

公民逝世后器官捐献供肝移植62例 临床分析

黄东东 胡泽民 何坤 孙强 阮嘉后

【摘要】 目的 分析公民逝世后器官捐献供肝移植的流程方法及疗效,为公民逝世后器官捐献供肝移植提供一定借鉴。方法 回顾性分析中山大学附属中山医院2008年10月至2015年12月完成62例公民逝世后器官捐献肝移植病例的临床资料。结果 62例均符合《中国心脏死亡器官捐献工作指南》三类捐献标准(脑-心双死亡标准器官捐献,DBCD)。所有病例按标准成功完成了肝脏捐献及获取流程,其中15例使用体外膜肺氧合技术(ECMO)维持至器官获取。供肝热缺血时间0~30(16.2±6.5)min,冷缺血时间190~680(347±39)min。62例受体均顺利植入供肝,未出现原发性移植肝无功能、排斥反应。1例围手术期死于多发动脉血栓形成,1例发生胆漏经引流后自愈,2例发生胆道狭窄并发症,经胆道支架置入后缓解;肿瘤复发转移死亡3例。结论 通过合理流程充分利用ECMO,加强获取器官管理,缩短热冷缺血时间,公民逝世后器官捐献供肝移植可以获得较满意的临床效果。

【关键词】 组织和器官获取;肝移植;体外膜肺氧合;预后

Clinical analysis of 62 cases of liver transplantation from donation after citizen death Huang Dongdong, Hu Zemin, He Kun, Sun Qiang, Ruan Jiahou. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhongshan 528403, China
Corresponding author: Hu Zemin, Email: hzm13823933118@qq.com

【Abstract】 Objective To provide evidence for the liver transplantation from donation after citizen death by analyzing the procedure and effect of liver transplantation from donation after citizen's death. **Methods** The receptors' clinical data, donor maintenance, organ procurement, the receptors' perioperative and prognosis of sixty-two recipients undergoing liver transplantation from donation after citizen's death were retrospectively analyzed from Oct 2008 to Dec 2015 in Zhongshan Hospital affiliated to Sun Yat-sen University. **Results** All the 62 cases were conformed to meet the standard of donation after brain death plus cardiac death (DBCD). Liver graft and harvesting was procured according to technological process standard, including 15 donors treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The warm ischemia time of donation was 0-30 (16.2±6.5) min, and the cold time of donation was 190-680 (347±39) min. All recipients were successfully implanted the donor liver, with no primary malfunction or rejection. 1 recipient died of multiple arterial thrombosis in perioperative period, and 3 from tumor recurrence and metastasis. 3 recipients suffered from biliary complication, including 1 bile leakage recovering after drainage, 2 biliary stricture relieving after stenting biliary stent. **Conclusion** Liver transplantation from donation after citizen death can be clinically satisfactory with making reasonable procedure of ECMO, reinforcing the management of organ procurement, and reducing the warm and cold ischemic time.

【Key words】 Tissue and organ harvesting; Liver transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation; Prognosis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.05.009

基金项目: 中山市“十二五”医学重点专科经费资助项目(T2012002)

作者单位: 528403 中山市人民医院 中山大学附属中山医院肝胆胰外科

通讯作者: 胡泽民, Email: hzm13823933118@qq.com

肝移植是治疗终末期肝病的最有效手段,而供体的短缺已成为制约我国肝移植事业的重要因素。中国人体器官捐献与移植委员会已向各界媒体正式传达了我国公民捐献成为器官供体唯一途径,但由于脑死亡在我国尚未立法及传统观念影响深刻的原因,心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)仍是现阶段解决临床器官来源的最佳选择。中山大学附属中山医院(中山市人民医院)是我国公民逝世后器官捐献器官移植试点中心之一,取得了一系列成果和经验,2008年10月至2015年12月共成功完成公民逝世后器官捐献供肝移植62例,现报道如下。

