

心死亡供者器官获取伦理及肝移植临床应用

刘永锋



【摘要】 目前,心死亡供者(DCD)已成为国际上公认的供者三大来源之一,DCD的规范化应用可进一步扩大供者来源,增加移植手术例数,挽救更多濒危患者生命。不同国家对于DCD的监测等待时间、移植小组的介入时间、器官切取方案等有着不同的规定,这些DCD器官捐献的具体实施过程会直接影响其临床效果,因此临床上不仅需要在具体实施上,还要从供者选择、器官保存、移植活力评估等方面展开综合的研究。本文主要探讨DCD器官捐献的主要工作流程、临床应用细则、医学及伦理学方面存在的问题等。

【关键词】 无心跳供者; 心死亡供者; 伦理学; 肝移植

Ethics of donors of cardiac death and its application in liver transplantation LIU Yong-feng
Department of Organ Transplantation, the First Hospital of China Medical University, Shenyang
110001, China

Corresponding author: LIU Yong-feng Email: ylf11@mail.edu.cn

【Abstract】 At Present, donors after cardiac death(DCD) have become one of the major sources of donors. The specification of applications of DCD can further expand donor source, raise the number of transplant, and save more lives. Different countries have different definitions of monitoring waiting time, the DCD transplant team intervening time, and the organ procurement programs and so on. The concrete implementation of DCD organ donation process will directly affect the clinical effect of transplantation. Consequently, comprehensive researches needed to be done not only on the specific implementation, but on the areas of donor selection, organ preservation, and assessment of graft viability. This article mainly discusses the major work of DCD organ donation process, the specific rules of clinical application, and medical and ethical problems that exist.

【Key word】 Non-heart-beating donors; Donors of cardiac death; Ethics; Liver transplantation

肝移植目前已成为治疗急、慢性肝功能衰竭的有效手段。但在过去的10年中,等待肝移植的患者数量稳步增长,而用于移植的供者器官数量却没有相应增长。供者的短缺限制了肝移植手术的大量开展,同时也造成相当一部分患者由于无法及时施救

而在等待移植期间死亡。目前,心死亡供者(donors of cardiac death, DCD)已成为国际上公认的供者三大来源之一。在我国,DCD肝脏是供肝的主要来源。本文主要探讨DCD器官获取的伦理学原则及其在肝移植临床中的应用。

1 DCD器官获取相关伦理学问题

DCD主要分为可控制型DCD和不可控制型DCD。可控制型DCD是指因器官获取中心在法以

基金项目: 卫生部公益性行业基金资助项目(20080200), 国家
十一科技支撑计划资助项目(2008BA160B06)

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院普通外科

由于不同国家间器官获取的时间差异较小,而且征得家属同意和启动医疗小组等工作有条件在撤除生命支持治疗前完成,因此此类供者的器官热缺血时间较短,可安全用于移植,受者远期预后与脑死亡供者无差异。不可控制型 DCD是指在不可控制的情况下发生心肺复苏失败或心脏骤停者,或者是在前往医院途中死亡者。这类供者一般为急诊患者,在患者心脏停搏、宣布死亡之后,可征求家属同意进行器官捐献,而由于捐献的相关工作程序在宣告死亡后才开始进行,因而供者器官所经历的热缺血时间较长。

1.1 DCD器官获取方案

1.1.1 匹兹堡大学医学中心器官获取方案^[1]

1992年,美国匹兹堡大学医学中心制定了 DCD器官获取方案:如果患者及其家属在决定撤掉生命支持治疗或放弃复苏干预后,要求捐献器官,则可以进行器官获取。患者成为潜在供者需达到一定标准:在有计划撤掉生命支持治疗后,患者心跳、呼吸停止。最初的匹兹堡大学医学中心方案规定,经股动脉插管监测患者无呼吸、无意识、无脉搏达 2 min(不考虑是否有心电图活动,也就是无脉冲的电生理活动或心室纤颤),即可宣告患者心死亡。但越来越多的科学研究结果显示,循环骤停 2 min不足以判定患者死亡进行器官获取。因此,目前各移植中心采取的监测等待时间并不相同,如 2 min 5 min 或 10~15 min 不等。

2007年,美国器官共享联合网络(United Network of Organ Sharing UNOS)将体外膜式氧合和支气管镜检查纳入判定 DCD相关程序。维持供者器官活性需要进行心肺转流术的人工循环支持和气管插管维持肺通气量。这些操作可能在器官切取过程中使供者复苏,从而延长循环骤停后监测等待的时间,DCD的死亡判定工作因而变得更加困难。因此,有研究者提出根据循环骤停时间判定死亡不符合供者死亡标准^[2],应同时应用脑死亡和心死亡标准来判定患者的存活或死亡^[3],即在循环骤停足够时间后确定患者脑干功能不可逆丧失,这时才宣告患者死亡并开始移植干预。

