

体外膜肺氧合在心脏死亡捐献器官功能保护中的作用

刘蕾 沈中阳

供体严重短缺已经成为器官移植发展的重要制约因素之一,如何扩大供体来源以满足不断增加的供体需求是目前各移植中心研究的重点。心脏死亡器官捐献(DCD)供体可以显著扩大供体池^[1],但DCD供体器官由于存在不同程度的热缺血损伤,质量远低于脑死亡器官捐献(DBD)供体,术后并发症尤其是胆道并发症发生率高,预后差^[2-3]。而体外膜肺氧合(ECMO)可以显著改善此类供体的质量,是国际上关于DCD供体器官修复的研究热点之一。

1 ECMO 技术

ECMO是一种体外循环技术,其原理是利用血泵和膜肺作为人工心脏和人工肺脏,将体内的静脉血引出体外,经过人工心肺旁路氧合后再注入患者的动脉或静脉系统,起到部分替代作用,维持人体器官组织血供及氧合。该技术最早用于心脏和(或)肺脏功能衰竭患者的救治^[4-5],而近年来关于ECMO应用于DCD供体的研究显著增加^[6],证实其可以减少甚至修复缺血/再灌注损伤,显著改善DCD供体质量。目前ECMO主要应用于DCD肝移植、肾移植的器官保护,经股动、静脉留置ECMO导管,静脉导管尖端置于右心房或肝上下腔静脉内,动脉导管尖端置于腹主动脉腹股干或肾动脉以下位置,从而保证肝脏或肾脏循环。动物实验显示,热缺血时间30 min,DCD供体可出现严重代谢性酸中毒及肝功能异常,而行ECMO治疗之后酸中毒得到迅速纠正,30 min后肝脏血流量可以恢复为基础值的80%,胆汁形成量可以达到基础值的75%^[7]。经历了90 min热缺血的猪DCD供肝,经过1 h的ECMO支持之后用于肝脏移植,5 d存活率可以从0提高到83%^[8]。

2 ECMO 对于 DCD 供体器官的保护机制

ECMO对DCD供体器官的保护机制目前尚不十分明确。Net等^[9]研究发现,对于DCD供体,在心脏停跳之前加入腺苷与ECMO的作用相似,应用ECMO之后肝脏腺苷水平明显增加,腺苷组和ECMO组的肝细胞以及肝窦内皮细胞损伤均减轻。如果在ECMO过程中选择性阻断腺苷A₂受体则会抵消ECMO的保护作用,证实维持肝脏组织中腺苷和黄嘌呤高表达是ECMO保护DCD肝细胞的作用机制之一,ECMO可以减轻DCD供体器官热缺血损伤,减少炎症因子

表达及内皮细胞损伤。认为ECMO作用于DCD供体,在心脏停搏之后再次恢复循环,具有缺血预适应保护作用。

3 ECMO 对 DCD 供体器官功能保护的临床应用

3.1 我国DCD分类:2011年国家卫生和计划生育委员会公布了我国人体器官捐献分类标准,包括中国一类、中国二类和三类。中国一类即国际化的DBD;中国二类即国际化的DCD,包括Maastricht I~V类DCD;中国三类即中国过渡时期脑-心双死亡标准器官捐献(DBCD),是我国特有的捐献类型,指虽然供体已诊断脑死亡,但家属不能接受有心跳状态下的器官捐献,需要撤除生命支持,待心脏停跳后实施器官捐献^[10]。

3.2 ECMO 对 DCD 供体器官功能保护的临床应用

3.2.1 中国三类DCD供体的器官保护:目前我国DCD工作才刚刚起步,ECMO主要应用在中国三类DCD供体,即DBCD供体脑死亡后向心脏死亡过渡过程中的器官保护^[11-12]。对于已诊断脑死亡的供体,经医院伦理委员会及家属同意,进行ECMO治疗,之后拔除气管插管、停用升压药,逐步降低ECMO流量至能维持肝动脉、肾动脉和门静脉血流的最低流量,待心跳停止宣布心脏死亡之后再恢复ECMO流量。这样可以有效避免供肝、供肾的热缺血损伤,移植术后移植物及受体预后良好。

