

廣州醫科大學

碩士學位論文

ECMO 应用于 DBCD 器官获取研究

The research of organ procurement after DBCD applying ECMO



研究生：钟 杰

导 师：霍 枫教授

年 级：2010 级

专 业：肝胆外科

广州医科大学·广州

二〇一三年五月

本课题获广东省科技计划重点项目基金支持（基金号：2012A030400023）

目 录

英文缩略词表	1
中文摘要	1
英文摘要	4
前 言	6
第一部分 ECMO 用于 DBCD 器官获取方法探讨	7
1 资料和方法	7
2 结 果	8
3 讨 论	12
4 结 论	17
第二部分 ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植的疗效比较	18
1 资料与方法	17
2 结 果	19
3 讨 论	23
4 结 论	26
综 述	31
研究生期间发表和待发表论文题名	39
致 谢	40
学位论文原创性声明	41
学位论文知识产权权属声明	41
关于学位论文使用授权的说明	41

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文名称
DCD	Donation after cardiac death	心死亡捐献
DBD	Donation after brain death	脑死亡捐献
DBCD	Donation after brain and cardiac death	脑心双死亡捐献
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜肺氧合
WIT	warm ischemia time	热缺血时间
IPC	ischemia preconditioning	缺血预处理
PNF	primary nonfunction	原发性移植无功能
TBIL	Elimination rate constant	总胆红素
ALT	alanine aminotransferase	谷丙转氨酶
AST	aspartate aminotransferase	谷草转氨酶
ALB	albumin	白蛋白
Cr	Creatinine	肌酐
UPD	urinary production	尿量

ECMO 应用于 DBCD 器官获取的研究

研究生：钟杰

导师：霍枫教授

专业：肝胆外科

中文摘要

目的

一、对两种 ECMO 辅助 DBCD 器官获取方法进行总结并对相关技术问题进行探讨，寻找最佳应用方案。

二、通过对比分析 ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植疗效，探讨 ECMO 保护 DBCD 供体器官作用。

方法

一、将 2009 年 2 月至 2012 年 9 月期间 33 例 DBCD 供体根据 ECMO 操作方法的不同分为 A 组与 B 组，总结两组供体原发病类型、心脏自然停跳时间（自撤除生命支持治疗至供体心电图呈直线）、ECMO 流量、肝肾血流量、ECMO 前后肝肾功能变化及受体术后相关数据并进行统计学分析。

二、总结 2009 年 2 月至 2012 年 9 月期间广州军区广州总医院 33 例 DBCD 和 5 例 DBD 供体的临床资料、手术方式、受体术中及术后恢复情况，分析二者的差异性；

结果

一、全部 33 例 DBCD 供体均在 ECMO 辅助下完成器官获取。心脏自然停跳时间，A 组平均 $183.85 \pm 76.94\text{min}$ ，B 组 $118.12 \pm 37.20\text{min}$ ，A 组明显长于 B 组 ($P=0.0055$)。两组供体在 ECMO 使用前后尿量均显著减少，A 组肌酐在 ECMO 后显著升高，肝功能等其他指标无显著差异。两组在各时期肝动脉、门静脉、肾动脉流量均无显著差异。两组供肝病理结果均无缺血坏死表现。两组共完成肝移植 33 例，肾移植 57 例，受体肝移植后肝功能恢复情况无显著差异。

二、比较受体术中及术后恢复情况，均无显著差异。随访至 2013 年 2 月，DBCD 组共有 6 例患者死亡，其中 3 例因严重感染分别于术后 1 周、2 周、3 周死亡，3 例因原发病复发分别于术后 17、20、21 月死亡。DBD 组 1 例患者术后第 3 天因腹腔出血死亡。两组生存率比较无统计学意义。

结论

一、1、两种 ECMO 用于 DBCD 器官获取的方法均可在供体心脏自然停跳过程保证肝肾器官始终有含氧血液灌注、避免肝肾器官热缺血损伤。

2、超声多普勒监测下阶梯式下调至 ECMO 平衡流量是 ECMO 辅助 DBCD 器官获取较好的方法，ECMO 既能保证供体腹部脏器灌注、又尽可能不影响供体心脏自然停跳的平衡流量可能是 $1.47 \pm 0.47\text{L}/\text{min}$ 。

二、ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植疗效无显著性差异，ECMO 辅助 DBCD 供体器官获取可以保证供肝质量，进而保护肝移植受体安全性。

关键词：

器官捐献；心死亡；热缺血；体外膜肺氧合；肝移植

The research of organ procurement after DBCD applying ECMO

ABSTRACT

OBJECTIVE

1. To summarize the two programs of organ procurement after DBCD applying ECMO and approach technical issues that related and to find the best applications.
2. To explore the effect of organ protection after DBCD applying ECMO through the comparative analysis of the curative effect between the liver transplantation with donation after DBCD applying ECMO and the liver transplantation with donation after brain death (DBD) .

METHODS

1. Divide the 33 cases of DBCD into group A and group B according to different methods of applying ECMO, and analyses donor's data including primary disease type, the average time of naturally arrest of cardiac(from withdrawal of ICU support to ECG into a straight line of the donor),flow of ECMO, blood flow of liver and kidney , changes of liver and kidney function before the use of ECMO and after, and the receptors postoperative data between the two groups.The survival curve was drawn by Kaplan-Meier method.
2. To summarize and analysis the clinical data of 33 cases of the donors after brain death plus cardiac death(DBCD) and 5 cases of donors after brain death (DBD) from February 2009 to September 2012 in our liver transplantation center, and comprehend the variation between the two.

RESULTS

1. ECMO was introduced in all 33 cases , the average time of naturally arrest of cardiac is $183.85.29 \pm 76.94$ min in group A and 118.12 ± 37.20 min in group B, group A was significantly longer than group B ($P = 0.0055$). The urinary production is significant decrease in the two groups and the Cr markedly elevated in group A after ECMO,there is

no significant differences between the liver function and other outcomes. There is no significant differences with the hepatic artery, portal vein and renal artery flow between the two groups. Liver and kidney function was no significant difference before and after the turning point. There is no ischemia performance in the whole group according to the liver pathology results. 33 livers and 57 kidneys were successfully performed transplantations finally. The liver function recovery was no significant difference between the two groups after liver transplantation .

2. There are no significant differences between the two groups of data during the recipients surgery and postoperative recovery. Follow-up to February 2013, 6 patients died in group DBCD, including three cases of serious infections death after 1 week, 2 weeks, 3 weeks, and another three death from recurrence of disease after 17, 20 and 21 months. In DBD group, one patient died from abdominal bleeding after 3 days. To compare and analyze the survival rate of the two groups has no statistically significance.

CONCLUSIONS

1. Both of the two programs of ECMO in the organ procurement after DBCD can assure the liver and kidney with lasting oxygenated blood and avoid the liver and kidney from warm ischemia injuries during the process of cardiac arresting of donors.
2. The curative effect of the liver transplantation between the liver grafts from DBCD applied ECMO and from DBD showed no significant difference. ECMO applied in the organ procurement after DBCD can effectively protect the donors' liver , so that the security of the recipients can be guaranteed.
3. Turning down the ECMO flow to the balance flow by stair-step protocol under the ultrasound Doppler should be a better method of organ procurement from DBCD applying ECMO. The balance flow maybe 1.47 ± 0.47 L/min, which can be enough to perfuse the abdominal organs and can leave the arrest of the cardiac going naturally as well.