1.1.2 威斯康辛大学评估体系^[4]

匹兹堡大学医学中心方案成功执行的关键在于准确预测撤除生命支持设备后患者的死亡时间。而威斯康辛大学制定的评估体系恰能较好地预测患者死亡时间,从而筛选出合适的 DCD。该体系能够

能性(他们认为心脏停搏 1 h后获取的器官由于热缺血时间过长不适合移植)。而其他移植中心则认为供者器官热缺血时间不得超过 30 min。威斯康辛大学评估体系需在撤除呼吸机后,通过气管插管和气管造口术,监测患者自主呼吸 10 min测量呼吸参数和生命指征(如呼吸频率、潮气量、负力吸气、脉搏、血压和氧饱和度等),再计算测出的各种变量,同时将年龄、血管升压药和插管类型等因素考虑进去,得出威斯康辛评分。威斯康辛评分低者,拔管后 90 min内死亡的可能性较大,也更适合匹兹堡大学医学中心器官获取方案。

1.2 DCD器官捐献应遵循的原则

DCD器官获取涉及到很多伦理问题。供、受者间医疗利益的主要冲突在于宣告供者死亡前是否应对其施加与移植相关的医疗干预,以及心脏停搏之后、器官获取之前的强制等待时间应为多少合适。1997年和 2000年,美国医学会提出了无心跳供者(non heart-beating donors, NHBD)【编者按:以后 NHBD采用 DCD概念。为了便于阐述,在 1.2行文中仍采用 NHBD一词】器官获取的临床与伦理学草案^[5-9]。从临床和伦理学角度出发,获取已故 NHBD器官需要遵循以下一些原则^[7]。

1.2.1 只有供者死亡后,才可获取器官

有心跳供者(heart beating donors, HBD)的死亡是以神经学标准判定的,而 NHBD的死亡判定标准为心脏停搏。由此可见, NHBD与 HBD的根本区别在于,只要心脏保持搏动, NHBD就可视为一直存活。供者心跳停止后,应等待一段时间,再进行器官获取。这样做一方面可以避免心肺循环停止后,自我复苏现象的发生;另一方面也从人文关怀的角度照顾了供者家属和大众的感受。目前,不同单位对 NHBD心脏停搏到开始器官获取的时间间隔规定有所不同,多长时间的监测等待更为科学合理有待于开展更深入的论证。

需要注意的是,许多患者在撤除支持治疗后心跳没有立即停止。因此多数的移植中心规定,如果支持治疗撤除后 1 h内,患者心跳没有停止就不能取肝^[8]。这么做是为了避免心跳停止前由于切取器官手术而造成的低血氧和低血压等情况的发生。与此同时,家属应被告知在发生以上情况时,器官捐献将不再进行。

1.2.2 不能为受者寻求质量更佳供者时

宣告供者死亡前不允许对其做任何与移植相关的医疗干预。目前,不同国家对移植小组的介入时间有着不同的规定。在英国,禁止对 NHBD应用包括肝素在内的一切药物,禁止延长通气和气管插管。美国医学会认为对 NHBD采取支持治疗和姑息治疗的原则应与非器官供者患者一致。对可控制型 NHBD进行机械通气应该等到允许获取器官的那一刻;而气管插管则只有在患者家属同意的情况下才可应用;像肝素和酚妥拉明一类的药物,如果不是患者的特殊禁忌,应征得其家属同意才能使用。

1.2.3 在切取器官前必须告知家属并征得其同意

对于可控制型 NHBD来说,在其心脏停搏之前通常有充裕的时间与患者家属讨论器官捐献的相关事宜,其程序与脑死亡供者的器官捐献大致相同。但对不可控制型 NHBD来说,可能无法及时联系到其亲属,这种情况下,不同的国家有不同的处理方式,即便在同一国家,不同的研究机构处理方式也有不同。有些国家直接假定家属同意捐赠。但目前,大多数国家依然坚持必须找到死者家属并征得其同意。这样做势必造成热缺血时间延长而导致移植器官的不可逆损伤。因此,许多研究机构提出了一个折中方案:在找到死者家属并征得其同意前,允许行股动脉套管插入术和腹部器官原位冷却,以尽可能缩短热缺血时间,避免供者器官发生不可逆性损伤。

