

· 指南与共识 ·

肝移植术后缺血性胆道病变诊断与治疗中国实践指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 我国肝移植历经多年的探索发展，其技术及预后已得到显著提高，术后并发症发生率也随之降低，但缺血性胆道病变仍是一个不容忽视的问题。中山大学附属第三医院于 2015 年制订并发表《中国大陆地区肝移植后缺血性胆道病变诊断及治疗专家共识》，现结合现阶段情况及文献报道进行更新并形成指南。本指南从缺血性胆道病变的定义、发生率、发病机制、诊断、高危因素的预防以及治疗等方面进行详细阐述，旨在为肝移植术后缺血性胆道病变的诊断与治疗提供标准化、规范化的指导，以降低再移植率和病死率，提高肝移植受者的整体生存质量。

【关键词】 肝移植；缺血性胆道病变；诊断；治疗；脑死亡器官捐献；边缘供肝；免疫抑制；感染

【中图分类号】 R617, R657.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0002-10

Chinese practice guidelines for diagnosis and treatment of ischemic-type biliary lesion after liver transplantation Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding authors: Xu Xiao, Email: zjxu@zju.edu.cn

Yang Yang, Email: ysysu@163.com

【 Abstract 】 Over the years of exploration and development, the surgical techniques and prognosis of liver transplantation in China have been significantly improved, resulting in a notable decrease in the prevalence of postoperative complications. However, ischemic-type biliary lesion remain a non-negligible issue. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University formulated and published the "Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ischemic-Type Biliary Lesions after Liver Transplantation in Mainland China" in 2015, which has now been updated into a guideline based on current conditions and literature reports. This guideline elaborates in detail on the definition, incidence, pathogenesis, diagnosis, prevention of high-risk factors, and treatment of ischemic-type biliary lesion, aiming to provide standardized and normative guidance for the diagnosis and treatment of ischemic-type biliary lesion after liver transplantation, thereby reducing the rate of re-transplantation and fatality, and to improve the overall quality of life of liver transplant recipients.

【 Key words 】 Liver transplantation; Ischemic-type biliary lesion; Diagnosis; Treatment; Donation after brain death; Marginal donor liver; Immunosuppression; Infection

肝移植术后胆道并发症是影响其预后甚至导致受者死亡的常见原因，缺血性胆道病变（ischemia-type biliary lesion, ITBL）是其中较为棘手的类型。文献报道肝移植术后 ITBL 的发生率差别较大，为 10%~

20%^[1]。虽然近年来 ITBL 的发生率有所下降，但仍是导致再次肝移植或受者死亡的重要原因之一，因此中华医学会器官移植学分会组织全国肝移植专家共同制订了《肝移植术后缺血性胆道病变诊断与治疗中国

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024209

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82270689）；中山大学附属第三医院重大人才培养计划（P02452）；广州市科技计划市校（院）企业联合资助项目（2024A03J0273）；广州地区临床高新、重大、特色技术（2023P-GX05）

执笔作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院（张英才、冯啸、李征然、任杰、王劲、郑丰平、陈文捷、张琪）

通信作者：徐骁，Email: zjxu@zju.edu.cn；杨扬，Email: ysysu@163.com

实践指南》(以下简称“本指南”),重点讨论了 ITBL 的诊断、治疗、高危因素和预防措施。基于指南制订的需要分别组建了指南制订小组和指南审稿小组,由中山大学附属第三医院牵头来完成。

根据临床问题进行证据检索和文献筛选,指南制订小组全面检索国内外数据库(包括但不限于 Pubmed、Embase、Medline、万方知识数据服务平台和中国知网数据库),撰写小组基于关键问题对文献进行筛选,并基于循证医学证据分级主要参考《2001 版牛津循证医学证据等级》(表 1),推荐意见强度主要参考“推荐、评估、制订和评价(Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)”系统推荐分级。随后召开 2 轮审稿小组专家会议收集对该指南的意见反馈,根据反馈意见进一步完善指南的撰写。

表 1 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准
Table 1 Level of evidence and recommended strength grades of Oxford University

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	随机对照试验的系统评价
	1b	结果可信区间小的随机对照试验
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究(包括低质量的随机对照试验,如失访率>20%者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

1 ITBL 的定义和发生率

ITBL 被最普遍认同的定义,即在肝动脉通畅的情况下,各种原因导致肝内或肝外胆管局限性或弥漫性狭窄。不同移植中心、不同研究报道的 ITBL 发生率有所不同。随着肝移植相关各项技术的提高,活体肝移植和脑死亡器官捐献肝移植术后 ITBL 的发生率已控制在 10% 以下^[2-3],但是心脏死亡器官捐献

(donor after cardiac death, DCD) 肝移植术后 ITBL 发生率仍高达 10%~30%^[4-7],这引起器官移植界的广泛关注,因为 DCD 在很多国家已经占器官来源的 30%~40%^[8]。在全球器官移植紧缺的背景下,我们会越来越依赖于 DCD 扩大供者池。另外,无论是采用药物、介入、手术或者其他手段,ITBL 的治疗效果都远远不尽如人意,超过 50% 的患者面临移植肝丢失的危险,ITBL 的防治依然任重道远。

推荐意见 1: 随着 DCD 等边缘供肝的使用,ITBL 依然是威胁移植肝和受者长期生存的严重并发症,防治 ITBL 具有重要临床价值(推荐强度 A,证据等级 1c)。

2 ITBL 的诊断和分型

ITBL 通常于肝移植术后 3~6 个月内出现相应表现,其早期诊断困难,临床上仅通过实验室检查指标进行推断,而伴随疾病进展并出现影像学改变时,亦需要与胆道吻合口狭窄相鉴别。若存在高危风险的患者,移植术后早期的实验室检查提示胆汁淤积,应当警惕是否发生 ITBL,如需确诊则要进行进一步影像学检查。根据胆管受累部位不同,可将 ITBL 分为 3 型^[2]: I 型(肝门局限型)、II 型(肝内型)以及 III 型(肝内外弥漫型)。

