

## · 短篇论著 ·

## 肝移植术后神经系统并发症的防治分析

王营 曲明 杜英东 尹惠生 史彦芬 刘延军 张成钧

**【摘要】** 目的 探讨原位肝移植术后早期神经系统并发症的相关问题及处理。方法 回顾2003年1月至2010年10月解放军107医院完成的168例肝脏移植患者中并发神经系统并发症的30例患者的临床资料,并结合相关文献进行分析。结果 168例原位肝移植患者中30例并发神经系统并发症(17.8%),28例并发移植后脑病,2例并发移植后癫痫。肝功能衰竭患者肝移植术后神经系统的并发症高于肝癌患者。急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE评分)20分以上患者肝移植术后神经系统的并发症高于APACHE评分20分以下的。结论 中枢神经系统病变的存在、免疫抑制药物的毒性、代谢紊乱、感染及其他一些药物等均可能导致肝脏移植术后神经系统并发症的发生;早期神经系统并发症的预防及治疗是取得原位肝移植术后预后成功的关键之一。

**【关键词】** 肝移植; 手术后并发症; 脑疾病; 癫痫

肝移植术后具有严重神经并发症的患者要么在第1年因为严重感染或多器官衰竭而死亡,要么出现长期认知、行走或语言的缺失。结果是生活质量的丧失、反复或长期住院、不能返回工作岗位、家庭的负担等,因此神经系统的并发症对患者预后的影响也越来越得到人们的重视。本文结合解放军107医院行肝移植以来遇到的30例肝移植术后并发神经系统并发症的患者并参考相关文献,就原位肝移植术后早期神经系统并发症的相关问题及处理进行讨论。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:2003年1月至2010年10月168例肝移植患者中良性终末期肝脏疾病102例(肝炎后肝硬化52例,肝炎后肝功能衰竭42例,原发性胆汁性肝硬化5例,原发性硬化性胆管炎2例,肝豆状核变性1例),肝脏恶性肿瘤66例(原发性肝癌64例,转移性肝癌2例)。急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE评分)20分以上患者52例,APACHE评分20分以下患者116例。

神经系统并发症患者30例,其中男28例,女2例,年龄28~65岁,平均50.6岁。APACHE评分20分以上患者20例,APACHE评分20分以下患者10例。原发疾病中,急性肝功能衰竭22例,原发性胆汁性肝硬化(PBC)1例,原发性硬化性胆管炎(PSC)1例,肝炎后肝硬化合并肝癌6例。其中经典原位肝脏移植28例,背驮式肝脏移植1例,肝肾联合移植1例。所有供肝均为尸体供肝。供受者均符合ABO血型配对原则。供肝无恶性肿瘤,艾滋病抗体、梅毒抗体、丙肝抗体均为阴性,2例表面抗原阳性,余均为阴性。神经系统并发症的诊断根据临床表现、神经学检查结合脑部CT或MRI检查,并经神经内科医师会诊后确诊。

2. 手术方法:所有患者均行原位肝脏移植,除1例肝肾联合移植外均未做静脉转流。术中行桡动脉穿刺及放置6腔漂浮导管监测容量变化,每30~60 min监测血气1次,及时调整。维持血流动力学的稳定和纠正酸碱及电解质紊乱,精确计算出入量,合理使用血管活性药物及利尿剂,尽可能避免大量血液制品,补胶体通常采用白蛋白、聚明胶肽(菲克血隆)等,必要时应用新鲜冰冻血浆、红细胞悬液、新鲜血小板等,晶体的补充采用乳酸钠林格注射液。手术时间5~14 h,平均8.1 h;无肝期30~55 min,平均35 min;供肝冷缺血时间5~12 h,平均9.8 h。术中出血1000~8900 ml,平均2670 ml,其中17例为无输血肝移植。

