

· 专家笔谈 ·

中国心脏死亡捐献供肾器官的维护

昌盛

[关键词] 心脏死亡; 器官移植; 器官维护

中国公民逝世后器官捐献 (Chinese donation after citizen's death, CDCD) 已成为目前我国器官移植的主要供体来源。公民逝世后器官捐献概念的提出具有中国特色,它涵盖了国际上通行的脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 和心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD), 同时还纳入了中国特色的脑-心双死亡器官捐献 (donation after brain and cardiac death, DBCD)。CDCD 工作的开展,在一定程度上缓解了我国器官供体短缺的严重程度,但仍不能满足等待移植的患者众多这一现实需求。如何使接受移植的受者获得更好的生存质量与生存时间,是摆在移植医生面前的一道难题。提高获取器官的质量,尽可能多且优地利用供体器官成为解决这一难题的必然选择。

改善供肾的质量包括器官获取前潜在供者濒死期在 ICU 治疗期间的维护、器官获取过程中的维护以及器官获取后供肾质量的维护等几个方面。

一、潜在供者濒死期供肾质量维护

处于濒死期的潜在供者,一旦确认病情不可逆而进入器官捐献流程,则进一步治疗的目的则不再是抢救生命,而是维护捐献脏器的功能。首先,对潜在供者宜行尽可能详尽的辅助检查,以了解供肾的质量,如血肌酐、尿素氮、eGFR 等。床边肾脏彩超了解有无肿瘤、先天畸形、结石等,从而评估供肾是否可用。

脑死亡供者,通常伴随着低血压、心肌损害、心律失常、内分泌和免疫系统变化、低温以及凝血功能障碍等一系列病理生理改变,全身各脏器在结构与功能方面均有异常。对于肾脏,低灌注、低氧合可以直接造成肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落;脑死亡供体多伴有尿崩症,而尿崩引起的水电解质平衡紊乱以及对循环系统的影响也可能导致肾脏功能损害;此外,潜在供者绝大多数存在颅内高压,ICU 治疗期间为降低颅内压而过度输注甘露醇,以及为维持血压而超量使用去甲肾上腺素、多巴胺也可能造成急性肾损伤。因此,对于潜在脑死亡供者,原则上要求在器官维护时达到“四个 100”的基本目标,即收缩压 ≥ 100 mmHg,尿量 ≥ 100 ml/h,动脉血氧分压 (PaO_2) ≥ 100 mmHg,血红蛋白 ≥ 100 g/L。从宣布脑死亡到器官获取的 6 小时内,进行容量复苏,以保障外周器官的灌注量。通过准确的液体疗法维持适当的前负荷,静脉的输液量以每小时超过尿量的 50 ml 为宜,心率 < 100 次/分,中心静脉压 (CVP) 稍高于 12 cmH₂O,平均动脉压 > 70 mmHg;使用最低量的血管活性药物如多巴胺或新福林维持收缩压在 100 mmHg 或以上。经过液体疗法和心血管活性药物治疗后,若器官灌注压仍较低,则可考虑采用激素替代疗法,如肾上腺皮质激素、甲状腺素、胰岛素。一旦发生尿崩,可根据尿量给予低张晶体液,同时及时监测电解质变化,相应调整补液中电解质的量。颅脑损伤合并高钠血症时死亡率 $> 70\%$,血钠 > 155 mmol/L 易致原发性器官功能衰竭。如出现严重高钠血症,则应酌情补充液体,减少含钠液体的输注,必要时还可以

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.10.006

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所

- [16] Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, et al. Pediatric en bloc kidney transplantation into pediatric recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(1): 100-104.
- [17] Pape L, Hoppe J, Becker T, et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(9): 2596-2600.
- [18] 隋明星, 曾力, 朱有华. 儿童肾移植的现状与进展 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2(6): 340-343.
- [19] Nashan B. Renal allograft allocation for children: are we penalizing children to not penalize adults [J]. *Transplantation*, 2004, 77(8): 1145-1146.

- [20] North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: section 5: graft function [R]. Annual report. 2010. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2010.pdf>
- [21] Nghiem DD, Schlosser JD, Hsia S, et al. En bloc transplantation of infant kidneys: ten-year experience [J]. *J Am Coll Surg*, 1998, 186(4): 402-407.
- [22] 邓德成, 龚朝阳, 冯春在, 等. 幼儿心脏死亡器官捐献单侧供肾成人肾移植的临床研究 [J]. *器官移植*, 2012, 3(4): 209-212.

