

门静脉性肺动脉高压肝移植围手术期管理 中国专家共识(2021 版)

中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组 中国医师协会外科医师分会器官移植围手术期管理专业委员会

通信作者:张水军,郑州大学第一附属医院,郑州 450052, Email: zhangshuijun@zzu.edu.cn; 郭文治,郑州大学第一附属医院,郑州 450052, Email: guowz66@163.com

【摘要】 门静脉性肺动脉高压(POPH)是在门静脉高压基础上发生以肺动脉压升高、肺血管阻力增加而肺毛细血管楔压正常为特点的疾病。肝移植是 POPH 的有效治疗方法之一。目前我国尚缺少指导 POPH 肝移植围手术期管理的规范。中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组、中国医师协会外科医师分会器官移植围手术期管理专业委员会基于国内外该领域循证医学证据,结合我国临床实践,制订《门静脉性肺动脉高压肝移植围手术期管理中国专家共识(2021 版)》。该共识通过对 POPH 肝移植术前一般治疗、术前评估、术中管理以及术后并发症的预防与治疗进行规范,旨在提高 POPH 肝移植围手术期的诊断与治疗水平,改善预后。

【关键词】 门静脉高压; 门静脉性肺动脉高压; 肝移植; 共识; 指南; 围手术期

基金项目:国家自然科学基金(U1604282、U2004122);河南省慈善总会肝胆相照基金(GDXZ 2019003);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190287)

Chinese expert consensus on perioperative management of liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension (2021 edition)

Perioperative Management Group, Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association; Organ Transplantation Perioperative Management Professional Committee, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Zhang Shuijun, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China, Email: zhangshuijun@zzu.edu.cn; Guo Wenzhi, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China, Email: guowz66@163.com

【Abstract】 Portopulmonary hypertension (POPH) is a disease characterized by elevated pulmonary artery pressure, increased pulmonary vascular resistance, and normal pulmonary capillary wedge pressure on the basis of portal hypertension. Liver transplantation is one of the effective treatments for POPH. Currently, there is still a lack of guidelines for the perioperative period of POPH in China. Based on evidence-based medical evidences obtained from researches of this fields at home and abroad, and combined with clinical practice in China, the Perioperative Management Group of Chinese Society of Organ Transplantation from Chinese Medical Association and Organ Transplantation Perioperative Management Professional Committee of Chinese College of Surgeons from Chinese Medical Doctor Association formulate the *Chinese expert consensus on perioperative management of liver transplantation in patients with POPH (2021 edition)*. This consensus forms standardized contents on the preoperative general treatment, preoperative evaluation, intraoperative management, prevention and treatment of postoperative complications of liver transplantation in patients with POPH, with the aims to enhance the diagnosis and treatment level

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220112-00029

收稿日期 2022-01-12

引用本文: 中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组, 中国医师协会外科医师分会器官移植围手术期管理专业委员会. 门静脉性肺动脉高压肝移植围手术期管理中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1): 10-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220112-00029.



during the perioperative period, improve the prognosis.

【Key words】 Portal hypertension; Portopulmonary hypertension; Liver transplantation; Consensus; Guideline; Perioperative period

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (U1604282, U2004122); Hepatobiliary Foundation of Henan Charity General Federation (GDZX2019003); Medical Science and Technology Project of Henan Province (LHGJ20190287)

门静脉性肺动脉高压(portopulmonary hypertension, POPH)与肝硬化、门静脉栓塞、硬化性胆管炎、先天性肝外门腔分流等因素相关,其发病机制包括门静脉高压导致肺循环高动力状态、血管活性介质失衡、凝血异常等^[1-2]。POPH 诊断需要满足条件:(1)门静脉高压(伴或不伴慢性肝病)。(2)右心导管检查:静息时平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)≥25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),平均肺毛细血管楔压(mean pulmonary capillary wedge pressure, mPCWP)<15 mmHg、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)>240 dyn·s·cm⁻⁵。根据 mPAP 程度,POPH 分为 3 类:25 mmHg≤mPAP<35 mmHg 为轻度;35 mmHg≤mPAP<45 mmHg 为中度;mPAP≥45 mmHg 为重度^[3]。中、重度 POPH 患者与轻度或无 POPH 患者比较,合并自发性门体静脉分流与门静脉离肝血流的概率更高。已有的研究结果显示:POPH 患者多死于右心衰竭或消化道出血等肝病并发症^[4]。门静脉高压患者中 POPH 发病率为 1%~6%,5 年生存率仅为 40%^[5-7]。随着肺动脉高压靶向药物治疗的进展和围手术期心肺管理水平的进步,POPH 患者肝移植术后预后逐步提高^[8-10]。

