

脑死亡供肝与无心跳供肝对肝移植患者近期预后的影响

巫林伟,何晓顺,郇强,鞠卫强,马毅,王东平,朱晓峰,黄洁夫(中山大学附属第一医院器官移植科,广东 广州 510080)

摘要:目的 比较脑死亡供体与无心跳供体来源供肝对肝移植患者术后短期预后的影响,初步探讨脑死亡供体来源供肝应用于临床的安全性。方法 2006年1月至2007年12月中山大学附属第一医院器官移植科共实施成人首次全肝移植130例,其中9例接受脑死亡供体供肝(脑死亡供体组),121例接受无心跳供体供肝(无心跳供体组),回顾性分析了以上130例患者的术中、术后情况,比较两组患者术中出血量、手术时间、无肝期时间、术后SICU治疗时间、各种并发症的发生率及术后近期生存情况(围手术期、术后6月及术后12月生存率)的差异。结果 两组间手术时间、无肝期时间和术中出血量无明显差异,术后1月、6月、12月生存率无明显差异($P>0.05$),术后各种并发症的发生率无明显差异。结论 脑死亡供体来源的供肝与无心跳供体来源的供肝相比,移植肝及受者术后早期预后无明显差异。

关键词:肝移植;供肝;脑死亡供体;无心跳供体

中图分类号:R614 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2008)12-2204-03

Comparison of the short-term outcomes of liver transplant recipients receiving liver grafts from brain-death and non-heart-beating donors

WU Lin-wei, HE Xiao-shun, TAI Qiang, JU Wei-qiang, MA Yi, WANG Dong-ping, ZHU Xiao-feng, HUANG Jie-fu
Organ Transplantation Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Abstract: **Objective** To compare the short-term outcomes of liver transplantation recipients receiving liver grafts from brain-death and non-heart-beating donors and evaluate the safety of liver grafts from brain-death donors. **Methods** A total of 130 patients receiving liver transplantation between January, 2006 and December, 2007 were retrospectively analyzed, including 9 patients receiving liver graft from brain-death donors and 121 with grafts from non-heart-beating donors. The operative time, anhepatic time, bleeding volume, postoperative complications and short-term survival were compared between the two groups. **Results** The operative time, anhepatic time, bleeding volume, postoperative complications and short-term survival showed no significant differences between the two groups. **Conclusions** The short-term outcome of recipients receiving liver grafts from brain-death donors is similar to that of recipients receiving grafts from non-heart-beating donors, indicating the safety of clinical use of the liver grafts from brain-death donors.

Key words: liver transplantation; liver graft; non-heart-beating donors; brain death donors

供肝短缺严重限制了肝移植的应用,很多终末期肝病患者在等待供肝过程中死亡。脑死亡供肝的应用可以在一定程度上缓解供肝短缺的问题。脑死亡供肝在西方发达国家已经成熟应用,但在国内应用才刚刚起步,由于对潜在脑死亡供体的维护不够完善,脑死亡供体器官的安全性还有待研究。本文回顾性研究我中心应用脑死亡供体的临床资料,初步分析受者预后,并与接受无心跳供体来源供肝的肝移植受者相比较。

1 对象和方法

收稿日期:2008-08-09

基金项目:美国中华医学基金会基金(06-837),广东省自然科学基金(06104600)

