

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.039

血管内介入治疗在肝癌肝移植围术期的应用及现状

傅 展 综述, 杨 慷[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010)

关键词: 肝癌; 肝移植; 血管内介入治疗; 血管并发症**中图分类号:** R735.7**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2019)07-0989-04

肝癌是目前世界范围内的一个主要健康问题,由于肝癌与乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒的关联,肝移植已经成为治疗肝癌最有效的手段之一,因为人们认为这种方法可消除肿瘤并能治愈潜在的肝脏疾病^[1]。但由于供体肝脏供应有限,导致大部分患者在等待肝移植的过程中因为肿瘤的进展而失去了手术机会。而在长时间等待期间,肿瘤负荷增加也可能对肝移植后生存率产生不利影响。肝移植术后血管及胆道的并发症若得不到有效处理,也是肝移植失败的重要原因。因此,介入治疗在肝移植围术期应用也显得相当重要。本文就目前血管内介入治疗在肝癌肝移植围术期的应用及现状综述如下。

1 血管内介入治疗在肝移植术前的应用

对于符合米兰标准或杭州标准的肝癌患者,在等待肝移植手术期间,可行血管介入性栓塞化学药物治疗。通过选择性肝动脉栓塞化疗,可造成肿瘤病灶坏死或在一定程度上控制肿瘤发展,为肝移植手术争取时间,避免因等待肝源期间肿瘤进展而导致超出标准而无法行移植手术。GRAZIADEI 等^[2]报道了 48 例符合肝移植标准的患者在等待移植期间行肝脏肿瘤经动脉化疗栓塞,每 6~8 周重复一次,其中 41 例行肝移植,平均等待时间 178 d,还有 7 例仍在等待肝源,但没有因为肿瘤进展而超出标准而失去肝移植机会的患者。在选择性肝动脉栓塞化疗手术过程中,选择性肝动脉造影还可了解病灶生长特性及是否存在血管变异等,更准确地掌握肝脏肿瘤的生长情况。有研究表明,小部分最初不符合米兰标准的患者在经过选择性肝动脉栓塞化疗后病灶缩小而得以重新纳入米兰标准,获得肝移植手术的机会^[3-4]。而近些年来载药微球的使用也使选择性肝动脉栓塞化疗能更有效地促进肿瘤坏死,减少不良反应,提高肝癌肝移植术后无复发生存率。虽然组织检查显示,术前行肝动脉栓塞化疗明显增加了肝动脉壁损伤的风险,但有研究表明,在肝癌术前行肝动脉栓塞化疗是安全的,它并不会增加术后肝动脉并发症的风险^[5]。

2 血管内介入治疗在肝移植术后的应用

肝移植术后血管并发症往往会导致移植肝脏功能丧失、受体肝衰竭而影响存活率,不得不再次行肝移植,

甚至死亡,其主要包括肝动脉并发症、门静脉并发症、肝静脉并发症等。肝移植术后常采用彩超随访,若彩超不能确诊则应予以 CT 或 MRI 明确诊断,或者可通过血管内介入手段,行数字减影血管造影术(DSA)更进一步明确病情。而血管内介入治疗也是目前治疗所有肝移植术后血管并发症的常见措施。

2.1 肝动脉并发症 在肝移植手术并发症中,肝动脉并发症是最严重的并发症之一,因肝动脉并发症而出现移植后死亡的发生率相当高。肝移植术后发生的肝动脉并发症主要包括肝动脉狭窄(HAS)、肝动脉栓塞(HAT)和肝动脉假性动脉瘤(HAP)^[6],这些都是导致肝移植手术生存率低的重要因素。肝移植术后若发生肝功能异常或彩色多普勒超声发现肝动脉血流信号异常,必要时需行多层螺旋 CT 血管造影(MDCTA)或磁共振血管造影(MRA),以进一步明确肝脏血管病变。如果 MDCTA 或 MRA 显示肝动脉血管异常,则需尽快行 DSA,并进一步处理。

HAS 是肝移植术后比较少见的一种并发症,据统计发病率小于 11%,然而真实发病率并不确定,因为大多数患者在疾病过程中都无症状,也不容易被发现^[7-8]。HAS 常常见于供体动脉与受体动脉的吻合处,其病因可归因于技术失误、血管冗杂或扭结、钳夹损伤、吻合口缺血或急性排斥反应等。在未治疗的 HAS 患者中,有超过 50% 的患者可能发展为 HAT 而导致缺血性胆道并发症,最终引发肝衰竭及死亡^[9]。传统的治疗方式通常采取切除狭窄段进行再吻合、主动脉导管移植、间置静脉或动脉移植或静脉补片血管成形术。近些年来,血管介入治疗包括经皮腔内血管成形术(PTA)及支架置入术等,也逐渐成为肝移植术后 HAS 的主要治疗手段。VIDJAK 等^[10]对 8 例肝移植术后发生 HAS 的患者采取经皮血管介入治疗,术后 12 个月随访有 1 例不明原因死亡,1 例因移植肝脏功能丧失而再次行肝移植,其余 6 例均保持肝动脉通畅。