3. 免疫抑制方案:移植肝功能开始恢复后给予他克莫司(普乐可复,FK506)或环孢素A(CSA)+霉酚酸酯(MMF)联合抗排斥反应治疗。术后对于暴发性肝功能衰竭患者及肝肾联合移植患者按日给予甲基强的松龙500 mg、360 mg、300 mg、240 mg、200 mg、160 mg、120 mg、80 mg、40 mg。余从240 mg开始,每日递减40 mg,减至40 mg后,改为强的松(Pred)20 mg口服,每日1次。肝癌患者每周减5 mg,1个月后停药。PBC、PSC及肝肾联合移植患者每周减2.5 mg,减至5 mg后维持,余患者每周减2.5 mg,3个月内停药。术后前1个月内,他克莫司浓度维持在8~10 ng/ml,如果患者出现神经并发症则在密切监测肝功能的情况下浓度控制在5~8 ng/ml,同时甲基强的松龙采用快减方案:240 mg、120 mg、40 mg,然后改为强的松口服。CSA浓度谷值维持在150~200 ng/ml,峰值维持在800~1000 ng/ml。MMF每日给予1 g,分2次口服。如果患者肾功能恢复较差,可给予巴利昔单抗(舒莱)手术当日及术后第4天各1剂,钙调磷酸酶抑制剂停用或减量,1周后改用西罗莫司(雷帕鸣),2 ml/d,浓度控制在4~8 ng/ml。

4. 术后常规治疗方案:选用广谱抗生素亚胺培南西司他丁钠(泰能)或注射用头孢吡肟(马斯平),另外选用抗厌氧菌药物甲硝唑或奥硝唑。若应用广谱抗生素时间较长(2周以上),注意加用抗真菌药物氟康唑(大扶康)或两性霉素B脂质体,效果不佳或不能耐受者可选用醋酸卡泊芬净(科赛斯)或米卡芬净,曲霉菌感染首选伏立康唑。巨细胞病毒或EB病毒血清学阳性者,给予注射用更昔洛韦。选用胃黏膜保护剂及质子泵抑制剂预防应激性溃疡。乙型肝炎病毒阳性者予以拉米夫定或恩替卡韦口服,同时肌肉或静脉注射乙型肝炎免疫球蛋白。

5. 统计学分析:采用四格表精确检验法。

## 二、结果

1. 发病情况:168例原位肝移植患者中30例并发神经系统并发症,发生率17.8%(30/168),其中28例并发移植后脑病,2例并发移植后癫痫(其中1例合并脑梗死)。30例神经系统并发症患者中死亡3例,死亡率10%(3/30)。余患者恢复良好。

42例肝炎后肝功能衰竭患者中神经系统并发症发生率66.7%(28/42),肝癌患者中神经系统并发症发生率为9.1%(6/66),肝功能衰竭患者肝移植术后神经系统的并发症高于肝癌患者。APACHE评分20分以上患者肝移植术后神经系统的并发症发生率为38.5%(20/52)高于APACHE评分20分以下的患者(8.6%,10/116)。

30例并发神经系统并发症患者中28例出现移植后脑病,以精神症状为主,其中表现为躁狂者12例(40.00%),表现为恐惧者2例(6.67%),表现为抑郁者5例(16.67%),有幻觉者3例(10.00%),有自杀倾向者1例(3.33%),焦虑伴失眠者7例(23.33%)。其中以谵妄、躁狂精神障碍为多见。2例确诊为癫痫。2例均表现为强直-阵挛性发作。其中合并脑血管意外1例,头颅CT表现为出血伴脑梗死(图1),同时合并免疫抑制剂他克莫司浓度异常增高,最高19.6 ng/ml。另1例患者CT头颅检查表现为脑水肿(图2),经神经内科会诊后考虑与应用广谱抗生素亚胺培南西司他丁钠有关,后改用头孢吡肟同时给予镇静治疗后缓解。