2.1 实验室检查

ITBL 患者早期并无特殊临床表现,也缺少影像学检查的特异性表现,仅能从实验室检查结果寻找线索。通常 ITBL 早期可出现胆汁淤积相关指标异常,如 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、胆汁酸升高。随着疾病进展,可逐渐出现转氨酶和胆红素的升高,而胆红素和转氨酶水平升高是非吻合口狭窄病死率升高的危险因素^[3]。但实验室检查指标仅提供预警信息,临床诊断价值有限。

推荐意见 2: 若 GGT 和 ALP 在肝移植术后 4 周仍持续高于 2 倍上限,则应在随访过程中对 ITBL 进行监测及鉴别(推荐强度 B,证据等级 2c)。

2.2 常规超声及超声造影

超声检查作为肝移植术后的常规复查项目,因经济性、无创性、诊断效用上的优势使其被临床医师广泛采用。超声检查通常包括常规超声和超声造影检查。

常规超声对 ITBL 的早期诊断效能较低,当病变

进展到一定程度时,表现为肝内胆管跳跃性、节段性不规则扩张,可合并胆泥形成、胆汁瘤;肝门部胆管是 ITBL 最易受累的部位,表现为胆管壁明显增厚,管腔细窄、透声差甚至管腔显示不清。肝内胆管跳跃性、不规则扩张联合肝门部胆管管腔透声差、显示不清,诊断 ITBL 的准确性可达 83.8%^[4]。

超声造影在常规超声的基础上,能够更加清晰地反映肝胆系统的微循环状态,可提供更多鉴别诊断的信息。超声造影可提供 ITBL 的早期诊断信息,灵敏度较高,即肝门部胆管壁在动脉期呈无或低增强,提示胆道血供不良^[5]。诊断 ITBL 的灵敏度、特异度及准确度分别为 0.667、0.889 及 0.762。超声造影可在肝移植术后 2~4 周诊断 ITBL,显著提前了 ITBL 的诊断时间^[6-7]。

推荐意见 3: 常规超声可发现肝内或肝外胆管管壁水肿、增厚,管腔狭窄等表现,超声造影可进一步评估肝门部胆管血供情况,ITBL 患者在动脉期呈无或低增强的典型表现(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 4: 超声造影可动态监测肝门部胆管的血供情况,给出半定量化的监测结果,推荐肝移植术后早期首选肝功能联合超声造影作为筛查 ITBL 的主要手段(推荐强度 B,证据等级 2a)。

2.3 CT 和 MRI

CT 同样是肝移植术后的常规检查项目,对 ITBL 的提示作用与常规超声相似,仅能对病变发展到一定阶段时的肝内外胆道狭窄或扩张有提示作用。与常规超声一样,CT 检查无法对胆道微血供及胆树的整体形态进行精确显示,因此诊断效用稍弱。

MRI 在 ITBL 的诊断和评估中具有重要作用,其优点包括无创、无辐射、能提供高对比度和多平面图像等。尤其是磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP),不受出血、梗阻因素的影响,可以无创性地显示肝内外胆管形态,且能明确病变的范围和部位,诊断的灵敏度和特异度可达 0.90 以上,因此具有较大优势^[8]。肝门局限型 ITBL 表现为胆总管、肝总管、汇合部局限性狭窄或闭塞,左右肝管及其二级分支胆管显影不良或不显影;肝内型则表现为肝内胆管多发、节段性狭窄,伴有狭窄远端胆管不规则扩张,狭窄段与扩张段相间可呈串珠状或雪花状表现。肝内外弥漫型则兼具上述表现,表现为肝内、外胆管广泛的不规则狭窄或扩张,胆管间断显影。此外,严重病例可出现胆泥、胆石、

胆源性肝脓肿、胆漏、胆汁瘤等,此时 MRCP 对胆管显影减弱或消失的原因不能给予直接的影像学支持,对管壁厚度及管腔内容物显示能力有限,而常规 MRI 的 T1WI、T2WI 在显示管腔内胆泥、胆石方面具有明显的优势。胆泥表现为沿胆管分布的点、条状 T1WI 高信号,推测与胆管管壁缺血坏死导致局部胆管上皮细胞脱落、坏死沉积有关。胆石则表现为胆管内的结节,在 T1WI 和 T2WI 均呈低信号。

磁共振增强扫描延迟期可清楚观察到 ITBL 患者肝门部胆管管壁增厚及管腔扩张程度,且不受管腔内容物的影响,但增强扫描对肝内小胆管轻微病变观察欠佳,且不能直观、全面地提供整体胆管树情况。然而,当患者出现胆漏时,磁共振增强扫描则可在肝胆细胞期观察到胆管以外的异常高信号区域,提示胆汁泄漏的部位和范围^[9]。

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)也有助于检测 ITBL 患者中的胆管狭窄与炎症。研究表明 ITBL 患者病变的胆管管壁增厚,约 82.9% 的患者表现为 DWI 上肝门部及肝内小胆管管壁信号明显增高,而正常的胆管则呈等信号,这种信号变化可以帮助检测受损的胆管^[10]。

ITBL 的 MRI 诊断准确度与更高的场强相关,3.0 T 场强比 1.5 T 场强拥有更高的信噪比、更高的空间分辨率、更快的成像速度,这对于小细节和微小病变的显示尤其重要,有助于识别和评估细微的狭窄或壁厚变化,有助于更准确地评估 ITBL 的程度和范围^[11]。

推荐意见 5: CT 增强扫描可以直观评估肝动脉、门静脉和肝静脉的血流情况,但对没有胆道梗阻的早期 ITBL 患者诊断价值有限。而 MRI 和 MRCP 可通过对胆管树的三维重建,清晰显示肝内外胆管有无多发节段性狭窄、远端胆管不规则扩张、结石等 ITBL 表现(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 6: 对高度可疑 ITBL 的肝移植受者推荐常规行 3.0 T MRCP 检查,有助 ITBL 的诊断和分型(推荐强度 B,证据等级 2a)。

