

儿童肝移植术后早期并发症发生风险及预后危险因素分析

韦芷欣, 陈颖洁, 李斯婕, 杨志勇

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

摘要 **目的:** 分析儿童肝移植术后早期(术后 30 d 内)并发症的发生情况及预后危险因素。**方法:** 回顾性收集 2017 年 8 月至 2022 年 8 月在广西医科大学第一附属医院行肝移植手术患儿的临床资料, 根据患儿有无并发症分为有并发症组和无并发症组, 采用单因素及多因素 logistic 回归分析其术后早期并发症的发生情况及影响因素; 根据患儿住院临床结局分为死亡组和存活组, 采用单因素及多因素 Cox 回归分析临床结局相关的危险因素。**结果:** 纳入 160 例肝移植术后患儿, 有早期并发症的患儿 106 例(66.3%), 其中最常见的并发症为感染 52 例(32.5%), 影响肝移植患儿术后并发症的多因素 logistic 回归分析显示, 有并发症组 Child-Pugh 分级高, 术后 d1 嗜酸性粒细胞降低是影响肝移植术后患儿发生早期并发症的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。影响肝移植患儿术后死亡风险的 Cox 回归多因素分析提示, 与存活组相比, 死亡组手术时间长、嗜酸性粒细胞降低、有早期并发症是影响肝移植术后患儿死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论:** 儿童肝移植术后早期并发症发生率较高, 最常见的并发症为感染, 因此应重视肝移植术后感染的防治; 儿童肝移植术后应动态监测嗜酸性粒细胞计数。

关键词 儿童; 肝移植; 术后并发症; 预后; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R657.3 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)08-1157-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.008

Analysis of the risk factors for early complications and prognosis after pediatric liver transplantation

WEI Zhixin, CHEN Yingjie, LI Sijie, YANG Zhiyong. (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract **Objective:** To analyze the early complications (within 30 days after operation) and prognostic risk factors after pediatric liver transplantation. **Methods:** The clinical data of children who underwent liver transplantation in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from August 2017 to August 2022 were retrospectively collected. According to the presence or absence of complications, the children were divided into complication group and non-complication group. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the occurrence and influencing factors of early postoperative complications. The patients were divided into death group and survival group according to the clinical outcomes of hospitalization. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the risk factors related to clinical outcomes. **Results:** Among the 160 children after liver transplantation, 106 (66.3%) had early complications, of which the most common complication was infection (52 cases, 32.5%). Multivariate logistic regression analysis showed that the Child-Pugh grade was high in the complication group, and the decrease of eosinophils on d1 after operation was an independent risk factor for early complications in children after liver transplantation (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis of the risk of death in children after liver transplantation suggested that compared with the survival group, the long operation time, decreased eosinophils, and early complications in the death group were independent risk factors for death in children after liver transplantation (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of early complications after liver transplantation in children is high, and the most common complication is infection.

[基金项目] 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目资助(No. S2018016);

广西儿科疾病临床医学研究中心资助项目(No. 桂科 AD22035219)

[通信作者] 杨志勇, E-mail: 13407742223@163.com

[收稿日期] 2024-05-29

Therefore, attention should be paid to the prevention and treatment of infection after liver transplantation. Eosinophil count should be monitored dynamically after pediatric liver transplantation.

Keywords children; liver transplantation; postoperative complications; prognosis; eosinophils

肝移植是治疗儿童各种急慢性终末期肝病和遗传代谢性疾病的有效手段^[1]。1989年澳大利亚Strong进行了首例成人—儿童肝移植,从而开启了儿童活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT)的新篇章^[2]。1996年中国大陆成功实施首例儿童肝移植,近几年我国儿童肝移植发展迅速,目前每年完成儿童肝移植例数超过千例。手术技术的进步、更好的围手术期护理和免疫抑制机制影响了移植物长期存活率和患者存活率,但儿童肝移植术后并发症仍是肝移植患儿死亡及移植物丢失的重要危险因素^[3],其中感染是肝移植患者术后1年内最常见的并发症和死亡原因^[4],患儿在免疫抑制状态下,即使是极轻微感染,也可能造成灾难性的影响^[4-5]。

