

• 临床研究 •

肝移植治疗晚期肝泡型包虫病 12 例

伊力亚尔·艾尔肯 孔凌翔 李磊 李波 杨家印

四川大学华西医院肝脏外科 四川大学华西医院器官移植中心,成都 610041

通信作者:杨家印,Email:13881899667@163.com

【摘要】 目的 探讨同种异体原位肝移植(orthotopic liver transplantation,OLT)治疗晚期肝泡状棘球蚴病(HAE)的适应证及临床疗效。方法 本研究回顾性分析四川大学华西医院 2001 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 12 例晚期 HAE 接受 OLT 的受者的临床资料。本组 12 例 HAE 受者中男 7 例,女 5 例,年龄 42 岁(16~58 岁),Child-Pugh 评分 A 级 2 例,B 级 3 例,C 级 7 例,终末期肝病模型(MELD)评分 19.5(8~23)。结果 12 例受者的 OLT 手术时间为(456.25±44.98)min,术中失血量 1 000 ml(600~4 000 ml),无肝期时间 79.17 min(79.17±10.01)min,住院时间 29.5 d(15~58 d)。12 例受者随访时间为 0~207 个月,存活 10 例,死亡 2 例。死亡 2 例分别于术后 23 d 和 32 d 死于肺部感染和多器官功能衰竭。1 例术后 2 年出现肺转移,术后 4 年出现脑转移。另 1 例受者术后 3 年发现肝内复发。其余 8 例受者肝内及肝外均未见新发病灶。结论 对于无法行根治性肝切除的晚期 HAE 患者,OLT 是最有效的治疗方法。

【关键词】 肝移植;肝泡型棘球蚴病;复发

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.009

Clinical efficiency of orthotopic liver transplantation for advanced hepatic alveolar echinococcosis

Yiliyaer · Aierken, Kong Lingxiang, Li Lei, Li Bo, Yang Jiayin

Department of Liver Surgery and Liver Transplantation Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Yang Jiayin, Email: 13881899667@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the indications and clinical value of orthotopic liver transplantation(OLT)in patients with advanced hepatic alveolar echinococcosis(HAE). **Methods** The clinical data of 12 patients with advanced HAE who received OLT from January 2001 to December 2017 were retrospectively analyzed. Among them, there were 7 males and 5 females, the age ranged from 16~58 years(median 42 years). The preoperative hepatic functions of 12 patients were 2 Child-Pugh class A, 3 class B and 7 class C, and the median model for end-stage liver disease(MELD) score was 19.5(8~23). **Results** The mean time of OLT procedure and anhepatic phase in 12 patients were 456.25(456.25±44.98)min and 79.17(79.17±10.01)min respectively. The median intraoperative blood loss and hospital stay times were 1000 ml(600~4000 ml), and 29.5(15±58)days respectively. All the patients were followed-up for 0 months to 207 months. Among the 12 patients who underwent OLT, 2 recipients died of incurable infection of pulmonary infection on day 23 post-OLT, and multiple organ failure on day 32 post-OLT, respectively. One case developed lung metastasis 2 years after operation, and brain metastasis was found in the same patient after 4 years. The recurrence occurred 3 years after OLT in another patient, no evidence of HAE recurrence or extrahepatic metastasis was found in the remaining 8 patients. **Conclusions** OLT can provide patients with advanced HAE the best chance for long term disease-free and overall survival who lost the opportunity for radical hepatectomy.

【Key words】 Liver transplantation; Hepatic alveolar echinococcosis; Relapse

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.009

肝泡状棘球蚴病(hepatic alveolar echinococcosis, HAE)是由多房棘球绦虫的虫卵感染肝脏所致的泡状棘球蚴病。HAE 虽为良性疾病,但呈现弥漫性浸润性生长,晚期可转移侵犯其他器官(肝、肺、

脑、胰腺等),故临床上又称为“癌虫”^[1-3]。HAE 仅占包虫病总体发病率的 10 %^[4],预后极差,未经治疗的有症状的 HAE 患者 10 年死亡率约 90 %^[5]。由于本病起病隐匿,病程较长,早期症状不典型,当

出现压迫和浸润症状时往往已进入晚期。大约只有 35% 的患者能够接受根治性肝切除治疗^[6-7], 其余患者因肝内广泛转移、侵犯肝门而失去了根治性肝切除最佳时机^[8]。目前, 对于可切除病灶或有足够肝脏代偿能力患者, 部分肝切除术和自体肝移植术是彻底根治 HAE 的首选治疗方式。但是对于难以行自体肝移植或肝切除的晚期 HAE 患者是否应该进行同种异体肝移植(OLT)手术仍然存在争议。理论上 OLT 可使病灶最大化清除, 是对于终末期无法根治性切除的 HAE 的唯一有效的治疗方式^[9-11], 但是由于疾病的发生地域特殊, 缺乏对 OLT 术治疗的 HAE 受者的长期随访报道。本文回顾性分析我院于 2001 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 12 例晚期 HAE 受者施行 OLT 的临床资料。分析如下:

