



- 我们该如何正确认识及处理儿童肝移植术后并发症？
- 天津市第一中心医院
- 蔡金贞
- QQ578928088
- QQ群： 306653006

肝动脉血栓形成(HAT)严重威胁患儿生存情况

- HAT是儿童原位肝移植最常见的手术并发症，SPLIT研究数据显示，儿童肝移植后HAT的发生率为5.7%-8.4%，移植后30天内较常见

与HAT显著相关的因素

手术因素

肝动脉直径(< 3mm)

动脉吻合类型

高效动脉吻合尝试的次数

药物因素

新鲜冰冻血浆的术中管理

抗凝治疗术后管理

儿童肝移植后肝动脉栓塞

2000-2012年间423例儿童肝移植病例

其中20例出现移植术后早期HAT

平均栓塞时间：术后2天（0-11天）

处理：肝动脉二次吻合 17例（7例成功再通）

早期再移植 13例（2-28天）

后期再移植3例（慢排，25、27、48月）

生存率：1-/5-/10-生存率，HAT组VS无HAT组

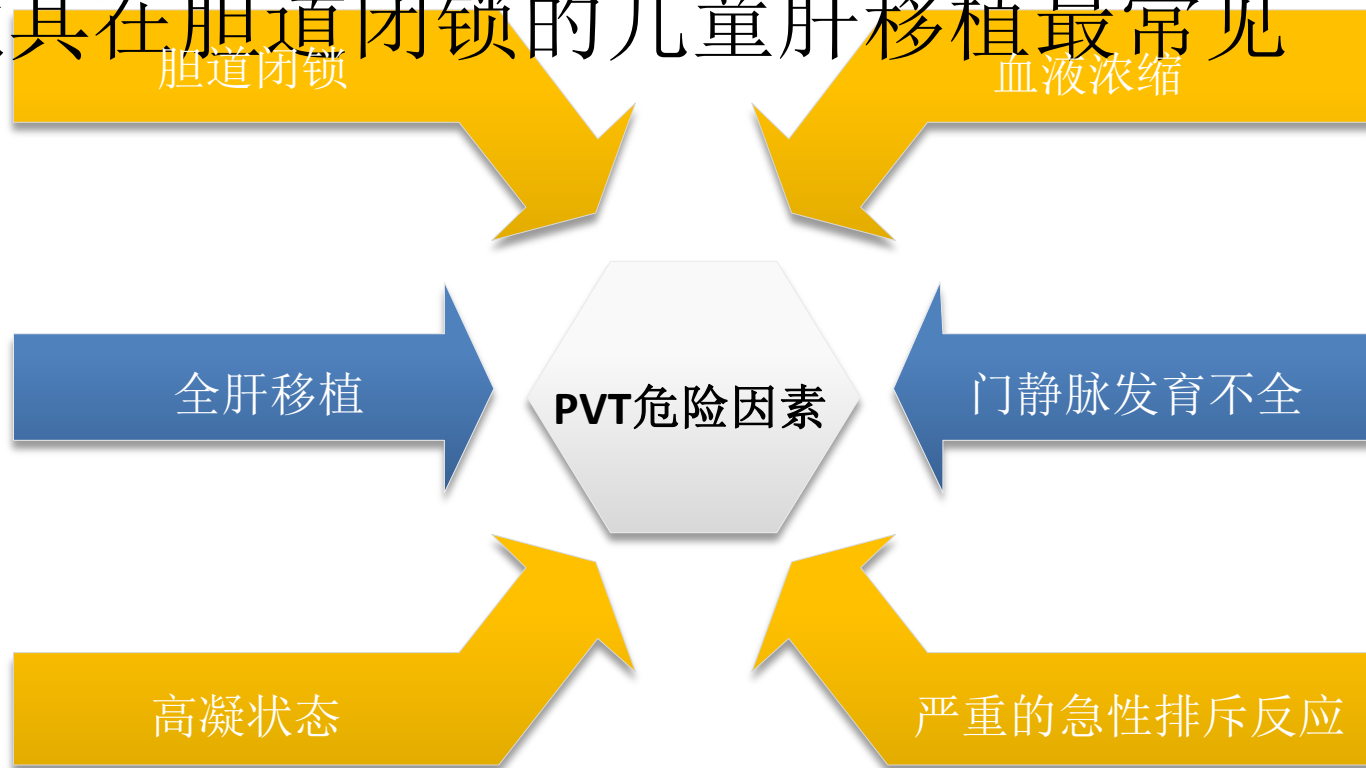
95/95/95% VS 95.3/91.7/91.7% P=0.635

结论：移植术后早期密切的多普勒超声检查非常必要

早期发现HAT，早期重吻合及二次移植能获得较好的预后。

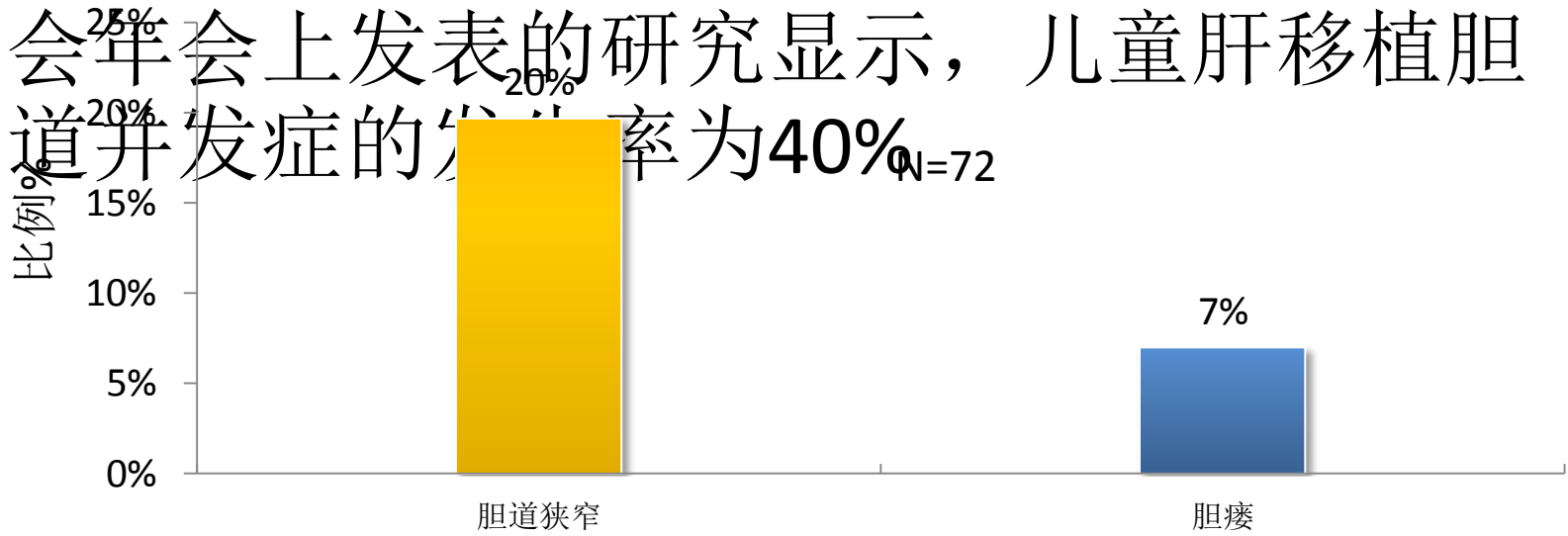
门静脉血栓形成(PVT)在小儿肝移植并发症中较常见

- 肝移植受者发生PVT的几率在5%-10%之间，尤其在胆道闭锁的儿童肝移植最常见



胆道并发症在肝移植后早期常见

- 胆道并发症多见于肝移植术后最初的几个星期内，Platto M等在第20届国际肝移植协会年会上发表的研究显示，儿童肝移植胆道并发症的发病率为40% (N=72)



