

· 论 著 ·

# 肝移植术后弥漫性脑病的特点及危险因素分析

阳文新<sup>1</sup>, 何咸兵<sup>2</sup>, 王跃华<sup>3</sup>, 周 斌<sup>2</sup>, 于乐成<sup>3</sup>, 何长伦<sup>3</sup>, 申 红<sup>1</sup>, 王 轩<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨肝移植术后弥漫性脑病(diffuse encephalopathy, DEP)的临床特征、影响因素、防治措施及预后。**方法** 回顾性分析 187 例原位肝移植的临床资料,以术后发生 DEP 者为 I 组,无 DEP 者为 II 组,比较两组各项临床参数。**结果** 肝移植术后 DEP 发生率 13.37%。术前 I 组和 II 组慢加急性肝衰竭占 48.0% 和 18.5% ( $P < 0.01$ );肝功能 Child C 级占 88.0% 和 65.4% ( $P < 0.05$ );终末期肝病模型评分为  $(22.83 \pm 10.54)$  和  $(13.24 \pm 11.36)$  ( $P < 0.05$ );总胆红素为  $(348.6 \pm 244.8) \mu\text{mol/L}$  和  $(174.3 \pm 134.2) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.01$ );血氨为  $(67.9 \pm 24.7) \mu\text{mol/L}$  和  $(39.7 \pm 14.8) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.05$ )。术中 I 组和 II 组出血量分别为  $(4108 \pm 1513) \text{ml}$  和  $(3112 \pm 1260) \text{ml}$  ( $P < 0.05$ );平均动脉压  $< 70 \text{mmHg}$  例数占 92.0% 和 64.8% ( $P < 0.05$ );低血压持续时间为  $(12.4 \pm 6.4) \text{min}$  和  $(7.5 \pm 4.6) \text{min}$  ( $P < 0.05$ );术后 I 组和 II 组病死率为 16.0% 和 4.94% ( $P < 0.05$ )。**结论** 肝移植术后 DEP 与原发病种类及严重程度、术中出血量及低血压持续时间、术后免疫抑制剂血药浓度等显著相关。

**[关键词]** 肝移植;弥漫性脑病;危险因素;预后

**[中图分类号]** R657.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)05-0396-03

## Features of diffuse encephalopathy after liver transplantation and its risk factors

YANG Wen-xin<sup>1</sup>, HE Xian-bing<sup>2</sup>, WANG Yue-hua<sup>3</sup>, ZHOU Bin<sup>2</sup>, Yu Yue-cheng<sup>3</sup>, HE Chang-lun<sup>3</sup>, SHEN Hong<sup>1</sup>, WANG Xuan<sup>3</sup>. 1. ICU, 2. Department of Anesthesiology, 3. Center of Liver Diseases of PLA, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical features, influencing factors, prevention measures and prognosis of diffuse encephalopathy (DEP) in patients with orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods** 187 patients with OLT were divided into group I with DEP and group II without DEP, and their clinical parameters were retrospectively analyzed. **Results** Patients of group I accounted for 13.37% of the whole. Before OLT, the percentage of patients in group I and II diagnosed as acute on chronic liver failure were 48.0% and 18.5% respectively ( $P < 0.01$ ). Patients of Child C accounted for 88.0% and 65.4% respectively ( $P < 0.05$ ). Model for end-stage liver disease score was  $(22.83 \pm 10.54)$  and  $(13.24 \pm 11.36)$  ( $P < 0.05$ ). Total serum bilirubin was  $(348.6 \pm 244.8) \mu\text{mol/L}$  and  $(174.3 \pm 134.2) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.01$ ). Serum ammonia was  $(67.9 \pm 24.7) \mu\text{mol/L}$  and  $(39.7 \pm 14.8) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.05$ ). During the OLT operation of group I and II, the volume of blood loss was  $(4108 \pm 1513) \text{ml}$  and  $(3112 \pm 1260) \text{ml}$  ( $P < 0.05$ ). Patients with the MAP less than 70 mmHg were 92.0% and 64.8% ( $P < 0.05$ ), and the duration of hypotension persisted for  $(12.4 \pm 6.4) \text{min}$  and  $(7.5 \pm 4.6) \text{min}$  respectively ( $P < 0.05$ ). After the OLT operation of group I and II, the mortality was 16.0% and 4.94% respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liver transplantation postoperative DEP associated with primary disease type and severity, amount of intraoperative bleeding and hypotensive duration, the blood concentration of immunosuppressor, significant correlation.

