

心脏死亡供体肝移植 12 例初步经验

孙强 余元龙 胡泽民 陈宏 郭志刚

【摘要】 目的 总结心脏死亡供体(DCD)肝移植的具体流程和临床经验。方法 回顾性分析 2008 年 10 月至 2012 年 12 月中山市人民医院 12 例 DCD 临床资料、供体维护、器官获取、受体围手术期及预后等。结果 12 例供体均为脑、心双死亡供体,按标准成功完成了肝脏捐献及获取流程。其中 3 例使用体外膜肺氧合技术(ECMO)维持至器官获取。供肝热缺血时间 0~30 (16.5 ± 7.0) min。12 例受体均顺利植入供肝,无围手术期死亡。术后胆道并发症 2 例,肿瘤复发 1 例,死亡 2 例。结论 DCD 供体肝移植能获得较满意的效果。通过快速获取器官、合理利用 ECMO,能提高器官捐献成功率、减少供肝热缺血时间及冷缺血时间。

【关键词】 心脏死亡供体;肝移植;体外膜肺氧合

Liver transplantation from donation after cardiac death Sun Qiang, Yu Yuanlong, Hu Zemin, Chen Hong, Guo Zhigang. Department of Hepatobiliary Surgery, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528403, China

Corresponding author: Yu Yuanlong, Email: yyl@zsph.com

【Abstract】 Objective To summarize the organ procurement process and clinical experiences in liver transplantation from donation after cardiac death. Methods The clinical data of 12 recipients undergoing liver transplantation from donation after cardiac death and pretreatment, procurement of 12 donors from Oct 2008 to Dec 2012 in Zhongshan City People's Hospital were retrospectively analyzed. Results The twelve donors were in the status of brain death awaiting cardiac death and had donated livers successfully. Of them, 3 donors were treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The warm ischemia time of donation was 0-30 (16.5 ± 7.0) min. Liver transplantation was successfully performed on all recipients. There was no mortality during operation. 2 recipients suffered from biliary complication, 1 from tumor recurrence, and 2 recipients were dead during follow-up. Conclusions DCD might obtain satisfactory transplant outcomes and acceptable postoperative complications. Rapid procurement and ECMO can improve utilization rate and decrease warm and cold ischemia time of the liver.

【Key words】 Donation after cardiac death; Liver transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation

肝移植是治疗终末期肝病的有效方法。但由于供体短缺,能得到这种有效治疗方法的患者只是其中非常少的一部分。大力推进心脏死亡供体(donation after cardiac death, DCD)器官捐献有望缓解供体短缺问题。本研究回顾性分析了 2008 年 10 月至 2012 年 12 月中山市人民医院 DCD 肝移植的临床治疗,总结相关流程和经验,以便今后更

好地开展工作的。

资料与方法

一、供体资料

本组成功捐献肝脏 12 例。其中男 7 例,女 5 例。年龄 17~52 岁,平均 (30.1 ± 13.2) 岁。重型颅脑外伤 7 例,脑肿瘤术后脑疝形成 1 例,脑血管意外 4 例。血型: A 型 6 例, B 型 3 例, O 型 3 例。ICU 治疗时间 2~15 d, 平均 (7.2 ± 4.0) d。

捐献标准:脑死亡判断标准采用卫生部脑死亡

判定标准起草小组制定的《脑死亡判定标准(成人)》(征求意见稿)^[1] (2009 年 5 月以前) 和《脑死亡判定标准 (成人)》(修订稿)^[2] (2009 年 5 月及以后)。由神经科专家判定脑死亡, 家属决定放弃治疗、签署放弃治疗知情同意书并同意进行器官捐献, 红十字会与家属正式签署捐献志愿书。

二、供体维护及器官获取

评估及维护供体内环境, 积极纠正水电解质紊乱及低蛋白血症, 撤除脱水药, 调整升压药用量, 必要时加用利尿剂。肝功能异常时予以护肝治疗。利用超声多普勒监测肝动脉、门静脉血流。