总体来讲,介入治疗能够用更小的代价达到外科手术的效果。尽管经过治疗后仍有可能再次出现 HAS,但有研究表明,重复介入干预是安全的,可有长期的血管通畅率。但是仍然值得一提的是,如果移植后

[△] 通信作者, E-mail: johnniu00@163.com。

1 周内发生 HAS, 开放翻修术是首选的干预方法, 而不是血管内介入治疗^[11]。

HAT 也是肝移植术后患者死亡的主要原因之一, 通常分为 2 类: 早期(发生在原位肝移植术后不到 1 个月)和晚期(发生在肝移植术后 1 个月或以上)。HAT 的发生率为 2.5%~15.0%^[12]。经过 MDCTA 或 MRA 检查若高度怀疑 HAT 发生, 则应尽早行肝动脉血管造影明确肝动脉通畅情况。血栓切除术或肝动脉再吻合移植是治疗 HAT 的传统方法, 但越来越多的人认识到, 对于早期 HAT, 较少侵袭性地干预是非常重要的, 所以血管内介入治疗应用得越来越频繁, 目前的方法主要包括动脉内溶栓、PTA 和支架置入术。动脉内溶栓是治疗 HAT 比较好的选择。肝动脉血管造影采用右股动脉入路及腹腔干选择性插管造影, 一旦 HAT 明确, 则应立即行肝动脉内经导管溶栓治疗, 一次性注入 6 万~24 万单位尿激酶进行溶栓治疗^[13]。ZHANG 等^[14]报道了 34 例肝移植术后 HAT 患者接受了尿激酶溶栓治疗, 其中 21 例在溶栓后置入了支架, 其中 31 例患者肝动脉得以再通, 而 3 例失败的原因是置入支架后支架内血栓形成。这也说明介入治疗对于早期 HAT 患者可取得比较满意的疗效。但需要注意的是, 若 HAT 发生在早期, 则介入溶栓治疗的出血风险相当高, 故选择溶栓治疗一定要谨慎。MEEK 等^[15]报道应用血管内机械溶栓装置干预早期 HAT 形成, 能够成功处理 HAT。目前因为病例较少, 仍需要在临床上得到更多验证。

肝移植术后 HAP 的发生比较少见, 发生率小于 2%, 好发于肝动脉吻合口处或是行 PTA 后的并发症。尽管彩超及 MRA 等检查可发现 HAP, 但选择性肝动脉造影仍然是诊断 HAP 最可靠的方法^[16]。HAP 被发现后若不予以相应治疗, 患者病死率极高, HAP 破裂出血时, 急诊行手术搭桥及再次肝移植手术效果也极差。尽管肝移植术后 HAP 发生率低, 但是由于 HAP 危险较大, 所以早期发现及相应的治疗对于挽救患者生命及保证肝移植术后生存质量相当重要。目前, 对于 HAP 的治疗主要分为传统手术及介入治疗两大类。传统手术由于腹腔内粘连、并发胆管损伤、血管重建及再吻合等情况可造成不必要的损伤, 增加了手术难度, 并且肝移植术后患者免疫力相对低下, 相应也增加了手术风险。相比之下, 介入治疗则更加快速、安全, 而且住院时间更短。大多数肝内假性动脉瘤可选择超选择性肝动脉栓塞治疗。由于肝外假性动脉瘤不适合进行选择性的栓塞, 故常采取肝动脉结扎或栓塞为主。肝外假性动脉瘤还可采用经皮血管内覆膜支架置入术进行治疗, 可避免因肝主动脉搏塞而引起的胆管坏死及肝脓肿等。但覆膜支架置入术治疗 HAP 时可能遇到困难, 因为目前可用的支架相对太硬, 无法完全顺利地通过肝移植术后长而扭曲复杂的肝动脉, 故目前治疗还是以肝动脉栓塞

为主^[17]。THORAT 等^[18]报道了 3 例肝移植术后 HAP 患者, 1 例行弹簧圈栓塞术, 1 例行血管内支架置入术, 1 例行弹簧圈栓塞术联合血管内支架置入术, 3 例 HAP 患者均获得成功治疗, 且术后长期随访未出现复发及肝动脉闭塞等情况。总体来说, 肝动脉栓塞及血管内支架置入术是可代替外科修补手术治疗 HAP 的方法, 且创伤相对更小。

