

心脏死亡器官捐献供肝肝移植182例 单中心经验总结

胡良硕 师建华 田敏 沙焕臣 张晓刚 刘学民 刘昌 于良 吕毅 王博

【摘要】 目的 总结心脏死亡器官捐献(DCD)供肝肝移植的临床效果。**方法** 回顾性分析182例DCD供肝肝移植供、受者的临床资料。根据原发病不同将182例受者分为良性组(135例)及肝细胞癌(肝癌)组(47例)。比较两组受者围手术期情况及1年、3年存活率;总结受者的临床预后及术后并发症发生情况,包括移植物早期功能障碍(EAD)、血管并发症、急性肾损伤(AKI)、肺部感染、急性排斥反应、巨细胞病毒(CMV)感染及胆道并发症。**结果** 两组受者的无肝期、手术时间、重症监护室(ICU)停留时间比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。182例受者的1年人、移植物存活率均为93.1%,3年人、移植物存活率均为84.9%。良性组受者的1年和3年存活率分别为92.5%和88.1%,肝癌组受者的1年存活率及无病存活率分别为95%和91%,3年存活率为78%。两组受者的总体存活率比较,差异无统计学意义($P=0.879$)。术后并发症包括胆道并发症26例,血管并发症14例,AKI 34例,肺部感染22例,急性排斥反应11例,EAD 11例,CMV感染10例,其中放置T管者的术后胆道并发症的发生率比未放置T管者明显降低(8%比19%, $P<0.05$)。**结论** DCD供肝肝移植是治疗各类终末期肝病及肝癌的良好手段,术后短期疗效较好。

【关键词】 肝移植;心脏死亡器官捐献;公民逝世后器官捐献;终末期肝病;癌,肝细胞;胆道并发症;移植物早期功能障碍;急性肾损伤;肺部感染

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2017)05-0009-05

Experience summary of 182 patients undergoing liver transplantation from donation after cardiac death in a single center Hu Liangshuo, Shi Jianhua, Tian Min, Sha Huanchen, Zhang Xiaogang, Liu Xuemin, Liu Chang, Yu Liang, Lyu Yi, Wang Bo. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Wang Bo, Email: bobwang75@126.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical efficacy of liver transplantation from donation after cardiac death (DCD). **Methods** Clinical data of both the donors and recipients ($n=182$) undergoing liver transplantation from DCD were retrospectively analyzed. According to the type of primary diseases, 182 recipients were divided into the benign group ($n=135$) and hepatocellular carcinoma (liver cancer) group ($n=47$). Perioperative conditions, 1- and 3-year survival rate of the recipients were statistically compared between two groups. Clinical prognosis and the incidence of postoperative complications of the recipients were summarized. Postoperative complications mainly included early allograft dysfunction (EAD), vascular complications, acute kidney injury (AKI), pulmonary infection, acute rejection, cytomegalovirus (CMV) infection and biliary tract complication. **Results** No statistical significance was identified in the anhepatic phase, operation time and length of intensive care unit (ICU) stay between two groups (all $P>0.05$). The 1-year survival rates of the 182 recipients and grafts were 93.1%, and 84.9% for the 3-year survival rates. In the benign group, the 1- and 3-year survival rates of the recipients were 92.5% and 88.1%. In the liver cancer group, the 1-year survival rate of

the recipients was 95%, 91% for the disease-free survival rate, and 78% for the 3-year survival rate, respectively. No statistical significance was noted in the overall survival rate of the recipients between two groups ($P=0.879$). In terms of postoperative complications, biliary tract complications occurred in 26 patients, vascular complications in 14, AKI in 34, pulmonary infection in 22, acute rejection in 11, EAD in 11 and CMV infection in 10. The incidence of postoperative biliary tract complications in patients with T-tube insertion was significantly lower than that in their counterparts without T-tube insertion (8% vs. 19%, $P<0.05$). **Conclusions** Liver transplantation from DCD is an efficacious treatment for end-stage liver diseases and liver cancer, which yields relatively high short-term clinical efficacy.

