

· 述评 ·

成人再次肝移植研究进展

吴若林 赵红川 耿小平

【摘要】 再次肝移植是肝移植术后移植肝衰竭的唯一治愈性手段。首次肝移植与再次肝移植间隔时间的长短，将直接影响成人再次肝移植的手术适应证、技术难度和治疗转归。既往多项研究认为再次肝移植术后移植肝及受者总体生存率明显低于首次肝移植，但随着器官保存方法、麻醉管理理念、重症监护策略、外科手术技术和新型免疫抑制药等各个领域的全面进步，成人再次肝移植的疗效显著提高。本文就成人再次肝移植手术适应证的变迁、手术时机的选择、长期疗效及其影响因素、手术技术难点、免疫抑制方案的选择以及活体再次肝移植的开展情况进行评述，总结目前成人肝移植取得的成果、面临的挑战及潜在解决方案，以期为提高成人再次肝移植的临床疗效提供参考。

【关键词】 再次肝移植；移植肝衰竭；活体肝移植；免疫抑制；免疫诱导；排斥反应；手术并发症；疾病复发

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0007-07

Research progress in adult liver retransplantation Wu Ruolin, Zhao Hongchuan, Geng Xiaoping. Department of Hepatobiliary Pancreatic and Transplantation Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China
Corresponding author: Zhao Hongchuan, Email: zhc0117@sina.com

【Abstract】 Liver retransplantation is the final option for graft failure after liver transplantation. The interval between the first and second liver transplantation will directly affect surgical indications, technical difficulties and treatment outcomes of adult liver retransplantation. Previous studies have shown that the overall survival of liver allografts and recipients after liver retransplantation is significantly lower than that after the first liver transplantation. However, with comprehensive progress in organ preservation methods, anesthesia management concepts, intensive care strategies, surgical techniques and new immunosuppressive drugs, clinical efficacy of adult liver retransplantation has been significantly improved. In this article, the changes of indications, timing of operation, long-term efficacy and its influencing factors, technical difficulties, selection of immunosuppressive regimens and the implementation of living donor liver retransplantation were reviewed, and the achievements, challenges and potential solutions of adult liver retransplantation were summarized, aiming to provide reference for enhancing clinical efficacy of adult liver retransplantation.

【Key words】 Liver retransplantation; Liver graft failure; Living donor liver transplantation; Immunosuppression; Immune induction; Rejection; Surgical complication; Disease recurrence

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024040

基金项目: 安徽省自然科学基金青年基金项目 (2008085QH361)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科

作者简介: 吴若林 (ORCID 0001-0000-0002-0202), 医学博士, 副主任医师, 研究方向为肝胆胰及肝移植外科, Email: wuruolin0685@126.com

通信作者: 赵红川 (ORCID 0000-0001-5170-5789), Email: zhc0117@sina.com



作者简介:赵红川, 医学博士, 主任医师, 教授, 安徽医科大学博士研究生导师, 美国耶鲁大学和德国鲁尔大学访问学者。现任安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科病区行政主任。研究方向为肝胆胰及肝移植外科的临床与基础研究。兼任中华医学会外科学分会手术学组委员、中华医学会器官移植学分会儿童器官移植学组和器官捐献学组委员、中国医师协会器官移植医师分会委员、中国医院协会器官获取与分配工作委员会常务委员、安徽省器官移植医师分会主任委员、安徽省医学会器官移植分会常务委员、安徽省器官移植技术质控中心副主任、安徽省人体捐献器官获取

质控中心副主任、安徽省肝病学会常务委员、安徽省外科学会委员。入选安徽省学术与技术带头人, 主持并完成多项国家自然科学基金和省市级科研项目。兼任《器官移植》《中华器官移植杂志》《中华肝脏外科手术学电子杂志》《肝胆外科杂志》等杂志编委。作为第一或主要完成人先后获安徽省科学技术进步奖二等奖 1 项和三等奖 2 项。作为第一或通信作者发表中文核心期刊及 SCI 论文百余篇。2017 年获全国卫生计生系统先进工作者荣誉称号, 2019 年获全国五一劳动奖章荣誉称号。

