

心脏死亡器官捐献供体肝脏移植系统的建立和评价(附 73 例报告)

李梦芸¹, 邵文雨¹, 武正山¹, 潘熊熊^{2*}

(¹ 南京医科大学第一附属医院肝移植中心, ² 麻醉科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:通过分析本院实施的心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)肝移植病例,探讨国内 DCD 肝移植方面的问题。方法:回顾性分析 2013 年 2 月—2015 年 5 月于本院行原位肝移植手术的终末期肝病患者 73 例,均接受 DCD 供体,供者均为中国Ⅲ类可控性 DCD。所有肝移植患者术后早期均采用三联免疫抑制方案(他克莫司+吗替麦考酚酯+类固醇激素),复查肝功能及血药浓度,记录术后并发症及存活情况。结果:73 例患者均顺利接受 DCD 供肝移植,术后移植肝原发无功能 1 例,围手术期死亡 2 例;术后并发症 2 例,其中 1 例为早期弥散性血管内凝血(DIC),1 例为精神症状伴意识障碍,经对症治疗后均恢复;余患者预后良好,康复出院。随访 2~12 个月,未出现相关并发症。结论:通过选择符合中国标准Ⅲ类的捐献者,实施可控的 DCD 程序,DCD 肝移植可以获得满意效果。

[关键词] 心脏死亡器官捐献;肝脏移植;治疗

[中图分类号] R657.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)04-498-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160426

肝移植是治疗终末期肝病最有效的方法,但供体来源短缺严重制约了肝移植的发展^[1-3]。尽管国内活体肝移植比例越来越高,但依然存在供体安全等伦理问题。而且由于立法进程、国情和文化背景的原因,心搏“脑死亡”供体(donation of brain death, DBD)难以成为我国肝脏移植供体的主要来源。因此,应用无心跳器官捐献供体(non-heart beating donor, NHBD)可以拓展和增加供体来源,从而缓解供肝短缺与等待肝移植患者数目不断增多的矛盾^[4]。目前,心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)已成为国际上公认的供者三大来源之一,其应用有逐年增加的趋势,临床效果已被多家国际权威医学机构所肯定。大力推进 DCD 肝脏捐献有望缓解供体短缺问题。

本研究回顾性分析了 2013 年 2 月—2015 年 5 月本院 DCD 肝移植的临床治疗情况,探讨 DCD 供肝的相关问题。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 供者资料

本院在 2013 年 2 月—2015 年 5 月期间共有

73 例 DCD 肝脏移植病例,均为中国Ⅲ类可控性 DCD 供肝,其中男 64 例,女 9 例,年龄 1~83 岁,体重指数(body mass index, BMI)为 $(22.17 \pm 3.25) \text{kg/m}^2$ 。58 例为车祸致严重脑损伤导致脑死亡,15 例为中枢神经系统疾病导致脑死亡。73 例供者平素身体健康,在当地医院重症监护室(ICU)抢救期间多次使用去甲肾上腺素(最大剂量未超过 $15 \mu\text{g/h}$)及多巴胺[最大剂量未超过 $8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]等缩血管活性药物,获取肝脏前在 ICU 停留时间 8~30 d(中位时间 14 d)。依据“脑死亡判定标准(成人)”和“脑死亡判定技术规范”确诊为脑死亡^[5]。完全按照心脏死亡捐献流程实施器官捐献,即在患者生前或家属提出终止治疗并同意捐献的情况下,先撤除心肺支持治疗,等待心脏停跳,在心脏停跳后观察 2~5 min,根据心脏死亡判定标准宣告患者心脏死亡,之后进行肝脏获取。肝脏摘取前 12 h 患者体温 $36.5 \sim 37.3^\circ\text{C}$,呼吸机维持下(吸氧浓度 40%)血氧饱和度 $>95\%$,多巴胺 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 血压 $110 \sim 120/70 \sim 90 \text{mmHg}$, 心率 $85 \sim 115 \text{次}/\text{min}$, 尿量 $70 \sim 150 \text{mL/h}$ 。肝脏获取时供者器官功能检查具体见表 1。

1.1.2 受者资料

被选 73 例受者均为终末期肝病患者,其中原发性肝癌 53 例,乙型肝炎肝硬化 16 例,酒精性肝硬化 3 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例。终末期肝病模型(MELD)^[9]评分 13~30 分;16 例乙肝相关性肝病受者,术前及术后均使用核苷类似物及术后应用

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”资助项目(2013-WSW-017)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: Panxiongxiang@ hot-mail.com

