

心脏死亡供体经典原位肝移植的单中心临床研究

刘学民 王博 于良 刘昌 向俊西 田敏 吕毅

【摘要】 目的 总结心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 供体供肝获取及应用于肝移植的临床经验和可行性。方法 2011年11月至2012年9月, 西安交通大学第一附属医院采用 Maastricht 标准或中国标准, 共获取 18 例 DCD 供肝, 于该院完成经典原位肝移植 14 例, 送往其他移植中心 3 例, 放弃 1 例。对 18 例供体与在该院完成肝移植的 14 例受体的临床资料进行回顾性分析, 了解供肝情况、受体围手术期及随访结果。结果 18 例供体中符合 Maastricht 标准Ⅲ类 5 例、Ⅴ类 2 例, 符合中国标准Ⅲ类 (即脑-心双死亡标准器官捐献, donation after brain death plus cardiac death, DBCD) 11 例。按规范器官获取流程取得供肝。供肝的热缺血时间为 11~18 min, 平均为 14.5 min; 冷缺血时间为 90~600 min, 平均为 350 min。14 例受体均顺利完成移植手术。其中 12 例受体预后良好, 肝功能逐渐恢复, 未出现原发性移植肝无功能、血栓形成、排斥反应, 但 2 例出现胆道狭窄并发症, 经胆道支架置入术后引流通畅; 重症监护室 (ICU) 治疗时间平均 7 d, 术后住院时间平均 23 d, 病情稳定后出院。1 例受体术后 2 d 死于肝衰竭, 其供体原发病为冠状动脉粥样硬化性心脏病, 需给予大量多巴胺维持其血压; 另 1 例于术后当日死于腹腔内大出血, 其供体为重症哮喘、心肺复苏后死亡。12 例受体者平均随访时间为 6 个月, 总体存活率为 85%, 肿瘤患者尚未发现复发转移。结论 DCD 可以扩大供肝来源且近期效果良好, 具有可行性。实施可控型 DCD 捐献, 严格掌握供者适应证、加强器官评估、缩短热缺血时间和冷缺血时间, 是保障供肝质量的重要因素。

【关键词】 心脏死亡器官捐献; 脑-心双死亡标准器官捐献; 肝移植; 预后

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2013) 01-0005-05

Single-center clinical study of orthotopic liver transplantation using donation after cardiac death LIU Xue-min, WANG Bo, YU Liang, LIU Chang, XIANG Jun-xi, TIAN Min, LYU Yi. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: LYU Yi, Email: luyi169@126.com

【Abstract】 Objective To summarize clinical experiences and feasibility of the acquisition of liver graft from donation after cardiac death (DCD) and its application in liver transplantation. **Methods** According to Maastricht Criterion or Chinese Criterion, there were totally 18 cases of DCD liver grafts procured in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from November 2011 to September 2012. Among these 18 liver grafts, 14 were transplanted in the same hospital, while three others were sent to other transplantation organizations and one was abandoned. Clinical data of 18 donors and 14 recipients, were retrospectively analyzed, including the quality of donor liver, results of recipients' examinations in perioperative and followed-up period. **Results** In 18 donors, 5 donors were in type Ⅲ, 2 in type Ⅴ according to Maastricht Criterion, while other 11 donors were in type Ⅲ (donation after brain death plus cardiac death, DBCD) according to Chinese Criterion. Liver graft was procured according to standard technological process. The average warm ischemia time was 14.5 min (11-18 min) and average cold ischemia time was 350 min (90-600 min). All the operations in 14 recipients were successful. Prognosis of 12 recipients was satisfactory with normal hepatic function and without liver disfunction, thrombosis and rejection. But 2 recipients developed biliary stricture and

recovered after biliary stents. The average intensive care unit (ICU) staying time was 7 days and hospital staying time was 23 days. One recipient died of hepatic failure two days after operation, whose donor used abundant dopamine to maintain the blood pressure because of coronary atherosclerotic heart disease. And the other one died of abdominal massive bleeding on the operation day, whose donor died of severe asthma after cardio-pulmonary resuscitation. The average follow-up time in 12 recipients is 6 months. The total survival rate was 85% and no tumor recurrence was observed. **Conclusions** DCD is feasible for expanding the donor sources with good short term results. Controllable DCD should be carried out. To strict control donor indication, strengthen graft evaluation and shorten warm and cold ischemia time are important factors for controlling the quality of donor's liver graft.

