

· 病例报告 ·

DOI: 10.12449/JCH240423

肝昏迷患者经人工肝治疗后成功行跨血型肝移植1例报告

孙爽, 刘金泉, 冯帅, 王淑贤, 徐祥美, 戴德淑, 王建红, 蔡金贞, 许传岫

青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛 266000

通信作者: 许传岫, xcs774279@163.com (ORCID: 0009-0004-0770-6409)

摘要: 本文报告1例经过人工肝支持治疗并成功过渡到肝移植的肝昏迷患者, 经过积极治疗后患者后期恢复较好。并且对肝移植手术的时机进行了讨论。

关键词: 肝移植; 肝功能衰竭; 肝, 人工

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH240); 北京肝胆相照公益基金会“2023年度人工肝专项基金”(iGandanF-1082023-RGG037); 青岛大学附属医院“临床医学+X”科研项目(QYFY+X202101060)

Successful trans-blood liver transplantation after artificial liver support therapy in a patient with hepatic coma: A case report

SUN Shuang, LIU Jinqun, FENG Shuai, WANG Shuxian, XU Xiangmei, DAI Deshu, WANG Jianhong, CAI Jinzhen, XU Chuanshen. (Organ Transplantation Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

Corresponding author: XU Chuanshen, xcs774279@163.com (ORCID: 0009-0004-0770-6409)

Abstract: This article reports a patient with hepatic coma who underwent artificial liver support therapy and liver transplantation successfully, and the patient recovered well in the later stage after active treatment. This article also discusses the timing of liver transplantation.

Key words: Liver Transplantation; Liver Failure; Liver, Artificial

Research funding: General Project of Shandong Natural Science Foundation (ZR2023MH240); The “2023 Artificial Liver Special Fund” of the Beijing Hepatobiliary Mutual Welfare Foundation (iGandanF-1082023-RGG037); The “Clinical Medicine+X” Research Project of Qingdao University Affiliated Hospital (QYFY+X202101060)

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 病情进展快, 病死率极高。它是多种因素引起的严重肝损伤, 导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿, 主要表现有黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等^[1-3]。肝移植术是终末期肝病唯一有效的治疗措施。人工肝治疗技术可以使肝衰竭患者成功过渡到肝移植术^[2]。本研究报道了1例肝衰竭昏迷患者经过人工肝支持治疗后, 成功行跨血型经典原位肝移植术, 旨在探讨在人工肝支持治疗下, 为肝衰竭昏迷患者行肝移植治疗的时机和挑战。

1 病例资料

患者男性, 51岁, 因“体检发现转氨酶高1个月”于2021年10月26日就诊于本院崂山院区。患者1个月前查体发现转氨酶高, 为1 650 U/L(具体AST/ALT不详), 于当地医院查总胆红素699 μmol/L, 给予保肝、利胆以及人

工肝治疗3次, 病情逐渐加重, 神志逐渐由清醒至嗜睡至昏迷状态, 于当地重症监护室给予连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)及人工肝等治疗, 病情未见明显好转, 遂转入本院继续治疗。患者既往体健, 已戒烟戒酒20年, 无特殊药物服用史。查体: 身高173 cm, 体质量81 kg, BMI 27.06 kg/m², 浅昏迷, 肝病面容, 皮肤黏膜及巩膜黄染, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约5 mm, 对光反射迟钝, 深大呼吸, 双肺呼吸音粗, 双肺散在湿性啰音。腹部膨隆, 移动性浊音阳性, 双下肢及低垂部位轻度水肿。2021年10月26日入院时查血常规: 白细胞计数12.11×10⁹/L, 红细胞计数3.20×10¹²/L, 血红蛋白106 g/L, 红细胞压积31.30%, 血小板58×10⁹/L; 全血C反应蛋白23.96 mg/L; 降钙素原1.9 ng/mL; 血凝常规: 凝血酶原时间25.90 s, 凝血酶原活动度31.00%, 国际标准化比值2.42, 纤维蛋白原0.93 g/L, 部分凝血活酶时间74.90 s, APTT比值2.2; 血氨431 μmol/L; 肝功能: 血清AST 483 U/L,

ALT 262 U/L, 白蛋白 43.8 g/L, 总胆红素 739.1 $\mu\text{mol/L}$; 肾功能: 尿素氮 10.1 mmol/L, 肌酐 155.47 $\mu\text{mol/L}$ 。乳酸 13.2 mmol/L。甲胎蛋白等肿瘤标志物无升高。肝炎及自身抗体相关化验均阴性, 梅毒及 HIV 阴性。2021 年 10 月 28 日于本院行腹部 CT 提示肝硬化、脾肿大、门静脉高压、腹水表现、胆囊区高密度影。当日胸部 CT 提示左肺上叶炎性结节可能, 双肺坠积性炎症可能性大, 双侧胸膜增厚, 右侧少量胸腔积液、心腔密度减低。入院后相关评分: 序贯器官衰竭评分 17 分; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 25 分; 终末期肝病模型 (MELD) 44 分; Child-Pugh 评分 13 分, C 级。入院诊断: (1) 慢加急性肝衰竭 (B 型晚期) 原因待查; (2) 肝性脑病 IV 期; (3) 高胆红素血症; (4) 高氨血症; (5) 肝硬化; (6) 脾肿大; (7) 门静脉高压; (8) 腹水; (9) 高乳酸血症; (10) 凝血功能障碍; (11) 肺部感染; (12) 急性肾功能不全。