资料与方法

一、一般资料

本研究收集了四川大学华西医院 2001 年至 2017 年期间行 OLT 治疗的 12 例晚期 HAE 受者, 其中男 7 例, 女 5 例, 年龄 42 岁(16~58 岁)。12 例受者均有疫区生活史, 8 例长期(超过 3 年)居住在疫区, 3 例短期(3 个月~3 年)居住在疫区, 1 例有藏犬饲养及接触史 10 年。术前肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 2 例, B 级 3 例, C 级 7 例, 其中 8 例 HAE 受者出现黄疸(表 1)。根据受者主诉、流行病学史、临床表现、免疫学及影像学检查(超声、CT、MRI 等)术前诊断较明确。所有病例术后病理检查结果均证实为 HAE。治疗方案经本院医学伦理委员会审核通过, 受者术前均签署手术知情同意书。

二、术前评估

12 例受者术前均行腹部、胸部和颅脑 CT 检查, 并据此按世界卫生组织(WHO)制定的肝包虫病标准化分型(PNM 分期)评估病情(表 2)。本研究中 6 例受者在 OLT 之前接受经皮穿刺胆汁引流术, 9 例受者在 OLT 前接受过上腹部的手术(最多者 3 次)。所有受者术前 1 周即开始给予阿苯哒唑(口服, 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗。

三、统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行描述性分析, 符合正态分布的计量资料采用 Mean ± SD 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数表示, 计数资料采用例数和百分比表示。

表 1 12 例晚期 HAE 受者临床资料(Mean ± SD)

临床资料	HAE(12 例)
年龄(岁, 范围)	42(16~58)
男性[例]	7
BMI(kg/m ²)	21.68 ± 3.18
总胆红素(μmol/L)	157.13 ± 133.29
丙氨酸转氨酶(U/L)	57.42 ± 33.15
天冬氨酸转氨酶(U/L)	88.58 ± 53.71
白蛋白(g/L)	30.15 ± 7.87
INR	1.42 ± 0.26
肌酐(μmol/L)	79.50 ± 8.71
白细胞(10 ⁹ /L)	7.40 ± 2.06
Child-Pugh 分级[例]	
A 级	2
B 级	3
C 级	7
Child-Pugh 评分	10.17 ± 2.55
MELD 评分(范围)	19.5(8~23)
病灶位置[例]	
右半肝	3
左半肝	0
全肝	9
病灶大小(cm)	16.60 ± 6.44
侵犯部位[例]	
门静脉	7
下腔静脉	4
肝静脉	5
胆总管	3
膈肌	3

注: BMI 为体重指数; INR 为国际标准化比率; MELD 评分为终末期肝病模型评分。

结 果

一、术中及术后情况

12 例受者均接受 OLT, 术后病理检查结果证实为 HAE。手术时间为(456.25 ± 44.98)min; 术中失血量中位数为 1 000 ml(600~4 000 ml); 输血量中位数为 800 ml(400~3 550 ml); 无肝期时间(79.17 ± 10.01)min(表 2)。6 例 HAE 受者均放置 T 管引流, 其中 2 例术后出现胆漏, 经再次手术置入 T 管引流后好转。发生急性排斥反应的 2 例受者, 给予甲泼尼龙冲击治疗后黄疸消退, 血清胆红素恢复正常。2 例因病灶浸润腔静脉处理困难, 术中行下腔静脉重建术。2 例受者术中发现病灶侵犯横膈而行横膈切除术。9 例受者术中发现严重的浸润, 粘连和纤维增生, 对肝门的处理复杂, 辨认门静脉、胆总管和肝动脉十分困难。我们在这些受者中均采用了严律南等^[12]首先报道的先转流后游离肝周韧带技术。

