

经皮穿肝介入治疗肝移植(LT)术后门静脉并发症(PVC)——附长期随访报告

张 华^{1,2} 王建华^{1,2Δ} 刘 嵘¹ 钱 晟¹ 王 飞³

(¹ 复旦大学附属中山医院介入治疗科 上海 200032; ² 上海市影像医学研究所 上海 200032;

³ 新乡市中心医院介入科 新乡 453000)

【摘要】 目的 评估经皮穿肝介入治疗肝移植(liver transplantation, LT)术后门静脉并发症(portal vein complications, PVC)的近期与远期疗效,总结相关处理经验。**方法** 对复旦大学附属中山医院 2003 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 26 例 LT 术后 PVC 患者的介入处理方式和长期随访资料进行回顾性分析。**结果** 26 例 PVC 中,门静脉主干狭窄 21 例,术前跨狭窄压力梯度为 2~24 cmH₂O [(9.8 ± 7.3) cmH₂O],术后压力梯度为 0~3 cmH₂O [(1.2 ± 0.9) cmH₂O]。26 例 PVC 患者均采用经皮穿肝支架植入联合球囊扩张,其中 5 例门静脉血栓形成患者另联合采用经皮穿肝局部置管溶栓术。技术成功率及临床成功率 100% (26/26),无介入操作相关并发症。门静脉 1、3、5、10 年通畅率分别为 96%、92%、88%、84%。门静脉患者 1、3、5、10 年生存率分别为 96%、84%、84%、40%,患者的中位生存期为 110 个月。**结论** 经皮穿肝介入治疗 LT 术后 PVC 操作简便、疗效确切,可获得良好的近期及远期疗效,可作为 LT 术后 PVC 特别是门静脉狭窄患者的首选治疗方案。

【关键词】 肝移植(LT); 门静脉并发症(PVC); 介入治疗; 经皮穿肝途径

【中图分类号】 R657.3 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.06.007

Percutaneous transhepatic interventional therapy for portal vein complications (PVC) after liver transplantation (LT): long-term follow-up results

ZHANG Hua^{1,2}, WANG Jian-hua^{1,2Δ}, LIU Rong¹, QIAN Sheng¹, WANG Fei³

(¹ Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

² Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China; ³ Department of Interventional Radiology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term and long-term efficacy and to summarize the relevant management experience of percutaneous transhepatic interventional for portal vein complications (PVC) after liver transplantation (LT). **Methods** We retrospectively analyzed the interventional treatment and long-term follow-up data of 26 patients with PVC in Zhongshan Hospital, Fudan University from Jan. 2003 to Dec. 2015. **Results** Among 26 patients, twenty-one were observed portal vein stenosis. The pressure gradient across the stenosis before procedure was 2 - 24 cmH₂O [(9.8 ± 7.3) cmH₂O]. Postoperative pressure gradient was 0 - 3 cmH₂O [(1.2 ± 0.9) cmH₂O]. The 26 patients with PVC were performed with stent implantation and balloon dilatation in percutaneous transhepatic. Five patients with portal vein thrombosis were performed with urokinase thrombolytic therapy and stents implantation in percutaneous transhepatic. Technical and clinical success

ΔCorresponding author E-mail: wang.jianhua@zs-hospital.sh.cn

rates were 26/26. No complication associated with interventional procedures was observed. The patency rates of portal vein in 1,3,5,10 years were 96%,92%,88% and 84%, respectively. The rate of overall survival in 1,3,5,10 years were 96%,84%,84% and 40%, respectively. The median obstructive free time was 110 months. **Conclusions** The interventional percutaneous transhepatic approach for the treatment of PVC after LT is simple and effective. Good short-term and long-term results can be obtained. It can be used as the first treatment for PVC, especially for the patients with portal vein stenosis after LT.

【Key words】 liver transplantation (LT); portal vein complications (PVC); interventional therapy; percutaneous transhepatic approach

肝移植(liver transplantation,LT)术后门静脉并发症(portal vein complication,PVC)在临床上并不多见,相关文献报道其总体发病率小于3%^[1-2],主要包括门静脉狭窄(portal vein stenosis,PVS)和门静脉血栓(portal vein thrombosis,PVT)形成。如不及时处理将严重危害移植功能。相较于LT术后PVC的传统治疗方式,介入处理具有创伤小、恢复快、更高效、便捷等优点。截至到目前,采用介入方式处理LT术后PVC已成为主流^[3-4],但具体处理方式尚无最终定论,且缺乏长期随访结果。本文回顾性分析复旦大学附属中山医院2003年1月至2015年12月收治的26例PVC患者的介入处理方式及长期随访资料,以总结相关处理经验,评估其近期及远期疗效。