入院后的相关治疗: 入院后立即给予经口气管插管接呼吸机辅助呼吸, 判断意识为深昏迷 (Glasgow 评分: 2+T), 给予保肝、降血氨、退黄、营养支持等治疗, 并给予双重血浆分子吸附系统联合血浆置换并序贯 CRRT 支持治疗。经治疗后患者血氨、总胆红素、转氨酶变化情况见图 1。

患者入院时为浅昏迷状态, 后随着病情进展, 逐渐转为深昏迷, 合并肺部感染, 后经过积极人工肝、保肝、降氨、抗感染等处理, 患者肺部感染逐渐控制, 神志逐渐由昏睡、嗜睡, 进而于入院第 17 天转为神志清楚。

经全院专家多学科会诊讨论, 患者具有肝移植手术指征, 于 2021 年 11 月 24 日行同种异体原位肝移植术, 跨血型, 供体为 A 型血, 受体为 O 型血。手术顺利, 手术时间 8 h 25 min, 无肝期 56 min, 冷缺血 352 min, 术中出血 1 000 mL, 术中应用利妥昔单抗 350 mg, 甲强龙 480 mg, 术后给予他克莫司、麦考酚钠肠溶片、激素三联免疫抑制药物治疗, 并给予免疫球蛋白 (20 g $\times$ 12 d) 静脉滴注, 同时监测血型抗体效价。患者术后第 1 天出现发热, 最高体温 38.1 $^{\circ}\text{C}$, 给予亚胺培南西司他丁、卡泊芬净、替考拉宁经验性抗感染等治疗后, 患者未再发热。术后肝功能逐渐好转, 肝脏血流未见明显异常。

术后肝脏标本病理提示: 肝脏大小 19 cm $\times$ 13 cm $\times$ 10 cm, 肝表面及切面满布灰褐色颗粒状结节, 部分胆管略扩张, 肝组织肝小叶结构破坏, 肝细胞中度水肿伴中-重度淤胆, 小胆管增生显著, 毛细胆管内胆栓形成, 间质纤维组织增生伴多量淋巴细胞浸润, 分隔肝组织成假小叶结构, 符合结节性肝硬化 (G3S4) (图 2)。患者术后置入新肝见图 3。

随访及转归: 患者于 2021 年 12 月 29 日病情好转出院。出院后定期随访, 按时复查, 监测血药浓度, 定期复查肝脏超声等。患者肝功能基本正常, 肝脏血流未见明显异常, 未见排斥反应, 血型抗体效价低 (抗 A IgG 抗体 <1, IgM 抗体 <1)。患者目前一般状况良好, 体力食欲大致正常, 无特殊不适。

2 讨论

人工肝的治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力, 通过一个体外的机械、理化和生物装置, 清除各种有害物质, 补充必需物质, 改善内环境, 暂时替代衰竭肝脏的部分功能, 为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待



图2 手术切下的病肝

Figure 2 Photos of diseased liver

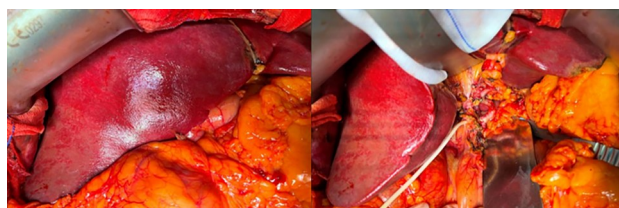
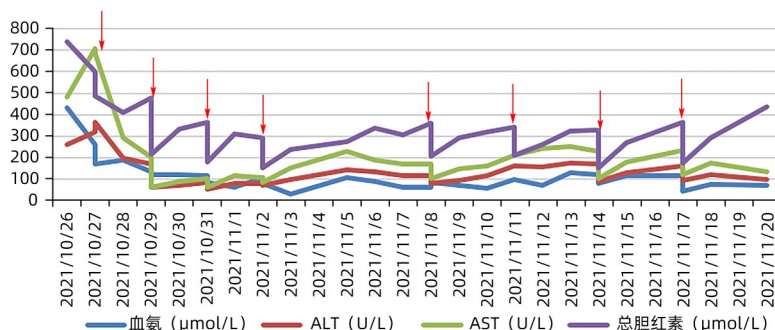


图3 移植后的新肝

Figure 3 Photos of new liver



注: 红色箭头提示行非生物型人工肝的时机。

图1 经过人工肝治疗后患者血氨、总胆红素、转氨酶的变化情况

Figure 1 Changes in blood ammonia, total bilirubin, and transaminase in patients after artificial liver treatment

