

· 指南与共识 ·

肝肾联合移植临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 肝肾联合移植相继应用于各大移植中心，使许多终末期肝、肾衰竭患者重获新生。然而肝肾联合移植术的临床诊疗及长期生存预后仍存在较多需要解决的问题。本指南参考《肝肾联合移植技术操作规范（2019版）》和国内外已发表的最新文献和指南，制定了《肝肾联合移植临床诊疗指南》。就肝肾联合移植的手术指征和禁忌证、术前准备和评估、在终末期肝病和肾病中移植的时机、手术方法的选择以及术后随访、联合移植受者的独特病理生理学、外科技术、并发症管理和免疫抑制治疗的选择等临床问题提出推荐意见，以提高移植物利用率，改善肝肾联合移植受者的生存预后。

【关键词】 肝肾联合移植；肝移植；肾移植；排斥反应；免疫抑制药；术前评估；术后并发症；围手术期管理

【中图分类号】 R617, R692, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0004-15

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of combined liver and kidney transplantation Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China
Corresponding author: Sun Xuyong, Email: sxywn@sohu.com

【Abstract】 Combined liver and kidney transplantation has been steadily applied in major transplantation centers, saving the lives of many patients with end-stage liver and renal failure. However, there are still multiple unresolved problems in the clinical diagnosis, treatment and long-term prognosis of combined liver and kidney transplantation. By referring to "Technical Operating Standards for Combined Liver and Kidney Transplantation (2019 Edition)" and the latest published literature and guidelines at home and abroad, "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Combined Liver and Kidney Transplantation" was formulated. Recommendations and suggestions were delivered regarding the surgical indications and contraindications, preoperative preparation and evaluation, the timing of transplantation for end-stage liver and kidney diseases, the selection of surgical approaches and postoperative follow-up, specific pathophysiology, surgical techniques, complication management and immunosuppressive treatment of combined live and kidney transplantation, aiming to enhance the utilization rate of grafts and improve the survival and prognosis of combined liver and kidney transplant recipients.

【Key words】 Combined liver and kidney transplantation; Liver transplantation; Kidney transplantation; Rejection; Immunosuppressant; Preoperative evaluation; Postoperative complication; Perioperative management

肝肾联合移植（combined liver and kidney transplantation, CLKT）是终末期肝病和肾功能不全患者的一种有效治疗方式^[1-3]。自终末期肝病模型（model for end-stage liver disease, MELD）评分应用

以来，CLKT的数量快速增加^[4]。CLKT是目前手术数量仅次于胰肾联合移植的腹部实体器官联合移植。随着对CLKT病理生理学了解增加，外科技术不断发展，新型免疫抑制药的使用，抗感染及移植麻醉学进

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024129

基金项目：广西重点研发计划（桂科 AB24010059）

执笔作者单位：530007 南宁，广西医科大学第二附属医院（孙煦勇、蓝柳银、文宁、董建辉、吴基华）

通信作者：孙煦勇，医学博士，主任医师，研究方向为移植医学，Email: sxywn@sohu.com

步,围手术期快速康复方案以及并发症防治水平的提高和科学规范的长期随访,我国 CLKT 受者的术后生存率正在逐步提高。然而,CLKT 的临床诊疗及长期预后仍存在较多需要解决的问题。为使 CLKT 临床诊疗更为规范,中华医学会器官移植学分会组织专家制订了《肝肾联合移植临床诊疗指南》,以期为相关临床科室的工作规范化开展提供指引。

1 指南形成方法

临床问题的遴选及确定:工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对,针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容,初步形成 18 个临床问题。经过专家组会议对临床关注的问题进行讨论,最终形成本指南覆盖的 14 个临床问题,涉及 CLKT 的手术指征和禁忌证、术前准备和评估、在终末期肝病和肾病中移植的时机、手术方法的选择以及术后随访、联合移植患者的独特病理生理学、外科技术、并发症管理和免疫抑制治疗的选择八大版块。

参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[5],在中华医学会器官移植学分会的指导下,参考《肝肾联合移植技术操作规范(2019 版)》,检索自 1990 年 1 月至 2023 年 1 月间 CLKT 领域已发表的最新文献数据并进行评估,确定制定指南标准。

根据确定临床问题进行证据检索和文献筛选,指南制定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,并基于牛津循证医学证据等级进行分级^[6],之后形成推荐意见并达成共识,撰写指南,随后召开两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。

证据分级和推荐强度分级:本指南按照“推荐分级的评估、制定与评价(牛津标准)”系统对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级(表 1)。

推荐意见的形成:为进一步规范 CLKT 临床诊疗管理,提高 CLKT 受者生存率,降低手术风险,指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的 22 条推荐意见。推荐意见达成共识后,工作组完成初稿的撰写,经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。

2 肝肾联合移植术前评估

表 1 证据质量与推荐强度分级

Table 1 Evidence quality and recommended intensity grades

推荐强度	证据级别	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%)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	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)

临床问题 1: CLKT 手术的适应证和禁忌证是什么?

推荐意见 1: 推荐在肝、肾两者中出现其中一个器官衰竭,而另一个器官功能存在一定程度受损或不完全时行 CLKT,包括先天性或遗传性疾病、终末期肝病合并肾损伤或终末期肾病合并肝损伤、肝肾综合征等(推荐强度 B,证据等级 3a)。

推荐意见 2: 在终末期肝病患者中,建议综合血清肌酐(serum creatinine, Scr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、蛋白尿等指标判断肾功能(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 3: CLKT 的相对禁忌证包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、肝癌伴门静脉癌栓、存在重要器官病变;绝对禁忌证包括全身情况较差不能耐受手术、难以根治肝肾以外的恶性肿瘤、存在难以控制的感染或严重精神疾病等(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

目前临床上对于移植前伴有肾功能不全的终末期肝病患者是否施行 CLKT 尚无统一标准。移植前伴有肾功能不全或肾衰竭的终末期肝病患者,并非都需行 CLKT。CLKT 适应证主要分为以下 5 大类^[6-9]: (1) 先天性或遗传性疾病,以常染色体显性遗传性多囊肝、多囊肾疾病(autosomal dominant polycystic liver and kidney disease, ADPLKD)和常染色体隐性遗传多囊肾伴肝纤维化(autosomal recessive

polycystic kidney disease and hepatic fibrosis, ARPKD) 两类为主; (2) 遗传性代谢疾病导致肾损伤, 如原发性高草酸盐尿症 I 型 (primary hyperoxaluria type I, PH1) 等; (3) 各种原因导致肝肾功能同时受损, 如各种病毒性肝炎、酒精性或免疫性肝硬化合并终末期肾病, 尤其是肾小球肾炎及免疫性肾病, 肾衰竭原因包括慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、各种免疫性肾病、移植肾慢性失功、间质性肾炎、慢性肾盂肾炎等合并终末期肝病; (4) 肝移植或肾移植后应用免疫抑制药如环孢素 (ciclosporin, CsA) 等使另一器官受损; (5) 其他罕见病种, 如糖原累积症 I 型、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症、家族性溶血尿毒综合征、家族性淀粉样变性及其他遗传性疾病 (包括布加综合征、甲基丙二酸血症、半乳糖酶 A 缺乏症、卵磷脂胆固醇酯转移酶缺乏症等)。

PH1 患者推荐行 CLKT, 同时切除原有病肝及病肾。PH1 是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病, 由于肝脏特异的过氧化物酶中丙氨酸转氨酶缺陷导致大量草酸盐沉积于肾、骨、心等器官或组织, 以尿草酸钙排泄增加、反复尿石形成、肾钙质沉着和全身不溶性草酸盐的沉积为特征。产生过多的草酸盐是 PH1 发病的中心环节, 通过肝组织中丙氨酸转氨酶活性的检测来诊断。大多数患者在短期内发展为终末期肾衰竭, 至 20 岁时, 90% 患者因广泛肾结石导致尿毒症, 需血液透析以维持生命。常规治疗甚至肾移植均不能有效清除体内不断蓄积的草酸盐, 由于肝脏仍存在生化缺陷, 不能减少草酸的过量产生, 因此建议行 CLKT^[10-11]。

肝肾综合征是门静脉高压和肝衰竭所致的一过性肾功能损伤。随着肝移植术后肝功能逐渐恢复, 肾功能多可恢复正常。近年来有研究显示, 肝肾综合征有时可以在病理学上发现肾脏器质性病变, 如免疫复合物的沉积、肾脏间质性改变等, 因此对肝肾综合征患者选择 CLKT 还是肝、肾分次移植存在较大的争议, 尚无定论。目前推荐对于肾功能受损时间少于 4 周的 I 型肝肾综合征候选者, 应仅进行肝移植; 对于肾功能可能无法恢复的患者, 应进行 CLKT^[12]。术前应结合血清学 (Scr、血尿素氮等)、影像学 (超声、肾图或 MRI) 等指标, 必要时行肾穿刺活组织检查 (活检), 全面评估患者肾实质病变的进程, 预计术后肾功能恢复的可能性和患者的预后, 以决定是否行 CLKT^[8]。

