

脑死亡来源供肝肝移植 9例临床分析

巫林伟 何晓顺 邵强 鞠卫强 马毅 朱晓峰 王东平 黄洁夫

【摘要】 目的 总结使用脑死亡来源供肝肝移植的临床经验,初步分析脑死亡来源供肝应用于临床的安全性。方法 2006年1月至2007年12月我院器官移植科共实施9例脑死亡来源供肝肝移植。供体年龄16~43岁,死于颅脑外伤7例,死于脑血管意外2例,器官切取前平均动脉压(105 ± 5.2) mmHg($1 \text{ mmHg} = 1.333 \text{ kPa}$) (6例需使用升压药物),肝功能检测丙氨酸转氨酶(175 ± 40) U/L,天冬氨酸转氨酶(180 ± 46) U/L,总胆红素(40 ± 8.6) mmol/L。受者年龄(48.6 ± 10.1)岁,男性8例,女性1例;术前诊断为肝硬化5例,肝癌4例,术前MELD评分(27.6 ± 6.7)分。结果 供肝冷缺血时间为(7.4 ± 2.8) h,所有患者手术顺利。1例于术后7天死于肾功能衰竭。8例受者康复出院并随访6~24个月,1例于术后24个月死于肿瘤复发,其他并发症发生包括急性排斥反应2例,胆道狭窄并感染1例,胆道缺血1例,肺部感染1例。结论 按照我们选择脑死亡供肝的原则,肝移植受者术后近期及中期预后良好,具有临床应用前景。

【关键词】 肝移植; 供肝; 脑死亡; 无心跳供体

Liver transplantation using grafts from brain dead donors: a report of 9 cases WU Lin wei HE Xiao shun TAI Qiang JU Wei qiang MAYi ZHU Xiao feng WANG Dong Ping HUANG Jie fu Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University Guangzhou 510080 China

【Abstract】 Objective To study the short and medium term outcomes of liver transplant patients receiving grafts from brain dead donors and summarize the clinical experience. Methods The clinical data of 9 cases of liver transplant recipients with brain dead liver grafts in the Transplant Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University were retrospectively studied. The donors aged from 16 to 43 years, of which 7 died from brain trauma and 2 from cerebrovascular accident. Mean arterial pressure (MAP) of the donors was (105 ± 5.2) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 1.333 \text{ kPa}$) before organ harvesting, 6 of which needed vasopressors. Their liver function was (175 ± 40) U/L of aspartate aminotransferase, (180 ± 46) U/L of alanine aminotransferase, and (40 ± 8.6) mmol/L of total bile acid. The recipients aged (48.6 ± 10.1) years, 5 with liver cirrhosis and 4 with hepatocellular carcinoma. Their MELD scores before transplantation was 27.6 ± 6.7 . Results All operations were successful with a mean cold ischemia time of (7.4 ± 2.8) hours. One patient died of renal failure on the 7th day post transplantation, the other 8 patients recovered well and were followed up for 6 to 24 months after discharge. One patient died from tumor recurrence in the 24th month after operation. Other complications included acute rejection in 2 cases, biliary anastomosis stenosis combining infection in 1 case, biliary track ischemia in 1 case, and lung infection in 1 case, which were all controlled by conservative treatment. Conclusion The short and medium term outcomes of the recipients and grafts are acceptable, which indicates that brain death liver grafts are suitable for liver transplantation in our country.

【Key words】 Liver transplantation; Liver graft; Brain dead donor; Non heart beating donor

肝移植是目前治疗各种终末期肝脏疾病的有效手段。但供肝短缺严重限制了肝移植的应用,很多终末期肝病患者在等待供肝过程中死亡。脑死亡供肝的应用可以在一定程度上缓解供肝短缺的问题,但在国内应用才刚刚起步。由于对潜在脑死亡供体的维护技术及条件均不够完善,提高脑死亡供体器官安全性的措施还有待探索。本文回顾性分析我院应用脑死亡供体来源供肝的临床资料,以初步探讨临床应用脑死亡供肝的安全性。

1 对象与方法

1.1 受者和供者资料

我院器官移植科自2006年1月至2007年12月间共有9例肝移植受者接受脑死亡来源供肝,其中男性8例,女性1例,年龄(48.6 ± 10.1)岁,术前MELD评分(27.6 ± 6.7)分,术前诊断为乙型肝炎肝硬化5例,

原发性肝癌 4例。

9例脑死亡供体全部为男性,中位年龄 32岁(16~43岁)。7例死于颅脑外伤,2例因脑血管意外死亡。以上脑死亡供者器官获取由供者生前或家属签定器官捐献同意书并经我院和供体所在医院的伦理委员会审核。