KEY WORDS

organ donation; cardiac death; warm ischemia; ECMO; liver transplantation;

前 言

肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效的方法。然而近 20 年来由于器官移植等待名单不断增加、等待名单死亡率不断攀升,为了增加供体器官来源,心死亡供体(DCD)逐渐重新开始使用。

1955 年 Hume^[1]首次报道了 DCD 器官移植,由于移植后原发性移植物无功能(PNF)和移植物丢失发生率高,上世纪 60 年代末随着脑死亡相继立法,DCD 逐渐被脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)替代。直到 90 年代,为了解决移植等待名单死亡率不断攀升问题,DCD 作为边缘供体再度使用^[2]。1995 年美国马萨诸塞医学院对 DCD 进行分类即 Maasricht 分类^[3],同年 Casavilla 等^[4]将 DCD 分为可控型和不可控型两大类,发现不可控型 DCD 的 PNF 发生率可高达 50%,而可控型 DCD 的 PNF 则显著降低。Maastricht I、II 和 IV 均属不可控型 DCD, Maastricht III 属于可控型 DCD。近十余年来,随着 DCD 器官获取流程不断完善和器官保护技术的不断改进,DCD 器官移植受者疗效显著改善,临床上 DCD 器官移植数量也不断增多。Mateo 等^[5]报道除 DCD 供体和受体的危险因素,DCD 与 DBD 移植物存活率无明显差异。Thamara 统计^[6]2009 年-2010 年 DCD 占有死亡供体比例,英国达 35%、UNOS 10%、西班牙 2010 年占 8.6%。美国 Wisconsin 大学 DCD 占了全部捐献者 30%^[7]。Thuluvath 等^[8]统计美国 1999 年 DCD 肝移植仅占全年肝移植总数的 0.5%,至 2007 年则上升至 4.9%。韩国截止到 2011 年也实施了 400 余例 DCD 器官移植^[9]。

随着 DCD 供体器官的使用,如何解决供体热缺血损伤成为大家关注的热点。在 DCD 供体心脏停跳过程,供体由于经历低血压、休克、缺血、缺氧等热缺血损伤,可能影响供体器官质量,甚至无法使用。研究表明,DCD 供体热缺血损伤期间血流减少和氧缺乏直接导致细胞供氧不足,线粒体呼吸链功能发生改变^[10],无氧酵解增多导致乳酸、酮体沉积,引起代谢性酸中毒。细胞内三磷酸腺苷的降低导致细胞膜离子交换紊乱,抑制了 Na⁺-K⁺ATP 酶的活性,引起细胞内 Na⁺蓄积,从而导致细胞的肿胀^[11]和坏死。细胞膜通透性改变、Na⁺-Ca²⁺交换异常、酸中毒等导致细胞内 Ca²⁺水平增高而钙超载被认为是引起不可逆损伤的决定性环节。细胞内钙水平的增加可促使黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化,从而为氧自由基的产生提供催化剂^[12]。同时,库弗细胞的激活可通过释放大量的毒性介质参与或介导肝脏损伤^[13]。此外,氧自由基可损伤

蛋白、酶类、细胞骨架、细胞膜及脂质类超氧化物，导致线粒体功能下降及脂质类超氧化物减少，氧自由基还引起内皮细胞损伤导致微血管丧失完整性和血流量减少。中山大学附属第一医院器官移植中心马毅^[14]等通过动物实验发现：供肝经受<30min热缺血损伤，肝组织微循环的变化处于可复性阶段，复流后能恢复至正常的形态和功能；热缺血时间45min，复流后大部分肝血窦腔可逐渐恢复通畅，但部分血窦仍充满较多的膜浆泡和血细胞积滞；45min的热缺血时间可能是供肝微循环功能耐受热缺血损伤的极限。热缺血损伤60min以上，复流后内皮细胞损伤不但不能恢复，且出现加重、扩大趋势，呈现不可逆性的微循环变化。缺血后再灌注也会对肝脏造成损伤。在肝脏移植后，血流再通，会引起肝细胞损伤进一步加重，主要与库弗细胞活化^[15]、内皮细胞受损、白细胞激活及以上细胞引起的一系列应激反应有关。

我国DCD工作处于起步阶段，2010年3月国家开始推行人体器官捐献试点工作。2011年4月发布了我国心死亡器官捐献分类标准^[16]。由于我国（港澳台地区除外）脑死亡尚未立法，法律层面、大多民众甚至医务人员仍以心死亡作为死亡标准，病人即使诊断了脑死亡、家庭同意捐献器官，也多选择在心脏完全停跳后才能进行器官捐献，此即脑心双死亡器官捐献，属于我国心脏死亡器官捐献供体分类中的中国三类。霍枫^[17]指出DBCD是我国DCD供体的特点，可能成为我国今后一段时期DCD的主要类型。

DBCD供体与Maastricht III类供体一样，从拔除气管插管或停止呼吸机、停用升压药到心脏停跳5分钟宣布死亡、再到器官获取冷灌注开始，供体器官不可避免经历热缺血损伤。1997年Johnson LB^[18]报道了第1例ECMO支持后的供肝获取，供体由ECMO支持29天，通过持续的灌注，一定程度上减小了血流动力学的不稳定造成的灌注不足对潜在供体的器官功能造成的损伤，为捐献提供了循环支持，受体3周后康复出院。西班牙、美国、台湾近年来多篇文献对ECMO辅助DCD的案例进行了报道，无论在器官修复还是供体维护上，ECMO均起到了积极的作用。霍枫等^[17,19]借鉴国外和我国台湾地区ECMO辅助DCD供体器官获取的经验，将ECMO用于DBCD供体器官获取以避免热缺血损伤并进行了报道，引起了广泛的关注。

本研究对ECMO用于DBCD器官获取方法进行总结并对相关技术问题探讨，寻找最佳ECMO应用方案。同时，通过对比分析ECMO辅助DBCD肝移植与DBD肝移植的疗效，探讨ECMO应用于DBCD器官获取的作用。

第一部分 ECMO 用于 DBCD 器官获取方法探讨

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 2 月至 2012 年 9 月我院 33 例 ECMO 辅助 DBCD 器官获取病例。根据 ECMO 操作方法的不同分为 A 组（2009 年 2 月至 2011 年 09 月）和 B 组（2011 年 9 月至 2012 年 9 月）。A 组中，男性 14 例，女性 3 例；原发病情况：重型脑外伤 12 例，脑血管意外 5 例；血型：A 型 5 例，B 型 1 例，O 型 11 例；B 组中，男性 14 例，女性 2 例；原发病情况：重型脑外伤 10 例，脑血管意外 4 例，低氧性脑损伤 2 例；血型：A 型 4 例，B 型 2 例，O 型 10 例。供体资料见表 1。

1.2 供体筛选方法

33 例供体均由我院神经医学专家诊断为脑死亡，诊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）》（修订稿）^[20]。由主管医师告知家属脑死亡诊断，家属决定终止治疗并签署终止治疗知情同意书。供体均具备器官捐献者一般条件^[21]。主管医师和器官捐献协调员共同征询家属器官捐献意愿，器官捐献协调员协助家属完成相关手续并签署器官捐献志愿书。

1.3 供体 ECMO 置管方法

首先用 400ml 乳酸林格氏液、400ml 羟乙基淀粉注射液、200ml 碳酸氢钠溶液等对 ECMO 管道进行预灌注。常规消毒、铺手术巾，于右侧耻骨联合与右侧髂前上棘连线中点处寻找股动脉波动最明显处作纵行切口，长约 8cm，逐层分离皮下组织，游离股动脉和股静脉，分别切开股动脉和股静脉前壁，行股动、静脉 ECMO 插管，B 超引导下静脉导管头端置于右心房内，动脉导管头端置于腹主动脉腹腔干以下约 5cm 位置。

1.4 ECMO 使用方法

A 组 ECMO 使用方法：ECMO 插管完成后以约 3.0L/min 的流量启动，待 ECMO 流量稳定后，经治医生拔除气管插管、停用升压药，利用超声多普勒监测肝动脉、门静脉和肾动脉血流，逐渐调低流量但不低于 1.7L/min，维持该流量直至供体心脏停跳，

供体心脏停跳后观察 5min 无复跳即开始进行复灌。

B 组 ECMO 使用方法：ECMO 插管完成后，也以 3.0L/min 的流量启动 ECMO，但流量稳定后阶梯式下调 ECMO 流量，利用超声多普勒监测肝动脉、门静脉和肾动脉血流，至保证肝动脉、门静脉和肾动脉可监测到血流的最低 ECMO 流量 ($>0.5L/min$)，维持该流量直至供体心脏停跳。其他操作同 A 组。