**[Key words]** liver transplantation; diffuse encephalopathy; risk factors; prognosis

肝移植是终末期肝病最有效的治疗方法,但术后可发生多种并发症,其中弥漫性脑病(diffuse encephalopathy, DEP)是较常见的并发症之一。笔者结合临床资料,初步探讨我院近 9 年来肝移植术后

DEP 患者的临床特征、影响因素、防治措施及预后。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2003 年 4 月至 2011 年 12 月,在我院接受肝移植术的 187 例,排除二次肝移植、术后 24 h 内死亡及其他神经系统并发症者。男 145 例,女 42 例。中位年龄 46 (15 ~ 69) 岁。肝硬化失代偿期或慢性肝衰竭 61 例(乙肝肝硬化 49 例,原发性胆汁性肝硬化 5 例,自身免疫性肝硬化 3 例,肝豆状核变性

**基金项目:** 南京军区“十一五”重点项目资助(09Z011)

**作者简介:** 阳文新(1964-),男,湖南常德人,本科,副主任医师,从事急救和重症医学专业

**作者单位:** 210002 江苏南京,解放军 81 医院,1. ICU, 2. 麻醉科, 3. 全军肝病中心

**通讯作者:** 何咸兵, E-mail: hxb81@163.com

2 例,酒精性肝硬化 1 例,血吸虫肝硬化 1 例),有肝硬化基础的慢加急性肝衰竭 42 例,急性肝衰竭 1 例,原发性肝癌 83 例(69 例有肝硬化基础)。分别符合 2000 年《病毒性肝炎防治指南》等<sup>[14]</sup>制定的诊断标准。177 例实施背驮式腔静脉成形改良肝移植术,6 例实施经典原位肝移植术,4 例实施活体肝移植术。术中均给予持续小剂量多巴胺 3~5 μg/(kg·min)支持循环;大量失血、大血管阻断及开放时,若平均动脉压(MAP)<70 mmHg,则扩容及适当予静注去氧肾上腺素以维持血流动力学稳定。术后常规给予他克莫司(FK-506)或西罗莫司、吗替麦考酚酯(骁悉)及甲泼尼龙三联免疫抑制治疗。移植前后常规监测凝血功能、血小板、肝肾功能、电解质、血氨及 FK-506 血药浓度等。

1.2 方法

1.2.1 分组 以肝移植术后发生 DEP 者为观察组(I 组,25 例);余为对照组(II 组,162 例)。

1.2.2 DEP 的诊断 ①术前无相关脑病的症状和体征,或虽有肝性脑病,但在术后 48 h 内清醒,且此后未再出现 DEP 表现;②肝移植术麻醉期已清醒,但继后出现 DEP 症状和体征;③临床表现、头颅 CT 或 MRI、脑电图检查排除脑桥中央髓鞘溶解症、脑血管意外、癫痫、中枢神经系统感染及锥体外系病变等。

1.2.3 相关因素比较 对两组按一般情况、术前基础疾病种类及严重度[Child 分级和 MELD(终末期肝病模型)评分]、术中状态(无肝期时间、出血量及血压)、术后状态(ICU 住院天数、病死率)等比较。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 14.0 统计软件,组间均数的比较采用 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEP 的发生率 187 例肝移植中有 25 例发生 DEP,发生率为 13.37%(25/187)。

2.2 起病时间和病程 25 例 DEP 的中位起病时间为术后第 3(1~14)天,术后 7 d 内发病者占 88%(22/25),中位病程为 3(1~18)d。

2.3 DEP 的表现和转归 25 例 DEP 临床表现为头痛、失眠、抑郁、少语、兴奋、躁狂、谵妄、幻视及幻听,重者可昏迷,神经系统检查无阳性体征,经头颅 CT 或 MRI、脑电图检查均排除神经系统病变。其中 9 例 FK-506 血浓度升高,术后 1 周内达 16~24.8 ng/ml,8 例在换用西罗莫司、1 例在 FK-506 减量后病情迅速缓解;5 例经临床生化及肝组织病理检查诊断为急性排斥反应,经大剂量甲泼尼龙(500 mg 静