作者简介:巫林伟(1978-),在读博士研究生,主治医师,电话:020-87306082,13824482196,E-mail:lw97002@163.com

通讯作者:何晓顺(1964-),男,教授,博士生导师,电话:020-87306082,E-mail:edtra@163.com

1.1 研究对象

中山大学附属第一医院器官移植科自2006年1月~2007年12月间共实施成人首次全肝移植130例,其中121例接受无心跳供体(non-heart-beating donor, NHBD)来源供肝,9例接受脑死亡(BDD)供肝,接受无心跳供体来源供肝的121例患者中,男性110例,女性11例,年龄 44.6 ± 16.1 岁,术前诊断为肝硬化61例,肝癌51例,其他9例,术前MELD评分为 26.2 ± 5.6 分。接受脑死亡供体来源供肝的9例患者中,男性8例,女性1例,年龄 42.6 ± 10.7 岁,术前诊断为肝硬化5例,肝癌4例,术前MELD评分 24.6 ± 6.7 分。9例脑死亡供体全部为男性,中位年龄32岁(16~43岁)。7例因颅脑外伤,2例因脑血管意外死亡。以上脑死亡供者器官获取由供者本人生前或家属签订器官捐献同意书并经我院和供体所在医院的伦理委员会审核。供肝选用符合以下标准:供体血流动力学稳定(不排除使用循环药物,以平均动脉压 >100

mmHg为标准); 供者病原学检查阴性;供肝大体外观上未见异常;ALT、AST 和 TBIL 轻度到中度异常;病理改变轻微: 肝活检示仅有少许肝细胞轻度变性、肿胀,胞浆淡染、颗粒变;胆管上皮无或轻度自溶。手术方式包括改良背驮式 86 例, 经典原位肝移植 32 例, 经典背驮式肝移植 12 例。以上患者均未应用体外静脉转流技术。两组患者年龄、性别、术前疾病、MELD 评分及手术方式无显著差异。

以上患者肝移植术后基本抑制方案包括二联方案:激素 +FK506 和三联方案:激素 +FK506+ 骁悉, 术后监测肝功能相关指标和免疫抑制药物浓度。其中术后早期 FK506 血药浓度控制在 8~15 ng/ml。对于术前术中存在高危因素(包括年龄 >60 岁、低蛋白血症、重型肝炎、近期有感染、肝肾综合征、伴有 CMV 感染、肝动脉、门静脉吻合不理想、胆肠吻合、手术时间 >10 h、术中输血 >5000 ml)的患者:采用 IL-2 单克隆抗体诱导的方法, 术中和术后第 4 天应用 IL-2 单克隆抗体(赛尼哌 50 mg 或舒莱 20 mg), 术中激素使用半量, 术后第 4 天后开始使用 FK506, 同时根据药物浓度调整药物用量。

比较以上两组患者术中情况(包括供肝缺血时间、手术时间、无肝期时间、术中出血量、术中输血量)、术后恢复情况(包括 SICU 治疗时间、手术后各种并发症)及术后近期内生存情况(包括围手术期生存率、术后 6 月及 12 月生存率)的区别。

1.2 统计方法

正态分布结果以均值±标准差表示,采用 χ^2 检验和 t 检验比较两组间差异, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存期比较采用 Long-rank 法。数据采用 SPSS13.0 处理, $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 手术情况及术后恢复情况比较

两组患者手术情况及术后并发症发生情况如表 1 所示。截至 2008 年 6 月,所有患者随访 5 d~30 月。两组患者术中情况及手术后恢复情况无明显差异。

2.2 患者生存情况比较

脑死亡供体组共有 2 例患者死亡,其中 1 例术后 7 d 死于肾功能衰竭,1 例术后 24 月死于肿瘤复发。无心跳供体组共有 15 例死亡, 其中手术后 1 月内死亡 5 例,死因分别为肾功能衰竭、严重感染(3 例)及颅内出血,1 例术后 2 月因 GVHD 并发严重感染死亡,1 例术后 8 月死于巨细胞病毒感染,4 例因胆道并发症分别于术后 5、6、10、11 月死亡,4 例因肝癌复发于术后 14、20、22、26 月死亡。

脑死亡供体组围手术期生存率为 88.8%(8/9),

术后 6 月生存率为 88.8%(8/9), 术后 12 月生存率为 80%(4/5), 无心跳供体组围手术期生存率为 95.8%(116/121), 术后 6 月生存率为 93.4%(113/121), 术后 12 月生存率为 87.6%(78/89)。两组患者相比较, 围手术期生存率($\chi^2=0.927, P=0.356$)、术后 6 月($\chi^2=0.263, P=0.487$)及 12 月生存率($\chi^2=0.248, P=0.618$)无明显差异。根据 Kaplan-Meier 法作出两组患者术后 1 年生存曲线如图 1 所示, Long-rank 法显示组间比较无显著性差异($\chi^2=1.016, P=0.313$)。

