

公民心死亡器官捐献肝移植

霍枫 汪邵平 李鹏 蒲森水 陈建雄 詹世林 郑于剑 夏武政

【摘要】 目的 总结公民心死亡器官捐献肝移植的临床经验。方法 回顾性分析 2006 年 7 月至 2011 年 5 月广州军区广州总医院施行的 20 例公民心死亡器官捐献肝移植供受者的临床资料。脑心双死亡器官捐献(DBCD)供者通过体外膜肺氧合技术(ECMO)避免热缺血,M-III 供者不采用 ECMO,待心跳停止 5 min 后实施肝脏获取手术。受者均采用原位肝移植术,其中 17 例行胆管端端吻合,3 例行胆肠吻合。所有受者获定期随访。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。结果 20 例供者中 M-III 占 10% (2/20), DBCD 占 90% (18/20)。20 例受者均顺利完成手术,平均手术时间、无肝期、术中出血量和术后 ICU 时间分别为(6.2 ± 2.7)h、(54 ± 13)min、(2305 ± 1311)ml 和(44 ± 35)h。全组无手术死亡,术后肝功能恢复满意,无原发性肝脏无功能或移植肝功能恢复延迟;术后 1 个月内 1 例受者因脓毒血症死亡,1 例因肺部感染死亡,其余 18 例受者长期生存,最长生存时间为 58 个月。结论 公民心死亡器官捐献是现阶段我国可以应用的供肝获取方法,其中以 DBCD 为主要类型;建立科学的心死亡器官捐献肝移植流程,合理使用 ECMO 等保护供肝质量措施,对我国公民死亡器官捐献工作有着积极的作用。

【关键词】 肝疾病; 心死亡器官捐献; 肝移植; 体外膜肺氧合技术

Liver transplantation from donation after cardiac death donors HUO Feng, WANG Shao-ping, LI Peng, PU Miao-shui, CHEN Jian-xiong, ZHAN Shi-lin, ZHENG Yu-jian, XIA Wu-zheng. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Center, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: HUO Feng, Email: gzhufeng@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experiences in liver transplantation from donation after cardiac death donors. **Methods** The clinical data of 20 recipients who underwent liver transplantation from donation after cardiac death of 20 donors at the Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area from July 2006 to May 2011 were retrospectively analyzed. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was applied to donors with brain and cardiac death to avoid warm ischemia. Donors in type III according to the Maastricht classification did not receive ECMO. Liver grafts were obtained 5 minutes after the stop of heartbeat of the donors. Orthotopic liver transplantation was performed on recipients. Seventeen recipients received end-to-end bile duct anastomosis and 3 received cholangioenterostomy. All the recipients were followed up regularly. The survival curve was drawn by Kaplan-Meier method. **Results** Of the 20 donors, 2 (10%) were in the type of Maastricht III and 18 (90%) were donation after brain and cardiac death donors. Liver transplantation was successfully performed on all recipients, and the mean operation time, duration of anhepatic phase, mean volume of blood loss and duration of postoperative intensive care unit stay were (6.2 ± 2.7) hours, (54 ± 13) minutes, (2305 ± 1311) ml and (44 ± 35) hours, respectively. There was no mortality during operation, and no recovering delay and non-function of the transplanted liver occurred. One recipient died of sepsis and 1 died of pulmonary infection at 1 month after operation, the other 18 recipients all survived. The longest survival time was 58 months. **Conclusions** Donation after cardiac death is the main source of liver grafts in China currently, and donation after brain and cardiac death is the main type. Establishment of rational flow-sheets of the donation after cardiac death and liver transplantation, rational application of ECMO for protecting the liver grafts are helpful for the work of organ donation after brain and cardiac death.