一项单中心、回顾性研究，对2010-2012年间72例行劈离式肝移植的儿童进行研究。评估肝移植后胆道并发症情况

胆道并发症的防治办法

胆漏

自限性胆漏所致的胆瘤积聚可经皮肤导管引流治疗；大的胆漏多需开放性手术¹

胆管狭窄

经皮肝穿刺法或内镜逆行胰胆管造影（ERCP）与支架放置和反复球囊扩张术²

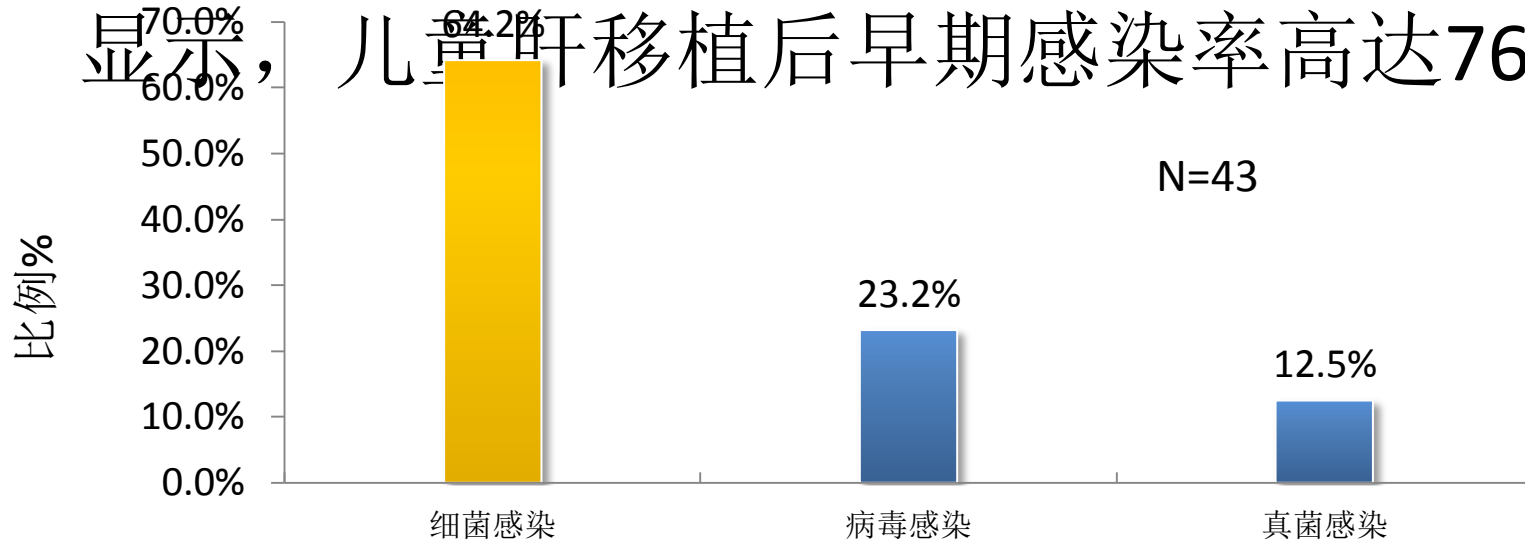
1.叶晟,等.中华小儿外科杂志.2007;28(2):102-105.
2. Emre S,et al.Pediatr Transplant.2012;16(6):549-63.

个人体会

肝动脉的纤维吻合是减速并发症的重要因素。
采用间断缝合。
在术后中确认血流正常。
不要把手术中的问题带出手术室。
关腹后依旧要行B超检查确保无血流问题。
目前个人保持着无动脉并发生，门脉并发症。