在供体维持治疗过程中, 如升压药使用剂量较大 (去甲肾上腺素 $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 血压仍无法维持的供体, 或出现意料之外的呼吸心跳骤停时, 在获得家属同意后采用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术^[3]。ECMO 系统采用生理盐水 1 000 ml 进行 ECMO 预充排气。直视下切开右侧股动脉、股静脉, 同时全身肝素化 (1 mg/kg); 经股动、静脉分别插入 15 Fr (10 cm) 和 19 Fr (45 cm) Medtronic 肝素涂层插管, 行股静脉 - 股动脉 (V-A) ECMO。维持活化凝血时间 (ACT) 值在 160~200 s, 流量 2~3 L/min, 体温维持在 35~36 ℃。逐渐减少升压药用量。流量随生命体征和血气分析结果调整。腹主动脉插管冷灌注时停止 ECMO 运转。记录供体热缺血时间, 其定义为撤除呼吸循环支持后平均动脉压 $< 50 \text{ mmHg}$ (1 mmHg=0.133 kPa) 到腹主动脉开始灌注的时间。使用 ECMO 维持治疗供体的热缺血时间定义为平均动脉压 $< 50 \text{ mmHg}$ 到 ECMO 开始运转的时间。

取器官前抽取静脉血行肝肾功能、电解质、凝血功能等检测。全身肝素化 (3 mg/kg) 后撤除呼吸机和升压药, 等待心脏停止跳动, 待心脏停止跳动 5 min 后留取心电图宣布死亡。如供体在撤除心肺支持治疗后 60 min 内心跳仍未停止者, 终止器官捐献。

采用腹部多器官联合快速切取技术获取供体^[4]。器官切取后 0~4 ℃ 保存。

三、受体资料

共进行肝移植 12 例。其中男 10 例, 女 2 例; 年龄 39~56 岁, 平均 (48.3 ± 6.9) 岁。诊断: 原

发性肝癌 4 例, 乙肝肝硬化失代偿期 6 例, 酒精性肝硬化 1 例, 乙肝合并丙肝肝硬化 1 例。血型: A 型 5 例, B 型 3 例, O 型 4 例。MELD 评分 7~45 分, 平均 (12.4 ± 3.4) 分。

所有受体均行经典原位肝移植术。胆道重建均采用胆管端端吻合, 未放置 T 管。患者肝移植术后基础免疫抑制方案为三联方案: 激素 + 他克莫司 (FK506) + 注射用巴利昔单抗 (舒莱), 术后监测肝功能相关指标和免疫抑制药物浓度。所有患者定期随访。

四、统计学处理

采用 SPSS13.0 软件行数据分析, 各统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

结 果

所有供体均为中国三类 (C-) , 即中国过渡时期脑心双死亡标准器官捐献 (donation after brain death awaiting cardiac death, DBCD)。器官获取前供体相关指标见表 1。本组供体中 3 例采用 ECMO 维持治疗。ECMO 使用时间分别为 3.5、19.5、20.3 h。

表 1 12 例心脏死亡供者的一般资料

指标	数值范围	$\bar{x} \pm s$
体重指数 (BMI , kg/m^2)	18.55~23.47	21.35 ± 1.35
尿量 (ml)	0~200	85 ± 62
WBC ($\times 10^9/\text{ml}$)	2.5~24.3	9.5 ± 5.2
Hb (g/L)	48~123	91.3 ± 28.4
AST (U/L)	11~620	155.1 ± 128.6
ALT (U/L)	14~494	166.0 ± 110.5
Tbil ($\mu\text{mol/L}$)	5.7~48.7	22.0 ± 15.6
ALB (g/L)	15.6~41.8	32.9 ± 8.1
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	58.2~194	115.6 ± 49.3
热缺血时间 (min)	0~30	16.5 ± 7.0
冷缺血时间 (h)	4~10	6.8 ± 1.9
供肝质量 (g)	925~1428	1146 ± 165.3

12 例受体均顺利完成手术。手术时间、出血量、无肝期分别为 (290.8 ± 61.5) min、(1 883.3 ± 1 433.3) ml、(41.2 ± 6.1) min。术后第 1 个月内肝功能情况见表 2。术后 2 周左右肝功能基本恢复正常。