2.4 胆道造影

肝移植术后若怀疑发生 ITBL,可通过经皮穿刺肝胆道造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)或经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)进行胆道造影^[3]。它与 MRCP 一样可以完整显示胆道形态,ITBL 的表

现与 MRCP 也类似。但胆道造影属于有创操作，且受到肝功能、感染状态的限制，因此不作为常规检查项目。相较 MRCP 而言其优势在于可同时进行介入治疗，放置外引流管或内引流支架。

推荐意见 7: 可在患者无法配合 MRCP 或需行胆道引流治疗的情况下选择 PTC 或 ERCP 检查，作为 ITBL 诊断金标准（推荐强度 B，证据等级 3a）。

2.5 肝穿刺病理活组织检查

ITBL 患者的肝穿刺病理活组织检查（活检）可发现如胆管上皮损伤、胆汁淤积性改变、小胆管减少或消失等阳性结果，但对 ITBL 的诊断缺少特异性。此外，由于其有创操作的属性，临床并不作为常规检查项目。但穿刺活检可明确诊断部分引起 ITBL 的高危因素，如排斥反应、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染^[12-14]，有影像学检查所不具备的价值。

推荐意见 8: 肝穿刺病理活检不建议作为 ITBL 的常规检查，但如果怀疑 ITBL 的发生原因与排斥反应密切相关的患者可选择肝穿刺病理活检（推荐强度 B，证据等级 2b）。

3 ITBL 的高危因素和预防

目前肝移植临床工作者对于 ITBL 高危因素基本明确，但在实践过程中很难找到确切原因，也无法对 ITBL 进行精准预测及早期诊断。由于 ITBL 的发生与缺血-再灌注损伤、免疫损伤、胆管周围血管丛损伤等密切相关^[3]，因此肝移植临床工作者应当针对 ITBL 的发生机制，对相应的高危因素进行预防，尽可能减少肝移植术后 ITBL 的发生。

3.1 供者因素

多变量分析证实 DCD 供肝是 ITBL 发生的独立危险因素^[15-17]，同时胆管上皮对冷保存再灌注损伤敏感，ITBL 的发生率与冷缺血时间之间的相关性已得到充分证明^[18]，这也成为制约 DCD 供肝使用的重要因素。但面临供肝短缺的现状，将所有 DCD 供肝废弃不具有可行性。因此需要对 DCD 供肝进行严格筛选，才能尽量减少 ITBL 的发生。

3.1.1 供者年龄 由于可用于移植的供肝远远不能满足实际需求，因此许多中心都在不断探索供者年龄的上限。尽管有文献报道供者年龄>80 岁的供肝也可能安全地进行移植^[19]，但对于 ITBL 来说，供者高龄仍是其发生的危险因素^[20-21]。因此当使用高龄供肝时，应更加注意对其他危险因素预防，以减少

ITBL 的发生。

3.1.2 供肝缺血时间 虽然供肝的绝对缺血时间无法作为 ITBL 是否发生的确切指标，但可作为筛选供者的重要参考因素。供肝冷缺血时间>10 h 与 ITBL 的发生密切相关^[22-29]。同时，DCD 供肝的热缺血时间>30 min 也将增加 ITBL 的发生风险^[27-28]。

3.1.3 供肝脂肪变性 供肝存在脂肪变性会加重供肝的缺血-再灌注损伤，决定脂肪变性供肝能否使用，要综合考虑脂肪变性的程度、病理改变、有无纤维化和肝脏质地等。

3.1.4 其他 供者循环不稳定，长时间大剂量使用升压药，存在心肺复苏病史和感染等，ITBL 的发生率也会明显升高^[30]。

推荐意见 9: 高龄供肝的使用会增加术后 ITBL 的发生率，这与高龄供肝胆管周围腺体减少，再生能力下降有关（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 10: 供肝热缺血时间延长是移植肝发生原发性无功能、肝功能恢复延迟和 ITBL 的危险因素，要尽可能缩短供肝热缺血时间，超过 30 min 的供肝建议选择放弃使用（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 11: 供肝冷缺血时间也是 ITBL 发生的高危因素，建议冷缺血时间控制在 10 h 以内（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 12: 供肝存在明显脂肪变性时，建议行肝脏超声弹性成像和病理学检查，综合评估脂肪变性的程度、大疱性脂肪变性的比例、有无肝纤维化和肝硬化等表现（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 13: 存在多个 ITBL 高危因素的供肝，应严格评估肝脏质量和风险，避免同时叠加多个高危因素（推荐强度 B，证据等级 2b）。

3.2 供肝保存

3.2.1 保存液的选择 目前供肝在获取后仍广泛采用 4℃ 冷保存，因低温可显著降低肝脏的代谢，延长保存时间。而对于保存液的选择是影响移植后 ITBL 的重要因素，目前常用的保存液有威斯康星大学保存液（University of Wisconsin solution, UW 液）、Celsior 液、组氨酸-色氨酸-酮戊二酸保存液（histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液）。以往有人认为低黏度的保存液更有利于胆道系统的保护，但目前研究证实 HTK 保存的肝脏，尤其是 DCD 供肝，移植物丢失的风险显著增加^[31-33]，因此目前主要使用 UW 液及 Celsior 液。

推荐意见 14: 传统冷保存仍是现阶段供肝的主要保存方式, 常用的器官保存液均可使用 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.2.2 供肝的机械灌注 机械灌注包括低温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 和常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP)。对比传统的冷保存法, 机械灌注能够在离体保存过程中不断提供代谢底物并消除有毒代谢产物, 同时为供肝微血管系统提供保护作用, 其含氧灌注更能限制小动脉的阻塞和胆道腺体的坏死, 有利于在移植前恢复供肝的质量, 减少 ITBL 的发生^[34-35]。