供肝符合以下标准:(1)供体血流动力学稳定(不排除使用促循环药物,以平均动脉压 $>100\text{ mmHg}$ 为标准)。(2)供者病原学检查阴性。(3)供肝大体外观上未见异常,病理改变轻微:肝活检示仅有少许肝细胞轻度变性、肿胀,胞浆淡染、颗粒变性;胆管上皮无或轻度自溶。(4)器官切取前供者血清检查丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)轻度到中度异常。

9例脑死亡供体需使用升压药物 6例,平均动脉压(105 ± 5.2) mmHg 血肌酐(196 ± 36) mmol/L ,肝功能轻度异常 4例,中度异常 5例,AST(175 ± 40) U/L ,ALT(180 ± 46) U/L ,TBIL(40 ± 8.6) mmol/L 。供肝切取采用肝肾依次切取法,先行腹主动脉和门静脉插管,依次灌注高渗枸橼酸盐嘌呤肾保存液(HCA)和 UW液,同时切开下腔静脉引流。剪开胆囊,用 HCA肾保存液进行胆道冲洗。供肝保存于 $0\sim4^{\circ}\text{C}$ UW液内。

1.2 手术方式及免疫抑制方案

移植方式包括改良背驮式肝移植 6例,经典原位肝移植 3例,均未应用体外静脉转流技术。以上患者肝移植术后基本免疫抑制方案包括二联方案(激素+他克莫司)和三联方案(激素+他克莫司+霉酚酸酯)术后监测肝功能相关指标和免疫抑制药物浓度。其中术后早期他克莫司血药浓度控制在 $8\sim15\text{ ng/mL}$ 。1例受者因术前存在肝肾综合征而采用白细胞介素-2单克隆抗体诱导的方法;术中和术后第 4天应用舒莱(诺华公司生产) 20 mg ,术中激素使用半量,术后第 4天后开始使用他克莫司,同时根据药物浓度调整药物用量。

2 结 果

2.1 手术情况

供肝冷缺血时间为(7.4 ± 2.8) h 手术时间(329 ± 79) min 无肝期时间(38.3 ± 6.9) min 手术中失血量(1460 ± 910) mL 输血量(1020 ± 910) mL 所有受者手术过程顺利。

2.2 受者生存情况及并发症情况

1例受者术后第 7天因肾功能衰竭死亡。其余 8例受者术后康复出院并常规随访。截至 2008年 6月,以上受者随访 6~24个月,1例受者术后 24个月因肝癌复发死亡。并发症包括急性排斥反应 2例,胆道狭窄并感染 1例,胆道缺血 1例,肺部感染 1例。围手术期存活率为 88.8% ($8/9$),术后 6个月存活率为 88.8% ($8/9$),术后 12个月存活率为 80% ($4/5$),受者术后并发症发生及治疗情况、存活情况如表 1所示。

表 1 9例脑死亡供肝移植后受者并发症发生及转归

病例	性别	年龄 (岁)	原发病	随访 时间	存活 情况	并发症发生情况及转归
1	男	39	肝细胞肝癌	24个月	死亡	术后 16个月肝癌复发,24个月死亡
2	男	49	肝细胞肝癌、乙型肝炎肝硬化	13个月	存活	无
3	男	42	肝细胞肝癌	6个月	存活	术后 2周急性排斥反应,经激素冲击好转
4	男	50	乙型肝炎肝硬化	8个月	存活	无
5	男	71	乙型肝炎肝硬化	7天	死亡	肾功能衰竭、移植肝功能恢复延迟
6	男	45	慢性重型乙型肝炎	14个月	存活	术后 1周肺部感染治愈;术后 2个月急性排斥反应,经激素冲击好转
7	男	38	肝硬化	18个月	存活	术后 15个月胆道吻合口狭窄并胆道感染,行 ERCP好转
8	女	47	肝细胞肝癌、乙型肝炎肝硬化	10个月	存活	无
9	男	56	肝细胞肝癌	9个月	存活	术后 8个月胆道缺血,目前仍住院治疗

3 讨 论

近 5年来我国肝移植发展非常迅速,肝移植例数从 1999年的 100个例上升至 2005年的近 2000例,而

上升,而传统的供体来源急剧下降,使得供求矛盾异常突出。虽然不少单位开展活体肝移植并取得令人满意的效果^[1],但供肝短缺的形势日益严峻,大量终末期肝病患者在等待肝移植过程中死亡。为拓展供肝来源的渠道,有关脑死亡供体作为临床器官移植来源的研究将成为我国移植领域研究的热点。

