

儿童及高龄边缘供肝在成年肝移植中的临床应用初步经验

黄新立¹, 李国强¹, 母小新¹, 秦建杰¹, 周 澍¹, 李梦芸¹, 潘熊熊², 谈珊柏², 孙倍成^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院肝脏外科,²麻醉科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨公民逝世后器官捐献(DCD)与年龄相关的边缘供肝临床肝移植应用经验。**方法:**对南京医科大学第一附属医院2013年12月至2015年10月3例与年龄相关的边缘供肝应用于肝移植的临床情况进行回顾分析,包括供受者双方的临床资料及受者术后短期恢复情况。**结果:**3例供者其中2例实施中国Ⅲ类即脑-心双死亡(DBCD)器官捐献,另外1例实施中国Ⅱ类器官捐献。3例供者中1例为7岁儿童,另外2例分别为79岁老年男性和83岁老年女性。3例肝移植受者术后恢复顺利,肝功能恢复良好,其中儿童供肝肝移植患者术后1个月出现幻觉、幻听及被害妄想等神经精神症状,经治疗痊愈。**结论:**本研究在一定程度上说明儿童和老年边缘供肝只要科学评估和合理应用于合适的受体一样可以获得良好的效果,年龄不应该成为独立的肝移植禁忌证,在做好充分评估的基础上,与年龄相关的边缘供肝应用于肝移植具有较高的可行性。

[关键词] 公民逝世后器官捐献;边缘供肝;肝移植

[中图分类号] R657.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)02-193-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160213

The preliminary experience of child and older marginal donation in adult liver transplantation

Huang Xinli¹, Li Guoqiang¹, Mu Xiaoxin¹, Qin Jianjie¹, Zhou Shu¹, Li Mengyun¹, Pan Xiongxiang², Tan Shanbai², Sun Beicheng^{1*}

(¹Department of Hepatic Surgery, ²Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the application of Donation after citizen's death (DCD) and age-related marginal donor for liver transplantation in clinical liver transplantation. **Methods:** From December 2013 to October 2015, 3 cases of DCD age-related marginal donors for liver transplantation were included in the Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. The clinical situation of liver transplantation was analyzed, retrospectively, including clinical data of both donors, and recipients, and short-term recovery of recipients. **Results:** Among the 3 cases, 2 cases were performed by Chinese Ⅲ DCD ethical standard, and 1 case was performed by Chinese Ⅱ DCD ethical standard. Among the 3 cases, one case was 7 years old, the other two cases were 79 years old and 83 years old. Three recipients recovered smoothly and liver function recovered well. The recipients by children liver appeared hallucinations, auditory hallucination and delusion of neuropsychiatric symptoms after 1 month, and healed after treatment. **Conclusion:** The study suggests that to some extent, as long as the scientific evaluation and reasonable application of the appropriate receptors, the liver transplantation of DCD marginal donors can obtain good results. Age should not be an independent taboo for liver transplant. On the basis of adequate assessment, the age-related marginal donor for liver transplantation is feasible.

[Key words] Donation after citizen's death; Marginal donors; Liver transplantation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02): 193-196, 209]

随着需要接受移植患者的数量日益增长,器官短缺已经成为等待移植患者死亡的主要原因^[1],肝脏移植是治疗终末期肝脏疾病的唯一有效途径^[2],已经得到广泛认同。近年来,因全球供肝的严重短缺,边缘

供肝在欧美国家越来越受到重视。随着我国公民逝世后器官捐献(DCD)工作的顺利开展,如何有效利用边缘供肝,成为肝移植工作者极为感兴趣又急需解决的现实问题。关于边缘供肝在肝移植中的运用此前已有报道称术前冷冻切片检查是评估供肝的有效手段,是利用供肝较为重要的理论基础^[3]。

所谓边缘供肝,是指在肝移植后存在原发性移

[基金项目] 国家杰出青年基金课题资助(81225017)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sunbc@njmu.edu.cn

植肝无功能(PNF)或功能低下(INF)以及迟发性移植植物失活风险的肝移植供体^[4]。影响受体 PNF 或 INF 的发生发展的供肝因素有:年龄偏大、缺血时间延长、低血压、肝脂肪变、ABO 血型不相容、无心跳供肝、劈裂式供肝以及血清病毒学阳性、不能解释病死原因、患有肝外恶性疾病、活动性的细菌感染、高风险的生活方式等因素^[5]。现对本院 2013 年 12 月至 2015 年 10 月 3 例与年龄相关的边缘供肝应用于临床肝移植的情况进行回顾,并结合文献讨论与年龄相关的边缘供肝应用于临床肝移植时的初步经验。

