效果。尤其是在与其他不同手术方式结合后,可更大化节约肝源,让更多患者获得生存的机会。本研究两组患者通过医师巧妙的设计,实现了“半肝救两人”“一肝救三人”的效果,术后疗效良好,说明 DLT 能够为扩大供肝来源提供新思路,临床上值得尝试。

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 QYFYWZLL28159)。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。

作者声明:张慧、冯帅、刘金泉、徐祥美、戴德淑、孙爽参与了研究设计;张慧、王淑贤、王建红、许传岫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] 高伟. 扩大儿童肝脏移植供体来源途径[J]. 临床小儿外科杂志, 2022,21(5):405-409.
- [2] FURTADO A, TOME L, OLIVEIRA F J, et al. Sequential liver transplantation[J]. Transplant Proc, 1997, 29(1-2): 467-468.
- [3] MARQUES H P, RIBEIRO V, ALMEIDA T, et al. Long-term results of domino liver transplantation for hepatocellular carcinoma using the “double piggy-back” technique: A 13-year experience[J]. Ann Surg, 2015, 262(5):749-756.
- [4] YAMAMOTO H, SAMBOMMATSU Y, ISHII M, et al. Surgical outcomes of domino liver transplantation using grafts from living donors with familial amyloid polyneuropathy[J]. Liver Transpl, 2022, 28(4):603-614.
- [5] GOLLING M, SINGER R, WEISS G, et al. Sequential (domino) transplantation of the liver in a transthyretin-50 familial amyloid polyneuropathy. Special reference to cardiological diagnosis and complications [J]. Langenbecks Arch Surg, 2000, 385(1):21-26.
- [6] 曹顺琪, 郑虹. 多米诺肝移植的临床研究进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(4):298-303.

nutrition assessment tool in patients with cancer[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002,56(8):779-785.

[10] 丁丽平,张趁欣,张爽. 消化系统恶性肿瘤患者营养状况及其影响因素分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2020, 36(9):1228-1231,1237.

[11] 翁敏,代正燕,甘志明,等. 常见恶性肿瘤住院患者营养状况及影响因素分析[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(2):195-199.

[12] 王晓琳,宋春花,李薇,等. 恶性肿瘤住院患者营养状况和生活质量调查及分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2023,36(1):8-17.

[13] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists [J]. *Dalton Trans*, 2018,47(19):6645-6653.

[14] VAN DIJK A M, COPPENS B J P, VAN BEERS M A, et al. Nutritional status in patients with hepatocellular carcinoma; Potential relevance for clinical outcome[J]. *Eur J Intern Med*, 2022,104:80-88.

[15] 谢林颖,王畅,吴海涛,等. 744 例住院老年肿瘤患者营养不良状况调查及分析[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2018,5(4):380-386.

[16] 黄子菁,王颖,朱丽,等. 胃肠道恶性肿瘤患者肌少症状况及影响因素分析[J]. *护理学杂志*, 2023,38(5):50-53.

[17] ZHENG C, GE Q Y, LUO C, et al. Enteral nutrition improves the prognosis and immune nutritional status of patients in the cardiothoracic surgery recovery unit: A propensity score-matched analysis[J]. *Clin Nutr*, 2022,41(12):2699-2705.

[18] 廖志军,杨志勇,黄英,等. 个体化营养干预在老年肿瘤患者中的临床应用[J]. *中华全科医学*, 2022,20(12):2019-2021.

[19] HERNANDO-CALVO A, MIRALLAS O, MARMOLEJO D, et al. Nutritional status associates with immunotherapy clinical outcomes in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma patients[J]. *Oral Oncol*, 2023,140:106364.

[20] 尹秋杰,唐媛媛,王霁,等. 维生素 B2 和康复新液改善头颈部肿瘤放疗患者口腔黏膜炎和营养状况[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022,9(4):502-506.

[21] 杨丽萍,高劲. 头颈部恶性肿瘤患者放疗期间营养干预的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2018,24(9):861-865.

[22] DUIJM M, TEKATLI H, OOMEN-DE HOOP E, et al. Esophagus toxicity after stereotactic and hypofractionated radiotherapy for central lung tumors: Normal tissue complication probability modeling[J]. *Radiother Oncol*, 2018,127(2):233-238.

[23] 郑延,王孔成,徐磊,等. 营养干预对头颈部肿瘤患者放疗期营养及身心状态的影响[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(3):345-349.

[24] ALONSO DOMÍNGUEZ T, CIVERA ANDRÉS M, SAN-TIAGO CRESPO J A, et al. Digestive toxicity in cancer treatments. Bibliographic review. Influence on nutritional status[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2023,70(2):136-150.

[25] 任玉芳. 鼻咽癌放疗患者进食行为纵向变化轨迹及对营养影响研究[D]. 成都:电子科技大学, 2022.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 73 页)

[7] 蔡金贞,沈中阳. 肝移植治疗肝脏相关罕见病的探究与思考[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019,31(7):392-394.

[8] 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.

[9] 孙延东,滕大洪,王峰,等. 劈离式肝移植与全肝移植的临床队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2023,61(10):856-862.

[10] 周小虎,孙强,张启逸,等. 在体劈离式儿童肝脏移植的单中心研究. *临床小儿外科杂志*, 2023,22(01):44-47.

[11] ZHU Z J, WEI L, QU W, et al. First case of cross-auxiliary double domino donor liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(44):7939-7944.

[12] 朱志军. 辅助性肝移植的技术思考[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2020,8(6):433-435.

[13] 吕子成,张子杰,乔子耘,等. 辅助肝移植技术创新与展望[J]. *中国实用外科杂志*, 2021,41(9):1073-1077.

[14] SHANMUGAM N P, PERUMALLA R, GOPINATH R, et al. Auxiliary liver transplantation: A form of gene therapy in selective metabolic disorders[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2011,1(2):118-120.

[15] QU W, WEI L, ZHU Z J, et al. Considerations for use of domino cross-auxiliary liver transplantation in metabolic liver

diseases: A review of case studies[J]. *Transplantation*, 2019, 103(9):1916-1920.

[16] 关兆杰,李威,臧运金,等. 纯合子家族性高胆固醇血症作为多米诺肝移植的供体 1 例[J]. *武警医学*, 2010,21(3):253-255.

[17] 关兆杰,臧运金,李威,等. 接受纯合子家族性高胆固醇血症供体的多米诺肝移植 6 年随访研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(11):863-864.

[18] LIU C, NIU D M, LOONG C C, et al. Domino liver graft from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2010,14(3):E30-E33.

[19] ELLIS K L, PANG J, WATTS G F. Registries, codifications and cardiovascular outcomes in familial hypercholesterolaemia [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017,24(2):133-136.

[20] 邹卫龙,朱雄伟,李自强,等. 挽救性肝移植治疗肝切除术后复发性肝细胞癌临床效果分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2018,38(2):200-204.

[21] GUO Y X, TAN E K, KRISHNAMOORTHY T L, et al. Outcomes of salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: A comparison with primary liver transplant[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019,23(1):1-7.

[22] YADAV D K, CHEN W, BAI X L, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transplant*, 2018,23:524-545.

(本文编辑 范睿心 厉建强)