资 料 和 方 法

临床资料 选取2003年1月至2015年12月我院肝外科/肝移植中心接受介入治疗并最终经门静脉造影证实的26例LT术后PVC患者(21例PVS,5例PVT)。其中男性22例,女性2例,年龄10~71岁,平均 (44.9 ± 16.1) 岁。22例行同种异体原位LT,4例行亲体活体LT。原发疾病中肝恶性肿瘤10例,乙肝肝硬化失代偿期12例,肝豆状核变形2例,药物性肝炎1例,先天性胆道闭锁1例。23例患者出现门静脉高压表现,其中腹胀15例、腹水18例、胸水10例、脾大15例、食管胃底静脉曲张7例、消化道出血4例、脾肾分流1例。26例PVC发生于肝移植术后1~4 679天,平均 $(754.9 \pm 1 292.3)$ 天。

排除标准 患者出现如下情况将不适宜进行经皮穿肝介入手术:(1)活化部分凝血酶原激酶时

间(activated partial thromboplastin time,APTT)>3倍正常值;(2)凝血酶原时间(prothrombin time,PT)>2.5倍正常值;(3)国际标准凝血酶原比值(international standard prothrombin ratio,INR)>3;(4)纤维蛋白原(fibrinogen,Fg)<100 mg/dL;(5)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$;(4)总胆红素/结合胆红素>3倍正常值。

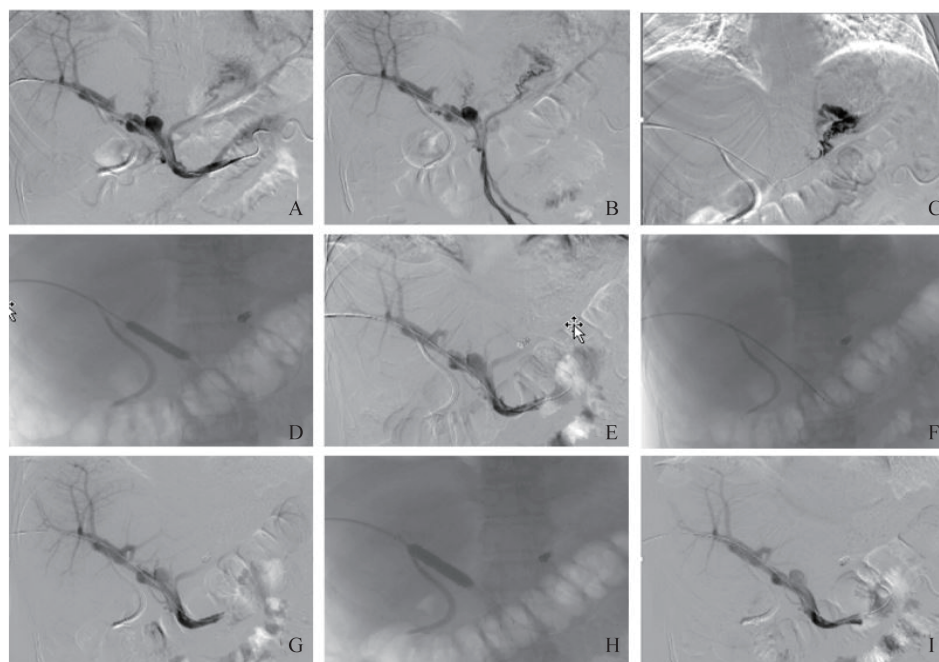
经皮穿肝门静脉造影 彩超引导下穿刺肝内门静脉分支,0.018'微导丝仔细探查,在导丝探查进入门静脉主干后交换5F鞘,0.035'导丝在导管配合下探查进入肠系膜上静脉、脾静脉,交换入猪尾巴导管分别行脾静脉、肠系膜上静脉造影,了解门静脉狭窄/血栓范围(图1A、1B)。

血管成形术 对于PVS,引入测压导管测量狭窄两侧的压力差,对大量分流门静脉血液的或具有较高出血风险的侧枝循环行联合弹簧圈栓塞(图1C)。引入球囊导管扩张门静脉狭窄段,随后植入支架复造影了解支架扩张情况及门静脉血流通畅情况,如果此时支架扩张不满意,可交换球囊导管于支架内再次扩张狭窄段,直至门静脉狭窄消失,血流完全通畅后,再次测量压力差(图1D-I)。