再次肝移植是肝移植术后移植肝衰竭的唯一治愈性手段。1982 年 Starzl 教授首次报道再次肝移植的单中心 27 例患者资料, 其中绝大多数患者术后短期内死亡, 并未取得令人期待的治疗结果^[1]。文献报道在首次肝移植术后长期随访过程中, 移植肝衰竭的发生率高达 20% 以上, 然而其中只有小部分患者最终成功接受再次肝移植, 占全部肝移植的 2.2%~5.8%^[2]。与首次肝移植比较, 成人再次肝移植面临供肝缺血时间长、血制品需求量大、并发症发生率高、住院费用昂贵、以及移植物和受者的生存率不佳等诸多难题^[3], 分析其可能原因包括等待期间患者全身状况的持续恶化、多种合并症同时存在、因解剖结构变化或严重粘连导致的重要血管重建困难等。近年来随着器官保存方法、麻醉管理理念、重症监护策略、移植外科技术和新型免疫抑制药研发等的发展, 进一步改善了再次肝移植的疗效。本文现对近期成人再次肝移植(年龄 ≥ 18 周岁)相关的临床研究进展进行归纳分析, 主要围绕手术适应证和手术时机的选择、治疗效果及其影响因素的分析、亲属活体肝移植的疗效、手术技术难点及术后免疫抑制方案的选择展开讨论与总结, 以为成人再次肝移植的临床应用提供参考。

1 手术适应证的变迁

在当前全球供肝资源严重短缺的背景下, 成人再次肝移植术后仍有移植肝失功的高风险, 导致其手术指征尚存在不少争议。不同国家或地区医院成人再次肝移植的常见手术指征不同, 文献报道常见的手术指征包括原发性移植肝无功能、手术并发症、排斥反应、新发肝病、原发病复发等^[4-6]。有文献报道成人肝移植术后原发性移植肝无功能的发生率高达 1.9%^[7]。

在当前公民逝世后器官捐献时代, 脂肪变性供肝和心脏死亡器官捐献供肝等边缘供肝利用逐渐增多^[8], 虽然有效扩大了供肝来源, 但同时也增加了术后原发性移植肝无功能及胆道并发症的发生率, 导致对再次肝移植的临床需求日益增加。

在肝移植发展早期阶段, 慢性排斥反应是成人再次肝移植最常见的手术指征, 钙调磷酸酶抑制剂类药物的应用使慢性排斥反应发生率显著降低。日本一项多中心回顾性研究纳入 123 例成人再次肝移植受者的资料, 中位移植年龄 44 岁, 再次肝移植距离首次肝移植的中位时间 1 287 d, 其中排斥反应(32 例, 26%)是主要的手术指征之一^[9]。Neves Souza 等^[10]对 3 298 例成人肝移植受者的资料进行分析发现, 其中 276 例(8.4%)为再次肝移植, 进一步将其分为 3 个阶段: 第一阶段(1987 年至 1994 年)、第二阶段(1995 年至 2001 年)、第三阶段(2002 年至 2014 年), 切除病肝的组织病理学分析发现, 再次肝移植中慢性排斥反应从第一阶段的 33.9% 下降至第三阶段的 11.6%, 而肝动脉血栓形成从 15.3% 增加至 36.0%, 成为成人再次肝移植最主要的手术指征。新近有文献报道成人肝移植术后早期肝动脉血栓形成的发生率为 4.9%^[11]。加拿大器官移植注册中心的数据显示, 2000 年至 2018 年累计完成成人肝移植手术 5 805 例, 其中 377 例(6.5%)为再次肝移植, 包括 340 例 2 次肝移植、34 例 3 次肝移植和 3 例 4 次肝移植, 首次肝移植术后移植肝失功的主要原因分别为肝动脉(10.1%)、肝静脉(4.8%)、门静脉血栓形成(1.1%)、原发性移植肝无功能(8.2%)和原发病复发(6.1%)^[12]。另一项来自澳大利亚和新西兰肝移植注册中心的研究报道了 1986 年至 2017 年 4 514 例

成人肝移植, 其中 302 例 (6.7%) 为再次肝移植 (包括 22 例 3 次肝移植、2 例 4 次肝移植), 首次肝移植术后移植肝失功的主要原因分别为肝动脉或门静脉血栓形成 (29%)、原发病复发 (21%)、原发性移植肝无功能 (15%)^[13]。

任何首次肝移植的原发病术后都存在复发可能, 而这将会增加移植肝衰竭的发生风险, 减少患者长期生存的机会。Young 等^[2] 分析美国器官共享联合网络 2002 年至 2018 年 97 147 例成人肝移植受者的资料, 结果发现 31.8% 在术后不同阶段出现移植肝衰竭, 最终仅 4.7% 成功接受再次肝移植, 27.1% 死亡, 原发病复发是导致移植肝衰竭和受者死亡的最重要原因之一。既往因丙型肝炎 (丙肝) 导致终末期肝病而接受肝移植的患者, 其术后生存并不理想, 主要原因是术后一旦出现丙肝复发, 加上患者本身处于免疫抑制状态, 容易导致移植肝纤维化和衰竭快速发生。而随着直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的广泛使用, 因丙肝复发导致的移植肝失功和受者死亡风险明显下降^[2]。有文献报道在 DAA 治疗时代, 因丙肝复发而接受再次肝移植的成人患者中, 术后 1 年内持续病毒学应答率高达 100%^[14]。

