

## 10 例心脏死亡器官捐献移植总结

魏来\*, 陈知水\*, 郭辉\*, 明长生\*, 曾凡军\*, 张伟杰\*, 宫念樵\*, 刘斌\*, 杜敦峰\*, 昌盛\*

**【摘要】** 目的 通过分析我院实施的心脏死亡器官捐献(DCD)移植病例,探讨国内 DCD 器官和移植方面的问题。方法 对我院 2010 ~ 2011 年期间参与实施的 DCD 器官移植的临床资料进行回顾性总结。结果 本组有 4 例 DCD 者共实施了 7 例肾移植和 3 例肝移植。捐献者 1 属于中国 DCD 器官分类标准(中国标准)二类(Maastricht 类),热缺血时间 40 min,经快速病理检查后放弃了肝脏和左侧肾脏,右侧肾脏进行了移植后患者出现移植肾功能延迟恢复,最终移植肾因破裂出血而被切除。捐献者 2 ~ 4 属于中国标准三类(Maastricht 类),热缺血时间分别为 15、15、10 min,其中捐献者 4 在器官捐献前已经出现血压下降,需要大剂量多巴胺维持血压,供肝进行了快速病理检查,确认可以使用;捐献者 2 和 3 由于是在手术室进行可控性心跳及呼吸终止,热缺血时间均为 15 min,未进行病理学检查;共实施了 3 例肝移植和 6 例肾移植,手术顺利,移植植物功能恢复良好,无并发症发生,无移植患者死亡。结论 通过选择符合中国标准三类的捐献者,实施可控的 DCD 程序,DCD 器官移植可以获得满意的效果。供体器官的快速病理检查有利于器官质量的判断,减少移植手术后并发症的发生。

**【关键词】** 心脏死亡器官捐献; 肝脏移植; 肾脏移植

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A

**Ten Cases of Transplants Using Organ Donation after Cardiac Death :Experience of One Single Center** WEI Lai\*, CHEN Zhi-shui\*, GUO Hui\*, MING Chang-sheng\*, ZENG Fan-jun\*, ZHANG Wei-jie\*, GONG Nian-qiao\*, LIU Bin\*, DU Dun-feng\*, CHANG Sheng\*. \* Department of Transplantation, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding Author: CHEN Zhi-shui, E-mail: zschen@tjh. tju. edu. cn

**【Abstract】 Objective** To approach the questions of donation after cardiac death (DCD) and transplantation through analyzing the DCD cases in this hospital. **Methods** The organs were obtained from 4 DCD from 2010 to 2011 in this hospital, the clinical data of DCD were analyzed retrospectively. **Results** Seven renal transplantations and 3 liver transplantations were performed. Donor warm ischemic time was 10-40 min. The liver and left kidney of the first DCD donator (Maastricht category ) were eliminated through biopsy. One patient exhibited delayed graft function of kidney from the first DCD, the nephrectomy had to be done on day 7 after operation due to renal allograft rupture. Nine patients received 3 livers and 6 kidneys from the other 3 DCD donators (Maastricht category ), whose patients were alive with excellent graft function. **Conclusions** The use of controlled DCD (Maastricht category ) might be an effective way to increase the number of organs available for transplantation because that it might obtain satisfactory transplant outcomes and acceptable postoperative complications. The widespread implementation of controlled DCD in China should be encouraged.

**【Key words】** Donation after cardiac death; Liver transplantation; Kidney transplantation

随着器官移植的发展,器官短缺是全世界移植医生面临的问题。在中国,由于活体器官捐献受严格的法律限制和逐渐减少的尸体器官来源进一步

加重了器官短缺的问题。近 2 年在国内推行的心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)正是基于中国的社会现状和法律规定提出的解决国内器官短缺的方法,也是中国移植器官捐献的发展方向。在其他国家 DCD 近年来也逐渐获得了重视。如美国 2008 年 DCD 器官就比 2003 年增加了 2 倍,仅威斯康星大学的 DCD 就占到了全部器官捐献的 30%<sup>[1]</sup>;法国从 2006 年开始使用 DCD 来源的肾移植,2009 年开始用于肝移植,其比例也逐渐

