

# ECMO 在肺移植患者术前过渡中的应用

夏维 许红阳 毛文君 陈静瑜

214023 江苏无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院重症医学科(夏维、许红阳),胸外科(毛文君、陈静瑜)

通讯作者:许红阳, Email: xhy1912@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.013

**【摘要】** **目的** 探讨体外膜肺氧合(ECMO)用于肺移植患者术前过渡的有效性。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属无锡市人民医院心肺诊疗中心2015年1月至2017年12月收治的18例接受ECMO过渡的肺移植手术患者的临床资料,包括性别、年龄、原发病、围手术期乳酸、术前白细胞、手术方式(单肺或双肺)、ECMO支持方式、ECMO过渡时间、术后ECMO使用时间、ECMO总使用时间、ECMO并发症、术后原发性移植失败(PGD)、撤除ECMO以及生存情况。根据ECMO支持方式、ECMO是否成功撤除或原发病将患者进行分组,比较两组临床资料,并绘制患者180 d Kaplan-Meier生存曲线。**结果** ①整体情况显示:18例接受ECMO过渡至肺移植手术的患者中,男性14例,女性4例;年龄23~78岁;特发性肺纤维化(IPF)6例,特发性肺动脉高压(IPAH)3例,间质性肺炎8例,矽肺1例;静脉-静脉(V-V)ECMO方式9例,静脉-动脉(V-A)ECMO方式9例;ECMO成功过渡至手术15例,过渡失败3例;ECMO过渡时间中位数为57.5(14.5, 116.5)h;ECMO相关并发症中出血6例,肾功能不全12例,血栓2例,氧合器渗漏2例,下肢缺血1例;手术方式中单肺移植7例(右肺5例、左肺2例),双肺移植8例;术前死亡3例,死亡原因均为感染性休克;术后死亡9例,死亡原因均为感染性休克4例,多器官功能衰竭4例,心源性猝死1例;长期生存6例。②分组比较显示:V-V ECMO组(7例)与V-A ECMO组(8例)通过ECMO成功过渡至肺移植手术的患者在性别、年龄、术前ECMO过渡时间、术后ECMO使用时间、ECMO总使用时间、术后PGD发生率、ECMO撤机成功率和术后180 d累积生存率方面差异均无统计学意义。ECMO成功撤除组(11例)与撤除失败组(7例)患者性别、年龄、原发病、ECMO支持方式、手术方式、术前白细胞差异均无统计学意义,但成功撤除组较撤除失败组围手术期乳酸水平低( $\text{mmol/L}$ :  $3.01 \pm 1.51$  比  $8.27 \pm 3.49$ ,  $t = -3.770$ ,  $P = 0.006$ ),ECMO总使用时间短( $\text{h}$ :  $72.82 \pm 40.53$  比  $210.71 \pm 107.10$ ,  $t = -3.907$ ,  $P = 0.001$ ),术后180 d累积生存率高( $54.5\%$  比  $0$ ,  $P = 0.038$ )。③Kaplan-Meier生存曲线分析显示:18例使用ECMO过渡至肺移植患者术后7、30、60、180 d累积生存率分别为72.2%、38.9%、33.3%、33.3%,其中成功撤除组(11例)术后7、30、60、180 d累积生存率高于撤除失败组(7例);分别为81.8%比57.1%、63.6%比0、54.5%比0、54.5%比0;log-rank检验: $\chi^2 = 8.009$ ,  $P = 0.005$ )。IPF组(6例)术后7、30、60、180 d累积生存率低于非IPF组(12例);分别为33.3%比83.3%、16.7%比50.0%、16.7%比41.7%、16.7%比41.7%;log-rank检验: $\chi^2 = 4.161$ ,  $P = 0.041$ )。**结论** ECMO是肺移植患者术前过渡的有效手段,排除严重心室功能衰竭的前提下,V-V ECMO和V-A ECMO同样能为患者提供有效的生命支持;围手术期乳酸水平和ECMO使用时间是影响患者ECMO能否成功撤除的重要因素;原发病可影响患者预后。

**【关键词】** 肺移植; 体外膜肺氧合; 术前过渡

**基金项目:**江苏省科教强卫工程青年医学重点人才项目(QNRC2016193)

**Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation** Xia Wei, Xu Hongyang, Mao Wenjun, Chen Jingyu

Department of Intensive Care Unit, Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China (Xia W, Xu HY); Department of Thoracic Surgery, Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China (Mao WJ, Chen JY)