酒精相关性肝病已成为美国年轻成人患者 (20~39 岁) 等待肝移植最主要的病因^[15], 术后继续酗酒的发生率高达 9.8%^[16], 可能再次导致肝病复发甚至移植肝衰竭, 而需要接受再次肝移植。虽然此类临床案例并不十分常见, 但是近来呈现日益上升趋势。美国器官共享联合网络的另一项报告总结指出, 2000 年至 2020 年共 74 例成人患者因酒精相关性肝病复发而接受再次肝移植, 占同期全部再次肝移植总数的 1%^[17]。此外, 自身免疫性疾病接受肝移植治疗短期预后良好, 但同样面临原发病复发的高风险。一项来自欧洲肝移植注册中心的数据, 总计纳入 48 家移植中心 1 549 例原发性硬化性胆管炎成人患者, 中位随访时间 5.1 年, 259 例 (16.7%) 患者出现原发病复发。进一步的分析显示, 与未复发相比较, 复发组接受再次肝移植的比例更高, 而且原发病复发是影响移植肝和受者生存的危险因素之一^[18]。Henson 等^[19] 分析 1987 年至 2015 年美国器官共享联合网络中登记并且成功接受肝移植手术的 5 080 例原发性硬化性胆管炎患者的资料, 发现 1 803 例术后出现移植肝衰竭, 其中 762 例再次登记等待肝移植, 原发病复发是登记等待肝移植最主要的手术指征之一, 最终有

636 例成功接受再次肝移植。因此, 笔者认为在特定的条件下, 对于肝移植术后出现原发性硬化性胆管炎复发的成人患者而言, 再次肝移植可能是为其提供良好的生存机会的一种治疗选择。

2 手术时机的选择

成人再次肝移植的手术时机选择至关重要, 将直接影响手术指征的选择、技术难度和治疗转归。根据再次肝移植与首次肝移植间隔时间的不同, 可以分为急诊 (1 周内) 和择期 (1 周后) 再次肝移植, 而择期再次肝移植能够进一步分为早期 (1 个月内) 和晚期 (1 个月后)^[20]。原发性移植肝无功能和包括肝动脉血栓形成在内的手术并发症是早期再次肝移植最常见的原因, 而胆道并发症、慢性排斥反应和原发病复发是晚期再次肝移植最常见的原因。早期再次肝移植在手术技术上相对更为容易, 但绝大多数患者同时合并肝衰竭和全身血流动力学状态不稳定, 一般状况较差, 其终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分往往很高或直接进入超紧急状态, 因此接受再次肝移植所需等待的时间将更短^[21]。晚期再次肝移植因合并严重的腹腔粘连和其他系统严重并发症的情况, 手术更复杂, 风险更高, 但其 MELD 评分相对较低, 导致等待再次肝移植所需的时间也更长^[21]。有文献报道在原发性移植肝无功能患者中, 急诊再次肝移植术后 1 年病死率高达 41%, 而在 MELD 评分 ≥ 30 分的患者中, 再次肝移植术后的 1 年病死率仅为 21%^[22]。Halle-Smith 等^[7] 回顾性分析 1 937 例成人肝移植受者的资料, 38 例 (1.9%) 发生原发性移植肝无功能, 其中有 23 例 (60.5%) 接受急诊再次肝移植, 5 例 (21.7%) 于术后 90 d 内死亡, 术后 1 年总体生存率为 74%, 而原发性移植肝无功能全组的总体生存率仅为 45%。

一项西班牙的回顾性研究纳入 1984 年至 2018 年 150 例接受成人再次肝移植受者, 占同期成人肝移植总数的 9% (1 645 例), 主要手术指征包括缺血性胆管炎 (30%)、肝动脉血栓形成 (19%)、原发性移植肝无功能 (15%) 和丙肝复发 (15%), 其中 45 例为急诊再次肝移植, 余 105 例为择期再次肝移植, 结果发现尽管急诊再次肝移植组平均手术时间和冷缺血时间更短, 输注红细胞总量更少, 但是其 5 年生存率更差^[23]。虽然急诊再次肝移植受者术后面临较高的死亡风险, 但是对于再次肝移植首次失败的受