【Key words】 Donation after cardiac death; Donation after brain death plus cardiac death; Liver transplantation; Prognosis

肝移植是目前治疗终末期肝病的惟一有效手段,但供体器官的严重短缺已成为制约我国临床器官移植事业的重要因素。基于脑死亡在我国尚未立法及国人受传统观念影响深刻的现状,心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)成为现阶段解决临床器官来源的最佳选择。卫生部自2010年3月委托红十字总会主持开展我国DCD器官移植试点工作至今,获得了一系列成果和经验。西安交通大学第一附属医院作为试点中心之一,目前共成功获取DCD供肝及完成心脏死亡供体肝移植14例,现总结经验报道如下。

1 资料与方法

1.1 供体情况

按照《中国心脏死亡器官捐献工作指南》^[1],自2011年11月至2012年9月共有18例供体于我院完成DCD肝脏捐献及获取,其中3例在红十字会协调下送往其他移植中心,1例因肝脏灌注不佳放弃,其余14例在西安交通大学第一附属医院完成肝移植。供者中男14例,女4例,年龄17~61岁,中位年龄44岁。其中严重不可逆脑外伤11例,脑出血2例,脑膜瘤、脑干肿瘤、脑胶质瘤各1例,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)并发缺血缺氧性脑病1例,重症支气管哮喘并发呼吸衰竭1例。符合Maastricht标准Ⅲ类5例、V类2例^[2],符合中国标准Ⅲ类(即脑-心双死亡标准器官捐献, donation after brain death plus cardiac death, DBCD) 11例^[1]。其中1例在抢救过程中曾出现心脏骤停,经积极心肺复苏后复跳。供者术前均通过病毒学、肝功能、移植配型、血流动力学等检测,无明显供肝禁忌证。

1.2 器官捐献流程

由神经专科医生及重症监护室(ICU)医师判定脑死亡或不可逆性脑损伤,脑死亡判断标准采用卫生部制定的《脑死亡判定标准(成人)》(修订稿)^[3]。经病情告知,家属决定放弃治疗并签署放弃治疗知情同意书。由省级人体器官捐献委员会指派协调员进行劝捐工作,家属表示理解并正式签署捐献志愿书后,积极评估并维护供者内环境,采用国际通用的威斯康星大学(University of Wisconsin, UW)标准进行评分^[4],均属于拔除气管插管后60 min内死亡风险高危组。有计划地撤除生命支持和治疗,等待心脏停搏,停搏后观察2~5 min,根据心脏死亡判定标准宣布心脏死亡。器官获取小组进入,采用经腹主动脉和门静脉联合灌注和腹部多器官联合切取方式获取供肝,其中9例采用UW液进行灌注,9例采用Celsior液灌注,供肝于0~4℃环境中保存。

1.3 受体情况

肝脏受体共14例,男13例,女1例,年龄30~60岁,中位年龄51岁。ABO血型:O型4例,A型4例,B型3例,AB型3例。原发病:乙型病毒性肝炎(乙肝)后肝硬化11例,丙型病毒性肝炎(丙肝)后肝硬化1例,自身免疫性肝硬化1例,慢性排斥反应引起移植肝衰竭导致再次肝移植1例;合并肝脏肿瘤6例,其中5例符合米兰标准(1例为肝内多发病灶),另1例术前曾行原发性肝癌(肝癌)介入治疗。术前终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分9~34分,平均20分,肝功能Child-Pugh评分7~14分,平均10.5分。