局部置管溶栓 对于PVT,导丝导管配合下小心贯穿闭塞段,造影了解门静脉分支显影情况,4 000 U肝素静脉推注或经导管灌注全身肝素化,引入溶栓导管将溶栓导管侧孔放至于血栓内,尿激酶 $(10 \sim 25) \times 10^4$ U 15 min团注完毕。重复造影,若溶栓效果不佳,尿激酶 $(25 \sim 75) \times 10^4$ U 30 min再次团注。根据造影情况可酌情追加 $(5 \sim 10) \times 10^4$ U尿激酶。此时若血栓不溶解,门静脉部分血流无法恢复,则直接植入支架开通门静脉血供,溶栓导管置于支架内,固定溶栓导管后将患者送回病房,尿激酶

$(3\sim 5)\times 10^4$ U/h 经导管持续泵入,低分子肝素钠 4 100 U、12 h 皮下注射 1 次,每 8~24 h 重复造影 1 次并适当调整导管位置。治疗期间密切随访患者凝血功能状态,严密观察症状体征,适时调整药物剂

量。当门静脉恢复血液灌流,或出现与溶栓治疗相关的活动性出血,或尿激酶累积剂量达到 500×10^4 U 时终止溶栓治疗,封闭穿刺道,继续给予低分子肝素抗凝治疗。



A: A patients had portal vein stenosis with collateral formations; B: The pig-tail catheter was placed in superior mesenteric to find narrow segment of portal vein; C: Collateral formations were embolized with coils; D: Balloon dilatation was performed; E: The degree of portal vein stenosis was improved greatly; F: Stent was implanted; G: The angiography was repeated, the stenosis did not disappear completely; H: Dilatation within the stent was performed; I: Portal vein stenosis disappeared and stent blood flow was unobstructed.

图 1 经皮穿肝介入治疗肝移植术后门静脉狭窄

Fig 1 Percutaneous transhepatic interventional therapy for portal vein stenosis

随访方法 随访起点为患者安全康复出院,随访期间,彩色多普勒超声、肝肾功能、血常规、凝血功能术后 1 次/月。如果患者出现可疑的再狭窄或阻塞则进一步行 CT/MRI 增强扫描明确诊断。如果随访期间无可疑的再狭窄或阻塞,CT 或者 MRI 1~2 次/年。随访时间终点为 2016 年 12 月 30 日或者患者死亡。

统计学方法 采用 SPSS 16 软件处理数据,连续性变量采用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计学描述。门静脉通畅率、患者无阻塞中位生存期采用 Kaplan-Meier 法计算。采用 Pearson 法评估术前压差与门静脉狭窄程度、术后压差与门静脉通畅时间之间的相关性。

结 果

26 例 PCV 中 PVS 21 例,狭窄程度均大于自身

门静脉直径的 50%,其中 2 例狭窄程度达 90%。术前跨狭窄压力梯度为 2~24 cmH₂O,平均 (9.8 ± 7.3) cmH₂O。术后压力梯度为 0~3 cmH₂O,平均 (1.2 ± 0.9) cmH₂O。Pearson 法评估术前压差与门静脉狭窄程度($r=0.49, P=0.35$),两者不存在相关性。Pearson 法评估术后压差与门静脉长期通畅时间($r=0.10, P=0.70$),两者不存在相关性。球囊扩张联合支架植入在 26 例患者中执行,共植入支架 26 枚,直径 8~14 mm,长度 40~100 mm,5 例患者合并重度胃冠状静脉曲张,行胃冠状静脉栓塞术。PVT 5 例,尿激酶置管溶栓在 5 例患者中执行,溶栓时间分别为 5、24、24、72、96 h,尿激酶用量分别为 50×10^4 、 131×10^4 、 150×10^4 、 275×10^4 和 307×10^4 U。1 例患者在溶栓过程中行脾肾分流道栓塞。技术成功率 100%,无介入操作相关并发症及出血并发症。临床成功率为 100%。患者门静脉

阻塞表现出来的门静脉高压症状如腹水、胸水、消化道出血在2周之内基本消失。门静脉1、3、5、10年通畅率分别为96%、92%、88%、84%。门静脉患者1、3、5、10年生存率分别为96%、84%、84%、40%，患者的中位生存期为110个月(图2)。