2 DCD肝移植临床应用

据 2007 年美国器官获取移植网络 移植受者科学注册年度报告显示:截至 2006 年底,美国肝移植总数为 35 598 例,其中 DCD 肝移植为 1007 例,仅占肝移植总数的 2.8%。在我国,DCD 肝移植占了绝对优势。据中国肝移植注册年度报告显示:截至 2006 年底,我国肝移植总数为 7442 例,其中 DCD 肝移植为 7265 例,占总数的 97.6%。

2.1 DCD 肝移植临床应用效果

随着 DCD 肝移植的广泛应用,其(尤其是可控制型 DCD)移植效果正在不断改善,受者和移植肝近期存活率均有所提高。与不可控制型 DCD 相比,可控制型 DCD 肝移植所占比例较大且临床效果较好。但客观评价,DCD 肝移植效果仍不如脑死亡供者肝移植,前者移植后移植肝原发性无功能、肝动脉血栓形成^[8]、早期胆汁淤积^[8]、缺血性胆管狭窄^[9]和排斥反应^[8]的发生率较高。

DCD(包括可控制型 DCD 和不可控制型 DCD)肝移植与 26 856 例非 DCD 肝移植疗效进行了比较,结果显示:DCD 组和非 DCD 组 1 年移植肝存活率分别为 70.2% 和 80.4% ($P=0.003$),3 年存活率分别为 63.3% 和 72.1% ($P=0.012$),DCD 组低于非 DCD 组;但两组受者 1 年 (79.7% 比 85%, $P=0.082$) 和 3 年 (72.1% 比 77.4%, $P=0.146$) 存活率差异并无统计学意义。可控制型 DCD 组与非 DCD 组相比,移植肝 1 年 (72.3% 比 80.4%, $P=0.056$) 和 3 年 (67.8% 比 72.1%) 存活率差异均无统计学意义。同时,DCD 肝移植和非 DCD 肝移植,首次移植后移植肝原发性无功能发生率分别为 11.8% 和 6.4% ($P=0.008$),再次移植后分别为 13.9% 和 8.3% ($P=0.040$),DCD 组高于非 DCD 组。同时该研究还发现,冷缺血时间过长易导致早期移植肝失功:冷缺血时间 < 8 h 移植后 60 d 内移植肝失功的风险是 10.8%;冷缺血时间 > 8 h 风险增加至 30.4%;冷缺血时间 > 12 h 风险则为 58.3%。冷缺血时间每增加 1 h 移植肝失功的风险就相应增加 17%。在该项研究中,12 例接受老年 (年龄 > 60 岁) 供者供肝移植受者移植肝原发性无功能的发生率为 25%。

2.2 影响 DCD 肝移植临床效果的两大因素

2.2.1 热缺血时间

影响 DCD 肝移植临床效果的最根本问题在于热缺血时间延长。在肝移植开展早期,关于热缺血时间尚未有一致定义。在 1995 年第 1 届有关 DCD 的国际研讨会上全体学者一致认为热缺血时间应指心脏停搏至低温灌注开始前的一段时间^[11]。若将 DCD 热缺血时间限制在 30 min 以内,冷缺血时间 < 10 h 则 1 年和 3 年移植肝存活率分别为 81% 和 67%,这与脑死亡供者移植效果接近^[8]。

与可控制型 DCD 相比,不可控制型 DCD 移植效果相对较差,移植肝原发性无功能、早期肝功能不良和胆道并发症发生率高^[12],这主要是由于后者的器官热缺血时间较长。而可控制型 DCD 作为供者的重要来源,其选择标准还应进一步充实完善。伯明翰肝移植中心的界定标准为:终止治疗后,患者持续呼吸 3 h 以上同时收缩压大于 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa 下同);器官获取应迅速进行,同时应在心脏骤停 15 min 内进行灌注,排出血管内血液以免器官发生冷缺血时间过长且可能短,且还应同时

2.2.2 缺血再灌注损伤

器官缺血时,黄嘌呤脱氢酶转换为黄嘌呤氧化酶,再灌注时次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,同时释放氧自由基。上述生化过程引起脂质过氧化作用,这是导致移植物功能障碍的主要原因。与此同时,Kupffer细胞激活,释放活性氧和致炎细胞因子;黏附分子的表达导致白细胞募集、陷扰,加速损伤进程;TNF- α 产物将影响远处器官(主要表现为肝脏灌注后心肌功能障碍和肺水肿);补体同时激活还将导致细胞损伤和移植物内白细胞募集。采用 UW液低温保存可在某种程度上减缓上述过程,为肝移植提供有利保障。4℃低温保存可降低供者器官代谢水平,并减轻缺血造成的器官损伤。尽管器官保存环境每降低 10℃,代谢水平将下降 1/2~2/3 但至 1℃时仍存在大量代谢活动。