**【作者单位】** \* 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所(湖北武汉 430030)

**【通讯作者】** 陈知水, E-mail: zschen@tjh. tju. edu. cn

**【作者简介】** 魏来(1972 年-)男,湖北省武汉市人,博士,副教授、副主任医师,主要研究方向为腹部器官移植, E-mail: weilai@tjh. tju. edu. cn.

增加<sup>[2]</sup>;在文化传统与中国相近的韩国,近 10 余年来实施了 440 余例的 DCD<sup>[3]</sup>。现将我院近 2 年参与实施的 DCD 器官移植进行回顾性总结,并探讨中国 DCD 器官和移植的相关问题。

## 1 资料与方法

### 1.1 捐献者情况

我院在 2010 ~ 2011 年期间共有 4 例 DCD 捐献者情况见表 1。供体术前完成病毒学检查和肝、肾功能检测。

### 1.2 器官切取前情况

捐献者 1 为颅内肿瘤术后,器官切取前在 ICU 治疗超过 1 个月,心跳和呼吸已经停止,实施了 40 min 的人工心外按压;捐献者 2、4 为车祸伤所致的颅脑损伤;捐献者 3 为坠落伤所致的脑外伤。均符合卫生部颁布的脑死亡诊断标准<sup>[4]</sup>,实施机械通气和循环支持,保持切取前收缩压大于 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),心率 100 次/min 左右,氧饱和度 95% 以上,其中捐献者 4 捐献前已经出现血压下降,需要大剂量多巴胺维持血压。

### 1.3 器官切取方法

捐献者 1 为减少热缺血时间,注射肝素并停止心外按压后立即在 ICU 床边进行器官切取。捐献者 2 ~ 4 均先停用呼吸机和循环支持,转移至当地医院手术室,监测平均动脉血压低于 30 mm Hg 和(或)心率为零,宣布捐献者死亡。然后大十字切口进腹,经腹主动脉插管,使用 4 HTK 保存液(Histidine-Tryptophan-Ketoglutaratesolution)灌注,整体切取肝脏和肾脏。

### 1.4 器官质量判断

由于捐献者 1 热缺血时间长及捐献者 4 捐献前

出现了转氨酶升高和血压下降,对该 2 例切取的器官进行了快速石蜡切片病理学检查,以确定是否适合移植。

### 1.5 移植手术

捐献者 1 仅使用右肾用于移植;其余 3 例 DCD 供体的肝、肾均被使用,完成了肝移植 3 例,肾移植 6 例。

## 2 结果

捐献者 1 切取的器官存在明显水肿,质地较硬,快速石蜡切片病理检查证实肝细胞肿胀、水变性,部分肝细胞核消失和崩解坏死(图 1A),肝窦内皮坏死脱落(图 1B)。左肾呈现明显急性间质性肾炎和肾盂肾炎表现,大量中性粒细胞浸润,肾小管内可见白细胞颗粒管型(图 1C);右肾仅部分肾小管上皮细胞肿胀、水变性,间质性肾炎改变不明显(图 1D)。因此放弃了本例患者的肝脏和左肾,仅利用右肾实施了 1 例肾移植。术后患者出现移植肾功能延迟恢复,1 周后移植肾因破裂出血而被切除。

捐献者 2 和 3 由于是在手术室进行可控性心跳及呼吸终止,热缺血时间分别为 15、15 min,切取器官肉眼判断质地良好,未进行病理学检查,实施的肝、肾移植均获得成功,术后患者顺利出院,门诊随访移植器官功能正常。

捐献者 4 尽管切取器官时肉眼判断肝、肾质地尚可,仍进行了肝脏的快速病理学检查。发现供肝活检组织见汇管区周围多数肝细胞水变性(图 2A),少数肝细胞内细小轻微脂肪变性(图 2B)。我们认为肝脏的病理改变不至于引起原发移植物无功能,决定实施肝和肾脏移植。术后患者肝、肾功能均恢复良好,顺利出院,门诊随访移植器官功能正常。