二、随访结果

截至 2018 年 4 月, 12 例接受 OLT 的 HAE 受

表 2 12 例 HAE 受者肝移植术前及术后临床资料

例序	性别	年龄	PNM分期			手术历时(min)	无肝期时间(min)	术中失血量(ml)	术中输血量(ml)	住院时间(d)	ICU时间(d)	术后并发症	随访(月)	复发和/或转移	结局
1	男	42	4	1	0	495	77	600	400	23	7	肠痿	207	移植肝	存活
2	男	49	4	1	0	480	97	1600	1400	43	9	多器官功能衰竭,胆漏	1	无	死亡
3	男	33	4	0	0	420	87	4000	2800	38	7	胆漏	198	无	存活
4	女	16	4	1	0	420	75	800	800	34	4	急性排斥反应,胸腔积液	188	无	存活
5	女	58	4	1	0	540	93	1200	800	42	12	肺部感染,肝动脉栓塞,胸腔积液	0	无	死亡
6	男	42	4	1	0	450	81	1200	1000	31	4	胸腔积液	157	肺,脑	存活
7	女	55	4	0	0	480	75	1000	600	26	6	无	132	无	存活
8	女	42	4	1	0	420	68	600	400	37	5	急性排斥反应,胆管吻合口狭窄	118	无	存活
9	男	49	4	0	0	450	87	1000	1650	28	8	胸腔积液,肺部感染,排斥	14	无	存活
10	女	37	4	1	0	510	75	2500	3550	15	6	无	13	无	存活
11	男	46	4	1	0	420	65	1000	800	20	6	无	11	无	存活
12	男	31	4	0	0	390	70	600	400	21	3	无	9	无	存活

者术后随访时间为 1~207 个月,其中 2 例分别于术后 23 d 和 32 d 因肺部感染和多器官功能衰竭死亡,其余 10 例受者术后均存活。术后出现感染 3 例,胆痿 2 例,胆道吻合口狭窄 1 例,肝动脉栓塞 1 例,十二指肠痿 1 例,急性排斥反应 2 例,远处转移和复发 2 例。所有受者术后均应用他克莫司和皮质类固醇激素构成的二联免疫抑制治疗方案,按照个体化原则,及时检测免疫功能、移植肝功能等指标,尽早将免疫抑制剂量调整到最小;术后肝功能恢复正常后,给予阿苯达唑(口服,15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗 2 年,30 d 为一个疗程,停药 15 d 后继续下一个疗程。随访中我们发现 5 例受者术后未常规服用抗包虫药物,并自行停药。其中 1 例于 2005 年 6 月 20 日行 OLT,术后 2 年(2007 年下半年)受者开始出现咯血,痰中带血,于我院门诊胸外科住院治疗,行胸部 CT 检查,考虑为肺包虫病,未行手术治疗,院外继续给予抗寄生虫药物治疗,期间逐渐减量他克莫司的剂量,但药物浓度仍够维持在 4~8 μg/L。2009 年受者出现头痛、呕吐,行头部 MRI 示颅内多发病灶,考虑包虫病,入院诊断为:颅内占位,脑包虫病。予以降颅内压、继续抗寄生虫等治疗,未行手术治疗。于 2015 年因头痛间隔时间明显缩短再次入神经外科,头部 MRI 检查示包虫病可能,并行头部占位病变切除术,术后病理学检查证实为泡型包虫病。此外 1 例行姑息性肝切除的患者于 2001 年 4 月行 OLT 术,术后 3 年复查发现移植肝内复发并行姑息性移植肝切除术,2013 年行移植肝左内叶肝包虫射频消融术,继续给予抗排斥,抗包虫药物以及保肝等综合

治疗。2 例受者恢复良好,目前仍存活。

讨 论

由于 HAE 生长方式类似于恶性肿瘤,向周围脏器浸润或在远处转移,相比于恶性肿瘤,HAE 穿透包膜能力更甚,与周围组织边界不清,若未完整切除病灶则容易复发。HAE 根治性切除范围要求至少超过病灶边缘 2 cm 的正常肝组织^[5],以消除病灶活跃增生区,故晚期 HAE 患者往往失去了行根治性自体肝移植或部分肝切除的机会。

虽然姑息性肝切除可缓解患者症状和体征,但是术后残存的病灶坏死脱落容易导致腹腔内多发转移、顽固性胆漏、和胆道狭窄等并发症严重影响患者生活质量。此外既往接受姑息性手术患者因肝周围广泛粘连、解剖困难等因素,增加了以后行补救性 OLT 的手术难度。我们中心的 12 例受者中,有 9 例行姑息性手术后症状缓解,但其中 1 例受者术后 3~5 个月出现胆漏,2 例出现胆道狭窄,2 例因 T 管多次脱落而手术失败。有学者^[13]认为姑息性手术加快病情发展,并与单纯性药物治疗效果无明显差异。据 Luder 等^[14]报道接受抗包虫药物治疗的 6 例受者中,病灶中位生长率为-3.0 ml/年(-470~10.2 ml/年)。因姑息性手术临床效果有限,故对于尚未危及生命的晚期 HAE 患者尽量避免姑息性手术治疗,建议保守治疗、降低 OLT 手术风险。