两组均在常温模式下进行，调整流量稳定后均用超声多普勒监测肝动脉、门静脉及肾动脉血流，并留取血液标本用于化验检测及指导相关治疗。

1.5 肝肾联合获取方法

常规消毒铺巾，取腹部大“十”字切口，迅速进入腹腔；ECMO 导出血液，观察供肝颜色、质地、形态、大小，初评肝脏是否适合移植。显露腹主动脉，插入动脉灌注管，适量无菌冰屑置于肝周、肾窝。显露肠系膜上静脉主干插入门静脉灌注管开始灌注。腹主动脉和门静脉先分别灌注 4℃ HCA 液，停止运转 ECMO，拔出 ECMO 管道。观察供肝颜色、质地和温度改变，以保证灌注的确实可靠。判断供肝适宜移植后，门静脉再灌注 4℃ UW 液。紧贴十二指肠上缘离断胆总管，剪开胆囊底部，挤尽胆汁，4℃生理盐水加压冲洗胆囊，至胆总管断端无胆汁样液体流出。胆总管逆行插入头皮针管，200ml 4℃ HCA 液冲洗肝内及肝外胆道至流出液体澄清。肝肾联合切取。常规切取双侧髂动脉、髂静脉备用。

1.6 观察指标

比较两组供体资料、两组 ECMO 使用时间、两组 ECMO 使用前和器官获取前肝肾功能指标、不同 ECMO 流量期间肝动脉、门静脉和肾血流量情况、供肝病理结果、肝移植受体术后肝功能指标。

1.7 统计学方法

两组资料用 SPSS16.0 统计学软件进行方差分析，计量资料采用 t 检验或 t' 检验，计数资料用 χ^2 检验进行分析。肝肾动脉血流计算方法： $Q = \pi \times (D/2)^2 \times V \times 60$ ，其中，Q=流量 (ml/min)，D 为血管内径 (cm)，V 为血流速度 (cm/s)。

2 结果

两组供体资料 (表 1) 无显著性差异。全部 33 例供体均在 ECMO 辅助下完成器官获取，其中 A 组供体心脏自然停跳 (供体从拔除气管插管、停用升压药到心脏完全停

跳、心电图呈直线的)时间 51~380min, 平均 183.85 ± 76.94 min; B 组 71~227min, 平均 118.12 ± 37.20 min; B 组时间显著短于 A 组 ($P=0.0055$)。ECMO 使用前和器官获取前两组供体肝肾功能指标见表 2, 两组供体在器官获取前尿量均显著减少, A 组肌酐在器官获取前显著升高, B 组肌酐则无显著性变化, 两组 TBIL、ALT、LA 和血清钠等指标器官获取前与 ECMO 使用前比较均无显著差异。两组 ECMO 流量与肝动脉、门静脉和肾动脉血流情况见表 3, 其中 B 组 ECMO 平衡流量显著低于 A 组 ($P=0.023$), 但平衡流量时期两组肝动脉、门静脉、肾动脉流量均无显著差异 ($P>0.05$), ECMO 起始流量、调整流量和复灌流量以及相应的肝动脉、门静脉和肾动脉血流量两组均无显著性差异。两组共获取肝脏 33 个、肾脏 57 个, 其中供肝病理结果显示: A 组中有 7 例、B 组中有 5 例均呈轻度或局灶性脂肪变性, 余供肝均表现为轻度浊肿变性, 两组均无缺血性坏死表现。两组共实施肝移植 33 例, 肾移植 57 例, 受体肝移植后肝功能恢复情况见表 4, 两组受体术后肝功能变化无显著性差异。

表 1 两组供体资料

	A 组	B 组	P
例数	17	16	
年龄 (岁)	25.8 ± 10.2 (11~43)	29.5 ± 10.3 (17~49)	0.30
体重指数	20.8 ± 2.5 (13.3~23.8)	21.9 ± 2.8 (17.6~26)	0.21
供体危险指数	1.32 ± 0.37 (1.12~2.31)	1.23 ± 0.19 (1.10~1.53)	0.35
平均 ICU 住院天数	6.1 ± 2.5 (3~12)	6.5 ± 3.8 (3~14)	0.73
平均动脉压 (mmHg)	95 ± 10 (80~121)	91 ± 6 (82~140)	0.27
心率 (次/分)	96 ± 14 (82~140)	92 ± 12 (78~131)	0.81
血红蛋白 (g/L)	102 ± 17 (69~141)	103 ± 28 (47~168)	0.96
白细胞	11.2 ± 3.8 (6.9~24.9)	12.3 ± 2.9 (6.6~21.7)	0.43
血清总胆红素 (umol/L)	26.4 ± 15.5 (4.0~52.4)	18.3 ± 9.2 (8.0~38.2)	0.08
血清谷丙转氨酶 (U/L)	76 ± 49 (4~200)	77 ± 122 (12~503)	0.97
肌酐 (umol/L)	158 ± 113 (40~428)	185 ± 171 (10~624)	0.59
血清钠 (mmol/L)	161 ± 15 (133~188)	150 ± 14 (130~182)	0.066
尿量 (ml/h)	110 ± 57 (0~200)	94 ± 55 (0~150)	0.27

表 2 ECMO 使用前和器官获取前供体有关指标

	A 组			B 组		
	ECMO 使用前	器官获取前	P 值	ECMO 使用前	器官获取前	P 值
TBIL (umol/L)	25.1±16.0	25.5±15.4	0.10	20.4±12.5	14.2±7.9	0.93
ALT (U/L)	71±49	61±48	0.47	106±142	73±112	0.54
Cr (umol/L)	141±108	174±124	<0.05	226±149	236±147	0.14
LA (mmol/L)	5.5±5.9	6.4±5.7	0.68	6.9±6.3	8.3±5.1	0.55
Na (mmol/L)	163±10	160±15	0.47	163±12	163±15	0.92
UPD (ml/h)	58±56	13±12	<0.05	79±56	18±13	<0.05

注：ECMO 使用前与器官获取前，A、B 两组以上指标比较无显著性差异 (P>0.05)。

表 3 ECMO 流量与肝动脉、门静脉和肾动脉血流量

	A 组	B 组	P 值
	起始流量	3.06±0.26	3.20±0.22
肝 A 流量	400±194	522±333	0.31
门 V 流量	1170±881	1297±471	0.63
肾 A 流量	587±225	646±304	0.63
调整流量	2.13±0.52	2.23±0.40	0.69
肝 A 流量	333±160	383±184	0.49
门 V 流量	1232±408	1175±368	0.73
肾 A 流量	552±287	481±120	0.43
平衡流量	1.80±0.51	1.47±0.47	<0.05
肝 A 流量	236±159	272±100	0.49
门 V 流量	778±310	858±339	0.58
肾 A 流量	321±89	393±127	0.19
复灌流量	3.11±0.20	3.09±0.62	0.78
肝 A 流量	352±56	354±74	0.92
门 V 流量	1092±321	1026±464	0.71
肾 A 流量	196±57	412±164	0.18

表 4 A 组和 B 组受体移植后肝功能恢复情况

		A 组	B 组	P 值
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	术前 1 天	98.1 \pm 127	142.6 \pm 241.7	0.54
	术后 1 天	70.8 \pm 56.3	145.6 \pm 196.4	0.19
	术后 3 天	110.5 \pm 62.94	123.3 \pm 123.9	0.74
	术后 7 天	72.2 \pm 80.7	98.9 \pm 146.2	0.57
	术后 14 天	62.1 \pm 123.2	69.9 \pm 100.7	0.86
	术后 28 天	27.7 \pm 23.4	21.9 \pm 12.1	0.50
	AST (U/L)	术前 1 天	86 \pm 62	50 \pm 27
术后 1 天		1244 \pm 939	897 \pm 848	0.29
术后 3 天		497 \pm 466	250 \pm 276	0.098
术后 7 天		101 \pm 230	56 \pm 38	0.42
术后 14 天		84 \pm 167	28 \pm 24	0.18
术后 28 天		287 \pm 856	22 \pm 9	0.33
ALT (U/L)	术前 1 天	107 \pm 196	75 \pm 142	0.61
	术后 1 天	760 \pm 466	515 \pm 347	0.11
	术后 3 天	507 \pm 431	288 \pm 168	0.060
	术后 7 天	144 \pm 145	123 \pm 118	0.69
	术后 14 天	78 \pm 119	52 \pm 51	0.44
	术后 28 天	117 \pm 307	21 \pm 10	0.29

