

体外膜肺氧合在心脏死亡器官捐献供体肝移植中的应用进展

许彪 王永刚 牟劲松

【摘要】 供肝短缺已经成为制约肝移植发展的重要因素，心脏死亡器官捐献（DCD）供体是扩大供体池的一个重要来源。应用体外膜肺氧合（ECMO）技术可提高DCD供体的质量，增加器官捐献供体池，改善肝移植受体的预后。本文综述了ECMO对DCD供体器官支持的基本原理和操作技术、ECMO用于DCD供体肝移植的研究进展及存在的问题，提示ECMO在我国DCD供体肝移植中具备较大的发展潜力和应用前景。

【关键词】 心脏死亡器官捐献；脑死亡器官捐献；体外膜肺氧合；肝移植；热缺血损伤；血流灌注

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0011-04

肝移植是终末期肝病唯一疗效确切的治疗手段。自2013年以来，每年全球肝移植的数量已达到25 000例次，术后1年的生存率约90%^[1]。目前，供体严重短缺已经成为制约肝移植发展的重要因素。扩大标准供体（extended criteria donor, ECD）是现阶段移植研究的重点，ECD主要来源于心脏死亡器官捐献（DCD）。由于DCD供体的器官存在不同程度的热缺血损伤，其器官弃用率显著高于脑死亡器官捐献（DBD）供体，其用于移植的供体质量也远低于DBD供体^[2-3]。

应用体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）技术可提高DCD供体器官的质量，增加器官捐献供体池，改善肝移植受体的预后。本文对ECMO对DCD供体器官支持的基本原理和操作技术、ECMO用于DCD供体肝移植的研究进展及存在的问题综述如下。

1 ECMO对DCD供体器官支持的基本原理

ECMO是以体外循环系统为基本设备，采用体外循环技术进行操作和管理的一种中、短期心肺辅助治疗技术，可以替代心、肺功能，为全身的组织器官提供血流灌注和氧供。ECMO主要用于严重呼吸和心功能不全患者的过渡支持治疗，近年来也用于难以纠正的心脏停搏患者，以此成为增加器官捐献供体池的一项技术。

相对于传统的器官保护措施，ECMO的优势在于：

（1）在热缺血早期通过血液再循环，恢复组织器官的血流灌注和氧供，纠正酸中毒，减轻脏器的热缺血损伤；（2）部分恢复器官组织（肝、肾）中三磷酸腺苷（ATP）及谷胱甘肽水平，降低器官的炎症因子表达水平，减轻氧化应激损伤^[3]；（3）维持肝脏组织中腺苷和黄嘌呤高水平表达，从而保护DCD供体的肝细胞功能；（4）在器官移植前，能够对供体器官进行更加精确、即时的评估，为器官获取和移植手术提供充分的准备时间；（5）能够抑制缺血-再灌注损伤引起的移植后肝细胞癌的复发与生长^[4]。

2 ECMO对DCD供体器官支持的操作技术

2.1 DCD供体的分类标准

目前国际上对DCD普遍采用的是修订的马斯特里赫特（Maastricht, M）分类标准^[5]（表1）。其中M-I、M-II、M-V类是不可控型，而M-III和M-IV类是被认为是可控型。尽管M-IV发生于脑死亡判定之后，但心脏停搏是非预见性的，器官获取的准备时间不足，热缺血时间长短不一，在美国等一些地区仍列为不可控型^[6]。

由于DCD供体存在心脏停搏，造成捐献器官的严重缺血、缺氧，弃用的比例明显增加，而供肝在获取过程中经历长时间热缺血损伤，术后移植原发无功能（primary nonfunction, PNF）、移植物功能延迟恢复（DGF）、缺血性胆道病变（ischemic cholangiopathy, IC）等并发症发生

表1 马斯特里赫特 DCD 分类标准
Table 1 DCD classification standard of Maastricht

分类	描述	DCD 类型	判定地点
M-I	入院前已宣布死亡, 热缺血时间不确定	不可控	院外
M-II	院外发生心脏停搏, 心肺复苏不成功, 热缺血时间明确	不可控	病房 / 急诊
M-III	有计划撤除生命支持后等待心脏停搏	可控	ICU 和急诊
M-IV	脑死亡判定后非计划性的心脏停搏	可控	ICU 和急诊
M-V	ICU 中非计划性的心脏停搏	不可控	ICU