【Key words】 Liver diseases; Donation after cardiac death; Liver transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation

肝移植是治疗终末期肝病的有效方法。由于我国供肝短缺,获得肝移植治疗机会的终末期肝病

患者仅为 1%。供肝短缺严重制约了我国器官移植工作,大力开展公民死亡后器官捐献工作是解决供肝短缺的有效方法。然而受传统观念和脑死亡尚未立法的影响,我国公民死亡后行器官捐献者非常少。如何在符合法律和伦理的框架下实施器官捐献和移植、如何有效地保护供肝质量以保证受者安全性等

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.01.020

基金项目: 广东省医学科学技术基金(B2011251)

作者单位: 510010 广州军区广州总医院肝胆外科、肝脏移植中心

通信作者: 霍枫, Email: gzhufeng@163.com

问题十分重要。本研究回顾性分析 2006 年 7 月至 2011 年 5 月我科完成的 20 例公民心死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 肝移植供受者的临床资料,旨在总结相关的临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组肝病患者 20 例,男 16 例,女 4 例;年龄 14 ~ 60 岁,平均年龄 42.6 岁。身高体重指数 16.53 ~ 25.95 kg/m²,平均 19.02 kg/m²。肝脏恶性肿瘤患者 11 例,其中原发性肝癌肝硬化 8 例、肝母细胞瘤 1 例、肝门部胆管癌 1 例、肝恶性黑色素瘤 1 例;良性终末期肝病患者 9 例,其中肝炎肝硬化 8 例、急性肝功能衰竭 1 例。原发性肝癌患者中符合米兰标准 1 例、加州大学旧金山分校 (UCSF) 标准 5 例、杭州标准 2 例。终末期肝病模型评分 6 ~ 52 分,平均 14.5 分,其中 ≥ 33 分 1 例、25 ~ 32 分 2 例、19 ~ 24 分 1 例、11 ~ 18 分 8 例、≤ 10 分 8 例。血型:O 型 12 例、A 型 7 例、B 型 1 例。

供者 20 例,男 13 例,女 7 例;年龄 12 ~ 44 岁,平均年龄 27.4 岁。因重型脑外伤死亡 13 例、脑血管意外 4 例、脑肿瘤切除术后脑疝 1 例、中枢性呼吸衰竭 2 例。血型:O 型 13 例、A 型 6 例、B 型 1 例。2 例符合 Maastricht 标准^[1] III 类 (M-III),18 例先判定为脑死亡并于心脏停止跳动后再实施捐献 [即脑心双死亡器官捐献 (donation after brain and cardiac death, DBCD)]^[2]。供肝除 1 例中度脂肪变外,无纤维化、无肝内胆管结石和其他异常。供者一般资料见表 1。

表 1 20 例无心跳死亡供者的一般资料

有关指标	数值范围	平均值
身高体重指数	17.33 ~ 22.45	20.17
供者危险指数	1.90 ~ 2.35	2.03
尿量 (ml/h)	0 ~ 110	58
WBC (×10 ⁹ /ml)	4.6 ~ 32.0	11.2
Hb (g/L)	38 ~ 130	91
TBil (μmol/L)	15 ~ 60	32
Alb (g/L)	20 ~ 38	30
ALT (U/L)	13 ~ 623	104
肌酐 (μmol/L)	69 ~ 760	143
M-III 热缺血时间 (min)	22 ~ 28	25
DBCD 热缺血时间 (min)	0	0
冷缺血时间 (h)	3.5 ~ 11.7	6.9
供肝质量 (g)	792 ~ 1338	1078