2.2 门静脉并发症 肝移植术后门静脉并发症与肝动脉并发症比较相对较少, 但若得不到及时治疗, 也会导致患者移植后预后不良, 其主要包括门静脉狭窄(PVS)和门静脉血栓形成(PVT)。门静脉并发症主要表现为门静脉高压相关症状, 不太严重的情况下, 患者可无任何临床症状, 但严重情况下也可能危及患者生命, 如出现上消化道出血等。所以对于门静脉并发症的早期诊断和及时治疗能够确保移植肝脏的功能及受体的存活^[19]。

PVS 发生率低, 常好发于门静脉吻合口周围。若 PVS 未能早期发现或未得到及时处理, 可能造成 PVT, 最终可能导致门静脉闭塞等, 出现肝衰竭^[20]。球囊扩张术或血管内支架置入术是目前治疗 PVS 的常用方案, 其治疗成功率高, 对于再次肝移植来说相对简单、高效, 相对来说风险更小。目前常采用经皮经肝途径行球囊扩张术及血管内支架置入术, 同时也可通过经皮经脾途径进行。有研究报道了经皮经脾途径介入的可行性及相对安全性, 与经皮经肝途径相比, 还可尽量避免因穿刺肝脏所造成的移植肝脏的损伤, 比如肝内动脉假性动脉瘤或包膜下血肿等^[21], 但是经脾途径介入仍需更多的临床病例进一步验证。尽管球囊扩张术后仍有可能再次出现门静脉狭窄, 但有研究表明再次行球囊扩张术是安全可行的, 可保证门静脉通畅^[21]。有报道称在球囊扩张术失败后采用内支架治疗, 发现支架上方出现血栓, 且血栓难以溶解消除^[22]。因此, 究竟采取何种方式治疗 PVS 仍需要临床进一步验证。目前认为, 随着内支架材料的不断改进和支架置入术后适当抗凝治疗, 可减少继发性血栓形成的概率。术后需定期复查彩超随访门静脉通畅情况, 而对于置入支架患者需常规抗凝治疗。

PVT 在肝移植术后发病率小于 3%, 但因其可能直接造成移植肝脏功能丧失, 甚至导致死亡, 所以 PVT 的治疗显得不容忽视^[22]。PVT 发生后, 往往需要再次行肝移植手术, 但再次行肝移植手术的风险较大, 病死率较高, 此外, 由于供肝短缺, 这些危重患者通常无法及时且顺利地进行再次肝移植手术。随着技术的发展, 也有一些其他手段可治疗 PVT。经皮肝门静脉造影是 PVT 的确诊方式之一, 也能够精确测定门静脉内血栓的狭窄程度和扩张程度。而目前 PVT 的微创介入治疗方式主要包括经皮肝穿刺门静脉溶栓、球囊扩张术和支架置入术。ADANI 等^[23]报道了 2 例肝移植术后

PVT 患者通过经皮肝穿刺门静脉造影后应用机械碎栓联合药物溶栓,术后予以抗凝治疗,维持国际标准化比率在 2.0~2.5,术后门静脉血栓得以清除,且经过 4 年随访,门静脉仍然保持通畅。有学者提到使用低剂量重组组织纤溶酶原激活剂可有效治疗肝移植术后 PVT^[21]。

2.3 肝静脉并发症 肝静脉流出道阻塞(HVOO)是肝移植术后比较罕见的并发症,但其一旦发生,移植肝脏功能丧失概率大,相当凶险。HVOO 可能导致移植肝脏充血、门静脉高压,最终导致肝硬化,直接危及受体的存活。近些年来,血管内介入治疗因其风险相对较低、不用再次行肝移植手术等优点,已逐渐成为 HVOO 的首选治疗方案,其主要包括球囊血管成形术和支架置入术。血管内介入治疗成功率高,治疗后 HVOO 症状可完全消失。UMEHARA 等^[24]报道了 5 例肝移植术后出现 HVOO 的患者,其中 2 例分别经 1 次和 5 次球囊扩张成形术后 HVOO 缓解消失,另 3 例患者在接受球囊扩张成形术后出现 HVOO 复发,而选择行自膨式金属支架治疗,治疗后 HVOO 未再次复发。尽管球囊扩张成形术通常为 HVOO 的首选治疗方法,且多次行球囊扩张成形术的安全性也得到证实,但仍然建议多次行球囊扩张成形术后 HVOO 仍然复发的患者采用支架置入术治疗,因其具有良好的长期通畅性。PITCHAI-MUTHU 等^[25]对 10 例肝移植术后 HVOO 患者采取血管内介入治疗,其中 3 例仅行球囊扩张术,4 例仅行血管支架置入术,最后 3 例行球囊扩张术联合支架置入术,这 10 例患者在 74 个月的中位随访期中 HVOO 症状均缓解,5 年生存率为 80%,且 2 例死亡患者死亡原因是脑膜瘤和肝移植术后慢性排斥反应,均与 HVOO 无关。总体来讲,血管内介入手术治疗肝移植后 HVOO 是一种安全、有效的治疗方法,已逐渐成为 HVOO 的首选治疗方法。