儿童肝移植后感染发生率较高

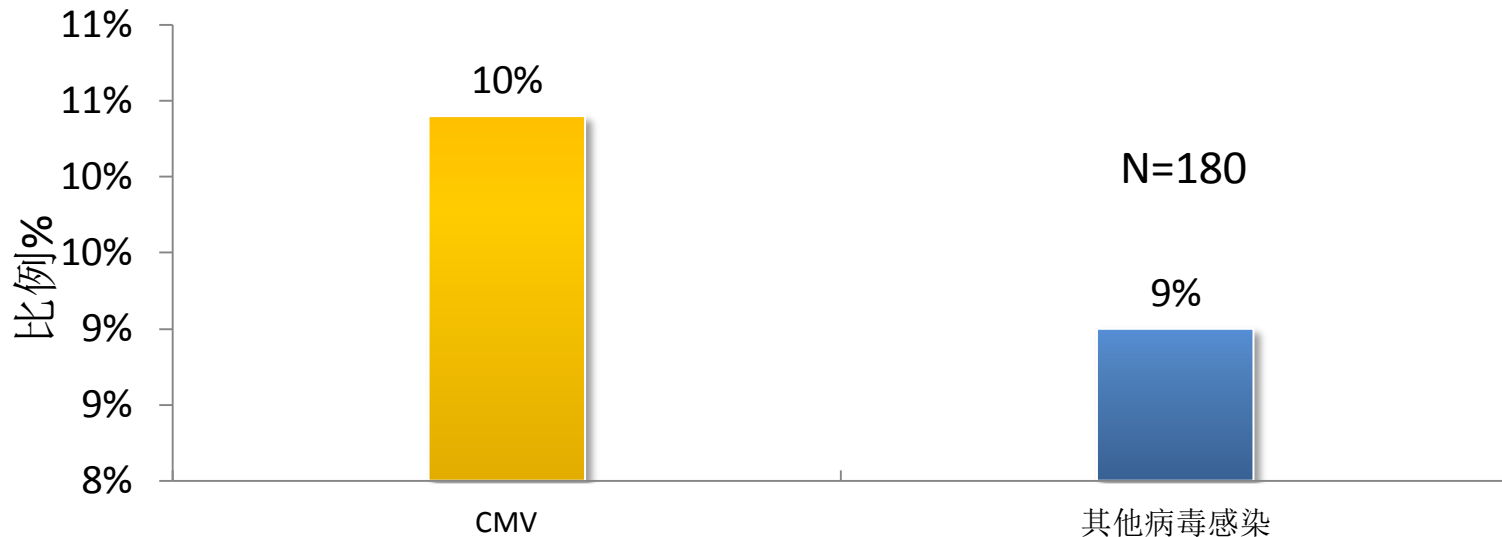
- 儿童由于免疫系统不完善，加之免疫抑制治疗，肝移植术后易并发各种感染，研究显示，儿童肝移植后早期感染率高达76.7%



研究侧重于总结儿童肝移植的10年经验，对年龄在6个月以内43例肝移植婴儿进行研究，分析其短期和长期结果

巨细胞病毒(CMV)是儿童肝移植后最常见的病毒

- 2008-2011年king's研究数据显示，CMV感染是儿童肝移植最常见的病毒感染并发症，多发生在1.5岁左右的患儿



一项回顾性分析，对2008-2011年间进行肝移植的180例患儿进行研究，分析儿童肝移植CMV感染并发症的发生率、风险因素结果

处理CMV感染的方法主要侧重于抗 病毒预防

CMV感染高危病例（D+R-, D-R+, D+R+）

Table: Characteristics for late CMV infection for 181 pediatric LTR, transplanted between 2004-2008

| Total patients (86/181) | D+R- (n=54) | D-R+ (n=41) | D+R+ (n=36) | D-R- (n=50) |
|--|-----------------|---------------|-----------------|----------------|
| 1st CMV infection | 36/54 (67%) | 21/41 (51%) | 24/36 (66%) | 5/50 (10%) |
| Late CMV infection (after 6mo) | 8/54 (14.8%) | 7/41(17%) | 3/36 (8.3%) | 1/50 (2%) |
| Age median (range) yrs | 1.5 (0.2 -16) | 1.2 (0.2-3.7) | 1.5 (1.4-8.5) | 1 |
| Late Rejection | 2/8(25%) | 1/7 (14%) | 0/3 | 0 |
| CMV Disease | 2/8 (25%) | 2/7 (29%) | 1/3 (33%) | 0 |
| Persistant CMV viraemia >3 weeks after treatment | 8/8 (50%) | 4/7 (57%) | 2/3 (66%) | 0 |
| Treatment with foscarnet | 1/8 | 0 | 1/3 | 0 |
| Hepatitis on liver biopsies | 8/54 (15%) | 15/41(36%) | 6/36 (16.6%) | Not seen |