注:DBCD:脑心双死亡器官捐献;M-III:Maastricht 标准 III 类

1.2 供者器官捐献流程

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)^[3](2009 年 5 月以前)和《脑死亡判定标准(成人)》(修订稿)^[4](2009 年 6 月以后)。由神经科专家判定脑死亡抑或不可逆脑毁损,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。评估并维护供者内环境,纠正电解质紊乱和低蛋白血症,有计划撤除脱水药物、调整升压药物使用方法并注意利尿。DBCD 采用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术避免热缺血。分别于股动脉和股静脉置管,做好 ECMO 运转准备。撤除呼吸机和升压药。当收缩压降至 80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)、平均动脉压降至 60 mm Hg 时运行 ECMO。待心脏停止跳动 5 min 后留取心电图向家属宣布心死亡。实施器官获取手术。对于 M-III 供者则不采用 ECMO,全身肝素化后直接撤除呼吸机和升压药等待心脏停止跳动,待心脏停止跳动 5 min 后留取心电图宣布死亡,采用腹部多器官联合切取技术获取供体。肝肾器官切取后分离肝肾并 0 ~ 4 °C 保存。登记器官信息并进行匹配、分配与共享。

1.3 受者手术方法

采用经典原位肝移植术。17 例为胆管端端吻合,其中 2 例留置 T 形引流管;3 例为胆肠吻合,其中 1 例留置胆道支架。

1.4 随访

所有受者出院后均获定期随访。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

2 结果

20 例供者中 M-III 占 10% (2/20), DBCD 占 90% (18/20)。供受者血型相同 19 例、相容 1 例。20 例受者均顺利完成手术,平均手术时间、无肝期、术中出血量和术后 ICU 时间分别为 (6.2 ± 2.7) h、(54 ± 13) min、(2305 ± 1311) ml 和 (44 ± 35) h。受者术后 28 d 内 ALT、AST 和 TBil 的变化情况见表 2。术后并发肺部感染 3 例、腹腔出血和急性肾功能衰竭各 1 例,无原发性移植肝脏无功能和移植肝功能恢复延迟。

术后 1 个月内 2 例受者分别死于脓毒血症、肺部感染,病死率为 10% (2/20)。其余 18 例受者术后未发现非吻合口胆道狭窄等并发症,目前均健在,最长生存时间 58 个月。受者术后生存情况见图 1。

表 2 肝移植受者术后 28 d 内 AST、ALT 和 TBil 的变化情况($\bar{x} \pm s$)

术后时间(d)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)
1	582 \pm 433	1320 \pm 1169	90 \pm 56
3	373 \pm 309	331 \pm 336	122 \pm 80
7	119 \pm 112	92 \pm 222	83 \pm 114
14	77 \pm 98	86 \pm 194	79 \pm 163
28	27 \pm 34	27 \pm 19	25 \pm 11

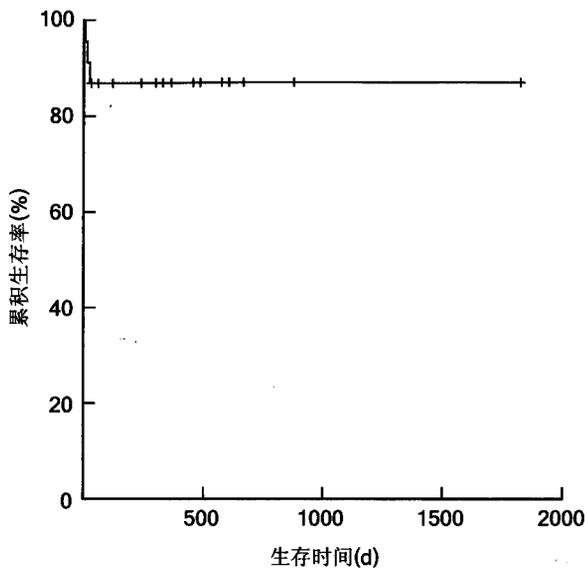


图 1 肝移植受者 Kaplan-Meier 生存曲线

病理组织学检查结果:M-III 供肝中部分肝细胞浊肿变性,可见中性粒细胞浸润,少许肝细胞核固缩、核溶解;DBCD 供肝少许肝细胞轻度变性肿胀,胆管上皮细胞无或轻度自溶。