表 1 患者术中、术后情况及并发症情况

	无心跳供体组	脑死亡供体组	χ^2	P
供肝冷缺血时间 h	8.1±2.5	7.4±2.8	2.558	0.092
无肝期时间(min)	39.6±5.2	38.3±6.9	1.733	0.178
手术时间(min)	340±77	329±79	0.878	0.317
术中出血量(ml)	1560±670	1460±910	1.446	0.209
术中输血量(ml)	1060±780	1020±910	1.558	0.192
术后 ICU 时间(h)	34±12	28±16	2.630	0.087
肾功能恢复时间(d)	3.6±2.3	3.0±2.1	1.125	0.273
原发性移植肝无功能	0	0		
移植肝功能恢复延迟	1	4	1.380	0.240
腹腔内出血(例)	0	4	0.307	0.580
感染(例)	2	14	0.881	0.348
肾功能衰竭(例)	1	3	2.093	0.148
Renal failure				
急性排斥反应(次)	2	15	0.711	0.399
胆道并发症(例)	2	14	0.881	0.348
血管并发症(例)	0	3	0.228	0.633
肝炎复发(例)	0	2	0.151	0.698

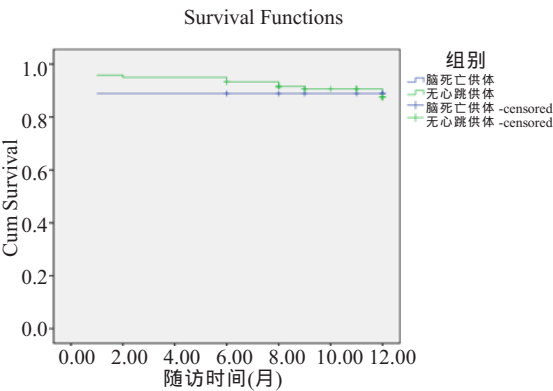


图 1 脑死亡供体组与无心跳供体组肝移植后 1 年生存率比较, Kaplan-Meier 比较 $\chi^2=1.016, P=0.313$ (long-rank 法)

3 讨论

虽然不少单位开展活体肝移植并取得令人满意的效果^[1], 但供肝短缺的形势日益严峻, 大量终末期肝病病人在等待肝移植过程死亡。为拓展供肝来源的渠道, 有关脑死亡供体作为临床器官移植来源的研究将成为我国移植领域研究的热点。

脑死亡是指患者大脑整体功能永久丧失, 意识不可逆丧失的状态^[2]。在西方国家, 移植器官绝大多数

来源于脑死亡供体^[3,4]。在我国,因为脑死亡观念尚未被国人广泛接受,迄今为止,国内脑死亡患者所捐赠的器官成功用于器官移植者数目很少,肝脏移植更是屈指可数,有关脑死亡供肝应用于临床还鲜有报道。目前的器官来源大多数仍取自新鲜的尸体,但是其来源呈逐渐减少态势。另一方面,我国大量的脑死亡患者的器官未得到利用。据统计,每年仅因车祸死亡的人数高达 13 万人,因各种疾病在医院处于脑死亡状态的患者数目更加庞大。因为脑死亡患者往往先被送往当地医院,而我国受总体医疗水平的限制,基层医院的急救水平较低,不能有效地维护潜在的脑死亡供体,而且已有许多研究通过与活体肝移植对比指出,脑死亡状态本身就是影响器官移植效果的重要因素。