2.3 改善 DCD肝移植效果的措施

为减轻 DCD供肝在切取、保存和再灌注过程中的损伤,改善、提高 DCD肝移植手术效果,临床研究者们在供者选择、器官保存、移植活力评估等方面开展了一系列研究。

2.3.1 供者年龄选择

虽然多数研究中心倾向于选择年轻供者,但实际上供者年龄为 11~69岁均可。目前已有报道证实老年(年龄>55岁)供者的器官可以安全地用于移植,尽管如此,UNOS分析显示:60岁以上老年供者器官移植后,移植肝原发性无功能的发生率增加 25%^[12-14]。美国佛罗里达州的一份研究结果显示:接受年轻供者肝脏的受者(20例),受者和移植肝 1 年存活率分别为 70%和 75%,而接受老年(年龄>55岁)供者肝脏的受者(5例),受者和移植肝 1 年存活率分别为 80%和 80%^[14]。尽管这项研究样本数较小影响其可信度,但也能在一定程度上说明老年供者的器官安全可用。

2.3.2 恢复器官功能的措施

目前,人们已研制出多种方法来减轻移植肝在低温保存和再灌注中的损伤。在供者心跳停止、宣告死亡后,应对器官行低温灌注^[15]。灌注过程可以采用股动脉或者快速的主动脉/髂血管套管插入术实现,有一些移植中心采用双气囊三腔导管选择性灌注内脏器官^[16]。另外,用碎冰进行局部冷却,甚至对尸体表面进行冷却也是可行的^[15-17]。供者器官的灌注速度、灌注液成分、灌注压力和灌注时间、灌注温度

获得较好的灌注效果,提高移植肝存活率^[18]。因此,有的中心在动脉初始灌注时选用高渗性柠檬酸盐溶液,或者林格乳酸盐与 UW液的复合物^[15]。

一项研究结果显示:DCD猪肝移植模型中,供肝热缺血时间 45 min冷缺血时间 8 h在 UW液中加入内皮素缩血管拮抗剂 TAK-044(内皮素是一种强效缩血管因子,可引起微循环紊乱),并对受者注射内皮素拮抗剂和血小板活化因子拮抗剂后,移植肝 100%存活,而对照组存活率仅为 17%^[19]。由于该方案不直接应用于供者,因而不受伦理学质疑,较易应用于临床。

此外,在器官保存过程中,以 18 mmHg的压力向肝上腔静脉注入湿化及过滤后的氧气,并在最后灌注的 100 mL UW液中加入总计 75 000 U的超氧化物歧化酶,可很好地维持 DCD肝脏的活性^[19]。Saad等^[20]和 Minor等^[21]还指出静脉血氧化有利于高能磷酸盐的合成,可以减少 DCD肝脏损伤。

2.3.3 DCD器官活力评估

DCD肝移植后发生移植肝原发性无功能的风险较高。而低温保存的一个主要缺点是,在器官保存和获取过程中缺少可以评估移植肝活力的标记物,用来预测术后移植肝功能。目前,临床医生判断移植肝是否适合移植主要通过观察器官质地和灌注效果来评估;若移植肝表面出现斑点或灌注不均匀,通常舍弃不用;形态学观察到移植肝出现明显脂肪变性或肝细胞变性,也不用于移植。据统计,有 40%的器官由于不能确定其活力是否良好而被舍弃^[14]。

有研究者已提出对热缺血损伤程度进行定量分级的评估系统来进一步判断移植肝活力,但并未广泛应用于临床。Scaipa等^[22]通过氘(²H)核磁共振成像技术发现,(²H)/(³H)的分泌率之比与热缺血损伤呈线性相关。但并没有实验就此关系与受者预后作进一步研究。Net等^[23]通过动物实验证实:常温循环后,供体内黄嘌呤水平可预测受体存活情况,特异性为 60%,敏感性为 80%。Nagayama等^[24]在供肝内插入探针,以 2 μ L/min的速度输注林格液,定时收集标本,通过高效液相色谱仪检测嘌呤代谢产物,结果发现:热缺血期间供肝微透析环境下的次黄嘌呤水平与移植肝活性有一定的相关性。