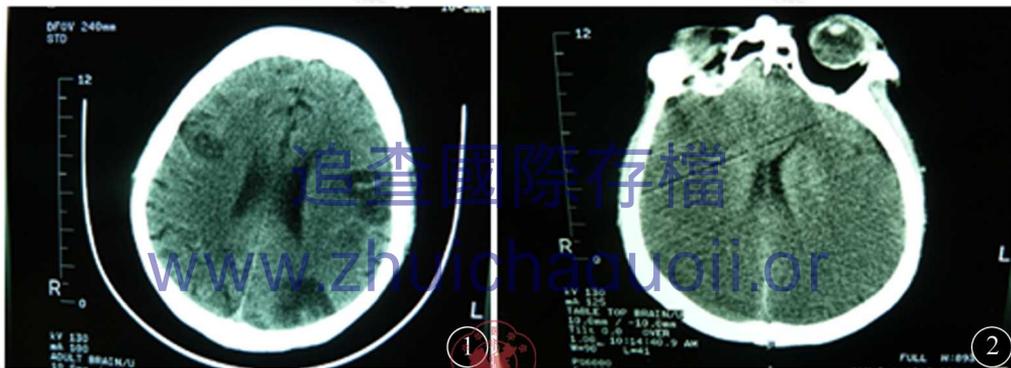


图1 肝移植后并发癫痫头颅CT表现为出血伴脑梗死 图2 肝移植后并发癫痫头颅CT表现为脑水肿

2. 发病时治疗反应及预后:30例表现为精神症状的患者其症状出现在术后3~7d内。12例谵妄样精神障碍患者在减少抗排斥药物及小剂量使用抗精神病药物(奥氮平、氟哌啶醇)后症状缓解。1例表现为谵妄、躁狂的患者给予氟哌啶醇后出现抑郁状态,随着肝功能的逐渐恢复而好转。1例表现为极度恐惧的患者给予镇静后逐渐好转。除2例败血症患者病情危重,终因多脏器功能衰竭而死亡外,均在2~3周内随着肝功能的逐渐好转,精神症状逐渐消失,未遗留后遗症。

2例癫痫患者分别出现在移植术后第7、14天,均为强直阵挛性发作。临床表现为:突发性意识丧失,四肢强直性抽搐,头后仰,两眼上翻,牙关紧闭,后出现四肢阵挛性抽搐,同时伴有小便失禁。行头颅CT检查均未见异常。其中1例于术后第3天出现精神症状,当时他克莫司浓度15.4 ng/ml。逐渐停用激素及减少他克莫司剂量后3d,患者他克莫司浓度仍高,最高达19.6 ng/ml。术后1周,患者开始出现言语混乱,神志不清,行头颅CT检查后考虑出血伴脑梗死(图1)。给予活血、利尿、营养神经治疗,但患者病情仍然不能缓解,第8天双上肢开始出现抽搐,逐渐加重,出现口角歪斜、抽搐、流涎,并呈进行性加重,最后发展至全身抽搐、口吐白沫、意识丧失,每次持续20s左右,给予咪达唑仑5mg静脉推注后安静,同时给予卡马西平口服,但患者仍反复发作,始终不能持续缓解,直至昏迷,最后死于多器官功能衰竭。另1例患者于术后1周发作,每日2~3次,给予咪达唑仑5mg静脉推注后缓解,缓解后患者意识正常。经神经内科医师会诊后考虑与患者应用广谱抗生素亚胺培南西司他丁钠有关,停用亚胺培南西司他丁钠后病情缓解。二者他克莫司浓度在8~10 ng/ml。

## 三、讨论

1. 肝移植术后神经系统并发症的发生率:神经系统并发症在实质器官移植后最常见,与死亡率显著相关。大约1/3移植患者经历了神经系统的改变,其发生范围约10%~59%,而肝脏移植后神经系统的并发症明显地高于其他实质器官移植后的发生率<sup>[1]</sup>。据报道尸体肝脏移植术后神经系统并发症的发生率最高可达75%,可能与研究组中患者的多少及原发病有关<sup>[2,4]</sup>。我们的研究显示神经系统并发症的发生率为17.8%,低于文献报道,考虑与我们采用免疫抑制剂个体化治疗及术后密切观察及早处理有关。另外,我们的研究还发现肝炎后肝功能衰竭患者中神经系统并发症的发生率66.7%(28/42)高于肝

癌患者(9.1%, 6/66)。APACHE评分20分以上患者肝移植术后神经系统的并发症的发生率38.5%(20/52)高于APACHE评分20分以下者(8.6%, 10/116)。