Child-Pugh评分是评价肝硬化患者肝脏储备功能的最常用手段之一^[6]。1964年Child^[7]将患者总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原延长时间、腹水、肝性脑病5个指标的不同状态分为3个层次,分别记为1分、2分和3分,并将5个指标计分进行相加,总分最低分为5分,最高分为15分,根据总分将肝功能分为A、B、C3级,表示3种不同严重程度的肝脏损害。由于一般状况常不易计分,1973年Pugh^[8]将肝性脑病的有无及其程度代替一般状况,即如今临床上常用的Child-Pugh改良分级法,总分5~6分表示肝功能良好(A级),7~9分表示肝功能中等(B级),10分以上表示肝功能差(C级),分数越高,表示肝脏储备功能越差^[9]。除术前供受体的体质量指数差异^[10]及术前受体的原发性疾病与术后感染相关^[11]外,术前Child-Pugh评分^[12]、PICU住院天数^[13]、免疫抑制药他克莫司(FK506)谷浓度^[14]、有创机械通气时间^[15]等也与肝移植术后并发症相关。但儿童肝移植术后早期的并发症相关研究仍较欠缺。本研究回顾性分析了儿童肝移植术后出现早期并发症的情况及影响患儿早期并发症发生和预后的危险因素,为儿童肝移植术后PICU监护诊疗提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年8月至2022年8月在

广西医科大学第一附属医院完成肝移植手术的患儿。病例纳入标准:(1)术前无感染;(2)年龄1个月至18岁;(3)符合中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)^[16]儿童肝移植适应证。排除标准:(1)临床数据严重缺失;(2)儿童肝移植绝对禁忌证:①难以控制的全身性感染;②肝脏恶性肿瘤合并无法彻底清除的肝外转移灶;③合并严重的心、肺、脑等重要脏器器质性病变;④获得性免疫缺陷综合征;⑤其他疾病,如C型尼曼匹克病、严重的多器官受累的线粒体病等。所有患儿其家属或监护人均已签署知情同意书。本研究已取得本院医学伦理委员会批准(审批编号:2023-E015-01)。

1.2 临床资料收集和分组 术前资料:手术时年龄、性别、体质量指数、原发病诊断、供肝类型(按照不同肝供体分为LDLT和死亡供肝(deceased donor liver transplantation, DDLT))、术前Child-Pugh评分。术后资料:机械通气时间、手术时间、术后生存时间(存活患者以研究观察期结束,即2022年8月1日为终点,单位为天)、供肝重量、术后移植物受者体重比率(GWRW)、FK506血药谷浓度和峰浓度,术后并发症、生存情况、术后第1天(d1)的凝血功能(活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR))、肾功能(血清肌酐(Scr)、内生肌酐清除率(Ccr))、肝功能(总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST))、炎症相关指标。按照患儿肝移植术后是否发生并发症分为有并发症组和无并发症组,符合中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)^[16]

儿童肝移植常见并发症的病例纳入并发症组:(1)血管并发症:动脉并发症、门静脉并发症、流出道梗阻;(2)胆道并发症:胆瘘、胆道狭窄;(3)感染性并发症;(4)排斥反应。按临床结局转归分为死亡组和存活组。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素分析采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)($M(P_{25} \sim P_{75})$)表示,单因素分析采用两样本Wilcoxon秩和检验。计数资料以百分率(%)表示,单因素差异性分析采用

卡方检验。通过单因素分析评估各变量与儿童肝移植术后并发症的相关性,并将单因素 $P<0.1$ 的变量纳入多因素模型中,采用多因素 logistic 回归分析影响肝移植患儿术后发生早期并发症的独立危险因素。通过单因素分析评估各变量与儿童肝移植术后预后的相关性,并将单因素 $P<0.1$ 的变量纳入多因素模型中,采用 Cox 回归多因素分析影响肝移植患儿术后死亡的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 160例患儿中,男87例(54.4%),女73例(45.6%);年龄9.00(6.00~38.25)个月,体质指数15.94(14.61~17.14)kg/m²;原发病分布包括胆道闭锁111例(69.4%)、遗传代谢性肝病41例(25.6%),肿瘤相关肝病8例(5.0%)。术前 Child-Pugh 分级为B级的占36.6%,C级占51.9%,多数患儿术前处于肝硬化较严重状态,见表1。