1 对象和方法

1.1 对象

供者情况:供者在捐献前均在本院 ICU 救治,3 例供者中 2 例实施中国 III 类即脑-心双死亡(DBCD)器官捐献,确认供者脑死亡后可控性撤除

生命支持系统及升压药物,在供者心脏死亡后实施器官捐献,另外 1 例实施中国 II 类器官捐献,即国际标准化心脏死亡器官捐献(DCD),所有器官捐献均由我院伦理委员会审批通过。3 例供者年龄、性别、ICU 救治时间、捐献前相关实验室检查,包括天门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、结合胆红素(DBIL)等结果见表 1。所有供肝皆通过中国人体器官分配及共享系统(COTRS)分配至我院肝移植中心。供肝的热缺血时间及冷缺血时间及受者情况见表 2。

1.2 方法

3 例移植手术其中儿童供肝采取背驮式肝移植,其余 2 例采取经典式肝移植。接受边缘供肝类型、手术时间、无肝期时间见表 2。3 例术后皆至 ICU 行监护治疗,均采用三联免疫抑制方案:巴利昔单抗+甲泼尼龙琥珀酸钠+他克莫司+麦考酚钠肠溶片,甲泼尼龙琥珀酸钠术中均为 500 mg+500 mg,术

表 1 3 例供者捐献前临床资料

Table 1 The clinical material of the three donors

边缘供肝类型	年龄(岁)	性别	ICU 治疗时间(d)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)	捐献分类
儿童供肝	7	男	10	25	20	7.6	3.3	中国 III 类
老年供肝 A	79	男	2	50	24	18.6	3.4	中国 II 类
老年供肝 B	83	女	3	21.5	8.4	16	4.3	中国 III 类

表 2 3 例心脏死亡器官捐献边缘供肝肝移植受体临床资料

Table 2 The clinical material of the three recipients from the marginal DCD donors

接受边缘供肝类型	年龄(岁)	性别	肝功能分级	热缺血时间(min)	冷缺血时间(min)	无肝期时间(min)	手术时间(min)	疾病
儿童供肝	62	男	ChildA	5	4.5	60	360	乙型肝炎后肝硬化
老年供肝 A	42	男	ChildB	6	7.0	47	350	乙型肝炎后肝硬化
老年供肝 B	60	男	ChildB	5	5.0	38	285	肝血管瘤

后起始剂量 400 mg+400 mg, 每天递减直至口服泼尼松然后继续递减到停用。乙型肝炎肝硬化患者术中静脉应用乙肝免疫球蛋白 2 000 U, 术后每日静脉应用乙肝免疫球蛋白 2 000 U, 然后根据乙型肝炎表面抗体滴度检查结果调整用量。

2 结果

3 例肝移植受者术后恢复顺利, 肝功能恢复良好, 未出现严重感染、出血、胆漏和排斥反应并发症。其中儿童供肝肝移植患者术后 1 个月出现幻觉、幻听及被害妄想等神经精神症状, 考虑与抗排斥药物有关, 予以更换抗排斥药物, 口服奥氮平, 肌注氟哌利多等治疗, 患者精神症状消失。3 例肝移植受者术后第 1 周每天复查肝脏彩超和生化指标, 显

示各移植肝吻合口均良好, 无吻合口狭窄, 肝动脉及门静脉流速、血流阻力指数良好。3 例受者术后肝功能指标变化情况见图 1~4。

3 讨论

儿童 DCD 供肝应用于成人受体肝移植面临的重大问题就是术后小肝综合征的发生。小肝综合征以肝脏合成功能恢复慢、胆汁生成少、长期胆汁淤积、凝血功能障碍、顽固性腹水、感染性合并症多、病死率高为主要特点。Feng 等^[5]研究认为在尸体供肝肝移植中小体积移植植物是移植肝衰竭的一个独立危险因素。小肝综合征是否发生取决于多个因素, 如移植植物受体重量比(GRWR)、受体因素、手术技巧及围手术期处理等^[7-8]。术前对供肝体积是否能

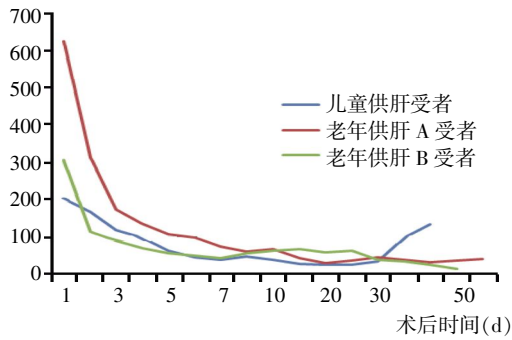


图 1 3 例肝移植受者术后 ALT 恢复情况

Figure 1 The ALT recuperation after surgery of the 3 cases of liver transplant recipients