1.4 移植手术及术后治疗方法

肝移植均采用非体外转流的经典原位肝移植

术。术后常规入移植科 ICU 进行生命体征监测, 术后第1周每日复查相关功能指标, 并行移植肝及各吻合管道彩色多普勒超声检查, 给予止血、抗感染、预防血栓形成、维持内环境稳态、对症支持等治疗。术后常规采用他克莫司 (FK506) + 吗替麦考酚酯 (MMF) + 泼尼松三联免疫抑制方案。病情稳定后出院, 定期复查随访。肿瘤患者术后1个月开始行氟尿嘧啶 + 顺铂 + 表柔比星方案预防性化学药物治疗。

1.5 观察内容

收集供体与受体的临床资料。研究内容包括: (1) 了解供肝情况, 记录供肝的热缺血时间 (指终止治疗至低温灌注开始的时间)、冷缺血时间 (指低温灌注至恢复肝脏血流的时间); (2) 了解受体围手术期情况, 包括手术时间、肝功能恢复情况、围手术期并发症发生情况及处理经过; (3) 了解受体的随访结果, 包括存活情况、远期并发症及肿瘤复发或转移情况。

2 结 果

2.1 供肝情况

供肝的热缺血时间为 11 ~ 18 min, 平均为 14.5 min; 冷缺血时间为 90 ~ 600 min, 平均为 350 min。

2.2 受体围手术期情况

14 例受体均顺利完成移植手术。其中 12 例受体预后良好, 肝功能逐渐恢复, 未出现原发性移植肝无功能、血栓形成、排斥反应, 但出现胆道狭窄并发症 2 例, 经胆道支架置入术后引流通畅; ICU 治疗时间为 4 ~ 11 d, 平均 7 d, 术后住院时间为 11 ~ 75 d, 平均 23 d, 病情稳定后出院。1 例受体术后 2 d 死于肝衰竭, 其供体原发病为冠心病, 需给予大量多巴胺维持其血压; 另 1 例于术后当日死于腹腔内大出血, 其供体为重症哮喘、心肺复苏后死亡。

2.3 受体随访情况

12 例受体的随访时间为 6 个月, 总体存活率为 86% (12/14)。受体的移植肝功能良好, 未出现严重并发症, 肿瘤患者尚未发现复发转移。

3 讨 论

我国是肝病高发国家, 尤其是各类病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的发病率极高, 根据《中国卫

生统计年鉴 (2011 版)》资料, 我国每年死于乙肝相关肝病人数约 28 万, 每年有大量终末期肝病患者等待肝移植治疗, 与极其有限的器官来源形成巨大的矛盾。目前我国还没有制定脑死亡标准的相关法律, 一段时间内, 我国可行的器官供体类型只有尸体、活体及 DCD 供体。法律及伦理对尸体供肝的限制日益严格, 传统观念及供者手术风险又影响了活体器官捐献的数量, 因此 DCD 供体是现阶段我国临床器官移植获取供体的最佳选择, 将有效缓解移植供体严重短缺的压力。

DCD 始于 1995 年, 由美国 Pittsburgh 和 Madison 的医疗团队首先报道。同年, 制订了荷兰马斯特里赫特 DCD 分类标准 (Maastricht 标准, M)^[2], 并提出 DCD 可分为可控 (M-III) 和不可控 (M-I、M-II、M-IV、M-V) 两种类型。可控型 DCD (M-III) 是指受到严重不可逆性损伤, 但还未达到脑死亡的全套医学标准, 经家属同意, 有计划地撤除生命支持治疗, 等待死亡发生, 是国际上最常见的捐献形式。《中国心脏死亡器官捐献工作指南》将器官捐献分为 3 大类^[1]: 一类 (C-I) 即国际标准化脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD); 二类 (C-II) 即国际标准化 DCD, 包括 M-I ~ M-V 类案例; 三类 (C-III): DBCD, 指虽已符合 DBD 标准, 但鉴于脑死亡立法缺失, 且家属尚不能接受心脏跳动下获取器官, 现仍严格按 DCD 程序实施, 是目前最符合中国国情的器官捐献方式。据邓永林等^[5]报道, 56 例潜在捐献者的转换成功率达 28.6%, 相对于中国香港、台湾地区, 甚至欧美国家, 也处于较高水平。我院获取的 18 例供肝中, 符合 DBCB 标准的达到 11 例, 根据协调员的反馈调查结果也表明这是劝捐成功率较高的情况, 并取得了良好的社会效益, 有效地扩大了供肝来源。移植协调员在人体器官捐献工作中具有重要作用, 其沟通技巧、专业知识仍需进一步系统培训。同时, 人体器官捐献工作不能仅依靠医疗卫生部门, 也需要行政、司法等各部门的协同参与^[6-7]。

