



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014  
China Journal of General Surgery, 2023, 32(7):1087-1096.

· 文献综述 ·

## 常温局部灌注在受控心脏死亡肝移植供体中的应用

邹欣蕾, 黄子越, 史武江, 董青福, 崔云甫, 钟翔宇

(哈尔滨医科大学附属第二医院 胆胰外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

### 摘要

目前全球器官移植领域所面临的仍是供体短缺的主要问题。由于受体需求量和标准供体的数量的严重不平衡, 外科医生们将目光转移到心脏死亡供体(DCD)。相比于脑死亡供体(DBD), DCD面临的主要问题是经历更长的热缺血时间(WIT), 以致患者术后并发症发生率增加, 尤其是胆道并发症。受控心脏死亡供体(cDCD)是指在符合患者或家属意愿的情况下有计划地退出维持生命的治疗, 在一段“无接触”时间后(通常为5 min), 宣布患者大脑循环永久缺失, 同时快速进行器官恢复。由于使用常规器官保存方法保存的DCD移植物的移植效果不尽如人意, 近年来, 常温灌注技术所展现出的优势在移植过程中愈发明显, 逐渐引起外科医生和科学家们的关注。与活体肝移植以及DBD肝移植不同, DCD在宣布死亡前无法取出移植物。而在常温局部灌注(NRP)中, 外科医生们能够在宣布死亡后阻断流向大脑的血液, 并通过体外膜氧合启动器官的热灌注, 在供体体内恢复供体肝脏的功能, 使肝脏产生胆汁并清除乳酸。这一过程为供体肝脏离开供体和移植前的各项指标监测和优化提供宝贵时间。目前已有多项临床研究表明, NRP作为一种原位器官修复技术能够使cDCD供体肝脏的移植效果与DBD供体相近。另外, 一些研究者还开发了多种灌注技术的联合应用, 包括NRP与机器灌注(MP)以及双低温氧合机灌注(D-HOPE)的联合使用, 均展现出良好的移植效果, 为肝移植供体保存提供更多可能性。虽然许多学者认为NRP是一种获取更多高质量器官的保存方法, 但有研究者质疑该技术的伦理问题。他们认为该技术违背死亡捐赠规则, NRP灌注程序中所涉及的操作可能导致患者的死亡, 因此, 确保患者的循环以及呼吸的永久性不可恢复状态以及在NRP期间确保脑部循环的缺失尤其重要。鉴于NRP在移植领域的重要性, 笔者对NRP技术在cDCD中的应用进行归纳总结。

### 关键词

肝移植; 组织和器官获得; 机器灌注; 体外膜氧合作用; 器官保存; 综述

中图分类号: R657.3

## Application of normothermic regional perfusion in controlled donation after cardiac death liver transplant donors

ZOU Xinlei, HUANG Ziyue, SHI Wujiang, DONG Qingfu, CUI Yunfu, ZHONG Xiangyu

(Department of Biliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

### Abstract

Currently, the main challenge faced by the global organ transplantation field is the shortage of donors. Due to a severe imbalance between the demand for recipients and the number of standard donors, surgeons have shifted their focus to donation after cardiac death (DCD). Compared to donation after

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82270599)。

收稿日期: 2023-03-05; 修订日期: 2023-06-25。

作者简介: 邹欣蕾, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事肝移植方面的研究。

通信作者: 钟翔宇, Email: zhongxiangyu@hrbmu.edu.cn

brain death (DBD), DCD faces the major issue of experiencing a longer warm ischemia time (WIT), leading to an increased rate of postoperative complications in patients, particularly biliary complications. Controlled donation after cardiac death (cDCD) refers to a planned withdrawal of life-sustaining treatments following the wishes of the patients or their families. After a period of "no contact" (usually 5 min), the patient is declared permanently deprived of cerebral circulation while rapid organ recovery is performed. Since the transplantation of DCD donors preserved using conventional organ preservation methods is not satisfactory, the advantages of the normothermic perfusion technique have become increasingly evident during transplantation in recent years, garnering attention from surgeons and scientists. Unlike living liver transplantation and DBD liver transplantation, removing the transplant from a DCD donor is impossible before death is pronounced. However, during normothermic regional perfusion (NRP), surgeons can block blood flow to the brain after death is declared and initiate warm perfusion of the donor organ using extracorporeal membrane oxygenation. It restores the function of the donor liver in the donor body, allowing the liver to produce bile and remove lactate. This process provides valuable time to monitor and optimize the indicators of the donor's liver before it leaves the donor and is transplanted. Several clinical studies have already demonstrated that using NRP as an in-situ organ repair technique can yield transplantation outcomes for cDCD donor livers comparable to those of DBD donors. Additionally, some researchers have developed various combinations of perfusion techniques, including the use of NRP in conjunction with machine perfusion (MP) and dual hypothermic oxygenated machine perfusion (D-HOPE), all of which have shown promising transplantation results, offering more possibilities for liver transplant donor preservation. While many consider NRP a method of obtaining more high-quality organs, some scholars have raised ethical concerns about this technique. They argue that it violates the rules of donation after death and that the procedures involved in NRP perfusion may lead to the patient's death. Therefore, ensuring that the patient's circulation and respiration are irreversibly lost and that brain circulation is absent during NRP is particularly crucial. Given the importance of NRP in the field of transplantation, the authors provide a summary of the application of NRP techniques in cDCD.