3 讨论

3.1 ECMO 用于 DCD 供体肝脏保护

ECMO 在临床上主要用于呼吸功能不全和心脏功能不全的支持,使心脏和肺脏得到充分休息,改善低氧血症,保证循环稳定,改善全身循环灌注,避免长期高氧吸入所致的氧中毒和机械通气所致的气道损伤^[22]。Gonzalez 等^[23]1997 年首次报道 ECMO 在常温条件下对经历热缺血损伤的猪肝脏进行修复研究,结果显示常温条件下 ECMO 可使无心跳死亡猪肝脏部分细胞恢复活性。St. Peter 等^[24]也通过 ECMO 猪模型研究

发现在肝脏通过常温含氧血灌注能起到恢复肝功能的作用。1997年美国 Johnson 等^[16]首次报道 1 例供肝来自 ECMO 支持 29 天的供体,受体术后 3 周康复出院。Fondevila^[25]2002 年首次使用 ECMO 在常温条件下支持不可控型 DCD 供肝获取,至 2006 年共完成了 10 例,与同期 20 例 DBD 对照,发现两者移植肝和受体 1 年生存率无明显差异。2005 年台湾 Wang^[26]报道 1 例供肝来自不可控型 DCD 的肝移植获得满意疗效。2012 年 Fondevila^[27]再次报道了 ECMO 常温条件支持不可控型 DCD 器官获取临床结果,共支持 Maastricht II 类供体 145 例,热缺血时间平均为 30min,最终获取肝脏 34 个,肾脏 187 个,肝移植受体及移植体一年存活率分别为 82%、70%,平均随访 44 个月,与同期 538 例 DBD 肝移植比较受体生存率无统计学差异。国内霍枫等^[10]报道 ECMO 用于 DBCD 供肝的初步经验,引起广泛关注。本研究进一步对 ECMO 用于 DBCD 供体器官获取方法进行探讨。

3.2 ECMO 用于 DBCD 器官获取流程和方法

文献报道 ECMO 主要用于支持可控型 DCD 和不可控型 DCD 供体器官获取,具体主要是 Maastricht II 类供体和 Maastricht III 类供体。用于 Maastricht II 类供体方法是:供体抢救无效宣告死亡即进行全身肝素化(3mg/kg),继续胸外按压并利用气管插管持续人工呼吸,无需征求家属意见即快速经股动静脉进行 ECMO 插管,同时经对侧股动脉将球囊导管插入至胸主动脉,常温下启动 ECMO 并用球囊阻断胸主动脉,ECMO 流量维持 2-3L/min,期间间断给予肝素(1.5mg/kg)并监测血气、血常规、血生化等指标,维持 PH 值在 7.0~7.4 之间。待供体评估完毕家属同意捐献器官后,在 ECMO 的支持下将供体转送至手术室行器官获取手术,冷灌注开始进行时停止运转 ECMO。ECMO 最长支持时间为 240min。

用于 Maastricht III 类供体方法是:使用前首先要获得家属对 ECMO 的知情同意,家属同意后即经股动静脉行 ECMO 置管,同时经对侧股动脉在胸主动脉放置球囊导管,暂不启动 ECMO 也不充气球囊。拔除气管插管、撤除升压药,待心脏停跳 5min 宣布死亡后,再启动 ECMO(常温或低温)并充气球囊阻断胸主动脉,ECMO 运转 30-70min 开始器官获取手术,冷灌注时停止运转 ECMO。

本研究用于 DBCD 供体流程和方法特点如下:一是供体均确诊脑死亡,虽家属同意心脏停跳宣布死亡后捐献器官,仍需告知家属 ECMO 使用目的和方法并征得同意;二是征得同意后即经股动静脉行 ECMO 置管,动脉导管头端在 B 超引导下放置到腹主

动脉腹腔动脉干平面以下，静脉导管头端放置到右心房；三是胸主动脉不放置球囊导管不阻断胸主动脉；四是常温下启动 ECMO 待全流量运转稳定后再拔除气管插管、撤除升压药，然后降低 ECMO 流量并利用超声多普勒监测肝动脉、门静脉和肾动脉血流，ECMO 流量降低至不影响供体心脏自然停跳且超声多普勒又能监测到肝肾血流的流量（平衡流量），在平衡流量下等待心脏停跳；五是供体心脏停跳 5min 宣布死亡后再逐渐加大 ECMO 流量对腹部脏器进行复灌，器官获取手术中冷灌注开始即停用 ECMO。

3.3 ECMO 用于 DBCD 器官获取的流量

ECMO 辅助 Maastricht II 类和 Maastricht III 类供体器官获取主要目的是进行热缺血损伤后的修复，往往需要较大 ECMO 流量，还要加上球囊阻断胸主动脉，这样能更好的对器官进行修复。本组 ECMO 均用于 DBCD 供体，主要目的是避免心脏自然停跳过程肝肾器官经历低血压、休克、缺血、缺氧等带来的热缺血损伤，同时又尽可能的不要影响心脏自然停跳，因此 ECMO 流量调整是技术关键。本研究对两组 ECMO 流量与肝动脉、门静脉和肾动脉流量统计学处理（表 3），显示两组 ECMO 起始流量、调整流量和复灌流量均无显著性差异，只是平衡流量 B 组显著低于 A 组，然而两组肝动脉、门静脉和肾动脉血流量却无显著性差异，但 B 组供体心脏自然停跳时间（拔除气管插管停用升压药到心脏完全停跳、心电图呈直线的时间）显著短于 A 组，说明 B 组方法可以在不影响器官血流灌注的情况下缩短供体心脏自然停跳时间。B 组 ECMO 平衡流量 $1.47 \pm 0.47\text{L}/\text{min}$ 即可能是保证腹部脏器灌注的同时又能尽量缩短供体心脏停跳时间的流量。为什么减少 ECMO 流量心脏停跳时间明显缩短，作者认为可能存在如下假说，即 ECMO 低流量可以保证肝肾器官血液灌注但不足以维持心脏的正常氧供，心脏因逐渐缺氧而停跳，抑或还合并 ECMO 低流量血液灌注不足以满足全身器官组织氧供，全身组织缺氧促使心肌抑制因子释放，促使心脏停搏。该假说有待今后研究证实。

3.4 ECMO 对 DBCD 供体器官保护作用

本研究分别比较两组供体在 ECMO 使用前和器官获取前 TBIL、ALT、Cr、LA 和尿量等指标变化情况，发现两组供体在器官获取前尿量均显著减少，A 组肌酐在器官获取前显著升高，B 组肌酐则无显著性变化，两组 TBIL、ALT、LA 等指标器官获取前与 ECMO 使用前比较均无显著差异，结合供肝病理改变以及受体术后肝功能恢复情况，

说明使用两种 ECMO 方法均可以很好的保护供体肝脏器官,进而保护肝移植受体安全。对两组供体于器官获取前尿量显著减少及 A 组肌酐显著升高而 B 组肌酐则无显著性改变问题,我们认为不排除与两组心脏自然停跳时间不同、B 组器官获取时间前移等因素有关。另外,两组供体器官获取前尿量减少、肌酐升高能否说明 ECMO 对保护肾脏器官效果不好,我们认为肾脏泌尿过程受到很多因素影响,其中肾脏有效滤过压很重要,供体尿量显著减少很可能与 ECMO 平衡流量不能满足供体肾脏有效滤过压有关。也有报道临床上长时间使用 ECMO 可能会带来血液破坏和慢性溶血问题,可能导致血浆游离血红蛋白水平上升,肾小管形成血红蛋白管型损伤肾脏功能。也有认为 ECMO 使用过程,血流与非生物表面的 ECMO 管壁接触后会释放大量炎性介质,炎性介质会导致血管通透性增高,发生毛细血管渗漏综合征,造成肾脏的损伤^[2]。我们认为 ECMO 用于 DBCD 供体器官获取的时间相对较短,后两种情形的可能性还有待考证。