临床资料

一、供体情况

按照《中国心脏死亡器官捐献工作指南》^[1],从2008年10月至2015年12月本院共完成62例公民逝世后器官捐献供肝移植。其中男43例,女19例,年龄16~52岁,平均(35±11.9)岁;严重不可逆脑外伤51例,脑血管意外9例,脑肿瘤术后脑疝形成1例,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)并发缺血缺氧性脑病1例。血型:A型29例,B型19例,O型10例,AB型4例。ICU治疗时间1~17 d,平均(7.6±4.2)d。其中3例曾出现心脏骤停,经积极心肺复苏后复跳。供者术前均通过传染病、肝功能、血流动力学等检测,无明显供肝禁忌证。

二、捐献流程

由神经科专家及ICU医师判定脑死亡,脑死亡判断标准采用卫生部脑死亡判定标准起草小组制定的《脑死亡判定标准(成人)》(征求意见稿)^[2](2009年5月以前)和《脑死亡判定标准(成人)》(修订稿)^[3](2009年5月及以后)。经病情告知,家属决定放弃治疗,签署放弃治疗知情同意书并同意进行器官捐献,红十字会与家属正式签署捐献志愿书后,采用国际通用的威斯康星大学(university of Wisconsin, UW)标准进行评分^[4],均属于拔除气管插管后60 min死亡风险高危组,有计划地撤除生命支持治疗,等待心脏停搏,停搏后观察2~5 min,根据心脏死亡判定标准(即呼吸和循环停止,反应消失)宣布心脏死亡,器官获取小组切取器官。

三、供体维护及器官获取

1. 供体维护:动态评估及维护供体内环境,积极纠正水电解质紊乱及低蛋白血症,停用脱水药,

调整升压药用量,必要时加用利尿剂。肝功能异常时加强保肝治疗,利用B超监测肝动脉、门静脉血流。在供体维持治疗过程中,如升压药使用剂量较大(去甲肾上腺素 $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)血压仍无法维持的供体,或出现意料之外的呼吸心跳骤停时,在获得家属同意后采用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术^[5]。ECMO系统采用0.9% NaCl溶液1 000 ml进行预充/排气,直视下切开右侧股动脉、股静脉,同时全身肝素化(1 mg/kg);经股动、静脉分别插入15 Fr(10 cm)和19 Fr(45 cm)Medtronic肝素涂层插管,行股静脉-股动脉(V-A)ECMO。维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT)值在160~200 s,流量2~3 L/min,体温维持在35~36℃,逐渐减少升压药用量,流量随生命体征和血气分析结果调整,腹主动脉插管冷灌注时停止ECMO运转。

2. 器官获取:抽取静脉血检测肝功能、电解质、凝血功能等指标,评估合格后全身肝素化(3 mg/kg),有计划地撤除生命支持治疗,等待心脏停搏,停搏后观察2~5 min,待心脏停止跳动5 min后留取心电图,宣布死亡。如供体在撤除心肺支持治疗后60 min内心跳仍未停止,终止器官捐献。采用经腹主动脉和门静脉联合灌注和腹部多器官联合切取方式获取供肝,供肝于0~4℃环境中保存。

四、受体资料

受体共62例。其中男45例,女17例;年龄23~60岁,平均(45.3±8.3)岁。A型25例,B型19例,O型15例,AB型3例。原发病分别为原发性肝癌31例(符合米兰标准^[6]18例,符合杭州标准^[7]9例,超出杭州标准4例),乙肝肝硬化失代偿期21例,酒精性肝硬化5例,乙肝合并丙肝肝硬化2例,自身免疫性肝硬化1例,胆管结石并肝硬化1例,肝门部胆管癌1例。MELD评分7~46(13.5±4.1)分。

五、手术及术后治疗

53例肝移植采取经典原位肝移植术,9例采取背驮式肝移植。胆道重建均采用胆管端端吻合,后壁连续,前壁间断缝合,均未放置T管。术后转入ICU进行生命体征监测,术后基础免疫抑制方案:肝癌肝移植使用雷帕霉素靶蛋白抑制剂(西罗莫司)+低剂量他克莫司(FK506);良性终末期肝病肝移植使用他克莫司+吗替麦考酚酯。监测肝功