(收稿日期: 2016-09-20)

(本文编辑: 杨泽平)

采取连续性肾脏替代治疗 (CRRT)。如尿量 > 200 ml/h, 可给予垂体加压素, 并根据尿量调整垂体加压素的用量。濒死期患者常因炎性介质的释放而发生毛细血管渗漏综合征。应积极处理原发病, 减轻应激程度, 减少炎性介质的释放。在保证循环的条件下限制入量; 应用人血白蛋白或羟乙基淀粉等提高血浆胶体渗透压, 并改善微循环、减轻炎症反应、减少内皮损伤; 同时, 适当利尿以减轻组织水肿; 使用小剂量激素, 抑制炎症反应, 改善毛细血管通透性; 调整呼吸机使用, 保证足够的组织供氧。

对于血流动力学极不稳定, 不依赖大剂量血管活性药物则不足以维持循环功能、保证脏器灌注的情况, 体外膜肺氧合 (ECMO) 是一个很好的选择。ECMO 辅助的方式依供者状态而定, 对于循环不稳定者多采用 V-A 模式, 而对于循环稳定而以氧合欠佳为主者可采用 V-V 模式。ECMO 的使用可以恢复供者腹腔血液循环, 降低热缺血以及低氧对肾脏功能的损伤, 是提高捐献成功率以及改善供肾质量的一个重要手段。我们曾经对 1 例心跳停止达 26 小时的供体采用 ECMO 持续维护肝肾的血液灌注及氧合, 所获取的肝肾成功进行移植, 术后受者肝/肾功能良好, 健康存活。

二、器官获取过程中的维护

在器官获取阶段, 我国的各个中心基本都采用传统的供肾快速获取方法。即在宣布供者死亡后, 立即大十字切口剖腹, 寻找腹主动脉并插管, 灌注 4°C 的灌注保存液迅速降温, 同时, 腔静脉插管引流血液及灌注液, 最后完整切取双侧供肾。通常此过程可以在半小时内完成, 从开腹到完成腹主动脉插管灌注一般不超过 5 分钟, 从而有效控制热缺血时间。而在英国, 在其 DCD 指南中推荐对于潜在的心脏死亡器官捐献供者撤除生命支持前, 在获得家属知情同意后, 可以首先经腹股沟小切口分离一侧的股动脉和股静脉, 将三腔二囊灌注导管通过切开的股动脉插入主动脉。腹股沟股静脉内放置一硬质引流管作为灌注系统的出口。待宣布死亡后, 将气囊充气, 开始灌注。随后立即开腹, 冰屑降温, 开始器官获取操作。可进一步缩短热缺血时间, 理论上更有助于供肾质量的改善。

三、器官获取后供肾质量的维护

对于获取的供肾是否可用于移植, 需要结合供体获取前的实验室检查、供肾的大体形态、质地、手感以及零点穿刺活检或 Lifeport[®] 肾转运器灌注修复等进行综合判断。有研究认为, 标准供肾限定肌酐 < 132.6 $\mu\text{mol/L}$, 而高于这一标准将增加术后移植肾功能恢复延迟 (DGF) 或原发无功能 (PNF) 的概率。为了更好地利用扩大标准的供肾, 事实上临床所获取的供肾常常

有超出此标准的情况。只要评估得当, 存在急性肾损伤 (AKI) 的供肾并不是肾移植绝对禁忌。欧洲泌尿外科学会 (EAU) 2009 年版指南建议使用肌酐清除率来评估供者肾功能, 还可通过 24 小时蛋白尿和肾脏彩超来评估, 尤其是对于老年供者。在很多中心, 肌酐清除率 50 ml/min 是移植给两个受者的低限值; 而肌酐清除率 < 50 ml/min, 可进行双肾移植, 但存在明显组织学异常时应弃用。供体器官的组织学是独立评估因素, 肾脏零点穿刺活检 (每个肾脏至少获取 25 个肾小球) 显示约 $5\% \sim 20\%$ 的肾小球硬化, 可考虑行单肾或双肾移植。肾小球硬化超过 20% 时, 应结合肾功能指标综合评估。供肾的大体形态学、质地、手感通常是器官获取时决定器官质量的第一直观评估, 但由于受获取者主观认识以及经验的影响较大, 并不能作为评估供肾质量的标准。

应用机械灌注流体力学参数评价供肾的质量近年来越来越受到关注。与传统的静态冷藏保存方法相比, 机械灌注方法可以减轻肾间质水肿, 降低氧化损伤程度, 增加三磷酸腺苷的供应, 清除血栓及其他有害代谢产物, 疏通肾脏微血管。此外, 还可以利用机械灌注的相关指标来评估供肾质量及预防移植术后 DGF。根据灌注过程中维持温度的不同, 可以将机械灌注分为三类: 低温型 ($4 \sim 6^{\circ}\text{C}$)、亚低温型 (20°C) 和常温型 ($32 \sim 37^{\circ}\text{C}$)。目前研究认为, 常温机械灌注或许更有利于保护器官功能, 降低 DGF 发生率, 提高长期存活率, 但目前尚未能广泛应用于临床。现阶段应用最多的仍然是低温机械灌注。Lifeport[®] 肾转运器低温机械灌注近年来更是被国内绝大多数移植中心所采用。一般认为, Lifeport[®] 肾转运器阻力指数 < 0.4 mmHg/(ml · min), 流量 > 70 ml/min 的供肾可用于移植; 对于阻力指数每分钟 > 0.5 mmHg/ml 的供肾应予以弃用; 对于阻力指数在每分钟 $0.4 \sim 0.5$ mmHg/ml 者, 则须根据临床资料进行综合判断, 但一般不主张单纯根据灌注参数判断供肾质量。有研究表明, 采用 Lifeport[®] 肾转运器可以有效评估供肾质量, 对于扩大边缘供肾具有很好的价值。同时, 采用 Lifeport[®] 肾转运器还可以极大程度地降低 DGF 的发生率, 从而减少透析和住院的时间, 提高移植肾的存活率。