Corresponding author: Xu Hongyang, Email: xhy1912@aliyun.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to lung transplantation (LTx). **Methods** The clinical data of 18 patients with end-stage lung diseases was retrospectively reviewed, using ECMO as a bridge to LTx in intensive care unit of Affiliated Wuxi People's Hospital from January 2015 to December 2017. Clinical parameters were obtained from these patients, including gender, age, primary disease, preoperative lactate level, preoperative leukocyte, operation modality (unilateral or bilateral), type of ECMO, ECMO support time as a bridge to LTx, ECMO support time after operation, total usage time of ECMO, ECMO associated complications, primary graft dysfunction (PGD), successful ECMO weaning, and survival. Patients were divided according to type of ECMO, whether successfully weaned from ECMO or not, and primary disease. Clinical data was compared, and the Kaplan-Meier survival of 180-day was studied. **Results** ①The overall situation showed: A total of 18 patients were enrolled, with 14 males and 4 females, age ranged from 23 to 78 years old. Primary disease included 6 cases of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 3 cases of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH), 8 cases of interstitial

pneumonia and 1 case of silicosis. Nine patients received venous-venous (V-V) ECMO and 9 venous-artery (V-A) ECMO as a bridge to LTx; 15 patients received LTx successfully, and failed in 3 cases. The average bridge time was 57.5 (14.5, 116.5) hours. ECMO associated complications included 6 cases with bleeding, 12 cases with renal failure, 2 cases with thrombosis, 2 cases with oxygenator leak, and 1 case with leg ischemia. There were 7 unilateral (5 right lungs and 2 left lungs) and 8 bilateral LTx. Three patients died before LTx due to septic shock. Nine patients died after LTx, 4 for septic shock, 4 for multiple organ failure, and 1 for sudden cardiac death. Six patients survived after LTx. ② Group comparison showed: There was no significant difference in gender, age, ECMO support time as a bridge to LTx, ECMO support time after operation, total ECMO usage time, incidence of PGD, successful weaning from ECMO, and 180-day survival rate between V-V ECMO group ( $n = 7$ ) and V-A ECMO group ( $n = 8$ ). There was no significant difference in gender, age, primary disease, type of ECMO, operation modality, preoperative leukocyte count between groups of successfully weaned from ECMO ( $n = 11$ ) and the failed ( $n = 7$ ). Lower level of preoperative lactate acid (mmol/L:  $3.01 \pm 1.51$  vs.  $8.27 \pm 3.49$ ,  $t = -3.770$ ,  $P = 0.006$ ), shorter total ECMO usage time (hours:  $72.82 \pm 40.53$  vs.  $210.71 \pm 107.10$ ,  $t = -3.907$ ,  $P = 0.001$ ), and higher 180-day survival rate (54.5% vs. 0,  $P = 0.038$ ) were found in the group of successfully weaned from ECMO, when compared with the failed group. ③ Kaplan-Meier survival analysis showed that postoperative survival rates of 7, 30, 60, and 180 days of 18 patients was 72.2%, 38.9%, 33.3%, and 33.3%, respectively. Among them, the postoperative survival rates of 7, 30, 60, and 180 days in the group of successfully weaned from ECMO ( $n = 11$ ) were higher than those in group of failed ( $n = 7$ ; 81.8% vs. 57.1%, 63.6% vs. 0, 54.5% vs. 0, 54.5% vs. 0, respectively; log-rank test:  $\chi^2 = 8.009$ ,  $P = 0.005$ ). The postoperative survival rates of 7, 30, 60, and 180 days in IPF group ( $n = 6$ ) were lower than those in non-IPF group ( $n = 12$ ; 33.3% vs. 83.3%, 16.7% vs. 50.0%, 16.7% vs. 41.7%, 16.7% vs. 41.7%; log-rank test:  $\chi^2 = 4.161$ ,  $P = 0.041$ ). **Conclusions** The use of ECMO as a bridge to LTx may provide survival benefit for LTx recipients. V-V ECMO provides effective life support for patients without severe heart failure, and V-A ECMO for patients with unstable hemodynamics. Preoperative lactate level and total ECMO duration time were closely related to ECMO weaning rate. Primary diagnosis may affect prognosis.