ICU 为重症监护室

率也显著增高^[7-8]。可控型 DCD 供体热缺血时间较短, 预后较好, 我国的 DCD 供体器官移植报道多局限于 M-III、M-IV 类 DCD 供体。国外研究最多的是 M-II 类 DCD 供体, 并认为其是最具有潜力的 DCD 供体类型, 原因是: (1) 如果供体在心脏停搏时有目击者, 同时进行充分的急救措施, 脏器的热缺血时间可能还会短于 M-III 类 DCD; (2) M-II 类 DCD 供体通常来自于医院以外, 因此在器官捐献时供体相对更加健康; (3) M-II 类 DCD 供体不是因为撤除生命支持治疗而死亡的, 因此其社会伦理学问题相对较少。

2.2 ECMO 对不可控型 DCD 器官支持的操作流程

对于不可控型 DCD 供体, 应用 ECMO 支持可以显著降低肝移植术后 PNF 和 IC 的发生率^[9]。对不可控型 M-I、M-II 和 M-V 类 DCD 供体, 在供体呼吸、心跳停止, 经抢救无效宣布死亡, 征得家属书面同意后, 继续胸外按压及气管插管持续人工呼吸, 同时即可快速经股动、静脉进行 ECMO 置管 (西班牙法律允许捐献同意前即可行股动、静脉置管), 同时经对侧股动脉插入球囊导管并将球囊导管送至胸主动脉, 以阻断大脑和冠状动脉的血液供应。在 ECMO 运行前开始时给予 3 mg/kg 的肝素钠和 40 mg 的质子泵抑制剂, 运行过程中每隔 90 min 给予肝素钠 1.5 mg/kg。各单位根据自定的方案对 ECMO 管路进行预冲, 股动、静脉导管分别与循环管路连接, 启动 ECMO 并将流量设置在 2~3 L/min。通过体外循环加热装置将体温维持到目标温度水平。持续输入 1 mol/L 的碳酸氢钠使 pH 值维持在 7.0~7.4。每小时进行 1 次血气分析、血常规等指标的监测。

ECMO 对不可控型 DCD 器官的支持期间, 器官获取医师对供体进行全面评估, 确认供体器官功能符合捐献要求, 无器官捐献的禁忌证, 供体在 ECMO 维持下转运至手术室, 进行器官获取, 可不对器官进行快速降温^[10]。

2.3 ECMO 对可控型 DCD 器官支持的操作流程

对可控型 M-III 和 M-IV 类 DCD 供体, ECMO 的应用除

了置管时机不同, 基本技术都是相同的。一些团队在撤除生命支持措施之前置管, 也有团队在撤除生命支持措施后置管。通常情况下, 在获得家属同意后, 局麻下进行股动、静脉置管, 从另一侧股动脉置入主动脉球囊管至胸主动脉处, 撤除生命支持措施。待心脏停搏、循环中止 2~5 min 后宣布患者临床死亡, 启动 ECMO 支持。之后根据各个单位自定的方案流程获取器官。我国法律要求对于 ECMO 支持的 DCD 供体, 只有在脑死亡诊断明确后, 方能拔除供体气管插管、停用血管活性药, 等待心脏停搏, 宣布死亡后, 才可继续在 ECMO 支持下进行器官获取^[11]。

3 ECMO 用于 DCD 供体肝移植的研究进展

早期关于 ECMO 用于保护移植器官的报道多集中于肾移植。2003 年 Otero 等^[12]开始尝试对 DCD 供体进行体外循环支持以用于肝移植, 结果显示对 M-II 类 DCD 供体, 在心外按压后用低温或常温的心肺旁路支持可使肝脏存活时间延长 150 min。Wang 等^[13]对 1 例非可控型 DCD 供体进行 4 h 的 ECMO 支持后, 成功获取移植肝脏, 肝移植术后受体肝脏功能恢复完全。

本文以“体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation)、心脏死亡捐献 (donation after cardiac death/donation after circulatory death)、肝移植 (liver transplantation)”为主题词和关键词, 通过检索国际的 Pubmed、Embase、Cochrane 数据库和我国的中国知网、万方数据在线数据库, 排除中国的脑-心双死亡器官捐献及缺少重要指标 (样本量、生存率等) 的文献。筛选出 8 篇 ECMO 在 DCD 供体肝移植中的研究报道 (表 2)^[13-20], 提示 ECMO 应用于 DCD 供体肝移植值得我国肝移植科医师进一步关注。