【Key words】 Liver transplantation; Donation after cardiac death; Donation after citizen's death; End-stage liver disease; Cancer, liver cell; Biliary tract complication; Early allograft dysfunction; Acute kidney injury; Pulmonary infection

供体短缺一直是制约器官移植发展的瓶颈,为了扩大供体来源,公民逝世后器官捐献在世界上得到越来越广泛的应用,在我国更是成为最主要的器官来源。心脏死亡器官捐献(DCD)供肝肝移植的疗效尚存在争议,由于DCD供肝热缺血时间较长,肝移植术后受者常合并原发性肝脏无功能、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)及胆道并发症,容易导致受体预后不良^[1-2]。但近年来也有很多报道认为,在规范供肝获取及保存、加强围手术期处理后,DCD供肝肝移植也能够达到良好的临床疗效^[3]。本研究拟通过临床回顾性研究,分析DCD供体肝移植治疗的临床疗效,总结接受DCD供肝受者的治疗经验及效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年11月至2016年6月于西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科施行DCD供肝肝移植的182例供、受者的临床资料。

供者资料:男153例,女29例,年龄(41 ± 14)岁,其中年龄 <10 岁的供者5例,年龄 >60 岁的供者18例。捐献供者的死亡原因包括颅脑外伤103例,脑卒中57例,缺氧性脑病12例及颅内肿瘤10例。热缺血时间(9.5 ± 2.5)min,冷缺血时间(5.1 ± 1.6)h。其中乙型病毒性肝炎(乙肝)核心抗体阳性供者共28例,均用于原发病为乙肝的受者。

受者资料:男146例,女36例,年龄(45 ± 10)岁。终末期肝病模型(MELD)评分为(19 ± 9)分,Child-Pugh评分为(10.3 ± 1.9)分。受体的体质量指数(BMI)为(22.1 ± 3.1) kg/m^2 。原发病分别为乙肝后肝硬化失代偿89例,乙肝合并原发性肝细胞癌(肝

癌)31例,丙型病毒性肝炎(丙肝)3例,丙肝合并肝癌16例,酒精性脂肪性肝病8例,自身免疫性肝病12例,药物性肝损伤23例。

1.2 分组

根据原发病不同将182例受者分为良性组(135例)及肝癌组(47例)。两组供、受者的一般资料比较见表1。与肝癌组相比,良性组受者的年龄较小,男性者较少,且MELD评分较高(均为 $P<0.05$)。

表1 两组供、受者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information of donors and recipients between two groups

指 标	良性组 ($n=135$)	肝癌组 ($n=47$)	P 值
受体特征			
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	44 ± 11	49 ± 10	<0.05
性别 [n (%)]			<0.05
女	34(25)	2(4)	
男	101(75)	45(96)	
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	22.1 ± 2.9	22.2 ± 3.4	>0.05
MELD 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	20 ± 9	15 ± 6	<0.05
Child-Pugh 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	10.6 ± 1.8	9.7 ± 2.0	>0.05
供者特征			
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	41 ± 14	41 ± 15	>0.05
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	22.4 ± 3.7	22.2 ± 2.9	>0.05
热缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	9.5 ± 2.5	9.6 ± 2.7	>0.05
冷缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	5.0 ± 1.6	5.4 ± 1.8	>0.05

1.3 供肝捐献及获取

DCD供肝捐献及获取均按照《中国心脏死亡器官捐献工作指南》完成^[4]。符合Maastricht标准Ⅲ类或中国标准三类。采用国际通用的威斯康星大学标准

进行评分,均属于拔除气管插管后 60 min 内死亡风险高危组^[5]。在手术室内撤除生命支持,心脏停搏后 5 min,根据心脏死亡判定标准宣布心脏死亡。采用经腹主动脉、门静脉联合原位灌注和肝肾联合快速切取方式获取供肝。