高致敏性尿毒症可以作为 CLKT 或辅助性 CLKT

的一个少见适应证。高致敏性尿毒症是由于群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 水平显著高于正常人群的患者, 肾移植术后极易出现超急性排斥反应, 最终导致移植物功能丧失。因同源性移植物的肝脏对肾脏具有免疫保护作用, 可以减少高致敏性患者肾移植术后超急性排斥反应的发生率, 故推荐行 CLKT^[13-14]。

终末期肝病合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 推荐参照如下指标: 在发生 AKI 的肝移植受者中, 透析时间是判断 CLKT 候选的主要标准。然而, 对于肝硬化患者何时开始透析, 目前尚无公认的指南, 很大程度上是一种主观决策, 具有中心经验化。改良危险、损伤、衰竭、丧失、终末期肾病 (risk, injury, failure, loss, end stage renal disease, RIFLE) 标准在已超过 50 万的 AKI 患者中得到验证, 并被证明可以预测临床结果, 随着 RIFLE 分级的恶化, 病死率逐渐增加。目前认为符合以下条件可加入 CLKT 等候: (1) 持续 AKI ≥ 4 周的器官移植等候者有以下之一, ①根据改良 RIFLE 定义的 3 期 AKI, 即 Scr 较基线增加 3 倍, $\text{Scr} \geq 240 \mu\text{mol/L}$ 且急性增加 $\geq 30 \mu\text{mol/L}$ 或肾脏替代治疗时; ② $\text{eGFR} \leq 35 \text{ mL/min}$ (MDRD-6 方程) 或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $\leq 25 \text{ mL/min}$ 。(2) 慢性肾病器官移植等候者, 符合以下之一超过 3 个月, ① $\text{eGFR} \leq 40 \text{ mL/min}$ (MDRD-6 方程) 或 $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/min}$; ②蛋白尿 $\geq 2 \text{ g/d}$; ③肾活检示肾小球球性硬化 $> 30\%$ 或间质纤维化 $> 30\%$; ④代谢性疾病^[4]。采用改良 RIFLE/急性肾损伤网络 (acute kidney injury network, AKIN) 标准对 AKI 进行定义和分类 (表 2)。

当肝、肾两者中出现其中一个器官衰竭, 而另一个器官功能存在一定程度受损或不全时可行 CLKT: (1) 可减少手术次数及术后免疫抑制药的使用; (2) 避免免疫抑制药加重肝、肾代偿器官功能的恶化, 进而需再次移植; (3) 降低非同源器官移植可能引起的复杂排斥反应, 增加移植风险及费用^[15]。随着 2002 年 MELD 捐献者分配制度的实施, 显著增加了 Scr 的权重, 扩大了 CLKT 受者的范围, 肝脏也优先分配给肾功能最差的受者。

综上, 同时累及肝肾两个器官的先天性或遗传性疾病、终末期肝病合并肾损伤或终末期肾病合并肝损伤、肝肾综合征是 CLKT 的常见适应证。另外, 因同源肝对肾的免疫保护作用, CLKT 也可适用于高致敏性尿毒症, 肝脏通过肝窦吸收抗供者特异性抗体

表 2 AKI 的定义和分类
Table 2 Definition and classification of AKI

AKI 分级	血清肌酐标准	尿量标准
1 (危险)	48 h 内增加 $\geq 18 \mu\text{mol/L}$ 或较基线升高 1.5~2.0 倍	$<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续时间 $>6\text{h}$
2 (损伤)	较基线升高 1.5~2.0 倍	$<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续时间 $>12\text{h}$
3 (衰竭)	较基线升高 1.5~2.0 倍或 $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ 伴 Scr 急性升高 $\geq 30 \mu\text{mol/L}$, 或开始肾脏替代治疗	$<0.3 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 24 h, 或无尿 12 h

(donor specific antibody, DSA), 降低可能因为免疫反应引起的肾功能障碍, 降低超急性排斥反应发生率^[16-18]。

CLKT 的绝对禁忌证: (1) 全身情况极差, 不能耐受手术, 如严重的心肺疾病、严重的肝性脑病; (2) 难以根治肝肾以外的恶性肿瘤; (3) 存在难以控制的感染, 包括细菌、真菌、病毒感染或活动性结核。相对禁忌证: (1) HIV 感染; (2) 有严重的心理或精神疾病, 无法签署同意书或者规范参与术后治疗; (3) 肝癌伴门静脉癌栓; (4) 存在重要器官病变; (5) 难以戒除的酗酒或吸毒^[8]。

临床问题 2: CLKT 受者术前评估内容?

推荐意见 4: 重点评估等待移植患者肾功能, 必要时可行肾脏活检, 评估肾脏原发病类型, 决定是否行同期 CLKT (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 5: 推荐明确先天性遗传病, 染色体疾病诊断, 高致敏状态评估, 肝、肾移植术前的综合项目评估检查, 重点心肺功能评估, 进行凝血功能及容量负荷评估。同时关注受者感染风险评估, 加强受者病原体筛查, 对于筛查明确的感染进行精准抗感染治疗, 同时术前积极抗感染治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 6: 推荐术前完善影像学检查: 重点完善 CT 及超声检查, 评估肝脏及血管情况 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

移植前需了解肾脏原发病及目前肾功能不全所处阶段, 同时了解移植对肾脏的打击及移植后免疫抑制药对肾脏的毒性作用。移植前对肾功能评估的手段包括彩色多普勒超声检查、24 h 尿蛋白排泄量、Scr 清除率, 必要时可行肾脏活检。对于移植前 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$ 或原发性肾病快速进展期, 或经活检证实肾小球硬化率 $> 30\%$, 或肾间质纤维化率 $> 30\%$ 的患者均应施行 CLKT^[19]。

CLKT 受者的术前准备基于单纯肝移植、肾移植

基础上, 除全身麻醉及术前常规 (血常规、电解质、肝肾功能、心肺功能等) 准备外^[20], 又有其特殊性。由于终末期肝、肾衰竭者凝血功能均较差, 可输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、血小板及凝血因子, 进行凝血功能的调整, 同时由于肝、肾功能的衰竭, CLKT 受者术前多伴有严重的水、电解质、酸碱平衡紊乱^[21], 如高血钾、低血钠、水中毒、心力衰竭, 常规的补液、利尿等措施常难以纠正, 血液透析能在短期内迅速改善上述症状, 必要时可行连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)、人工肝等治疗^[22]。另外, 推荐提高受者术前血浆白蛋白水平, 增加血浆胶体渗透压, 以减轻腹腔积液及组织水肿, 可利于术后组织愈合^[8]。

终末期肝、肾衰竭受者常伴有不同程度的感染, 注意受者潜在感染风险评估, 加强感染病原体筛查, 必要时可行宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS)。此外, 供者在器官获取前通常有重症监护室入住史, 以及各种器官和生命体征维护手段如气管插管、血液透析以及体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 应用, 供者来源性感染风险高^[23]。因此, 受者术前及供者捐献器官前应接受有效的预防或抗感染治疗。推荐术前对供者进行病原微生物检查, 有条件者行纤维支气管镜留取标本进行 mNGS, 根据病原微生物检查结果使用抗菌药物^[24]。如暂无药敏结果可根据经验用药。感染治疗应包括抗细菌、抗真菌及抗病毒治疗^[25]。

影像学方面, 推荐术前完善 CT 对肝脏病变的评估, 供肝及受者的 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 及超声评估。CT 可了解肝脏有无病变, 病变的部位、性质、大小、数目等, 确定肝硬化严重程度及并发症, 同时能较好观察邻近组织器官情况。CTA 可直观观察肝脏血管解剖, 分析其血管管径变化, 并可直接测量肝脏血管管径或狭窄部位, 清晰显示狭窄程度、部位、是否存在栓子和血管细小分支,

在肝移植术前为临床医师提供肝脏血管解剖结构、变异和病变方面的准确信息,对提高手术成功率至关重要^[26-27]。同时可评估供者器官脉管系统条件、供肝体积,肝动脉变异非常多见,CTA可较好显示左右肝动脉及肝动脉小分支走行,为供肝利用提供依据。同时评估受者冠状动脉病变情况。暂不推荐数字减影血管成像,虽能实现实时动态成像,清晰绘制血管路线图,且可直接对血管狭窄进行介入治疗,但其属于有创检查,操作难度较大,且存在电离辐射危害、血管破裂、动脉夹层、附壁血栓等严重并发症发生风险。对比增强磁共振血管成像受扫描时间的影响,往往需屏气扫描,可重复性较差,老年和危重患者难以顺利实施检查^[28-29]。

常规二维超声可清晰观察肝脏回声和有无肝脏占位性病变或肝硬化,清晰显示肝脏血管解剖结构和变异情况,而彩色多普勒超声可在任意方位、多切面、实时动态显示血流动力学情况,清晰观察肝动脉、门静脉、肝静脉和下腔静脉肝后段情况,在肝脏血管病变门诊筛查和随访过程中发挥着重要的作用^[30]。

3 CLKT 手术方式选择及围手术期管理

临床问题 3: CLKT 手术方式如何选择?