2. 肝移植术后常见的神经系统并发症:弥漫性脑病被认为是肝移植术后最主要的神经系统并发症,其次是癫痫,其结果可能导致终生残疾或死亡<sup>[1]</sup>。在我们的研究中,脑病也是最主要的神经系统并发症,但患者症状相对较轻,仅表现为精神症状,预后良好,缺血缺氧性改变可能是移植后脑病的主要原因之一<sup>[5]</sup>。后部可逆性脑病综合征是在接受他克莫司治疗患者中罕见的一种具有严重神经毒性的疾病,潜在的病因是血管性水肿,通常被认为是一种可逆的神经系统病变。头颅MRI可以检测出水肿的类型,故被广泛地用在后部可逆性脑病综合征的诊断及预后的预测等不同方面<sup>[6]</sup>。肝性脊髓病是一种罕见的慢性肝病的并发症,与门体分流有关。其主要临床特征是进行性的强直性下肢瘫痪。早期诊断及治疗非常重要,有的患者在肝移植后神经系统的症状有所改善,但有的患者即使接受了临床治疗仍难以防止强直性下肢瘫痪的进展<sup>[7]</sup>。在儿童肝移植患者中最常见的神经系统并发症是震颤、惊厥、失眠、头痛、肌肉痉挛、感觉异常及无力<sup>[8]</sup>。

3. 肝移植术后神经系统并发症的预防及治疗:肝移植术后神经系统病变的预后取决于对病情的判断和及时、正确的处理。在治疗上强调综合治疗,包括纠正全身代谢紊乱、有效控制感染、合理地使用免疫抑制药物及抗癫痫药物的使用。(1)在控制高渗透压、高血钠方面,单纯的限制钠盐的摄入往往起效缓慢。我们体会采用持续性肾脏替代治疗(CRRT)可以有效地降低过高的渗透压和血钠,维持水、电解质的平衡,并可同时清除体内毒素和代谢废物。(2)与免疫抑制药物毒性相关的患者,可以减少或暂时停用这些药物,同时免疫抑制药物之间的转换也有利于改善症状。也可使用雷帕霉素来替代他克莫司或CSA,对于治疗肝移植术后神经症状可取得满意疗效。(3)有研究认为脑血管意外特别是脑出血的治疗更强调预防的重要性。及早纠正凝血功能,保持血小板浓度在 $50 \times 10^9/L$ 以上是必要的。一旦发病,预后较差。而脑梗死的预后要好于脑出血,在临床中应区别对待<sup>[9]</sup>。本组1例出血伴脑梗死患者病情呈进行性发展,癫痫呈持续状态,最终患者因多器官功能衰竭而死亡。(4)中枢神经系统的感染一旦发生,预后多较差,提高对本病的认识并及时预防性应用抗生素有利于防止该病的发生。(5)癫痫的发生多有明确的病因,针对病因治疗往往更为重要。同时至少要应用一段时间的抗癫痫药物,以避免再发生。(6)因为免疫抑制药物能够改变中枢神经系统的临床表现,因此应保持高度警惕,同时注意较轻微神经系统症状。但患者并发生长期的肺部感染、不能控制的发热及大量应用糖皮质激素治疗时,如果出现定向障碍、癫痫发作或出现局部神经系统体征,即应特别重视。(7)在移植早期,每一点神经系统的轻微病变都应引起临床医师的警惕,因为它有可能是神经系统并发症的一个警告信号,这些患者应紧密观察,及时给予相应治疗,才能进一步减轻并发症的损害。

## 参 考 文 献

- [1] Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int*, 2009, 22:269-278.
- [2] de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, et al. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68:36-40.
- [3] Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol*, 2001, 248:1042-1048.
- [4] Saner F, Gu Y, Minouchehr S, et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol*, 2006, 253:612-617.
- [5] Ferreiro JA, Robert MA, Townsend J, et al. Neuropathologic findings after liver transplantation. *Acta Neuropathol*, 1992, 84:1-14.
- [6] Yilmaz S, Gokben S, Arıkan C, et al. Reversibility of cytotoxic edema in tacrolimus leukoencephalopathy. *Pediatr Neurol*, 2010, 43:359-362.
- [7] Koo JE, Lim YS, Myung SJ, et al. Hepatic myelopathy as a presenting neurological complication in patients with cirrhosis and spontaneous splenorenal shunt. *Korean J Hepatol*, 2008, 14:89-96.
- [8] Dehghani SM, Honar N, Inaloo S, et al. Neuromuscular complication after liver transplant in children: a single-center experience. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8:9-13.
- [9] 易述红, 李华, 杨扬, 等. 肝移植术后主要神经系统并发症的发生和治疗. *南方医科大学学报*, 2007, 27:1310-1313.

(收稿日期:2011-03-09)

(本文编辑:马超)

王营, 曲明, 杜英东, 等. 肝移植术后神经系统并发症的防治分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(9):2745-2747.