2.2 术后常见早期并发症及危险因素分析 肝移

植术后患儿无早期并发症54例(33.7%),有早期并发症106例(66.3%),其中多器官功能障碍综合征(MODS)6例(3.8%),出血6例(3.8%),肝功能损害9例(5.6%),感染52例(32.5%),凝血功能障碍10例(6.3%),心肌损害10例(6.3%),其他并发症13例(8.1%)。

以160例肝移植术后患儿是否发生早期并发症作为二分类变量,单因素分析显示,有并发症组 Child-Pugh 分级B级和C级占比分别为36.8%、57.5%,高于无并发症组B级的35.2%、C级的40.7% ($P<0.05$);与无并发症组相比,有并发症组术后 d1 TBil、AST、B型利钠肽原(pro-B-type natriuretic peptide, proBNP)水平升高,术后生存时间缩短,术后 d1 嗜酸性粒细胞减少,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,Child-Pugh 分级高,B级($OR: 0.270(0.079\sim 0.923)$)和C级($OR: 0.286(0.084\sim 0.966)$)、术后 d1 嗜酸性粒细胞减少($OR: 33.314(2.471\sim 449.070)$)均为影响肝移植术后患儿早期并发症发生的独立危险因素($P<0.05$),见表1、表2。

表1 影响肝移植患儿术后并发症的单因素分析

影响因素	总体(n=160)	无并发症组(n=54)	有并发症组(n=106)	χ^2/Z	P
性别,n(%)				0.784	0.376
男	87(54.4)	32(59.3)	55(51.9)		
女	73(45.6)	22(40.7)	51(48.1)		
年龄/月	9.00(6.00~38.25)	9.00(6.75~24.25)	8.00(6.00~41.75)	-0.271	0.786
体质指数/(kg/m ²),M(P ₂₅ ~P ₇₅)	15.94(14.61~17.14)	15.62(14.56~16.72)	16.02(14.61~17.31)	-0.628	0.530
原发病,n(%)				0.138	0.933
胆道闭锁	111(69.4)	38(70.4)	73(68.9)		
遗传代谢性肝病	41(25.6)	13(24.1)	28(26.4)		
肿瘤相关肝病	8(5.0)	3(5.6)	5(4.7)		
移植方式,n(%)				0.103	0.748
DDLT	41(25.6)	13(24.1)	28(26.4)		
LDLT	119(74.4)	41(75.9)	78(73.6)		
术前 Child-Pugh 分级,n(%)				12.188	0.002
A级	19(11.9)	13(24.1)	6(5.7)		
B级	58(36.6)	19(35.2)	39(36.8)		
C级	83(51.9)	22(40.7)	61(57.5)		
呼吸机支持时间/h,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	39.00(16.00~4.25)	38.00(14.75~65.00)	39.00(17.00~84.00)	-1.482	0.138
手术时间/min,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	591.50(495.00~713.75)	638.50(540.00~706.75)	560.00(480.00~722.25)	-1.490	0.136
术后生存时间/d,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	819.50(351.00~1 207.50)	1 176.50(845.00~1 394.75)	699.50(231.50~1 188.00)	-4.944	<0.001
供肝重量/g,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	272.00(256.00~311.50)	271.00(257.25~308.25)	275.50(254.50~313.25)	-0.043	0.965
GWRW%,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	3.69(2.44~4.32)	3.71(2.51~4.27)	3.59(2.41~4.41)	-0.579	0.562
FK506谷浓度,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	3.10(2.10~3.78)	3.20(2.40~4.55)	3.10(1.90~3.63)	-1.267	0.205
FK506峰浓度,M(P ₂₅ ~P ₇₅)	13.95(10.60~18.88)	14.20(10.93~20.05)	13.85(10.58~18.73)	-0.005	0.996