1.4 手术方式及免疫抑制方案

肝移植术式均采用非体外转流的经典原位肝移植术,肿瘤患者按照美国加州大学旧金山分校(UCSF)标准术前严格筛选。胆道吻合采用端端吻合的方式,放置T管的患者于术后3~6个月行胆道造影后拔除。非肿瘤患者术后常规采用环孢素或他克莫司+麦考酚钠或吗替麦考酚酯+泼尼松三联免疫抑制方案。肿瘤患者术后采用无肾上腺皮质激素(激素)免疫抑制方案^[6]。

1.5 病毒性肝炎复发的预防

受、供者术前和术后常规接受传染性指标检测。乙肝复发定义为肝移植术后再次出现乙肝表面抗原阳性。丙肝复发定义为肝移植术后肝功能异常同时具有病理学阳性结果。所有患有乙肝的受体均接受乙型肝炎人免疫球蛋白(HBIG,无肝期4 000 IU+术后7 d予2 000 IU/d静脉注射)+核苷类似物抗病毒方案以预防乙肝复发。对于乙肝核心抗体为阳性的供者,受体均选取乙肝表面抗原阳性的受者,HBIG的剂量增加至每次10 000 IU。

1.6 研究方法

回顾性分析供、受者的临床资料,比较两组受者围手术期情况及1年、3年存活率;总结受者的临床预后及术后并发症发生情况,包括移植物早期功能障碍(early allograft dysfunction, EAD)、血管并发症、AKI、肺部感染、急性排斥反应、巨细胞病毒(CMV)感染及胆道并发症。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料数据采用均数±标准差表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。生存分析采用Kaplan-Meier法计算累积存活率,比较采用Log-Rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受者围手术期情况的比较

良性组和肝癌组受者的围手术期情况见表2。两

组受者的无肝期、手术时间、重症监护室(ICU)停留时间比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

表2 两组受者围手术期情况的比较

Table 1 Comparison of perioperative situation of recipients between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	无肝期 (min)	手术时间 (h)	ICU 停留时间 (d)
良性组	135	52 ± 11	6.3 ± 1.3	7 ± 3
肝癌组	47	54 ± 11	6.2 ± 1.0	7 ± 3
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

2.2 受者的临床预后情况

随访时间为(38 ± 13)个月。182例受者的1年人、移植物存活率均为93.1%,3年人、移植物存活率均为84.9%,中位存活期为65个月。造成移植物丢失的主要原因包括感染、胆道并发症、血管并发症、原发性移植物无功能、腹腔内出血、排斥反应及肿瘤复发等。供者年龄 <10 岁的5例受者随访时间3~26个月,预后良好。供者年龄 >60 岁的18例受者随访时间6~26个月,1例患者术后1 d死于腹腔出血,1例患者术后24个月死于肝癌复发,其余16例患者预后良好。

良性组受者的1年和3年存活率分别为92.5%和88.1%,肝癌组受者的1年存活率及无病存活率分别为95%和91%,3年存活率为78%。两组受者的总体存活率比较,差异无统计学意义($P=0.879$,图1)。

2.3 受者的并发症发生情况

182例受者的术后并发症包括胆道并发症26例,血管并发症14例,AKI 34例,肺部感染22例,急性排斥反应11例,EAD 11例,CMV感染10例,其中放置T管者术后胆道并发症的发生率比未放置T管者明显降低(8%比19%, $P<0.05$)。截止随访结束乙肝患者(包括供体乙肝核心抗体阳性的患者)均未见乙肝复发,丙肝复发2例,自身免疫性肝病复发2例。

供者年龄 <10 岁的5例受者术后出现的早期并发症包括EAD 1例,AKI 2例,上消化道出血1例,血管并发症2例,肺部感染1例(同1例出现多种并发症)。供者年龄 >60 岁的18例受者术后出现的早期并发症包括血管并发症2例,AKI 4例,肺部感染5例,胆道并发症、EAD、CMV感染各1例。