一、POPH 患者诊断

(一)临床表现

POPH 患者可见巩膜黄染、肝掌、蜘蛛痣、脾脏肿大等肝硬化及门静脉高压症的常见体征。伴随病情进展,患者出现劳力性呼吸困难等右心功能不全症状。进展至右心衰竭,患者可出现颈静脉怒张、腹腔积液、双下肢水肿等肝功能失代偿期体征,并可闻及肺动脉瓣第二心音亢进、三尖瓣和肺动脉瓣区反流性杂音^[11]。

(二)实验室和影像学检查

1. 一般心肺筛查:POPH 患者动脉血气分析可提示肺泡-动脉氧分压差 P(A-a)O₂ 升高,轻中度低氧血症和低碳酸血症。肺功能检查提示一氧化碳弥散功能下降,通气-血流比例失调^[11]。肺灌注扫描显示节段性肺灌注缺损。心电图检查可提示电轴右偏、右心室肥大、右束支传导阻滞或窦性心动过速。胸部 X 线片检查示正常或肺动脉突出、右心

室和右心房扩张,上肺血管影增加。

2. 超声心动图:经胸多普勒超声心动图(trans-thoracic doppler echocardiography, TDE)在筛查肝硬化失代偿期患者是否合并肺动脉高压中发挥重要作用。POPH 患者 TDE 可提示三尖瓣反流峰速度增快,肺动脉瓣关闭不全,膈肌反常运动,右心室肥大、扩张,右心室收缩压增加等。TDE 是首选的非侵袭性检查手段,敏感性较高^[12-14]。通过测定三尖瓣反流速率反映肺动脉高压,收缩期肺动脉压>30 mmHg 即可证明存在肺动脉高压。

3. 右心导管检查:右心导管检查是确诊 POPH 的金标准^[15]。右心导管检查可准确测定 mPAP 和肺毛细血管楔压、心输出量及 PVR 等反映肺血管血流动力学状态参数。POPH 患者右心导管检查发现肺动脉高压,但需排除导致肺动脉或肺静脉高压的其他因素。

推荐意见 1:POPH 自然进程可能会出现心脏功能下降及肝病并发症,应对其进行实时监测。

推荐意见 2:等待肝移植的门静脉高压患者,应行 TDE 筛查 POPH,阳性患者应进行右心导管检查。

推荐意见 3:患者等待肝移植期间需要多次行 TDE 检查,但最佳间隔时间尚不明确。

二、POPH 患者肝移植术前治疗

(一)一般治疗^[3, 16-17]

1. 吸氧:当 POPH 患者外周血氧饱和度<91%或动脉血氧分压<60 mmHg 时需要吸氧,使血氧饱和度>92%。

2. 利尿:POPH 患者常合并右心功能不全,出现中心静脉压升高、肝淤血、外周水肿等临床表现,应用利尿剂可缓解上述症状,治疗期间应密切监测血钾,使血钾维持在正常水平。

3. 抗凝:POPH 患者抗凝主要是针对右心功能不全和预防肺动脉原位血栓形成,但尚无证据支持抗凝治疗可使患者获益。

4. 铁剂:缺铁可使 POPH 患者运动耐量下降,病死率增加且这种铁缺乏与贫血无关。铁缺乏患者可考虑铁替代治疗。

5. 肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 通常使用 β 受体阻滞剂降低门静脉压力预防上消化道出血。对于进展期 POPH 患者 ($mPAP \geq 35 \sim 40$ mmHg), 使用 β 受体阻滞剂易导致血流动力学恶化及运动耐量降低, 而停用 β 受体阻滞剂可能会增加心输出量和运动耐量。因此, POPH 患者使用 β 受体阻滞剂的获益与风险需要详细评估。对食管胃底静脉曲张患者, 可考虑内镜下套扎或(和)注射硬化剂治疗。

推荐意见 4: POPH 患者应给予吸氧, 使动脉血氧饱和度 $> 92\%$ 。

推荐意见 5: 合并右心功能不全和液体潴留的 POPH 患者给予利尿剂治疗。

推荐意见 6: POPH 患者不建议常规抗凝治疗。

推荐意见 7: POPH 患者应纠正贫血和(或)缺铁状态。

推荐意见 8: POPH 患者应当最小剂量使用 β 受体阻滞剂, 并结合内镜治疗食管胃底静脉曲张。

(二) 靶向药物应用^[3]