本地患者返院随访, 外地患者通过电话随访。随访时间 3~53 个月, 无肝动脉血栓形成及原发性移植肝无功能。2 例患者发生胆道并发症, 其中 1 例于术后 2 月发生胆管非吻合口狭窄, 经 ERCP

表2 12例受体成功肝移植术后肝功能检查

术后时间(d)	AST(U/L)	ALT(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
1	654.8 \pm 471.4	269.5 \pm 142.5	87.3 \pm 56.7	135.6 \pm 128.0
2	383.7 \pm 479.5	235.2 \pm 197.0	112.1 \pm 48.8	106.8 \pm 109.7
3	172.4 \pm 126.8	163.7 \pm 117.9	319.2 \pm 350.3	100.9 \pm 109.7
5	61.1 \pm 22.7	112.1 \pm 64.0	535.7 \pm 433.0	60.7 \pm 78.3
7	46.8 \pm 23.9	71.7 \pm 35.9	607.2 \pm 563.3	39.4 \pm 40.4
14	36.8 \pm 10.1	72.2 \pm 38.2	451.3 \pm 255.2	31.7 \pm 27.6
30	37.8 \pm 16.4	52.7 \pm 51.9	185.6 \pm 151.1	22.5 \pm 11.0

治疗后肝功能恢复正常;1例于术后2月发现胆管吻合口狭窄并胆漏,胆脂瘤形成,经B超引导下穿刺引流后感染仍无法控制,并出现腹腔出血,经血管造影提示肝右动脉出血,遂栓塞肝右动脉,最终患者因移植肝衰竭于术后7月余死亡。1例患者于术后12月发现肝内复发,术后19月因肿瘤复发死亡。

讨 论

在20世纪60年代肝移植开展初期,供肝基本来源于DCD供体。由于DCD供体经历长时间的低血压、缺氧等热缺血损伤,术后原发性移植物无功能、胆道并发症、移植物丢失等发生率较高。随着脑死亡立法,DCD供体迅速被脑死亡供体(donation after brain death, DBD)供体取代。直到20世纪90年代,由于等待肝移植的患者迅速增加,为了缓解日益严重的供体短缺矛盾,人们又重新开始重视DCD供体肝移植。随着对可控型DCD供体(Maastricht-、类)认识的不断深入,可控型DCD供体肝移植的效果也日趋改善,一些移植中心取得了与DBD供体肝移植接近甚至相当的疗效^[5-8]。

相当长的一段时期内,我国器官移植的供体主要来源于死刑犯的捐献,使得我国器官移植事业长期无法得到国际社会的认可。为了使我国器官移植事业健康、可持续发展,大力开展公民死亡后器官捐献将是最主要的解决方案。由于国内脑死亡尚未被民众、社会乃至相当一部分医务人员所接受,更未被法律认可(香港、台湾除外),存在一定的法律风险,因此,只能在无心跳死亡前提下实施捐献。这也正是中国公民死亡器官捐献的一个特点。然而民众深受传统观念的影响,死亡后器官捐献者仍较少,仍然面临着诸多障碍。

因此,作为医务工作者,我们要努力提高器官捐献成功率、减少热缺血时间、冷保存时间、改善受体预后,使更多的患者受益。

要缩短DCD供体器官的热缺血时间,就必须尽快行低温灌洗,并将供肝切下后保存在低温环境中。因此要求供体手术步骤简捷、安全可靠,并且要求操作者技术娴熟、动作迅速、准确,才能确保取肝手术的成功,最大限度地减少供肝热缺血时间。同时负责宣布死亡的主管医生与手术团队的密切协调以及手术团队的熟练配合也至关重要。本组所有供体均一次插管成功,从宣布供体死亡到腹主动脉插管开始灌注的时间均在4 min以内。