者,肝移植中心仍然应该为其提供可能接受急诊再次肝移植治疗的机会,以期达到拯救患者生命的目的。Smoter 等^[24] 回顾性分析 1997 年至 2019 年成人肝移植受者的资料,在排除多次肝移植(3 次以上)及晚期再次肝移植的基础上,将 102 例早期再次肝移植(首次肝移植半年内)的受者设为研究组,主要手术指征包括肝动脉血栓形成(31%)和原发性移植肝无功能(13%),将同期接受首次肝移植治疗的 2 083 例受者作为对照组,结果发现早期再次肝移植组术后 90 d 内病死率显著高于首次肝移植组,但两组术后 1 年、3 年和 5 年总体生存率差异均无统计学意义。研究者指出尽管早期再次肝移植术后 90 d 内面临较高死亡风险,但一旦度过围手术期,仍能够取得与首次肝移植类似的长期生存。Yoon 等^[12] 根据成人再次肝移植与首次肝移植之间间隔时间的不同,将患者分为 0~7 d 组(63 例)、7~30 d 组(65 例)、超过 30 d 组(173 例),结果发现 3 组术后 1、5、10 年移植肝和受者总体生存率差异无统计学意义。此外, Braun 等^[25] 研究也发现成人早期再次肝移植与晚期再次肝移植在术后早期移植肝衰竭、感染的发生率及受者病死率方面差异均无统计学意义。

3 长期疗效及其影响因素

既往研究普遍认为再次肝移植术后移植肝及受者总体生存率低于首次肝移植^[26]。近期,韩国三星医学中心的回顾性研究报告,成人再次肝移植组(103 例)术后 1、5、10 年移植肝和受者的总体生存率分别为 45.3%、36.5%、31.2% 和 50.5%、41.3%、41.3%,显著低于首次肝移植组(2 134 例)的 84.9%、72.3%、64.9% 和 86.4%、74.7%、67.9%^[27]。此外, Dakroub 等^[3] 回顾性分析美国移植受者科学注册中心登记的成人肝移植资料,其中首次肝移植组 60 554 例,再次肝移植组 2 524 例,与首次肝移植组比较,再次肝移植组总体并发症发生率、住院时间超过 17 d 的患者比例和 5 年总体病死率均更高。加拿大一项研究认为,与首次肝移植比较,虽然再次肝移植组移植肝衰竭发生率更高,受者总体生存率更差,但其仍是首次肝移植术后移植肝衰竭最有效的治疗方式,且通过术前对移植等待者认真仔细的筛选,多次肝移植仍能够获得与二次肝移植相类似的生存结局^[12]。随着肝移植手术技术和围手术期管理等方面的全面进步,成人再次肝移植术后移植肝和受者的生存率总体不断提

高^[28]。Jeffrey 等^[13] 对 302 例成人再次肝移植的患者资料进行分析,以 2000 年为时间分界点,2000 年后(218 例)移植肝和受者 1、5、10 年生存率分别为 85%、75%、64% 和 89%、81%、74%,显著高于 2000 年以前(84 例)。成人再次肝移植应当成为首次肝移植术后出现早期移植肝衰竭或晚期原发病复发的确定性治疗手段。

美国器官共享联合网络最新统计的数据显示,2018 年至 2021 年,虽然再次肝移植术后 1 年移植肝存活率低于首次肝移植约 9%,但呈现逐渐上升的趋势^[29]。然而,美国梅奥医学中心的统计数据发现,从 2008 年开始,成人再次肝移植术后移植肝存活率与首次肝移植差异无统计学意义^[14]。另一项基于美国器官共享联合网络的研究,根据 DAA 的临床使用时间将患者分为 DAA 治疗前组(2009 年至 2012 年)和 DAA 治疗后组(2014 年至 2017 年),结果发现在丙肝感染的成人患者中,与 DAA 治疗前组比较,DAA 治疗后组的 1 年移植植物生存率更高(69.8% 比 83.8%),而在无丙肝感染的患者中两组差异无统计学意义^[30]。表明使用 DAA 能够明显提高丙肝感染再次肝移植术后移植肝和受者的生存率。有研究对因酒精相关性肝病复发而行再次肝移植的成人患者资料进行分析,结果发现术后 5 年移植肝和受者生存率与因其他指征接受再次肝移植的成人患者之间差异无统计学意义^[17]。此外,在因出现缺血性胆管炎而接受再次肝移植的成人患者中,术后 5 年受者生存率显著优于因丙肝复发而接受再次肝移植的成人患者(78% 比 51%)^[23]。因原发性硬化性胆管炎复发而接受再次肝移植的成人患者,术后能取得与首次肝移植相似的 5 年移植植物和受者生存率,明显优于因其他病因而接受再次肝移植的成人患者^[19]。

