

心脏死亡器官捐献供体评估及保护与肝肾移植的研究进展

The present status and progress in the assessment of DCD donors with their protection and the corresponding liver and kidney transplantation

王 镔 综述 杨洪吉[△] 审校

WANG Qiang, YANG Hong-ji

(四川省医学科学院·四川省人民医院器官移植中心, 四川 成都 610072)

【摘要】 心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)近年来发展迅速,数量不断增加,DCD 供体评估方法不断完善,相应器官保护措施更加科学化,其肝肾移植效果也逐渐与脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)接近,本文就 DCD 供体评估及器官保护与其肝肾移植效果作一综述。

【关键词】 心脏死亡器官捐献;脑死亡器官捐献;肝移植;肾移植;供体评估;器官保护;移植效果

【中图分类号】 R617

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2014)05-0209-04

器官移植已被公认为挽救终末期器官功能衰竭患者生命的最佳办法,但供体短缺已成为当前我国移植事业发展的障碍^[1],而我国较世界其他国家面临着更严峻的供体短缺问题^[2]。供体器官来自于尸体或活体,活体器官捐献由于供体术后有一定的并发症发生率,使其受到质疑。尸体供体中,捐献供体比传统尸体供体更具有可持续发展空间,捐献供体主要有脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)供体与心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供体,当前国际社会的器官捐献仍然以 DBD 为主要来源。但近年来,随着器官供体需求量的增加以及移植领域科学的进步,国际上 DCD 移植尤其是肝脏和肾脏的 DCD 移植已取得显著进展,在我国亦发展迅速,就近年来 DCD 现状特点、供体评估、器官保护及肝肾移植效果作一综述。

1 现状特点

在我国,由于没有相关法律的支持,DBD 供体仍然需等待其呼吸循环完全停止以后才能进行器官获取^[3]。我国目前阶段,开展 DBD 的条件尚不成熟,而实行 DCD 已经具备伦理、法律、技术等方面的条件。通常意义上的 DCD,即国际通用的 Maastricht 标准^[4]的 M-I、M-II、M-V 和卫生部颁布的“中国心脏死亡器官捐献分类标准”的 C-II,但上述类热缺血时间较长的,难以合理利用,而 M-III 类器官捐献因其可控性好,能适时达到 DCD 状态,应用较为广泛。对于 DCD 器官的获取流程,可以分为 DCD 流程和 DBCD 流程,后者又可分为 ECMO 模式和非 ECMO 模式。ECMO 模式可避免器官热缺血损伤且

没有伦理学争议,具有重要的意义^[5]。其他国家的 DCD 近年来也发展迅速。美国 2008 年 DCD 器官比 2003 年增加了 2 倍,仅威斯康星大学医院的 DCD 就占了全部器官捐献的 30%^[6]。Aric 等^[7]分析发现 DCD 捐献在所有器官捐献中以每年 0.3% 的速度增长。在法国,DCD 来源的肾移植和肝移植分别于 2006 年、2009 年开始应用,其相应比例也在逐渐增加^[8];而韩国^[9],在近 10 年来也实施了 440 余例的 DCD。因此,近年来在国内推行的 DCD 正是基于国际和国内情况而解决器官短缺的办法,也是目前我国器官捐献的发展方向。

2 供体评估

DCD 供体器官评估项目包括供体年龄、原发疾病、必要检查结果以及器官缺血时间等,关系到器官能否被合理应用,Sladen 等^[10]研究认为,肝脏和肾脏的热缺血时间的耐受分别为 30 分钟、60 分钟,如果超过这个时间,相应器官将不能被用于移植。由于 DCD 移植大多是在急症情况下进行的,在热缺血时间无法缩短的条件下,尽量缩短冷缺血时间也很重要^[11]。

2.1 供肝评估 缺血时间对 DCD 供肝质量及相应受体的预后具有重要影响。热缺血损伤最重要的因素可能是氧和营养物质来源的中断、相应代谢产物的堆积,造成细胞的能量代谢障碍、细胞及其细胞器的功能出现紊乱^[12]。一般认为,肝脏耐受热缺血时间、冷缺血时间的上限分别为 30 分钟、12 小时。林国领等^[13]也认为供肝原发性无功能的发生与供肝冷缺血时间过长有关,Mateo 等^[14]也报道,冷缺血时间大于 10 小时能在一定程度上影响 DCD 肝移植移植物和受者存活率。因此,一般认为,尽量不用 DCD 于再次移植手术,因其解剖、止血等手术操作