3.5 ECMO 用于 DBCD 过程其他治疗措施

3.5.1 扩容、输血

若供体血压低,中心静脉压低,考虑供体容量不足,在使用升压药的同时给予低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉注射液等扩容药物,或者在 ECMO 运转过程中发现 ECMO 管道抖动明显,同样需要扩容;若供体血红蛋白 $<70\text{g/L}$,则需要进行输入红细胞悬液以提高血红蛋白量,从而提高携氧量,满足脏器的氧耗。

3.5.2 抗感染

多数供体由于长时间卧床或外伤后的肺损伤而存在肺部感染甚至全身感染,此外,ECMO 插管作为体内异物,会导致局部感染甚至诱发全身感染,ECMO 过程中因大量血液标本的采集、静脉输液和用药等多种操作,血液循环将频繁与外界接触,同样会增加血液被污染的机会。因此,无论供体在 ECMO 术前是否存在感染征象,均要预防性使用抗生素。

3.5.3 护肝护肾纠正酸中毒

无论术前评估中供体的肝功能好坏,均要使用护肝药,停用肾损害药物,如甘露醇,采用碳酸氢钠溶液经 ECMO 管道快速滴入,尽可能维持血液 PH 值接近 7.4。

3.5.4 激素代替与抗炎治疗

重度脑损伤造成的神经内分泌紊乱会对脏器造成不可逆的损伤,一般采用在 ECMO 插管前及供体心脏停跳后分别使用甲基强的松龙。脑死亡后及 ECMO 非生物表面

物质与血液接触后产生大量炎性介质，对器官可能造成损害，常规采用大剂量乌司他丁进行治疗。

3.6 需要进一步探讨的问题

首先是关于肝素化时机的选择。在对 DCD 的研究中，有学者对供体肝素化时机进行了相应研究，Rojas^[28]等选取了心脏停搏前 5 min、停搏后 5 min、停搏后 30 min 三个时点给予肝素，比较肝脏和肾脏功能。结果提示，心脏停搏后 30 min 组 ECMO 灌注后器官功能非常差，心脏停搏前 5 min 给予肝素保护效果最佳。本研究中，由于要使用 ECMO 转机，存在长时间的部分体外循环，打破了正常人体的促凝与抗凝平衡，因此，为防止转机过程中及心跳停止后的血栓形成，我们在插管前、转机过程中及在器官获取前（约心脏停搏后 20min）三次使用肝素。

其次是 ECMO 转机温度的选择。ECMO 运转期间温度过高会导致机体耗氧量增加，不利于内环境紊乱的纠正；温度太低又容易发生凝血机制和血流动力学的紊乱，因此一般选择常温模式（35~37℃）。ECMO 支持早期温度可稍低，利于偿还氧债，缩短纠正内环境紊乱的时间。对于灌注温度的选择，不同的中心仍有不同的做法。Garcia-Valdecasas^[29-30]等研究报道 37℃ 常温 ECMO 灌注对组织损害和移植后器官功能的恢复有重要意义。Rojas^[31]等学者对常温（38℃）和室温（25℃）下 ECMO 进行对比研究后发现，室温下胆汁产量降低，排尿量下降，提示器官代谢功能比常温慢，能降低器官氧耗，增加氧运输，使细胞能量得以储备。有报道称低温冷却技术可以对抗 DCD 的热缺血损伤^[32]，Ko^[33]等学者也报道了将 ECMO 灌注温度降至 4℃ 并成功实施器官捐献的案例。本研究目前采取的 ECMO 模式为常温模式，尚未有低温模式经验，ECMO 低温模式能否更好的保护 DBCD 供体，有待动物实验研究。

第三是胸主动脉球囊使用。西方多数国家和我国台湾地区利用 ECMO 辅助 DCD 器官获取操作中，均采用球囊导管在膈以上阻断胸主动脉的方法，这样可保证 ECMO 血流只对腹部脏器进行灌注，提高了灌注效率，更利于器官功能的恢复。Jimenez^[34]等学者认为即便是 M-II 供体，其肝肾在经球囊阻断后进行 ECMO 灌注与脑死亡供体肝肾移植效果等同。但是也有学者提出即使宣告患者心死亡脏后，ECMO 灌注也可能会导致供者心脏自动复跳和部分脑功能恢复^[35]，认为使用球囊存在伦理争议。因此有国外文献报道指出球囊导管更为重要的一点意义是在供体心跳停止之后避免心脏复跳^[36]。然而由于 ECMO 辅助 DBCD 在我国应用的前提是因为民众多只接受心脏停跳作

为死亡标准，若在 ECMO 运转时同时采用球囊阻断，则有加速心脏自然停跳之嫌，可能存在争议乃至不认同。

最后是关于使用 ECMO 时机。由于脑死亡判定后，在供体评估及完善相关捐献手续有时候需要 1~2 天的时间，是否可以根据供体血流动力学及氧饱和度来选择及早使用 ECMO 与否。若供体的血流动力学不稳定，血压需大剂量升压药 ($>10\mu\text{g}/\text{Kg}\cdot\text{min}$) 维持甚至不能维持，或呼吸机辅助下血氧饱和度 $<90\%$ ，是否可以在完成脑死亡判定之后征得家属同意即可使用 ECMO，维持供体的循环于一个相对稳定的状态，避免了血流动力学不稳定造成的脏器缺血损伤，但这也增加了 ECMO 的运转时间，可能会相应增加 ECMO 并发症发生率。

4 结论

- 1、两种 ECMO 用于 DBCD 器官获取的方法均可在供体心脏自然停跳过程保证肝肾器官始终有含氧血液灌注、避免肝肾器官热缺血损伤。
- 2、超声多普勒监测下阶梯式下调至 ECMO 平衡流量是 ECMO 辅助 DBCD 器官获取较好的方法，ECMO 既能保证供体腹部脏器灌注、又尽可能不影响供体心脏自然停跳的平衡流量可能是 $1.47\pm 0.47\text{L}/\text{min}$ 。

第二部分 ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植疗效比较

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 供体组

2009 年 2 月至 2012 年 9 月实施 38 例器官捐献, 其中 DBCD 33 例, 男性 28 例、女性 5 例; 原发病情况: 重型脑外伤 23 例、脑血管意外 9 例、缺血缺氧性脑病 1 例; 血型: A 型 9 例、B 型 3 例、O 型 21 例。DBD 5 例, 组中, 男性 4 例, 女性 1 例; 原发病情况: 重型颅脑外伤 3 例, 脑肿瘤 1 例, 脑血管意外 1 例; 血型: A 型 1 例, AB 型 1 例, O 型 3 例。供体评估指标见表 1。

1.1.2 受体组

33 例接受 DBCD 供肝患者中, 男性 30 例, 女性 3 例, 年龄 44 (14~62) 岁, 术前诊断为肝硬化 13 例, 肝癌 17 例, 重症肝炎 3 例, 术前 MELD 评分 17.2 (6~52); 5 例接受 DBD 供肝患者中, 男性 4 例, 女性 1 例, 年龄 43.8 (3~62) 岁, 术前诊断为肝硬化 2 例, 肝癌 2 例, 重症肝炎 1 例, 术前 MELD 评分 19.2 (6~40)。两组资料无显著差异 ($P>0.05$)。

1.2 供体筛选方法及手术方法见第一部分。

1.3 受体手术方法

两组受体均采用经典原位肝移植术。供受体肝动脉重建方法: 修剪供受体动脉吻合端, 使之口径尽量匹配, DBCD 组中, 18 例采用腹腔干、脾动脉分支袖片与受体肝左右动脉分叉处袖片吻合, 14 例采用腹腔干、脾动脉分支袖片与受体肝固有动脉、胃十二指肠动脉分叉处袖片吻合, 1 例采用供体髂血管搭桥至受体腹主动脉; DBD 组中 3 例采用腹腔干、脾动脉分支袖片与受体肝左右动脉分叉处袖片吻合, 2 例采用腹腔干、脾动脉分支袖片与受体肝固有动脉、胃十二指肠动脉分叉处袖片吻合。胆道重建: 6-0PDS 进行后壁连续缝合, 前壁间断缝合, DBCD 组中胆管端端吻合 27 例, 2 例放置 T 管, 胆肠吻合 6 例, 其中 1 例放置胆肠支架管; DBD 组中 5 例进行胆管端端吻合, 均未放置 T 管。