**【Key words】** Lung transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation; Preoperative bridge

**Fund program:** Young Medical Key Talents Project of Jiangsu Province (QNRC2016193)

肺移植是各种终末期肺疾病的有效治疗方式,然而患者在等待肺源过程中可能发生病情加重甚至危及生命。机械通气是最常用的抢救方法,但对于终末期肺病患者效果非常有限。而体外膜肺氧合(ECMO)技术作为一项生命支持技术,能为心肺功能衰竭患者提供有效的支持治疗。本研究旨在探讨ECMO用于肺移植患者术前过渡的有效性,以期为提高重症患者肺移植的生存率提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 患者一般资料:**采用单中心回顾性研究,选择本院心肺诊疗中心2015年1月至2017年12月接受ECMO过渡的终末期肺病患者18例,其中男性14例,女性4例;年龄23~78岁;特发性肺纤维化(IPF)6例,特发性肺动脉高压(IPAH)3例,间质性肺炎8例,矽肺1例;合并糖尿病2例,合并干燥综合征2例,合并冠心病1例。超声心动图提示18例患者均有不同程度的肺动脉高压(平均肺动脉压 $\geq 25$  mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),其中中重度肺动脉高压13例(平均肺动脉压 $\geq 40$  mmHg)。美国纽约心脏病协会(AHA)心功能分级II~III级9例,IV级9例;I型呼吸衰竭10例,II型呼吸衰竭8例。18例患者在等待肺源的过程中发生呼吸循环恶化,机械通气效果差,经家属同意后均接受ECMO支持过渡。

**1.2 ECMO的使用:**ECMO置管方式分为静脉-动脉(V-A)和静脉-静脉(V-V)两种。V-A模式经右侧股动脉-静脉置管并转流;V-V模式选择颈内静脉-股静脉置管进行转流。采用普通肝素抗凝,根据全血活化凝血时间监测结果及出血情况调整肝素用量。ECMO转流期间控制氧流量为2 L/min,根据患者体重、血流动力学及血气分析结果保持ECMO血流量在2~5 L/min,动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ ) $> 75$  mmHg,动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ ) $< 40$  mmHg左右。采用保护性肺通气策略进行机械通气,潮气量 $6 \sim 8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,呼吸频率 $8 \sim 12$ 次/min,吸入氧浓度 $< 0.60$ ,气道峰压 $< 25 \text{ cmH}_2\text{O}$  (1  $\text{cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ ),呼气末正压 $6 \sim 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。ECMO应用期间予以常规镇静镇痛,密切监测心率、血压、氧饱和度等生命体征,监测血气分析和乳酸水平并相应调整治疗。

**1.3 肺移植手术方式的选择:**①双肺移植选择标准:合并肺部感染;存在严重肺动脉高压和右心功能不全;边缘性供肺,第一侧肺移植结束后,出血少,氧合理想。②单肺移植选择标准:体弱高龄;单侧肺移植结束,出血量 $> 3000 \text{ mL}$ 。手术均在全麻ECMO辅助下进行,单肺移植采用后外侧切口开胸或腋下小切口保留肌肉开胸;双肺移植采用双侧前外侧不横断胸骨开胸或横断胸骨开胸。

**1.4 ECMO 的撤除:** 术后根据心脏超声、血气分析、胸片等评估患者心肺功能恢复的情况下撤除 ECMO。V-A 模式下将 ECMO 流量降至患者心排血量的 20% (1.5 ~ 2.0 L/min), 在应用小剂量血管活性药物的情况下, 患者血流动力学和氧合稳定可考虑撤机。V-V 模式下将 ECMO 流量降至 1.5 ~ 2.0 L/min, 暂停 ECMO 氧供气流, 在较低的机械通气参数支持条件下, 患者氧合和呼吸无明显变化可考虑撤机。撤除 ECMO 后需严密监测患者生命体征, 若无法撤除 ECMO 或撤除 ECMO 后迅速出现氧合循环急剧恶化、生命体征难以维持的情况均视为撤除失败。

**1.5 重症加强治疗病房 (ICU) 管理及随访:** 18 例患者常规使用广谱抗菌药物预防或治疗细菌感染, 15 例患者术后采用他克莫司联合肾上腺皮质激素免疫抑制方案预防排斥反应, 更昔洛韦预防病毒感染, 卡泊芬净预防真菌感染。术后限制液体摄入, 48 h 内保持液体负平衡, 防止移植肺水肿。术后 24 h 内行纤维支气管镜 (纤支镜) 检查, 1 周内每日复查胸片。监测肾功能和免疫抑制剂血药浓度, 适当镇静镇痛处理。患者通过自主呼吸试验 (SBT) 后进行脱机, 可予以无创呼吸机或高流量吸氧序贯, 加强气道管理和呼吸功能锻炼, 加强营养支持和康复锻炼, 病情稳定后转至普通病房继续治疗。患者术后接受长期随访, 定期监测免疫抑制剂血药浓度, 定期复查心脏超声、肺功能、血气、胸部影像学检查等, 根据病情需要决定是否行气管镜检查。