[△]通讯作者

较繁杂困难,增加冷缺血时间。

胆红素和转氨酶不是肝移植 DCD 供体评估的绝对指标,但供体 ALT、受体术前的总胆红素和 MELD 评分可能为影响早期肝功能恢复的因素。供肝脏脂肪变也是影响移植效果的重要因素因其可能会对移植肝功能产生不利影响,甚至影响移植肝和受者存活率。对肝移植供体的年龄没有绝对限制。Petridis 等^[15]曾报道了年龄>80 岁,甚至 93 岁老年人,成为肝移植供体的可行性。

2.2 供肾评估 移植肾缺血时间仍是重要的评估项目,虽然相比其他脏器肾脏更能耐受热缺血损伤,但延长热缺血时间,尤其对于 DCD 供肾,移植肾脏发生肾皮质坏死和移植肾脏无功能的机会就会增加。Bemat 等^[16]认为,热缺血时间小于 45~60 min,DCD 供肾受者的预后较理想。肾脏冷缺血时间上限为 24 小时,随着冷缺血时间的延长,移植肾脏功能延迟恢复的机会也会增大。Andrew 等^[17]也认为供体缺血性损伤和炎性反应的发生与肾移植受者 DGF 的发生有关;以上报道均说明,缩短缺血时间尤其是热缺血时间对于 DCD 肾移植术后功能恢复将有重要作用。

对于 DCD 供体血压方面,有关报道^[18]认为,低血压时间较长(平均动脉压小于 50 mmHg 的时间大于 15 分钟),以及血管活性药物使用种类过多或(和)时间过长者,捐献肾脏则更有可能出现肿胀,包膜下瘀斑的损害表现。因此,建议对于供体血压维持时升压药物的使用应尽量单一、低剂量、短时间,可以产生较好的器官保护作用。

关于 DCD 肾移植供体年龄的增加对受者的影响,一般认为近期可能存在,而远期基本没有。Michael 等^[19]认为供者年龄的增加会对受者第 1 年的肾功能产生不利影响。Jacob 等^[20]研究发现,年龄<60 岁与年龄≥60 岁的 DCD 肾移植供体相比,他们的受者术后 DGF 发生率、术后 1 年平均肾小球率过滤方面,前者情况稍好,而术后 1 年、5 年累计生存率无显著性差异。DCD 供肾年龄较小无绝对限制。Eva 等^[21]认为年龄小于 18 岁的 DCD 与 DBD 供体所行肾移植前者虽然原发性肾脏无功能和肾功能延迟恢复发生率稍高,但二者术后生存率无显著性差异。而低龄供肾,一般根据具体情况可能选择实施双肾同供或仅单肾即可。袁清等^[22]也认为,将 DCD 单个低龄供肾移植给成人后,可以完全代偿并恢复至正常的水平,且术后移植肾脏会持续缓慢增大。此外,性别匹配的肾移植方面也无绝对限制。有 meta 分析认为^[23],仅男供体的女肾移植受者近期效果欠佳,但远期效果良好。

3 器官保护

3.1 常温体外膜肺氧合((extracorporeal membrane oxygenation,ECMO) 将 ECMO 应用于器官维护的前景可期。在撤除心肺支持前,如果采用 ECMO,为供体主要脏器提供氧,可以有效减少热缺血对供体器官的损伤,使移植器官获取过程更加从容的进行,移植器官质量可在一定程度上得以保证^[24]。通过采用常温体外膜肺氧合技术,可提高供肝在常温下耐受热缺血损伤的能力,使得 M-I、M-II 类肝脏应用于肝移植成为可能。在韩国,将 ECMO 用于 M-II 型 DCD 肾移植供体已经有报道^[25],术后肾功能恢复良好。因此,ECMO 在 DCD 器官保护中可以发挥重要作用,只要条件合适,应提倡其广泛用。