四、关于供体来源的感染问题

随着 CDCD 工作的开展, 供体来源的感染已经成为困扰移植医生的难题。潜在供者在 ICU 治疗期间, 因为病情严重往往需要留置胃管、尿管、伤口引流管、静脉营养管、中心静脉导管等各种管道, 几乎所有患者都需要气管插管呼吸机辅助呼吸; 有时候长期卧床还可导致压疮、坠积性肺炎等, 开放性损伤则造成软组织

化脓性感染,加之 ICU 病房中的医院获得性感染因素,均造成供者存在全身感染可能。这种可能性随着供者病情的变化、ICU 住院时间的延长等因素逐渐增加。这种供者来源的感染一旦随着供肾进入受者体内,如果处理不到位,则可能引发严重的后果。根据病原微生物的不同,其结果也存在多种可能性。

供者来源的感染最常见的病原体包括细菌、真菌、分枝杆菌、病毒和寄生虫,其中以细菌和真菌感染最常见。细菌和真菌造成的最大危害是引发感染性肾动脉炎。病原菌侵袭性感染动脉内膜引发局部白细胞聚集,造成的动脉内膜炎可能发展为血管阻塞、假性动脉瘤或血管破裂,危及移植存活及患者生命。国内报道显示,此类感染性肾动脉炎的发生率为 0.75% ~ 2.00%。据国外文献报道,感染性肾动脉炎的死亡率高达 25% ~ 50%,而移植肾切除率高达 75% ~ 100%。感染的病原菌种类以真菌感染为主,其中以念珠菌最常见(49%),其次是隐球菌(15%)、曲霉菌(14%)等。真菌具有嗜血管性,对血管破坏大,难以早期诊断,而且治疗困难,对移植肾以及受者影响大。罕见的感染源还有毛霉菌、铜绿假单胞菌等。根据我们中心的资料,革兰阳性球菌(如金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌等)以及革兰阴性杆菌(如大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等)亦并不少见。仅在 2015 年,我中心即有 7 例受者(7/291, 2.4%)因感染性肾动脉炎引发大出血而被迫切除移植肾。因此,重视供者来源的感染,尤其是细菌或真菌感染引起的感染性肾动脉炎对于改善肾移植受者的长期存活至关重要。对于潜在供者,尽可能在获取器官前 3 ~ 7 天反复多次留取血、尿、痰、引流液等微生物培养,并加强抗感染治

疗措施,是减少感染性肾动脉炎的有效手段。而对于获取前已经明确有严重的全身感染,甚至多重、泛耐药感染的供者,是否应获取利用需要非常慎重。而在器官获取后,留取器官灌洗液以及动脉组织进行细菌及真菌培养,以指导术后抗感染治疗也是一种行之有效的预防感染性肾动脉炎的措施。从目前的临床实践来看,一般建议广泛全覆盖(抗真菌 + 抗革兰阴性杆菌 + 抗革兰阳性球菌)的普遍预防,并且至少用足 10 ~ 14 天。期间根据器官灌洗液以及动脉组织或静脉血病原学培养结果调整抗生素。

肝炎病毒、巨细胞病毒、结核杆菌感染通过供者术前检查比较容易发现,也相对容易处理,但对于狂犬病毒必须引起足够重视。如果供者为不明原因的急性中枢神经系统病变而捐献器官,必须排除狂犬病可能,尤其当临床表现有类似狂犬病特征时。目前,对于狂犬病尚无有效治疗手段,一旦因供体来源狂犬病病毒感染受者,则几乎不可避免将导致受者死亡。

CDCD 是符合我国现阶段国情以及国际化趋势的合理选择,是解决我国移植器官短缺的有效手段。但此项工作刚刚起步,尚有许多问题需要解决。尤其是供体器官的评估与质量维护方面尚有很多不成熟的地方,需要在今后的临床实践工作中逐步完善。也需要国内各移植中心相互合作,共同研究,深入探讨,共同促进我国器官移植工作的进步,提高移植效果,造福广大移植受者。

(收稿日期:2016-08-10)

(本文编辑:杨泽平)

读者·作者·编者

《临床外科杂志》2017 年重点内容预告

第一期 临床外科新进展
第三期 肝脏外科
第五期 直肠癌
第七期 肺癌
第九期 麻醉与术后加速康复
第十一期 甲状腺疾病

第二期 泌尿外科
第四期 心脏大血管疾病
第六期 胆道外科
第八期 关节疾病(运动医学,关节镜)
第十期 胰腺(脾)外科
第十二期 小儿外科