**1.6 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准 (审批号: KYLLKS201807), 所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.7 观察指标及研究方法:** 收集患者的性别、年龄、原发病、围手术期乳酸、术前白细胞、手术方式 (单肺或双肺)、ECMO 支持方式、ECMO 过渡时间、术后 ECMO 使用时间、ECMO 总使用时间、ECMO 并发症、术后原发性移植物失功 (PGD)、撤除 ECMO 及生存情况。根据患者 ECMO 支持方式、ECMO 成功撤除与否或原发病进行分组比较。

**1.8 统计学方法:** 使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料如符合正态分布以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 如不符合正态分布以中位数 (四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ] 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料采用 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 180 d 累积生存率, 采用 log-rank 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 18 例接受 ECMO 过渡的肺移植患者临床资料 (表 1):** 18 例患者中 V-A ECMO 方式 9 例, V-V ECMO 方式 9 例; ECMO 成功过渡至手术 15 例, 过渡失败 3 例; 中位过渡时间为 57.5 (14.5, 116.5) h; ECMO 相关并发症: 出血 6 例, 肾功能不全 12 例, 血栓 2 例, 氧合器渗漏 2 例, 下肢缺血 1 例; 手术方式: 单肺移植 7 例 (右肺 5 例、左肺 2 例), 双肺移植 8 例。

表 1 18 例接受 ECMO 过渡的肺移植患者临床资料

例序	性别	年龄 (岁)	原发病	ECMO 过渡时间 方式 (h)	手术 方式	过渡 成功	成功 撤除	ECMO 并发症	预后
例 1	男	69	IPF、慢性支气管炎	V-A 3	右肺移植术	是	是	出血、肾功能不全、血栓	术后死亡
例 2	男	32	IPAH	V-A 114	心肺联合移植术	是	是	肾功能不全	术后生存
例 3	男	66	间质性肺炎、糖尿病、冠心病	V-V 64	右肺移植术	是	是	肾功能不全	术后死亡
例 4	男	23	间质性肺炎	V-V 384	双肺移植术	是	否	肾功能不全、氧合器渗漏	术后死亡
例 5	男	49	间质性肺炎	V-V 47	双肺移植术	是	是	无	术后生存
例 6	男	73	IPF	V-V 140		否	否	出血	术前死亡
例 7	女	49	间质性肺炎、干燥综合征	V-A 112	双肺移植术	是	否	出血、肾功能不全、血栓	术后死亡
例 8	男	52	IPF	V-V 51	左肺移植术	是	是	无	术后生存
例 9	男	28	IPAH	V-A 224		否	否	肾功能不全、氧合器渗漏	术前死亡
例 10	男	66	IPF、糖尿病	V-A 4	双肺移植术	是	否	出血、肾功能不全	术后死亡
例 11	女	68	间质性肺炎、干燥综合征	V-A 19	右肺移植术	是	是	肾功能不全	术后死亡
例 12	男	60	IPF	V-A 18	双肺移植术	是	是	右下肢缺血性损害	术后死亡
例 13	男	78	间质性肺炎	V-V 71	双肺移植术	是	是	无	术后生存
例 14	男	63	间质性肺炎	V-A 2	左肺移植术	是	是	无	术后生存
例 15	女	38	IPAH	V-A 49	双肺移植术	是	否	肾功能不全、出血	术后死亡
例 16	女	73	IPF	V-V 2	右肺移植术	是	是	肾功能不全	术后死亡
例 17	男	72	间质性肺炎	V-V 124	右肺移植术	是	是	肾功能不全	术后生存
例 18	男	53	矽肺	V-V 100		否	否	肾功能不全、出血	术前死亡