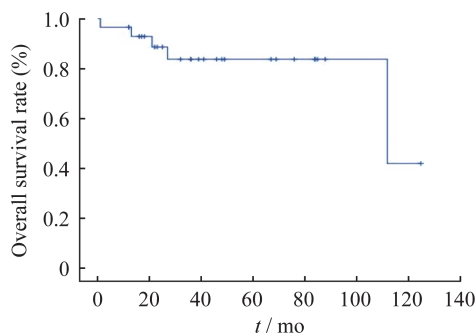


图2 Kaplan-Meier 描述患者术后总体生存期

Fig 2 Kaplan-Meier estimate the rate of overall survival time

讨 论

Raby 等^[5]于1991年首次将PTA应用于LT术后PVS患者,获得较好的疗效。虽然PTA治疗PVS成功率高、恢复快,现已在全球范围内广泛使用,但单纯行PTA术后出现血管再狭窄的几率高。Funaki 等^[6]研究表明单独使用PTA组术后6.3个月PV的再狭窄率高达50%,而联合支架植入组在术后随访的47个月间,无一例发生再狭窄。所以现在对于PVS均主张早期联合支架植入,可获得不错的长期通畅率。我们的研究得到了相同的结果,门静脉5年通畅率可达到96%。值得一提的是关于PVS干预的时机国内外尚无定论。Funaki 等^[7]认为狭窄两端的压差 >5 mmHg则可诊断为有功能意义的狭窄,可进行干预。但根据我们的研究结果提示:门静脉实际狭窄程度与门静脉高压临床表现严重程度无相关性,术前压差与门静脉狭窄程度不存在相关性,且术后压差并不影响门静脉长期通畅率。目前,影响狭窄两端压力差的因素尚不能完全确定,但可以肯定的是侧枝循环的形成对压差具有直接影响^[8]。基于以上结果,我们认为介入干预PVS的时机无须完全参考压差,只要PVS患者具有门静脉高压的临床表现均可进行介入干预。

PVT相较PVS处理更加棘手,如何安全、有效开通门静脉血流成为当务之急。相较于传统的经静

脉进行全身溶栓的方式,我们采取局部置管溶栓,使得血栓与溶栓物质接触面积更大,局部溶栓药物浓度更高,从而减少尿激酶用量,缩短溶栓时间,提高溶栓安全性。值得一提的是,溶栓前利用导管、导丝贯穿闭塞段是十分必要的,可以使溶栓物质更好地到达门静脉分支,提高溶栓效率。术中我们采取短时间、高剂量、团注尿激酶的方式,有利于较大血栓的快速溶解,恢复部分门静脉血供,缓解肝脏缺血及门静脉高压等症状。然而,大部分门静脉血栓单凭上述术中溶栓方式并不能完全开通,因此针对后续剩余血栓采用小剂量尿激酶持续加压灌注的方式彻底恢复门静脉血供。另外,对于单纯溶栓疗效欠佳的PVT,我们认为应尽早联合支架植入。原因如下:(1)支架的植入可尽快开通门静脉血供,减少肝脏缺血,降低肠管淤血坏死、门静脉高压出血风险;(2)预防并减少在溶栓过程中因血栓脱落引起的肝内门静脉栓塞;(3)支架植入后再辅以支架内PTA可将引起PVT潜在的原因如狭窄、扭曲一并修正,做到门静脉彻底通畅。但需要注意的是,对于广泛的血栓形成患者支架植入易继发支架内血栓形成^[9]。因此我们认为对于植入支架的PVT患者后续的支架内溶栓是必需的,其可大大减少支架内血栓形成风险,保证门静脉最终的开通。

彩超引导经皮穿肝门静脉入路操作相对简便,成功率高^[10],本组26例PVC患者均采用此入路,无穿刺并发症发生。文献报道其最大的风险是穿刺道出血。对于如何减少穿刺道出血我们的经验是在建立穿刺道时尽量减少穿刺次数,穿刺未能成功时针尖退至肝包膜下3~4 cm处重新穿刺,另外,还需强调的是在溶栓结束时必须仔细处理穿刺道,用3~4 mm的弹簧圈自穿刺道进入门静脉分支开始严密填至肝包膜下。此外,确立有效的溶栓终止标准对于减少出血风险 also 具有重要意义。我们认为对于出现如下指标:(1) APTT >15 s, PT >2.5 倍正常值, INR >3 ;(2) 患者出现腹胀、腹痛、呕血、便血、穿刺点渗血增多、皮下瘀斑扩大;(3) 血红蛋白持续减少、心率增快,血压下降等活动性出血征象时,均是及时停止溶栓的指征。