1.4 受体术后用药方案

两组受体术后基本免疫抑制方案均采用三联方案：激素+他克莫司+骁悉，术后早期他克莫司浓度应控制在 $8\sim 15\text{ng/ml}$ 。对于术中存有高危因素的患者（如重肝、感染等），于术中及术后第4天应用巴利昔单抗 20mg，术中给予甲强龙 250mg，术后第4天后开始使用他克莫司，根据药物浓度及肝肾功能调整用药方案。

1.5 观察指标

比较供体和受体资料、器官获取有关指标、供肝病理结果、受体术中、术后有关指标、受体生存时间。

1.6 统计方法

正态分布结果采用 t 检验比较两组间差异，非正态分布结果采用 t' 检验分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法，生存期比较采用 Long-rank 法，数据采用 SPSS16.0 处理， $P < 0.05$ 表示显著性差异。

2 结果

两组供体评估资料（表1）及器官获取相关资料（表2）经统计学处理均无显著差异。所有供肝均进行病理检查，DBCD组中12例出现轻度或局灶性脂肪变性，余均表现为肝组织轻度水肿变性，DBD组中1例呈轻度脂肪变性，余轻度水肿变性，全组均无缺血性坏死表现。受体术中及术后恢复情况，包括供肝冷却血时间、术中无肝期时间、手术时间、术中出血量、术中输血量、ICU监护时间、各类并发症发生率及术后1天、3天、7天、14天、28天肝功能恢复情况，均无显著差异（表3、表4及表5）。随访至2013年2月，DBCD组共有6例患者死亡，其中3例因严重感染分别于术后1周、2周、3周死亡，3例因原发病复发分别于术后17、20、21月死亡。DBD组1例患者因腹腔出血死亡。DBCD组围手术期生存率为90.9%，术后6月生存率为90.9%，术后12月生存率为90.9%，术后18个月生存率为86.1%，术后36个月生存率为74.5%。DBD组围手术期生存率为80%，此后的生存率为80%。两组受体生存率曲线图见图1。

表 1 供体评估有关资料

	DBCD 组	DBD 组	P
例数	33	5	
年龄 (岁)	27.6±10.3 (11~49)	24.1±17.6 (5~46)	0.51
体重指数	21.3±2.7 (13.3~26.0)	20.2±4.6 (13.9~26)	0.41
供体危险指数	1.27±0.28 (1.10~2.31)	1.30±0.25 (1.13~1.67)	0.84
平均 ICU 住院天数	6.3±3.1 (3~14)	4.8±0.8 (4~6)	0.29
平均动脉压 (mmHg)	93±9 (80~140)	97±24 (81~138)	0.47
心率 (次/分)	98±16 (78~140)	99±12 (81~131)	0.88
血红蛋白 (g/L)	102±23 (53~168)	90±35 (47~141)	0.28
血白细胞	12.1±4.2 (6.6~24.9)	11.7±2.9 (7.1~17.8)	0.78
血清总胆红素 (umol/L)	22.5±13.3 (4~38.2)	19.8±19.1(6.5~52.4)	0.63
血清谷丙转氨酶 (U/L)	76±91 (10~503)	68±54 (4~157)	0.86
肌酐 (umol/L)	171±142 (10~624)	154±86 (77~288)	0.80
血清钠 (mmol/L)	156±16 (130~188)	152±13 (136~172)	0.62
尿量 (ml/h)	100±70 (0~200)	60±73 (0~170)	0.74

表 2 器官获取相关指标

指标	DBCD 组	DBD 组	P 值
血清总胆红素 (umol/L)	19.3±6.7	17.2± 17.8	0.75
谷丙转氨酶 (U/L)	69±106	68±59	0.96
肌酐 (umol/L)	219±119	165±92	<0.05
尿量 (ml/h)	18±13	52±58	<0.05
热缺血时间 (min)	0	0	
冷缺血时间 (h)	6.12±2.49	6.20±1.53	0.94
供肝重量 (g)	1089±143	1116±109	0.69

表 3 受体术中、术后指标

指标	DBCD 组	DBD 组	P
无肝期 (min)	57.2±13.5	62.6±8.1	0.25
手术时间 (min)	432±120	426±34	0.83
术中出血量 (ml)	2418±1826	3800±5155	0.58
术中输血量 (ml)	2474±1292	3560±3155	0.49
术后 ICU 时间 (h)	66±36	50±11	0.069
术后住院天数 (日)	28±24	23±12	0.66

表 4 受体术后并发症情况

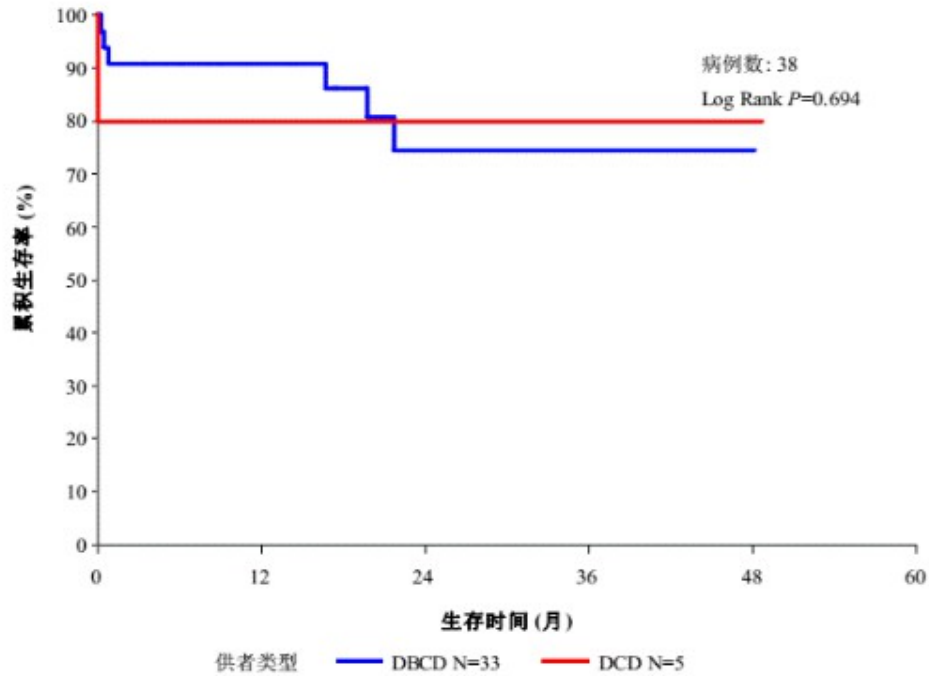
指标	DBCD 组	DBD 组	P
PNF (例)	0	0	
腹腔出血 (例)	2	1	0.29
感染 (例)	7	1	0.95
急性排斥反应 (例)	2	0	0.58
移植肝胆道并发症 (例)	3	0	0.81
胆道缺血 (例)	0	0	
胆漏 (例)	2	0	0.58
胆道感染 (例)	1	0	0.70
肝动脉栓塞 (例)	1	0	0.70

表 5 受体术后肝功能恢复情况对比

		DBCD 组	DBD 组	P
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	术前 1 天	126.3 \pm 202.5	103.2 \pm 90.6	0.67
	术后 1 天	100.1 \pm 128.6	113.2 \pm 53.6	0.69
	术后 3 天	114.8 \pm 87.3	126.4 \pm 109.1	0.83
	术后 7 天	77.9 \pm 102.7	80.5 \pm 64.1	0.95
	术后 14 天	61.3 \pm 107.1	41.3 \pm 18.5	0.34
	术后 28 天	25.2 \pm 19.2	22.5 \pm 6.1	0.61
	AST (U/L)	术前 1 天	69 \pm 51	70 \pm 29
术后 1 天		1093 \pm 868	1941 \pm 2135	0.43
术后 3 天		415 \pm 427	1745 \pm 3196	0.41
术后 7 天		93 \pm 190	89 \pm 87	0.95
术后 14 天		59 \pm 126	37 \pm 17	0.37
术后 28 天		169 \pm 636	29 \pm 5	0.34
ALT (U/L)	术前 1 天	86 \pm 163	68 \pm 38	0.57
	术后 1 天	616 \pm 421	769 \pm 460	0.51
	术后 3 天	399 \pm 346	864 \pm 1193	0.44
	术后 7 天	132 \pm 131	119 \pm 77	0.78
	术后 14 天	63 \pm 94	77 \pm 32	0.57
	术后 28 天	76 \pm 233	54 \pm 24	0.67