脑死亡作为一个严重复杂的病理过程,对机体的各个器官均有严重的损害^[5,6]。脑死亡供肝的肝移植,无论近期还是远期疗效均较活体肝移植效果差,移植后原发性无功能发生率较高,急性排斥反应的发生率也较高^[7]。因此目前的脑死亡供体器官,尤其是肝脏是否适用于器官移植还存在争议。为保障肝移植受者的安全,对脑死亡供体进行选择非常重要。在我中心使用的脑死亡供体中,对脑死亡供肝的选择遵循以下原则:供体血流动力学稳定(包括使用循环药物),平均动脉压 >100 mmHg;供者病毒检查阴性;供肝大体外观上未见异常;ALT、AST 和 TBIL 轻度到中度异常;病理改变轻微;肝活检示仅有少许肝细胞轻度变性、肿胀,胞浆淡染、颗粒变;胆管上皮无或轻度自溶。根据以上原则,我们选择的 9 例脑死亡供肝,移植后近期移植肝及患者取得不错的预后,与同期接受传

统的无心跳供肝的患者相比,患者肝移植术后短期预后并无明显差异。

虽然脑死亡供肝移植后的长期预后还有待观察,但我们有理由相信,随着人们对脑死亡认识的深入,对脑死亡供体维护措施的不断完善以及相关制度的健全,脑死亡供体来源的供肝必将愈来愈多地应用于临床,促进我国的肝移植事业与国际社会接轨,造福于广大的终末期肝病患者。

参考文献:

- [1] Wang XH, Yan LN, Zhang F, et al. Early experiences on living donor liver transplantation in China: multi-center report [J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(12): 1003-9.
- [2] Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2007, 7(6): 1584-93.
- [3] Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. Ann Surg [J]. 2006, 244(4): 555-62.
- [4] Salim A, Martin M, Brown C, et al. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. Am Surg [J]. 2006, 72(5): 377-81.
- [5] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index [J]. Am J Transplant, 2006, 6(4): 783-90.
- [6] Gollig M, Mehrabi A, Blum K, et al. Effects of hemodynamic instability on brain death-induced preservation liver damage [J]. Transplantation, 2003, 75(8): 1154-9.
- [7] Gasser M, Waaga AM, Laskowski IA, et al. The influence of donor brain death on short and long-term outcome of solid organ allografts [J]. Ann Transplant, 2000, 5(4): 61-7.

(上接 2201 页)

氧组大鼠 PASMCM 的 Ik_v 电流;而低压低氧后细胞内灌流 Kv1.2、Kv1.3、Kv1.5、Kv2.1 抗体混合液不能进一步抑制 Ik_v,对 E_m 也没有显著影响,说明细胞内灌流 Kv1.2、Kv1.3、Kv1.5、Kv2.1 抗体混合液不能进一步加强抑制 PASMCM 的 Ik_v 的效应,表明低氧后 Kv1.2、Kv1.3、Kv1.5、Kv2.1 通道电流已被完全抑制,因此,提示 Kv1.2、Kv1.3、Kv1.5、Kv2.1 可能是氧敏感钾通道,并介导了 HPV。

参考文献:

- [1] 崔建修,徐丽姝,赵国栋. CT 测量的气管内径对双腔支气管插管的指导作用 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(10): 1605-6.

- [2] Yuan JX. Oxygen-sensitive K⁺ channel(s): where and what [J]. Am J Physiol, 2001, 281(6): L1345-9.
- [3] Coppock EA, Martens JR, Iamkun MM. Molecular basis of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated K⁺ channels [J]. Am J Physiol, 2001, 281, (1): L1-12.
- [4] Sweeney M, Yuan JX. Hypoxia pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated potassium channels [J]. Respir Res, 2000, 1(1): 40-8.
- [5] Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction [J]. Appl Physiol, 2005, 98(1): 390-404.
- [6] Se I, Earm YE. Is Kv channel inhibition a common path to hypoxic pulmonary vasoconstriction [J]? Cardiovasc Res, 2002, 55(2): 233-5.
- [7] Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, et al. Molecular basis and function of voltage-gated K⁺ channels in pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. Am J Physiol, 1998, 274(18): L621-35.