**Key words**

Liver Transplantation; Tissue and Organ Procurement; Machine Perfusion; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Organ Preservation; Review

**CLC number:** R657.3

肝移植作为临床上治疗终末期肝病的最有效方法，目前供体短缺是限制移植广泛应用的主要问题之一<sup>[1]</sup>。因此，在脑死亡供体（donation after brain death, DBD）数量不足的情况下，外科医生不得不选择来自心脏死亡供体（donation after circulatory death, DCD）来扩大供体池<sup>[2]</sup>。由于DCD经历更长的热缺血时间（warm ischemic time, WIT），更有可能出现原发性肝脏无功能、肝功能恢复较差以及缺血性胆道病等情况<sup>[2-3]</sup>，严重时将产生移植物丢失等不良后果。根据死亡情况DCD分为4类（Maastricht分类）：I、II和IV类为“不受控制的”DCD（uncontrolled DCD, uDCD），即是指因意外和突发心搏骤停且复苏不成功而死亡的捐

献者；而III类为可控的退出维持生命的治疗（withdrawal of life-sustaining therapies, WLST）即受控心脏死亡供体（controlled donation after circulatory death, cDCD）<sup>[4]</sup>。常温局部灌注（normothermic regional perfusion, NRP）主要应用范围为DCD，是一种在获取器官前，并且在经过规定的“无接触”时间之后确保肝脏和其他腹部器官保持灌注从而避免供体器官遭受过长WIT的原位器官保存技术<sup>[5-6]</sup>。因此NRP的出现为扩大供体池提供更多可能性。该综述旨在对NRP在cDCD肝移植中的应用（NRP技术要点、监测指标、相关临床结果等方面）进行归纳总结。

## 1 NRP技术

1989年, NRP技术在西班牙首次应用于肾脏获取, 而后逐渐应用于其他器官<sup>[7]</sup>。用于DCD不同器官获取的NRP技术包括: 腹部常温局部灌注(abdominal-normothermic regional perfusion, A-NRP)、直接(低温)获取和灌注合并腹部常温局部灌注[direct (hypothermic) procurement and perfusion of the heart combined with abdominal-normothermic regional perfusion, DPP with A-NRP]和胸腹常温局部灌注(thoracoabdominal-normothermic regional perfusion,

TA-NRP), 能够用于不同部位的器官移植<sup>[8]</sup> (图1)。A-NRP应用于保护肝脏、肾脏和胰腺等腹部器官。由于各个国家地区法律规定差异, 手术团队需根据所在地区的法案选择合适的插管时机: 插管可以在退出供体生命支持治疗之前进行(西班牙、美国等), 也可以在宣布死亡后进行; 部分国家地区的法律允许在退出生命支持之前使用股动脉和静脉导管或导丝进入, 在宣布死亡后对股血管进行插管(法国、意大利、挪威和瑞士)从而缩短WIT<sup>[9-10]</sup>。

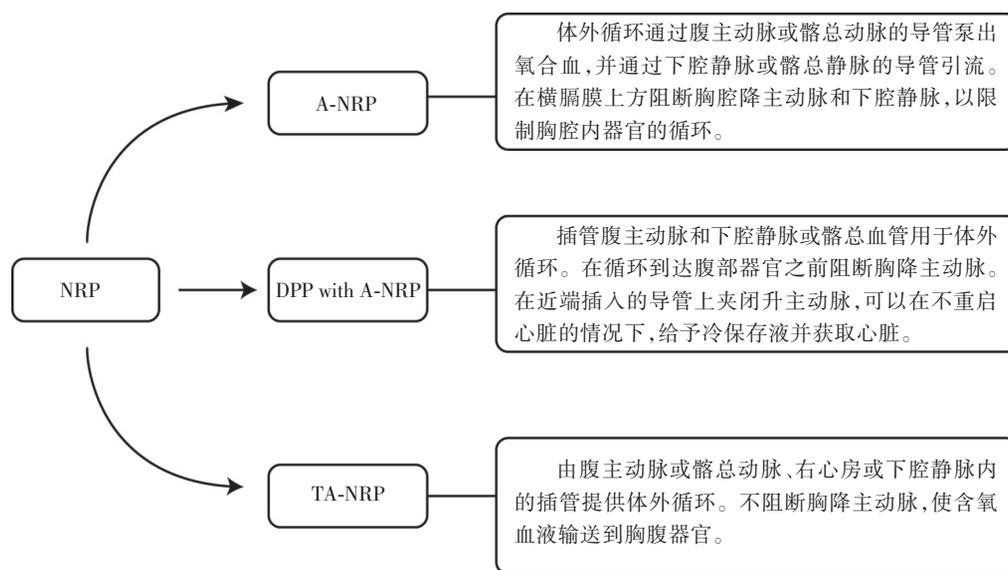


图1 NRP的分类以及在不同部位器官移植情况下的应用

Figure 1 Classification of NRP and its applications in organ transplantation in different sites

在经过“无接触”时间后快速建立常温体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO): 灌注导管被引入腹股沟区域的股动脉和静脉, 并连接到体外循环机, Fogarty球囊导管通过对侧股动脉引入, 置于胸主动脉上, 用于将胸部器官排除在该回路之外。在Fogarty球囊导管膨胀之前终止机械通气和心脏按压, 然后使导管膨胀, 并使用X线来确保导管处于膈膜上方<sup>[11]</sup> (图2)。对于接受开放式死后插管的cDCD供体, 手术团队将在其宣布死亡后进行中线剖腹, 通过腹主动脉和肾下腔静脉建立NRP回路, 夹紧升主动脉, 启动NRP(英国, 荷兰等)<sup>[12]</sup>。