图1 DBCD 组与 DBD 组肝移植术后生存率比较

Kaplan-Meier 比较, P=0.694 (long-rank 法)



3 讨论

3.1 DCD 分类与 DCD 肝移植预后

与 DBD 供体不同, DCD 供体拔除气管插管至心脏停跳、再经过 5 分钟“不接触时间”宣布死亡、到器官获取低温灌注, 不可避免的要经历低血压、休克、缺血、缺氧等缺血性损伤。Fondevila^[26]、Otero^[27]等报道 DCD 器官移植后 PNF 并发症高达 10%~25%, 移植肝缺血性胆道并发症发生率为 5%~10%, 美国学者 Mathur^[28]分析发生此

类并发症高都应归咎于热缺血损伤。因此欧美国家学者多认为 DCD 供体属于“边缘供体”。1995 年美国马萨诸塞医学院对 DCD 进行分类即 Maastricht 分类^[6]，同年 Casavilla 等^[4]将 DCD 分为可控型和不可控型两大类，发现不可控型 DCD 的 PNF 发生率可高达 50%，可控型 DCD 的 PNF 发生率则显著降低。Maastricht I、II 和 IV 均属不可控型 DCD，Maastricht III 则属于可控型 DCD。我国卫生部 2011 年颁布了中国心脏死亡器官捐献分类标准^[6]，其中中国一类实为脑死亡供体（DBD）、中国二类为心死亡供体（DCD）、中国三类为脑心双死亡标准器官捐献（DBCD）。DBCD 供体与 Maastricht IV 类供体相似，都是先诊断脑死亡、后发生心脏停跳，但两者有区别，Maastricht IV 供体心脏停跳属意外发生，而 DBCD 是有计划发生，因此 DBCD 属可控型 DCD。本组 DBCD 占 86.8%，DBD 占 13.2%，说明由于我国（港澳台地区除外）脑死亡尚未立法，认同脑死亡作为死亡标准的民众还比较少，大多民众仍只接受心脏停跳作为死亡标准。因此研究如何减少或避免 DBCD 供体器官热缺血损伤技术具有十分重要的意义。

3.2 DBCD 供体热缺血损伤与 ECMO

DBCD 供体与 Maastricht III 类供体一样，从拔除气管插管或停止呼吸机、停用升压药到心脏停跳 5 分钟宣布死亡、再到器官获取冷灌注开始，供体器官不可避免经历热缺血损伤。但临床上 DBCD 供体热缺血损伤时间究竟是多长时间，迄今国内外文献均未见报道。我们根据脑死亡判定过程常规采用的自主呼吸激发试验时间（8-10min）^[21]、加上供体心脏停跳“不接触”时间（5min）、再加上器官获取手术开始至冷灌注开始时间等进行推测，多数 DBCD 热缺血时间至少超过 15-18min。英国 DCD 标准^[20]认为供肝耐受热缺血时间最长为 30min，部分供肝耐受热缺血时间不能超过 20min。因此，如何避免 DBCD 供体热缺血损伤、进而保护受体安全尤其是保护肝移植受体的安全，不仅必要而且重要。霍枫等^[17,19]借鉴国外和我国台湾地区 ECMO 辅助 DCD 供体器官获取的经验，将 ECMO 用于 DBCD 供体器官获取以避免热缺血损伤并进行了报道，引起了广泛的关注。本研究第一部分通过超声多普勒观察 ECMO 支持下 DBCD 供体心脏停跳过程和停跳 5min 期间肝动脉、门静脉和肾动脉血流情况，结合供肝病理组织学检查结果，证实了 ECMO 可以保证供体心脏停跳过程和停跳期间肝肾器官的有氧血流灌注，可以避免供体器官热缺血损伤。

3.3 ECMO 用于心死亡供体器官获取

1989年 Koyama 等^[40]首次报道利用低温 ECMO 辅助 DCD 供体肾脏获取。1997年 Johnson^[49]报道使用常温 ECMO 支持供体 29 天后再获取供肝,受体术后顺利康复出院。迄今,临床上 ECMO 在三个方面用于 DCD 器官获取:一是用于保护可控型 DCD 供体器官。2005年 Joseph^[41]报道在 ECMO 支持下实施了 Maastricht III 类供体器官获取 15 例,其中完成肾移植 24 例,与同期 100 例脑死亡供体(DBD)比较,移植物存活率及受体生存率无统计学差异。二是用于保护不可控型 DCD 供体器官。Fondevila^[25]2007 年报道在 ECMO 支持下完成 Maastricht II 类供体器官获取 10 例,与同期 20 例 DBD 对照两者移植肝和受体 1 年生存率无明显差异。Jiménez-Galanes S^[24]2009 年报道 20 例 ECMO 支持下 Maastricht III 类供体器官获取并与 40 例 DBD 对照研究,发现 ECMO 组移植肝和受体的 1 年存活率分别为 80%和 85.5%,DBD 组移植肝和受体的 1 年存活率则均为 87.5%,两者无统计学意义。2012 年 Fondevila^[27]又报道了 ECMO 辅助 Maastricht II 类供体器官获取 145 例,热缺血时间平均为 30min,最终获取肝脏 34 个,肾脏 187 个,移植肝受体及移植物一年存活率分别为 82%、70%,平均随访 44 个月,与同期 538 例 DBD 肝移植相比受体生存率无统计学差异。三是用于循环不稳定或心肺功能衰竭供体转运或在 ECMO 支持下完成脑死亡判定。2010 年台湾 Ke 等^[42]报道 1 例不可逆脑损伤合并低血压休克供体在 ECMO 支持下从地方医院转运至移植医院实施了心脏、肝脏和肾脏等器官捐献。2011 年台湾 Hsieh 等^[43]报道 6 例不可逆脑损伤合并心肺功能衰竭或 ARDS 供体使用 ECMO 支持,完成了 5 例器官捐献,其中 3 例在 ECMO 支持下完成脑死亡判定,共获得 9 个肾脏、3 个肝脏,成功实施了 8 例肾移植、2 例肝移植和 1 例肝肾联合移植,受体均顺利康复。2012 年霍枫等^[17,49]报道 ECMO 支持 DBCD 肝移植获得满意疗效。本研究将 ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植进行比较,两组术中情况及术后疗效均无显著性差异,进一步证实了 ECMO 辅助 DBCD 器官获取方法可行。

3.4 ECMO 保护 DBCD 供体器官作用机制

1. ECMO 保护 DCD 供体器官的机制:目前多认为与 ECMO 通过常温含氧血对供体器官的灌注减少了热缺血时间并对供体器官的热缺血和缺血再灌注损伤进行了修复。1997 年西班牙巴塞罗那大学利用 ECMO 对经历热缺血损伤的猪肝进行修复研究^[25,44],结果显示常温下 ECMO 在心死亡状态下可以让部分肝脏细胞恢复活性。St. Peter 等^[24]观察到常温含氧血灌注 24h 能使经历了 60min 热缺血损伤的猪肝脏恢复肝脏功

能。Net 等^[20]发现 ECMO 保护供肝作用机制是通过维持肝组织细胞中腺苷及黄嘌呤高水平表达实现的。

2. ECMO 保护 DBCD 供体器官机制：目前尚不能完全阐明，可能与以下有关：首先，本研究证实了 DBCD 供体在心脏停跳过程和停跳 5min 等期间肝肾器官仍有含氧血流灌注，我们认为 ECMO 的支持避免或减轻了供体器官热缺血损伤；其次，与 ECMO 保护 DCD 供体器官机制一样，宣布死亡后 ECMO 对供体器官的复灌对供体器官起到修复作用；此外，我们认为还可能存在“缺血预处理”假说，即心脏停跳过程和心脏停跳 5min 期间较低的 ECMO 流量可起到缺血预处理作用，对其后产生的缺血再灌注损伤有保护作用。Net 等^[20]研究也提出过“缺血预处理”假说。“缺血预处理”假说在 DBCD 中的作用有待进一步研究证实。

