

## 显示缩略图

## 本文结构

## 摘要

## 关键词

## Abstract

## Keywords

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

## 1.1.1 供体

## 1.1.2 受体

## 1.2 器官捐献流程

## Contents Abstract Full text Figures/Tables PDF

## 公民逝世后器官捐献供肝移植31例临床效果分析

蓝柳根,秦科,董建辉,黄莹,曹磊,李海波,李壮江,周洁惠,孙煦勇

**摘要** 目的总结公民逝世后器官捐献供肝移植的临床经验及疗效分析。方法回顾性分析2007年1月至2014年12月中国人民解放军第303医院收治的31例公民逝世后器官捐献供肝移植病例的临床资料。结果31例供体中符合中国标准I类3例,II类3例,III类20例。按常规器官捐献获取流程供肝移植手术,其中29例受体恢复良好,肝功能逐渐恢复,未出现血栓形成、排斥反应,4例出现胆道狭窄并发症,经胆道支架置入术后引流通畅,重症监护室(ICU)停留时间平均21 d,术后住院时间平均21 d,患者存活率81%。1例死亡于原发性肝功能无功能,1例死于术后感染,4例肿瘤患者死于肿瘤复发转移。结论公民逝世后器官捐献可以扩大供体来源且近期效果良好,逐渐完善捐献供体器官功能保护措施,严格掌握供者适应证、加强器官功能评估、缩短冷缺血时间是改善临床效果的重要措施。

**关键词** 公民逝世后器官捐献 脑-心跳死标准器官捐献 肝移植 预后

## Clinical effect analysis of liver transplantation from donation after citizen's death in 31 cases

Lan Liugen, Qin Ke, Dong Jianhui, Huang Ying, Cao Song, Li Haibin, Li Zhiqiang, Zhou Jiehui, Sun Xuyong

**Abstract** Objective To summarize the clinical experience and curative effect analysis of liver transplantation from donation after citizen's death. Methods Clinical data of 31 cases of liver transplantation from donation after citizen's death in the 303<sup>rd</sup> Hospital of People's Liberation Army were retrospectively studied. Results Among the 31 donors, 8 donors met Class I of Chinese Standard, 3 met Class II and 20 met Class III. The liver graft was obtained according to the standardized organ procurement process. The warm ischemia time of the liver graft was 2-13 min with the average of 9 min and the cold ischemia time was 240-600 min with the average of 350 min. Thirty-one recipients underwent the liver transplantation successfully. Twenty-nine recipients recovered well and the liver function gradually recovered without thrombosis and rejection. Four recipients developed biliary stricture and the drainage was unobstructed after biliary stent placement. The average stay time in intensive care unit (ICU) was 8 d and the average length of stay after transplantation was 21 d. The recipients were discharged when the conditions were stable. The overall survival rate of the recipients was 81%. One recipient died of primary liver dysfunction at 2 d after transplantation, one recipient died of postoperative pulmonary infection and four tumor patients died of tumor recurrence and metastasis. Conclusions Donation after citizen's death may expand the source of liver graft and the short term effect is good. To gradually improve function protective measures for donor organs, strictly control indications of donors, to strengthen the assessment of organ function and to shorten warm and cold ischemia time are important measures to improve clinical effect.

**Key words** Donation after citizen's death Donation after brain death plus cardiac death Liver transplantation Prognosis

肝移植是治疗终末期肝病的有效手段,供体器官严重短缺制约着器官移植事业的发展。国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国卫”)于2013年3月根据国际上的通用标准和我国国家移植中心的工作经验,制定了《我国人体器官捐献准则》[1],并开展我国公民逝世后器官捐献试点工作。该工作获得了一系列成果和经验,同时也发现公民逝世后器官捐献供肝移植与传统来源供肝移植比较,在器官质量评估、手术技术、围手术期处理、术后并发症等方面有明显不同之处,临床效果与欧美发达国家相比有较大差距。中国人民解放军第303医院作为第二批试点单位之一,2007年1月至2014年12月共成功完成公民逝世后器官捐献供肝移植31例。本文总分析了我院在公民逝世后器官捐献供肝移植中如何评估供体质量、器官功能评估、围手术期处理方案、术后并发症等方面的经验,报道如下。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