推荐意见 7: 推荐先行肝移植再行肾移植,如出现在肾移植之后进行分期肝移植的情况,尽量采用背驮式肝移植。如供肾存在高风险因素或肾脏病变未达到同期 CLKT 标准,可选择先行肝移植,分期再行肾移植(推荐强度 B,证据等级 3a)。

推荐意见说明:

CLKT 手术大部分采用与单纯的肝移植和肾移植相同的技术方法,先行肝移植后行肾移植的手术顺序,待肝脏恢复血液供应后再将肾脏移植于髂窝。手术先后顺序的设置原因包括:(1)肝脏对冷缺血时间更加敏感,冷缺血时间不能过长;(2)移植肝对移植肾有免疫保护作用^[32];(3)为了防止供肝缺血时间过长和肝移植手术中出血引起的低血压对于移植肾的影响;(4)肾移植时,常常难以耐受腔静脉阻断引起的淤血损伤;(5)肝移植后再进行肾移植可以稳定肝移植后患者的血流动力学和凝血功能,压缩静脉曲张以减少肾移植期间的失血,改善肾移植结果^[8]。

CLKT 受者大多数病情严重、全身情况差,因此较单纯的肝移植和肾移植,手术技术要求高、难度大。早期曾有人提出为解决肝移植过程中的肾功能不全、水电解质紊乱等问题,可先行肾移植,但是肝移

植肝脏流出道的建立时需阻断腔静脉回流;此外,因重建腔静脉时出现狭窄可导致肝脏流出道狭窄或梗阻并发症,则会造成移植肾回流受阻,导致移植肾衰竭。如肝移植在肾移植之后进行,尽量采用背驮式肝移植,以减少移植肾的血流动力学紊乱^[30-33]。故暂不推荐同期肝肾移植时先行肾移植再行肝移植。

另一方面,研究结果表明,对于术后可能出现急性肾衰竭高风险的 CLKT 受者,肾移植可采用非同期移植或序贯肾移植^[33-34],急性肾衰竭的重要预测因素包括移植前供者透析持续时间、肾脏冷热缺血时间和供肾风险指数等。

临床问题 4: CLKT 的肝移植手术方式如何选择?

推荐意见 8: 推荐根据受者不同情况采用不同的移植方式:经典式肝移植适用于病肝较大或存在恶性肿瘤的情况,背驮式肝移植适用于良性终末期肝病,但不适用于肝脏恶性肿瘤(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

传统 CLKT 供者肝肾进行分离,分别进行移植手术。病肝切除后,移植肝置于原位,肝脏移植术式可采用经典式、背驮式或腔静脉成型式,这 3 种手术方式各有优、缺点^[35]。

经典式肝移植的优点是病肝切取相对简单,不必分离第三肝门,尤其是病肝巨大时切除较背驮式容易,病肝存在恶性肿瘤时切除更彻底。缺点包括下腔静脉阻断时回心血量骤减 50% 以上进而出现严重血流动力学紊乱,导致多器官有效血流灌注减少,因胃肠道及其他内脏和下肢血液回流受阻,易发生严重内脏及下肢淤血,引起细菌易位,增加感染机会,门静脉阻断使门静脉高压进一步加重,术中出血常难以控制,无肝期结束后,新肝恢复血流时,大量留在内脏及下肢的酸性代谢产物及大量钾离子回流导致血流动力学紊乱,水、电解质、酸碱失衡,复流后的液体超载,肺水肿及出血倾向,导致围手术期病死率增加^[29]。

背驮式肝移植作为原位肝移植的一种,在某些方面较经典式肝移植有一定的优越性。背驮式肝移植不阻断下腔静脉,不引起患者内脏及双下肢严重淤血,对血流动力学干扰小,简化了手术操作。此术式适宜于各种良性终末期肝病,因为病肝切除不够彻底,不适于肝脏恶性肿瘤者。术中行下腔静脉阻断试验如血流动力学不稳定者,不适合行经典式肝移植则应采用背驮式。采用背驮式肝移植时,病肝的切除及肝短静脉的处理可能较耗时,且出血不少,尤其是病肝巨大时增加了切肝难度。对于尾状叶肥大、包裹下腔静脉

及难以解剖第三肝门者,也建议采用经典式肝移植。常规背驮式肝移植时,肝静脉吻合口过小,处理不当则易狭窄,肝脏悬挂在下腔静脉上不易固定,故易发生肝静脉流出道梗阻。因此,在某些情况下背驮式肝移植的应用受到一定的限制^[8,36]。

改良背驮式原位肝移植将供、受者肝后下腔静脉进行整形,行端侧或侧侧吻合,阻断或不阻断下腔静脉。这些改良应用得当,同样可取得良好效果。

移植肾常置于髂窝,应注意植入位置的选择,选择血管条件合适的血管进行吻合,避免血管损伤,输尿管植入膀胱。

目前,极少数中心探索行原位 CLKT 手术:移植肾置于移植肝下,供肾动脉与供肝脾动脉开口吻合,供肾静脉与受者下腔静脉吻合的方式等。供肾输尿管与受者输尿管端端吻合。与传统肝肾不同切口移植相比,同切口移植具有更短移植肾缺血时间和手术时间,患者康复更快^[37]。

临床问题 5: CLKT 受者病肾切除的适应证是什么?

推荐意见 9: 建议肝肾代谢性疾病、多囊性肝病 (polycystic liver disease, PCLD)、多囊性肾病 (polycystic kidney disease, PCKD)、肾肿瘤、大量血尿、多发性或铸型结石并顽固性感染、肾结核等原发病可行病肾切除 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

肝脏采用原位移植,需切除病肝,肾移植通常保留病肾,采用异位移植。但对于一些特殊类型的疾病,推荐切除病肾:(1)肝肾代谢性疾病,某些肝肾代谢性疾病,如高草酸尿症,受累肾脏建议切除,因为病肾会继续释放过量草酸,在移植后继续形成高草酸血症,影响移植肝、肾的存活;(2)PCLD、PCKD 患者在 CLKT 术后容易并发各类感染,原因可能为未去除的 PCKD 囊泡里有残余病原体,同时切除病肾可为移植肾创造空间;(3)其他,如肾肿瘤、大量血尿、多发性或铸型结石并顽固性感染、严重肾结核^[38]。

临床问题 6: 供肝、供肾应如何修整?

推荐意见 10: 推荐供肝的修整包括对肝上、肝下下腔静脉的修整,肝动脉的准备、门静脉的准备、胆总管的准备和试漏。供肾的修整涉及分离左右肾、处理肾动脉、处理肾静脉,并将修整后的供肾备用 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

(1) 供肝修整

①肝上、肝下下腔静脉的修整:将肝上下腔静脉周围附着的多余膈肌组织剪除,适当保留少许腔静脉周围组织,牢固缝扎膈静脉,将肝上下腔静脉外膜去除,保留约 2 cm 的静脉长度,将肝下下腔静脉修剪,确保右肾上腺静脉开口牢固缝扎^[8,36]。

②肝动脉的准备:肝动脉的修剪是供肝修整过程中的最重要环节,特别注意有否副、替代肝动脉的存在。仔细辨认腹腔动脉至肝固有动脉的主干分支,避免损伤肝脏重要动脉分支,在确认无动脉异常后,可将脾动脉、胃左动脉、胃十二指肠动脉及胃右动脉结扎。将腹腔动脉起始部整形为喇叭口状,以备吻合。肝动脉的解剖变异较为多见,如果有异常起源的肝动脉,必须将这些肝动脉分类保留在同一主干上或采用喇叭口状末端与受者肝动脉吻合。变异肝动脉的重建方式应根据动脉变异的类型和解剖学特点来决定。临床实践中肝动脉变异率高,供肝切取和修整术中应准确辨认,避免术中误伤,一旦确认变异肝动脉的存在,必要时进行植入前血管重建^[8,39]。

③门静脉的准备:门静脉应首先排净气泡,尽量保留足够的长度,修整后将内径 35 mm 的硅胶管置于门静脉内并固定,以备肝复流前冲洗肝内含高钾的器官灌注液。另外,所有分支均应仔细结扎,避免开放后门静脉渗血^[8]。

④胆总管的准备:与上述管道一样,修整肝时亦应尽量保留足够的胆总管长度,由于胆管独特的供血特点,故应避免过分游离胆总管,尤其是靠近肝门部,防止肝外胆管供血系统遭破坏致胆管缺血(术后胆管并发症在一定程度上与肝外胆管游离过多有关)^[36]。

⑤试漏:供肝修整后,应使用灌注液进行供肝门静脉、肝动脉和腔静脉的试漏,以减少供肝复流时的出血,并将其重新置入 4℃ 威斯康星大学保存液 (University of Wisconsin solution, UW 液) 中保存等待移植用。

(2) 供肾的修整

①分离左右肾:将左肾静脉与下腔静脉交界处横断,然后将双肾翻转,切开腹主动脉后壁,注意避免损伤双侧肾动脉。看清两侧肾动脉开口位置后,切开腹主动脉前壁,双肾被分开后分别修整^[40]。

②处理肾动脉:必须辨认出肾动脉,观察是否有多支血管,然后向肾门方向分离出肾动脉 2.0~2.5 cm,遇肾上腺或肾外小分支应结扎。注意血管分支与血管变异,不管单支或多条动脉均在其主动脉壁开口处保留 2 mm 主动脉壁切开分出,多支相邻者则联合成块

状,供进一步处理,弃除多余主动脉壁。肾多支动脉或取肾时损伤动脉,多先在工作台上做成形术^[40]。

③处理肾静脉:保留肾门区脂肪及肾下极与输尿管上段毗邻组织(输尿管肾三角区),以免影响输尿管血供,其余肾周脂肪切除。肾静脉亦向着肾门区分离3 cm左右,肾上腺静脉和性腺静脉予以结扎切除,个别左肾静脉接受腰部静脉、奇静脉和半奇静脉,均需结扎切断。右肾静脉较短,常用下腔静脉延长肾静脉,根据肾静脉开口的位置,用不同的方法延长。多支肾静脉少见,双支肾静脉时保留部分下腔静脉壁呈袖口状供吻合,非主支可结扎,因肾内静脉存在侧支循环^[40]。

④修整后等待植入:两个肾修整完后分别冷保存于无菌塑料袋中备用。

临床问题 7: CLKT 术中维持血流动力学稳定监测指标?