推荐意见 15: 机械灌注技术可提高移植前供肝质量, 提高边缘供肝利用率, 同时可监测肝脏的功能变化, 推荐在部分边缘供肝进行研究和应用 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.3 胆道血供的保护

胆管周围血管丛受损将引起胆道上皮细胞损伤, 导致 ITBL 的发生。因此从供肝获取修整直至植入的过程中都应当尽可能保留胆道周围的血供, 避免胆管周围血管丛的损伤。

3.3.1 供肝修整 供肝肝外胆道在移植过程中主要保留的部分为左右肝管、肝总管及十二指肠水平以上的胆总管, 主要由肝右动脉和胃十二指肠动脉发出的分支及毛细血管网供血。在左右肝管附近动脉网络相对稀疏, 此处动脉沿着每个导管紧密延伸, 直径 (0.33±0.15) mm^[36-37], 因此在供肝修整过程当中应该最大程度保留胆道周围的软组织, 避免损伤胆管周围血管丛。具体来说, 在进行供肝动脉修整时, 在肝总动脉分出胃十二指肠动脉处, 应减少对周围组织的过度游离, 更要避免进一步向肝门处对肝右动脉进行游离。若肝右动脉存在变异, 单独入肝, 也应当避免在贴近胆管处进行游离。

推荐意见 16: 供肝修整过程中应重点保护胆道周围血供, 应减少对胰腺水平以上组织的游离 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.3.2 能量器械 诸如高频电刀、双极电凝、超声刀等能量器械的使用, 对血管的凝闭作用为外科操作创造了很多便利。但同时在其使用过程中产生的高热, 也不可避免地造成副损伤^[38-40]。因此在肝移植术中, 应当减少在肝门周围使用能量器械进行操作, 避免胆管周围血管丛受到损害导致 ITBL。

推荐意见 17: 避免在肝门周围使用能量器械进

行止血或分离, 防止损伤胆管周围血管丛 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

3.3.3 纤溶药物 基于 DCD 供肝胆道小动脉微血栓形成的理论, 可以使用纤溶药物减少肝移植术后 ITBL 的发生。根据目前个别文献报道, 在供肝修整过程中或动脉吻合完成前使用小剂量组织型纤溶酶原激活剂进行注射, 可以降低肝移植术后 ITBL 的发生^[41-42]。但需注意的是, 这种方法可能增加受者术后出血的风险。

3.4 排斥反应的预防

3.4.1 ABO 血型不合 对于特殊的肝移植受者, 若其病情紧急又无法短期内分配到合适的同血型供肝, 为挽救其生命, 可采用 ABO 血型不合供肝。但使用 ABO 血型不合供肝进行移植更容易发生体液性排斥反应, 增加 ITBL 的发生率。因此, 在不得不选择 ABO 血型不合供肝时, 更加应该重视免疫抑制药的使用并做出相应调整。如加用利妥昔单抗 (CD20 单抗) 清除 B 淋巴细胞、增加并延长糖皮质激素的剂量和使用时间、输注丙种球蛋白、通过门静脉及外周静脉注射间充质干细胞等, 均是避免体液排斥反应发生并减少 ITBL 发生的有效措施^[43-47]。

推荐意见 18: 避免非紧急情况下使用 ABO 血型不合的供肝, 当采用 ABO 血型不合供肝时, 应适当加强免疫抑制治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.4.2 免疫抑制药 反复急慢性排斥反应同样是肝移植术后 ITBL 发生的高危因素。为降低肝移植术后排斥反应的发生, 需要移植医师和受者共同努力^[12,48]。受者需在按计划随访复查的同时, 遵医嘱足量按频次服用免疫抑制药。移植医师需要结合受者原发疾病、年龄、体质量、免疫状态、移植时间、伴发疾病、实验室检查结果、药物浓度等多方面情况, 综合制订免疫抑制方案, 避免发生急慢性排斥反应, 如有条件可进行肝移植术后的程序性肝穿刺活检, 通过病理证据指导免疫抑制药的调整^[49-50]。

推荐意见 19: 规范、足量使用免疫诱导剂及免疫抑制药, 规律随访复查, 避免体液性排斥反应及细胞性排斥反应的发生, 可有效降低 ITBL 发生率 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

3.5 感染的预防

3.5.1 CMV 感染的预防 已知 CMV 感染是 ITBL 发生的高危因素, 目前已有动物研究证实 CMV 可以在免疫受损小鼠的胆道上皮细胞内诱导自身免疫介导的

炎症反应^[51]。因此在肝移植围手术期需预防性应用抗病毒药物,避免 CMV 的感染^[52-56]。若已经检测出 CMV 感染,则需要更长时间的抗病毒治疗,通常需维持 3 个月以上。

推荐意见 20: 对供者或受者 CMV 阳性的受者,推荐术后进行至少 3 个月的抗病毒治疗(推荐强度 B,证据等级 2b)。

3.5.2 细菌性胆管炎的预防 若肝移植术中采用胆管端端吻合方式,应注意避免吻合口张力过大、吻合后胆道过长、缝合针距过小以及缝合过紧,以上情况都可能影响胆道血供或胆汁流出的通畅性,诱发胆管炎^[57]。相比较而言,Roux-en-Y 胆肠吻合术更容易出现胆管炎,这是由于该术式缺少 Oddi 括约肌对肠液的抗反流作用而发生逆行感染。因此若肝移植术中需行胆肠吻合术,应当留有足够长的胆肠襻来减少肠液反流的发生^[58-59]。

推荐意见 21: 对于胆肠吻合术的患者,其肠道吻合口应距胆肠吻合口至少 45 cm 预防细菌性胆管炎,减少 ITBL 的发生(推荐强度 B,证据等级 2b)。

4 ITBL 的治疗

ITBL 不似其他胆道并发症,其治疗方式的选择必须个体化,目前 ITBL 的治疗方式包括手术和非手术治疗。

4.1 药物治疗

ITBL 患者早期无胆道狭窄变形时,若仅表现为亚临床胆汁淤积性改变,可应用熊去氧胆酸、考来稀酰胺等进行利胆治疗,若伴有胆管炎表现,则可加用抗感染治疗。此外改善微循环的药物也有一定效果,如前列地尔、贝前列素等,但药物治疗仅能起到一定缓解或改善症状的作用。