鉴于供肝资源严重短缺的现状,深入理解影响成人再次肝移植术后疗效的危险因素至关重要。文献报道成人再次肝移植术后主要死亡原因是感染和原发病复发^[26]。由于患者术前长期处于免疫抑制状态,成人再次肝移植术后感染的发生风险将会明显增加。有研究发现与首次肝移植比较,成人再次肝移植术后呼吸系统和手术部位感染率更高^[31]。Dakroub 等^[3] 也发现感染和心血管系统并发症是再次肝移植术后受者死亡的主要原因,而非移植肝衰竭。因此,建议成人再次肝移植术后应该及时识别可能发生严重感染或其他系统严重并发症的危险因素,以更好地指导个体化管理。

Yoon 等^[12]报道受者和供者高龄、受者丙肝感染和供者巨细胞病毒感染是预测成人再次肝移植术后死亡的独立危险因素。此外,移植肝与受者体质量比 $< 1.0\%$ 以及他克莫司平均血药浓度 $\geq 9 \text{ ng/mL}$ 也是成人再次肝移植术后受者总体生存不佳的独立危险因素,提示移植肝与受者体质量比及术后维持低免疫抑制状态在成人再次肝移植手术前规划及术后管理中的重要性^[27]。Connor 等^[32]研究发现与成人再次肝移植术后死亡相关的因素包括供者肾脏概况指数、接受美国全国范围来源的供肝、捐献者因缺氧死亡,而术中红细胞输注量、冷缺血时间和术前接受机械通气并不影响成人再次肝移植术后的死亡风险。此外,研究还发现机械通气、术前血清胆红素水平高、术前血清肌酐水平高、亲属活体供肝和供者高龄是预测成人再次肝移植术后预后不佳的相关因素^[19]。

4 活体再次肝移植的开展情况

为提高成人再次肝移植的疗效,目前普遍认为应在患者全身情况良好的情况下尽早实施手术。然而,面对供者资源严重短缺的现状,亲属活体肝移植成为解决这一难题的有效策略之一。在诸如日本和韩国在内的亚洲国家以及中国香港和台湾地区,公民逝世后器官捐献来源的供者数量极其有限,超过 90% 的肝移植供者来源于亲属活体捐献。亲属活体肝移植本身具有的优势包括一方面能增加供者来源,缩短等待时间;另一方面确保供肝良好的质量和缩短冷缺血时间,但其技术复杂性将不可避免地增加术后血管并发症和胆道并发症的发生率^[33]。随着肝移植技术的不断发展,对于首次肝移植而言,亲属活体肝移植已被证实能够取得与尸体供肝移植相似或者更好的生存结局^[33]。

一项土耳其回顾性临床研究纳入 1 513 例成人再次肝移植受者,其中 1 417 例为活体供肝再次肝移植,96 例为尸体供肝再次肝移植,活体供肝再次肝移植组手术时间和住院时间更长,但两组术后 30 d 内、30~90 d、1 年以及 1 年以上的移植肝存活率和受者总体生存率差异无统计学意义^[34]。因此,在需要接受成人再次肝移植的患者中可以考虑开展活体供肝再次肝移植,能够获得较为满意的生存结局。另一项来自日本的多中心临床研究纳入 123 例成人再次肝移植,其中 113 例首次肝移植为活体肝移植,48 例再次肝移植为活体肝移植,再次肝移植的手术指征主要包括原发病复发和排斥反应,术后 1、3、5 年的生存

率分别为 57.1%、50.6%、49.3%。11 例受者接受三次肝移植,术后 1、3、5 年生存率分别为 58.3%、48.6%、19.4%,显著低于二次肝移植受者^[8]。在西方国家,尽管尸体供肝是肝移植的主要来源,但是近年来活体肝移植开展的数量也呈现逐年增加的趋势。另一项来自加拿大的单中心研究亦表明,不论患者首次肝移植是接受尸体供肝或活体供肝何种形式,活体再次肝移植术后受者能够取得与尸体再次肝移植类似的生存情况,且两者在登记移植等待期间的病死率差异无统计学意义^[35]。