3.2 低温机械灌注 低温机械灌注式的器官保存方式为近年来在 DCD 供体应用方面所出现的新技术,可以有效提高移植效果。Trotter 等^[26]认为,低温机械灌注保存可以较好地保存器官,能在一定程度上缓解热缺血时间延长对 DCD 供肝的损伤。Bae 等^[27]也认为低温机械灌注法可优化移植肝脏的保存质量,调理其功能。这种方法对 DCD 肾移植亦有改善作用。Ronghai 等^[28]对机械灌注相比静态低温保存方法比较发现,前者术后 DGF 发生率较低。机械灌注保存供肾对改善 DCD 肾移植效果具有重要作用,可能与其清除代谢终产物、改善微循环等作用有关^[29],但具体作用机制有待于进一步研究。以上报道说明,低温机械灌注可以在 DCD 供体移植中发挥较好的器官保护作用。

4 移植效果

由于器官种类的不同,各种器官移植的效果存在很大差异。在各种 DCD 器官移植中,肾移植效果最佳。临床上 DCD 器官来源在逐年增加,随着各方面技术的进步,DCD 肾移植长期效果已经与其他标准供体接近。近年 DCD 肝移植的效果也逐渐得到认可。随着相关经验的积累和推广,DCD 已经成为器官移植重要的供体来源之一。

4.1 DCD 肝移植效果 近年来,随着外科技术的不断进步,通过对供者年龄、脂肪肝程度、冷缺血时间等方面进行严格控制,DCD 肝移植效果逐渐与 DBD 接近,Grewal 等^[30]研究认为,DCD 与 DBD 肝移植受者术后存活率在 1、3 及 5 年均无显著差异。Riech 等^[31]也认为,若将 DCD 供肝热缺血时间及冷缺血时间分别限制在 30 分钟、10 小时以内,其 1 年及 3 年移植肝脏存活率与 DBD 肝移植效果接近。因此,DCD 肝移植可获得良好效果,对于扩大供肝池有重要作用。

4.2 DCD 肾移植效果 随着相应技术的进步,合理的 DCD 肾移植效果已基本和 DBD 接近。已有研究认为^[32,33],对于经过选择后合适的 DCD 供肾,其受者术后 DGF 的发生率与 DBD 比较无显著差异。此外,Ledlinh 等^[34]也报道认为,M-III 类 DCD 肾移植受者与 DBD 肾移植受者的远期预后相似。而李小庆等^[35]通过 meta 分析认为,与 DBD 相比,DCD 肾移植术后增加了 DGF 及 PNF 发生的风险,可能与移植肾缺血再灌注损伤相关。DCD 肾移植可能存在某些不足,但总体上,可取得良好效果,对于扩大供肾来源具有重要作用。

5 展望

由于传统尸体供体、活体供体以及 DBD 供体均面临种种困境,而 DCD 供体与我国现阶段国情较符,因此,目前 DCD 被认为是最有前景的器官捐献供体来源。相对于标准供体而言,DCD 供体器官质量可能存在某些不足,但总体效果尚佳,前景可期。随着医学科学的进步和对 DCD 的认识不断深入,DCD 供体更详细准确的器官评估策略以及更科学有效的器官保护方法将是以后的研究热点,DCD 肝肾移植效果将不断改善,挽救更多终末期肝肾疾病患者的生命。