推荐意见 11: 建议通过桡动脉置管持续监测有创血压及 Swan-Ganz 导管监测心脏指数、心排量、平均动脉压、肺动脉楔压、中心静脉压、全身血管阻力、肺血管阻力、氧供、氧耗、动脉血乳酸水平、混合静脉血氧饱和度及电解质分析,同时密切监测受者凝血功能,给予合适的容量治疗并维持受者血流动力学稳定(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

大多数终末期肝病患者伴有高血流动力学循环状态,易导致冠状动脉病变、门静脉高压、心包积液及腹腔积液。肺动脉压力代表右心室后负荷,而右心室功能是肝移植手术成功的关键影响因素之一。充分评估患者肺功能和动脉血气分析,合并严重肝肺综合征患者可优先手术,术后肺功能可改善。合并较重的肝性脑病患者可先行气管插管保护气道,但需鉴别肝性脑病及脑水肿。肝移植受者可能因利尿治疗而出现血容量降低、低钠和低钾血症。高钾血症可见于肾衰竭患者,常需要透析治疗。消化液引流可导致代谢性碱中毒,重症患者由于微循环灌注不良可发生代谢性酸中毒。术前应积极纠正水电解质紊乱及酸碱平衡失调。同时需要了解每日液体出入量,是否行 CRRT 及其方式和频率,每次治疗的脱水量及治疗效果。详细评估在肝移植阶段行 CRRT 的必要性并制定相应对策。术中应加强凝血功能监测并进行精确调控^[41],尽可能减少血液制品的使用,如确实需要输注,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)血清学检查阴性患者应使用洗涤红细胞或去白细胞悬浮红

细胞^[8,42]。同时,在无肝期给予多巴胺或去甲肾上腺素持续泵入,开放即刻给予去甲肾上腺素或肾上腺素,调整潮气量维持呼气末 CO₂。当出现持续无法解释的低血压、肺动脉压或右心室充盈压增高,无预期或严重的心输出量下降以及突发和持续的血流动力学参数改变时,可行经食道心脏超声(transesophageal echocardiography, TEE)监测并进行调整。

临床问题 8: CLKT 围手术期 CRRT、人工肝及 ECMO 支持时机?

推荐意见 12: 推荐 CLKT 采用 CRRT 治疗时机包括术前不宜行常规血液透析、术中大量失血需大量补液、内环境紊乱时(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见 13: 建议严重心肺功能衰竭、严重肝肾综合征及内环境严重紊乱受者经评估可使用 ECMO,术中可联合超滤、CRRT 或人工肝等血液净化技术,有效保证机体内环境的稳定(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

为短期纠正终末期肝、肾衰竭者移植手术前存在的严重的水、电解质、酸碱平衡紊乱,如高血钾、低血钠、水中毒、心力衰竭,推荐术前 24 h 内应至少做 1 次充分透析,脱水量视血压、心功能、水肿和残余肾功能等情况而定。脱水过量不仅会造成术中低血压,血管开放后会延迟肾功能恢复。术前不宜行常规血液透析者,可采用 CRRT。另外,应做好容量、水电解质平衡准备,推荐术前已接受血液透析的患者加强血液透析的强度和频率在保证循环稳定的前提下增加透析脱水量,为术中容量治疗腾出空间,同时在手术室内准备好 CRRT 设备及前期准备^[42]。术中血液透析对 MELD 评分高的受者预后具有改善作用^[43]。

人工肝支持治疗不仅可以改善患者全身情况、改善肝功能与肾功能、纠正凝血功能异常、纠正高胆红素血症、降低 MELD 评分,还可以有效降低患者内毒素及其他多种炎症因子的水平,并纠正水、电解质、酸碱紊乱,减轻肝性脑病患者脑水肿程度,从而增强患者手术耐受力,使手术的综合准备工作更加完善,降低手术风险^[44]。所以,人工肝支持治疗是为重症肝病患者与肝移植之间架起的桥梁,可以为肝移植创造有利支持条件。

ECMO 在有效而迅速改善低氧血症和低灌注方面具有明显的优越性,为实体器官的功能保护提供了技术保障——氧供和灌注,可联合超滤、CRRT、人工肝等血液净化技术,有效保证机体内环境的稳

定^[45]，用于出现严重心肺功能衰竭、严重肝肾综合征及内环境严重紊乱患者的支持治疗^[46]。ECMO 在 CLKT 中的应用还处于研究和临床试验阶段，其使用可能与术后出血、感染和血栓形成风险增高相关。在肝移植术中进行静脉-动脉 ECMO（VA-ECMO）支持可将下半身回流的静脉血液经过氧合后通过动力泵经股动脉置管回流至动脉系统，支持术中肺功能，加强血液氧合，缓解无肝期阶段静脉回流受阻引起肾脏后负荷增加所导致的压力性灌注不足。由于术前患者肾功能不全，肝移植过程中易出现受者液体负荷过多、电解质紊乱、血流动力学不稳定等情况，因此，可在静脉转流中附加一个血液超滤装置达到术中人工肾替代的目的，以解决肾衰竭受者术中出入量管理支持问题。同时在 ECMO 支持下的手术过程血流动力学可保持稳定，在阻断和开放腔静脉时心脏血液回流受影响相对较小，不容易出现低血压等现象，开放门静脉结束无肝期时，通过持续灌注支持，避免大量的代谢产物及低温血液回流至心脏而可能引起的心律失常或心脏停搏，为心、脑及其他器官提供有效灌注。

4 CLKT 术后的管理

临床问题 9：CLKT 术后的病理生理有何特点？

推荐意见 14：在 CLKT 术后，病理生理特点包括移植肝缺血-再灌注损伤，表现为转氨酶、胆红素升高等，另外可能出现急性排斥反应导致肝功能异常，移植肾可能出现急性肾小管损伤，表现为少尿或无尿，以及高胆红素血症增加 AKI 风险（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 15：在 CLKT 术后早期，机械通气损伤、全身炎症反应、手术创伤、心功能不全、移植肝功能延迟恢复及输血输液等因素，会导致肺水肿等呼吸系统并发症风险及心律失常、心力衰竭等循环系统并发症，需严密监测及处理（推荐强度 B，证据等级 3a）。

推荐意见说明：

移植肝在术后早期由于缺血-再灌注损伤，肝细胞处于炎症水肿状态^[47]，肝细胞功能需逐渐恢复。早期肝脏合成代谢功能的异常表现为转氨酶、胆红素、血氨、乳酸水平升高和凝血时间延长、白蛋白水平下降等。另外，部分患者可于术后早期出现急性排斥反应，导致胆管上皮细胞、动脉内皮细胞、肝细胞的免疫炎症损伤，出现肝功能的异常。

移植肾开放后，肾脏经历缺血-再灌注损伤，可

能出现急性肾小管损伤，出现少尿、无尿等情况^[48]。移植肾功能恢复的多尿期可导致较大的机体体液排出，易引起低血容量导致的肾前性肾损伤。对于高胆红素血症的患者，肾小管中胆红素结晶增加 AKI 的风险，以及进一步的移植肾功能障碍^[32]。

术后早期由于意识障碍、循环功能紊乱、腹压过高、膈肌运动障碍、胸腔积液、肺膨胀不全、疼痛、呼吸肌无力等不良因素，或术前合并肺部炎症，部分患者仍需持续呼吸机辅助通气治疗。由于机械通气的损伤，以及术后全身炎症反应、心功能不全和输血输液等因素的影响，会导致肺水肿。因此术中术后均须适度控制液体输入量及速度，预防肺水肿。术后由于患者长时间机械通气、咳痰能力差，免疫力低下，容易并发肺部感染、肺不张等情况。

手术当中，新肝植入、下腔静脉及门静脉血流开放后，回心血量瞬间增加，加之含有高钾的低温灌注液及大量炎症因子和酸性代谢产物的门静脉血流进入心脏，加上长期肾功能不全或衰竭导致的内环境紊乱，可诱发心律失常、血压下降甚至心跳骤停。CLKT 术后早期体循环阻力偏低，有时需使用血管活性药物维持血压。此后，随着组织间液回流入体循环，如果患者心肾功能不能代偿，则可能出现中心静脉压持续升高。另外，电解质紊乱、血管活性药、心肌缺血和心功能不全、术前高胆红素心肌病等各种原因综合导致的心律失常，部分患者因术前存在基础心脏疾病，或因术中、术后补液过快过量，或因肾功能不全或衰竭，导致循环负荷过重而出现心功能不全表现。因此，CLKT 受者术后应当控制补液速度，维持低水平中心静脉压。