综上所述,DCD作为移植器官的主要来源,尽管其肝移植效果不如脑死亡供者器官,但如果能对供者器官进行仔细选择,尽量缩短冷缺血时间,并

措施,则 DCD肝移植的临床效果有望改善。因此, DCD肝移植具有广阔的应用前景。

参考文献

- DeVita MA, Snyder J. Development of the University of Pittsburgh Medical Center policy for the care of terminally ill patients who may become organ donors after death following the removal of life support [J]. *Kennedy Inst Ethics J* 1993 3: 131-143
- Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria [J]. *Am J Transplant* 2007 7: 1849-1855
- Radl MY, Vehse J, McGregor J. Organ donation after cardiac circulatory death [J]. *Can Med Assoc J* 2007 176: 1735-1736
- Lewis J, Pelter J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool [J]. *Prog Transplant* 2003 13: 265-273
- Non heart beating organ transplantation: medical and ethical issues in procurement (1997) [DB/OL]. Institute of Medicine National Academy Press [2009-11-10]. <http://books.nap.edu/books/0309064244/html/index.html>
- Non heart beating organ transplantation: practice and protocols (2000) [DB/OL]. Institute of Medicine National Academy Press [2009-11-10]. <http://www.nap.edu/books/0309066417/html>
- Obemann K, Nagel E, Pichlmayr R. Ethical considerations in procuring organs from non heart beating donors after sudden cardiac death [J]. *Transplant Proc* 1995 27: 2924-2925.
- Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, et al. Controlled non heart beating donor liver transplantation: a successful single center experience with topic update [J]. *Transplantation* 2000 70: 1159-1166
- Abt P, Crawford M, Desai N, et al. Liver transplantation from controlled non heart beating donors: an increased incidence of biliary complications [J]. *Transplantation* 2003 75: 1659-1663
- Abt PL, Desai NM, Crawford MD, et al. Survival following liver transplantation from non heart beating donors [J]. *Ann Surg* 2004 239: 87-92
- Koostra G. Statement on non heart beating donor programs [J]. *Transplant Proc* 1995 27: 2965
- Otero A, Gomez Gutierrez M, Suarez F, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non heart beating donors [J]. *Transplan*

- tion 2003 76: 1068-1073
- Atia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor— an update [J]. *Transpl Int* 2008 21: 713-724
- Fukunori T, Kato T, Levi D, et al. Use of older controlled non heart beating donors for liver transplantation [J]. *Transplantation* 2003 75: 1171-1174
- Olson L, Davi R, Bamhart J, et al. Non heart beating cadaver donor hepatectomy: the operative procedure. *Clin Transplant* 1999 13(1 Pt 2): 98-103
- Garcia-Rinaldi R, Lefrak EA, Defore WW, et al. In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application [J]. *Ann Surg* 1975 182: 576-584
- Olson L, Castro VL, Ciancio G, et al. Twelve years' experience with non heart beating cadaveric donors [J]. *J Transpl Coord* 1996 6: 196-199
- Tojima T, Wicomb WN, Garcia Kennedy R, et al. Liver transplantation from non heart beating donors in rats: influence of viscosity and temperature of initial flushing solutions on graft function [J]. *Liver Transpl Surg* 1997 3: 39-45
- Gum T, Takada Y, Fukunaga K, et al. Pharmacologic graft protection without donor pretreatment in liver transplantation from non heart beating donors [J]. *Transplantation* 2000 70: 1021-1025
- Saad S, Minor T, Ketting M, et al. Extension of ischemic tolerance of porcine livers by cold preservation including preconditioning with gaseous oxygen [J]. *Transplantation* 2001 71: 498-502
- Minor T, Isselhard W. Synthesis of high energy phosphates during cold ischemic rat liver preservation with gaseous oxygen insufflation [J]. *Transplantation* 1996 61: 20-22
- Scarpa M, Corazza A, Vianello F, et al. Deuterium nuclear magnetic resonance for evaluating the metabolic status of livers subjected to warm ischemia [J]. *Transplantation* 2001 71: 1515-1517
- Net M, Valeiro R, Añenaa R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBd liver transplantation [J]. *Am J Transplant* 2005 5: 2385-2392
- Nagayama M, Katsurumaki T, Kimura H, et al. Prediction of graft viability from non heart beating donor pigs using hepatic microdialysate hypoxanthine levels [J]. *J Surg Res* 2002 107: 210-218

(收稿日期: 2009-10-29)
(本文编辑: 沈敏 蒋婉洁)

本文文献引用格式: 刘永锋. 心死亡供者器官获取伦理及肝移植临床应用 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2009 3(4): 268-272