本研究中 5 例晚期 HAE 受者术后随访时间长达 10 年。其中 1 例术后 2 年发现肺转移,给予保守治疗后受者自诉肺部症状缓解。术后第 4 年因头痛

入院检查考虑为脑包虫病,未行手术治疗,逐渐减少他克莫司剂量,继续给予抗包虫治疗后肺、脑部症状好转。直至 2015 年受者头痛间隔时间明显缩短,行脑部占位切除术。术后症状明显缓解,继续给予最低量他克莫司及阿苯达唑悬剂(口服,30 ml/d)治疗。目前受者肺包虫症状控制可,脑部未见复发病灶。此外 Bresson-Hadni 等^[15]报道 5 例 OLT 术后存在残余病灶或远处转移的 HAE 受者行抗包虫药物和严格低剂量抗排斥药物治疗后存活时间均超过 15 年。这可能是由于 HAE 生长极为缓慢^[16],此类受者若坚持长期服用抗包虫药物抑制包虫生长,在相当长时间内可以有效控制病灶,提高存活率。据此我们认为脑、肺等远处转移并不是 OLT 的绝对禁忌证。当患者出现脑、肺等远处转移时可通过抗包虫药物治疗或外科干预控制病情发展,部分远处转移受者行二期切除后能获得较好的临床疗效。我们认为当肝脏病灶危及生命但脑、肺部等转移病灶近期未危及受者生命时仍适合行 OLT 术。

总之,本研究初步证明了 OLT 治疗晚期 HAE 的临床可行性和有效性,以及 HAE 受者术前,术后按个体化原则合理使用免疫抑制剂及抗包虫药物的重要性。但目前国内 OLT 治疗 HAE 病例报道十分罕见,尚无大样本量的报道,因此这些特殊的治疗要点需要进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen KF, Tang YY, Wang R, et al. The choose of different surgical therapies of hepatic alveolar echinococcosis: a single-center retrospective case-control study[J]. *Medicine*, 2018, 97(8): e0033. DOI: 10.1097/md.00000000000010033.
- [2] Wen H, Aji T, Shao YM. Diagnosis and management against the complications of human cystic echinococcosis [J]. *Front Med China*, 2010, 4(4): 394-398. DOI: 10.1007/s11684-010-0180-9.
- [3] Parsak CK, Demiryurek HH, Inal M, et al. Alveolar hydatid disease: imaging findings and surgical approach[J]. *Acta Chir Belg*, 2007, 107(5): 572-577. DOI: 10.1080/00015458.2007.11680128
- [4] 季学闻,张金辉,赵晋明, et al. 肝移植治疗晚期肝泡状棘球蚴病临床研究[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2010, 4(1): 11-16. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-3903.2010.01.003.
- [5] Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, et al. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(4): 689-698. DOI: 10.1007/s00423-008-0392-5.
- [6] Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet JP, et al. Indications and results of liver transplantation for echinococcus alveolar infection; an overview[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2003, 388(4): 231-238. DOI: 10.1007/s00423-003-0394-2.
- [7] Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(3): 327-336. DOI: 10.1097/00042737-200012030-00011
- [8] Buttenschoen K, Gruener B, Carli Buttenschoen D, et al. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(1): 199-204. DOI: 10.1007/s00423-008-0367-6.
- [9] Ozdemir F, Ince V, Barut B, et al. Living donor liver transplantation for echinococcus alveolaris: single-center experience[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(8): 1091-1095. DOI: 10.1002/lt.24170.
- [10] Jha B, Lipi L, Gajendra S, et al. Alveolar echinococcosis with portal vein thrombosis: an unusual cause for liver transplantation[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(8): 683-684. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.014.
- [11] 夏天,严律南,李波,等. 同种异体原位肝移植治疗晚期肝泡状棘球蚴病(附 5 例报告)[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2003, 10(4): 343-346. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2003.04.010.
- [12] 严律南,李波,卢实春,等. 同种原位肝移植治疗晚期肝包虫病[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2002, 9(1): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2002.01.011.
- [13] Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, et al. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(9): 1110-1116. DOI: 10.1002/bjs.4998.
- [14] Luder PJ, Robotti G, Meister FP, et al. High oral doses of mebendazole interfere with growth of larval Echinococcus multilocularis lesions[J]. *J Hepatol*, 1985, 1(4): 369-377. DOI: 10.1016/s0168-8278(85)80774-1.
- [15] Bresson-Hadni S, Blagosklonov O, Knapp J, et al. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(7): 855-865. DOI: 10.1002/lt.22299.
- [16] 温浩,董家鸿,张金辉,等. 体外肝切除联合自体肝移植治疗肝泡型包虫病[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(2): 148-149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.02.024.

(收稿日期: 2019-03-13)