3 讨论

3.1 国外 DCD 肝移植开展情况

DCD 肝移植早在 20 世纪 60 年代就已开始应用,但随着欧美国家脑死亡相继立法,DCD 迅速被脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)取代。直到 20 世纪 90 年代,由于肝移植等待人数迅速增加、供者缺口日益加大、等待名单中患者死亡率不断攀升,DCD 才再度应用。与 DBD 不同,DCD 供者经历长时间低血压和缺氧过程,器官热缺血时间较长,术后原发性肝脏无功能发生率和移植肝丢失率较高,早期疗效不尽理想。1995 年,美国马萨诸塞医学院提出 DCD 分类标准即 Maastricht 标准^[1]。同年 Casavilla 等^[5]提出 DCD 可分为可控和不可控两类,不可控 DCD 的原发性肝脏无功能发生率最高可达 50%,而可控 DCD 的原发性肝脏无功能发生率则显著降低。Maastricht 标准 I、II、IV 型(M-I、M-II、

M-IV)均属不可控 DCD,M-III 允许有计划地撤除呼吸机和升压药等待心死亡发生,因此属于可控 DCD。随着对可控 DCD 器官保护措施研究的不断深入,可控 DCD 肝移植疗效也日趋满意,逐渐成为 DCD 肝移植的主要类型。20 世纪 90 年代末期 DCD 肝移植数量开始逐年增加,美国 1999 年至 2008 年共完成肝移植 54 714 例,超过 95% 的供肝来自死亡公民器官捐献,其中 DCD 仅为 1649 例(3%)。1999 年 DCD 肝移植仅占美国全年肝移植总数的 0.5%,至 2007 年已上升至 4.9%^[6]。

3.2 我国公民死亡后器官捐献特点及主要类型

我国终末期肝病肝移植的需求十分迫切。但据我国肝移植注册(CLTR)统计,1993 年至 2009 年,我国肝移植数量仅 16 190 例,器官短缺非常严重^[7]。大力开展公民死亡后器官捐献工作是解决这一难题的有效方法。然而由于我国脑死亡尚未被民众、社会乃至相当一部分医务人员所接受,更未被法律认可(香港、台湾除外),存在一定的法律风险,因此,只能在无心跳死亡前提下实施捐献。这也正是我国公民死亡器官捐献的一个特点。此外,我国民众受传统观念影响较深,加上器官捐献观念尚未普及,公民生前表达死亡后器官捐献者非常少,M-I、M-II 在我国基本上不可能实现。M-III 是美国 DCD 肝移植主要类型,我国也可能应用,但在临床应用中由于患者未达到脑死亡标准,这种情况下是继续全力救治抑或放弃治疗捐献器官,尚缺乏权威性的标准、共识或指南予以规范,实施过程应十分谨慎。本组 20 例肝移植中 M-III 仅占 10%。本组应用最多的是 DBCD,即先判定为脑死亡,待家属同意心死亡捐献器官后再有计划撤除生命支持系统和升压药,等心死亡发生后再获取器官。DBCD 由于经过了严格脑死亡判定,有时间让家属做出捐献与否的决定,允许有计划撤除生命支持系统,且又符合无心跳死亡要求。这可能是我国今后一段时期 DCD 的主要类型。同时,DBCD 也是我国公民死亡器官捐献的另一个特点。2011 年 5 月卫生部下发了《关于启动心脏死亡捐献器官移植试点工作的通知》的文件,附件发布了中国心脏死亡器官捐献分类标准,DBCD 即属中国 III 类(C-III)^[8]。

3.3 减少 DCD 器官热缺血时间措施

DCD 肝移植原发性肝脏无功能、肝动脉血栓、非吻合口胆道狭窄等并发症发生率和移植肝丢失率均显著高于 DBD 肝移植,受者 1、3 年生存率低于 DBD 肝移植^[9-11]。在欧美国家 DCD 多作为边缘供