表 1 4 例 DCD 供体的基本情况

Table 1 General states of four cases of DCD donors

捐献者 Donator	性别 Gender	年龄(岁) Age(year)	ICU 停留时间(d) Duration in ICU(d)	国际 DCD 分类 Maastricht category	中国 DCD 分类 Chinese category	切取前状态 Status of harvested	热缺血时间(min) Warm ischemic time (min)
1	女 Female	33	30	M-	C-	心外按压 Cardiac death	40
2	男 Male	21	3	M-	C-	程序性停止呼吸循环支持 Withdrawal of life support after brain death	15
3	女 Female	13	1	M-	C-	程序性停止呼吸循环支持 Withdrawal of life support after brain death	15
4	女 Female	55	1	M-	C-	程序性停止呼吸循环支持 Withdrawal of life support after brain death	10

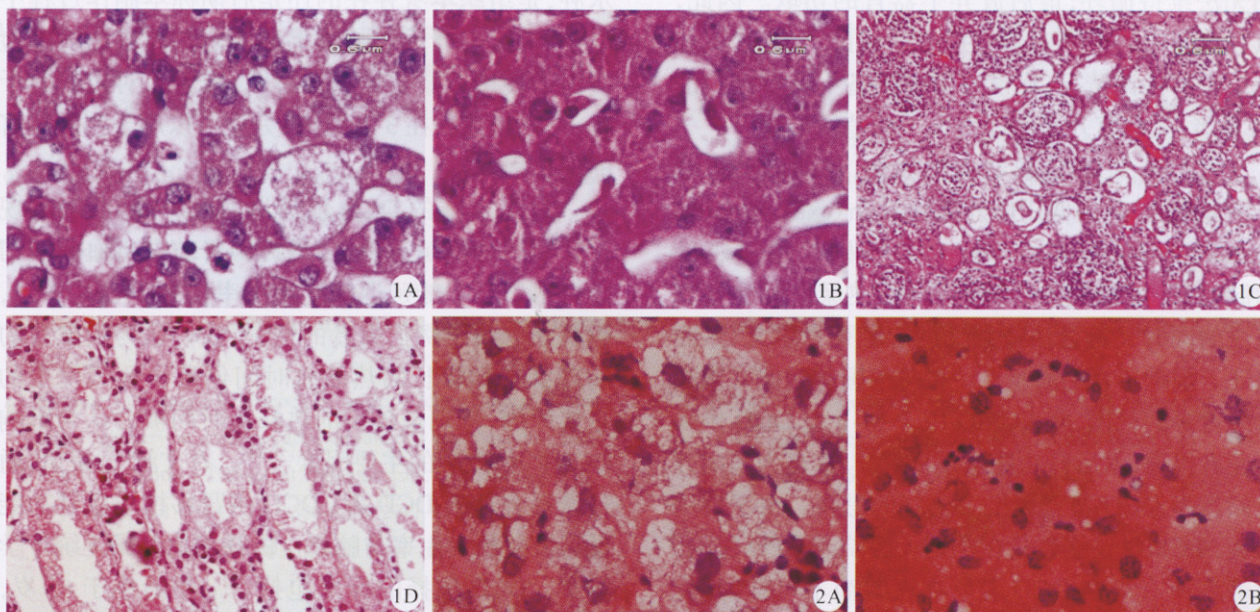


图 1 捐献者 1 的肝和肾组织快速病理检查,石蜡包埋切片,HE 染色。1A:肝脏,肝细胞肿胀、水变性,部分肝细胞因显著肿胀而胞核消失和崩解坏死( $\times 400$ );1B:肝脏,局部肝窦内皮坏死脱落( $\times 400$ );1C:左肾,肾间质内大量中性粒细胞浸润,肾小管内可见白细胞颗粒管型( $\times 100$ );1D:右肾,部分肾小管上皮细胞肿胀、水变性,间质炎性浸润不明显( $\times 200$ )。图 2 捐献者 4 的肝脏快速病理检查,石蜡包埋切片,HE 染色。2A:汇管区周围多数肝细胞水变性( $\times 400$ );2B:少数肝细胞内细小轻微脂肪变性( $\times 400$ )