目前国外各个移植中心没有统一的灌注维持标准, 根据供体的不同情况, 英国移植中心的标准是维持泵流量在1.7~4 L/min之间, 温度在

35.5~37.5 °C之间, pH为7.35~7.45, 血红蛋白>8~10 g/dL, 红细胞压积>20%<sup>[13]</sup>。其他的标准包括: Peris等<sup>[14]</sup>应用的泵流量为>2 L/min, 股动脉插管中的持续压力维持在60~65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); Fondevila等<sup>[11]</sup>采用的泵流量>1.7 L/min, 常温条件下的PaO<sub>2</sub>范围为100~150 mmHg, 血红蛋白不低于7 g/dL。允许的情况下向回路中注入肝素20 000~50 000 IU, 并通过氧合器输送氧气/空气混合物。我国广东器官移植中心在维护DCD供体器官功能采取如下措施: (1) 机械通气频率为14~16次/min, 维持动脉氧分压>100 mmHg, 过程中通过监测血气分析结果进行调节; (2) 合理应用血管活性药物(多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等), 维持收缩压>100 mmHg, 中心静脉压6~10 mmHg, 尿量>100 mL/h, 体温36.5~37.5 °C,

血糖 6.7~11.0 mmol/L; (3) 及时纠正水电解质、酸碱失衡紊乱, 凝血功能障碍等情况; (4) 适当适量应用肝素或尿激酶进行抗凝与溶栓, 预防器官微血栓形成<sup>[15]</sup>。对于灌注时间的标准, 法国移植中心相关研究<sup>[16]</sup>认为灌注 1~4 h 最佳, 且发现 NRP 的持

续时间长短对肝移植后的移植物功能和胆道相关并发症的发生无明显影响。我国的专家共识<sup>[17]</sup>认为采用 V-A 模式, 对 DCD 供体腹腔器官原位灌注 2~4 h, 能够对损伤的器官进行一定的修复。

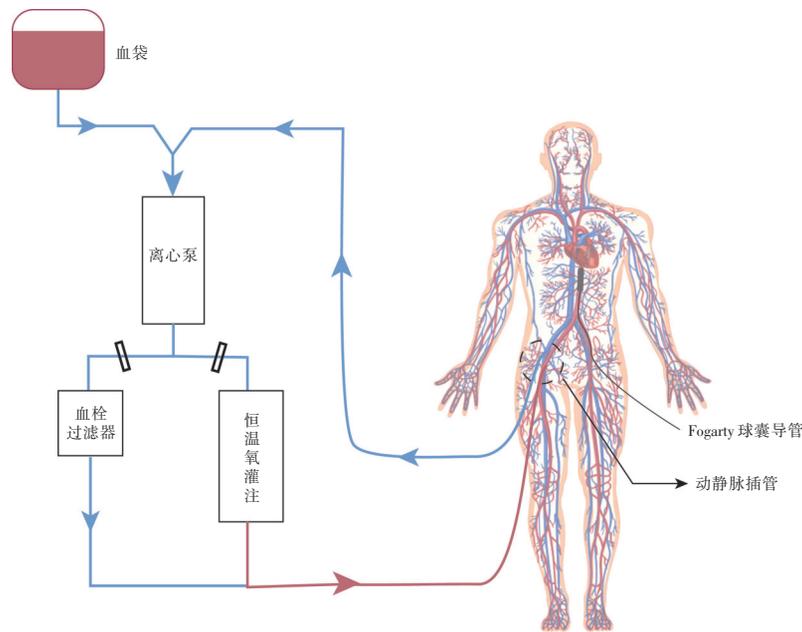


图2 NRP通路构建示意图

Figure 2 Schematic diagram of NRP pathway construction

## 2 供体肝脏状态的评估

对于 cDCD 肝脏状态的评估部分依赖于供体的宏观外观以及活检结果。通过肉眼评估肝移植物质质量过度依赖于外科医生的经验。因此有研究<sup>[18]</sup>提出通过使用拉曼光谱能够有效检测微血管损伤以评估肝脏质量。此外, 目前对于活检结果没有特定标准, De Carlis 等<sup>[19]</sup>认为巨大乳头状瘤 <30%, 或纤维化 Ishak 评分 <2。由于肝脏发生脂肪变性后导致其耐受热缺血能力更差, 我国郑树森等<sup>[20]</sup>认为肝大泡性脂肪变性为 30%~60% 被视为边缘供体; 因此大部分移植中心已将肝脂肪变性 >60% 视为移植的绝对禁忌证<sup>[15]</sup>。

DCD 供体需要经历两次热缺血: (1) 从停止生命支持干预措施到心脏停搏期间; (2) 宣布死亡到获取器官之前的一段时间。因此 DCD 供体通常比 DBD 供体经历更长时间的热缺血。热缺血对供体器官造成的损伤主要是由缺氧引起。缺氧导致细胞线粒体功能受损, 细胞进行无氧代谢, 导致细

胞内乳酸堆积, pH 值下降, 加重细胞损伤; 依赖于糖酵解途径产生的 ATP 不足, 使各种细胞活动受到抑制; 核苷酸分解产物 (黄嘌呤、次黄嘌呤) 的浓度增加, 从而使再灌注时产生氧自由基, 导致缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI)。随着 WIT 的延长, 线粒体出现不可逆的损伤, 最终导致细胞的程序性死亡或坏死<sup>[21-22]</sup>。目前 WIT 超过 30 min 的人类供体肝脏被视为移植的禁忌。NRP 主要通过 ATP 途径保护 DCD 供肝, 能够帮助肝细胞能量底物恢复, 减少 ATP 降解产物, 提高内源性抗氧化剂的浓度, 使细胞代谢能够恢复到接近正常水平<sup>[23]</sup>。另外, NRP 可以促进受损肝细胞的自我修复以及肝外胆管上皮的再生<sup>[24-25]</sup>。鉴于此, 手术团队能够在 NRP 灌注期间和移植之前对器官生存能力进行更全面的评估<sup>[26]</sup>。然而, 对于供体评估指标各国的移植中心标准仍不相同, 目前主要通过 NRP 期间定期采集血液样本进行各项检验。临床中最常使用的标志物是转氨酶和乳酸。转氨酶水平虽然是 NRP 期间最常用检测参