续表1

影响因素	总体(n=160)	无并发症组(n=54)	有并发症组(n=106)	χ^2/Z	P
并发症, n(%)				160.00	<0.001
MODS	6(3.8)	0(0.0)	6(5.7)		
出血	6(3.8)	0(0.0)	6(5.7)		
肝功能损害	9(5.6)	0(0.0)	9(8.5)		
感染	52(32.5)	0(0.0)	52(49.1)		
凝血功能障碍	10(6.3)	0(0.0)	10(9.4)		
心肌损害	10(6.3)	0(0.0)	10(9.4)		
其他	13(8.1)	0(0.0)	13(12.3)		
无	54(33.8)	54(100.0)	0(0.0)		
生存情况, n(%)				8.158	0.004
死亡	24(15.0)	2(3.7)	22(20.8)		
存活	136(85.0)	52(96.3)	84(79.2)		
术后 d1 肾功能, M(P ₂₅ ~P ₇₅)					
Scr/($\mu\text{mol/L}$)	19.00(13.25~29.00)	19.00(13.00~29.25)	18.00(13.75~29.00)	-0.339	0.734
Ccr/(mL/min)	97.45(77.00~129.15)	111.50(77.00~139.25)	92.85(76.38~119.58)	-1.772	0.076
术后 d1 凝血功能, M(P ₂₅ ~P ₇₅)					
APTT/s	45.05(38.80~56.83)	43.10(38.40~56.93)	44.80(38.83~55.93)	-1.194	0.232
INR	1.58(1.28~1.94)	1.53(1.27~1.97)	1.58(1.27~1.94)	-0.274	0.784
术后 d1 肝功能, M(P ₂₅ ~P ₇₅)					
TBil/($\mu\text{mol/L}$)	74.40(35.90~148.63)	66.50(24.95~112.95)	83.30(39.48~171.03)	-1.992	0.046
ALP/(U/L)	192.00(140.00~370.00)	184.00(133.50~378.25)	198.00(142.00~365.25)	-0.435	0.664
ALT/(U/L)	395.00(124.25~759.50)	333.50(104.25~704.00)	409.50(133.25~788.25)	-0.606	0.544
AST/(U/L)	363.00(141.00~788.50)	293.00(87.00~634.75)	448.50(187.75~910.50)	-1.968	0.049
术后 d1 炎症相关指标, M(P ₂₅ ~P ₇₅)					
白细胞/($\times 10^9/L$)	9.65(6.15~13.38)	9.61(6.18~12.41)	9.70(6.11~13.84)	-0.781	0.435
中性粒细胞/($\times 10^9/L$)	5.95(3.84~8.85)	5.36(3.73~8.01)	6.11(3.90~9.57)	-1.187	0.235
淋巴细胞/($\times 10^9/L$)	1.98(1.09~3.69)	2.23(1.41~4.24)	1.89(1.07~3.59)	-0.985	0.325
嗜酸性粒细胞/($\times 10^9/L$)	0.02(0.00~0.11)	0.05(0.01~0.25)	0.01(0.00~0.05)	-2.814	0.005
血小板/($\times 10^9/L$)	144.30(86.18~215.00)	170.00(105.25~236.00)	143.45(78.35~203.50)	-1.954	0.051
乳酸/(mmol/L)	1.91(1.37~2.82)	1.96(1.24~3.12)	1.90(1.40~2.64)	-0.215	0.830
血氨/($\mu\text{mol/L}$)	97.50(73.00~126.50)	85.00(67.00~127.25)	100.50(78.75~125.00)	-1.507	0.132
proBNP/(pg/mL)	425.50(185.00~908.25)	333.95(144.78~654.25)	482.00(253.25~997.14)	-1.985	0.047
降钙素原/(ng/mL)	0.92(0.45~2.70)	0.844(0.45~1.98)	0.94(0.45~2.83)	-0.464	0.643
C反应蛋白/(mg/L)	16.02(7.80~39.59)	18.48(8.90~50.01)	15.73(7.35~37.24)	-1.153	0.249