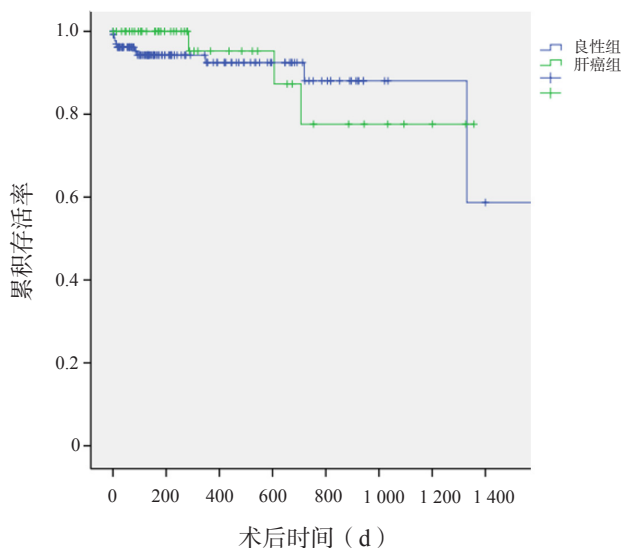


图 1 良性组与肝癌组受者肝移植术后的累积存活率
Figure 1 Cumulative survival rate of recipients after liver transplantation between benign group and liver cancer group

3 讨论

自 2015 年起, DCD 供肝已经成为我国最主要的供肝来源。由于热缺血时间较长, DCD 供肝肝移植术后容易出现 EAD、AKI 及各种胆道并发症。在本研究中, 受者术后并发症发生率仍较高, 但经过积极治疗后患者仍能够达到较好的短期预后, 与我国既往及国际上现阶段应用脑死亡供肝的临床预后类似^[7-8]。近年来, 肝癌作为肝移植的一大适应证, 数量上有逐渐增长的趋势, 但肝癌肝移植的预后始终受到术后肿瘤复发的影响。在本研究中, 肝癌患者应用 UCSF 标准进行筛选, 应用 DCD 供肝行肝癌肝移植, 术后短期预后与良性组患者相比没有明显差异, 这个结果与 Croome 等^[9]研究 DCD 供肝不增加肝癌术后复发的报道相一致。

由于供肝短缺, 为了扩大供体来源, 乙肝核心抗体阳性的供肝已较普遍应用于肝移植。有报道指出, HBIG 联合核苷类似物治疗能够有效预防接受乙肝核心抗体阳性供肝的受者出现乙肝原发性或复发性感染^[10]。在本研究中, 28 例乙肝核心抗体阳性的 DCD 供肝移植给了乙肝表面抗原阳性的受体, 在应用强化的 HBIG 联合抗病毒药物治疗后, 截止随访日期未见乙肝复发。就应用 DCD 供者是否会引起肝移植术后肝炎复发率的升高这一问题, 国内外的研究尚存在争议。对于乙肝患者, 国内尚未见文献报道

接受 DCD 供肝的乙肝复发率如何, 本研究认为应用 DCD 供肝并不会增加肝移植术后乙肝复发率, 84 例患者术后无一复发, 但仍需继续长期随访观察。对于丙肝患者, 有研究认为 DCD 供肝不会影响丙肝的术后复发^[11-12]。但也有的研究者发现, DCD 肝移植受体在术后 3 个月和 1 年内很快就会出现严重的丙肝复发^[13-14]。本研究中, 丙肝患者仅 19 例, 其中 2 例患者在术后 1 年出现了丙肝复发。