推荐意见 22: 药物治疗基本贯穿 ITBL 全程,改善胆管微循环血供的药物可以延缓病情的进展,熊去氧胆酸可促进胆汁分泌,改善胆汁成分,抑制结石形成,对于明确诊断为 ITBL 的患者推荐使用(推荐强度 D,证据等级 5)。

4.2 内镜下治疗及介入治疗

当 ITBL 进展到一定程度,出现血清转氨酶、胆红素升高,影像学显示为胆管节段性狭窄,常累及肝内外胆管,单病灶或弥漫性,严重时呈枯树枝样改变。ERCP 和 PTCD 已成为控制 ITBL 病情进展、缓解胆道梗阻症状的有效治疗手段^[57,60-62]。

4.2.1 内镜治疗 ERCP 术前必须对患者病情进行详细的评估,通过 CT、MRI 或 MRCP 检查,判断胆管狭窄的部位、范围及严重程度,必要时进行多学科讨论,制订个体化的内镜治疗方案。

ERCP 治疗目的在于降低胆管内压力、引流胆汁及促进胆瘘愈合,扩张胆管狭窄及保持胆管通畅。手术过程中,导丝通过十二指肠乳头插管,或应用超声内镜、PTC 对接技术或经口胆道镜辅助等技术进入胆管,通过吻合口及狭窄段,先行胆管造影,进一步明确胆管狭窄的诊断后,在导丝引导下,立即实施胆管括约肌切开、球囊或探条扩张狭窄段、取石、置入支架进行狭窄段支撑及内引流(可以选择单条或多条塑料支架,或全覆膜金属支架)或留置鼻胆引流管进行外引流等治疗措施。ITBL 胆管内大多存在坏死物、铸型胆栓、胆泥及结石,清除这些成分需要先处理吻合口或非吻合口胆管狭窄^[63-64]。早中期(<1 年)且为肝门部和(或)肝外胆管狭窄为主的病变,对重复球囊扩张、多支架支撑治疗的反应良好,有时需要维持更长时间(12~24 个月)。弥漫性肝内胆管狭窄,同时存在胆管结石、导丝难以通过狭窄段等因素,将明显增加治疗的困难程度,影响治疗效果。反复应用单纯的球囊扩张术或加用短时间支架引流,效果好于多支架引流。此时内镜治疗主要是为了尽量避免或延缓再次肝移植^[65]。对于胆肠 Roux-en-Y 吻合胃肠道重建的患者,可以尝试应用结肠镜或气囊辅助的小肠镜进行 ERCP 及处理胆管狭窄^[66]。

4.2.2 介入治疗 经皮经肝穿刺胆道引流和球囊扩张成形术等,其目的均为解除梗阻,通畅引流胆汁。对于多发狭窄可选用球囊扩张术,且研究证实其与扩张加支架置入相比效果更好^[67],原因是支架可能促进胆道逆行感染。然而,球囊扩张在大范围狭窄和胆管吻合口处应用具有局限性^[68]。对于 I 型 ITBL(肝门局限型)中胆道吻合口狭窄的患者,反复多次球囊扩张后仍存在局部顽固性狭窄时,经 PTCD 途径置入胆道可回收支架,可在改善胆道引流的同时,对狭窄段胆管进行持续扩张,显著提高了狭窄段胆管的扩张效率,减少术后再狭窄的发生。

对合并肝动脉狭窄或闭塞的患者,应早期进行彩色多普勒超声及 CT 血管造影检查,争取早期发现、早期确诊,尽早进行肝动脉成形术,及时恢复血流灌注,以改善胆道血供^[69],减少胆道并发症的发生或避免加重。

推荐意见 23: 内镜和介入治疗手段包括胆管狭窄段扩张、取石和支架置入等, 是大多数 ITBL 患者选择的有效治疗方式 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

4.3 干细胞治疗

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 具有免疫调节和再生特性, 使其在治疗免疫疾病 (包括移植排斥反应和器官或组织缺血性损伤) 方面极具前景。鉴于免疫损伤及胆管周围血管丛损伤是 ITBL 的主要机制, MSC 有望在 ITBL 的治疗中发挥重要作用。研究证实 MSC 对 ITBL 患者具有良好的短期 (20 周) 保护作用且安全性较高, 其长期疗效需在随机试验和大型队列研究中进一步评估^[44,70]。

4.4 肝门空肠吻合术

当非手术治疗无法解决 ITBL 受者的临床症状时, 则需采用手术进行治疗。仅累及肝外胆道的 ITBL (I 型) 若出现梗阻症状, 可选用肝门空肠吻合术, 特别是当病变主要出现在胆管分叉处时, 应考虑切除肝外胆管并行 Roux-en-Y 肝肠吻合术^[71-72], 目的亦是解除梗阻并通畅引流胆汁。有报道称 16 例肝门 ITBL 患者中, 14 例通过胆肠吻合术得到临床和生化指标改善^[73]。但此术式对于累及肝内胆管的 ITBL 效果不佳, 考虑到有相当比例的 ITBL 患者为 II 型及 III 型, 该术式在临床使用的情况不多。

推荐意见 24: 对于胆管狭窄局限在肝门部的 ITBL 患者, 当 ERCP 及 PTC 疗效均不理想, 可考虑进行肝门空肠吻合术 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

4.5 再次肝移植

当所有治疗方案都无效时, 再次移植是 ITBL 唯一有效的治疗方法, 有报道称 65% 以上的 ITBL 患者需要进行再次肝移植^[74-75]。当 ITBL 患者出现肝内胆管严重扭曲变形、反复发作胆管炎、继发性胆汁性肝硬化时, 再次肝移植基本无法避免, 这类有条件应尽早纳入肝移植等待名单。对再次肝移植的手术时机把控也非常关键, 尽量避免在患者出现严重的肝衰竭、全身难以控制的感染情况下行再次肝移植。等待合适供肝期间, 应评估患者 ITBL 发生的原因, 积极对症治疗, 避免术后再次出现 ITBL 和其他严重并发症, 提高再移植成功率。