【参考文献】

- [1] 董权,李超,王胤佳,等.中国实行心脏死亡器官捐献供体的可行性分析[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(5):498-499.
- [2] 吴幼民,张升宁.中国器官捐献与分配相关问题初步探讨—法律是建立器官捐献与分配系统的基础,监管体系是法律实施的保障[J].中华移植杂志,2010,4(1):1-6.
- [3] 张玮晔,蔡金贞,侯建存,等.采用心脏死亡供者无偿捐献的供肝进行原位肝移植七例观察[J].中华器官移植杂志,2010,31(11):665-667.
- [4] Gok MA, Asher JF, Shenton BK, et al. Graft function after kidney transplantation from non-heartbeating donors according to Maastricht category[J]. J Urol, 2004, 172(6 Pt 1): 2331-2334.
- [5] 霍枫,汪邵平,李鹏,等.心脏死亡器官捐献获取流程探讨[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(5):468-471.
- [6] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience[J]. Surgery, 2011, 150(4): 692-702.
- [7] Aric B, Patrick JK, Jan H, et al. An International Comparison of the Effect of Policy Shifts to Organ Donation following Cardiocirculatory Death (DCD) on Donation Rates after Brain Death (DBD) and Transplantation Rates[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): 62010.
- [8] Billault C, Godfroy F, Thibaut F, et al. Organ procurement from donors deceased from cardiac death: a single-center efficiency assessment[J]. Transplant Proc, 2011, 43(9): 3396-3397.
- [9] Kim JM, Kim SJ, Joh JW, et al. Kidney donation after cardiac death in Korea[J]. Transplant Proc, 2011, 43(5): 1434-1437.
- [10] Sladen RN, Shonkwiler RJ. Donation after cardiocirculatory death: back to the future[J]. Can J Anaesth, 2011, 58(7): 591-594.
- [11] 刘永锋. 心死亡供者器官获取伦理及肝移植临床应用[J]. 中华移植杂志(电子版), 2009, 3(4): 268-272.
- [12] 门贺伟, 蔡金贞. 心脏死亡供肝热缺血-损伤的研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2011, 9(4): 8-12.
- [13] 林国领, 俞军, 刘原兴, 等. 心死亡供肝原发性无功能的相关风险因素分析[J]. 中国器官移植大会论文汇编, 2012.
- [14] 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[J]. Am J Transplant, 2006, 6(4): 791-796.
- [15] Petridis I, Gruttadauria S, Nadalin S, et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: single-center experience[J]. Transplant Proc, 2008, 40(6): 1976-1978.
- [16] Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, et al. Report of a national conference on donation after cardiac death[J]. Am J Transplant, 2006, 6: 281-91.
- [17] Andrew Siedlecki, William Irish, Brennan, et al. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. Am J Transplant, 2011, 11(11): 2279-2296.
- [18] 魏亚非, 刘永光. 国际标准化心脏死亡捐献肾移植受者的预后分析[J]. 广东医学, 2011, 32(24): 3204-3206.
- [19] Michael Moser, Michael Sharpe, Corinne Weernink, et al. Five-year experience with donation after cardiac death kidney transplantation in a Canadian transplant program: Factors affecting outcomes[J]. Canadian Urological Association, 2012, 6(6): 448-452.
- [20] Jacob A, Tahawar A. Impact of donor age on outcome of kidney transplantation from controlled donation after cardiac death[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2013, 24(4): 673-681.
- [21] Eva E, de Vries, Pieter E. R, et al. Transplantation of kidneys from paediatric DCD donors: a comparison with DBD donors[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28: 220-226.
- [22] 袁清, 张雷, 王立明, 等. 低龄心脏停跳供者单个肾脏成人移植 11 例[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(4): 4-5.
- [23] Zhou JY, Cheng J, Huang HF, et al. The effect of donor-recipient gender mismatch on short-and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transplant, 2013, 27(5): 764-771.
- [24] 岳扬, 安丽娜, 臧运金, 等. 心脏死亡后器官捐献供肝肝移植 7 例[J]. 武警医学, 2012, 23(8): 712-713.
- [25] Lee JH, Hong SY, Oh CK, et al. Kidney transplantation from a donor following cardiac death supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(2): 115-119.
- [26] Trotter JF, Everhart JE. Outcomes among living liver donors[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 207-210.
- [27] Bae C, Henry SD, Guarrera JV, et al. Is extracorporeal hypothermic machine perfusion of the liver better than the 'good old icebox'[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(2): 137-142.
- [28] Ronghai Deng, Guangxiang Gu, Dongping Wang, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: A Meta Analysis[J]. PLoS ONE, 2013, 8(3): e56368.
- [29] Henry SD, Guarrera JV. Protective effect of hypothermic ex vivo perfusion on ischemia/reperfusion injury and transplant outcomes[J]. Transplant Rev(Orlando), 2012, 26(2): 163-175.
- [30] Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience[J]. Liver Transpl, 2009, 15(9): 1028-1035.

