

心脏死亡器官捐献供体肝脏移植 22 例临床应用效果分析

岳扬¹, 臧运金¹, 吴凤东¹, 任秀昀¹, 关兆杰¹, 李威¹, 陈新国¹, 沈中阳²

(1. 武警总医院器官移植研究所, 北京 100039; 2. 天津市第一中心医院, 天津 300192)

【摘要】 目的 总结接受心脏死亡器官捐献(DCD)供体肝脏移植的终末期肝病患者的治疗经验及效果。**方法** 回顾性分析 2008 年 3 月至 2012 年 12 月本院行原位肝脏移植手术的终末期肝病患者 22 例, 均接受 DCD 供体, 供者年龄 2~53 岁, 均为中国Ⅲ类可控性 DCD, 车祸致严重脑损伤导致脑死亡 13 例, 脑部神经系统疾病导致脑死亡 9 例;热缺血时间 13~28 分钟, 平均 18 分钟;冷缺血时间 5~12 小时, 平均 7.5 小时。所有受者接受肝移植后早期均采用三联免疫抑制方案(他克莫司+吗替麦考酚酯+类固醇激素), 程序化复查移植肝脏功能及血药浓度, 记录移植肝功能的恢复、并发症发生及存活情况。**结果** 22 例患者均顺利接受 DCD 供肝移植, 术后移植肝原发无功能 1 例;围手术期死亡 2 例, 20 例患者恢复顺利。随访 2~40 个月, 1 例患者于术后 16 个月因肿瘤复发而死亡, 其他患者术后肝功能恢复顺利, 预后良好, 未出现手术相关并发症。**结论** DCD 供肝移植后肝功能多可顺利恢复, 术后并发症发生率无明显增加。

【关键词】 心脏死亡后捐献; 肝移植; 治疗

Analysis of the outcome of 22 cases with donation after cardiac death liver transplantation

YUE Yang¹, ZANG Yun-jin¹, WU Feng-dong¹, REN Xiu-jun¹, GUAN Zhao-jie¹, LI Wei¹, CHEN Xin-guo¹, SHEN Zhong-yang². 1. Institute of Organ Transplantation, Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: ZANG Yun-jin, Email: zangyunjin@gmail.com

【Abstract】 Objective To summarize the experience of liver transplantation with donor after cardiac death free-donated liver. **Methods** There were 22 patients with end stage liver disease patients underwent orthotopic liver transplantation (OLT) with donor liver of after cardiac death patients from March 2008 to December 2012 at our institute. The age of donors was from 2 to 53 years old. The average of warm-ischemia time was 18 minutes, and the cold-ischemia time was 7.5 hours. All recipients received triple immunosuppression including tacrolimus (FK506), mycophenolate mofetil and methylprednisolone post-transplantation. The liver function and FK506 blood level were detected routinely. **Results** All 22 patients were underwent liver transplantation successfully, one case of primary transplantation liver nonfunction post operation happened; 2 died during perioperative period, and 20 cases recovered smoothly. Patients were followed from 2 months to 40 months, one patient died after 16 months for cancer recurrence, the liver function of other patients recover successfully, prognosis were well and none suffered surgical complications. **Conclusion** The results revealed that liver function recovers on time after transplantation using donor after cardiac death free-donated liver, while there is no obvious post operation complications happening.

【Key words】 Donation after cardiac death; Liver transplantation; Treatment

我国显得尤为突出,已经成为制约器官移植事业发展的瓶颈问题。有心搏“脑死亡”供体(DBD)在我国由于立法进程与国情和文化背景的原因,难以成为我国肝脏移植的供体主要来源。尽管活体肝移植比例越来越高,但存在供体安全等伦理问题。应用无心跳器官捐献供体(NHBD)可以拓展和增加供体来源,从而缓解供肝短缺与等待肝移植患者数目不断增多的矛盾^[1]。目前,心脏死亡器官捐献(DCD)已成为国际上公认的供者三大来源之一,其应用有逐年增加的趋势,临床效果已被多家国际权威医学机构所肯定。