3.2.2 循环不稳定的中国一类DCD供体的器官保护:近年来ECMO也开始应用于循环不稳定的中国一类DCD供体,即DBD供体的器官保护。脑死亡之后机体会出现一系列明显的病理生理改变,从而导致严重的心肌损害、心律失常、尿崩症、顽固性低血压等。即使应用了大量的血管活性药物,往往也难以维持患者的血流动力学稳定,而持续低血压将造成拟捐献器官的缺血、缺氧,严重影响了器官质量。ECMO应用于DBD供体,可以维持供体全身氧供和血流动力学处于相对稳定的状态,使部分受损的器官功能恢复,具有良好的功能保护和修复效果^[13-14]。

3.2.3 循环功能衰竭的潜在DCD供体的院间转运:我国大部分潜在的DCD供体均集中在区县一级医疗单位,ECMO可以为潜在供体同时提供循环和呼吸支持,将潜在供体转移至有器官移植资质的医疗中心,缩短拟捐献器官的热缺血时间,保证了捐献的顺利完成^[15]。何涓等^[16]报道了8例脑外伤后中枢性循环衰竭的潜在DCD供体在ECMO支持下成功转运至移植医院,顺利完成捐献程序,共获得8个肝脏、16个肾脏,并成功移植于24例受者。中国台湾地区也有类似的成功案例报道^[17-18]。

3.2.4 中国二类DCD供体的器官保护:我国目前尚无ECMO

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.019

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)项目(2012AA021001);天津市科技计划项目(12ZCZDSY02600);天津市医药卫生行业重点攻关项目(12KG102)

作者单位:300192 天津市第一中心医院移植外科,天津市器官移植重点实验室

通讯作者:沈中阳, Email: yizhiicu@163.com

应用于中国二类 DCD 供体的报道。中国二类 DCD 即国际标准化的 DCD, 由于心脏停跳, 会造成拟捐献器官的严重缺血、缺氧。关于此类供体的使用, 我国仅有 Maastricht III 类 DCD 供体器官移植的个别报道^[19-20], 均未使用 ECMO 进行拟捐献器官的功能支持。此类供体属于可控的 DCD 供体, 热缺血时间短, 是预后最好的中国二类 DCD 供体类型。国外有报道对于 Maastricht III 类 DCD 供体, 在征得家属知情同意的情况下, 提前留置 ECMO 管路, 待撤除生命支持、宣布供体心脏死亡之后行 ECMO 治疗, 可以促进器官功能的恢复, 显著改善移植器官的预后^[21]。但国外研究最多的是 ECMO 应用于 Maastricht II 类 DCD 供体, 即心跳停止之后给予及时的心肺复苏但复苏失败的供体, 这是最具有潜力的 DCD 供体类型。美国医学研究院估计, 仅不可控的 DCD 供体 (主要为 Maastricht II 类) 每年就可增加约 22 000 个^[22]。对于不可控的 DCD 供体, 应用 ECMO 治疗可以显著降低肝移植术后缺血性胆管炎和原发无功能的发生率^[23], 以及肾移植术后移植肾功能延迟恢复的风险^[24]。Fondevila 等^[25]报道了 ECMO 应用于 Maastricht II 类 DCD 供体的修复, 1 年的受体和移植肝存活率可达 82% 和 70%, 虽然供体的可利用率仅为 9%, 但鉴于此类潜在供体的数量巨大, 如果不断完善评估及干预保护措施, 将显著扩大供体的来源, 改善供体严重短缺的现状。

4 存在的问题

ECMO 存在的问题主要有两方面, 一是伦理问题, 一是技术问题。

4.1 关于伦理问题: 由于各国立法、文化传统的差异, 会显著影响 ECMO 的操作及效果。例如在西班牙, 对于复苏失败的 Maastricht II 类 DCD 供体, 在宣布死亡后无需征得家属同意即可给予全身肝素化并行 ECMO 支持, 提高了 ECMO 运行的成功率, 同时也缩短了捐献器官的热缺血时间, 因此能较好地改善供体器官质量, 移植植物及受体的存活率能与 Maastricht III 类 DCD 供体相当^[25]。而在美国等其他国家并无类似的立法支持。