CLKT 术中麻醉、血流动力学变化、手术应激、器官再灌注阶段易引发心律失常，术后肝、肾功能延迟恢复，导致体内胆红素蓄积、高钾血症等，易引发高胆红素心肌病及其它心律失常，甚至心脏停搏，术后长期服用免疫抑制药和其他药物，可影响心脏的电生理特性，导致 QT 间期延长或其他心律失常^[49]。CLKT 术后心律失常的发生，会影响移植物的存活率^[50]。因此，CLKT 术后应密切关注受者生命体征变化情况，定期监测水电解质，评估移植肝、肾功能恢复情况。

肝硬化失代偿期及肝衰竭的患者由于术前血小板低，凝血因子合成下降，加之术中消耗，术后多可出现凝血时间延长，出血倾向。随着肝功能的恢复，贫血状态及凝血功能多可自我改善及纠正。部分患者因输血、术中脾切除或脾动脉结扎及术后移植肝功能恢

复快,凝血因子得以很快合成补充,抗凝血酶Ⅲ缺乏导致肝素抵抗等,可出现高凝状态^[51]。此类患者需注意肝动脉血栓及下肢深静脉血栓形成的发生,需适当抗凝治疗^[52]。

临床问题 10: CLKT 术后监测指标?

推荐意见 16:除常规监测以外,建议术后重点关注与原发病相关指标进行监测,同时重点关注血常规、肝肾功能、凝血功能、感染指标、病原学检测(细菌、真菌、病毒等)、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体检测,免疫功能、免疫抑制药血药浓度等,定期移植肾、移植肝超声或CT检查,警惕移植物损伤(推荐强度D,证据等级5)。

推荐意见说明:

先天性遗传病检查需要进行染色体疾病和基因疾病检测,可以通过染色体核型分析、芯片检测和荧光原位杂交等手段对先天性与遗传性行相关遗传检测。

肝移植手术复杂程度较高,手术时间长,创伤大,术后极易出现感染、出血、排斥反应、骨质疏松等并发症^[53]。急慢性并发症的发生、肿瘤复发、术后管理等因素影响肝移植受者的预后。据统计,全国肝移植术后1周内的院内病死率为2.2%~3.7%,一些研究发现可高达14.8%^[54],而死亡的原因主要是术后早期的并发症。移植术后感染的发生是受者早期死亡的主要原因,其发生率为80%^[55]。胆漏、胆管吻合口狭窄、胆管缺血性改变等胆道并发症的发生率为5%~50%,严重影响受者术后康复与生活质量^[36]。

监测血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、乳酸、血氨、感染指标(C-反应蛋白、降钙素原、细胞因子等)、引流物生化检测、病原学检测(各管道引流液)培养、药敏及mNGS、HLA抗体、PRA检测、免疫功能(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞亚群检测等)及免疫抑制药血药浓度监测,乙型肝炎病毒DNA测定、乙肝五项以及肝脏恶性肿瘤患者术后须定期复查肿瘤标志物(如甲胎蛋白、异常凝血酶原、CA19-9)等^[56]。

术后超声严密监测肝动脉、门静脉、肝静脉、腔静脉、肾动脉、肾静脉管径大小、流速、阻力指数等。监测肝周、肾周是否有积液、血肿,胆道、移植肾输尿管是否有梗阻、狭窄及尿漏等情况。定期行胸腹部CT、CTA和肝脏磁共振增强等了解器官情况,随着患者病情恢复逐渐简化。

临床问题 11: CLKT 免疫诱导及维持方案的选择?

推荐意见 17:推荐应根据免疫风险情况可选择

生物制剂进行免疫诱导(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐意见 18:免疫维持方案以钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)为主的三联免疫抑制剂联合用药,对于肝脏恶性肿瘤受者,推荐术后尽快转换为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)+霉酚酸类+低剂量CNI,糖皮质激素(激素)撤除或无激素方案(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐意见说明:

术前及术后早期基本采用免疫诱导疗法,使用抗CD25单克隆抗体,术后采用联合用药。持续监测免疫抑制药血药浓度,根据血药浓度和临床反应调整用药方案,免疫抑制药需终身服用,不得随意停药或者终止用药。

免疫诱导治疗采用联合或单独应用抗CD25单克隆抗体巴利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)诱导治疗,ATG用法为术后连续静脉滴注5~7d(100 mg/d),巴利昔单抗用法为手术开放肝循环前10 min与术后第4日静脉滴注20 mg。巴利昔单抗或ATG作为诱导治疗可有效降低排斥反应发生率,且未增加机会性感染的发生率^[57]。

术后维持治疗推荐采用CNI+霉酚酸类+泼尼松三联方案。由于免疫诱导治疗及他克莫司(tacrolimus, Tac)的良好效果,激素的使用有逐步减少的趋势,如用量减半、术后早期停用,对于严重感染、消化性溃疡等患者则完全不用激素,未见排斥反应明显增加^[8,52]。Tac的剂量根据血药浓度调节,术前进行Tac基因分型预测对用量具有指导性作用。Tac的抗排斥反应效果优于CsA,且其对血压、血脂的影响以及肝脏毒性较CsA小。

对于肝脏良性肿瘤受者,如无Tac药物相关不良反应,术后可维持Tac+霉酚酸类+泼尼松三联方案,Tac血药浓度维持在5~15 ng/mL。CLKT术后早期Tac血药浓度可偏高,术后第1个月维持血药浓度在8~12 ng/mL,术后1~3个月维持血药浓度在8~10 ng/mL,术后6个月至1年维持血药浓度在6~8 ng/mL,1年后维持在5 ng/mL左右即可^[8,58]。

原发性肝癌肝移植受者术后约半数死于肿瘤复发,术后肿瘤高复发率的原因之一是免疫抑制治疗。因此,在不增加急性排斥反应的同时尽可能减少免疫抑制药的用量,有助于延长肿瘤患者的生存期。对于激素早期撤除或无激素方案,建议白细胞介素-2受体阻滞剂免疫诱导治疗,并延迟使用和减少CNI剂

量, 尽早撤除激素。也可在术后 4~6 周转换为以 mTORi (如西罗莫司) 为基础的免疫抑制方案, 并联合霉酚酸类或低剂量 CNI。对肝移植术后肝癌复发的受者, 推荐使用以 mTORi 为基础的免疫抑制方案^[59]。

CLKT 受者免疫抑制药早期的应用参考单纯肝移植受者即可达到满意的治疗效果, 激素和霉酚酸酯用量亦明显低于单纯肾移植受者^[38,57]。

临床问题 12: CLKT 术后重点关注的并发症有哪些?

推荐意见 19: 术后并发症是移植物丢失的重要原因, 推荐 CLKT 术后重点关注手术相关并发症 (出血及血栓形成、胆道并发症、尿漏及尿路梗阻等)、移植物功能延迟恢复、感染性并发症、移植物抗宿主病等 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

(1) 手术相关并发症

①出血及血栓形成: 包括肝动脉血栓、肝动脉狭窄、肝动脉破裂出血、门静脉血栓形成、门静脉狭窄。CLKT 手术创伤大、血管吻合多, 加之抗凝药物应用, 术后患者腹腔内大量渗血, 移植肾动、静脉吻合口和伤口、激素的大量应用等都可能引起出血。因此, 术后在持续监测生命体征的同时需注意患者神志、腹部、引流液性质及量的改变。应结合临床表现、实验室及超声检查等综合分析, 如明确出血给予相应止血措施, 必要时再次手术止血。术后 2 周内是血栓形成的高危期, 此时恰当的抗凝治疗是防止血栓形成、保证移植成功的重要手段, 同时也要注意伤口出血的情况。一旦发现血管并发症, 必要时需再次手术或介入手术处理。

②胆道并发症: 由于胆管血供不良或排斥反应, 可引起胆管狭窄、胆漏或胆管坏死, 术中确保胆管吻合的质量和胆管的血供, 术后需定期影像学检查 [磁共振胰胆管成像 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) 监测胆道系统, 如发生胆道并发症, 可行内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 诊治或手术治疗]^[60]。

③尿漏: 常见的临床表现为伤口引流量增加, 伴或不伴尿量减少。切口引流管拔除后发生尿漏, 会出现局部皮肤水肿和压痛、包块。如尿液引流不畅, 可出现发热、Scr 升高。收集切口引流液或穿刺抽吸积液, 根据尿液和引流液的实验室检查结果判断是否存在尿漏。肾功能正常时也可行 CT 尿路造影明确尿漏部位。可通过保守治疗、留置输尿管支架管、移植肾

穿刺造瘘及手术修补等手术治疗。

(2) 移植物延迟恢复相关并发症

①原发性移植物功能障碍 (primary graft dysfunction, PGD): 在 CLKT 过程中, 由于器官保存过程中的损伤、缺血-再灌注损伤、移植物灌注不足等原因, 常引起 PGD, PGD 一旦发生, 只能通过血液透析治疗或再次移植。因此, 早期预防 PGD 十分重要。目前尚无成熟的监测 PGD 发生的指标, 通过监测炎症指标、凝血机制相关的细胞因子、趋化因子已被研究证实可以用于监测 PGD。另外, 可从 PGD 发生的危险因素入手, 通过抗氧化剂的使用, 起到一定预防作用。