本院肝移植中心于2008年3月施行了首例DCD供肝肝移植,至2012年12月共施行DCD供体肝脏移植手术22例。回顾性分析本院在DCD供肝移植中如何评估供体质量、保证受体围手术期安全及DCD供体对移植受体影响方面的体会。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择本院肝移植研究所2008年3月至2012年12月收治的22例终末期肝病肝移植受者,年龄7个月~70岁,平均55岁;男性18例,女性4例;原发病:原发性肝癌13例,乙型肝炎(乙肝)肝硬化失代偿2例;丙型肝炎(丙肝)肝硬化2例,原发性胆汁性肝硬化1例,慢性重型肝炎1例,先天性胆道闭锁1例,酒精性肝硬化1例,肝移植术后胆道并发症移植肝脏失功1例;终末期肝病模型(MELD)评分11~28分;16例为乙肝相关性肝病,术前及术后均使用核苷类似物及术后应用人乙肝免疫球蛋白抗乙肝治疗。肝癌患者中16例超出“米兰标准”,但符合“杭州标准”,肿瘤最大直径约8 cm,甲胎蛋白(AFP)13.51~60 500 μg/L。受者血型B型10例,O型8例,A型4例。临床评估经血、尿、便常规,肝、肾功能,凝血功能,肝炎病毒,乙肝病毒DNA复制、病毒全项,肿瘤标记物等检查,以及心胸X线片、肝胆胰脾双肾彩超、肝脏增强CT、心电图,超声心动图等临床检查。

1.2 供者资料

18例供者为外院患者,4例供者为本院患者;

男性21例,女性1例;年龄2~53岁;13例为车祸致严重脑损伤导致脑死亡,9例为中枢神经系统疾病导致脑死亡;体重平均63 kg,身高平均171 cm,体重指数(BMI)平均23.14 kg/m²。22例供者平素身体健康,在重症监护室(ICU)抢救期间多次使用去甲肾上腺素(最大剂量未超过15 μg/h及多巴胺〔最大剂量未超过8 μg/(kg·min)〕等缩血管活性药物,获取供体前在ICU停留时间9~32天(中位时间12天)。在当地医院实施气管切开持续呼吸机维持人工呼吸、抗感染、能量支持、脱水降颅内压,维持水、电解质、酸碱平衡等各种抢救措施。患者持续深昏迷,双侧瞳孔散大,身体各种反射消失。依据“脑死亡判定标准(成人)”和“脑死亡判定技术规范”确诊为脑死亡^[2]。完全按照心脏死亡捐献流程实施器官捐献,即在患者生前或家属提出终止治疗并同意捐献的情况下,先撤除心肺支持治疗,等待心脏停跳,在心脏停跳后观察2~5分钟,根据心脏死亡判定标准宣告患者心脏死亡,之后进行器官获取。器官获取时患者器官功能:丙氨酸转氨酶(ALT)30~80 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)32~76 U/L,总胆红素(TBil)13.7~28.0 μmol/L,白蛋白(ALB)31~36 g/L;血尿素氮(BUN)6.10~10.11 mmol/L,肌酐99~143 μmol/L。供体摘取前12小时患者体温36.5~37.3℃,呼吸机维持下(吸氧浓度0.40)血氧饱和度>0.95,多巴胺5 μg/(kg·min),血压110~120/70~90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率85~115次/分,尿量70~150 ml/h(表1)。

1.3 手术方法

22例捐献者中21例在ICU撤除心肺支持治疗,心跳停止后被送至手术室开始进行供体切取手术。1例捐献者确认脑死亡,在停止心肺支持治疗前行股动、静脉穿刺置管建立体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO),停止心肺支持治疗,心跳停止后,供体携带ECMO进入手术室。供肝摘取均采用腹部多器官联合切取技术,18例患者腹主动脉插管灌注肾脏保存液3000 ml+UW液500 ml,灌注高度100 cm,肠

系膜上静脉插管,灌注肾脏保存液 2000 ml + UW 液 500 ml,最后经门静脉灌注 2000 ml 的 UW 液,4 例在本院获取的供体使用 HTK 液进行器官灌注冲洗及保存。灌注高度均为 100 cm,灌注液温度为 0~4 ℃。热缺血时间 13~28 分钟,平均 18 分钟;冷缺血时间为 5~12 小时,平均 7.5 小时。供体质量 795~1500 g,平均 1210 g (见表 1)。供者病原学检查阴性,供肝大体外观未见异常,供肝零点肝活检病理提示:仅有少许肝细胞轻度变性、肿胀,胞质淡染、颗粒变;胆管上皮无或轻度自溶。