4.2 关于 ECMO 操作的技术问题: ① 最佳温度: 目前关于 ECMO 的运行温度, 有低温、室温和常温模式, 每种模式的具体温度亦不统一, 但多数研究显示常温模式更有利于器官功能的恢复^[7,9]。② 最佳流量: ECMO 运行的流量各中心报道不一, 1.7 ~ 3.0 L/min^[12,16,25], 与 DCD 供体的类型、是否阻断胸主动脉等有关, 如果能实时超声监测拟捐献器官的血流, 在保证器官灌注前提下进行 ECMO 流量的调整将是最佳的选择。③ 最佳运行时间和最长运行时间: ECMO 支持只是针对 DCD 供体拟捐献器官的局部灌注, 不能完全消除整个机体死亡后所造成的严重病理生理改变给拟捐献器官带来的影响; 同时 ECMO 为体外循环, 其本身的相关并发症以及对于肝素等药物的影响^[26]也是制约 ECMO 长时间运行的因素之一。目前关于 ECMO 的运行时间, 西班牙的经验是: ECMO 对于 Maastricht II 类 DCD 供体的支持时间上限是 4 h (240 min)^[25]; 国内霍枫等^[11]报道 ECMO 对于 DBCD 供体

的最长运行时间为 380 min。但目前尚缺乏大样本的基础及临床研究的支持, 因此, 关于 ECMO 的最佳运行时间和最长运行时间仍需进一步探讨。

综上, 利用 ECMO 对 DCD 供体提供体外心肺支持, 可以保证拟捐献器官的循环及氧供, 有利于减少热缺血损伤, 改善捐献器官的质量, 同时为评估潜在供体器官功能赢得时间, 可以提高捐献器官的使用率及移植成功率, 是目前国际器官移植领域研究的热点之一。ECMO 在我国器官移植界的应用尚不成熟, 但已经展示出可喜的前景。

参考文献

- [1] 郑章强, 朱志军. 心脏死亡供体器官捐献在肝移植中的应用及研究进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2(4): 212-216.
- [2] Haring 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.
- [3] de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center [J]. Am J Transplant, 2009, 9(4): 773-781.
- [4] 邱志兵, 肖立琼, 陈鑫, 等. 体外膜肺氧合在终末期心脏病围手术期严重心力衰竭中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(11): 696-698.
- [5] 蔡施霞, 刘松桥, 邱晓华, 等. 体外膜肺氧合对成人急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(2): 78-82.
- [6] 陈志高, 黄洁, 胡盛寿. 心肺联合移植现状[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2(6): 336-339.
- [7] Rojas-Pena A, Hall CM, Cook KE, et al. Timing of heparin and perfusion temperature during procurement of organs with extracorporeal support in donors after circulatory determination of death [J]. ASAIO J, 2011, 57(5): 368-374.
- [8] Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion [J]. Ann Surg, 2011, 254(6): 1000-1007.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(1): 9-12.
- [11] 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.
- [12] 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 体外膜肺氧合用于脑心双死亡供者器官获取的流程和方法[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(7): 396-400.
- [13] 孙煦勇, 秦科, 董建辉, 等. 体外膜肺氧合用于循环功能不稳定的中国一类捐赠者的器官保护三例[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(11): 657-660.
- [14] Hsieh CE, Lin HC, Tsui YC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in potential organ donors for brain death determination [J]. Transplant Proc, 2011, 43(7): 2495-2498.
- [15] 何涸, 屠伟峰. 体外膜肺氧合在 1 例潜在心死亡供者院间转运中的应用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(3): 162-164.
- [16] 何涸, 李鹏, 屠伟峰. 体外膜肺氧合用于潜在心脏死亡供者的院间转运[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(12): 737-739.
- [17] 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.
- [18] Ke HY, Lin CY, Tsai YT, et al. Increase the donor pool: transportation of a patient with fatal head injury supported with

extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Trauma, 2010, 68 (3): E87-88.