表2 影响肝移植患儿术后并发症的多因素分析

影响因素	单因素				多因素			
	β	Wald	未校正 OR(95% CI)	P	β	Wald	未校正 OR(95% CI)	P
术前 Child-Pugh 分级								
A 级*								
B 级	-1.492	6.919	0.225(0.074~0.684)	0.009	-1.309	4.363	0.270(0.079~0.923)	0.037
C 级	-1.793	10.526	0.166(0.056~0.492)	0.001	-1.253	4.061	0.286(0.084~0.966)	0.044
Ccr/(mL/min)	0.004	0.188	1.004(0.985~1.024)	0.664	0.007	1.562	1.007(0.996~1.017)	0.211
TBil/($\mu\text{mol/L}$)	-0.003	2.915	0.997(0.994~1.000)	0.088	-0.001	0.394	0.999(0.996~1.002)	0.530
AST/(U/L)	0.000	12.929	1.000(1.000~1.000)	0.670	0.000	0.097	1.000(1.000~1.000)	0.755
d1 嗜酸性粒细胞/($\times 10^9/L$)	3.546	9.259	34.691(3.533~340.646)	0.002	3.506	6.978	33.314(2.471~449.070)	0.008
d1 血小板计数/($\times 10^9/L$)	0.004	6.319	1.004(1.001~1.007)	0.012	0.003	3.308	1.003(1.000~1.007)	0.069
proBNP/(pg/mL)	0.000	14.034	1.000(1.000~1.000)	0.793	0.000	1.379	1.000(0.999~1.000)	0.240

*参照。

2.3 死亡危险因素分析及生存分析 以160例肝移植术后患儿存活或死亡作为二分类变量,其中存活组136例(85%),死亡组24例(15%)。单因素分析显示:死亡组早期并发症的发生率为91.7%,高于存活组的61.8%($P<0.05$);与存活组相比,死亡组手术时间长,生存时间短,FK506谷浓度降低,术后d1肝功能AST水平升高,术后d1炎症相关指标淋

巴细胞和嗜酸性粒细胞数量减少(均 $P<0.05$),见表3。

Cox回归多因素分析提示,手术时间延长、嗜酸性粒细胞减少、早期并发症的发生比例升高均为影响肝移植术后患儿死亡的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表4。