表 1 22 例 DCD 供者资料

项目	数值
年龄〔岁,中位数(范围)〕	43 (2~53)
性别〔例(男/女)〕	21/1
BMI〔kg/m ² ,中位数(范围)〕	23.14 (22.12~25.35)
本院获取/外院获取(例)	4/18
死亡原因 脑血管意外(例)	9
外伤(例)	13
AST〔U/L,中位数(范围)〕	42 (32~76)
使用 HTK/UW 保存液(例)	4/18
热缺血时间〔min,中位数(范围)〕	18 (13~28)

1.4 受者情况

所有受者与供者 ABO 血型相符。22 例受者年龄 2~70 岁,13 例患者诊断为原发性肝癌(见表 2),均采用经典原位非转流肝移植术,术中常规放置胆道 T 型管,术后 2 周行胆道造影后夹闭引流管,术后 3 个月拔除 T 管。

以上患者肝移植术后基本免疫抑制方案为三联方案:激素+他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(骁悉),术后监测肝功能相关指标和免疫抑制药物浓度。FK506 血药浓度术后早期控制在 8~12 μg/L。

2 手术效果

22 例患者手术顺利完成。围手术期死亡 2 例,1 例术后 3 天在 ICU 出现上消化道大出血,导致多器官功能衰竭,术后 7 天死亡;1 例患者术后出现原发性移植肝脏失功,术后 4 天死亡。20 例患者随访 2~40 个月;1 例患者术后 16 个月因肿瘤复发而死亡;1 例患者术后肝功能恢复延迟并出现肾功能衰竭,血液透析后肾脏功能恢复正常,预后良

好。其他患者术后肝功能恢复顺利,预后良好。

对移植受者术后 3 天内肝功能转氨酶峰值监测(见表 2),同时观察患者术后血液胆红素水平变化趋势,22 例患者术后早期 TBil 水平均有小幅度下降,随后出现上升,术后 1 周左右,随胆汁量的逐渐增加,受者血 TBil 水平开始逐渐下降。与本中心常规获取的供体相比,接受 DCD 供体受者术后胆汁分泌量及肝脏功能的恢复相对较缓慢,同时血液胆红素上升时间延长,凝血功能恢复慢。随访 40 个月,20 例长期存活的患者未出现明显胆道相关并发症。1 例患者术后出现原发性肝脏无功能,该例供者年龄 19 岁,因垂体瘤,脑疝死亡捐献器官,供肝中度脂肪肝,1500 g,冷缺血时间 5 小时,术后新肝无胆汁分泌,凝血功能未恢复,肝脏功能持续恶化,术后 4 天受者死亡。

表 2 22 例 DCD 受者资料

项目	数值
年龄〔岁,中位数(范围)〕	54 (2~70)
性别〔例(男/女)〕	19/3
BMI〔kg/m ² ,中位数(范围)〕	25 (13~35)
MELD 评分〔分,中位数(范围)〕	15 (11~28)
病种 原发性肝癌(例)	13
慢性重型肝炎(例)	1
乙肝后肝硬化(例)	2
原发性胆汁性肝硬化(例)	1
先天性胆道闭锁(例)	1
酒精性肝硬化(例)	1
丙肝后肝硬化(例)	2
移植肝脏失功(例)	1
冷缺血时间〔中位数(范围)〕	7 h 30 min (5~12 h)
手术时间〔中位数(范围)〕	6 h 40 min (4 h 45 min~10 h 10 min)
AST 峰值〔U/L,中位数(范围)〕	1479 (756~8160)
ALT 峰值〔U/L,中位数(范围)〕	1270 (432~5590)
ICU 治疗时间〔d,中位数(范围)〕	5 (2~9)
住院时间〔d,中位数(范围)〕	22 (17~31)

3 讨论

本院实施的 22 例 DCD 供肝移植手术,供体均为有计划地撤除心肺支持治疗后等待心脏停跳的濒死患者,属于中国Ⅲ类。热缺血时间 13~28 分钟,平均 18 分钟。热缺血时间是指终止治疗至低温灌

