卫生健康事业发展 70 年巡礼 器官移植专栏

公民逝世后器官捐献供肝的评估 维护及获取
——郑州大学第一附属医院经验介绍

郭文治

作者单位：450052 河南，郑州大学第一附属医院肝胆胰外科，河南省消化器官移植重点实验室，河南省器官移植医学工程技术中心
作者简介：郭文治(1974－)，男，博士，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：肝胆胰外科与器官移植。E-mail：guowz66@163.com

郭文治，主任医师，教授，博士研究生导师。现任郑州大学第一附属医院科研处副处长、肝移植病区主任、器官移植中心副主任、肝胆胰外科副主任、河南省器官移植中心副主任。担任中华医学会器官移植分会委员，胰腺、小肠移植学组委员，中华医学会外科学分会器官移植学组委员，中国医师协会外科医师分会器官移植围手术期管理专业委员会副主任委员，中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会常委，中国抗癌协会肝癌专业委员会常委，中国医师协会器官移植医师分会委员，中国医师协会外科医师分会肝脏外科医师委员会委员，中国研究型医院学会移植医学专业委员会委员、休克与脓毒症专业委员会委员，河南省医学会器官移植专科分会副主任委员。兼任《中华器官移植杂志》、《中华实验外科杂志》、《器官移植》、《临床外科杂志》、《实用器官移植电子杂志》等多家杂志编委。

［**摘要**］ 随着器官移植技术的迅速发展，肝脏移植已经成为治疗终末期肝脏疾病的有效方法。然而，供肝短缺限制了肝移植的进一步发展。在实际临床应用中，边缘供体及扩大标准的供体使用也逐渐得到广泛开展，用以缓解器官供需之间的矛盾。该文结合郑州大学第一附属医院近年来在公民逝世后器官评估、维护及获取的相关经验进行介绍。为及时、有效、快速进行供肝的评估，进而保证移植受体的生存率及安全性提供相应的参考。

［**关键词**］ 心脏死亡； 器官捐献； 供体评估； 肝移植； 高钠血症
［**中图分类号**］ R 617 ［**文献标识码**］ A ［**文章编号**］ 1674－3806(2019)10－1049－04
doi：10.3969/j.issn.1674－3806.2019.10.02

The experience of quality evaluation, function maintenance and acquisition of organ donor livers after the death of citizens in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

GUO Wen-zhi. Departmen of Hepato-biliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial Key Laboratory of Digestive Organ Transplantation, Henan Organ Transplant Medicine Engineering Technology Center, Henan 450052, *China*

［**Abstract**］ With the rapid development of organ transplantation technology, liver transplantation has become an effective method for the treatment of end-stage liver diseases. However, the shortage of donor livers limits the further development of liver transplantation. In practical clinical applications, marginal donors and expanded standard donors have gradually been widely used to alleviate the contradiction between supply and demand of the organs. This article elaborates on the experience of organ evaluation, maintenance and acquisition after the death of citizens in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University in recent years to provide reference for timely, effective and rapid assessment of the donor livers, and to ensure the survival rate and safety of the transplant recipients.

［**Key words**］ Heart death； Organ donation； Donor assessment； Liver transplantation； Hypernatremia

近年来，随着器官移植技术的迅速发展，肝脏移植已经成为治疗终末期肝脏疾病的有效方法。自2015-01-01 起，中国已全面废除司法途径的来源器官，公民逝世后器官捐献成为我国供体的主要来源[1]。

但是,器官短缺仍然是限制移植发展的瓶颈,等待移植的患者和在长期等待中死亡的患者人数逐年增加。因此,在实际临床应用中,边缘供体及扩大标准的供体使用也逐渐得到广泛开展,用以缓解器官供需之间的矛盾。器官捐献来源的供体病因众多,影响肝移植质量的因素复杂,存在供体评估手段、评估经验不足等问题,以及一些供体存在潜在感染、供肝质量差、隐匿性肿瘤等。一旦将此类供肝移植给受体,将会导致受体感染、肿瘤复发、移植肝功能丧失等严重并发症。反之,因过度担心供肝质量及术后并发症,可能将一些适合使用的供肝废弃,进而导致移植器官的浪费。结合肝移植工作的具体实践,本文将就本中心对供肝质量评估的相关经验作一阐述。