## 1.1.1 供体

31例供体中男19例,女12例,年龄17~43(中位数34)岁,平均体重63 kg,平均身高166 cm,平均体重指数23.1 kg/m<sup>2</sup>,其中车祸严重不可逆外伤2例,脑出血7例,脑膜瘤、脑胶质瘤各1例。在重症监护室(ICU)治疗期间多次使用去甲肾上腺素(最大剂量15 µg/h)及多巴酚胺(最大剂量≤8 µg/(kg·min))等维持血管活性药物,ICU停留时间平均18(中位数7)d,符合中国标准I类3例、II类3例、III类20例。其5例在抢救过程中曾出现心脏骤停,经积极心肺复苏后复跳。供者术前均通过人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、梅毒螺旋体抗体检查,移植配型、群体反应抗体检测,肝功能、肾功能、凝血功能等检测,无明显供肝获益禁忌证。

## 1.1.2 受体

受体共31例,男26例,女5例,年龄32~69(47)岁。ABO血型O型14例,A型9例,B型8例。原发病分别为慢性重型肝炎3例,乙型病毒性肝炎(乙肝)后肝硬化3例,丙型病毒性肝炎(丙肝)后肝硬化1例,多囊肝+囊肿1例,肝胆肿瘤18例,其中5例符合米兰标准(1例为肝内多发病灶,11例术前曾行肝细胞癌(肝癌)介入治疗。术前终末期肝病模型(MELD)评分≥34分,平均20分,肝功能Child-Pugh评分7~14分,平均11分。合并乙型肝炎手术前及术后均给予核苷类药物及术后应用乙型肝炎球蛋白抗体(HBVG)治疗,术前检查包括血尿、尿常规、肝功能、肾功能、凝血功能,乙型肝炎病毒(HBV)DNA、甲胎蛋白、癌胚抗原等肿瘤标记物,以及X线胸片、腹部彩超多普勒超声(彩超)、腹部CT、心电图、超声心动图、呼吸功能监测等检查,怀疑远处转移的患者行正电子发射计算机断层显像检查。

## 1.2 器官捐献流程

根据中国标准分类采用不同的捐献流程。由神经专科医师及ICU医师判定患者死亡,脑死亡判断标准采用卫生部制定的《脑死亡判定标准(成人)》(修订稿)及《脑死亡判定技术规范》[2],由人体器官捐献协调员进行协调工作,当地红十字会协调员见签下,家属表示理解并正式签署捐献志愿书。其后,积极评估并推荐供者内心境和脏器功能,由器官捐献(COD)小组维护血流动力学和氧合状态稳定,其中5例患者术前血流状态和氧合状态极不稳定,使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)维持6~10 h,对重要生命器官进行有效灌注。脏器功能改善后,计划性地删除生命支持和治疗,等待心脏停搏、停搏后观察2~5 min,由非移植专家相关专家确定供者心脏死亡后,根据心脏死亡判定标准宣布心脏死亡。器官获救前供体的器官功能:总胆红素(TB)13.7~28.2 µmol/L,丙氨酸转氨酶(ALT)30~132 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)32~163 U/L。器官获救小组进入,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[3],患者腹主动脉插管灌注高渗枸橼盐溶液(hypertonic citrate adenine solution, HCA)3 000 ml+新康泰德大学保存液(University of Wisconsin solution, UW)650 ml,灌注温度100 cm,肠系膜上静脉插管,灌注冰-A液2 000 ml+UW冰1 500 ml,灌注液温度为0~4 °C,供肝于0~4 °C环境中保存。供肝的热缺血时间为2~13 min,平均为9 min;冷缺血时间为240~600 min,平均为350 min。获取供肝后,如肝脏大体外观有明显变性,则供肝行快速冰冻切片病理检查,符合移植标准后,方可进行移植手术,本文有5例供肝病理活检提示为轻、中度脂肪肝。

## 1.3 受体移植术及术后治疗方案

肝移植采取非体外转流的经典原位肝移植术或背驮式肝移植术。术后常规入移植ICU进行生命体征监测,术后第1周每日复查相关功能指标,各种神志清醒分贝的微生物学监测,并行移植肝脏合营吻合部位细菌培养监测,根据血流动力学图指导抗生素,预防性形成,给予头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松等药物治疗,抗感染≤14 d,抗HBV治疗,同时避免出血并发症、维持内环境稳定性、对症支持等治疗。术中用以抗CD25单克隆抗体诱导,术后常规用他莫昔芬(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松三联免疫抑制方案,病情稳定后出院,定期复查随访。肿瘤患者术后1个月将MMF换成西罗莫司,术后即应用甲苯磺酸索拉非尼(多吉美)治疗,并在术后1~3个月内行动脉栓塞化疗。