注开始前的一段时间,肝脏耐受热缺血时间建议在 30 分钟内,但还要结合供者年龄、原发病、住 ICU 时间、血管活性药物使用情况以及是否有脂肪肝等综合考虑。如果捐献者在撤除心肺支持治疗后 60 分钟内心跳未停止,应终止器官捐献^[3]。为缩短热缺血时间,22 例供体中有 1 例采用了股动、静脉穿刺置管建立 ECMO,心跳停搏后利用 ECMO 给供体主要器官提供氧供,该例供体热缺血时间为 22 分钟,但是术后受者肝脏功能恢复较顺利,现随访 16 个月,未出现胆道相关并发症。

本组 22 例 DCD 供体均属于 M-Ⅲ类供体,属于“可控制”类型。20 例长期存活的患者中,移植肝脏功能恢复顺利,术后 3 天内肝脏酶学指标 AST 峰值在 756~6450 U/L,ALT 峰值在 432~4531 U/L,DCD 供体质量比常规获取的同体积供体质量重(200 ± 60) g,可能与供体细胞和间质存在水肿有关,因此术前维护供体内环境稳定至关重要,同时根据供体获取前血生化指标,注意血钠水平变化,为供体评估提供依据。热缺血时间的长短对 DCD 供体肝脏功能的影响非常重要^[4]。本组病例中有 1 例受者术后出现原发性移植肝脏失功,供者年龄 19 岁,有长期全静脉营养支持史,术前检查肝脏功能基本正常,获取器官热缺血时间 13 分钟,术中判断供体边缘锐利,灌注良好,质地软,有中度脂肪肝,质量 1500 g;术后病理证实供体脂肪变性 40%,为大泡性脂肪变,中等带状脂肪变性,冷缺血时间 5 小时。受者 40 岁,为肝癌患者,术前无肝移植手术禁忌证,MELD 评分 11 分;手术时间 8 小时,术中出血 800 ml,输红细胞 400 ml、血浆 800 ml;术后持续昏迷状态,无胆汁分泌,凝血酶原时间(PT)>100 s,术后第 1 天 AST 8160 U/L,ALT 5590 U/L,肝脏功能持续恶化,出现无尿、血肌酐升高,术后 4 天死亡。该病例供体中度脂肪肝,同时供者有长期 ICU 治疗病史,冷缺血时间过长,术后出现原发性移植肝脏失功。因此,如何缩短冷、热缺血时间,是移植医生乃至移植团队面临的

问题。在供体切除及 ICU、手术室的步骤衔接需要紧密。撤除心肺支持后,心脏死亡的判定标准即呼吸和循环停止,反应消失。由于 DCD 对于时间的限制,需要运用监测或检验来快速准确地判定循环停止,可以应用有创动脉血压监测和多普勒超声确认。判定死亡时由于在循环停止的几分钟内心电活动仍可能存在,不应该以心电监测为准。为确定循环停止的不可逆性或永久性,应该观察一段时间再宣布死亡,观察期至少为 2 分钟,不能超过 5 分钟。在撤除心肺支持前,如果采用 ECMO 为供体主要器官提供氧合,可以有效地减少热缺血对供体的影响,使供体切取过程更加从容,保证供体器官的质量^[5]。本中心开展的 DCD 供肝,在初期受者选择时掌握 2 类患者:①肝癌晚期,术前一般情况相对较好,术后可以等待新肝功能缓慢恢复;②急性肝脏功能衰竭、慢性重型肝炎患者,属于急诊肝脏移植手术,该类患者术前应充分评估手术风险,应用 DCD 供体应慎重。

影响 DCD 供体质量的因素众多,包括供者年龄、原发病、BMI、医院治疗时间、治疗中的用药情况、以及热缺血及冷缺血时间等因素。DCD 供体的使用,扩大了供体来源,但对移植医生判定供体质量及选择受体提出了更高的要求。

参考文献

- [1] 黄洁夫.推动我国器官移植事业健康发展的关键性举措——心死亡器官捐献试点工作原则性思考.中华器官移植杂志,2011,32(1):1-4.
- [2] 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).中国脑血管病杂志,2009,6(4):220-224.
- [3] Eisson HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune responses. 5th ed. New York: Harper and Row,1974:3-6.
- [4] Koostra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc,1995,27(5):2893-2894.
- [5] Hoogland ER, Snoeijis MG, van Heurn LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome. Curr Opin Organ Transplant,2010,15(2):177-182.

(收稿日期:2013-01-25)

岳扬,臧运金,吴凤东,任秀昀,关兆杰,李威,陈新国,沈中阳.心脏死亡器官捐献供体肝脏移植 22 例临床应用效果分析