完全闭塞的门静脉多伴有大量侧枝循环、海绵样变及肝动脉代偿性充血等现象,经肝途径会增加出血风险,完全闭塞的门静脉导丝也很难通过闭塞段到达门静脉远端,此时可考虑经脾途径,成功率更高、对移植物的损伤也更小^[12]。但需要注意的是,

完全的门静脉闭塞多伴随着脾肿大、脾包膜紧张、脾静脉扭曲等现象,经脾操作应格外轻柔、小心^[13]。随着经颈静脉门体分流(transjugular portosystemic shunt, TIPS)途径技术的发展及成熟, PVT 治疗同样可采取此途径, 特别对于凝血功异常和大量腹水的患者, 此途径具有相对优势^[14]。但经 TIPS 途径手术操作难度较大, 尤其对于肝内门静脉广泛血栓形成的患者来说, 由于穿刺过程中很难通过抽血来判断导管头位置, 增加了手术难度和肝功能及肝性脑病的风险^[15], 所以此途径在 PVT 治疗中尚存在争议, 临床上并未广泛开展。尽管采取经皮穿肝介入治疗 LT 术后 PVC 患者的 10 年通畅率可达 84%, 但生存时间超过 10 年的患者却仅有 40%, 这也进一步说明了对于门静脉闭塞的患者采取经皮穿肝微创方式开通门静脉的同时, 如何采取合理、有效、综合的方式延长患者生存时间使患者获得最大的收益, 是介入科及移植科医师共同努力的方向。

综上所述, 经皮穿肝途径治疗 LT 术后 PVC 操作简便, 疗效确切, 可获得良好的近期及远期疗效, 可作为 LT 术后 PVC 特别是 PVS 患者的首选治疗方案。

参 考 文 献

- [1] PAWLAK J, GRODZICKI M, LEOWSK E, *et al.* Vascular complications after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(6): 2313 - 2315.
- [2] DUFFY JP, HONG JC, FARMER DG, *et al.* Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(5): 896 - 903, 903 - 905.
- [3] FUNAKI B, ROSENBLUM JD, LEEF JA, *et al.* Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results[J]. *Radiology*, 2000, 215(1): 147 - 151.
- [4] CAO G, KO GY, SUNG KB, *et al.* Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement[J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(5): 526 - 532.
- [5] RABY N, KARANI J, THOMAS S, *et al.* Stenoses of vascular anastomoses after hepatic transplantation: treatment with balloon angioplasty [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1991, 157(1): 167 - 171.
- [6] FUNAKI B, ROSENBLUM JD, LEEF JA, *et al.* Portal vein stenosis in children with segmental liver transplants: treatment with percutaneous transhepatic venoplasty[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1995, 165(1): 161 - 165.
- [7] FUNAKI B, ROSENBLUM JD, LEEF JA, *et al.* Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results[J]. *Radiology*, 2000, 215(1): 147 - 151.
- [8] PARK KB, CHOOS W, DO YS, *et al.* Percutaneous angioplasty of portal vein stenosis that complicates liver transplantation: the mid-term therapeutic results [J]. *Korean J Radiol*, 2005, 6(3): 161 - 166.
- [9] ZHANG H, QIAN S, LIU R, *et al.* Interventional treatment for hepatic artery thrombosis after liver transplantation [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(8): S1395464096.
- [10] CARNEVALE FC, DE TARSO MACHADO A, MOREIRA AM, *et al.* Long-term results of the percutaneous transhepatic venoplasty of portal vein stenoses after pediatric liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(5): 476 - 481.
- [11] HEE HO C, HYU-CHEOL K, HWAN JUN J, *et al.* Percutaneous transsplenic access to the portal vein for management of vascular complication in patients with chronic liver disease [J]. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2012, 35(6): 1388 - 1395.
- [12] CHENG YF, OU HY, TSANG LL, *et al.* Vascular stents in the management of portal venous complications in living donor liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(5): 1276 - 1283.
- [13] BAUER J, JOHNSON S, DURHAM J, *et al.* The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis[J]. *Liver Transplantation*, 2010, 12(10): 1544 - 1551.
- [14] LODHIA N, SALEM RJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with thrombectomy for the treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 529 - 534.

(收稿日期: 2019-01-13; 编辑: 王蔚)