根据国际报道, 经过严格筛选的 DCD 肝移植 (尤其是可控型 DCD) 的受体 1 年存活率为 74% ~ 92%, 与 DBD 肝移植相当, 且并不增加原发性移植肝无功能或肝动脉血栓的发生率, 但其胆道并发症发生率高于 DBD 肝移植^[8-12]。因此, 严格把握 DCD 肝脏供体适应证尤为重要。我院采用《中国

心脏死亡器官捐献工作指南》列举的器官捐献者8个一般条件进行基础筛选,但并不应局限于此,完善的术前供肝评估也十分重要。在本组移植病例中,有2例于术后3 d内死亡:其中1例供体原发病为冠心病,需大量多巴胺维持其血压,死于缺血缺氧性脑病,受体术后2 d即出现肝衰竭而死亡;另1例供体死于重症支气管哮喘,有心肺复苏经过,术后死于腹腔内大出血。在供体抢救和维持过程中原发病可导致肝脏缺血、缺氧,大量应用血管活性药物也可损害肝功能,尤其当肝功损害尚不能及时发现时,潜在风险非常大,采用此类供肝应十分慎重。另外12例肝移植患者均获得良好的预后。因此,DCD供体死因仍应以严重不可逆外伤为主,并充分完善供肝功能评估,谨慎采用患有原发心血管疾病、呼吸系统疾病等可能影响肝功能的供体^[13-14]。

热缺血时间及冷缺血时间对DCD供肝质量及受体预后有重要影响。氧和营养物质来源的中断以及代谢产物的堆积可能是热缺血损伤的最重要的因素,其必然结果是细胞的能量代谢障碍,细胞和细胞器的功能出现紊乱^[15]。肝脏耐受热缺血时间的上限为30 min,冷缺血时间上限为12 h,超过此时间则可能引起原发性移植肝无功能、移植肝功能延迟恢复、胆道缺血性损伤等并发症发生率显著增高。Reich等^[16]报道若将心脏死亡供肝热缺血时间限制在30 min以内,冷缺血时间限制在10 h内,则1年和3年移植肝存活率分别为81%和67%,与脑死亡供者移植效果接近。因此,缩短热缺血及冷缺血时间对提高供肝质量具有重要意义。采用M-III型及C-III型供肝捐献,能为劝捐沟通、履行捐献手续、人员调配等工作争取大量宝贵时间,同时有计划地停止生命支持,有效把握了获取器官的时机,缩短了供肝热缺血时间。美国威斯康星大学建立了一套预测DCD供体在撤除生命支持后60 min内心跳停搏可能性的工具,文献报道该工具的预测准确率高达83.7%^[4],可将此工具用于撤除生命支持时间点的选择,从而更大程度地取得切取器官的主动性。供肝获取技术熟练也是缩短热缺血时间的重要环节。我院14例DCD肝移植热缺血时间均少于30 min,平均为14.5 min,平均冷缺血时间为350 min,最长600 min,除2例死亡外,其余12例受体预后良好,未出现移植肝无功能或肝功延迟恢复等并发症,仅有2例发生胆道狭窄,可

能与吻合操作有关。有学者报道应用氧自由基清除剂、体外机械持续灌注、体外膜肺氧合等方式减轻供肝缺血-再灌注损伤,改善移植肝的质量,取得了一定的效果^[17]。

2007年至2008年,我院在陈忠华教授的协调指导下,依据《脑死亡判定标准(成人)(修订稿)》^[3],开展了脑死亡器官捐献工作,获取7例DBD肝脏,4例于我院完成肝移植手术,3例分配至其他移植中心。在我院做肝移植手术的4例受体均存活,预后良好,最长随访时间达5年以上。与早期尝试使用脑死亡器官捐献供肝经验比较,DBCD操作仍然有较大的研究优化空间。