5 手术技术难点

成人再次肝移植手术往往面临重要血管周围粘连、正常解剖标志移位、技术操作复杂、病肝游离困难、术中出血多等诸多难题。目前有关成人再次肝移植手术的术式和技术并无统一的推荐意见。术前应尽力纠正可能存在的水电解质平衡紊乱和凝血功能紊乱,积极全面改善患者全身状况,以减少术中出血和维持全身血流动力学的稳定。王正昕教授团队认为,再次肝移植术前需要对手术中可能存在的致命风险进行重点评估,如全身感染是否在可控范围内、合并的肾功能损伤是否为可逆性损伤,以及患者心肺功能是否能够承受再次手术和麻醉的打击等^[36]。此外,腔静脉的妥善处理对于确保安全开展病肝切除和供肝植入至关重要,因此术前肝移植手术医师还需要反复复习首次肝移植的手术记录,明确既往下腔静脉重建术式。术中病肝游离及肝门解剖过程中务必做到耐心仔细和精细化操作,以避免对周围其他器官和组织造成损伤。对于血管的处理,力争确切结扎后离断,尽量减少术中出血及输血。根据患者具体情况和手术医师的个人习惯,病肝切除能够同时切除腔静脉或者保留腔静脉。Laroche 等^[37]研究发现对于晚期再次肝移植(距首次肝移植 3 个月以上)而言,与腔静脉切除组比较,保留腔静脉的背驮式肝移植能够减少术中红细胞输注量和术后急性肾损伤的发生率。因此,背驮式肝移植可能成为晚期再次肝移植一种理想的手术方式。

6 术后免疫抑制方案的选择

成人再次肝移植术后免疫抑制方案的选择目前尚无一致的意见。成人再次肝移植术后发生排斥反应以及移植物失功的风险较高,而且患者既往可能发生过免疫抑制治疗的不良反应。因此,术后免疫抑制方案

选择较首次肝移植更为复杂,个体化免疫抑制方案的制定成为其术后管理的重要内容之一。沈中阳教授团队等对 54 例成人再次肝移植受者资料进行回顾性分析,全组均接受巴利昔单抗诱导治疗,术后采用他克莫司单药或联合糖皮质激素或联合吗替麦考酚酯的免疫抑制方案,9 例受者术后出现急性排斥反应,均通过增加他克莫司剂量或接受激素冲击治疗后缓解^[38]。表明成人再次肝移植术后免疫抑制方案选择较首次肝移植更为复杂,维持免疫平衡状态对提高患者术后生存率至关重要。

Mezochow 等^[4]回顾性分析美国器官共享联合网络 2002 年至 2018 年 3483 例成人再次肝移植受者的资料,根据术后早期是否采用免疫诱导治疗及其方案的不同进一步分为耗竭诱导方案组 230 例(抗胸腺细胞球蛋白、阿仑珠单抗、利妥昔单抗)、非耗竭诱导方案组 452 例[白细胞介素-2 受体拮抗剂(达利珠单抗和巴利昔单抗)],将未接受诱导治疗的 2801 例患者纳入对照组,结果发现耗竭诱导方案组和非耗竭诱导方案组住院病死率均显著低于对照组。Rhu 等^[27]研究发现他克莫司血药浓度 ≥ 9 ng/mL 是再次肝移植术后移植肝和总体生存不佳的危险因素。因此,在再次肝移植术后早期阶段可以考虑酌情降低免疫治疗的强度,以此来减少感染的发生率,等到患者总体情况稳定时再逐步适当增加免疫治疗的强度。

7 小结及展望

在当前供肝数量总体保持不变而登记等待肝移植的患者日益增加的前提下,针对首次肝移植术后短期或长期随访过程中出现移植肝衰竭的情况,在为成人患者实施再次肝移植手术之前,肝移植科医师应当结合具体患者的特殊情况,仔细充分权衡手术的利弊后做出手术决定。未来应当开展更广泛范围内的多中心临床研究,聚焦成人再次肝移植这一特殊的研究群体,术前重点详细评估手术指征以及其与首次肝移植的间隔时间,排查并且纠正可能影响术后严重并发症及死亡发生的危险因素,术后制定个体化免疫抑制方案,遵循全程化管理的最新理念,不断提高患者的长期生存。

参考文献:

- [1] STARZL TE, IWATSUKI S, VAN THIEL DH, et al. Evolution of liver transplantation[J]. *Hepatology*, 1982, 2(5): 614-636. DOI: 10.1002/hep.1840020516.
- [2] YOUNG K, LIU B, BHUKET T, et al. Lower likelihood of post-transplant graft failure, death, and retransplantation in the era of direct-acting antivirals[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(6): 581-589. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.02.003.
- [3] DAKROUB A, ANOUTI A, COTTER TG, et al. Mortality and morbidity among adult liver retransplant recipients[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(10): 4039-4049. DOI: 10.1007/s10620-023-08065-2.
- [4] MEZOCHOW AK, ABT PL, BITTERMANN T. Differences in early immunosuppressive therapy among liver retransplantation recipients in a national cohort[J]. *Transplantation*, 2021, 105(8): 1800-1807. DOI: 10.1097/TP.0000000000003417.
- [5] KULIK U, LEHNER F, KLEMPNAUER J, et al. Primary non-function is frequently associated with fatty liver allografts and high mortality after retransplantation[J]. *Liver Int*, 2017, 37(8): 1219-1228. DOI: 10.1111/liv.13404.
- [6] 张龙, 韩国勇, 陈志强, 等. 再次肝移植治疗慢性移植肝功能衰竭 4 例报告及文献复习[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(2): 247-252. DOI: 10.7655/NYDXBNSN230913. ZHANG L, HAN GY, CHEN ZQ, et al. Report and research progress on liver re-transplantation for chronic graft failure in 4 cases[J]. *J Nanjing Med Univ*, 2024, 44(2): 247-252. DOI: 10.7655/NYDXBNSN230913.
- [7] HALLE-SMITH JM, HALL LA, HANN A, et al. Emergency retransplant for primary non-function of liver allograft[J]. *Br J Surg*, 2023, 110(10): 1267-1270. DOI: 10.1093/bjs/znad110.
- [8] 杨梦凡, 王睿, 潘斌华, 等. 脂肪变性供肝用于肝癌肝移植的预后及影响因素多中心研究[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 237-248. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220209-00072. YANG MF, WANG R, PAN BH, et al. Analysis of influencing factors for anastomotic biliary stricture after liver transplantation[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(2): 237-248. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220209-00072.
- [9] KURAMITSU K, FUKUMOTO T, EGAWA H, et al. A multicenter Japanese survey assessing the long-term outcomes of liver retransplantation using living donor grafts[J]. *Transplantation*, 2020, 104(4): 754-761. DOI: 10.1097/TP.0000000000002958.
- [10] NEVES SOUZA L, DE MARTINO RB, SANCHEZ-FUEYO A, et al. Histopathology of 460 liver allografts removed at retransplantation: a shift in disease patterns over 27 years[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(4): e13227. DOI: 10.1111/ctr.13227.
- [11] PAWLICKI J, KUREK A, KRÓL R. Evaluation of early and late effects of surgical treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(4): 1037-1041. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.016.
- [12] YOON PD, PATEL MS, MURILLO PEREZ CF, et al. Outcomes of adult liver retransplantation: a Canadian national database analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022: 9932631. DOI: 10.1155/2022/9932631.
- [13] JEFFREY AW, DELRIVIERE L, MCCAUGHAN G, et al. Excellent contemporary graft survival for adult liver retransplantation: an Australian and New Zealand registry analysis from 1986 to 2017[J]. *Transplant Direct*, 2019, 5(8): e472. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000920.
- [14] CROOME KP, MATHUR AK, PUNGPAPONG S, et al. Equivalent outcomes with retransplantation and primary liver transplantation in the direct-acting antiviral era[J]. *Transplantation*, 2019, 103(6): 1168-1174. DOI: 10.1097/TP.0000000000002460.
- [15] PHILIP G, HOOKEY L, RICHARDSON H, et al. Alcohol-associated liver disease is now the most