**Figure 1** The rapid pathologic examination of liver and kidney from the first DCD donor, paraffin-embedded sections, HE staining. 1A: Liver, hydropic degeneration of hepatocyte, some hepatocyte develop to nucleus disappeared, disintegration, and necrosis( $\times 400$ ); 1B: Liver, necrosis of local sinusoidal endothelial( $\times 400$ ); 1C: Left kidney, a large number of neutrophil infiltration in the renal interstitial, there were leukocyte granular casts in the tubular( $\times 100$ ); 1D: Right kidney, there were hydropic degeneration and swelling of tubular epithelia cells, interstitial inflammatory infiltration was not obvious( $\times 200$ ) **Figure 2** The rapid pathologic examination of liver from the fourth DCD donor, paraffin-embedded sections, HE staining. 2A: There were hydropic degeneration of hepatocyte around portal area( $\times 400$ ); 2B: A small number of hepatocyte had slight fatty degeneration( $\times 400$ )

### 3 讨论

为了缓解器官短缺的问题,西方国家在近 10 年也开始逐步采用 DCD 供体,并进行了一系列的临床研究和标准的制定<sup>[5]</sup>。国内,为了器官移植的良性发展,在卫生部的指导下,各省也开始了 DCD 试点工作。相比起目前国内仍广泛采用的尸体器官,DCD 在法律、伦理以及与国际接轨方面的优势显而易见。然而较长的热缺血时间、边缘器官、捐献者家属的不配合等也是制约国内 DCD 的主要问题。因此,如何在法律允许的范围内,找出适合中国国情,同时也能获得国际认可的 DCD 方式是目前较为迫切的问题。

我们认为,通常意义上的 DCD,即国际通用的 Maastricht 标准<sup>[6]</sup>的 M-、M-、M- 和卫生部颁布的“中国心脏死亡器官捐献分类标准”(中国 DCD 分类标准)<sup>[7]</sup>的 C-,由于热缺血时间较长的原因,其器官较难以被利用。按照目前认可的标准,对热缺血时间的耐受,肝脏是 30 min,肾脏和胰腺是

60 min,超过这个时间,器官将不能被用于移植<sup>[5]</sup>。

中国的医疗条件严重不平衡,现在国家认可的器官获取组织(organ procurement organization, OPO)成员大多由省级医院医生兼任,他们短时间内的机动范围是有限的。从突然出现的心脏死亡,再到家属同意捐献,完成相关手续,然后 OPO 医生实施器官切取,这经过的时间往往会大大超过可以接受的热缺血时间,除非捐献者就在 OPO 医生所在医院,并且家属和相关机构的协调运作效率极高。我院实施的这 4 例 DCD 器官都发生在本院以外的其他地市级或外省医院,我们作为本省唯一 OPO 成员,在接到红十字会通知后在第一时间赶到当地医院。除了第 1 例是在心跳停止以后出发的,其他 3 例都是在确诊脑死亡后即到达现场,结果第 1 例由于热缺血时间长,放弃了肝脏和左侧肾,而右侧肾在移植后最终也被切除了。我们在 2011 年同样接受了 1 例希望器官捐献的坠落伤患者,但由于路途遥远,在到达现场时,捐献者心跳和呼吸停止已经超过 1 h,即使使用人工心肺复苏和呼吸机支持

仍无法维持循环,最后放弃了器官的切取。因此,以目前国内的大众对器官捐献的认识、交通状况和跨单位的协调情况,在没有事前准备下突然出现的 DCD 者,其器官几乎已经丧失了移植的可能。

为了减少 DCD 热缺血损伤,目前国外采取了很多措施,其中使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO),特别是通过腹腔动脉插管,可以阻断心肺的血流,在保证腹腔器官灌注的同时又符合法律意义的心脏死亡定义,从而保证了捐献器官的质量<sup>[8]</sup>。在中国有相似文化和传统背景的韩国,将 ECMO 用于 M- 型 DCD 供体已经有报道,术后肾功能恢复良好<sup>[9]</sup>,这也为国内开展同类型 DCD 器官提供了良好的思路。由于费用昂贵,ECMO 仅能装备在个别大医院或 OPO 机构,部署到所有潜在 DCD 者所在医院尚不可能,其使用同样受到交通和跨部门协调的制约。因此,在脑死亡基础上实施的 DCD 是目前国内较可能推广的模式,即 Maastricht 标准的 M-、M- 和中国 DCD 分类标准的 C-。