表3 影响肝移植患儿术后死亡的单因素分析

影响因素	存活组(n=136)	死亡组(n=24)	Z/ χ^2	P
性别,n(%)			0.218	0.641
男	75(55.1)	12(50.0)		
女	61(44.9)	12(50.0)		
年龄/月,M($P_{25}\sim P_{75}$)	9.00(6.00~39.00)	8.00(5.00~28.75)	-0.858	0.391
体质量指数/(kg/m ²),M($P_{25}\sim P_{75}$)	15.90(14.64~17.18)	16.00(13.89~16.48)	-0.710	0.478
原发病,n(%)			0.054	0.973
胆道闭锁	94(59.1)	17(70.8)		
遗传代谢性肝病	35(25.7)	6(25.0)		
肿瘤相关肝病	7(5.1)	1(4.2)		
移植方式,n(%)			0.006	0.939
DDLT	101(74.3)	18(75.0)		
LDLT	35(25.7)	6(25.0)		
术前Child-Pugh分级,n(%)			1.652	0.438
A级	18(13.2)	1(4.2)		
B级	49(36.0)	9(37.5)		
C级	69(50.7)	14(58.3)		
手术时间/min,M($P_{25}\sim P_{75}$)	575.00(485.75~674.75)	682.00(513.00~946.50)	-2.284	0.022
术后生存时间/d,M($P_{25}\sim P_{75}$)	949.00(616.25~1 273.25)	47.00(10.00~176.25)	-7.304	<0.001
供肝重量/g,M($P_{25}\sim P_{75}$)	273.50(255.25~315.75)	268.50(258.75~307.00)	-0.036	0.971
GWRW%,M($P_{25}\sim P_{75}$)	3.68(2.42~4.27)	3.74(3.03~4.75)	-0.772	0.440
FK506谷浓度,M($P_{25}\sim P_{75}$)	3.20(2.13~3.98)	2.78(1.78~3.18)	-2.359	0.018
FK506峰浓度,M($P_{25}\sim P_{75}$)	13.70(10.30~18.63)	15.81(13.00~26.85)	-0.736	0.461
并发症,n(%)			8.158 [#]	0.004
有	84(61.8)	22(91.7)		
无	52(38.2)	2(8.3)		
术后d1肾功能				
Scr(μ mol/L),M($P_{25}\sim P_{75}$)	19.00(13.00~29.00)	42.70(38.45~57.88)	-0.736	0.461
Ccr(mL/min),M($P_{25}\sim P_{75}$)	100.50(77.48~132.05)	88.0(67.73~110.63)	-1.501	0.133
术后d1凝血功能,M($P_{25}\sim P_{75}$)				
APTT/s	45.30(39.30~56.23)	42.70(38.43~57.88)	-0.215	0.830
INR	1.57(1.28~1.92)	1.63(1.28~2.15)	-0.476	0.634
术后d1肝功能,M($P_{25}\sim P_{75}$)				
TBil(μ mol/L)	71.95(34.55~151.80)	82.85(39.48~128.55)	-0.076	0.939
ALP(U/L)	196.50(138.50~359.50)	169.50(140.50~409.00)	-0.151	0.880
ALT(U/L)	389.00(117.75~691.50)	625.00(152.50~1 569.75)	-1.885	0.059
AST(U/L)	328.00(138.25~656.75)	1 082.00(202.75~1 981.75)	-2.896	0.004
术后d1炎症相关指标,M($P_{25}\sim P_{75}$)				
白细胞($\times 10^9/L$)	9.70(6.42~13.38)	9.35(5.16~13.20)	-0.889	0.374
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	5.85(3.85~8.95)	7.49(3.78~8.50)	-0.244	0.807
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	2.24(1.27~3.85)	1.08(0.61~1.93)	-3.025	0.002
嗜酸性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.02(0.00~0.14)	0.01(0.00~0.02)	-2.221	0.028
血小板($\times 10^9/L$)	145.70(94.43~218.25)	99.45(59.35~198.50)	-1.515	0.130
乳酸/(mmol/L)	1.90(1.34~2.82)	2.16(1.39~2.80)	-0.507	0.612
血氨(μ mol/L)	96.50(73.00~124.50)	103.00(66.75~176.75)	-0.784	0.433
proBNP(pg/mL)	428.00(158.00~925.25)	380.00(263.73~678.68)	-0.124	0.901
降钙素原(ng/mL)	0.93(0.46~2.32)	0.79(0.39~3.29)	-0.067	0.947
C反应蛋白/(mg/L)	16.48(7.80~40.25)	15.12(7.07~36.81)	-0.263	0.793

表4 影响肝移植患儿术后死亡风险的Cox回归多因素分析

影响因素	单因素				多因素			
	β	Wald	未校正OR(95% CI)	P	β	Wald	未校正OR(95% CI)	P
手术时间	0.003	12.554	1.003(1.001~1.005)	<0.001	0.003	12.07	1.003(1.001~1.005)	0.001
FK506谷浓度	0.041	0.199	1.042(0.871~1.246)	0.655	0.096	1.474	1.101(0.943~1.285)	0.225
ALT	-0.001	0.288	0.999(0.998~1.001)	0.591	0.000	0.200	1.000(1.000~1.000)	0.655
AST	0.000	9.032	1.000(1.000~1.000)	0.306	0.000	0.964	1.000(1.000~1.000)	0.326
d1淋巴细胞	-0.218	2.699	0.804(0.620~1.043)	0.804	-0.027	0.275	0.973(0.879~1.077)	0.600
d1嗜酸性粒细胞	-5.433	5.033	0.004(0.001~0.321)	0.013	-6.207	5.033	0.002(0.000~0.456)	0.025
并发症								
有	1.815	6.038	6.144(1.144~26.144)	0.014	1.680	4.717	5.368(1.178~24.455)	0.030
无*	0		1		0		1	