机会进行肝移植^[2]。本例患者入院时已呈现昏迷状态,立即给予了双重血浆分子吸附系统联合血浆置换,以及CRRT、相关内科药物对症支持治疗后,患者神志逐渐转清。非生物型人工肝治疗可以为肝衰竭患者行肝移植手术做准备,使其成功过渡至肝移植。

行肝移植手术的时机是患者预后是否好转的关键,如何评估和量化肝功能,对于明确肝病病程和把握肝移植的手术时机具有重要意义。特别是急性肝衰竭或慢加急性肝衰竭合并多器官功能衰竭的患者,移植窗口期非常窄,可能需迅速做出移植决定,待病情初步稳定后,快速进行肝移植评估^[4]。多种评分系统可以提前评估患者预后。MELD评分系统可以有效评价移植前患者等待供肝期间的病死率^[5],所以中国和美国的器官分配网络均是以MELD评分为基础进行肝源的分配。美国和欧洲指南均建议MELD评分 ≥ 15 分可纳入肝移植等待名单^[6-7],而中国指南则建议MELD评分 ≥ 12 分纳入肝移植等待名单, ≥ 18 分的患者需要行肝移植手术^[8]。

除了一些评分系统以外,还有很多关于手术时机选择的相关问题需要我们继续关注。肝衰竭患者多会合并肝性脑病、腹水,更严重者可能还合并肝肾综合征、肝肺综合征等。对于合并肝性脑病的患者,主要的治疗原则是及时去除诱因,尽快将精神神经异常恢复至正常状态,根据2018版《肝硬化肝性脑病诊治指南》^[9]推荐,对于内科治疗效果不理想、反复发作的肝性脑病患者,建议行肝移植治疗。2017版中国肝硬化腹水指南以及2018版欧洲肝病学会的相关指南推荐,2、3级或顽固性腹水患者,应考虑肝移植手术^[10-11]。更严重的肝肾综合征和肝肺综合征等,均是在肝病基础上出现的功能性器官衰竭,可能其他器官本身并无明显器质性病变。Boyer等^[12]研究表明,肝移植手术也可以提高肝肾综合征患者的生存率。同时指南^[9-10]推荐,一旦患者发生肝肾综合征,无论药物治疗效果如何,肝移植是最佳治疗方法。

综上所述,对于终末期肝衰竭的患者,肝移植手术的时机非常重要。应当动态评估患者神志、心、脑、肺、肝等多个器官的功能情况,关注其并发症的严重程度,选择合适的治疗方案,必要时积极行人工肝支持治疗,为重症患者赢得肝移植手术的机会,以免延误最佳的肝移植手术时机。

伦理学声明: 本例报告已获得患者知情同意。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 孙爽负责课题设计,资料分析,撰写论文;刘金泉、冯帅、王淑贤、徐祥美、戴德淑负责课题设计;王建红、蔡金贞负责拟定写作思路;许传岫负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [2] WU CB, ZHOU MX, MENG Y, et al. Application and research progress of non-bioartificial liver [J]. Biomed Eng Clin Med, 2021, 25(5): 634-638. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20210820.009.
吴春波, 周明雪, 孟彦, 等. 非生物型人工肝的应用及研究进展 [J]. 生物医学工程与临床, 2021, 25(5): 634-638. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20210820.009.
- [3] CHEN MJ, LI X, TANG SH. Advances in multi-dimensional assessment of liver function in the prognosis of patients with liver failure [J]. Clin J Med Offic, 2023, 51(9): 901-903, 907. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.05.
陈美娟, 李雪, 汤善宏. 多维度评估肝功能在肝衰竭患者预后中研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9): 901-903, 907. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.05.
- [4] ARTRU F, LOUVET A, RUIZ I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3 [J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 708-715. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.009.
- [5] KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatology, 2001, 33(2): 464-470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
- [6] MARTIN P, DIMARTINI A, FENG S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1144-1165. DOI: 10.1002/hep.26972.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation [J]. J Hepatol, 2016, 64(2): 433-485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [8] Hepatology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [9] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(10): 2076-2089. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007.
- [10] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of ascites and complications in cirrhosis [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(10): 1847-1863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.003.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1847-1863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.003.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [12] BOYER TD, SANYAL AJ, GARCIA-TSAO G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1 [J]. Liver Transpl, 2011, 17(11): 1328-1332. DOI: 10.1002/lt.22395.

收稿日期: 2023-07-19; 录用日期: 2023-09-18

本文编辑: 王亚南

引证本文: SUN S, LIU JQ, FENG S, et al. Successful trans-blood liver transplantation after artificial liver support therapy in a patient with hepatic coma: A case report [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 791-793.

孙爽, 刘金泉, 冯帅, 等. 肝昏迷患者经人工肝治疗后成功行跨血型肝移植1例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 791-793.