1. 前列环素类药物: 前列环素可刺激腺苷酸环化酶, 使平滑肌细胞内环磷酸腺苷浓度升高, 进而扩张血管。前列环素是目前最强力的内源性血小板聚集抑制剂, 且具有细胞保护和抗增殖作用。目前, 已有多种人工合成的前列环素用于治疗 POPH, 主要有依前列醇、伊洛前列素等。这些药物尽管药代动力学特征不同, 但药效学作用相似。依前列醇是目前唯一经随机对照试验证实可降低 POPH 病死率的药物, 可将死亡风险降低 70%。

2. 内皮素受体拮抗剂: 内皮素系统异常激活是 POPH 发生、发展的重要机制之一。内皮素主要通过和肺血管壁上内皮素受体 A 和 B 结合发挥肺血管收缩和促平滑肌细胞有丝分裂的作用。内皮素受体拮抗剂通过阻断内皮素受体信号传导发挥治疗 POPH 作用。波生坦是一种双重内皮素受体拮抗剂, 可同时拮抗内皮素 A 和 B 受体, 可改善动脉性肺动脉高压患者运动能力、心肺循环功能和延缓病情进展。由于波生坦有导致血清转氨酶升高风险, 服用波生坦期间应密切监测肝功能。

3. 5 型磷酸二酯酶抑制剂: 肺血管包含大量 5 型磷酸二酯酶, 而 5 型磷酸二酯酶是环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的降解酶, 其抑制剂可通过 NO/cGMP 通路发挥血管舒张作用。5 型磷酸二酯酶抑制剂主要包括西地那非、他达拉非和伐地那非。西地那非是首个批准用于动

脉性肺动脉高压治疗的 5 型磷酸二酯酶抑制剂, 可改善 POPH 患者症状和心功能, 安全性和耐受性均较好。他达拉非是 5 型磷酸二酯酶抑制剂中唯一的长效制剂, 可显著改善动脉性肺动脉高压患者的运动耐量、症状、血流动力学参数和到达临床恶化时间。

推荐意见 9: POPH 的靶向药物应用可改善患者运动耐量和血流动力学。鉴于内皮素受体拮抗剂潜在的肝损伤作用, 使用期间密切注意肝功能变化。

(三) 经颈静脉肝内门体分流术

POPH 患者行经颈静脉肝内门体分流术 (trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 治疗前需要详细评估, 因为 TIPS 后患者右心前负荷和心输出量增加, 导致肺动脉压力及血管阻力升高, 有发生右心衰竭风险。因此, 充血性心力衰竭和重度肺动脉高压 ($mPAP \geq 45$ mmHg) 是 TIPS 禁忌证, 中度 POPH ($35 \leq mPAP < 45$ mmHg) 是 TIPS 相对禁忌证^[3]。

推荐意见 10: 重度 POPH 是 TIPS 治疗的绝对禁忌证。

三、POPH 患者肝移植术

(一) 风险评估

POPH 分级对肝移植术风险评估和预后有重要意义。已有的研究表明: 常规靶向药物治疗前, 轻度 POPH 患者肝移植围手术期病死率没有增加。中、重度 POPH 患者肝移植风险高, 移植后机械通气时间和住院时间延长。因此, 中、重度 POPH 患者计划行肝移植术前应积极改善 $mPAP$ 、PVR 以及右心室功能。目前, $mPAP \geq 45$ mmHg 是多数移植中心肝移植的绝对禁忌证。POPH 患者若不联合肺动脉高压靶向药物治疗, 尽管心脏指数正常, 少有 $mPAP > 50$ mmHg 能够在肝移植术后生存。

