

(上接第16版)

## DCD可作为肝移植有效器官来源途径

DCD是当前国内外器官移植领域的热点。浙一医院肝胆胰外科张珉教授介绍，在2014年国际肝移植学会(ILTS)学术大会上，来自中国学者的研究报告指出，DCD有效扩大肝移植供者池，受者及移植后生存率与活体供肝移植相当。研究显示，在严格控制供者年龄(<65岁)和热缺血时间(<30min)的前提下，原发性器官无功能主要与DCD肝移植组冷缺血时间延长相关，而与

供者年龄、热缺血时间、肝脏重量无关。

另有研究显示，在经过严格供者和受者选择后，即供者体质指数更低、受者MELD评分更低且冷却血时间更短，年龄>60岁供者可作为DCD肝移植的合适器官来源。此外，有学者表示，通过对供肝进行药物、灌注干预，可显著提高DCD肝移植受者的长期生存。由此可见，DCD可作为肝移植有效器官来源途径。

## 减少缺血及再灌注损伤 提高器官质量

广州军区总医院肝胆外科霍枫教授表示，随着DCD供肝在尸体肝移植中所占比例越来越大，其供肝弃用的情况也十分严重。一项研究分析了2002-2010年西班牙巴塞罗那大学临床医院供肝利用情况。结果显示，其潜在供体400例，实际供体111例，最终供肝34个，开展肝移植34例。这说明，77个供肝被弃用。

热缺血及缺血再灌注损伤是诱导肝移植后缺血性胆道病变的重要因素，而DCD供肝或边缘供肝易受缺血再灌注影响，更易发生缺血性胆道病变，成为供肝被弃用的主要原因之一。

据英国标准，器官最大热缺血时间为：肝脏为30min，理想为20min，供者年龄是重要影响因素；胰腺为30min；肺为60min，至肺充气时间；肾脏为120min，在特定供者最长可为240min。英国指南对于减少DCD热缺血损伤策略包括：提前药物干预，如肝素、激素、血管舒张药；撤除生命支持治疗改在手术室进行；快速病理组织学诊断以便作出使用与否判断；宣布死亡后利用机械灌注进行器官修复。

机械灌注对减少热缺血及缺血再灌注损伤有重要作用。其中，体外膜肺氧和(ECMO)主要用于循环不稳定供体转运及脑死亡判定、

潜在供体器官功能支持及脏器修复、可控及不可控型DCD供体器官保护，以及心脑双死亡捐献(DBCD)供体。广州军区总医院减少DCD热缺血损伤策略是在英国指南的基础上，提前药物干预中增加乌司他丁；宣布死亡后使用ECMO进行循环再灌注；诊断脑死亡后使用ECMO避免或减少低血压及心脏停跳过程供体器官热缺血损伤；宣布心脏死亡后利用ECMO进行供体再灌注助力供体器官损伤修复。

离体肝脏机械灌注保存(MP)是实验研究的热点，常温MP(NMP)能保持肝移植一直处于生理温度下，且在保存期间持续提供足够的氧以维持有氧新陈代谢，解决了缺血再灌注对肝细胞造成损伤的问题。在理论上克服了静态冷藏的三大缺点：避免缺血再灌注损伤、避免冻伤、允许可行性评估。是边缘器官的最佳保存方法，更好地保存了微循环。2013年，Reena Ravikumar等首次将NMP应用于人类肝移植I期临床试验，以确定NMP用于人类临床肝移植中的安全性和可行性。结果显示，NMP组移植后生存率与对照组相当，但早期肝功能指标得到显著改善。更大样本的临床试验即将开展，对于未来解决器官质量和数量的困境，极具潜力。

### ● 焦点话题

#### 器官移植供体缺乏问题：如何应对

在我国，每年有超过150万患者在等待器官移植，但仅1万人能幸运地等到供体。面对如此巨大的供需鸿沟，如何扩大移植器官来源、更合理的利用已有供体器官，始终是器官移植领域的热点问题。本报特辑相关专家的报告，就供体缺乏问题，谈谈应对进展。



张珉 教授



霍枫 教授



朱志军 教授



戴一凡 教授



## 聚焦供者特异性抗体 指导供肝合理分配

张珉教授表示，肝移植中供者特异性抗体与受者移植预后的关系是当前国内外研究热点，对于供肝的合理分配具有重要意义。既往研究显示，移植时MELD>23的预存DSA阳性肝移植受者，其移植后生存率显著降低。因此有研究者提出预存