数之一,但是其水平与移植后不良结果无关,并且可能受供体年龄、肝脏脂肪变性和缺血时间的影响。不同的国家和中心的监测方法标准差异也较大,常用的监测方案为在NRP开始前、持续1 h后和结束后进行测量<sup>[27-28]</sup>。De Carlis等<sup>[19]</sup>以NRP结束时血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) <1 000 IU/L为标准, Savier等<sup>[29]</sup>在灌注过程中以ALT 200 IU/L为标准; Watson等<sup>[30]</sup>则认为在NRP灌注开始前1 h和2 h的ALT值应趋于稳定。乳酸为NRP期间评估肝脏质量另一重要生物标志物。乳酸清除受损或乳酸水平升高可能是全小叶缺血损伤的标志,并且最近有研究发现乳酸水平与早期同种异体移植植物功能障碍(early allograft dysfunction, EAD)密切相关;然而,受缺血时间等因素影响,该指标存在特异性不足的问题。Caralt等<sup>[31]</sup>认为肝脏移植应在乳酸值正常且灌注参数充足的情况下进行, De Carlis等<sup>[19]</sup>认为乳酸水平需随NRP灌注的进行呈下降趋势。国内对于NRP前和灌注后0、1、2、3、4 h取血样,检测血气、生化、胆汁生成量等情况,以及对灌注4 h后的肝脏进行病理活检<sup>[32]</sup>。尽管不同中心对于这些指标的临界值界定标准有一定差异,但这些评估可能基于WIT的长短,以便对接受NRP的DCD肝脏进行更充分的评估,以及确定进行移植的最佳时机。

### 3 临床结果

对于来自cDCD供体的肝脏,外科医生们过去通过超级快速复苏(super-rapid recovery, SRR)尽量减轻热缺血性损伤<sup>[33]</sup>。SRR是指在心搏骤停以及5 min的“无接触”期后,进行快速进行开腹手术,通过主动脉插管并对供体器官进行快速冷冲洗。夹闭胸主动脉,通过门静脉或肠系膜下静脉插管以对肝脏门静脉系统进行灌注。应用威斯康星大学(University of Wisconsin, UW)溶液进行冷原位冲洗以及通过动脉和门静脉系统进行额外冲洗<sup>[34]</sup>。Boteon等<sup>[35]</sup>对英国370例通过SRR保存的DCD肝移植病例进行分析,尽管SRR没有导致供肝废弃,但是27%的肝脏在获取过程中发生了不同形式的损伤。已有多项研究对SRR技术和NRP技术的临床结果进行比较。西班牙移植中心的临床研究<sup>[36]</sup>对2012—2019年进行的cDCD肝移植的结果进行回顾性分析:A-NRP在改善整体胆道并发症

( $OR=0.300$ , 95%  $CI=0.197\sim0.459$ ,  $P<0.001$ )、缺血性胆道病( $OR=0.112$ , 95%  $CI=0.042\sim0.299$ ,  $P<0.001$ )、移植物丢失( $HR=0.371$ , 95%  $CI=0.267\sim0.516$ ,  $P<0.001$ )方面具有统计学差异。Muñoz等<sup>[37]</sup>对应用这两种技术的cDCD供体进行了前瞻性研究:共有22例采用SRR, 23例采用NRP。早期EAD(SRR组:68.1%; NRP组:25%,  $P<0.01$ )和胆道并发症(SRR组:22.7%; NRP组:5%,  $P=0.04$ )发生率存在差异。缺血性胆道病的发生虽然存在一定差异,但无统计学意义( $P=0.09$ )。一项西班牙进行的倾向匹配研究<sup>[38]</sup>将95例NRP, 117例SRR的cDCD供体纳入分析。同样发现在cDCD供体肝移植中使用死亡后NRP可以减少术后胆道并发症、缺血性胆道病和移植物丢失的发生。

西班牙Viguera等<sup>[39]</sup>对447例DBD和144例进行NRP的cDCD进行回顾性分析,两组受体之间的基线数据、术中输注红细胞量均无差异。DBD组有26例患者(6%)在住院期间死亡,而cDCD组有3例患者(2%)死亡( $P=0.15$ ),且两组术后移植物和患者生存率差异无统计学意义。由此可见当使用NRP技术时cDCD能够作为增加肝移植供体库的适当选择。英国Oniscu等<sup>[40]</sup>研究NRP是否与cDCD促进器官恢复和改善移植结果相关。他们发现NRP的使用能够使腹部器官移植率增加3倍( $P<0.0001$ ; 95%  $CI=2.20\sim4.29$ );接受NRP移植的患者12个月的肝移植存活率更高。由此可见,与常规器官恢复方法相比,在cDCD肝移植中使用NRP可提高器官利用率并改善移植结果。英国剑桥大学Watson等<sup>[30]</sup>进行的一项回顾性研究表明相比于非NRP的肝脏,NRP的应用能够减少EAD、30 d移植物丢失、吻合口狭窄的发生,尤其是在减少非缺血性胆道病发生的方面表现突出。Rodriguez等<sup>[41]</sup>对Maastricht III型DCD供体中使用NRP是否达到与DBD供体相当的短期和中期结果进行研究。有117例肝移植(39例NRP, 78例DBD)被纳入研究,NRP组的供体年龄较年轻(NRP组:52岁, DBD组:59.4岁;  $P<0.005$ ),两组肝脏受体年龄和肝病严重程度相似,且术中缺血时间无差异。NRP和DBD之间EAD和原发性功能障碍的发生率差异无统计学意义。DBD组中有8例患者需要接受再次移植,胆道并发症发生率无差异(NRP组:12%; DBD组:5%;  $P=0.104$ )。Kaplan-Meier曲线显示NRP组的患者生存结果更好,但差异无统计学意