能相关指标和免疫抑制药物浓度,并行移植肝及各吻合管道彩色多普勒超声或CT检查,肿瘤患者定期复查上腹增强CT,必要时加用介入治疗。

六、观察指标及统计学处理

记录供体与受体的临床资料、供肝的热缺血时间(指终止治疗至低温灌注开始的时间)、冷缺血时间(指低温灌注至恢复肝脏血流的时间)、供体维护、器官获取、受体围手术期情况及处理经过、随访结果。随访截至2015年12月,包括门诊、住院复查及电话随访。以上各统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 13.0软件进行数据分析。

结 果

一、供肝情况

62例公民逝世后器官捐献供体均符合《中国心脏死亡器官捐献工作指南》三类捐献标准即脑-心双死亡标准器官捐献(donation after brain death plus cardiac death, DBCD),按标准成功完成了肝脏捐献流程,其中15例使用体ECMO维持至器官获取。供肝质量916~1 528(1 153±173.1)g,热缺血时间0~30(16.2±6.5)min,冷缺血时间190~680(347±39)min,15例供体使用ECMO时间3.5~48(19.1±7.7)h。

二、受体围手术期及随访

62例受体均顺利完成移植手术,手术时间、出血量、无肝期分别为(270.9±82.6)min、(1 650.1±1 578.2)ml、(50.7±19.3)min;未出现原发性移植肝无功能、排斥反应,除1例术后3d出现肾动脉、肝动脉、髂动脉等多发动脉血栓形成,治疗无效死亡外,其他患者均康复出院。随访截至2015年12月,2例出现不同程度的胆道吻合口狭窄,行ERCP检查、放置胆道支架后好转;1例出现胆漏,经穿刺引流后治愈。肝硬化肝移植受体随访均获得良好的长期生存。肝癌肝移植受体随访中复发15例,其中3例因肿瘤复发并多发转移而死亡,其余12例目前带瘤生存。

讨 论

肝移植已成为治疗终末期肝病的有效手段,然而供体的短缺却成为世界性难题^[8]。我国是病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等肝脏疾病的高发国家,肝移植供体短缺尤为突出。目前我国弃用死刑犯捐献供体来源,加上传统观念影响及脑死亡在我

国尚未立法,肝移植供体来源受限,因此开展公民逝世后器官捐献是我国现阶段解决临床器官来源的最佳途径。

DCD于1995年由美国Pittsburgh和Madison的医疗团队首先报道,并制订了荷兰马斯特里赫特DCD分类标准(Maastricht标准)^[9]。《中国心脏死亡器官捐献工作指南》将器官捐献分为3大类^[1]:一类(C-I)即国际标准化脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD);二类(C-II)即国际标准化心死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD),包括M-I至M-V类案例;三类(C-III)即DCBD,指虽已符合DBD标准,但鉴于脑死亡立法缺失,且家属尚不能接受心脏跳动下获取器官,现仍严格按DCD程序实施,是目前最符合中国国情的器官捐献方式。本组所有捐献均属于C-III(DCBD),其捐献成功率较高,有效地扩大了供肝来源。

Jay等^[10]报道,经过严格筛选的DCD肝移植(尤其是可控型DCD)的临床疗效与DBD肝移植接近,原发性移植肝无功能或肝动脉血栓发生率并不增加,但其胆道并发症发生率高于DBD肝移植。DCD与DBD相较而言主要为器官获取时存在热缺血时间,供者达到心脏死亡状态前,低血压、低血氧饱和度的过程导致肝功能损害。热缺血时间对供肝质量及受体预后有重要影响,肝脏耐受热缺血时间的上限为30min,超过此时间则可能导致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。Reich等^[11]报道若将心脏死亡供肝热缺血时间限制在30min以内,则1年和3年移植肝存活率分别为81%和67%,与脑死亡供者移植效果接近。因此,缩短热缺血时间对提高供肝质量具有重要意义。利用ECMO可显著提高DCD供肝利用率,降低热缺血损伤相关并发症。ECMO可以对呼吸衰竭或心力衰竭的危重患者进行有效的呼吸或循环支持,保证重要脏器的灌注,保护DCD供体器官。Jiménez-Galanes等^[12]报道对不可控性DCD供体进行ECMO常温灌注,肝移植术后受体1年生存率与同期DBD供体效果相当。霍枫等^[13]将ECMO用于DBCD供肝的维持治疗,发现受者术后肝功能恢复满意,无一例发生原发性移植肝无功能、肝动脉血栓和缺血性胆管狭窄。本组供肝中有15例在等待受体术前准备中出现血压无法维持或呼吸心跳骤停,为减少供肝热缺血损伤,使用ECMO维持治疗,器官获取时供肝质量良好,受体