DSA增加供者风险指数>1.5的肝移植受者死亡风险的假设。进一步研究表明，亚理想状态的肝移植更易受预存DSA所致损伤。有研究评估供者DSA致肝移植失去功能的相关作用发现，肝功能异常原因不明的肝移植受者中DSA阳性率显著高于对照组。一

项回顾性研究纳入了749例术前DSA阴性肝移植受者，评估新生DSA形成的危险因素及对肝移植与受者长期生存的影响。结果显示，非他克莫司方案及低钙调磷酸酶抑制剂浓度增加肝移植术后新生DSA形成风险，显著降低移植物和受者生存率。

## 创新技术促“废肝再用”

辅助式肝移植可在一定程度上缓解供肝短缺压力，其适应证包括：原发性高草酸尿症、威尔森氏症、淀粉样变多发性神经病、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症等。

北京友谊医院朱志军教授介绍，2009-2014年，北京友谊医院共实施5例辅助式肝移植。其中1例为家族性淀粉样变多发性神经病，是世界首例采用交叉辅助式双多米诺供肝肝移植，在克服外科技术难题获得手术成功的同时，受者获得理想的肝脏功能和生活质量。受者移植的两个肝脏分别来自两个有肝脏代谢

性疾病的患儿，两个小患者的父母先将自己的部分肝脏捐献给自己的孩子；同时，他们又将孩子的替代肝脏捐献给受者，将生命传递，共同创造了这个奇迹。作为肝脏移植概念的创新，在同一受者体内，两个不同的非硬化性肝脏代谢性疾病多米诺供肝可以互相代偿其代谢功能障碍。该创新术式将此概念演绎推广，实现了不同代谢缺陷的功能互补。根据代谢性肝病肝脏实质性损害程度可开展两种新术式：多米诺供肝交叉辅助式肝移植；交叉互助式肝移植。朱教授表示，代谢

性肝病交叉肝移植需考虑一些问题。肝脏代谢性疾病中一些疾病的基因变异位点已确定，而一部分代谢性疾病的遗传特异性并不完全确定，确定进行交叉互助式肝移植的疾病组合时应避免存在代谢缺陷连锁或存在共同代谢通路障碍的疾病进行交叉。当两个肝脏均存在代谢缺陷时，理论上应调整两个肝脏的功能体积比例在一个合理范围，避免比例失调导致的继发代谢缺陷。移植术后存在肝脏再生导致功能体积比例变化，如何在术中或术后进行肝脏再生调控是需要实践中解决的问题。

## 异种器官移植或触之可及

南京医科大学代谢疾病研究中心戴一凡教授表示，从动物身上获取健康的器官、组织或细胞，并将其移植到人体身上，称为异种移植，是解决器官移植供体短缺的非常有前景的方法。异种供体的选择上，猪比猴更适合。主要由于猪的代谢、生理和器官功能与人很接近，且猪生长繁殖快、个体大、内源性病毒传播到人的风险很低，伦理上无争议。但人对猪的免疫排斥反应比猴大很多，这是异种移植界过去20多年一直努力解决的问题。

有很强免疫排斥反应，包括数分钟的超急性排斥、数天的急性排斥和数月的慢性排斥。2002年，世界上第一批α1,3半乳糖基转移酶(aGT)基因敲除的克隆猪问世，消除了猪到猴的肾脏移植的超急性排斥反应。在aGT敲除猪基础上，目前正在进行克服急性排斥反应的工作。其中，CD46转基因猪的胰岛在猴肝脏中可存活1年以上并完全代替猴胰岛的功能。转基因敲除猪的心脏已经在猴上存活600d以上。Kobayashi等在《细

胞》杂志上报道将大鼠诱导性多功能干细胞植入Pdx1敲除的小鼠胚胎囊胚腔后，这些胚胎发育形成的小鼠体内生长出了几乎完全源于大鼠细胞的正常胰腺。最近他们又成功地在白猪上长出黑猪的胰腺。若能利用人胚胎干细胞或诱导性多功能干细胞在猪体内生长出人的近乎正常的胰腺、肝、肾或心脏等器官，则可真正获得可供移植的各类人源化器官。这样不但从根本上解决了异种器官的免疫排斥反应，移植的器官的生理及代谢功能也将和同种器官毫无差别。