## 1.4 研究内容

回顾性分析31例受体的围手术期情况及随访资料。

## 2 结果

## 2.1 受体围手术期情况

31例受体均顺利完成移植手术。因手术期死亡2例,1例于术后2 d死于原发性移植肝无功能;另1例术后11 d死于肺部感染,血和尿培养霉菌不动杆菌阳性,其余29例受体恢复良好,肝功能逐渐改善,术后TB和胆碱酯酶下降,随时间上升,术后1周左右TB水平开始逐渐下降,血清ALT在9~14 d恢复正常水平,29例受者的国际标准化比值术后缓慢下降,7 d左右恢复正常。无血栓形成、排斥反应,但有胆道狭窄并发症4例,经胆道支架置入术后引流通畅,重症监护室(ICU)停留时间平均21 d,术后住院时间平均21 d,患者存活率81%。1例死于原发性肝功能无功能,1例死于术后感染,4例肿瘤患者死于肿瘤复发转移。

## 2.2 受体随访情况

29例受体的随访时间为6个月~5年,死亡4例,总体存活率为81%(25/31)。受体的移植肝功能良好,未出现严重并发症,4例肿瘤患者死于复发转移。

## 3 讨论

我国是肝病高发国家,尤其是江苏和广西等省份,各种病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的发病率极高。我国每年死于乙型肝炎相关患者数量约为28万[4],大量终末期肝病患者在等待肝移植治疗的过程中死亡,有限的器官来源成为医疗界的难题。目前器官供体类型只限液体公民逝世后器官捐献体。活体肝移植的要求日益严格,因此公民逝世后捐献供体是现阶段器官移植获得供体的主要途径,能有效缓解供体严重短缺的压力。与传统尸体供肝移植相比,公民逝世后器官捐献供肝移植中评估供体质量、围手术期处理、术后并发症的防治、免疫抑制方案的应用等方面有较大的不同,患者承担的医疗风险较以往明显增加[5]。

《中国心脏死亡器官捐献指南》将器官捐献分为3大类[1]:一类(C-I)即国际标准化心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCDB),二类(C-II)即国际标准化心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCDD),包括M-I~M-V类案例,三类(C-III)即心脏-双肺器官捐献(donation after brain death plus cardiac death, DBCD),指符合DCBD标准,仍严格按DCD程序实施,是目前比较符合中国国情的器官捐献方式。我院获救的31例供肝中,符合中国I类标准3例,II类3例,III类20例。我院的器官捐献协调员均经过中国人体器官捐献管理中心培训,沟通技巧、专业知识、一线实际工作经验比较丰富,因此,捐献成功率较高,取得了良好的社会效益,有效地扩大了供体器官的来源。

供肝质量评估方面,目前移植学界还缺乏广泛接受的评估标准,用于预测公民逝世后器官捐献肝移植疗效以决定是否应用供肝,也并未明确哪类受者移植公民逝世后器官捐献效果最好。根据国内专家共识和我中心根据多年临床实践经验[6],笔者认为供肝质量评估考虑因素如下:(1)致死原因如交通事故导致的脑死亡患者,在ICU停留时间短,肺部感染较少,供肝质量较好,而其他原因如脑部手术后等原因导致的脑死亡患者,在ICU停留时间长,出现多重耐药菌感染或低血压时间过长,导致供肝质量较差;(2)患者年龄超过60岁的供肝质量较差;(3)肝功能正常时胆汁功能、血脂等血生化结果异常者,质量较差;(4)供体体重、肥瘦的供肝通常合称脂肪肝,质量较差;无脂肪变性或大泡性脂肪变性<15%的供肝通常可以使用;(5)ICU停留时间<7 d最佳,停留时间越长,感染的发生率越高;(6)热缺血时间>20 min,冷缺血时间>8 h,肝质量难以保证;(7)使用大剂量升压药物(去甲肾上腺素等),使用时间越长,剂量越大,供肝质量较差;大剂量应用活化药物也可能损害肝功能,导致胆道黏膜缺血坏死,出现严重的胆道并发症[7];(8)HCV丙型肝炎病毒、梅毒、HIV血清学阳性的供肝,质量较差;(9)活动性感染,特别是血培养有多重耐药菌的供肝,术后感染并发症发生率较高,我中心1例公民逝世后器官捐献供肝患者:器官获救前供体的器官功能:总胆红素(TB)13.7~28.2 µmol/L,丙氨酸转氨酶(ALT)30~132 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)32~163 U/L。器官获救小组进入,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[3],患者腹主动脉插管灌注高渗枸橼盐溶液(hypertonic citrate adenine solution, HCA)3 000 ml+新康泰德大学保存液(University of Wisconsin solution, UW)650 ml,灌注温度100 cm,肠系膜上静脉插管,灌注冰-A液2 000 ml+UW冰1 500 ml,灌注液温度为0~4 °C,供肝于0~4 °C环境中保存。供肝的热缺血时间为2~13 min,平均为9 min;冷缺血时间为240~600 min,平均为350 min。获取供肝后,如肝脏大体外观有明显变性,则供肝行快速冰冻切片病理检查,符合移植标准后,才可进行移植手术,本文有5例供肝病理活检提示为轻、中度脂肪肝。