4 ECMO 用于 DCD 供体肝移植中存在的问题

4.1 ECMO 的置管时机

由于不同国家和地区的法律存在差异, 导致对 DCD 供体进行 ECMO 置管时机不同, 也因此影响最终预后。

在西班牙, 对不可控型 DCD 供体, 在宣布死亡后无需家属同意, 可继续胸外按压及机械通气维持组织灌注, 同时给予全身肝素化及股动、静脉置管行 ECMO 支持, 因此可显著提高 ECMO 运转的成功率, 缩短器官的热缺血时间, 使不可控型 DCD 供体肝移植术后的受体生存率能与 M-III 类 DCD 供体相当^[16]。在美国, 只允许对可控型 DCD 供体在撤除生命支持措施前进行全身肝素化及股、动静脉置管, 在宣布死亡后方可启动 ECMO。在英国, 法律规定心脏停搏 5 min 后才能宣布死亡, 可控型 DCD 供体在生命支持措施撤除前不允许全身肝素化和股动、静脉置管, 在宣布死亡后也不允许进行心脏按压, 无法早期全身肝素化导致 DCD 供体的血管内以及体外循环管路中容易形成血栓, 因此 ECMO 用于 DCD 供体肝移植无法得到满意的效果。

4.2 ECMO 的运行时间

尽管 ECMO 支持可以为 DCD 供体器官提供基本的灌

表 2 ECMO 在 DCD 供体肝移植中的研究报道
Table 2 Research report of ECMO in the liver transplantation from DCD donor

作者	Maastricht 分类	热缺血时间 (min)	冷缺血时间 (min)	ECMO 支持 (n)	ECMO 运行时间 (min)	受体 1 年存活率 (%)	移植肝 1 年存活率 (%)	主要结果
Wang CC, et al ^[13]	M- II	—	210	1	250	—	—	ECMO 支持下维持 DCD 核心体温 5℃, 肝移植术后受体预后良好
Fondevila C, et al ^[14]	M- II	—	—	10	186(120~240)	50	70	1 例肝脏发生 PNF, 其他移植肝的肝功能尚可
Jiménez-Galanes S, et al ^[15]	M- I、II	126(70~163)	432(240~565)	20	174(96~240)	85.5	80	常温 ECMO 支持下, DCD 供体肝移植术后受体的预后情况与 DBD 供体肝移植无明显差异
Fondevila C, et al ^[16]	M- II	30(26~35)	380(325~430)	34	198(183~225)	82	70	供肝使用率 <10%, 但通过改进器官保存技术能进一步改善结果
Butler AJ, et al ^[17]	M- III、IV	19(13~29)	189(148~236)	3	124(94~156)	—	—	在心脏停搏后进行置管和肝素化仍可成功进行常温局部灌注, 成功获取供肝
Carter T, et al ^[18]	—	—	—	15	—	93	93	成功获取 24 例供肝, 15 例成功进行肝移植
Sun XY, et al ^[19]	M- III	7.4(5.6~9.5)	498(408~570)	6	360~600 ^a	100	100	受体术后短时间内肝功能和凝血功能均恢复正常, 随访 1 年肝功能维持正常
霍枫, 等 ^[20]	M- IV	0	260	1	240(300) ^b	—	—	成功获取供体的肝脏和肾脏, 肝移植受体术后预后良好

^a 为 ECMO 于血流动力学不稳定和氧合低下时开始, 心脏停搏器官获取前结束; ^b 为 ECMO 共运转 300 min, 其中心脏停搏后运转 240 min; —为原文未提供数据

注, 但供体死亡后发生的一系列复杂病理生理变化仍会给器官带来严重的影响。另外, ECMO 作为机械性的体外循环装置, 血液中炎症因子释放、肝素等抗凝药物以及其他多种因素均会制约 ECMO 长时间的运行。西班牙的经验是将 ECMO 的运行时间限定在 240 min 内^[16]。也有个案病例报道 ECMO 的运行时间是 250 min, 受体预后良好^[13]。我国霍枫等^[21]报道显示, ECMO 对脑-心双死亡供体运行的最长时间是 380 min, 需要指出的是, 上述 ECMO 的运行是开始于脑死亡, 而非心死亡, 有别于国际标准 DCD 的 ECMO 支持。因此, 目前仍有必要进行相关的基础及临床研究, 以探讨 ECMO 的最佳和最长时间。

4.3 ECMO 的运行流量

ECMO 应用于 DCD 供体肝移植的目的是保证供肝充足的灌注量, 灌注不足与灌注过高都会对肝脏造成损伤。目前各中心报道的 ECMO 运行流量并不统一, 通常不低于 1.7 L/min。Zhu 等^[22]认为通过超声监测肝脏动脉和门静脉血流, 实时调控 ECMO 流量, 可避免过高和过低的灌注量, 有助于防止供肝的热缺血损伤。