由于目前中国尚无脑死亡立法,直接使用脑死亡捐献存在一定的法律风险,但是对于脑死亡的潜在捐献者,通过可控制的撤除呼吸循环支持等待心脏死亡后切取器官是被法律认可的,同时也较容易被大众所接受。我院实施的后 3 例 DCD 均属于这一类,不仅移植器官功能顺利恢复,也无并发症发生,并取得了良好的社会效应,其中 2 例被当地媒体重点报道。除了热缺血时间短和可以控制,这类捐献在国内更大的优势是有相对充足的时间完成捐献手续和 OPO 人员的安排调动。

尽管可控制的 DCD 器官可以带来更短的热缺血时间,但是由于捐献者生前的病因、救治方法及时间不同,对于其器官仍存在不同程度的损害,这可以导致术后的移植器官功能延迟恢复。因此除了了解捐献者病史、相关检查和切取器官肉眼判断以外,快速组织病理学检测对于判断是否使用这类边缘供体很有必要<sup>[10,11]</sup>。本院实施的第 1 例 DCD 者在 ICU 治疗长达 1 个月,死亡前出现少尿和肝功能异常,同时热缺血时间超过 40 min,经过快速病理学检查放弃了肝脏和左侧肾脏。第 4 例捐献者由于切取前血压下降,发现转氨酶升高,为避免术后出现原发移植肝无功能,也进行了快速病理检查,结果证实仅有轻微的肝损害,术后患者肝功能恢复良好。对切取的器官进行组织活检,不适合使用快速冰冻切片,因为无法区分细胞的病理学改变,如

水肿,是组织本身存在的还是后期标本制作过程中发生的,这会严重影响结果的判定。而快速病理检查由于使用石蜡包埋切片技术,减少了对组织的干扰,总耗时控制在 3 h 以内,完全可以用于判断器官的损害程度。

本院实施的 DCD 供体肾移植中有 1 例出现了移植肾功能延迟恢复,最终因肾破裂出血而被切除。尽管肾功能延迟恢复发生率仅为 14.3%(1/7),但是结合第 1 例捐献者的情况,我们认为捐献者的病理状态和较长的热缺血时间仍是导致其发生的主要原因,特别是较长的热缺血时间被公认为影响 DCD 移植效果的主要因素<sup>[12-14]</sup>。有文献<sup>[15]</sup>报道,通过选择合适的 DCD 者,DCD 供肾移植术后肾功能延迟恢复的发生率与脑死亡供肾相比差异无统计学意义。DCD 选择的标准包括<sup>[16]</sup>:年龄小于 65 岁,无肾脏病史,无高血压,无糖尿病或感染等,热缺血时间少于 45 min,以及血肌酐水平低于 176  $\mu\text{mol/L}$ 。本例捐献者显然在肾功能方面超出了此标准,因此在国内 DCD 器官方面是否应该制定相应的 DCD 者入选标准,以尽可能降低移植患者术后并发症的发生率,也是在推行 DCD 器官的同时应该考虑的问题。

#### 4 参考文献

- [1] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, *et al.* Donation after cardiac death: a 29-year experience [J]. *Surgery*, 2011, 150(4): 692-702.
- [2] Billault C, Godfroy F, Thibaut F, *et al.* Organ procurement from donors deceased from cardiac death: a single-center efficiency assessment [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(9): 3396-3397.
- [3] Kim JM, Kim SJ, Joh JW, *et al.* Kidney donation after cardiac death in Korea [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1434-1437.
- [4] 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.
- [5] Sladen RN, Shonkwiler RJ. Donation after cardiocirculatory death: back to the future? [J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58(7): 591-594.
- [6] Gok MA, Asher JF, Shenton BK, *et al.* Graft function after kidney transplantation from non-heartbeating donors according to Maastricht category [J]. *J Urol*, 2004, 172(6 Pt 1): 2331-2334.
- [7] 中华人民共和国卫生部医疗服务监管司. 卫生部办公厅关于启动心脏死亡捐献器官移植试点工作的通知(附件 1 - 中国心脏死亡器官捐献分类标准.doc) [EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/s9968/201104/51516.htm>.
- [8] Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, *et al.* Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the