者选择性使用^[12-13]。DCD 肝移植并发症和移植肝丢失率与撤除呼吸机和升压药等待心死亡过程经历长时间低血压、休克、缺氧等热缺血导致供者器官缺血再灌注损伤有关^[14-16]。为改善 DCD 供者质量,有研究在心脏停止跳动宣布死亡后应用 ECMO 来减少供者器官热缺血时间,但这些研究多集中在 M-II 和 M-III 肝移植^[17-18]。我国公民死亡后器官捐献工作尚处起步试点阶段,器官捐献率非常低。患者从脑死亡到心死亡同样要经历热缺血、缺血再灌注等损伤,长时间的热缺血不仅严重影响供体质量,甚至可能因器官无法利用致使捐献失败,因此,DCD 热缺血时间过长可能成为推广心死亡器官捐献的瓶颈。我们针对 DBCD 设计并应用 ECMO 技术避免撤除呼吸机和升压药后器官热缺血和缺血再灌注损伤,取得了满意疗效。本组 20 例肝移植术后受者肝功能恢复满意,无一例发生原发性肝脏无功能、肝动脉血栓、非吻合口胆道狭窄等并发症,明显优于国外 DCD 数据^[9-11],我们认为一方面与 DBCD 应用 ECMO 技术避免了供体热缺血有关,另一方面也与我们 M-III 例数较少且热缺血时间相对较短有关。

我国公民死亡后器官捐献工作刚刚起步。只要工作中把握好我国公民死亡器官捐献的特点,建立起科学的心死亡器官捐献流程,技术上合理使用 ECMO 等保护供肝质量的措施,这对我国公民死亡器官捐献有着积极的作用。

参考文献

[1] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*,1995,27(5):2893-2894.
 [2] 陈忠华. 25 年磨一剑—环球性器官短缺与移植危机中的中国新(心)路历程. *中华移植杂志:电子版*,2010,4(4):265-272.
 [3] 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). *中华医学杂志*,2003,83(3):262.
 [4] 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). *中国脑血管病杂志*,2009,6(4):220-224.
 [5] Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver

and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*,1995,59(2):197-203.
 [6] Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*,2010,10(4 Pt 2):1003-1019.
 [7] 王东,朱继业. 促进我国肝癌肝移植健康有序发展. *中国普外基础与临床杂志*,2011,18(4):355-358.
 [8] 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]. [2011-10-15]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles//business/cmsresources/mohylfwjgs/cmsrdocument/doc11852.doc>.
 [9] de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*,2009,9(4):773-781.
 [10] Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg*,2006,244(4):555-562.
 [11] Mateo R, Cho Y, Singh G, 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*,2006,6(4):791-796.
 [12] Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*,2005,242(5):724-731.
 [13] Abi PL, Desai NM, Crawford MD, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*,2004,239(1):87-92.
 [14] Monbaliu DR, Dubuisson CN, Zeegers MM, et al. Increased serum phospholipase A2 activity after non-heart-beating donor liver transplantation and association with ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*,2009,151(1):125-131.
 [15] Ohkohchi N. Suppression of Kupffer cell function is a key for liver transplantation from the non-heart-beating donor. *Transplant Proc*,2001,33(7/8):3728-3731.
 [16] Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, et al. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*,2000,32(2):169-173.
 [17] Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma*,2005,58(6):1095-1102.
 [18] Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant*,2007,7(7):1849-1855.

(收稿日期: 2011-11-03)
(本文编辑: 张昊)

广告目次

雅培制药有限公司 插页 24
 强生(上海)医疗器械有限公司 插页 25
 深圳市瑞霖医疗器械有限公司 对导读
 泰科医疗器械国际贸易(上海)有限公司 对中文目次 1
 深圳翰宇药业股份有限公司 对中文目次 2

盖天力药业 对英文目次 1
 阿斯利康制药有限公司 对英文目次 2
 奥林巴斯(北京)销售服务有限公司 对正文
 拜耳医药保健有限公司 封三
 江苏先声药业有限公司 封底