人乙肝免疫球蛋白抗乙肝治疗(表 2)。53 例肝癌患者符合“杭州标准^[10]”,肿瘤最大直径约 8 cm,甲胎蛋白(AFP)120.5~656.1 ng/mL。所有受者与供者 ABO 血型相符。

1.2 方法

1.2.1 取肝手术

73 例捐献者全身肝素化(3 mg/kg)后撤除心肺支持治疗,心跳停止后迅速送至手术室进行肝摘取手术。供肝摘取均采用快速腹部多器官联合摘取技术^[6-8]。采用腹部大“十”字切口,纵切口上至剑突下,下至耻骨联合上方,横切口经脐水平至两侧腋中线。入腹后剪开肝圆韧带及镰状韧带,将消毒冰屑撒在肝脏及双肾表面降温的同时,迅速判断是否适宜作供肝使用。然后先行腹主动脉插管灌注肾脏保存液 3 000 mL+UW 液(施尔生,Genzyme Polyclonals S.A.S,法国)500 mL,依靠重力灌注,灌注高度 100 cm,再行肠系膜上静脉插管,灌注肾脏保存液 2 000 mL+UW 液 500 mL,最后经门静脉灌注 2 000 mL UW 液,切取下肝脏,经胆总管灌注 UW 液 50~100 mL 保护胆道,灌注液温度为 0~4℃。热缺血时间 7~19 min,平均 9.4 min,冷缺血时间 4~10 h,平均 7 h(表 1)。供者病原学检查阴性,无脂肪肝或轻度脂肪肝,供肝大体外观未见异常。

1.2.2 肝移植手术

根据具体情况采用经典原位非转流肝移植术或背驮式肝移植手术,术中常规放置胆道 T 型管,术后 2 周行胆道造影后夹闭引流管,术后 3 个月拔除 T 管。所有受者肝移植术后基本免疫抑制方案为三联方案:激素+他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(骁悉),术后监测肝功能相关指标和免疫抑制药物浓度。FK506 血药浓度术后早期控制在 5~10 ng/mL。

2 结果

73 例受者顺利接受 DCD 供肝移植。围手术期死亡 2 例,1 例为术后移植肝原发无功能,术后 5 d 死亡;1 例为术后上消化道大出血,导致多器官功能衰竭,最终术后 10 d 死亡。术后并发症 2 例,其中 1 例为早期弥散性血管内凝血(DIC),1 例为精神症状意识障碍,经积极对症治疗后均恢复。余受者肝功能恢复顺利,预后良好,康复出院。随访 2~12 个月,未出现相关并发症。

3 讨论

DCD 肝脏移植最早始于上世纪 60 年代,后逐渐

表 1 73 例供者资料

项目	数值范围	均值($\bar{x} \pm s$)
年龄(岁)	1~83	40.40 ± 16.56
性别(男/女)	64/9	-
BMI(kg/m ²)	11.1~28.2	22.17 ± 3.25
ALT(U/L)	8.4~97.4	36.69 ± 23.50
AST(U/L)	10.2~99.4	43.35 ± 23.34
谷酰胺转氨酶(U/L)	2.0~96.0	31.09 ± 19.55
血清 Na ⁺ (mmol/L)	110.1~186.2	146.85 ± 13.78
总胆红素(μmol/L)	1.5~60.5	16.81 ± 11.20
直接胆红素(μmol/L)	1.3~26.5	6.83 ± 5.27
白蛋白(g/L)	18.8~93.5	35.14 ± 11.11
血清肌酐(μmol/L)	12.6~201.0	76.52 ± 46.09
血清尿素氮(mmol/L)	1.77~42.68	8.30 ± 6.02
INR	0.82~2.80	1.19 ± 0.30
热缺血时间(min)	7~19	9.42 ± 2.50
冷缺血时间(h)	4~10	7.01 ± 1.72

ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;INR:PT 国际标准化比值。

表 2 73 例受者资料

项目	数值范围	均值($\bar{x} \pm s$)
年龄(岁)	38~66	49.27 ± 5.04
BMI(kg/m ²)	13.1~35.6	22.68 ± 3.29
MELD(分)	13~30	19.00 ± 2.31
无肝期(min)	30~80	51.69 ± 10.03
手术时长(h)	4~10	7.17 ± 1.22
ICU 住院时间(d)	1~10	2.89 ± 1.57
总住院时间(d)	20~30	25.82 ± 2.85
ALT(U/L)	13~150	66.15 ± 30.69
AST(U/L)	8~109	51.09 ± 23.44
谷酰胺转氨酶(U/L)	103~973	451.70 ± 258.70
总胆红素(μmol/L)	10~80	36.62 ± 15.40
白蛋白(g/L)	22.8~53.4	36.21 ± 6.86
血清肌酐(μmol/L)	20~139	69.72 ± 27.38
INR	0.92~2.00	1.27 ± 0.26
血清 Na ⁺ (mmol/L)	120.3~180.8	146.28 ± 12.73
FK506(ng/mL)	5.5~9.5	7.19 ± 0.95