DCD 供者的年龄会对肝移植造成一定的影响, 来自小儿或老年的供肝对于成人来说均属于边缘供肝^[15-16]。我们的经验认为, 年龄并不是影响 DCD 供肝质量及预后的决定性因素, 审慎的质量评估和选择, 对于安全使用此类供肝至关重要。小儿 DCD 儿童供肝应用于相对匹配的供体: 供肝体积/期望体积 >40%, 避免小肝综合征及 EAD。严格的术中门静脉压力监测对预测短期预后有重要指导作用, 术后早期门静脉压力升至 >20 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa) 易出现 EAD 及消化道出血^[17]。老年供肝易发生脂肪变性和动脉粥样硬化, 供肝脂肪变性应 <10%, 若 >20% 则应舍弃, 动脉吻合应格外小心, 避免术后血管并发症发生。

综上所述, 乙肝及其他原发疾病引起的肝功能失代偿、肝癌患者接受 DCD 供肝在术后短期内疗效较好。DCD 供肝肝移植是治疗终末期肝病的推荐治疗方案, 但长期预后尚需进一步随访观察。

参考文献:

- [1] Dubbeld J, van Hoek B, Ringers J, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcome from a single center[J]. Ann Surg, 2015, 261(3):e64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000513.
- [2] Jay C, Ladner D, Wang E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry[J]. J Hepatol, 2011, 55(4): 808-813. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.040.
- [3] Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(1): 142-152. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.053.
- [4] 中华医学会器官移植分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南 (第 2 版) [J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(12): 756-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.12.014.

- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Guide of donation after cardiac death in China(2nd ed)[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2011, 32(12): 756-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.12.014.
- [5] Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool[J]. *Prog Transplant*, 2003, 13(4): 265-273.
- [6] Liu YY, Li CP, Huai MS, et al. Comprehensive comparison of three different immunosuppressive regimens for liver transplant patients with hepatocellular carcinoma: steroid-free immunosuppression, induction immunosuppression and standard immunosuppression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0120939. DOI: 10.1371/journal.pone.0120939.
- [7] Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 287-296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.016.
- [8] Campsen J, Zimmerman M, Trotter J, et al. Liver transplantation for hepatitis B liver disease and concomitant hepatocellular carcinoma in the United States with hepatitis B immunoglobulin and nucleoside/nucleotide analogues[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(9): 1020-1029. DOI: 10.1002/lt.23703.
- [9] Croome KP, Lee DD, Burns JM, et al. The use of donation after cardiac death allografts does not increase recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(10): 2704-2711. DOI: 10.1111/ajt.13306.
- [10] Saab S, Waterman B, Chi AC, et al. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(3): 300-307. DOI: 10.1002/lt.21998.
- [11] Taner CB, Bulatao IG, Keaveny AP, et al. Use of liver grafts from donation after cardiac death donors for recipients with hepatitis C virus[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(6):641-649. DOI: 10.1002/lt.22258.
- [12] Tao R, Ruppert K, Cruz RJ, et al. Hepatitis C recurrence is not adversely affected by the use of donation after cardiac death liver allografts[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(11):1288-1295. DOI: 10.1002/lt.22168.
- [13] Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Quan D, et al. Increased risk of severe recurrence of hepatitis C virus in liver transplant recipients of donation after cardiac death allografts[J]. *Transplantation*, 2011, 92(6): 686-689. DOI: 10.1097/TP.0b013e31822a79d2.
- [14] Ortiz J, Feyssa EL, Parsikia A, et al. Severe hepatitis C virus recurrence is nearly universal after donation after cardiac death liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2011, 9(2): 105-112.
- [15] Dirchwolf M, Dodge JL, Gralla J, et al. The corrected donor age for hepatitis C virus-infected liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(8): 1022-1030. DOI: 10.1002/lt.24194.
- [16] Lué A, Solanas E, Baptista P, et al. How important is donor age in liver transplantation?[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(21): 4966-4976. DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.4966.
- [17] Hu L, Liu X, Zhang X, et al. Child-to-adult liver transplantation with donation after cardiac death donors: three case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2834. DOI: 10.1097/MD.0000000000002834.

(收稿日期: 2017-07-31)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)