义 ( $P=0.075$ )。我国的大型肝移植中心对 19 例 DBD 和 DCD 肝移植手术进行前瞻性研究<sup>[42]</sup>, 尽管 NRP 组供体肝脏经历持续的 WIT 且其受体具有较高的终末期肝病模型评分的特点, 但两组术后的肝功能恢复情况无差异; 此外, NRP 组的总胆红素下降速度明显更快, 两组的受体 1 年存活率相似; NRP 组中未发现胆道并发症发生, 而对照组中有 2 例受试者发生缺血性胆道病。

目前, NRP 技术已在国内得到认可, 虽然其应用仍不广泛, 但有学者对其应用进行探索。霍枫团队<sup>[43]</sup>将 ECMO 用于脑心双死亡供者, 设置 ECMO 流量为 50~60 mL/(kg·min) 进行灌注, 灌注时间为 (161 ± 77) min。37 例肝移植效果均获得较好的移植效果。随后他们又通过 NRP 装置对 DCD 后 30 min 的猪肝进行 4 h 的灌注后, 发现供体肝脏 pH 值、pCO<sub>2</sub>、乳酸水平及病理学评分明显改善, 肝脏外观由暗黑色变为鲜红色<sup>[32]</sup>。武小桐团队<sup>[44]</sup>进行 4 例 cDCD 肝移植, 维持收缩压 <100 mmHg, 心率 <100 次/min, 氧饱和度 >95%, 术后患者均恢复顺利, 平均随访 6 个月期间均无严重并发症发生。中国人民解放军南部战区总医院肝移植中心研发便携式在体器官机械灌注设备, 进一步促进 NRP 在国内的发展<sup>[45]</sup>。

以上相关临床研究均表明 A-NRP 的使用有助于克服 cDCD 肝移植中的传统局限性。相比于 SRR, 应用 NRP 能够改善整体胆道并发症、缺血性胆道病、移植物丢失及 EAD 的发生, 使 cDCD 肝移植与 DBD 肝移植获得相近的移植效果, 并提出通过使用 NRP 使 cDCD 供体不再被视为“边缘供体”的观点。

#### 4 与其他机械灌注的联合应用

为了进一步改善器官修复效果, 多个移植中心已建议在临床中应用 NRP 联合离体机器灌注 (machine perfusion, MP) 的方式对器官进行获取。多个欧洲中心进行 NRP 后联合 MP。意大利规定的“无接触”时间长达 20 min, 因此延长的 WIT 促使应用 NRP 后再进行 MP 成为意大利 DCD 肝移植的常用方案<sup>[46]</sup>。对意大利 34 例进行连续 NRP 和异位 MP 的 DCD 肝移植进行回顾性研究<sup>[47]</sup>, 其中 3 例移植物被丢弃, 无原发性肝脏无功能发生, 8 例 (44%) 受体出现再灌注后综合征, 5 例 (28%) 患

者发生 EAD, 5 例 (28%) 发生急性肾损伤; 在平均随访 15.1 个月后, 出现 1 例缺血性胆道病和 1 例死亡患者, 说明即使是经历 20 min 的“无接触”时间, 通过 NRP 联合异位 MP 优化后 DCD 肝移植仍是可行的。中山大学附属第一医院 He 团队<sup>[48]</sup>利用常温灌注装置进行了 1 例无缺血肝移植 (ischemia-free organ transplantation, IFOT), 等同于应用 NRP 联合 MP 的方式在连续灌注下获取、保存和植入移植物, 并发现移植后肝细胞、胆管上皮和血管内皮损伤小, 炎性细胞因子水平远低于常规保存方式。且在肝脏血运重建后, IRI 涉及的关键通路没有被激活, 也没有发生排斥反应以及血管或胆道并发症。有研究<sup>[49]</sup>评估与双低温氧合机灌注 (dual hypothermic oxygenated machine perfusion, D-HOPE) 联合的 A-NRP 在 cDCD 肝移植中的价值。在 cDCD 组和 DBD 组, 吻合口胆道并发症和缺血性胆道病的发生率, 移植物存活率无明显差异。意大利移植中心的数据同样能够说明 NRP 和 D-HOPE 联合应用在持续热缺血的 DCD 肝脏中产生良好的结果。cDCD 肝移植中 A-NRP 联合 D-HOPE 可以实现近似 DBD 肝移植的结果<sup>[50]</sup>。联合应用不同的灌注方式能够取得良好的移植效果, 减少术后严重并发症的发生。即便如此, 相比于其他灌注方式, 在经历较长的热缺血后, NRP 对于总体胆道相关并发症的改善更加明显<sup>[51]</sup>。

#### 5 面临的问题

由于各个国家和地区政策的差异, 能否在生命支持的情况下进行插管或者肝素化, 以及 cDCD 中用于宣告死亡的“无接触”时间有所不同。在英国等欧洲国家宣布死亡的证据是至少 5 min 明确且不可逆转的心电图活动消失和自主呼吸停止, 而意大利为 20 min<sup>[52]</sup>。5 min 的“无接触”时间可能足以排除自发循环恢复的可能<sup>[47]</sup>, 但不足以确定患者脑死亡发生, 而 NRP 的关键就是确保主动脉弓的血流缺乏, 从而维持脑和脑干循环永久性丧失<sup>[38]</sup>。但是有学者怀疑, 通过使用新动力部分恢复血液循环可能会消除这种死亡状态。没有脑血流是脑部循环停止最可靠的证据, 但是脑血流的存在并不一定表示有灌注, 有一定灌注也并不意味着在 NRP 过程中脑功能可以恢复, 脑电图和躯体感觉电位缺失的神经生理学证明也可以增加