3.5 存在的问题

本研究也发现 DBCD 组供体器官获取前血清肌酐较 ECMO 前有明显升高、尿量明显减少，提示降低 ECMO 流量对供体肾功能有一定的影响，具体机制是降低的 ECMO 流量不能达到肾脏最低血流灌注需求、抑或是低灌注过程供体炎性介质释放对肾脏的影响，还有待进一步研究。

4 结论

ECMO 辅助 DBCD 肝移植与 DBD 肝移植疗效无显著性差异，ECMO 辅助 DBCD 供体器官获取可以保证供肝质量，进而保护肝移植受体安全性。

参考文献

- [1] Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homo transplantation in the human: report of nine cases. *Clin Invest* [J], 1955, 34 (2) : 327-382.
- [2] Moers C , Leuvenink HG , Ploeg RJ. Donation after cardiac death: evaluation of revisiting an important donor source. *Nephrol Dial Transplant* [J], 2010, 25 (3) : 666-673.
- [3] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* [J], 1995; 27 (5) : 2893-2894.
- [4] Casavilla A, Ramirez C-Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* [J], 1995. 59 (2) 197-203.
- [5] Mateo R, Cho Y, Stapfer M, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN / UNOS data . *Am J Transplant* [J], 2006, 6 (4): 791-796.
- [6] M Thamara PR Perera, Simon R Bramhall. Current status and recent advances of liver transplantation from donation after cardiac death. *World J Gastrointest Surg* [J], 2011, 3(11): 167-176
- [7] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death : a 29-year experience. *Surgery* [J], 2011, 150(4): 692-702
- [8] Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* [J], 2010, 10(4 Pt 2):1003-1019.
- [9] Kim JM, Kim SJ, Joh JW, et al. Kidney donation after cardiac death in Korea. *Transplant Proc* [J], 2011, 43(5): 1434-1437.
- [10] Lemasters JJ, theruvath TP, Zhong Z, et al. mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. *Biochim Biophys Acta* [J], 2009, 787(11):1395-1401.
- [11] Diethard R, Lmonbalieu, MD, PH D, et al. Increased serum phospholipase A2 activity after non-heart-beating donor liver transplantation and association with ischemia reperfusion injury. *Journal of Surgical Research* [J], 2009, 151(1):125-131
- [12] Sato H, Takeo T, Liu Q, et al. Hydrogen peroxide mobilizes Ca²⁺ through two distinct mechanisms in rat Hepatocytes. *Acta Pharmacol Sin* [J], 2009, 30(1):78-79.
- [13] 黄汉飞, 曾仲. Kupffer 细胞在肝移植缺血再灌注损伤中的双重作用. *国际外科学杂志* [J], 2009, 36(2):94-97
- [14] 马毅, 何晓顺, 陈规划等. 无心跳供体中供肝微循环的动态变化. *中华实验外科杂志* [J], 2003, 20 (10): 895-896.
- [15] Zeng Z, Huang HF, Chen MQ, et al. Heme oxygenase protects donor livers from

- ischemia/reperfusion injury, the role of Kupffer cells. *World J Gastroenterol*[J], 2010, 16(10):1285-1292
- [16] 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]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles//business/cmsresources/mohylfwjgs/cmsrsdocument/doc11852.doc>, [2011-10-15].
- [17] 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 心脏死亡器官捐献获取流程探讨. *中国普外基础与临床杂志*[J], 2012, 19 (5): 468-472
- [18] Johnson LB. Successful emergency transplantation of a liver allograft from a donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplantation*[J]. 1997, 63(6):910-1.
- [19] 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. *中华肝胆外科杂志*[J], 2012, 18 (5): 354-356.
- [20] 脑死亡判定标准 (成人) (修订稿). *中国脑血管病杂志*[J], 2009, 6(4): 220-220.
- [21] 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 (第2版). *中华器官移植杂志*[J], 2011, 32 (12): 756-758.
- [22] 龙村. ECMO-体外膜肺氧合. 北京: 人民卫生出版社[M], 2011.
- [23] Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Lopez-Boado MA et al. Adenine nucleotide liver tissue concentrations from non-heart-beating donor pigs and organ viability after liver transplantation. *Transplant Proc*[J], 1997, 29 (8) : 3480-3481.
- [24] St Peter SD, Imber CJ, Lopez I et al. Extended preservation of non-heart-beating donor livers with normothermic machine perfusion. *Br J Surg*[J]. 2002, 89 (5) :609-16.
- [25] Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant*[J], 2007;7 (7) :1849-1855.
- [26] Wang CC, Wang SH, Lin CC, et al. Liver transplantation from an uncontrolled non-heart-beating donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplant Proc*[J], 2005, 37(10): 4331-3.
- [27] C. Fondevila, A. J. Hessheimer, E. flores, et al. Applicability and Results of Maastricht Type 2 Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*[J]. 2012, 12 (1) :162 - 170
- [28] Rojas-Pena A, Hall CM, Cook KE, et al. Timing of heparin and perfusion temperature during procurement of organs with extracorporeal support in donors after circulatory determination of death. *ASAIO* [J], 2011, 57(5): 368-74.

- [29] Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R et al. Liver conditioning after cardiac arrest: The use of normothermic recirculation in an experimental animal model. *Transplant[J]*, 1998 (6) ,11: 424 - 432.
- [30] Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R et al. Evaluation of ischemic injury during liver procurement from non-heart-beating donors. *Eur Surg Res [J]*, 1999,31(6) : 447 - 456.
- [31] Rojas A, Chen L, Bartlett RH, et al. Assessment of liver function during extracorporeal membrane oxygenation in the non-heart beating donor swine. *Transplant Proc [J]*, 2004, 36 (5):1268 - 1270
- [32] Guillard G, Rat P, Haas O, Letourneau B, Isnardon JP, Favre JP. Renal harvesting after in situ cooling by intra-aortic double-balloon catheter. *Transplant Proc [J]*, 1993, 25(1 Pt 2):1505.
- [33] Ko WJ, Chen YS, Tsai PR, Lee PH. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors. *Clin Transplantation [J]*, 2000, 14(2):152 - 156.
- [34] Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl [J]*, 2009; 15(9): 1110 - 1118.
- [35] 吴蓓, 龙村. 体外循环技术在移植器官保护中的应用. *中国体外循环杂志 [J]*, 2011, 9(1):60-64
- [36] Fox RC, Christakis NA. Perish and publish: non-heart-beating organ donation and unduly iterative-ethical review. *Kennedy Inst Ethics [J]*, 1995, 5(4):335-342.
- [37] Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation [J]*, 2003;76 (7) :1068-1073.
- [38] Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *American Journal of Transplantation [J]*, 2010; 10 (11) : 2512-2519.
- [39] Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *British Journal of Anaesthesia [J]*, 2012, 108 (S1): i108 - i121.
- [40] Koyama I, Hoshino T, Nagashima N, et al. A new approach to kidney procurement from non-heart-beating donors: core cooling on cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc [J]*, 1989, 21(1Pt 2):1203-1205.
- [41] Joseph F, John C, Stephen A, et al. Extracorporeal Support for Organ Donation after

- Cardiac Death Effectively Expands the Donor Pool. *Trauma*[J], 2005, 58:1095-1102.
- [42] Ke HY, Lin CY, Tsai YT, et al. Increase the donor pool: transportation of a patient with fatal head injury supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Trauma*[J], 2010, 68(3):87-88.
- [43] Hsieh CE, Lin HC, Tsui YC, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Potential Organ Donors for Brain Death Determination. *Transplantation Proceedings*[J], 2011, 43(7):2495 - 2498.
- [44] Valero R, Garcia-Valdecasas JC, Tabet J et al. Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs. *Transplantation*[J], 1998, 66 (2) :170 - 176.
- [45] Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant* [J], 2005, 5 (5) :2385 - 2392.