1　获取前潜在供体的初步评估

获取前需要掌握的一般信息及现病史主要包括:年龄、性别、重症监护病房(ICU)住院时间、气管插管时间、体质量指数(body mass index,BMI)、原发病及其诊治过程,既往史(高血压史、糖尿病史等)、个人史(饮酒史、冶游史等)、手术史、外伤史以及是否与动物(特别是狗、猫、啮齿类动物等)的接触史。实验室检查包括:血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能、凝血功能、血脂、血糖、电解质、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)等。生命体征、血管活性药物及其他药物的使用,尿量、传染病筛查及肿瘤标志物等。影像学检查包括:腹部 B 超,腹部及胸部 CT 等[2]。器官捐献的禁忌证见表 1。

表 1　器官捐献的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
相关移植器官的慢性疾病	已经控制的中枢神经系统或皮肤恶性肿瘤
颅外恶性肿瘤	已经治愈的感染性疾病
人免疫缺陷病毒(HIV)感染	乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)血清学阳性
血行播散型肺结核	供者患有内科疾病(高血压合并肾病、糖尿病合并肾病、系统性红斑狼疮)
严重高血压	
严重弥散性血管内凝血(DIC)	年龄超过 65 岁
镰刀细胞贫血或其他血红蛋白病	小肠穿孔合并肠内容物外溢等
最近有静脉注射吸毒史	

2　脂肪肝供体的评估

脂肪肝供体一直是评估的难点。研究[3,4]表明,中度脂肪肝导致原发性移植物失功的发生率为 15%,导致移植物功能延迟的发生率为 35%。因此,大多数移植中心不会将重度脂肪肝用于移植受者。肝脏脂肪变性分为两种:大泡性脂肪变性和小泡性脂肪变性,而小泡性脂肪变性不影响移植疗效。大泡性脂肪变性分为轻度脂肪变性(0% ~30%)、中度脂肪变性(31% ~60%)及重度脂肪变性(>60%)[5,6]。临床实践中,中重度脂肪肝难以界定。本中心的经验是最好在获取前行肝穿病理活检,判断脂肪肝程度,如果条件受限可以:(1)获取前根据彩超结果大致判断;(2)中重度脂肪肝可以根据灌注前后的颜色进行对比,脂肪肝与边缘锐利、颜色红润的正常肝脏相比颜色偏黄、边缘圆钝;(3)如果上述尚不能判定,利用快速病理进行判定。

3　潜在供体器官功能的维护

器官捐献中器官维护的目标为“四个 100 原则”[收缩压 >100 mmHg,尿量 >100 ml/h,动脉血氧分压(PaO_2) >100 mmHg,血红蛋白 >100 g/L]。器官功能的维护主要包括监测体温、心率、血压、尿量、中心静脉压、电解质、血气分析、血尿常规、肝肾功能等。器官功能的维护具体措施有以下几个方面:(1)维护供体的内环境稳定,及时纠正水、电解质及酸碱紊乱等。(2)停用甘露醇等脱水药物,补充血容量,尤其要注意补充白蛋白及血浆,保证中心静脉压在 6 ~12 cmH_2O,尿量 >100 ml/h。(3)调整呼吸机相应的参数,保证 PaO_2 >100 mmHg。(4)尽量减少血管活性药物的使用,尽量减少去甲肾上腺素的使用,必要的话可以增加多巴胺的使用。

4　肝脏供体获取过程中的质量再次评估

器官获取人员在器官获取的过程中,首先要肉眼观察并结合触诊评估肝脏的大小、颜色、质地以及表面的光滑度等。其次,在供体获取过程中注意腹腔内有无可疑的病变,如果发现腹腔中有可疑病变,及时结合病理来判定病变性质。