②早期移植功能障碍 (early allograft dysfunction, EAD): 国内报道 EAD 发生率为 32.69%^[61], 国外报道肝移植术后 EAD 的发生率为 39.5%^[62]。EAD 与供者因素、受者因素、手术相关因素均有密切关系。供者因素主要包括冷缺血时间、高龄供者、供肝脂肪变性、DCD 供肝、供者最后一次实验室指标 (丙氨酸转氨酶和总胆红素水平升高) 等, 受者因素主要包括术前 MELD 评分及是否合并肝癌。此外, 手术过程对肝移植术后 EAD 的发生也有显著影响。因此, 可通过减少危险因素降低 EAD 的发生率。

③肝移植后肝衰竭: 包括原发性移植肝功能低下 (primary dysfunction, PDF) 和原发性移植肝无功能 (primary nonfunction, PNF)。前者是可逆性的过程, 经过一系列的抢救措施肝功能可好转, 后者只能急诊再次肝移植。由于尚没有特异和准确的预测和判断指标来区别 PDF 和 PNF, 往往错过再次移植的机会。术后 3 d 是关键, 如果是可逆性 PDF, 肝功能可向好的方向回转, 如果是 PNF, 则没有好转的迹象或者继续向坏的方向发展, 直至死亡。肝移植后 PNF 和 PDF 可通过监测肝细胞的溶解和破坏, 转氨酶迅速升高, 胆汁减少或没有, 肝源性凝血因子严重缺乏, 高乳酸血症, 难以脱离呼吸机, 需要儿茶酚胺维持循环, 低血糖和肾衰竭等来判断。目前由于监测手段的不断进步, 移植后肝衰竭已较少发生。

④移植物功能延迟恢复: 移植物功能延迟恢复常因缺血-再灌注损伤、术后排斥反应、感染、血栓等因素引起, 常以移植肾功能延迟恢复多见。在 CLKT 中, 移植肾功能延迟恢复与较差的移植结局以及较低的移植物和受者生存率有关^[63], 可通过受者尿量变化、监测 Scr、移植肾彩色多普勒超声检查、移植肾活检识别。常规防治措施包括透析治疗以维持内

环境稳定、免疫抑制药调整、使用利尿药或改善微循环药物及预防感染等。

(3) 感染性并发症

CLKT 术后由于大量使用免疫抑制药及术前全身状况差, 体液和细胞免疫反应较低, 使机体抗感染能力下降, 易发生围手术期感染。感染类型包括细菌、真菌、病毒等。因此移植受者选择适当抗生素预防感染, 包括抗真菌。围手术期常用三代头孢+棘白菌素类预防感染, 如感染风险高的受者, 及时行微生物培养+药敏试验, 必要时行 mNGS, 根据微生物种属及时调整抗生素方案, 及时使用抗病毒协同治疗。

临床问题 13: 术后排斥反应如何诊断及治疗?

推荐意见 20: 由于免疫保护机制, 与单独肾移植、肝移植相比, CLKT 的肝急性排斥反应发生率无明显差别, 但肾急性排斥反应发生率降低。建议通过临床表现、辅助检查和活检来综合诊治, 治疗上包括预防性使用免疫抑制药、免疫诱导治疗、及时调整治疗方案及在必要时进行激素冲击治疗, 如激素冲击治疗无效, 则可采用单克隆或多克隆抗体治疗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

移植肝的排斥反应类型分为体液性排斥反应、急性细胞性排斥反应、慢性排斥反应。移植肾的排斥反应类型分为超急性排斥反应、急性排斥反应、体液性排斥反应、慢性移植性肾病。

急性排斥反应多发生在术后 2 周内, 移植肝排斥反应表现为患者全身不适、烦躁不安、肝区胀痛、丙氨酸转氨酶和血清胆红素增高。移植肾排斥反应表现为尿量减少, 移植肾肿大、压痛、变硬, 体质量增加及体温升高等。

CLKT 移植肝对移植肾会产生免疫保护作用, CLKT 的移植肾急性排斥反应发生率降低, 即使发生了急性排斥反应, 临床表现也不剧烈, 激素冲击治疗常可有效逆转。

目前监测移植物排斥反应的方法主要基于临床观察、功能指标检测、穿刺活检等, 但总体而言, 无创、高特异性指标很少。一旦出现上述排斥反应, 应立即进行超声检查、胆红素、转氨酶、血尿素氮、尿蛋白、Scr 及内生肌酐清除率和免疫抑制药血药浓度、抗 HLA 抗体、淋巴细胞亚群分析等辅助检查协助诊断。在超声定位的情况下穿刺标本, 进行病理诊断是诊断排斥反应的金标准^[15]。

早期应用免疫抑制药可以预防排斥反应, 免疫抑

制方案以 CNI 类 (CsA 或 Tac) 为基础, 联合硫唑嘌呤和 (或) 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 以及激素。移植前 2 h 及移植后第 4 日应用 20 mg 巴利昔单抗进行免疫诱导治疗。在怀疑排斥反应发生的早期, 可以根据免疫抑制药血药浓度调整药物用量或者药物类型, 以期抑制、逆转排斥反应。确认发生排斥反应的情况下, 可以采用甲泼尼龙或泼尼松冲击治疗, 随后每日用量减半递减。效果不显著的情况下, 可以重复激素冲击方案^[21-22]。如果发生耐激素的排斥反应, 或在使用激素治疗的同时肾功能仍未改善, 建议改用单克隆或多克隆抗体治疗。目前常用的主要有抗淋巴细胞球蛋白、ATG 和抗 CD3 单克隆抗体、利妥昔单抗等。

临床问题 14: 术后随访频率及术后随访事项有哪些?

推荐意见 21: 建议随访频率为 CLKT 术后 1 个月内每周随访 1~2 次, 术后 1~3 个月每周随访 1 次, 术后 3~12 个月每 3~4 周随访 1 次, 术后 1 年以上每 1~2 个月随访 1 次, 术后 5 年以上至少每个季度随访 1 次 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 22: 建议随访内容为复查血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、电解质、血糖、血脂、免疫抑制药血药浓度、免疫功能、抗 HLA 抗体、乙型肝炎病毒或 BK 病毒等中长期感染病原体检测及原发病指标检测、影像学 (彩色多普勒超声、CT、MRI) 检查等 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

CLKT 手术与其它外科手术不同, 须长期服药并可能存在多种风险, 所以 CLKT 术后随访非常重要, 直接关系到受者的长期健康生存。CLKT 受者在术后经过重症监护室和普通病房治疗 2~3 周, 肝肾功能及身体各项指标恢复正常或接近正常时, 即可建议出院。受者出院应遵医嘱按时、规律服用免疫抑制药及抗病毒、保肝利胆、护肾、抗凝等药物, 根据肿瘤负荷及病理分级、微血管侵犯等情况服用抗肿瘤复发药物。出院 1 周复查血常规, 尿常规, 肝功能, 肾功能, 电解质, 血糖, 血脂, CsA、Tac、mTORi 血药浓度, 免疫功能及病毒感染情况等。若未发现异常, 之后每 2 个月复查 1 次。期间出现发热、寒战、腹胀、腹痛、呕吐, 移植肝区、肾区、腹部胀痛, 皮肤巩膜有黄染或加深, 尿少等症状时应及时随诊^[64]。

门诊随访内容包括患者目前心理生理状态, 服药情况, 近期检查结果和原发病情况。门诊随访频率为

术后出院 1 个月内,每周门诊随访 1 次,免疫抑制药血药浓度、血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、血糖、血脂、乙肝五项、乙型肝炎病毒 DNA 水平、CMV、BK 病毒及原发病指标检测等;术后 1 个月内建议每周随访 1~2 次;术后 1~3 个月每周随访 1 次;术后 3~12 个月每 3~4 周随访 1 次;术后 1 年以上每 1~2 个月随访 1 次;术后 5 年以上至少每个季度随访 1 次。良性肝病患者术后须定期复查移植肝超声检查(包括肝脏质地、血流、胆管情况等),肝脏恶性肿瘤患者术后须定期复查肿瘤标志物(如甲胎蛋白、异常凝血酶原、CA19-9 等)以及胸腹部 CT/CTA 和肝脏增强磁共振检查。为防治移植术后代谢综合征,受者须定期检测血糖、糖化血红蛋白、血压、心率、血脂、体质指数、尿酸等。当怀疑异常的肝功能是由于肝实质性损伤时,应该进行肝穿刺活检。对于先天性疾病应检测相应指标,如 PH1 患者,需要定期监测尿酸水平,注意水分和枸橼酸钾补充^[65]。

5 小 结

本指南就 CLKT 手术指征和禁忌证、术前准备和评估、在终末期肝病和肾病中移植的时机、手术方法的选择以及术后随访、CLKT 受者的独特病理生理学、外科技术、并发症管理和免疫抑制治疗的选择等临床问题提出推荐意见,从而更好地指导 CLKT 的临床实施,提高受者和移植物的长期存活率。目前我国器官移植中心根据具体情况决定受者是否接受 CLKT 或单独肝移植、序贯肾移植。对于 CLKT 受者来说,选择肾功能不全哪一期进行手术、存在 DSA 患者的手术时机及 DSA 阈值范围、ECMO 在 CLKT 的介入时机、并发症的相关危险因素、器官免疫保护的详细机制、CLKT 的手术方式等方面仍待大型的前瞻性、多中心、观察性和流行病学研究及相关基础研究证据支持,才能更好地改善 CLKT 受者的预后。