推荐意见 11: $mPAP < 35$ mmHg 且右心室功能尚可的 POPH 患者, 可考虑肝移植治疗。

推荐意见 12: $mPAP \geq 35$ mmHg 的 POPH 患者, 肝移植术前应及早服用肺动脉压的靶向药物, 并定期监测右心室功能。

推荐意见 13: $mPAP \geq 35$ mmHg 行肝移植术, 应告知 POPH 患者其与术后并发症发生率和病死率增加相关。

推荐意见 14: $mPAP \geq 45$ mmHg 是 POPH 患者肝移植术的禁忌证。

(二) 肝移植术中管理

肝移植术中应常规放置漂浮导管监测肺动脉

压力变化,并且持续应用靶向药物降低肺动脉压力^[18-19]。新肝期再灌注综合征会增加 5%~18% 心输出量,影响右心室功能。术中行经食管心脏超声检查有助于评估右心室功能。部分情况下,静息肺动脉压急性升高可导致右心衰竭,导致肝移植失败。此类状况主要处理方法是体外膜肺氧合治疗,并且静脉推注前列腺环素或吸入 NO。放置右心室辅助装置可能导致患者肺动脉破裂死亡,因此,肝移植术中不建议使用。

推荐意见 15:肝移植术中应放置漂浮导管监测肺动脉压力变化并持续应用靶向药物降低肺动脉压力。

推荐意见 16:术中行经食管心脏超声检查有助于评估右心室功能。

推荐意见 17:体外膜肺氧合可用于再灌注期静息肺动脉压急性升高导致的右心衰竭。右心室辅助装置不建议用于 POPH 肝移植术中,其可能导致患者肺动脉破裂死亡。

(三)肝移植术后管理

肝移植术后需要继续服用肺动脉压靶向药物治疗,并定期行 TDE 监测肺动脉压力变化。通常术后半年内每个月 1 次,此后每 4~6 个月 1 次。通常不建议常规行右心导管检查,除非需要临床相关数据调整肺动脉靶向药物治疗。在完成连续行 TDE 监测后,停用相关药物安全可行^[20-22]。但需注意部分 POPH 患者肝移植后可再发生肺动脉高压。

推荐意见 18:术后应继续服用肺动脉压靶向药物治疗,并定期行 TDE 监测肺动脉压力变化。

综上,POPH 是肝病或门静脉高压患者的一种严重肺部并发症,其起病隐匿,缺乏特征性临床及影像学表现,易误诊、漏诊。TDE 及右心导管检查可明确诊断。肝移植是 POPH 有效的治疗方法,随着肺动脉高压靶向药物治疗的进展和围手术期心肺管理水平的进步,POPH 患者肝移植术后预后逐步提高。

《门静脉性肺动脉高压肝移植围手术期管理中国专家共识(2021 版)》专家组成员名单

主审专家:

石炳毅(中国人民解放军总医院第八医学中心)

薛武军(西安交通大学第一附属医院)

张水军(郑州大学第一附属医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

蔡 杰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

陈 栋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

郭文治(郑州大学第一附属医院)

黄 磊(北京大学人民医院)

巨春蓉(广州医科大学附属第一医院)

李 宁(山西省第二人民医院)

刘秀珍(解放军第 309 医院)

刘 盛(中国医学科学院阜外医院)

林 俊(首都医科大学附属北京友谊医院)

吕国悦(吉林大学第一医院)

彭龙开(中南大学附属湘雅二医院)

潘晓明(西安交通大学第一附属医院)

邱 涛(武汉大学人民医院)

司中洲(中南大学湘雅二医院)

宋少华(上海交通大学附属瑞金医院)

尚文俊(郑州大学第一附属医院)

沈 恬(浙江大学医学院附属第一医院)

王智勇(河北医科大学第三医院)

王 勇(郑州大学第一附属医院)

王 强(首都医科大学附属北京友谊医院)

王 毅(新疆医科大学第一附属医院)

吴 波(无锡市人民医院)

夏 强(上海交通大学附属仁济医院)

邢同海(上海交通大学附属第一人民医院)

杨家印(四川大学华西医院)

杨 蕾(中国医科大学附属第一医院)

喻文立(天津市第一中心医院)

郑 虹(天津市第一中心医院)

臧运金(青岛大学附属医院)

张 峰(江苏省人民医院)

张雅敏(天津市第一中心医院)

张 微(浙江大学医学院附属第一医院)

张晓明(山东省千佛山医院)

张洪涛(空军军医大学西京医院)

赵洪雯(陆军军医大学第一附属医院)

赵 强(中山大学附属第一医院)

钟河江(陆军军医大学第二附属医院)

执笔:

温培豪(郑州大学第一附属医院)

时程程(郑州大学第一附属医院)

李 捷(郑州大学第一附属医院)

曹胜利(郑州大学第一附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Thomas C, Glinskii V, de Jesus Perez V, et al. Portopulmonary hypertension: from bench to bedside[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7:569413. DOI:10.3389/fmed.2020.569413.