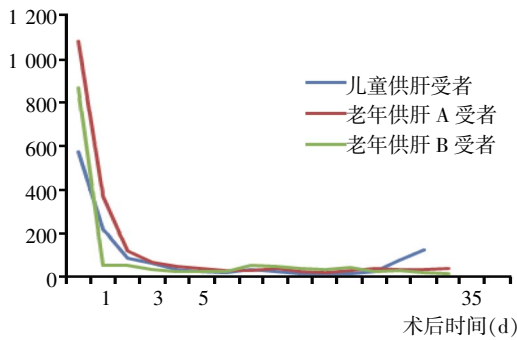


图 2 3 例肝移植受者术后 AST 恢复情况

Figure 2 The AST recuperation after surgery of the 3 cases of liver transplant recipients

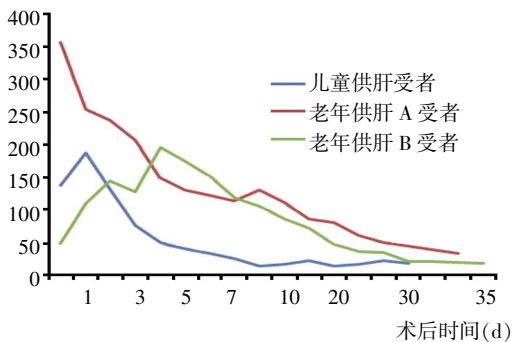


图 3 3 例肝移植受者术后 TBIL 恢复情况

Figure 3 The TBIL recuperation after surgery of the 3 cases of liver transplant recipients

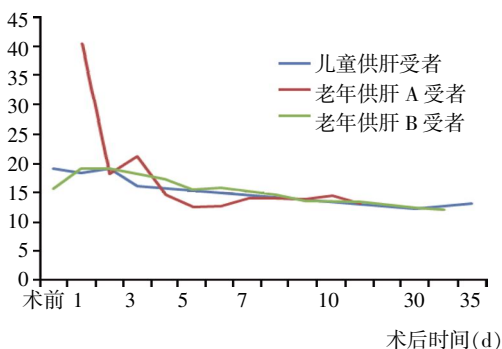


图 4 3 例肝移植受者术后凝血酶原时间恢复情况

Figure 4 The PT recuperation after surgery of the 3 cases of liver transplant recipients

够满足受者需要的判断是决定治疗结果的关键因素,这要求术前不但要考虑供肝的质量还需要选择体重和状态合适的受者。Ben-Haim 等^[9]报道了受体术前状态与 GRWR 的关系,发现术前受体具有正常肝合成功能或属 Child A 级肝功能者,术后小肝组 (GRWR<0.85%) 和大肝组 (GRWR>0.85%) 的移植物存活率分别为 83% 和 88%, 差异无统计学意义;而术前为 Child B 或 C 级肝功能者,大肝组移植物存活率为 74%,小肝组为 33%, 差异有统计学意义。Emre 等^[10]研究表明,当供受者肝体积相匹配时儿童供肝应用于成人受者是安全的,并可获得良好的效果,并认为当供肝重量与受者标准肝重之比大于 0.4 时,儿童供肝与成人供肝应用于成人受者的并发症发生率及移植物的存活率差异均无统计学意义。Ben-Haim 等研究认为 GRWR 达到 0.6%~0.8%^[9],移植物与受体估计标准肝脏体积之比 (GV/SLV) 达到 30%~40%^[11]基本能满足受体的代谢需要;也有研究认为 GRWR 应在 1% 以上^[12],GV/SLV 应在 50%^[13]以上才是安全的。在本例儿童供肝移植中,供肝修整后实测重量 593 g,供受者 GRWR 为 0.86%,GV/ESLV 为 52.6%,在移植术后未发生与手术相关的并发症。

儿童供肝应用于成人受体肝移植的并发症主要为血管并发症,其中供受者血管管径不匹配是并发症发生的主要因素,其次高门静脉灌注引起门静脉高压,门静脉血流变化引起肝动脉血流出现相应变化,即为肝动脉缓冲效应,从而导致肝动脉流量代偿性降低。动脉血流减少,又容易形成动脉血栓。为了减少儿童供肝应用于成人肝移植中血管不匹配所致的外科并发症,在肝移植手术中常采用背驮式肝移植,这样可以避免腔静脉管径差异所致的腔静脉狭窄,常采用供肝动脉带有血管祥与受体肝总动脉吻合来解决供受体肝动脉口径不匹配的问题。在本例儿童供肝移植中采用了背驮式肝移植并进行了带血管祥的肝动脉吻合,成功避免了流出道及肝动脉并发症的发生。