执笔作者:

孙煦勇 广西医科大学第二附属医院
蓝柳根 广西医科大学第二附属医院
文 宁 广西医科大学第二附属医院
董建辉 广西医科大学第二附属医院
吴基华 广西医科大学第二附属医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
蔡 明 浙江大学医学院附属第二医院
陈 正 广州医科大学附属第二医院

孙煦勇 广西医科大学第二附属医院

审稿专家(按姓氏笔画排序):

丁小明 西安交通大学第一附属医院
王长希 中山大学附属第一医院
丰贵文 郑州大学第一附属医院
田 野 首都医科大学附属北京友谊医院
付迎欣 深圳市第三人民医院
朱有华 海军军医大学附属长海医院
朱志军 首都医科大学附属北京友谊医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院
何晓顺 中山大学附属第一医院
吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
杨洪吉 四川省医学科学院·四川省人民医院
林 涛 四川大学华西医院
易述红 中山大学附属第三医院
徐 健 南方医科大学南方医院
蔡金贞 青岛大学附属医院

参考文献:

- [1] TANRIOVER B, MEJIA A, WEINSTEIN J, et al. Analysis of kidney function and biopsy results in liver failure patients with renal dysfunction: a new look to combined liver kidney allocation in the post-MELD era[J]. *Transplantation*, 2008, 86(11): 1548-1553. DOI: [10.1097/TP.0b013e31818b22cc](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31818b22cc).
- [2] DAVID HA, MODANLOU K, WONG E, et al. Older liver recipients with renal dysfunction benefit from combined liver-kidney transplant vs. liver transplant[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15: 93-94.
- [3] DAVIS C. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II[J]. *Liver Transplant*, 2002, 8(3): 193-211. DOI: [10.1053/jlts.2002.32504](https://doi.org/10.1053/jlts.2002.32504).
- [4] NADIM MK, SUNG RS, DAVIS CL, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(11): 2901-2908. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2012.04190.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04190.x).
- [5] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911).
CHEN YL, YANG KH, WANG XQ, et al. Guiding principles for formulating/revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022 edition)[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911).
- [6] GIRALT G, MADRID Á, GARRIDO M, et al. Reversal of hyperoxaluric cardiomyopathy with severe cardiac dysfunction after combined liver and kidney transplantation[J]. *Esp De Cardiol (Engl Ed)*, 2013, 66(3): 224-225. DOI: [10.1016/j.rec.2012.06.018](https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.06.018).
- [7] SHARMA P, SCHAUBEL DE, MESSERSMITH EE, et

- al. Factors that affect deceased donor liver transplantation rates in the United States in addition to the model for end-stage liver disease score[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(12): 1456-1463. DOI: [10.1002/lt.23548](https://doi.org/10.1002/lt.23548).
- [8] 中华医学会器官移植学分会. 肝肾联合移植技术操作规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2020, 11(1): 30-40. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.005).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical operation specification for combined liver and kidney transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(1): 30-40. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.005).
- [9] NIEMI AK, KIM IK, KRUEGER CE, et al. Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6): 1455-1461. e1. DOI: [10.1016/j.jpeds.2015.01.051](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.051).
- [10] 吴渊文, 朱有华. 肝、肾联合移植治疗 I 型原发性高草酸盐尿症一例[J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25(5): 282. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2004.05.027](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2004.05.027).
WU YW, ZHU YH. Combined liver and kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I: a case report[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2004, 25(5): 282. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2004.05.027](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2004.05.027).
- [11] CHEN GY, WEI SD, ZOU ZW, et al. Left lateral sectionectomy of the native liver and combined living-related liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(31): e1267. DOI: [10.1097/MD.0000000000001267](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001267).
- [12] NADIM MK, KELLUM JA, DAVENPORT A, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group[J]. *Crit Care*, 2012, 16(1): R23. DOI: [10.1186/cc11188](https://doi.org/10.1186/cc11188).
- [13] 滕大洪, 郑虹. 肝肾联合移植进展[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2(6): 378-382. DOI: [10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.016).
TENG DH, ZHENG H. Progress of combined liver and kidney transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2014, 2(6): 378-382. DOI: [10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2014.06.016).
- [14] MCALISTER CC, GAO ZH, MCALISTER VC, et al. Protective anti-donor IgM production after crossmatch positive liver-kidney transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(2): 315-319. DOI: [10.1002/lt.20062](https://doi.org/10.1002/lt.20062).
- [15] CIMSIT B, SCHILSKY M, MOINI M, et al. Combined liver kidney transplantation: critical analysis of a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(3): 901-904. DOI: [10.1016/j.transproceed.2011.02.033](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.02.033).
- [16] TANER T, HEIMBACH JK, ROSEN CB, et al. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4): 909-917. DOI: [10.1016/j.kint.2015.10.016](https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.016).
- [17] RANA A, ROBLES S, RUSSO MJ, et al. The combined organ effect: protection against rejection?[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(5): 871-879. DOI: [10.1097/SLA.0b013e31817fc2b8](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817fc2b8).
- [18] EKSER B, CHEN AM, KUBAL CA, et al. Delayed kidney transplantation after 83 hours of cold ischemia time in combined liver-kidney transplant[J]. *Transplantation*, 2019, 103(11): e382-e383. DOI: [10.1097/tp.0000000000002673](https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002673).
- [19] YANG CH, HE XS, CHEN J, et al. Fungal infection in patients after liver transplantation in years 2003 to 2012[J]. *Ann Transplant*, 2012, 17(4): 59-63. DOI: [10.12659/aot.883695](https://doi.org/10.12659/aot.883695).
- [20] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植受者选择与术前评估技术规范(2019版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(1): 40-43. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.007).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specifications for selection and preoperative evaluation of liver transplantation recipients in China (version 2019)[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(1): 40-43. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.007).
- [21] JIMÉNEZ JV, CARRILLO-PÉREZ DL, ROSADO-CANTO R, et al. Electrolyte and acid-base disturbances in end-stage liver disease: a physiopathological approach[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(8): 1855-1871. DOI: [10.1007/s10620-017-4597-8](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4597-8).
- [22] VIGUERA L, BLASI A, REVERTER E, et al. Baseline haemoglobin and thromboelastometry are predictive of red blood cell requirements and one-year mortality in liver transplantation[J]. *Transfus Apher Sci*, 2021, 60(6): 103259. DOI: [10.1016/j.transci.2021.103259](https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103259).
- [23] 徐智高, 薛承彪, 熊艳, 等. 器官移植供体感染状态评估研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(2): 193-198. DOI: [10.14188/j.1671-8852.2021.8005](https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2021.8005).
XU ZG, XUE CB, XIONG Y, et al. Research progress on of infection status evaluation of organ transplant donors[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2021, 42(2): 193-198. DOI: [10.14188/j.1671-8852.2021.8005](https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2021.8005).
- [24] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植术后感染诊疗技术规范(2019版)——总论与细菌性肺炎[J]. *器官移植*, 2019, 10(4): 343-351. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.001).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for diagnosis and treatment of infection after solid organ transplantation (2019 edition): general discussion and bacterial pneumonia[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(4): 343-351. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.001).
- [25] RIGHI E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: current options and future directions[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(38): 4311-4329. DOI: [10.3748/wjg.v24.i38.4311](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i38.4311).
- [26] BRASIL IRC, DE ARAUJO IF, DE ARAUJO LIMA AAL, et al. Computed tomography angiography study of variations of the celiac trunk and hepatic artery in 100 patients[J]. *Radiol Bras*, 2018, 51(1): 32-36. DOI: [10.1590/0100-3984.2016.0179](https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0179).
- [27] URADE T, FUKUMOTO T, KIDO M, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonic cholangiography in living donor hepatectomy[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(10): 1437-1442. DOI: [10.1002/lt.24519](https://doi.org/10.1002/lt.24519).
- [28] SCHUBERT T, TAKES M, ASCHWANDEN M, et al. Non-enhanced, ECG-gated MR angiography of the pedal vasculature: comparison with contrast-enhanced MR angiography and digital subtraction angiography in peripheral arterial occlusive disease[J]. *Eur Radiol*,