被 DBD 替代。直到 90 年代,为了解决移植等待死亡率不断攀升问题,DCD 作为边缘供体再度被使用^[3]。

随着对 DCD 肝移植的不断研究,肝脏冷-热缺血时间、脂肪肝、高钠血症、高龄、肝炎病毒阳性以及肿瘤病史是目前较为公认的 DCD 供肝高危因素,与肝移植术后并发症和病死率密切相关。可控制性 DCD 供肝的热缺血时间定义为从供者生命支持撤除到肝脏冷冻保存液灌注完成的时间^[11]。Lee 等^[12]研究证实,供肝热缺血时间>15 min 是肝移植不良预后的高危因素,同时 Mathur 等^[13]研究发现供肝热缺血时间>35 min 时移植物功能衰竭的发生率明显升高。此外有报道称冷缺血>6 h 后,每增加 1 h,移

植后肝功能衰竭的发生率增加约8%^[14]。由此可见如何减少肝冷-热缺血时间对肝脏移植至关重要。脂肪肝也影响着肝脏移植成功率及预后。有研究证实,肝细胞小泡性脂肪变性与肝移植的不良预后关系不明确,不会影响肝移植的最终结果,中度脂肪变性供肝和无脂肪变性供肝在移植后肝功能衰竭的发生率分别为13%和3%^[15-17]。钠是维持体液平衡的重要阳离子,高钠血症(血清钠>155 mmol/L)可能造成细胞肿胀、渗透压增高和再灌注损伤^[18]。高钠血症 DCD 供者供肝移植后肝功能衰竭的发生率为18.4%,而血钠正常组为3.4%,且纠正高钠血症后,移植肝功能衰竭发生率明显降低^[19]。此外年龄是 DCD 供肝质量评估需要考量的重要因素,而并非绝对禁忌证,应结合供肝冷-热缺血时间及肝脂肪变性等情况综合考虑^[20]。另一方面,对终末期肝病包括肝癌患者的精确筛选是确保肝移植疗效、供肝配给公平性和有效性原则的关键。本组研究采用国际学术界广泛认可和推广的“杭州标准”对肝癌患者进行筛选,即:①肿瘤没有大血管侵犯和肝外转移;②所有肿瘤结节直径之和不大大于8 cm,或所有肿瘤结节直径之和大于8 cm,但是满足术前 AFP<400 ng/mL且组织学分级为高、中分化。同时采用 MELD 评分系统对受者进一步筛选,即: $R=9.6 \times \ln \text{肌酐}(\text{mg/dL})+3.8 \times \ln \text{总胆红素}(\text{mg/dL})+11.2 \times \ln \text{INR}+6.4 \times \text{病因}(\text{胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,其他原因为1})$,结果取整数。MELD 分值高低与肝移植受者生存率有直接关系,分值越高的受者肝移植后生存率越低^[21]。Wiesner 等^[22]发现 MELD 分值<6 分的受者病死率是1.9%,而>40 分者病死率为71.3%。Ravaioli 等^[23]发现 MELD<25 分者5年生存率为58.6%,而>25 分者为27.8%。然而 Merion 等^[24]研究发现 MELD <15 分行肝移植的受者,术后病死率明显高于分值相同未行肝移植的患者,认为移植前死亡风险较小的患者(MELD<15 分)不宜盲目行移植手术,以防缩短生存期。

为更好地提高移植受者的生存率及移植肝功能的及早恢复,本组73例回顾性 DCD 肝移植病例研究中的供体均选自中国Ⅲ类可控性 DCD 供肝。供肝年龄在1~83岁,无脂肪肝或轻度脂肪肝。热缺血时间7~19 min,平均9.4 min,冷缺血时间4~10 h,平均7 h。受者选自 MELD 评分13~30 分的终末期肝病患者,其中肝癌患者53例均符合“杭州标准”。围手术期死亡2例:1例为术后移植肝原发无功能导致死亡,供者年龄41岁,平素身体健康,因车祸致