*参照。

3 讨论

儿科肝移植术后早期并发症包括外科并发症和医疗并发症^[15]。本研究对肝移植术后患儿的急性排斥反应和感染指标进行了监测,160例患儿中有106例(66.3%)发生了早期并发症,最常见的早期并发症为感染52例(32.5%),这与感染是目前制约儿童肝移植疗效的主要因素^[16]的观点一致。

影响肝移植术后患儿发生早期并发症的单因素和多因素logistic回归分析结果显示,与无并发症组相比,有并发症组Child-Pugh分级高、术后死亡的比例较高,多因素分析结果提示,Child-Pugh分级高是影响肝移植术后患儿发生早期并发症的独立危险因素。有关儿童腹部手术的研究结果表明,患儿Child-Pugh评分越高死亡率也随之升高^[17-18]。有研究报道,无论治疗状态如何,Child-Pugh B级或C级肝病都会增加患者的早期死亡风险^[19]。除此之外,Child-Pugh评分还有助于预测肝功能障碍引起的其他并发症(如静脉曲张出血)的发展^[9]。结合本研究结果,Child-Pugh评分也能作为儿童肝移植术后发生早期并发症和死亡的预测指标之一。

FK506它能在分子水平上干扰、抑制白细胞介素-2(IL-2)的合成,抑制细胞毒性T淋巴细胞向移植物的浸润,从而达到预防和(或)治疗排斥反应的目的^[20]。国内外均有研究表明,监测全血FK506谷浓度在肝移植后排斥反应具有重要的临床指导意义^[21-22]。在本研究中,与存活组相比,死亡组FK506谷浓度降低,因此,FK506也有望成为儿童肝移植术后存活的预测指标之一。

急性排斥反应是影响肝移植受者和移植物长期存活的重要因素之一。研究发现,嗜酸性粒细胞在肝移植患者的肝脏组织中聚积^[23],移植术后患者的外周血嗜酸性粒细胞水平升高与急性排斥反应的发生和严重程度有关^[24]。在接受肝移植的儿童中,术后早期外周血嗜酸性粒细胞百分比均值对于0~1岁儿童肝移植后急性排斥反应的发生具有一定的预测价值^[25]。本研究发现,术后d1嗜酸性粒细胞相对降低是影响肝移植术后患儿发生早期并发症的独立危险因素,也是影响肝移植术后患儿死亡的独立危险因素,这与既往研究结果不一致。推测可能是患者肝移植术后发生了感染,而急性细菌感染期间人体可能会释放皮质醇,通过抑制IL-5等促炎细胞因子的释放来减少循环中嗜酸性粒细胞的数量^[26]。因此,有必要进一步研究肝移植术后嗜酸性粒细胞的动态变化,深入探索外周血嗜酸性粒细胞在儿童肝移植术后急性排斥反应中的预测价值。

综上所述,通过分析本院160例肝移植术后患儿早期并发症及预后的影响因素,发现儿童肝移植术后早期并发症发生率较高,最常见的早期并发症为感染,术前Child-Pugh分级高、术后d1嗜酸性粒细胞降低是影响术后早期并发症的独立危险因素,有效管理术后早期并发症尤其是控制感染有利于改善预后。监测术后d1嗜酸性粒细胞及Child-Pugh分级对评估肝移植术后患儿的预后有很高的预测价值。由于本研究有病例数较少、手术时间及输血量等一些变量未纳入、未能动态监测炎症相关指标、随访时间较短等局限性,需要在后续的研究中进一步动态监测及长期随访。

参考文献:

- [1] 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会. 儿童肝移植围手术期管理专家共识[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(3): 179-191.
- [2] 韩环立, 黄英, 张明满. 儿童活体肝移植术后早期肺部感染危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(26): 1832-1835.
- [3] LIM S, KIM E J, LEE T B, et al. Predictors of postoperative infectious complications in liver transplant recipients: experience of 185 consecutive cases[J]. The Korean journal of internal medicine, 2018, 33(4): 798-806.
- [4] 见海超, 崔向丽, 黄贵民, 等. 胆道闭锁儿童肝移植术后感染的危险因素分析[J]. 医药导报, 2022, 41(10): 1455-1459.
- [5] NAMGOONG J M, HWANG S, KIM D Y, et al. Whole liver deceased donor liver transplantation for pediatric recipients: single-center experience for 20 years[J]. Korean journal of transplantation, 2020, 34(4): 249-256.
- [6] 荣春, 郑军, 肖建华. Child-Pugh分级的发展及临床应用[J]. 山东医药, 2011, 51(52): 114-115.
- [7] PUGH R N, MURRAY-LYON I M, DAWSON J L, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. The British journal of surgery, 1973, 60(8): 646-649.
- [8] OLIVEIRA R A, MANCERO J M P, FARIA D F, et al. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation[J]. Progress in transplantation, 2019, 29(2): 144-149.
- [9] MU J, CHEN Q, ZHU L, et al. Influence of gut microbiota and intestinal barrier on enterogenic infection after liver transplantation[J]. Current medical research and opinion, 2019, 35(2): 241-248.
- [10] HE Q, LIU P, LI X, et al. Risk factors of bloodstream infections in recipients after liver transplantation: a meta-analysis[J]. Infection, 2019, 47(1): 77-85.
- [11] 钟思权, 陈伟强. 肝移植术后感染的流行病学特征及危险因素[J]. 岭南现代临床外科, 2020, 20(1): 108-112, 115.
- [12] 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.
- [13] 曹茜. 肝移植术后肺部感染危险因素分析及护理[J]. 中西医结合护理, 2016, 2(12): 32-33, 36.
- [14] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235-1244.
- [15] VIMALESVARAN S, VERMA A, DHAWAN A. Pediatric liver transplantation: selection criteria and post-transplant medical management[J]. Indian journal of pediatrics, 2024, 91(4): 383-390.
- [16] 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会. 儿童肝移植术后感染诊治专家共识[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(3): 193-202.
- [17] MANSOUR A, WATSON W, SHAYANI V, et al. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge[J]. Surgery, 1997, 122(4): 730-736.
- [18] GARRISON R N, CRYER H M, HOWARD D A, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis[J]. Annals of surgery, 1984, 199(6): 648-655.
- [19] CICHOS K H, JORDAN E, NIKNAM K, et al. Child-Pugh class B or C liver disease increases the risk of early mortality in patients with hepatitis C undergoing elective total joint arthroplasty regardless of treatment status[J]. Clinical orthopaedics and related research, 2023, 481(10): 2016-2025.
- [20] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南(2015版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1372-1374.
- [21] FUNG J. Role of pharmacogenetics and tacrolimus dosing in liver transplantation[J]. Hepatology international, 2023, 17(1): 1-3.
- [22] 宗慧颖, 张云迪, 李越, 等. 基于基因检测和血药浓度监测技术优化肝移植术后他克莫司个体化给药方案[J]. 药学研究, 2024, 43(2): 194-199.
- [23] XU L, YANG Y, WEN Y, et al. Hepatic recruitment of eosinophils and their protective function during acute liver injury[J]. Journal of hepatology, 2022, 77(2): 344-352.
- [24] BARNES E J, ABDEL-REHIM M M, GOULIS Y, et al. Applications and limitations of blood eosinophilia for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplantation[J]. American journal of transplantation, 2003, 3(4): 432-438.
- [25] 魏新哲, 孙超, 董冲, 等. 外周血嗜酸性粒细胞百分比对不同年龄段儿童肝移植术后早期急性排斥反应的预测价值[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(5): 420-424.
- [26] ZINI G. Abnormalities in leukocyte morphology and number[J]. Blood and bone marrow pathology, 2011: 247-261.

本文引用格式:

韦芷欣, 陈颖洁, 李斯婕, 等. 儿童肝移植术后早期并发症发生风险及预后危险因素分析[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(8): 1157-1163. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.008

WEI Z X, CHEN Y J, LI S J, et al. Analysis of the risk factors for early complications and prognosis after pediatric liver transplantation[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(8): 1157-1163. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.008