抗病毒药物预防治疗有效避免CMV 感染

一线预防及治疗用药：

D+R-：术后1周起 更昔洛韦 5mg/kg BID IV
持续 2周

D+R+：术后1周起 更昔洛韦 5mg/kg BID IV
持续 至出院或CMV-DNA转阴

二线治疗药物：

膦甲酸钠（foscarnet，可耐）

40mg/kg BID IV 2-3周 滴注时间>1小时

重视儿童肝移植术后EBV感染

EBV感染

肝功能异常

PTLD

淋巴瘤

嗜血细胞综合征HPS

肝功能衰竭

EBV感染与PTLD

PTLD: 移植后淋巴细胞增殖性疾病 发病率: **肝移植1-2.8%**

发病机制: **90%**的PTLD和EB病毒相关, 一系列B细胞淋巴增殖性疾病
在实体器官移植, PTLD多起源于受者淋巴细胞

病理类型:

- 1 早期病变 (反应性浆细胞增生、传染性单核细胞增多症样病变)
- 2 多形性PTLD (包括多克隆性和单克隆性)
- 3 单形性PTLD

B细胞淋巴瘤: 弥漫性大B细胞性淋巴瘤、Burkitt 样淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤等

T细胞淋巴瘤: 外周T细胞淋巴瘤 (非特殊类型) 及少见类型 (如肝脾、T/NK细胞淋巴瘤)

- 4 霍奇金淋巴瘤样和浆细胞瘤样PTLD

85%起源于B细胞, 10-15%起源于T细胞,
大部分单形性PTLD的预后很差, 病死率也较高

PTLD临床表现及诊断

- 发热
- 胃肠道症状：腹痛，呕吐，腹泻
- 淋巴结肿大
- 肝脾肿大
- 咽炎
- 中枢神经系统（CNS）症状：预后极差
- 血清LDH增高
- 组织活检具有PTLD的病理学特征
- EBV-DNA检测

PTLD治疗

- 抗病毒治疗：阿昔洛韦和更昔洛韦
- 免疫抑制剂减量或停用：实体器官移植
- 化疗：如CHOP
- 细胞因子及抗细胞因子治疗：IFN α ，IL6
- 抗B细胞抗体：抗CD20单抗（美罗华）
- 细胞免疫治疗：自体EBV特异性CTL治疗

儿童肝移植术后EBV病毒血症及其治疗

儿童移植术后PTLD是非常严重的并发症，术后EBV监测是减少PTLD发生的重要手段。

病例：2009—2012年91例儿童肝移植病例

免疫抑制方案：他克莫司

随访：平均随访时间21.5月（3.6—40月）

结果：**38.7%（31/91）感染EBV** EBV-DNA $>10^3$ copy/ml

EB感染组排斥率64.5%（20/31），8例排斥出现于EBV感染前（40%）

17例转为慢性携带

4例进展为PTLD（RTX治疗，1例死亡）

结论：**低龄、EBV阴性受体、合并CMV感染是进展为PTLD的高危因素**

儿童肝移植术后EBV病毒血症及其治疗

- 监测及治疗：明确EBV-DNA病毒血症及减少75%他克莫司剂量并且可加用mTOR抑制剂
 - EBV-DNA持续高于 10^5 copy/ml，或者出现PTLD症状需高度怀疑
 - 有症状病例接受8疗程利妥昔单抗治疗（RTX）
375mg/m² /周
- 结论：EBV-DNA监测有利于防止EBV相关疾病，使用RTX能阻止有症状患者发展为PTLD

儿童肝移植术后免疫抑制剂完全撤除的可能性

16例停用免疫抑制剂病例（13F，3M；0.59-18.13岁）

停药时间: 3月---10.1年（平均1.9年）

停药原因: PTLD（10），淋巴瘤（2），高EBV病毒血症（4）

持续停药时间10天—6.35年（平均131.5天）

维持: 泼尼松0.1-0.3mg/kg/24h

恢复服药原因: 急性排斥（6），肝功能恶化（5），激素相严重真菌感染（1）

3例停药稳定（0.98---6.35年）

随访（3.98-15.08年，中位数10.94）: 2例死于淋巴瘤和脓毒血症（12.5%），2例因非免疫抑制因素再移植（胆道并发症和肝功能恶化）

结论:

儿童停用免疫抑制剂原因多为PTLD或淋巴瘤。多数患儿淋巴系统疾病能够治愈，并且大多数患儿在停药一年内因免疫方面原因需恢复使用免疫制剂。