严重脑损伤导致脑死亡,取肝前肝功能基本正常,获取肝热缺血时间16 min,肝边缘锐利,灌注良好,质地软,轻度脂肪肝,质量1540 g,冷缺血时间6 h,受者48岁,肝癌患者,单个结节,直径约5 cm,AFP:410.5 ng/mL,MELD 评分24分,手术时间8 h,术中出血800 mL,输红细胞600 mL、血浆800 mL,术后持续昏迷状态,无胆汁分泌,凝血酶原时间(PT)>100 s,术后第1天 AST 8460 U/L,ALT 5790 U/L,肝功能持续恶化,出现无尿、肌酐升高,术后5 d 死亡;另1例为术后上消化道大出血导致多器官功能衰竭死亡,供者年龄38岁,平素身体健康,因车祸致严重脑损伤导致脑死亡,取肝前肝功能基本正常,获取肝热缺血时间12 min,肝边缘锐利,灌注良好,质地软,无脂肪肝,质量1450 g,冷缺血时间7.5 h,受者50岁,乙肝肝硬化患者,移植术前3个月内有1次食管胃底静脉曲张破裂出血史,未予胃镜下套扎止血术,MELD 评分26分,手术时间9 h,术中出血1000 mL,输红细胞600 mL、血浆1000 mL,术后第4天再发上消化道大出血,量约400 mL,导致多器官功能衰竭,最终术后10 d 死亡。其他71例受者肝功能恢复顺利,预后良好,康复出院。随访2~12个月,未出现相关并发症。笔者认为,肝获取前生理指标 ALT、AST 等变异虽很大,但现有文献认为其对供肝质量的评估缺乏特异性^[25-26],本研究结果显示,其生理指标与肝移植术后并发症和病死率无明显关系。慎重选择良好供肝、有效缩短冷-热缺血时间,同时按 MELD 评分系统及“杭州标准”对终末期肝病患者合理选择,配合密切移植术后监护,可控性 DCD 供肝是安全可行的。进一步建立、发展并规范化 DCD 供体肝脏移植系统,有利于心脏死亡器官捐献供体肝脏移植成为我国肝脏移植重要来源和主要发展方向。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国心脏死亡器官捐献分类标准 [EB/OL] [2016-02-23]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles>
- [2] Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor—an update[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(8): 713-724
- [3] 霍枫, 李鹏. DCD 肝移植过去、现状和未来[J]. *肝胆外科杂志*, 2014, 22(2): 84-86
- [4] 黄洁夫. 推动我国器官移植事业健康发展的关键性举措——心死亡器官捐献试点工作原则性思考[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(1): 1-4
- [5] 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(修订稿)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(4): 220-

- 224
- [6] Starzl TE, Miller C, Broznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1987, 165(4):343-348
- [7] Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, et al. Total abdominal evisceration; an en bloc technique for abdominal organ harvesting[J]. *Surgery*, 1992, 111(1):37-47
- [8] Gawad KA, Topp S, Gundiach M, et al. Sharing of split livers between centers is easily feasible[J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(1):59
- [9] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33(2):464-470
- [10] 郑树森. 肝癌肝移植中国标准的探讨[J]. *肝胆外科杂志*, 2009, 17(1):1-2
- [11] Jay C, Ladner D, Wang E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the National registry[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4):808-813
- [12] Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12):1683-1688
- [13] Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(11):2512-2519
- [14] Nguyen JH, Bonatti H, Dickson RC, et al. Long-term outcomes of donation after cardiac death liver allografts from a single center[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(2):168-173
- [15] Imber CJ, St Peter SD, Handa A, et al. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(5):415-423
- [16] Tisone G, Manzia TM, Zazza S, et al. Marginal donors in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(3): 525-526
- [17] Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, et al. Selecting the donor liver; risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation [J]. *Hepatology*, 1994, 20(4 Pt 1):829-838
- [18] Briceño J, Marchal T, Padillo J, et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury [J]. *Transplantation*, 2002, 74(4):522-526
- [19] Saab S, Chang AJ, Comulada S, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(10): 1053-1061
- [20] 段鑫, 郑树森. 心脏死亡器官捐献供肝质量评估进展 [J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2015, 9(1):38-41
- [21] Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(2):117-123
- [22] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1):91-96
- [23] Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(9):2748-2749
- [24] Merion RM, Schaubel D, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 2(5):307-313
- [25] Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation [J]. *Transplantation*, 2000, 69(11):2410-2415
- [26] Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool [J]. *Transplantation*, 1997, 64(2):248-251

[收稿日期] 2015-08-11

本刊邮发代号 28-61

网址: <http://jnmn.njmu.edu.cn>