5　器官获取与保存的方法

经红十字会见证后,并且经医院器官移植临床技术与伦理委员会批准后,撤除供体的呼吸机等生命支持后,待捐献者循环终止,确定捐献者临床心脏停搏后,器官获取小组联合获取。严格无菌操作,进行消毒,铺巾,获取采用经腹主动脉及门静脉联合灌注,本中心和传统联合快速切取方式不同的是:(1)在获取供体的过程中,采用不剪破膈肌的方法进行肝、肾联合获取;(2)术中利用电刀切除胆囊,从胆囊管顺行冲洗胆道。在胆管胰腺段进行结扎,防止肠内容物反流。获取后的肝脏采用传统的静态保存(UW 液)的方法。

6 潜在感染供体的评估

目前供体主要来源于捐献,捐献的供体主要来自于 ICU 的病人。因此,捐献工作的快速推进在拯救大量器官功能衰竭患者生命的同时,也给移植带来了一个重大挑战,即供者来源性感染。目前我国的研究发现[7],引起严重不良事件的病原体主要为多重耐药细菌,其次是真菌,病毒虽少见,但狂犬病毒不容忽视。尤其是捐献的病人,生命体征不平稳,需要短时间内进行相应的感染相关检查并且进行相应的评估进而确定器官是否可以利用。通过详细的病史询问、全面的临床评估和必要的实验室筛查,尽可能对供体来源性感染进行有效的评估,审慎权衡减少感染风险和器官浪费之间的关系。本中心经验:(1)潜在供体的感染快速评估要把详细的病史询问、全面的临床评估及必要的实验室检查有机地结合起来。(2)供体维护期间要首先对具有发生感染高危因素的潜在供者加强感染性疾病的动态监测,这些高危因素包括入院时间≥2 d、有外伤或手术史、气管插管或气管切开行机械通气、深静脉置管、导尿管留置、血液透析或者体外膜氧合(ECMO)支持治疗、心肺复苏术后等。其次供体 ICU 住院时间≥3 d,常规留取血培养,根据血培养送检预警及结果,维护期间选择敏感抗生素等相应的干预措施。(3)供体获取过程中按照上述本中心改进的相关措施进行器官相应的切取。

7 高钠血症供体的处置

脑死亡供体常常并发尿崩症,进而导致高钠血症,高钠血症对肝移植术后移植物功能恢复的影响目前尚不清楚,研究结论之间存在一定分歧。Totsuka 等[8]的研究发现供体高钠血症会影响肝移植术后肝功能的恢复。但本中心与 Mangus 等[9]研究结果相同,发现供体获取前高钠血症对受体肝移植术后早期恢复无显著影响。本中心研究存在分歧可能由于以下几方面原因:(1)本研究中高钠血症组虽相差较大,但是供体高钠血症持续时间较短;(2)本研究只纳入本中心近年病例,研究对象数量较少、术前诊断差别较大等因素可能造成结果的偏倚,后期会加强多中心的合作,扩大样本量。供体高钠血症对肝移植术后肝功能恢复的影响机制目前尚不清楚[10,11]。有研究[12]表明供体高钠血症对肝移植预后的影响是因为在冷灌注及再灌注过程中,细胞内外渗透压的骤然改变导致肝细胞损伤及移植物功能异常。然而也有研究[13]认为供体高钠血症导致了供体肝细胞内水分的过量堆积和细胞的严重水肿,继而加重了移植过程中再灌注引起的器官损伤。针对高钠供体本中心采取以下降低血钠的措施:(1)输注的盐水更换成葡萄糖;(2)每天通过鼻饲温水;(3)如果上述措施不能缓解高钠血症,可通过连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy,CRRT)降低血钠。

8 冷缺血时间长的供体处置

冷缺血时间延长是影响肝移植术后功能恢复的独立危险因素。研究发现[14],冷缺血时间超过 12 h 可影响肝移植术后肝功能的恢复。欧洲肝移植研究发现[15,16],冷缺血时间 12 h 内、12 ~ 15 h 内以及超过 15 h,5 年的生存率分别为 67%、64% 及 57%。因此要尽可能地缩短冷缺血时间。本中心经验:(1)冷缺血时间超过 12 h,肝脏废弃。(2)如果肝脏冷缺血时间超过 8 h,在修整肝脏时再次通过门脉灌注一袋 UW 液体,尽快恢复供肝在受体内的血流。