总之,DCD是我国现阶段解决移植器官短缺的最佳方式。临床实践中需严格把握供体适应证、尽可能缩短热缺血时间及冷缺血时间,谨慎操作,受体可获得良好预后,但长期预后仍有待进一步研究。DCD器官捐献工作的进一步完善和全面开展需要政府、医疗卫生系统、司法系统、红十字会组织等全力协作,方能促进我国器官移植事业的发展。

参考文献:

- [1] Branch of Chinese Organ Transplantation. Guide of donation after cardiac death in China (2nd ed) [J]. Chin J Organ Transplant, 2011, 32 (12): 756-758. 中华医学会器官移植学分会. 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.
- [2] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors [J]. Transplant Proc, 1995, 27 (5): 2893-2894.
- [3] The drafting group for brain death criteria of Ministry of Health of the People's Republic of China. Judgement standard of brain death (for adult) (revised edition) [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2009, 6 (4): 220-224. 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(修订稿) [J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6 (4): 220-224.
- [4] 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.
- [5] Deng YL, Zhang WY, Zhang YM, et al. Single-center experience of organ donation after cardiac death [J]. Chin J Organ Transplant, 2012, 33 (2): 109-112.

- 邓永林, 张玮晔, 张雅敏, 等. 心脏死亡器官捐献单中心经验总结[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33 (2): 109-112.
- [6] Xie WZ, Luo AJ, Zhu LJ, et al. Experience of cardiac death organ donation based on the transplant coordinator [J]. Chin J Organ Transplant, 2011, 32 (12): 723-725.
- 谢文照, 罗爱静, 朱利军, 等. 基于移植协调员角度的心脏死亡器官捐献工作经验[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32 (12): 723-725.
- [7] Liu YF. Ethics of organ acquisition of donor after cardiac death and clinical application of liver transplantation [J/CD]. Chin J Transplant: Electronic Edition, 2009, 3 (4): 268-272.
- 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.
- [8] 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.
- [9] Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit[J]. Liver Transpl, 2012, 18 (6): 630-640.
- [10] de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center [J]. Am J Transplant, 2009, 9 (4): 773-781.
- [11] Li CY, Liu Y, Lai W, et al. Treatment of biliary complication after liver transplantation: clinical analysis of 40 cases[J]. Organ Transplant, 2010, 1 (3): 166-169.
- 李传云, 刘源, 赖威, 等. 肝移植术后胆道并发症的处理 (附40例次报道) [J]. 器官移植, 2010, 1 (3): 166-169.
- [12] Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors [J]. Transplant Proc, 2012, 44 (6): 1545-1549.
- [13] Zhang WY, Cai JZ, Hou JC, et al. Orthotopic liver transplantation in donation after cardiac death: a report of 7 cases[J]. Chin J Organ Transplant, 2010, 31 (11): 665-667.
- 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.
- [14] Li L. Current situation and way out for solid organ transplantation in china—criteria and application of donor donation after cardiac death [J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2012, 19 (5): 464-467.
- 李立. 中国器官移植的现状与出路——心脏死亡器官捐献的标准与应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19 (5): 464-467.
- [15] Men HW, Cai JZ. Research progress on warm ischemia injury of livers from donation after cardiac death donors [J]. Intern J Transplant Hemopurification, 2011, 9 (4): 8-12.
- 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.
- [16] 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 (8): 1159-1166.
- [17] Huo F, Wang SP, Li P, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors [J]. Chin J Dig Surg, 2012, 11 (1): 69-72.
- 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 公民心死亡器官捐献肝移植[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11 (1): 69-72.
- (收稿日期: 2012-10-12)
- (本文编辑: 朱佩玲)

热烈庆祝《器官移植》杂志第一届编委会会议圆满闭幕!