- common indication for liver transplant waitlisting among young American adults[J]. *Transplantation*, 2022, 106(10):2000-2005.DOI:10.1097/TP.0000000000004202.
- [16] FALARI SS, MOHAPATRA N, PATIL NS, et al. Incidence and predictors of alcohol relapse following living donor liver transplantation for alcohol related liver disease[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(8): 1015-1024. DOI: 10.1002/jhbp.1325.
- [17] COTTER TG, ODENWALD MA, LIEBER SR, et al. The practice of retransplantation for recurrent alcohol-associated liver disease in the United States is uncommon with acceptable outcomes[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(3): e1297. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001297.
- [18] VISSEREN T, ERLER NS, POLAK WG, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - analysing the European Liver Transplant Registry and beyond[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(8): 1455-1467. DOI: 10.1111/tri.13925.
- [19] HENSON JB, PATEL YA, KING LY, et al. Outcomes of liver retransplantation in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(6): 769-780. DOI: 10.1002/lt.24703.
- [20] LÓPEZ MJC, FRANCO CC, ARTACHO GS, et al. Results of early liver retransplantation[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(5): 1486-1488. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.02.055.
- [21] SHIMADA S, SHAMAA T, IVANICS T, et al. Effects of the implementation of acuity circle policy on waitlist and post-transplant outcomes of liver retransplantation[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(6): e14977. DOI: 10.1111/ctr.14977.
- [22] ABBASSI F, GERO D, MULLER X, et al. Novel benchmark values for redo liver transplantation: does the outcome justify the effort?[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5): 860-867. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005634.
- [23] LLADÓ L, LOPEZ-DOMINGUEZ J, RAMOS E, et al. Is liver retransplantation justified in the current era?[J]. *Cir Esp (Engl Ed)*, 2021, 99(5): 339-345. DOI: 10.1016/j.ciresp.2020.06.023.
- [24] SMOTER P, KRASNOĐEBSKI M, FIGIEL W, et al. The effect of early retransplantation on early and late survival after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(4): 1007-1010. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.018.
- [25] BRAUN HJ, GRAB JD, DODGE JL, et al. Retransplantation after living donor liver transplantation: data from the adult to adult living donor liver transplantation study[J]. *Transplantation*, 2021, 105(6): 1297-1302. DOI: 10.1097/TP.0000000000003361.
- [26] TRIGUERO CABRERA J, ZAMBUDIO CARROLL N, GONZÁLEZ MARTÍNEZ S, et al. Analysis of indications and results in liver retransplantation: is late retransplantation worthwhile?[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2): 598-600. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.055.
- [27] RHU J, KWON J, LIM M, et al. Graft-recipient-weight ratio and lowered immunosuppression is important for the success of adult liver retransplantation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12778. DOI: 10.1038/s41598-023-39007-7.
- [28] BRUBALLA R, SANCHEZ THOMAS D, DE SANTIL'BANES E, et al. Liver re-transplantation in adults: indications and outcomes analysis of a 23-year experience in a single center in Argentina[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2022, 13(2): 30-35.
- [29] AKABANE M, BEKKI Y, IMAOKA Y, et al. Has the risk of liver re-transplantation improved over the two decades?[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(12): e15127. DOI: 10.1111/ctr.15127.
- [30] IVANICS T, RIZZARI M, MOONKA D, et al. Retransplantation outcomes for hepatitis C in the United States before and after direct-acting antiviral introduction[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 1100-1112. DOI: 10.1111/ajt.16254.
- [31] KUSEJKO K, NEOFYTOS D, HIRSCH HH, et al. Differences between infectious disease events in first liver transplant versus retransplantation in the Swiss transplant cohort study[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(9): 1283-1290. DOI: 10.1002/lt.26068.
- [32] CONNOR AA, SAHARIA A, MOBLEY CM, et al. Modern outcomes after liver retransplantation: a single-center experience[J]. *Transplantation*, 2023, 107(7): 1513-1523. DOI: 10.1097/TP.0000000000004500.
- [33] 夏强,沙滕. 活体肝移植的进展与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(1): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211205-00622.
- XIA Q, SHA M. Progress and prospect of living donor liver transplantation[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(1): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211205-00622.
- [34] POLAT KY, YAZAR Ş, KARGI A, et al. Comparing the outcomes of deceased-donor and living-donor liver retransplantation in adult patients[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(5): 1193-1198. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.01.039.
- [35] IVANICS T, LIMKEMANN A, PATEL MS, et al. Long-term outcomes of retransplantation after live donor liver transplantation: a Western experience[J]. *Surgery*, 2023, 173(2): 529-536. DOI: 10.1016/j.surg.2022.09.022.
- [36] 邢皓,陶一峰,徐琳琳,等. 器官捐献时代再次肝移植单中心回顾性研究[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2020, 14(6): 343-348. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.06.002.
- XING H, TAO YF, XU LL, et al. Single-center retrospective analysis of liver retransplantation in the era of organ donation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2020, 14(6): 343-348. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.06.002.
- [37] LAROCHE S, MAULAT C, KITANO Y, et al. Initial piggyback technique facilitates late liver retransplantation - a retrospective monocentric study[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(5): 835-843. DOI: 10.1111/tri.13857.
- [38] 孙晓叶,沈中阳. 再次肝移植术后免疫抑制剂的应用分析[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2019, 7(2): 95-98. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.02.008.
- SUN XY, SHEN ZY. Application analysis of immunosuppressive agents after liver retransplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2019, 7(2): 95-98. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.02.008.

(收稿日期: 2024-03-15)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)