[19] 郑于剑, 李鹏, 霍枫, 等. 公民逝世后器官捐献供肝在肝癌患者抢救性肝移植中的应用 12 例 [J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35 (7): 401-404.

[20] 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 公民心死亡器官捐献肝移植 [J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11 (1): 69-72.

[21] 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.

[22] Childress JF, Liverman CT. Organ donation: opportunities for action [M]. Washington: The National Academies Press, 2006.

[23] 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.

[24] Farney AC, Singh RP, Hines MH, et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support [J]. J Am Coll Surg, 2008, 206 (5): 1028-1037.

[25] 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.

[26] 郭利涛, 王雪. 体外膜肺氧合对常用药物药代动力学的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (10): 637-640.

(收稿日期: 2014-11-10) (本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)
 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)
 脓毒症心功能障碍
 (sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)
 心搏骤停后综合征 (post cardiac arrest syndrome, PCAS)
 急性呼吸窘迫综合征
 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 全身炎症反应综合征
 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
 多器官功能障碍综合征
 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统
 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)
 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)
 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)
 查尔森合并症指数 (Charlson comorbidity index, CCI)
 简易精神状态检查量表
 (mini-mental state examination, MMSE)
 医院焦虑抑郁量表
 (hospital anxiety and depression scale, HADS)
 心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)
 心肺脑复苏 (cardiopulmonary cerebral resuscitation, CPCPR)
 院外心搏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)
 心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD)
 心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD)
 脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD)
 脑-心双死亡标准器官捐献
 (donation after brain death awaiting cardiac death, DBCD)
 胸外按压比例 (chest compression fraction, CCF)
 传统胸外按压心肺复苏 (chest compressions-cardiopulmonary resuscitation, CC-CPR)
 主动按压放松复苏术 (active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation, ACD-CPR)
 插入式腹主动脉按压心肺复苏 (inserted abdominal aorta compression cardiopulmonary resuscitation, IAAC-CPR)
 腹主动脉反搏心肺复苏
 (counterpulsation cardiopulmonary resuscitation, Cou-CPR)
 心肌梗死溶栓试验
 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)
 经皮冠状动脉介入治疗
 (percutaneous coronary intervention, PCI)
 主要心脏不良事件
 (major adverse cardiovascular event, MACE)
 连续性肾脏替代治疗
 (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 连续性静-静脉血液滤过
 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)

平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)
 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)
 冠状动脉灌注压 (coronary perfusion pressure, CPP)
 每搏量 (stroke volume, SV)
 心排血量 (cardiac output, CO)
 心排血指数 (cardiac index, CI)
 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)
 心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)
 左室舒张期末内径
 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)
 左室舒张期末压
 (left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)
 左室收缩期末压
 (left ventricular end systolic pressure, LVESP)
 左室内压上升或下降最大速率 (maximal rate of increase/decrease in left ventricular pressure, ± dp/dt max)
 左室舒张期末容积
 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)
 左室收缩期末容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)
 全心舒张期末容积指数
 (global end-diastolic volume index, GEDVI)
 血管外肺水指数 (extravascular lung water index, EVLWI)
 肺血管通透性指数
 (pulmonary vascular permeability index, PVPI)
 外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, SVRI)
 胸腔内血容量指数 (intrathoracic blood volume index, ITBVI)
 体外膜肺氧合 (extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)
 脉搏指示连续心排血量监测
 (pulse index continuous cardiac output, PiCCO)
 氧合指数 (oxygenation index, PaO₂ / FiO₂, OI)
 糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)
 乳酸清除率 (lactate clearance rate, LCR)
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)
 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白
 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)
 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
 总胆红素 (total bilirubin, TBil)
 N 末端 B 型钠尿肽前体
 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)
 美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)
 美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC)
 欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC)
 美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS)
 美国胸科医师协会
 (American College of Chest Physicians, ACCP)
 外科感染学会 (Surgical Infection Society, SIS)
 美国感染病学学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA)
 美国麻醉医师协会
 (American Society of Anesthesiology, ASA)