- [2] 朱志军,张海明.肝移植时代的门静脉高压治疗[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(1):1-3. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20201124-00600.
- [3] EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol,2018,69(2):406-460. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [4] Sahay S, Al Abdi S, Melillo C, et al. Causes and circumstances of death in portopulmonary hypertension[J]. Transplant Direct,2021,7(7):e710. DOI:10.1097/TXD.0000000000001162.
- [5] 杨苏乔,杨媛华,邝土光,等.门脉高压性肺动脉高压临床特点及靶向药物治疗分析[J].中华医学杂志,2019;99(36):2806-2810.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.36.002.
- [6] Li J, Zhuang Q, Zhang X, et al. Prevalence and prognosis of portopulmonary hypertension in 223 liver transplant recipients[J]. Can Respir J, 2018,2018:9629570. DOI: 10.1155/2018/9629570.
- [7] AbuHalimeh B, Krowka MJ, Tonelli AR. Treatment barriers in portopulmonary hypertension[J]. Hepatology,2019,69(1):431-443. DOI:10.1002/hep.30197.
- [8] Huang B, Shi Y, Liu J, et al. The early outcomes of candidates with portopulmonary hypertension after liver transplantation[J]. BMC Gastroenterol,2018,18(1):79. DOI: 10.1186/s12876-018-0797-8.
- [9] Chen XJ, Zhu ZJ, Sun LY, et al. Liver transplantation for severe portopulmonary hypertension: a case report and literature review[J]. World J Clin Cases,2019,7(21):3569-3574. DOI:10.12998/wjcc.v7.i21.3569.
- [10] DuBrock HM, Runo JR, Sadd CJ, et al. Outcomes of liver transplantation in treated portopulmonary hypertension patients with a mean pulmonary arterial pressure \geq 35 mmHg[J]. Transplant Direct,2020,6(12):e630. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001085.
- [11] Navarro-Vergara DI, Roldan-Valadez E, Cueto-Robledo G, et al. Portopulmonary hypertension: prevalence, clinical and hemodynamic features[J]. Curr Probl Cardiol,2021,46(3):100747. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2020.100747.
- [12] Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodríguez Padial L, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era-results from the REHAP registry[J]. Intern Med J,2021,51(3):355-365. DOI: 10.1111/imj.14751.
- [13] Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Eur Heart J Suppl,2019,21(Suppl K):K37-K45. DOI:10.1093/eurheartj/suz221.
- [14] Korbitz PM, Gallagher JP, Samant H, et al. Performance of echocardiography for detection of portopulmonary hypertension among liver transplant candidates: meta-analysis[J]. Clin Transplant,2020,34(11):e13995. DOI:10.1111/ctr.13995.
- [15] Yin X, Shao Y, Zhang Y, et al. Role of echocardiography in screening for portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: a meta-analysis[J]. PeerJ,2020,8:e9243. DOI:10.7717/peerj.9243.
- [16] 王艳,张向峰,孙茜,等.门脉高压相关性肺动脉高压临床分析[J/CD].中华肺部疾病杂志:电子版,2020,13(1):28-33. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.01.006.
- [17] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国肺高血压诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(12):933-964. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.
- [18] Onoe T, Tanaka A, Ishiyama K, et al. Perioperative management with phosphodiesterase type 5 inhibitor and prostaglandin E1 for moderate portopulmonary hypertension following adult-to-adult living-donor liver transplantation: a case report[J]. Surg Case Rep,2018,4(1):15. DOI: 10.1186/s40792-018-0423-6.
- [19] Kandil S. Intraoperative anesthetic management of the liver transplant recipient with portopulmonary hypertension[J]. Curr Opin Organ Transplant,2019,24(2):121-130. DOI:10.1097/MOT.0000000000000613.
- [20] Deroo R, Trépo E, Holvoet T, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology,2020,72(5):1701-1716. DOI:10.1002/hep.31164.
- [21] Sadd CJ, Osman F, Li Z, et al. Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant[J]. Transplantation,2021,105(2):346-353. DOI:10.1097/TP.0000000000003248.
- [22] Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, et al. Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension[J]. Transplantation,2021,105(10):2283-2290. DOI:10.1097/TP.0000000000003490.

欢迎访问《中华消化外科杂志》官网
www.zhxxhwk.com