胃间质瘤手术治疗进展

The recent advances in the surgical treatment of gastric stromal tumors

罗 坤¹综述 王 康^{2△}审校

LUO Kun ,WANG Kang

(1. 泸州医学院 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院普外科 四川 成都 610072)

【摘要】 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor ,GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤之一,其中胃是 GISTs 最好发的部位。对放化疗均不敏感的特性,使当前对于未发生转移的 GISTs 治疗仍以外科手术切除为主,且手术治疗效果可靠。传统开腹手术经过多年探索已成为成熟而安全有效的治疗方式,而腹腔镜在治疗胃间质瘤上的应用仍旧存在争议,这也促使新的微创手术方法的研究与创新。本文就目前国内外胃间质瘤(GST)外科治疗上的进展作一综述。

【关键词】 胃肠道间质瘤;腹腔镜;胃镜

【中图分类号】 R735. 2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2014)05-0212-04

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor ,GISTs)是来源于消化道间叶组织、有多向分化潜能的原始间质干细胞及潜在恶性生物学行为等特点的肿瘤^[1]。GISTs 由突变的 c-kit 或血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA) 基因驱动;组织学上多由梭形细胞上皮样细胞、偶或多形性细胞,排列成束状或弥漫状图像,免疫组化检测通常为 CD117 或 DOG-1 表达阳性^[2]。GISTs 多发现于腹腔内,也有在腹膜后发现的例子。近年来关于 GISTs 的诊断、治疗、研究等进步迅速,外科治疗在成为安全有效的治疗措施下也有了新的发展方向。

1 诊断及外科治疗原则

2008 版 GISTs 危险度分级中将肿瘤的大小、部位、核分裂像及肿瘤破裂与否作为 GISTs 危险度分级的标准^[3]。据肉眼及镜下形态,GISTs 危险度可分为恶性、潜在恶性和良性^[4]。胃镜检查及超声内镜(endoscopic ultrasonography ,EUS)均可作为诊断胃 GISTs 的首选^[5],但影像学表现缺乏特异性^[6]。

术前评估间质瘤,若可在不影响其他脏器功能或对其影响不大的前提下完整切除,可考虑手术治疗。原则上对于可完整切除的 GISTs,不推荐进行术前活检,如术前考虑多发转移需要行伊马替尼口服治疗或外科联合切除时,可考虑活检明确病理性质,

但活检存在造成肿瘤播散的可能。

1.1 GISTs 手术治疗适应证 ①若局限性肿瘤病变最大径线 >2 cm: 估计能完整切除的病变可考虑直接手术切除;②孤立性复发或转移病变: 手术可以完整切除又不严重影响相关脏器功能者,在保证不造成肿瘤破裂或播散的前提下可直接手术;③不能达到 R0 切除的 GISTs,可行术前伊马替尼分子靶向减瘤治疗,待瘤体减小、患者一般情况可耐受手术时再行手术治疗;④最大径线 <2 cm 的局限性肿瘤,但考虑对周围脏器功能影响较大时,行超声内镜对其风险进行分级,如有边界不整、溃疡、强回声、肿瘤异质性等不良因素即可考虑手术切除。无上述不良因素者可定期随访超声内镜,随访期间如肿瘤增大,或影响脏器功能则可行手术切除^[7-9]。

1.2 手术原则 手术仍以 R0 切除为最主要的目标。在评估手术风险及再手术难度后,确定手术对脏器造成的损伤在可控制的条件下,R1 切除的手术可考虑再次手术。对没有淋巴结转移征象的患者,手术不进行常规的淋巴结清扫。由于间质瘤完整与否与危险度及预后密切相关,手术操作应尽量做到轻柔。术后病检提示切缘阳性的患者,后续仍考虑行分子靶向治疗。

对于多发性肝转移、多器官系统转移、播散性病变以及肿瘤广泛浸润的病例,如果患者一般情况良好,能耐受手术,手术可以完全切除病灶,则可以考

【基金项目】四川省卫生厅科研基金资助项目(编号:100481)

△通讯作者

[31] Reich DJ ,Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant 2010 ,15(3): 316-321.

[32] De Oliveira ML ,Jassem W ,Valente R ,et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center [J]. Ann Surg 2011 ,254(5): 716-722.

[33] Farney AC ,Hines MH ,Geizawi S ,et al. Lessons learned from a single

center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants [J]. J Am Coll Surg 2011 ,212(4): 440-451.

[34] Ledinh H ,Weekers L ,Bonvoisin C ,et al. Results of kidney transplantation from controlled donors after cardio-circulatory death: a single center experience [J]. Transpl Int 2012 ,25(2): 201-209.

[35] 李小庆 ,程颖 ,刘强 ,等. 心脏死亡供者肾移植早期肾功能恢复情况 Meta 分析[J]. 中国器官移植大会论文汇编 2012.

(收稿日期:2014-04-15; 修回日期:2014-05-20)