ECMO是用于心脏直视手术时暂时替代心肺功能的一种技术。体外膜肺氧合可以对呼吸功能衰竭或心功能衰竭的危重患者进行有效的呼吸或循环支持,暂时替代心肺的部分功能或减轻心肺的负荷,保证重要脏器的灌注,使其获得一定时间来完成功能上的改善和病理上的修复,帮助患者渡过危险期,改善预后^[9]。在国外,ECMO在肝移植领域主要应用于不可控DCD供体。Jiménez-Galanes等^[10]的一项前瞻性、配对研究的结果提示,在20例不可控DCD供体中应用常温ECMO技术维持器官灌注,肝移植受体及移植物1年存活率与40例DBD供体效果相当,分别为85.5% vs 87.5%, $P=0.768$ 和80% vs 87.5%, $P=0.774$ 。缺血性胆道病变发生率为5%,原发性移植肝无功能发生率为10%。Fondevila等^[11]应用ECMO于400例潜在类DCD供体,34例DCD肝脏成功移植到受体中,受体和移植物的1年存活率分别为82%和70%。胆道并发症的发生率为12%,其中缺血性胆道病变的发生率为8%。有意思的是,将ECMO应用于可控DCD供体肾移植时,移植物功

能延迟恢复的发生率比未应用 ECMO 的可控 DCD 供体肾移植及 DBD 供体肾移植发生率低^[12]。这可能与心脏停跳后使用 ECMO 能使静脉血的 pH 值及 SO₂ 迅速恢复至接近正常水平,胆汁流量能恢复至正常的 60% 以上,明显改善肝脏组织学损伤及移植后的肝功能有关^[13-14]。因此,成功进行 ECMO 后,心脏停跳时的热缺血过程可视为缺血预处理。

霍枫等^[15]在国内首次报道了将 ECMO 用于 DBCD 供肝的维持治疗。受者术后肝功能恢复满意,无一例发生原发性移植肝无功能、肝动脉血栓和缺血性胆管狭窄,此结果明显优于国外 DCD 数据。本研究中,有 3 例供体在等待受体术前准备过程中出现血压无法维持或呼吸心跳骤停,为减少供肝热缺血损伤,缩短冷缺血时间,我们使用 ECMO 维持。虽然 3 例供体都经历了不同程度的低血压过程,但经 ECMO 治疗后供肝质量良好。受体术后肝功能恢复顺利,未出现原发性移植肝无功能、肝动脉栓塞及胆道并发症。

我国心脏死亡供体器官捐献仍处于探索阶段。本研究通过快速获取器官、合理利用 ECMO 提高器官捐献成功率、减少热缺血时间及冷保存时间,获得了较满意的效果。

参 考 文 献

- 1 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(征求意见稿)[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(2): 142-144.
- 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)[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6(4): 220-224.
- 3 姜海明, 谢钢, 李斌飞, 等. 体外膜肺氧合在体外循环心脏手术后低心排中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(6): 1085-1087.
- 4 马毅, 朱晓峰, 何晓顺, 等. 快速供肝切取与修整的外科技巧

- [J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(2): 128-130
- 5 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.
- 6 Manzarbeitia CY, Ortiz JA, Jeon H, et al. Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2004, 78(2): 211-215.
- 7 Detry O, Seydel B, Delbouille MH, et al. Liver transplant donation after cardiac death: experience at the University of Liege[J]. Transplant Proc, 2009, 41(2): 582-584.
- 8 Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors[J]. J Hepat, 2012, 56(2): 474-485.
- 9 Alsoufibi, Al- radio O, Nazer RI, et al. Survival outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients with refractory cardiac arrest[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(4): 952-959.
- 10 Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Eliola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled non heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation[J]. Liver Transpl, 2009, 15(9): 1110-1118.
- 11 Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation[J]. Am J Transplantation, 2012, 12(1): 162-170.
- 12 Barrou B, Billault C, Robin AN. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013, 18(2): 148-153.
- 13 Rojas A, Chen L, Bartlett RH, et al. Assessment of liver function during extracorporeal membrane oxygenation in the non-heart beating donor swine[J]. Transplant Proc, 2004, 36(5): 1268-1270.
- 14 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(7): 1849-1855.
- 15 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 体外膜肺氧合用于心死亡供肝的初步经验[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(5): 354-356.

(收稿日期: 2013-05-30)

(本文编辑: 姚亚楠)

孙强, 余元龙, 胡泽民, 等. 心脏死亡供体肝移植 12 例初步经验 [J/CD]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2014, 8(4): 290-293.