术后肝功能恢复顺利,未出现原发性移植肝无功能及胆道并发症,这与报道相符。

同时,为缩短DCD供肝热缺血时间,我们通过心脏死亡判断医师与手术团队密切协调,器官获取团队配合熟练,技术娴熟,动作迅速、准确,力求供体手术步骤简捷、安全可靠。本组所有供体均一次插管成功,从宣布供体死亡到腹主动脉插管开始灌注的时间均在4 min以内,最大限度地减少了供肝热缺血时间。通过减少供肝热缺血时间,本组62例DCD供肝移植未出现原发性移植肝无功能、排斥反应,只有2例出现不同程度的胆道吻合口狭窄,1例发生胆漏,经处理好转或治愈,临床效果十分满意。

在抗感染方面,针对供受体的原发病、供体ICU时间的长短、抗生素使用情况和细菌学培养结果,术后选用针对性较强的抗生素^[14]。62例受体中有5例重症肝病患者,有4例术后真菌-D不同程度地升高,移植术后及时加用抗真菌药米卡芬净钠,患者快速康复。4例术后总胆红素升高,排除排斥和胆管吻合口梗阻,结合供体情况,考虑为感染所致,加用抗G+菌药物利奈唑胺,病情快速好转。术前评估供、受体病情均较复杂的情况下,术后应保持高度警惕,及时调整治疗措施,避免受体出现严重的并发症。

在免疫抑制剂使用方面,所有受体患者术中及术后第4天各使用一剂注射用巴利昔单抗(20 mg),术后3~5 d从小剂量开始使用免疫抑制剂,对有感染等并发症患者延迟使用;对于超米兰标准的肝癌肝移植患者,术后应用索拉非尼联合卡培他滨治疗6个疗程。由于病例数少,对于是否降低复发率有待进一步病例数的积累。

我院开展公民逝世后器官捐献工作起步较早,随着公民逝世后器官捐献案例的增多,通过不断优化操作流程、积累ECMO使用经验、捐献器官功能维护的进一步完善,公民逝世后器官捐献供体肝移植已获得较满意的临床效果。

黄东东,胡泽民,何坤,等.公民逝世后器官捐献供肝移植62例临床分析[J/CD].中华普通外科学文献:电子版,2016,10(5):359-362.

参 考 文 献

- 1 中华医学会器官移植学分会.中国心脏死亡器官捐献工作指南[J].中华器官移植杂志,2010,31(7):436-437.
- 2 卫生部脑死亡判定标准起草小组.脑死亡判定标准(成人)(征求意见稿)[J].中华急诊医学杂志,2003,12(2):142-144.
- 3 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.
- 4 Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool[J]. Prog Transplant, 2003, 13(4): 265-273.
- 5 姜海明,谢钢,李斌飞,等.体外膜肺氧合在体外循环心脏手术后低心排中的应用[J].南方医科大学学报,2008,28(6):1085-1087.
- 6 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 1996, 334(11): 693-699.
- 7 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):12.
- 8 Bhee J, Kern B, Cooper J, et al. Organ donation[J]. Semin Liver Dis, 2009, 29(1): 19-39.
- 9 Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors[J]. Transplant Proc, 1995, 27(5): 2893-2894.
- 10 Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit[J]. Liver Transpl, 2012, 18(6): 630-640.
- 11 Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update[J]. Transplantation, 2000, 70(8): 1159-1166.
- 12 Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation[J]. Liver Transpl, 2009, 15(9): 1110-1118.
- 13 霍枫,汪邵平,李鹏,等.体外膜肺氧合用于心死亡供肝的初步经验[J].中华肝胆外科杂志,2012,18(5):354-356.
- 14 邵强,何晓顺,廖康,等.肝移植术后血行感染中产超广谱β内酰胺酶大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌流行病学、细菌学及临床回顾性分析[J/CD].中华普通外科学文献:电子版,2011,5(5):421-424.

(收稿日期:2016-07-25)

(本文编辑:姚亚楠)