供肝获取技术成熟,缩短热缺血时间的最重要环节,在供体器官切割时,建立腹主动脉,门静脉灌注后,立即进行胆道灌注,并观察胆汁颜色和黏稠度。我院31例DCD移植患者热缺血时间均少于30 min,平均9 min,平均冷缺血时间为350 min,最长600 min,除2例死亡外,其余29例受体预后良好,仅有4例发生胆道狭窄,与胆道水肿、过细或胆汁淤积有一定关系,如何改善供肝质量,减少胆道并发症的发生,还有很多胆道措施尚待完善。因此,DCD供体死亡后以严重不可逆脑损伤为主,并充分评估供肝质量,能有效评估供肝功能,谨慎选用患有心脑血管疾病、呼吸系统疾病、多重耐药菌感染等可能影响肝功能的供体[1]。

在公民逝世后器官捐献供肝移植手术过程中,要考虑比传统肝移植更多的问题,以确保手术的顺利完成。DCD供肝移植围手术期准备较传统供肝移植稍复杂[8],有时需要补充更多的血浆、血小板、凝血酶原、纤维蛋白原等血制品。血栓弹力图监测有助于识别出血风险,并能有效降低出血风险。对于供体器官的评估,应充分评估供肝质量,避免使用免疫抑制剂,以免免疫抑制剂与血栓弹力图监测存在冲突。对于供肝的评估,应充分评估供肝质量,避免使用免疫抑制剂,以免免疫抑制剂与血栓弹力图监测存在冲突。对于供肝的评估,应充分评估供肝质量,避免使用免疫抑制剂,以免免疫抑制剂与血栓弹力图监测存在冲突。

在免疫抑制剂使用方面,术前、术后采用CD25单克隆抗体免疫诱导,患者均采用FK506+MMF+泼尼松,应用时间较常规方案略为延长,即术后5~6 d开始使用,起始剂量也较常规稍少,以免免疫抑制过度,导致感染等严重并发症的出现。同时对供体样本进行CYP3A4基因检测,根据结果调节他克莫司的应用剂量。

总之,DCD供肝移植还有许多方面有待完善,随着肝脏持续灌注转运系统的引进,捐献器官功能维护体系将进一步完善,ECMO使用经验更加丰富,许多关键机制的发现,操作过程的优化规范,严格把握供体适应证,尽可能缩短热缺血时间及冷缺血时间,DCD供肝移植受体可获得良好预后,但长期效果仍有待进一步观察。

## 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指南(第2版)[J].中华器官移植杂志,2011,32(12):756-758.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会器官移植专家委员会.脑死亡判定标准与技术规范(成人移植)[J].中华神经科杂志,2013,46(9):637-640.
- [3] 孙煦勇,赵月涛,文海波,等.腹部多器官联合切取的临床研究[J].中华肝胆外科杂志,2006,12(5):316-318.
- [4] 周健,高志霞,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [5] 黄菊,高兆,Xu HS, et al. Analysis on epidemiological and serum effect after the implementation of the hepatitis B vaccine strategy[J]. Chin J Dis Crit Prev, 2013, 17 (2): 170-172.
- [6] Organ Transplantation Branch of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on evaluation and application of organ donated after cardiac death in China[J]. Chin J Transplant Electr Edit, 2014, 0(3):117-122.
- [7] 中华医学会器官移植学分会,中华医学会外科分会移植学组,中国医师协会器官移植医师分会.中国心脏死亡捐献器官评估与应用专家共识[J].中华器官移植杂志,电子版,2014,8(3):117-122.
- [8] Sun XY, Zhao YT, Wen HT, et al. Clinical study on techniques for cadaveric total abdominal evisceration:a report of 22 cases[J]. Chin J Hepatol Surgery, 2006, 12 (5): 316-318.
- [9] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [10] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [11] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [12] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [13] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [14] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [15] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [16] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [17] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [18] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [19] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [20] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [21] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [22] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [23] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [24] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [25] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,2013,17(2):170-172.
- [26] 黄菊,高兆,徐华胜,等.乙型肝炎免疫策略实施前后流行病学和血清学效果分析[J].中华医学杂志,20