近年不断有成功采用老年供体进行肝移植的报道,并且从急诊肝移植逐步扩大到择期肝移植,而供体年龄也从 >60 岁^[14]拓展到 >70 岁^[15],甚至有个别供体年龄超过 80 岁的报道^[16]。对于老年供体适合应用于肝移植的年龄上限仍旧存在着一定的争议,传统的观念认为老年供体是影响预后的危险因素,尤其是伴随长时间的冷缺血、肝脏脂肪变和肥胖等情况^[17-18]。老年供肝虽然影响部分肝功能,包

括蛋白合成、药物代谢和胆汁分泌等,然而在肝脏的强大贮备和再生能力以及特有的双重血供的特点下,这种影响较为有限^[19]。Borchert 等^[20]研究认为超过 70 岁的供体和年轻供体所供肝脏对受者肝脏合成能力的恢复没有区别。

影响老年供肝肝移植预后的因素首先是老年供肝的质量,老年供肝容易发生脂肪变性和动脉粥样硬化,老年供肝的脂肪变性最好能<10%,肝动脉或者肝总动脉不存在严重的动脉粥样硬化,对于缺乏把握的老年供肝需要进行病理检查。其次是热缺血时间及冷缺血时间,热缺血时间及冷缺血时间对 DCD 供肝质量及受体预后具有重要影响。DCD 供肝耐受热缺血时间的上限为 30 min,冷缺血时间上限为 14 h,超过此时间则原发性移植肝无功能、移植肝功能延迟恢复、胆道缺血性损伤等并发症发生率显著增高。缩短热缺血及冷缺血时间对提高供肝质量具有重要意义。肝脏冷保存过程中冷缺血时间过长是肝细胞损伤的一个独立危险因素,其危险性远大于供者年龄。冷缺血时间超过 14 h,将加重肝脏保存损伤,导致患者术后恢复时间延长、胆管狭窄和移植肝存活率下降^[21]。缺血再灌注损伤是引起移植肝无功能或功能不良以及诸多并发症最重要的原因,也是影响肝移植受者存活最主要的因素^[22]。因此为了减少缺血再灌注损伤和细胞凋亡必须尽量控制冷缺血时间。本文中的 2 例老年供肝肝移植,外观虽然出现脂褐素增加,但质地较软,色泽较均匀,边缘较锐利,灌洗充分,器官捐献前没有出现低血压、低血氧饱和度等影响器官质量的其他因素,又因为器官捐献在本单位完成,热缺血时间及冷缺血时间都较短,术后患者一般情况及肝功能恢复较快。

随着器官保存、手术技术和围手术期处理的不断完善与发展,肝移植已被公认为挽救各种终末期肝功能衰竭患者生命的最有效手段。DCD 是增加供体来源的重要途径之一,研究显示通过可控的程序性撤除生命支持所获得的 DCD 供体器官移植后可获得与 DBD 供体类似的效果。随着 DCD 工作的进步,老年供体和儿童供体会越来越多,如何更好地利用这些边缘器官是移植外科面临的紧迫问题。本文提示儿童和老年边缘供肝只要科学评估和合理应用于合适的受体一样可以获得良好的效果,为解决肝源匮乏的问题不能仅仅因为年龄的因素而排除这些边缘供肝的使用。总而言之,与年龄相关的边缘供肝肝移植的效果不比理想供肝的效果差,因

此年龄不应该成为独立的肝移植禁忌证,在做好充分评估的基础上,与年龄相关的边缘供肝应用于肝移植具有较高的可行性。

[参考文献]

- [1] Adam R, Hoti E. Liver transplantation; the current situation[J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(1): 3-18
- [2] Gao K, Wang JF, Wei BJ, et al. Interventional treatment of hepatic artery complications after liver transplantation [J]. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2012, 9(1): 7-10
- [3] 刘振生, 赵红川, 耿小平. 快速病理检查在供肝选择中的研究进展[J]. *中华器官移植杂志* 2014, 35(12):
- [4] Sass DA, Reich DJ. Liver transplantation in the 21 st century: expanding the donor options [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(3): 641-658
- [5] Attia M, Siwa MA, Mirza DF. The marginal liver donor-an update [J]. *Transpl Int*, 2011, 21(7): 713-724
- [6] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4): 783-785
- [7] Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(9): 329-335
- [8] Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshige S, et al. Small graft for living donor liver transplantation [J]. *Ann Surg*, 2001, 233(4): 575-580
- [9] Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(11): 948-953
- [10] Emre S, Soejima Y, Altaca G, et al. Safety and risk of using pediatric donor livers in adult liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(1): 41-47
- [11] Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Living related liver transplantation in adults [J]. *Ann Surg*, 1998, 227(2): 269-274
- [12] Tanaka K, Ogura Y. "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation [J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(6): 1089-1094
- [13] Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, et al. Effect of intra-portal infusion to improve small for size graft injury in living donor adult liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2005, 18(8): 923-928
- [14] Grande L, Rull A, Rimola A, et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years) [J]. *Transplant Proc*, 1997, 29(8): 3289-3290