在西方国家,移植器官绝大多数来源于脑死亡供体^[2]。脑死亡是指患者大脑整体功能永久性丧失,意识不可逆丧失的状态^[3]。根据器官切取时脑死亡供体的循环状态,人们将脑死亡供体分为两大类型:可控型和不可控型。前者在器官切取之前,循环基本稳定,供体主要器官功能维持良好;而后者循环不稳定,甚至心跳刚停止,供体各器官均遭受了程度不等的热缺血损伤。在西方国家,移植器官大部分来自可控型脑死亡供体。取这些供器官移植后受者疗效确切,术后并发症少。而且,对该类脑死亡供体的处理也积累了比较丰富的经验^[4-5]。而来源于不可控型脑死亡供体的器官,因遭受不同程度的热缺血损伤,其移植后移植物无功能的发生率较高,且慢性移植物功能丧失的机会也较大,移植总体疗效远逊于前者。尽管近年来因为器官的极度短缺,国外应用不可控型脑死亡供体的报道逐渐增多,然而处理经验仍非常有限^[6]。

在我国,因为脑死亡观念尚未被国人广泛接受,迄今为止,国内脑死亡患者所捐赠的器官成功用于器官移植者数目很少,有关脑死亡供肝应用于临床还鲜有报道。目前的器官来源大多数仍取自新鲜的尸体,但是其来源呈逐渐减少态势。另一方面,我国大量脑死亡患者的器官未得到利用。据统计,每年仅因车祸死亡的人数高达 13 万人,因各种疾病在医院处于脑死亡状态的患者数目更加庞大。因为脑死亡患者往往先被送往当地医院,而我国受总体医疗水平的限制,基层医院的急救水平较低,不能有效地维护潜在的脑死亡供体,而且脑死亡状态本身就是影响器官移植效果的重要因素。脑死亡供肝的肝移植,无论近期还是远期疗效均较活体肝移植效果差,移植后器官原发性无功能发生率较高,急性排斥反应的发生率也较高^[7-8]。因此目前的脑死亡供体器官,尤其是肝脏是否适用于器官移植还存在争议。

为保障肝移植受者的安全,对脑死亡供体进行选择非常重要。参考国外脑死亡供肝的使用经验^[2-5,8],在我中心脑死亡供体中,对脑死亡供肝的选择遵循以下原则:供体血流动力学稳定(包括使用循环药物)、平均动脉压 >100 mmHg;供者病原学检查阴性;供者血清学检测 ALT、AST 和 TBI 轻度到中度异常;供肝大体外观上未见异常;病理改变轻微:肝活检示仅有少许肝细胞轻度变性、肿胀,胞浆淡染、颗粒变性;胆管上皮无或轻度自溶。根据以上原则,我们选择的 9 例脑死亡供肝,移植后受者除 1 例术后 7 天死于肾功能衰竭,1 例受者术后肝功能延迟至术后 1 个月恢复正常,其他 7 例受者肝功能检测均于术后 10~15 天内逐渐恢复正常。经过 6~24 个月随访,7 例移植后近期移植肝及受者存活均良好,提示上述选择的脑死亡供肝应用于临床是安全的。脑死亡供肝移植后受者长期预后还有待观察。

参考文献

- 1 Wang XH, Yan LN, Zhang F, et al. Early experiences on living donor liver transplantation in China: multicenter report. J. Chin Med J (Engl) 2006 119: 1003-1009.
- 2 Gasser M, Waaga AM, Laskowski A, et al. The influence of donor brain death on short and long-term outcome of solid organ allografts. J. Am Transplant 2000 5: 61-67.
- 3 脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)、脑死亡判定技术规范(成人)(征求意见稿)[J]. 中华医学杂志, 2003 83: 262.
- 4 Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich NP, et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. J. Am Surg 2006 244: 555-562.
- 5 Salin A, Martin M, Brown C, et al. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. J. Am Surg 2006 72: 377-381.
- 6 Feng S, Goodrich NP, Bazzig Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. J. Am J Transplant 2006 6: 783-790.
- 7 Golligorsky M, Mehrotra A, Blum K, et al. Effects of hemodynamic instability on brain death-induced prepreservation liver damage. J. Transplantation 2003 75: 1154-1159.
- 8 Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse IR injury after liver transplantation. J. Am J Transplant 2007 7: 1584-1593.

(收稿日期: 2008-11-04)

(本文编辑: 沈敏)