3 小 结

肝移植手术作为肝癌及终末期肝病的重要治疗手段,在 50 多年的应用中逐渐趋于成熟。但由于等待时间长,常发生因患者等待期间病情进展而丧失了肝移植手术的机会,并且肝移植术后并发症凶险,严重影响了肝移植手术的应用。过去这些并发症常采用外科手术治疗,而随着介入放射学技术的发展,微创介入治疗取代了外科手术,成为肝移植术后并发症的首选治疗方案。肝移植术前行血管介入治疗能够控制病情,延缓肿瘤进展,为患者肝移植手术争取更多时间,提高了术后生存率,延长了生存期,且作为降期治疗也使一些不符合肝移植手术标准的患者重新得到肝移植手术的机会。血管溶栓、球囊扩张成形术、支架置入术的应用也避免了肝移植术后发生并发症后再次行外科手术或再次肝移植,为患者减轻了负担,保证了肝移植手术的效果。随着设备的更新及技术的发展,相信介入治疗在肝移植

手术中的应用会越来越安全,越来越重要。

参考文献

- [1] CLAVIEN P A, LESURTEL M, BOSSUYT P M, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 11-22.
- [2] GRAZIADEI I W, SANDMUELLER H, WALDENBERGER P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome[J]. *Liver Transplantation*, 2003, 9(6): 557-563.
- [3] CHAPMAN W C, DOYLE M, STUART J E, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 617-624.
- [4] DELUNA W, SZE D Y, AHMED A, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation[J]. *Am J Transplantat*, 2009, 9(5): 1158-1168.
- [5] LI H, LI B, WEI Y, et al. Preoperative transarterial chemoembolization does not increase hepatic artery complications after liver transplantation: a single center 12-year experience[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(4): 451-457.
- [6] SONG S, KWON C H, JOH J W, et al. Single center experience of consecutive 522 cases of hepatic artery anastomosis in living donor liver transplantation [J]. *Liver Transplantation*, 2012, 18(1): 156-157.
- [7] GOLDSMITH L E, WIEBKE K, SEAL J, et al. Complications after endovascular treatment of hepatic artery stenosis after liver transplantation[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(5): 1488-1490.
- [8] PULITANO C, SANDROUSSI C, YUEN L, et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation: is endovascular treatment always necessary[J]. *Liver Transplantation*, 2013, 19(1): 104-109.
- [9] RAJAKANNU M, AWAD S, CIACIO O, et al. Intent-to-treat analysis of percutaneous endovascular treatment of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation[J]. *Liver Transplantation*, 2016, 22(7): 923-933.
- [10] VIDJAK V, NOVAIC K, MATIJEVIC F, et al. Percutaneous endovascular treatment for hepatic artery stenosis after liver transplantation: the role of percutaneous endovascular treatment[J]. *Pol J Radiol*, 2015, 80(6): 309-316.
- [11] LE L, TERRAL W, ZEA N, et al. Primary stent placement for hepatic artery stenosis after liver transplantation [J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(3): 704-709.
- [12] FRONGILLO F, LIROSI M C, NURE E, et al. Diagnosis and management of hepatic artery complications after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(7): 2150-2155.
- [13] MURAT Y, MIZUNO S, KATO H, et al. Technical feasi-

bility and clinical outcomes of interventional endovascular treatment for hepatic artery thrombosis after living-donor liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48(4): 1142-1148.

[14] ZHANG H, QIAN S, LIU R, et al. Prevention and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 28(1): 21-25.

[15] MEEK J C, MCDUGAL J S, BORJA-CACHO D, et al. Use of a mechanical thrombectomy device to treat early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplant[J]. Radiol Case Rep, 2018, 13(2): 522-526.

[16] VAEI T, TEIN A, TIGANIK V, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation in Estonia[J]. Transplant Proc, 2013, 45(3): 1201-1203.