5 小结

ECMO 应用于 DCD 供体肝移植中, 可以恢复供肝的血流灌注及氧供, 减少热缺血损伤, 提高 DCD 供肝的质量, 同时能降低肝移植术后 PNF、DGF 等并发症的发生率, 是目前国际器官移植领域研究的热点之一。

参考文献:

- [1] SHUKLA A, VADEYAR H, RELA M, et al. Liver transplantation: east versus west[J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3(3): 243-253. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.08.004.
- [2] VODKIN I, KUO A. Extended criteria donors in liver transplantation[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(2): 289-301. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.004.
- [3] 唐晖, 傅斌生, 陈规划. 心脏死亡器官捐献肝移植的供体功能维护[J]. 器官移植, 2016, 7(1): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.004.
- [4] TANG H, FU BS, CHEN GH. Donor function maintenance of liver transplantation from donation after cardiac death[J]. Organ Transplant, 2016, 7(1): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.004.
- [5] OLDANI G, CROWE LA, ORCI LA, et al. Pre-retrieval reperfusion decreases cancer recurrence after rat ischemic liver graft

- transplantation[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2):278-285. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.036.
- [5] KOOTSTRA G, DAEMEN JH, OOMEN AP. Categories of non-heart-beating donors[J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(5): 2893-2894.
- [6] VOLK ML, WARREN GJ, ANSPACH RR, et al. Attitudes of the American public toward organ donation after uncontrolled (sudden) cardiac death[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(3): 675-680. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02971.x.
- [7] HARRING TR, NGUYEN NT, COTTON RT, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: a comprehensive update[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 502-511. DOI: 10.1016/j.jss.2012.04.044.
- [8] 吕国悦, 邱伟. 我国心脏死亡器官捐献供肝现状及肝移植的临床进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(1): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.01.004.
- LYU GY, QIU W. Clinical progress in donation after cardiac death liver transplantation in China[J]. *J Clin Hepatol*, 2014, 30(1): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.01.004.
- [9] 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x.
- [10] LAZZERI C, BONIZZOLI M, VALENTE S, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in donation after circulatory death[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(11): 1217-1227.
- [11] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国心脏死亡捐献器官评估与应用专家共识(2014版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(1): 6-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Division of Transplantation of Branch of Surgery of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on evaluation and application of organ donation after cardiac death in China (2014 edition)[J]. *Chin J Digest Surg*, 2015, 14(1): 6-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.002.
- [12] OTERO A, GÓMEZ-GUTIÉRREZ M, SUÁREZ F, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors[J]. *Transplantation*, 2003, 76(7): 1068-1073.
- [13] WANG CC, WANG SH, LIN CC, et al. Liver transplantation from an uncontrolled non-heart-beating donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(10): 4331-4333.
- [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] JIMÉNEZ-GALANES S, MENEU-DIAZ MJ, ELOLA-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. DOI: 10.1002/lt.21867.
- [16] FONDEVILA C, HESSHEIMER AJ, FLORES E, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(1): 162-170. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03834.x.
- [17] BUTLER AJ, RANDLE LV, WATSON CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization[J]. *Transplantation*, 2014, 97(12): 1272-1278. DOI: 10.1097/TP.0000000000000082.
- [18] CARTER T, BODZIN AS, HIROSE H, et al. Outcome of organs procured from donors on extracorporeal membrane oxygenation support: an analysis of kidney and liver allograft data[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(7): 816-820. DOI: 10.1111/ctr.12384.
- [19] SUN XY, DONG JH, QIN KE, et al. Single-center study on transplantation of livers donated after cardiac death: a report of 6 cases[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 988-992.
- [20] 霍枫, 李鹏, 汪邵平, 等. 体外膜肺氧合用于脑死亡合并意外心脏停搏捐献者器官保护一例[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.06.003.
- HUO F, LI P, WANG SP, et al. Organ procurement in donor with brain death and cardiac arrest supported by extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2015, 36(6): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.06.003.
- [21] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.05.011.
- HUO F, WANG SP, LI P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for liver donation after cardiac death[J]. *Chin J Hepat Surg*, 2012, 18(5): 354-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.05.011.
- [22] ZHU XS, WANG SS, CHENG Q, et al. Using ultrasonography to monitor liver blood flow for liver transplant from donors supported on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(2): 188-191. DOI: 10.1002/lt.24318.

(收稿日期: 2018-09-06)
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)