脑功能不可恢复可信度<sup>[33]</sup>。

NRP的费用也是目前面临的问题之一。其灌注成本包括灌注装置的一次性部件、人员和设施费用,以及灌注装置损耗等费用,且在不同国家花费不等(西班牙:2 900~5 800美元;比利时:4 060美元;法国:2 088美元;意大利:2 900美元;英国:3 944美元),而在联合应用异位机械灌注时将会产生更高花费,相比之下,NRP在成本核算及卫生经济学方面更具优势。除了价格因素,NRP期间需要专业的受训人员进行相应的特殊操作,以避免操作失误造成的供体损伤。优化供体器官可以扩大供体池以避免患者在移植等待名单上等待供体时出现病情恶化<sup>[53]</sup>,并且使移植后并发症发生率降低。

## 6 总结与展望

NRP在cDCD肝移植中越来越普遍、安全地使用,改善了供体量不足和受体需求不断增加之间不平衡的问题,并具有在NRP期间能够以客观参数,包括监测血管流量、生化数据、组织学和代谢标志物等评估肝脏生存能力与移植后结果的优势。虽然NRP与SRR在患者生存率等方面无明显差异,但NRP在减少肝移植后并发症发生率,尤其是cDCD供体经历长时间的WIT后产生的胆道并发症发生率方面表现良好。此外,NRP能够将紧急情况下进行的移植转变为选择性器官恢复,使cDCD与DBD的移植效果无明显差异。但是,NRP期间统一明确标记物以及移植物质量评估标准仍需进一步探索。此外,仍需大型临床随机试验证明NRP能够提高器官利用率并改善移植效果。

目前,NRP技术在国外的应用更为广泛,我国DCD供肝获取流程和供体肝脏获取流程与国外具有一定差异。由于需要在心脏停搏后进行较长时间的观察来确定是否存在复跳,使得供肝WIT过长,所以在欧美国家DCD供肝作为边缘供肝常被弃用;而国内目前DCD WIT相对较短,弃用率较低,因此DCD供肝在我国仍可以作为一种常规使用的供体。近年来瑞典、荷兰等欧洲国家在供肝维护相关技术方面不断取得新突破,我国需要继续开发自己的机械灌注技术,以便更好地解决我国供体短缺问题。总之,NRP作为一种能够有效解决供体短缺问题的新型常温灌注技术,在我

国有必要对其进行进一步开展研究,并在未来进行推广使用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明:邹欣蕾负责文稿写作;黄子越、史武江、董青福负责收集复习文献;崔云甫、钟翔宇负责指导。

## 参考文献

- [1] 黄宇,黄迪,翁杰锋,等.运用高龄供肝移植的研究现状及其可行性[J].中国普通外科杂志,2014,23(7):961-966. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.019.  
Huang Y, Huang D, Weng JF, et al. Liver transplantation from elderly donor: current research status and feasibility[J]. China Journal of General Surgery, 2014, 23(7): 961-966. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.019.
- [2] Ravikummar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial[J]. Am J Transplant, 2016, 16(6): 1779-1787. doi: 10.1111/ajt.13708.
- [3] 宋世兵,袁炯,修典荣,等.同种异体原位肝移植术后远期胆道并发症相关因素的分析[J].中国普通外科杂志,2006,15(7):493-496. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.07.005.  
Song SB, Yuan J, Xiu DR, et al. Analysis of factors affecting long-term biliary tract complications after orthotopic liver transplantation[J]. China Journal of General Surgery, 2006, 15(7): 493-496. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.07.005.
- [4] Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology[J]. Transpl Int, 2016, 29(7):749-759. doi: 10.1111/tri.12776.
- [5] Truog RD, Flescher A, Ladin K. Normothermic regional perfusion—the next frontier in organ transplants?[J]. JAMA, 2023, 329(24): 2123-2124. doi: 10.1001/jama.2023.9294.
- [6] Courtwright AM. Normothermic regional perfusion, causes, and the dead donor rule[J]. Am J Bioeth, 2023, 23(2):46-47. doi: 10.1080/15265161.2022.2159571.
- [7] Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(2):350-358. doi: 10.1681/ASN.V112350.
- [8] Manara A, Shemie SD, Large S, et al. Maintaining the permanence principle for death during in situ normothermic regional perfusion for donation after circulatory death organ recovery: a United Kingdom and Canadian proposal[J]. Am J Transplant, 2020, 20(8):