脉滴注,连用 3d)冲击治疗后迅速好转;2 例血氨明显升高,分别为 105 μmol/L 和 118 μmol/L,3~5 d 后肝功能逐渐恢复,血氨逐渐降至正常,DEP 症状随之缓解;另 9 例考虑与代谢紊乱有关。25 例 DEP 死亡 4 例,病死率 16.0%(4/25),其中 3 例死于多器官功能衰竭,1 例死于严重腹腔感染;余 21 例经镇静、抗抑郁、保护脑组织、纠正水电解质紊乱、减少 FK-506 用量或换用西罗莫司、心理疏导等综合治疗后痊愈。

2.4 两组患者临床相关因素的比较

2.4.1 疾病构成比 I 组慢加急性肝衰竭病例为 48.0%(12/25),而 II 组仅占 18.5%(30/162),两组比较有显著性差异(*P*<0.01,表 1)。

表 1 两组患者术前肝病种类比较[例(%)]

术前诊断	I 组( <i>n</i> =25)	II 组( <i>n</i> =162)
慢加急性肝衰竭	12(48.0)*	30(18.5)
急性肝衰竭	0(0.0)	1(0.6)
慢性肝衰竭	6(24.0)	55(34.0)
原发性肝癌	7(28.0)	76(46.9)

注:与 II 组比较,\**P*<0.01

2.4.2 肝功能 Child 分级比较 Child C 级病例在 I 组中占 88.0%(22/25),II 组为 65.4%(106/162),两组比较有显著性差异(*P*<0.05,表 2)。

表 2 两组患者肝功能 Child 分级比较[例(%)]

Child 分级	I 组( <i>n</i> =25)	II 组( <i>n</i> =162)
A 级	1(4.0)	37(22.8)
B 级	2(8.0)	19(11.7)
C 级	22(88.0)*	106(65.4)

注:与 II 组比较,\**P*<0.05

2.4.3 终末期肝病模型评分比较 I 组和 II 组术前 MELD 评分分别为(22.83±10.54)和(13.24±11.36),差异有统计学意义(*P*<0.05)。I 组中死亡和存活患者术前 MELD 评分分别为(33.96±15.23)和(20.36±10.18),差异有统计学意义(*P*<0.05);II 组中评分为(25.42±10.56)和(11.68±7.59),差异有统计学意义(*P*<0.01)。

2.4.4 单项生化指标比较 I 组术前 24 h 内总胆红素为(348.6±244.8) μmol/L,II 组为(174.3±134.2) μmol/L,差异有统计学意义(*P*<0.01)。I 组术前血氨为(67.9±24.7) μmol/L,II 组为(39.7±14.8) μmol/L,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组术前 ALT、血清肌酐、电解质(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Mg<sup>2+</sup>、P<sup>3-</sup>)、血小板计数及凝血功能指标比较均无

显著差异( $P>0.05$ )。

**2.4.5 术中状态比较** 对两组供肝热缺血、冷缺血、无肝期、手术持续时间等要素进行比较,两组间无显著性差异( $P>0.05$ )。但 I 组术中出血量、低血压例数、低血压持续时间、升压药用量显著高于 II 组( $P<0.05$ ,表 3)。

表 3 两组患者术中相关要素的比较

项目	I 组( $n=25$ )	II 组( $n=162$ )
术中出血量(ml)	4108±1513*	3112±1260
MAP<70 mmHg 例数(%)	23(92)*	105(64.8)
MAP<70 mmHg 时间(min)	12.4±6.4*	7.5±4.6
去氧肾上腺素量(μg)	350±144*	210±89

注:与 II 组比较,\* $P<0.05$

**2.4.6 术后状态比较** ICU 住院天数 I 组( $4.7\pm2.5$ )d, II 组( $4.3\pm2.2$ )d,两组间无显著性差异( $P>0.05$ ); I 组病死率为 16.0% (4/25), II 组为 4.9% (8/162),有显著性差异( $P<0.05$ )。

3 讨 论

**3.1 DEP 发生率和临床表现** 近年来文献报道肝移植术后 DEP 发生率为 3.2%~36.7%<sup>[5-7]</sup>,本研究发生率为 13.4% (25/187),与文献报道相符。DEP 临床表现各异,轻者表现为头痛、失眠,或者出现精神症状,如认知改变、兴奋、恐惧、焦虑、躁狂、谵妄、幻视、幻听、抑郁及少语,重者可昏迷。本组 25 例中 13 例出现焦虑、躁动,6 例抑郁、少语,6 例仅表现为头痛、失眠。所有患者均无神经系统阳性体征,头颅 CT 或 MRI、脑电图检查均未发现脑部器质性病变。