9 肿瘤供体的处置

由于供受体之间的供需矛盾增加,近年来,边缘供体的使用逐年增加。随着使用供体年龄的增加,供体伴随恶性肿瘤的风险也相应增加。研究表明[17],供体伴有黑色素瘤、淋巴瘤、纤毛绒癌、乳腺癌、肺癌、肾癌,或者伴有肠道部位的肿瘤等具有很高的传播风险,然而也有研究[18]发现对伴有中枢神经系统的肿瘤相对是比较安全的。目前各个移植中心对伴有恶性肿瘤的供体尚无统一的标准。本中心认为:(1)除中枢神经系统肿瘤外,供体伴有其他部位的肿瘤,供体应当废弃。(2)中枢神经系统肿瘤中除胶质瘤(病理Ⅱ级及以下并且尚未做过脑室分流手术)外均废弃。

10 结语

公民逝世后的器官捐献是目前供体的主要来源。由于供体发生脑死亡或者心脏死亡后,机体发生的一系列病理生理变化会导致供体器官功能的相应改变。器官功能的快速评估及供体的维护与移植术后器官功能的恢复关系重大。如何安全、快速地进行供肝的评估是目前移植领域关注的热点。我们结合本中心的一些经验进行相关的阐述,但仍需要更多移植中心的参与,共同提高供体评估的水平,安全并且最大化地使用供体。

参考文献

1 王光策,王锁刚,张 翥,等. 脑死亡器官捐献移植过程中的问题[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(18): 3280 - 3283.

2 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国公民逝世后捐献供器官功能评估和维护专家共识(2016 版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版),2016, 10(4): 145 - 153.

3 Bertacco A, Barbieri S, Guastalla G, et al. Risk Factors for Early Mortality in Liver Transplant Patients[J]. Transplant Proc, 2019,51(1): 179 - 183.

4 Canelo R, Braun F, Sattler B, et al. Is a fatty liver dangerous for transplantation? [J]. Transplant Proc, 1999,31(1 - 2): 414 - 415.

5 Nocito A, El-Badry AM, Clavien PA. When is steatosis too much for transplantation? [J]. J Hepatol, 2006,45(4): 494 - 499.

6 McCormack L, Clavien PA. Understanding the meaning of fat in the liver[J]. Liver Transpl, 2005,11(2): 137 - 139.

7 中华医学会器官移植学分会, 中华预防医学会医院感染控制学分会,复旦大学华山医院抗生素研究所. 中国实体器官移植供者来源感染防控专家共识(2018 版)[J]. 中华器官移植杂志, 2018,39(1):41 - 52.

8 Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia[J]. Liver Transpl Surg, 1999,5(5): 421 - 428.

9 Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Severe hypernatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome[J]. Transplantation, 2010,90(4): 438 - 443.

10 Goldaracena N, Quiñonez E, Méndez P, et al. Extremely marginal liver grafts from deceased donors have outcome similar to ideal grafts [J]. Transplant Proc,2012,44(7):2219 - 2222.

11 Karpeta E, Czerwiński J, Wasiak D, et al. Risk factors in cadaveric donors of livers procured for elective and urgent recipients[J]. Transplant Proc,2012,44(7):2250 - 2252.

12 Kaseje N, McLin V, Toso C, et al. Donor hypernatremia before procurement and early outcomes following pediatric liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2015, 21(8): 1076 - 1081.

13 Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia[J]. Liver Transpl Surg, 1999, 5(5): 421 - 428.

14 Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study[J]. Lancet, 2000,356(9230): 621 - 627.

15 Durand F, Renz JF, Alkofer B, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2008,14(12): 1694 - 1707.

16 Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome[J]. Am J Transplant, 2010, 10(11): 2512 - 2519.

17 Morath C, Schwenger V, Schmidt J, et al. Transmission of malignancy with solid organ transplants[J]. Transplantation, 2005,80(1 Suppl): S164 - S166.

18 陈　栋,张伟杰. 边缘供肝的评估和应用[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(12):893 - 895.

[收稿日期　2019 - 09 - 10][本文编辑　吕文娟　余　军]