推荐意见 25: 当其他所有治疗均无效时, 再次肝移植是唯一能够治愈 ITBL 的方式 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 26: 当患者出现胆管严重扭曲变形、

反复发作胆管炎、继发性胆汁性肝硬化时, 应尽早评估并进行再次肝移植, 提高患者生存率 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

5 小结及展望

肝移植术后 ITBL 仍然是影响受者和移植物存活的严重并发症, 并且因其对多种治疗的反应不理想, 相当比例的受者需要进行再次肝移植, 现阶段对于 ITBL 的控制应提前到对高危因素的预防。随着肝移植技术水平的发展和研究的深入, 针对 ITBL 的认识也更加清晰, 但仍有诸多问题有待明晰和解决, 如尽管证实多种因素可能使 ITBL 的发生率升高, 但其具体机制仍不甚清晰; 缺少能够早期诊断的高灵敏度、高特异度检查手段; 缺少可逆转 ITBL 的治疗药物及除再次肝移植以外的有效手段, 限制了受者及移植肝的长期存活等问题。作为肝移植从业者, 针对 ITBL 这一并发症, 仍需我们不断认识和解决。

执笔作者:

张英才 冯 啸 李征然 任 杰 王 劲 郑丰平
陈文捷 张 琪

主审专家:

郑树森 浙江大学医学院附属第一医院
窦科峰 空军军医大学西京医院
夏 强 上海交通大学医学院附属仁济医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院
陈规划 中山大学附属第三医院
徐 骁 浙江大学医学院附属第一医院

编写专家组组长:

杨 扬 中山大学附属第三医院

编写专家组成员 (按姓氏拼音排序):

蔡金贞 程 颖 邓荣海 丁振斌 冯 浩 傅斌生
傅志仁 宫念樵 郭文治 贺 强 黄明声 蒋文涛
栗光明 李 浩 李建华 李 强 李先亮 廖贵益
凌孙彬 刘连新 吕国悦 门同义 欧晏娇 彭志海
邱 伟 饶建华 邵英梅 史晓奕 寿张飞 司中洲
孙力波 孙煦勇 陶开山 田广磊 吐尔干艾力·阿吉
田 野 王春阳 王 飞 王继洲 王 琳 王彦峰
王正昕 吴向未 吴文睿 吴忠均 杨家印 杨 扬
杨 喆 叶林森 易述红 袁京生 张 峰 张 磊
张雷达 张 骊 钟自彪 周 俭 周 玮 朱一辰

本指南由《器官移植》《中华肝脏外科手术学电子杂志》共同发表, 为保持一致性, 文章内容未作改动。

参考文献:

- [1] GUO Y, WANG J, WU W, et al. Incidence of ischemia reperfusion injury related biliary complications in liver transplantation: effect of different types of donors[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(7): 1865-1873. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.05.020.
- [2] ROSSI AF, GROSSO C, ZANASI G, et al. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114: A538. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)82186-0.
- [3] MICHAEL FA, FRIEDRICH-RUST M, ERASMUS HP, et al. Treatment of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation: how effective is our current treatment strategy?[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3491. DOI: 10.3390/jcm12103491.
- [4] LIAO M, GUO H, TONG G, et al. Can ultrasonography differentiate anastomotic and non-anastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation- a single-center experience[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 134: 109416. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109416.
- [5] 杨扬, 王金锐, 郑荣琴, 等. 中国大陆地区肝移植后缺血性胆道病变诊断及治疗专家共识[J]. *器官移植*, 2015, 1(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.01.03.
YANG Y, WANG JR, ZHENG RQ, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of ischemic biliary diseases after liver transplantation in Chinese Mainland[J]. *Organ Transplant*, 2015, 1(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.01.03.
- [6] REN J, LU MD, ZHENG RQ, et al. Evaluation of the microcirculatory disturbance of biliary ischemia after liver transplantation with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(12): 1703-1708. DOI: 10.1002/lt.21910.
- [7] REN J, ZHENG BW, WANG P, et al. Revealing impaired blood supply to the bile ducts on contrast-enhanced ultrasound: a novel diagnosis method to ischemic-type biliary lesions after orthotopic liver transplantation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(5): 753-760. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.004.
- [8] XU YB, MIN ZG, JIANG HX, et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography for biliary complications in orthotopic liver transplantation: a meta-analysis[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6): 2341-2346. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.031.
- [9] KINNER S, SCHUBERT TB, SAID A, et al. Added value of gadoteric acid-enhanced T1-weighted magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of post-transplant biliary complications[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10): 4415-4425. DOI: 10.1007/s00330-017-4797-9.
- [10] WANG J, LIU JJ, LIANG YY, et al. Could diffusion-weighted imaging detect injured bile ducts of ischemic-type biliary lesions after orthotopic liver transplantation?[J]. *Am J Roentgenol*, 2012, 199(4): 901-906. DOI: 10.2214/ajr.11.8147.
- [11] BORASCHI P, DONATI F, PACCIARDI F, et al. Biliary complications after liver transplantation: assessment with MR cholangiopancreatography and MR imaging at 3T device[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 106: 46-55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.07.009.
- [12] URBANI L, MAZZONI A, BIANCO I, et al. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients[J]. *J Clin Apher*, 2008, 23(2): 55-62. DOI: 10.1002/jca.20156.
- [13] FARID WR, DE JONGE J, ZONDERVAN PE, et al. Relationship between the histological appearance of the portal vein and development of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(10): 1088-1098. DOI: 10.1002/lt.23701.
- [14] SEEHOFER D, RAYES N, TULLIUS SG, et al. CMV hepatitis after liver transplantation: incidence, clinical course, and long-term follow-up[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(12): 1138-1146. DOI: 10.1053/jlts.2002.36732.
- [15] DUBBELD J, HOEKSTRA H, FARID W, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(5): 744-753. DOI: 10.1002/bjs.7043.
- [16] SUÁREZ F, OTERO A, SOLLA M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors[J]. *Transplantation*, 2008, 85(1): 9-14. DOI: 10.1097/01.tp.0000297945.83430.ce.
- [17] HESSHEIMER AJ, CÁRDENAS A, GARCÍA-VALDECASAS JC, et al. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation?[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(7): 1025-1033. DOI: 10.1002/lt.24460.
- [18] DURÁN M, CALLEJA R, HANN A, et al. Machine perfusion and the prevention of ischemic type biliary lesions following liver transplant: what is the evidence?[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(20): 3066-3083. DOI: 10.3748/wjg.v29.i20.3066.
- [19] GASTACA M, GUERRA M, ALVAREZ MARTINEZ L, et al. Octogenarian donors in liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(9): 2856-2858. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.06.063.
- [20] FIRL DJ, HASHIMOTO K, O'ROURKE C, et al. Impact of donor age in liver transplantation from donation after circulatory death donors: a decade of experience at Cleveland Clinic[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(12): 1494-1503. DOI: 10.1002/lt.24316.
- [21] GIANNELLA M, FREIRE M, RINALDI M, et al. Development of a risk prediction model for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection after liver transplantation: a multinational cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(4): e955-e966. DOI: 10.1093/cid/ciab109.
- [22] HEIDENHAIN C, PRATSCHKE J, PUHL G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(1): 14-22. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00947.x.
- [23] SANCHEZ-URDAPAL L, GORES GJ, WARD EM, et al. Clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1 pt 2): 1107-1109.
- [24] GUICHELAAR MM, BENSON JT, MALINCHOC M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(7): 885-890. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00165.x.
- [25] CHAN EY, OLSON LC, KISTHARD JA, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from