[17] NG S, TAN K A, ANIL G. The role of interventional radiology in complications associated with liver transplantation[J]. Clin Radiol, 2015, 70(12): 1323-1335.

[18] THORAT A, LEE C F, WU T H, et al. Endovascular treatment for pseudoaneurysms arising from the hepatic artery after liver transplantation[J]. Asian J Surgery, 2017, 40(3): 227-231.

[19] WANG J, YANG W, HUANG Q, et al. Interventional treatment for portal venous occlusion after liver transplantation Long-Term Follow-Up results[J]. Medicine, 2015, 94(4): 356-359.

[20] 范林, 张秋艳, 熊艳, 等. 肝移植术后血管并发症介入治疗的进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 63-67.

[21] OHM J Y, KO G Y, SUNG K B, et al. Safety and efficacy of transhepatic and transsplenic access for endovascular management of portal vein complications after liver transplantation[J]. Liver Transplantation, 2017, 23(9): 1133-1142.

[22] BLASI A, BELTRAN J, MOLINA V, et al. Early portal vein thrombosis after liver transplantation; the role of the intraoperative portal flow after graft reperfusion[J]. J Universal Surgery, 2016, 4(1): 44-49.

[23] ADANI G L, BACCARANI U, RISALITI A, et al. Percutaneous transhepatic portography for the treatment of early portal vein thrombosis after surgery[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30(6): 1222-1226.

[24] UMEHARA M, NARUMI S, SUGAI M, et al. Hepatic venous outflow obstruction in living donor liver transplantation; balloon angioplasty or stent placement[J]. Transplant Proc, 2012, 44(3): 769-771.

[25] PITCHAIMUTHU M, ROLL G R, ZIA Z A, et al. Long-term follow-up after endovascular treatment of hepatic venous outflow obstruction following liver transplantation[J]. Transplant International, 2016, 29(10): 1106-1116.

(收稿日期: 2018-10-28 修回日期: 2019-01-10)

(上接第 984 页)

整个医院标本的采集运送, 有效控制标本采集运送的风险。(4) 建立完善的实验室质量管理体系和检验人员与临床的沟通机制, 特别是某些特殊标本的取材应充分与临床医护人员沟通, 以保证检验标本的质量^[9]。

目前, 实验室风险管理的理念日趋成熟, 对整个检验全过程的规范化管理越来越细化, 特别是检验前过程的风险控制越发显得重要^[10-11]。使用国家卫生和计划生育委员会发布的临床实验室质量指标(WS/T 496-2017)能够帮助实验室对整个检验全过程的风险进行量化评估和监控。检验科通过制定标本类型和标本容器错误率等标本质量指标, 定期监测持续改进, 可有效减少检验前差错风险, 保证检验标本合格率, 提升实验室检测质量^[12], 为临床提供准确的检测结果, 从而更好地服务于广大患者。

参考文献

[1] 刘广勤, 金春明, 文景爱, 等. 医院检验科质量控制难点与对策[J]. 中国医院管理杂志, 2010, 30(6): 62.

[2] 刘小娟, 曾蓉, 江咏梅. 临床实验室分析前过程的质量保证措施[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(10): 873-875.

[3] PLEBANI M, SCIACOVELLI L, AITA A, et al. Harmonization of pre-analytical quality indicators[J]. Biochem

Med, 2014, 24(1): 105-113.

[4] 程维梅, 冯阳春, 黄艳春. 某三甲肿瘤医院检验专业 6 项质控指标现状分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13): 1815-1817.

[5] 徐建华, 徐保华. 尿液标本检验前质量控制分析[J]. 新疆医学, 2014, 44(2): 78-80.

[6] 朱有森, 阿曼古丽, 桑国耀, 等. 241 938 份标本的不合格情况分析与分析前质量控制[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2): 157-158.

[7] 徐华. 尿液常规检验前质量控制探析[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(12): 1076.

[8] 王蓓丽, 孙林, 周佳烨, 等. 2007 至 2010 年检验不合格标本分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 305-308.

[9] GROOTHUIS S, GOLDSCHMIDT H M, DRUPSTEEN E J, et al. Turn-around time for chemical and endocrinology analyzers studied using simulation[J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(2): 174-181.

[10] 刘小娟, 江咏梅. 临床检验标本的相关质量指标的建立和监测及改进[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(1): 10-12.

[11] 钱净, 施茜, 胡大春. 实验室信息系统在检验科全面质量管理中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12): 1480-1481.

[12] 张波. 重视检验前质量控制, 进一步提高检验质量[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(2): 185-186.

(收稿日期: 2018-10-18 修回日期: 2018-12-30)