- donor pool [J]. J Trauma ,2005 ,58(6) :1095-1101.
- [9] Lee JH ,Hong SY ,Oh CK , *et al.* Kidney transplantation from a donor following cardiac death supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Korean Med Sci ,2012 ,27(2) :115-119.
- [10] Snoeijs MG ,Boonstra LA ,Buurman WA , *et al.* Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative [J]. Histopathology ,2010 ,56(2) :198-202.
- [11] Lo IJ ,Lefkowitz JH ,Feirt N , *et al.* Utility of liver allograft biopsy obtained at procurement [J]. Liver Transpl ,2008 ,14(5) :639-646.
- [12] Ausania F ,White SA ,Pocock P , *et al.* Kidney damage during organ recovery in donation after circulatory death donors :Data from UK National Transplant Database [J]. Am J Transplant ,2012 Jan 6. doi :10. 1111/j. 1600-6143. 2011. 03882. x.
- [13] Farney AC ,Hines MH ,al-Geizawi S , *et al.* Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants [J]. J Am Coll Surg ,2011 ,212(4) :440-451.
- [14] DeOliveira ML ,Jassem W ,Valente R , *et al.* Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death :results from a matched control study in a single large volume center [J]. Ann Surg ,2011 ,254(5) :716-722.
- [15] Ledinh H ,Weekers L ,Bonvoisin C , *et al.* Results of kidney transplantation from controlled donors after cardio-circulatory death :a single center experience [J]. Transpl Int ,2012 ,25(2) :201-209.
- [16] Bernat JL ,D'alessandro AM ,Port FK , *et al.* Report of a National conference on donation after cardiac death [J]. Am J Transplant ,2006 ,6(2) :281-291.

(2012-03-08 收稿, 2012-03-13 修回)

(本文编辑 蒲素清)

## 医海集萃

## 对结直肠癌患者行结肠镜检查后的保护： 以人群为基础的病例对照研究

结肠镜检查能完成检查同时并能切除腺瘤,是降低结直肠癌发病率的有效措施。为了评估早期结肠镜检查与降低结直肠癌患病风险之间的关系,在德国 Rhine-Neckar 地区开展了一项病例对照研究。受试者为 1 688 例结直肠癌患者和年龄 50 岁的 1 932 名对照人群。详细了解与结直肠癌的危险因素和预防因素有关的生活史,包括结肠镜检查史及结肠镜检查结果,患者自诉病史及病例资料。评估过去 10 年行结肠镜检查与结直肠癌优势比有关的因素,除了常规体检中性别、年龄和受教育水平外,还包括家族史、吸烟史、体重指数、使用非甾体类抗炎药或者激素替代治疗。结果显示,在之前 10 年中做结肠镜检查与低的结直肠癌风险有关(77%)。其调整优势比在全结肠癌、右半结肠癌、左半结肠癌中分别为 0.23(95% CI 为 0.19-0.27)、0.44(95%CI 为 0.35-0.55)及 0.16(95% CI 为 0.12-0.20)。除了年龄在 50 ~ 59 岁的右半结肠癌患者外,在各期癌症和各个年龄阶段中高危因素都有减少。左半结肠癌和右半结肠癌患者随着危险因素的减少,其生存年限都有增加。虽然本研究是观察性的,有遗漏和选择偏差的可能,但结果仍可表明,在人群中开展结肠镜检查可有效减少结直肠癌的危险因素,除了有效减少左半结肠癌的高危险因素外,降低右半结肠癌的患病风险可达 50% [Ann Intern Med ,2011 ,154(1) :22-30]。

(四川大学华西医院胃肠外科中心 MCQ 团队 李山晨 摘译)

(供稿日期 2011-03-14)