- donation after cardiac death donors[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(5): 604-610. DOI: 10.1002/lt.21361.
- [26] ABT PL, DESAI NM, CRAWFORD MD, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(1): 87-92. DOI: 10.1097/01.sla.0000103063.82181.2c.
- [27] LEE KW, SIMPKINS CE, MONTGOMERY RA, et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12): 1683-1688. DOI: 10.1097/01.tp.0000250936.73034.98.
- [28] DE VERA ME, LOPEZ-SOLIS R, DVORCHIK I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(4): 773-781. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02560.x.
- [29] SHCHERBA A, KUZMENKOVA LL, EFIMOV DJ, et al. Risk factors and prediction of bacterial complications in liver transplantation[J]. *HPB Surg*, 2023, 28(3): 10-20. DOI: 10.16931/1995-5464.2023-3-10-20.
- [30] CHERCHI V, VETRUGNO L, ZANINI V, et al. Association between indocyanine green clearance test and ischemic type biliary lesions within one year after orthotopic liver transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(10): 687-695. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.03.005.
- [31] STEWART ZA, CAMERON AM, SINGER AL, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(2): 286-293. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02478.x.
- [32] ADAM R, DELVART V, KARAM V, et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(2): 395-406. DOI: 10.1111/ajt.13060.
- [33] LEMBACH JAHNSEN H, MERGENTAL H, PERERA MTPR, et al. Ex-situ liver preservation with machine preservation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2021, 26(2): 121-132. DOI: 10.1097/mot.0000000000000864.
- [34] DRIES SOD, SUTTON ME, KARIMIAN N, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents arteriolonecrosis of the peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88521. DOI: 10.1371/journal.pone.0088521.
- [35] PANAYOTOVA G, LUNSFORD K, QUILLIN R, et al. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: a randomized, open-label, clinical trial[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5): 1033-1047. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000715.
- [36] CHEN WJ, YING DJ, LIU ZJ, et al. Analysis of the arterial supply of the extrahepatic bile ducts and its clinical significance[J]. *Clin Anat*, 1999, 12(4): 245-249.
- [37] RAMOS P, WILLIAMS P, SALINAS J, et al. Abdominal organ preservation solutions in the age of machine perfusion[J]. *Transplantation*, 2023, 107(2): 326-340. DOI: 10.1097/TP.0000000000004269.
- [38] SAIITA B, EDGINGTON J, HART T, et al. Application of an external fixator vascular compressor (EFVC) in the critically injured trauma patient: a novel damage control technique[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019, 29(6): 1337-1345. DOI: 10.1007/s00590-019-02439-x.
- [39] ABBENANTE D, RAONE B, BARALDI C, et al. Angiokeratoma circumscriptum naeviforme presenting as a dark warty plaque on the leg[J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2021, 29(3): 169-170.
- [40] LOU Z. Massive presacral bleeding during rectal surgery: from anatomy to clinical practice[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(25): 4039. DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4039.
- [41] HASHIMOTO K, EGHESAD B, GUNASEKARAN G, et al. Use of tissue plasminogen activator in liver transplantation from donation after cardiac death donors[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(12): 2665-2672. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03337.x.
- [42] BURLAGE LC, KARANGWA SA, LISMAN T, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(9): 1231-1232. DOI: 10.1002/lt.24185.
- [43] BANG JB, KIM BW, KIM YB, et al. Risk factor for ischemic-type biliary lesion after ABO-incompatible living donor liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6925-6935. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6925.
- [44] ZHANG YC, LIU W, FU BS, et al. Therapeutic potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for ischemic-type biliary lesions following liver transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(2): 194-199. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.11.005.
- [45] EGAWA H, TERAMUKAI S, HAGA H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 143-152. DOI: 10.1002/hep.21928.
- [46] ZHANG Y, ZHANG J, YI H, et al. A novel MSC-based immune induction strategy for ABO-incompatible liver transplantation: a phase I/II randomized, open-label, controlled trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 244. DOI: 10.1186/s13287-021-02246-4.
- [47] LEE TB, KO HJ, SHIM JR, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation with a simplified desensitization and immunosuppression protocol: a single-center retrospective study[J]. *Exp Clin Transplant*, 2021, 19(7): 676-685. DOI: 10.6002/ect.2021.0025.
- [48] NEMES B, GÁMÁN G, DOROS A. Biliary complications after liver transplantation[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(4): 447-466. DOI: 10.1586/17474124.2015.967761.
- [49] SHAGRANI M, KUMAR K, BAKER A, et al. ABO-incompatible pediatric liver transplantation with antibody and B-cell depletion-free immunosuppressive protocol in high consanguinity communities[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(12): e1353. DOI: 10.1097/TXD.00000000000001353.
- [50] ZORZETTI N, LAURO A, KHOUZAM S, et al. Immunosuppression, compliance, and tolerance after orthotopic liver transplantation: state of the art[J]. *Exp Clin Transplant*, 2022, 20(suppl 1): 3-9. DOI: 10.6002/ect.mesof2021.113.