**3.2 DEP 危险因素** 一般认为 DEP 的发生是多因素的。①术前基础疾病种类及严重程度:术前长期肝功能不良患者,大多数存在着严重代谢与内分泌紊乱,尤其是合并急性肝损害者,体内有害物质如血氨、硫醇等大量蓄积会对神经系统造成一定的损害,容易诱发 DEP 的发生。Kanwal 等<sup>[8]</sup>认为,酒精性肝病、代谢性肝病、术前需机械通气、MELD 评分>15 以及急诊肝移植是肝移植术后 DEP 的独立危险因素。本研究 I 组慢加急性肝衰竭、Child C 级各占 48% 和 88%,显著多于 II 组 18.5% 和 65.4%, I 组 MELD 评分、术前 24 h 内总胆红素和血氨亦显著高于 II 组。②术中血流动力学异常:术中失血过多、血流动力学不稳、低血压持续时间长可导致脑缺血缺氧、水电解质及酸碱失衡、毒性代谢产物蓄积而引发代谢性脑病。本研究 I 组术中出血量、去氧肾上腺素用量、MAP<70 mmHg 例数显著多于 II 组, I 组

术中 MAP<70 mmHg 持续时间显著长于 II 组,提示术中血流动力学相对不稳定是术后脑病的重要原因。③免疫抑制剂应用:FK-506 通过与亲免蛋白结合发挥免疫抑制作用,但同时可削弱亲免蛋白对神经元的保护而产生神经毒性<sup>[9]</sup>。亦有报道认为免疫抑制剂的神经毒性与血药浓度有关<sup>[10]</sup>。本组 9 例 FK-506 于术后 1 周内达 16~24.8 ng/ml,其中 8 例在换用西罗莫司、1 例在 FK-506 减量后病情迅速缓解,故认为其 DEP 的发生与血 FK-506 浓度过高有关。④急性排斥反应:术后急性排斥反应可导致严重的肝功能失常、氨基酸代谢失衡,引起 DEP。本组 5 例经临床生化及肝组织病理检查诊断为急性排斥反应,经大剂量甲泼尼龙冲击治疗后 DEP 迅速缓解。

**3.3 预防、治疗和预后** 术前积极改善患者肝功能、纠正代谢紊乱、降低血氨,提高手术技巧、减少术中出血、维持血流动力学稳定是预防肝移植术后 DEP 的重要手段。术后应维持水电解质平衡,有效控制感染,合理使用免疫抑制剂,加强心理疏导,适当镇静、抗抑郁等。与免疫抑制剂相关的 DEP,应减少或暂停相应药物,必要时换用其他免疫抑制剂。Forgacs 等<sup>[11]</sup>报道,西罗莫司替代 FK-506 可取得满意疗效。绝大多数 DEP 是可逆的,预后一般良好。

【参考文献】

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

[2] 中华医学会肝病学会,感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2005,8(6):881-891.

[3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2009,14(3):259-269.

[4] 中华医学会感染病学分会,肝病学会. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(9):643-646.

[5] 金海龙,石炳毅,杜国盛,等. 肝移植术后神经系统并发症的临床分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2009,15(2):93-95.

[6] 阳文新,钟正江,申 红,等. 肝移植术后早期并发症的诊治(附 44 例报告)[J]. 东南国防医药,2005,7(3):169-171.

[7] 蔡 珺,孙海云,沈 宁,等. 肝移植术后脑病患者围手术期脑氧代谢的特点[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(7):396-400.

[8] Kanwal F,Chen D,Ting L,et al. A model to predict the development of mental status changes of unclear cause after liver transplantation[J]. Liver Transpl,2003,9(12):1312-1319.

[9] Dawson TM. Immunosuppressants,immunophilins and the nervous system[J]. Ann Neurol,1996,40(4):559-560.

[10] 许 晔,齐海智,贺志军,等. 肝移植术后早期精神并发症病因分析[J]. 医学临床研究,2008,25(10):1757-1758.

[11] Forgacs B,Merhav HJ,Lappin J,et al. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation[J]. Transplant Proc,2005,37(4):1912-1914.

(收稿日期:2012-04-09;修回日期:2012-05-10)  
(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)