- 2016, 26(8): 2705-2713. DOI: [10.1007/s00330-015-4068-6](https://doi.org/10.1007/s00330-015-4068-6).
- [29] BORASCHI P, DELLA PINA MC, DONATI F. Graft complications following orthotopic liver transplantation: role of non-invasive cross-sectional imaging techniques[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(7): 1271-1283. DOI: [10.1016/j.ejrad.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.008).
- [30] 王建红, 范宁, 郭源, 等. 超声对原位劈离式肝移植术前供肝评估价值初探[J/OL]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2018, 12(1): 24-27. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.01.006](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.01.006).
WANG JH, FAN N, GUO Y, et al. Clinical value evaluation of ultrasonography on liver grafts in in-suit split liver transplantation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2018, 12(1): 24-27. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.01.006](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.01.006).
- [31] SIMPSON N, CHO YW, CICCARELLI JC, et al. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: analysis of UNOS database[J]. *Transplantation*, 2006, 82(10): 1298-1303. DOI: [10.1097/01.tp.0000241104.58576.e6](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000241104.58576.e6).
- [32] EKSER B, MANGUS RS, FRIDELL JA, et al. A novel approach in combined liver and kidney transplantation with long-term outcomes[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5): 1000-1008. DOI: [10.1097/sla.0000000000001752](https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001752).
- [33] 谢闰鹏, 谷明旗, 张凤博, 等. 肝移植手术技术的现状和展望[J]. *器官移植*, 2022, 13(1): 105-110. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.016).
XIE RP, GU MQ, ZHANG FB, et al. Current status and prospect of surgical technique of liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(1): 105-110. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.016).
- [34] LUNSFORD KE, BODZIN AS, MARKOVIC D, et al. Avoiding futility in simultaneous liver-kidney transplantation: analysis of 331 consecutive patients listed for dual organ replacement[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5): 1016-1024. DOI: [10.1097/SLA.0000000000001801](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001801).
- [35] 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](https://doi.org/10.21037/atm-21-1945).
- [36] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植术操作规范 (2019 版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(1): 36-39. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.006).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Operation standards for liver transplantation in China (version 2019)[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(1): 36-39. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.006).
- [37] LEE TC, CORTEZ AR, KASSAM AF, et al. Outcomes of en bloc simultaneous liver-kidney transplantation compared to the traditional technique[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(4): 1181-1187. DOI: [10.1111/ajt.15655](https://doi.org/10.1111/ajt.15655).
- [38] 郑树森. 肝肾联合移植的移植部位和布局[J]. *中国现代手术学杂志*, 2001, 5(1): 5-6. DOI: [10.3969/j.issn.1009-2188.2001.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2188.2001.01.003).
ZHENG SS. Transplantation site and layout of combined liver and kidney transplantation[J]. *Chin J Mod Oper Surg*, 2001, 5(1): 5-6. DOI: [10.3969/j.issn.1009-2188.2001.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2188.2001.01.003).
- [39] JEON H, BHATI C, TZVETANOV I, et al. Calibrated extra-anatomic hepatic arterial reconstruction in living donor liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2012, 25(1): e16-e18. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2011.01368.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01368.x).
- [40] BENEDETTI E, FRYER J, MATAS AJ, et al. Kidney transplant outcome with and without right renal vein extension[J]. *Clin Transplant*, 1994, 8(4): 416-417.
- [41] EL KOUNY A, HARBI M, ISMAIL H, et al. Anesthetic management during combined liver and kidney transplantation[J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2016, 23(5): 549-555.
- [42] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝肾联合移植麻醉技术操作规范 (2019 版) [J/OL]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2020, 14(1): 21-23. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.006](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.006).
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for anesthetic management of combined liver and kidney transplantation in China (2019 edition) [J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2020, 14(1): 21-23. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.006](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.006).
- [43] NADIM MK, ANNANTHAPANYASUT W, MATSUOKA L, et al. Intraoperative hemodialysis during liver transplantation: a decade of experience[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(7): 756-764. DOI: [10.1002/lt.23867](https://doi.org/10.1002/lt.23867).
- [44] 李敏如, 黄正宇, 蔡常洁, 等. 人工肝支持系统对高危患者肝移植术后生存率的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(1): 12-15. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.008).
LI MR, HUANG ZY, CAI CJ, et al. Effect of artificial liver support system on the survival rate of high risk patients after liver transplantation[J]. *Chin Crit Care Med*, 2010, 22(1): 12-15. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.008).
- [45] 秦科, 孙煦勇, 董建辉, 等. 体外膜肺氧合对循环不稳定脑死亡器官捐献的肝肾功能修复效果[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(9): 525-530. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.003).
QIN K, SUN XY, DONG JH, et al. Extra corporeal membrane oxygenation in deceased donors after brain death with severe hemodynamic instability allows to optimize the viability of livers and kidneys procured for transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2017, 38(9): 525-530. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.003).
- [46] BRAUN HJ, PULCRANO ME, WEBER DJ, et al. The utility of ECMO after liver transplantation: experience at a high-volume transplant center and review of the literature[J]. *Transplantation*, 2019, 103(8): 1568-1573. DOI: [10.1097/TP.0000000000002716](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002716).
- [47] ZHAI Y, PETROWSKY H, HONG JC, et al. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation-from bench to bedside[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(2): 79-89. DOI: [10.1038/nrgastro.2012.225](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.225).
- [48] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment[J]. *World J Transplant*, 2015, 5(2): 52-67. DOI: [10.5500/wjt.v5.i2.52](https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i2.52).
- [49] IKITIMUR B, COSANSU K, KARADAG B, et al.

- Long-term impact of different immunosuppressive drugs on QT and PR intervals in renal transplant patients[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2015, 20(5): 426-432. DOI: 10.1111/anec.12225.
- [50] MOLINARI M, SOOD P, SAMRA PB, et al. Atrial fibrillation in renal or liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(1): 29-38. DOI: 10.1016/j.trre.2018.07.003.
- [51] 陈晨, 杨润, 冯俊琦, 等. 成人肝移植术后急性肾损伤的发生与术后凝血功能变化的关系[J]. *器官移植*, 2022, 13(2): 219-224. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.010.
- CHEN C, YANG R, FENG JQ, et al. Relationship between the incidence of acute kidney injury and postoperative changes of coagulation function in adult recipients after liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(2): 219-224. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.010.
- [52] 王卓强, 徐震, 王恒林. 失代偿期肝硬化和急性肝衰竭患者肝移植术中的凝血功能比较与调控[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(9): 821-825. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.9.014.
- WANG ZQ, XU Z, WANG HL. Comparison and modulation of coagulation function during in orthotopic liver transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis and acute liver failure[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2013, 33(9): 821-825. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.9.014.
- [53] 卢芳燕. 肝移植加速康复实施方案的构建与应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [54] AZEVEDO LD, STUCCHI RS, ATAÍDE EC, et al. Assessment of causes of early death after twenty years of liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(3): 1116-1118. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.015.
- [55] BERTACCO A, BARBIERI S, GUASTALLA G, et al. Risk factors for early mortality in liver transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(1): 179-183. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.06.025.
- [56] 中国医师协会器官移植医师分会移植免疫学专业委员会, 中国康复医学会器官移植康复专业委员会, 广东省医师协会器官移植医师分会. 慢加急性肝衰竭肝移植围手术期康复评估与干预专家共识[J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 543-554. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.001.
- Transplantation Immunology Committee of Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association, Organ Transplant Rehabilitation Committee of China Association Rehabilitation Medicine, Branch of Organ Transplantation Physician of Guangdong Medical Doctor Association. Expert consensus on liver transplantation perioperative evaluation and rehabilitation for acute-on-chronic liver failure[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(5): 543-554. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.001.
- [57] 秦科, 孙煦勇, 陈伯承, 等. 肝肾联合移植术的麻醉和围手术期处理[J]. *广西医科大学学报*, 2010, 27(1): 76-78. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2010.01.029.
- QIN K, SUN XY, CHEN BC, et al. Anesthesia and perioperative management in combined liver-kidney transplantation[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2010, 27(1): 76-78. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2010.01.029.
- [58] 张启瑜, 吴存造, 廖毅, 等. 不同血药浓度 FK506 在肝移植术后应用的比较[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(2): 92-93, 96. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1954.2010.02.002.
- ZHANG QY, WU CZ, LIAO Y, et al. Comparative study on the application of the different concentrations of FK506 after liver transplantation[J]. *J Hepatopancreatobiliary Surg*, 2010, 22(2): 92-93, 96. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1954.2010.02.002.
- [59] LI BCW, CHIU J, SHING K, et al. The outcomes of systemic treatment in recurrent hepatocellular carcinomas following liver transplants[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 3900-3910. DOI: 10.1007/s12325-021-01800-z.
- [60] BALDERRAMO D, NAVASA M, CARDENAS A. Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy[J]. *Gastroenterol Y Hepatol*, 2011, 34(2): 107-115. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.05.008.
- [61] 郭宏伟. 肝移植术后早期移植植物功能不全的危险因素分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [62] LEE DD, SINGH A, BURNS JM, et al. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(12): 1447-1453. DOI: 10.1002/lt.23985.
- [63] VINCENZI P, GAYNOR JJ, VIANNA R, et al. Predictors of kidney delayed graft function and its prognostic impact following combined liver-kidney transplantation: a recent single-center experience[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2724. DOI: 10.3390/jcm11102724.
- [64] TONIUTTO P, GERMANI G, FERRARESE A, et al. An essential guide for managing post-liver transplant patients: what primary care physicians should know[J]. *Am J Med*, 2022, 135(2): 157-166. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.08.005.
- [65] TANDOI F, CUSSA D, PERUZZI L, et al. Combined liver kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: will there still be a future? current transplantation strategies and monocentric experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2021, 25(4): e14003. DOI: 10.1111/ptr.14003.

(收稿日期: 2024-04-28)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)