- [51] WANG W, ZHENG S, SHONG Z, et al. Development of a guinea pig model of perinatal cytomegalovirus-induced hepatobiliary injury[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2011, 30(5): 301-311. DOI: 10.3109/15513815.2011.572959.
- [52] ENGELMANN C, STERNECK M, WEISS KH, et al. Prevention and management of CMV infections after liver transplantation: current practice in German transplant centers[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2352. DOI: 10.3390/jcm9082352.
- [53] RAZONABLE RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(31): 4849-4860. DOI: 10.3748/wjg.14.4849.
- [54] LAUTENSCHLAGER I. CMV infection, diagnosis and antiviral strategies after liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2009, 22(11): 1031-1040. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00907.x.
- [55] RAZONABLE RR, HUMAR A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13512. DOI: 10.1111/ctr.13512.
- [56] TANG JX, ZHANG K, FANG TS, et al. Outcomes of ABO-incompatible liver transplantation in end-stage liver disease patients co-infected with hepatitis B and human immunodeficiency virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(11): 1745-1756. DOI: 10.3748/wjg.v29.i11.1745.
- [57] KIENLEIN S, SCHOENING W, ANDERT A, et al. Biliary complications in liver transplantation: impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome[J]. *World J Transplant*, 2015, 5(4): 300-309. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.300.
- [58] HE L, FU Z, WANG M, et al. Prevention and treatment of carbapenem-resistant organism bacilli from liver transplantation donors - single center experience[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 47-52. DOI: 10.2147/IDR.S346494.
- [59] KAMAL SM, WAHED A, ABDELHAKAM S. Role of ERCP in management of bacterial cholangitis in living-donor liver transplant recipients with biliary complications: a single center study[J]. *J Egyptian Soc Parasitol*, 2023, 53: 219-225. DOI: 10.21608/jesp.2023.312104.
- [60] MAGRO B, TACELLI M, MAZZOLA A, et al. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(1): 76-92. DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.01.
- [61] SHARMA S, GURAKAR A, JABBOUR N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(6): 759-769. DOI: 10.1002/lt.21509.
- [62] PARK H, HAN ES, PARK SJ, et al. Anatomical classification and clinical outcomes of biliary strictures in living donor liver transplantation using right liver grafts[J]. *Liver Transplant*, 2022, 29(3): 307-317. DOI: 10.1002/lt.26580.
- [63] SHENG R, RAMIREZ CB, ZAJKO AB, et al. Biliary stones and sludge in liver transplant patients: a 13-year experience[J]. *Radiology*, 1996, 198(1): 243-247. DOI: 10.1148/radiology.198.1.8539387.
- [64] KATARIYA N, MATHUR AK. Biliary strictures: a surgeon's perspective for interventional radiologists[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2021, 38(3): 273-279. DOI: 10.1055/s-0041-1731267.
- [65] SEEHOFER D, EURICH D, VELTZKE-SCHLIEKER W, et al. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(2): 253-265. DOI: 10.1111/ajt.12034.
- [66] SALEEM A, BARON TH, GOSTOUT CJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a single-balloon enteroscope in patients with altered Roux-en-Y anatomy[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(8): 656-660. DOI: 10.1055/s-0030-1255557.
- [67] ZOEPEF T, MALDONADO DE DECHÊNE EJ, DECHÊNE A, et al. Optimized endoscopic treatment of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(3): 556-563. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.474.
- [68] FERREIRA MTGB, RIBEIRO IB, DE MOURA DTH, et al. Stent versus balloon dilation for the treatment of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endosc*, 2021, 54(6): 833-842. DOI: 10.5946/ce.2021.052.
- [69] YAN KL, GOMES AS, MONTELEONE PA, et al. Management of biliary stricture in pediatric liver transplantation patients: long-term outcomes[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(12): 1788-1798. DOI: 10.1002/lt.26095.
- [70] VALENTINO PL, WANG T, SHABANOVA V, et al. North American biliary stricture management strategies in children after liver transplantation: a multicenter analysis from the Society of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) registry[J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(5): 819-833. DOI: 10.1002/lt.26379.
- [71] BUIS CI, HOEKSTRA H, VERDONK RC, et al. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2006, 13(6): 517-524. DOI: 10.1007/s00534-005-1080-2.
- [72] CHEN Z, JU W, CHEN C, et al. Application of various surgical techniques in liver transplantation: a retrospective study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17): 1367. DOI: 10.21037/atm-21-1945.
- [73] SCHLITT HJ, MEIER PN, NASHAN B, et al. Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(1): 137-145. DOI: 10.1097/0000658-199901000-00018.
- [74] DUBBELD J, VAN HOEK B, RINGERS J, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcome from a single center[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3): e64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000513.
- [75] BELLI LS, DUVOUX C, ARTZNER T, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS)[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 610-622. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.030.

(收稿日期: 2024-07-16)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)