- 2017–2025. doi: [10.1111/ajt.15775](https://doi.org/10.1111/ajt.15775).
- [9] Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al. Donation after circulatory determination of death: the university of Michigan experience with extracorporeal support[J]. *Transplantation*, 2014, 98(3): 328–334. doi: [10.1097/TP.000000000000070](https://doi.org/10.1097/TP.000000000000070).
- [10] Foss S, Nordheim E, Sørensen DW, et al. First Scandinavian protocol for controlled donation after circulatory death using normothermic regional perfusion[J]. *Transplant Direct*, 2018, 4(7): e366. doi: [10.1097/TXD.0000000000000802](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000802).
- [11] 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. doi: [10.1111/j.1600-6143.2007.01846.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01846.x).
- [12] Hessheimer AJ, Riquelme F, Fundora-Suárez Y, et al. Normothermic perfusion and outcomes after liver transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(4):200–208. doi: [10.1016/j.trre.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2019.06.001).
- [13] Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death: the United Kingdom experience[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(12): 2846–2854. doi: [10.1111/ajt.12927](https://doi.org/10.1111/ajt.12927).
- [14] Peris A, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. A metabolic approach during normothermic regional perfusion in uncontrolled donors after circulatory death—a pilot study[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(10): e13387. doi: [10.1111/ctr.13387](https://doi.org/10.1111/ctr.13387).
- [15] 陈晓桦, 赖汝标, 钟飞雁, 等. 心脏死亡器官捐献供者评估和器官功能维护[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(4):369–373. doi: [10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.04.017](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.04.017).
- Chen XH, Lai RB, Zhong FY, et al. Assessment of cardiac death donor and maintenance of organ function[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery: Electronic Edition*, 2020, 9(4): 369–373. doi: [10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.04.017](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.04.017).
- [16] Barbier L, Guillem T, Savier E, et al. Impact of the duration of normothermic regional perfusion on the results of liver transplant from controlled circulatory death donors: a retrospective, multicentric study[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(2): e14536. doi: [10.1111/ctr.14536](https://doi.org/10.1111/ctr.14536).
- [17] 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. 体外膜肺氧合在中国公民逝世后捐献供器官保护中的应用专家共识(2016版)[J]. *中华移植杂志: 电子版*, 2016, 10(3):107–111. doi: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.03.003](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.03.003).
- Organ Transplantation Branch of Chinese Medical Association, Organ Transplantation Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the application of extracorporeal membrane oxygenation in the protection of donor organs after the death of China citizens (2016 edition)[J]. *Chinese Journal of Transplantation: Electronic Edition*, 2016, 10(3): 107–111. doi: [10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.03.003](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.03.003).
- [18] Ember KJI, Hunt F, Jamieson LE, et al. Noninvasive detection of ischemic vascular damage in a pig model of liver donation after circulatory death[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 428–443. doi: [10.1002/hep.31701](https://doi.org/10.1002/hep.31701).
- [19] De Carlis L, De Carlis R, Lauterio A, et al. Sequential use of normothermic regional perfusion and hypothermic machine perfusion in donation after cardiac death liver transplantation with extended warm ischemia time[J]. *Transplantation*, 2016, 100(10): e101–102. doi: [10.1097/TP.0000000000001419](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001419).
- [20] 郑树森, 屠振华. 心脏死亡器官捐献肝移植[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(5): 461–463. doi: [10.3969/j.issn.1672-5921.2009.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5921.2009.04.014).
- Zheng SS, Tu ZH. Liver transplantation from donor donation after cardiac death[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2012, 19(5): 461–463. doi: [10.3969/j.issn.1672-5921.2009.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5921.2009.04.014).
- [21] 宋忠于, 元文勇, 叶启发, 等. 冷缺血与热缺血对大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(8): 773–776. doi: [10.3969/j.issn.1005-6947.2008.08.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6947.2008.08.010).
- Song ZY, Yuan WY, Ye QF, et al. The impact of cold preservation and warm ischemia on hepatocytes apoptosis in rats[J]. *China Journal of General Surgery*, 2008, 17(8): 773–776. doi: [10.3969/j.issn.1005-6947.2008.08.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6947.2008.08.010).
- [22] Harvey PR, Iu S, McKeown CM, et al. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia[J]. *Transplantation*, 1988, 45(6): 1016–1020. doi: [10.1097/00007890-198806000-00004](https://doi.org/10.1097/00007890-198806000-00004).
- [23] Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, et al. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(6):700–707. doi: [10.1111/tri.12344](https://doi.org/10.1111/tri.12344).
- [24] Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(10):2385–2392. doi: [10.1111/j.1600-6143.2005.01052.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01052.x).
- [25] Liu Q, Nassar A, Farias K, et al. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(8):987–999. doi: [10.1002/lt.23906](https://doi.org/10.1002/lt.23906).
- [26] Hosgood SA, Nicholson ML. Normothermic kidney preservation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(2):169–173. doi: [10.1097/mot.0b013e3283446a5d](https://doi.org/10.1097/mot.0b013e3283446a5d).
- [27] Olivieri T, Magistri P, Guidetti C, et al. University of Modena experience with liver grafts from donation after circulatory death:

- what really matters in organ selection?[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(9):2967-2970. doi: [10.1016/j.transproceed.2019.06.008](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.06.008).
- [28] Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience[J]. *Transplantation*, 2019, 103(5): 938-943. doi: [10.1097/TP.0000000000002391](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002391).
- [29] Savier E, Lim C, Rayar M, et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donors using normothermic regional perfusion compared to brain death donors[J]. *Transplantation*, 2020, 104(9):1943-1951. doi: [10.1097/TP.0000000000003372](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003372).
- [30] Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(6):1745-1758. doi: [10.1111/ajt.15241](https://doi.org/10.1111/ajt.15241).
- [31] Caralt M, Bello I, Sandiumenge A, et al. "non-touch" vena Cava technique as an improvement in combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(1): 9-11. doi: [10.1016/j.transproceed.2018.02.216](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.216).
- [32] 李鹏, 谭晓宇, 雷志斌, 等. 在体常温局部灌注对猪心死亡供体肝脏的修复作用[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8(4):256-260. doi: [10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.005).
- Li P, Tan XY, Lei ZB, et al. The effect of in vivo local normothermic perfusion in vivo on the repair of liver in donation after cardiac death porcine livers[J]. *Practical Journal of Organ Transplantation: Electronic Version*, 2020, 8(4): 256-260. doi: [10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.005).
- [33] Hessheimer AJ, Polak W, Antoine C, et al. Regulations and procurement surgery in DCD liver transplantation: expert consensus guidance from the international liver transplantation society[J]. *Transplantation*, 2021, 105(5): 945-951. doi: [10.1097/TP.0000000000003729](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003729).
- [34] Detry O, Meurisse N, Honoré P. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: is the cutoff "60" still of relevance? [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(4): 562. doi: [10.1002/lt.24951](https://doi.org/10.1002/lt.24951).
- [35] Boteon APCS, Schlegel A, Kalisvaart M, et al. Retrieval practice or overall donor and recipient risk: what impacts on outcomes after donation after circulatory death liver transplantation in the United Kingdom?[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(4): 545-558. doi: [10.1002/lt.25410](https://doi.org/10.1002/lt.25410).
- [36] Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: outcomes and risk factors for graft loss[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(4): 1169-1181. doi: [10.1111/ajt.16899](https://doi.org/10.1111/ajt.16899).
- [37] Muñoz DC, Pérez BS, Martínez MP, et al. Does normothermic regional perfusion improve the results of donation after circulatory death liver transplantation?[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(5):1477-1480. doi: [10.1016/j.transproceed.2020.01.088](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.088).
- [38] Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 658-665. doi: [10.1016/j.jhep.2018.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.013).
- [39] Viguera L, Blasi A, Reverter E, et al. Liver transplant with controlled donors after circulatory death with normothermic regional perfusion and brain dead donors: a multicenter cohort study of transfusion, one-year graft survival and mortality[J]. *Int J Surg*, 2021, 96:106169. doi: [10.1016/j.ijssu.2021.106169](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.106169).
- [40] Oniscu GC, Mehew J, Butler AJ, et al. Improved organ utilization and better transplant outcomes with in situ normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death[J]. *Transplantation*, 2023, 107(2): 438-448. doi: [10.1097/tp.0000000000004280](https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004280).
- [41] Rodriguez RP, Perez BS, Daga JAP, et al. Outcome of liver transplants using donors after cardiac death with normothermic regional perfusion[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(1): 37-40. doi: [10.1016/j.transproceed.2021.10.007](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.10.007).
- [42] Ding GY, Zhao Y, Wu W, et al. In situ normothermic regional perfusion for liver donation from China category III (organ donation after brain death followed by circulatory death): a single-center cohort study[J]. *Exp Clin Transplant*, 2020, 18(1): 83-88. doi: [10.6002/ect.2019.0200](https://doi.org/10.6002/ect.2019.0200).
- [43] 霍枫, 李鹏, 汪邵平. 体外膜肺氧合在心脏死亡器官捐献中的应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(9):648-651. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.09.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.09.003).
- Huo F, Li P, Wang SP. Application of extracorporeal membrane oxygenation on organ donation after cardiac death[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2013, 12(9):648-651. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.09.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.09.003).
- [44] 陈花, 王振兴, 周华, 等. 心脏死亡器官捐献四例经验总结[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(7): 852-854. doi: [10.11655/zgywylc2013.07.008](https://doi.org/10.11655/zgywylc2013.07.008).
- Chen H, Wang ZX, Zhou H, et al. Donation after cardiac death: summary of 4 cases[J]. *Chinese Remedies & Clinics* 2013, 13(7): 852-854. doi: [10.11655/zgywylc2013.07.008](https://doi.org/10.11655/zgywylc2013.07.008).
- [45] 蔡治平, 谭晓宇, 欧阳青, 等. 心死亡供体常温局部灌注保护供肝研究进展[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8(4):304-307. doi: [10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.019).
- Cai ZP, Tan XY, Ouyang Q, et al. Research progress on protection

- of donor liver by local perfusion at room temperature in cardiac death donors[J]. *Practical Journal of Organ Transplantation: Electronic Version*, 2020, 8(4):304-307. doi: [10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.019).
- [46] Muller X, Rossignol G, Damotte S, et al. Graft utilization after normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death—a single-center perspective from France[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(9):1656-1666. doi: [10.1111/tri.13987](https://doi.org/10.1111/tri.13987).
- [47] Ghinolfi D, Dondossola D, Rreka E, et al. Sequential use of normothermic regional and ex situ machine perfusion in donation after circulatory death liver transplant[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(3):385-402. doi: [10.1002/lt.25899](https://doi.org/10.1002/lt.25899).
- [48] He XS, Guo ZY, Zhao Q, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: a proof of concept[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(3):737-744. doi: [10.1111/ajt.14583](https://doi.org/10.1111/ajt.14583).
- [49] Patrono D, Zanierato M, Vergano M, et al. Normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated machine perfusion for livers donated after controlled circulatory death with prolonged warm ischemia time: a matched comparison with livers from brain-dead donors[J]. *Transpl Int*, 2022, 35:10390. doi: [10.3389/ti.2022.10390](https://doi.org/10.3389/ti.2022.10390).
- [50] De Carlis R, Schlegel A, Frassoni S, et al. How to preserve liver grafts from circulatory death with long warm ischemia? A retrospective Italian cohort study with normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated perfusion[J]. *Transplantation*, 2021, 105(11): 2385-2396. doi: [10.1097/TP.0000000000003595](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003595).
- [51] Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 50-57. doi: [10.1016/j.jhep.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005).
- [52] Ghinolfi D, Dondossola D, Rreka E, et al. Sequential use of normothermic regional and ex situ machine perfusion in donation after circulatory death liver transplant[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(3):385-402. doi: [10.1002/lt.25899](https://doi.org/10.1002/lt.25899).
- [53] Boteon YL, Hessheimer AJ, Brüggewirth IMA, et al. The economic impact of machine perfusion technology in liver transplantation[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(2):191-200. doi: [10.1111/aor.14131](https://doi.org/10.1111/aor.14131).

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 邹欣蕾, 黄子越, 史武江, 等. 常温局部灌注在受控心脏死亡肝移植供体中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(7): 1087-1096. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014)

Cite this article as: Zou XL, Huang ZY, Shi WJ, et al. Application of normothermic regional perfusion in controlled donation after cardiac death liver transplant donors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(7):1087-1096. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.014)



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部