注: ECMO 为体外膜肺氧合, IPF 为特发性肺纤维化, IPAH 为特发性肺动脉高压, V-A 为静脉-动脉, V-V 为静脉-静脉; 空白代表无此项

表2 成功接受不同方式 ECMO 过渡的肺移植患者间临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	术前 ECMO 过渡 时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	术后 ECMO 使用 时间 (h, $\bar{x} \pm s$ )	ECMO 总使用时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	术后 PGD (例)	成功撤除 ECMO (例)	术后 180 d 生存 (例)
		男性	女性							
V-A ECMO 组	8	5	3	55.63 ± 14.27	18.5 (3.2, 96.2)	67.38 ± 69.69	102.5 (45.8, 194.0)	6	5	2
V-V ECMO 组	7	6	1	59.00 ± 19.24	64.0 (47.0, 124.0)	17.43 ± 15.14	88.0 (53.0, 151.0)	5	6	4
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		确切概率法		-0.389	-1.332	1.975	-0.231	确切概率法	确切概率法	确切概率法
<i>P</i> 值		0.569		0.703	0.183	0.085	0.817	0.662	0.569	0.315

注: V-A 为静脉-动脉, V-V 为静脉-静脉, ECMO 为体外膜肺氧合, PGD 为原发性移植物流失

术前死亡 3 例, 均死于感染性休克; 术后死亡 9 例, 死于感染性休克 4 例、多器官功能衰竭 4 例、心源性猝死 1 例; 长期生存 6 例。

**2.2 V-A ECMO 组与 V-V ECMO 组通过 ECMO 成功过渡至肺移植手术患者的临床资料比较(表 2):** 根据 ECMO 支持方式将 15 例通过 ECMO 成功过渡至肺移植手术的患者分为两组, 其中 V-A ECMO 组 8 例, V-V ECMO 组 7 例。两组患者性别、年龄、术前 ECMO 过渡时间、术后 ECMO 使用时间、ECMO 总使用时间、术后 PGD 发生率、ECMO 成功撤除率和术后 180 d 生存率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 ECMO 成功撤除组与撤除失败组患者临床资料比较(表 3):** 根据是否成功撤除 ECMO 将 18 例接受 ECMO 过渡的肺移植手术患者分为两组, 其中成功撤除组 11 例, 撤除失败组 7 例。两组患者性别、年龄、原发病、ECMO 支持方式、手术方式、术前白细胞计数(WBC)比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 但成功撤除组较撤除失败组围手术期乳酸水平低, ECMO 总使用时间短, 术后 180 d 生存率高(均  $P < 0.05$ )。

**2.4 ECMO 成功撤除组与撤除失败组 Kaplan-Meier 生存曲线(图 1):** 18 例患者术后 7、30、60、180 d 累积生存率分别为 72.2%、38.9%、33.3%、33.3%。成功撤除组患者术后 7、30、60、180 d 累积生存率显著高于撤除失败组(81.8% 比 57.1%, 63.6% 比 0, 54.5% 比 0, 54.5% 比 0; log-rank 检验:  $\chi^2 = 8.009, P = 0.005$ )。

**2.5 IPF 组与非 IPF 组 Kaplan-Meier 生存曲线(图 2):** IPF 组患者术后 7、30、60、180 d 累积生存率显著低于非 IPF 组(33.3% 比 83.3%, 16.7% 比 50.0%, 16.7% 比 41.7%, 16.7% 比 41.7%; log-rank 检验:  $\chi^2 = 4.161, P = 0.041$ )。

表3 ECMO 成功撤除组与撤除失败组肺移植患者临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	原发病(例)				ECMO 方式(例)	
		男性	女性		IPF	IPAH	间质性肺炎	矽肺	V-A	V-V
成功撤除组	11	9	2	62.00 ± 13.24	4	1	6	0	5	6
撤除失败组	7	5	2	47.14 ± 18.69	2	2	2	1	4	3
<i>t</i> 值		确切概率法		1.982	确切概率法				确切概率法	
<i>P</i> 值		0.515		0.065	0.308				0.500	

组别	例数 (例)	手术方式(例)		围手术期乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	术前 WBC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	ECMO 总使用 时间 (h, $\bar{x} \pm s$ )	术后 180 d 生存 (例)
		单肺	双肺				
成功撤除组	11	7	4	3.01 ± 1.51	9.15 ± 2.33	72.82 ± 40.53	6
撤除失败组	7	0	4	8.27 ± 3.49	16.2 ± 12.35	210.71 ± 107.10	0
<i>t</i> 值		确切概率法		-3.770	-1.874	-3.907	确切概率法
<i>P</i> 值		0.051		0.006	0.079	0.001	0.038

注: ECMO 为体外膜肺氧合, IPF 为特发性肺纤维化, IPAH 为特发性肺动脉高压, V-A 为静脉-动脉, V-V 为静脉-静脉, WBC 为白细胞计数; 撤除失败组术前死亡 3 例

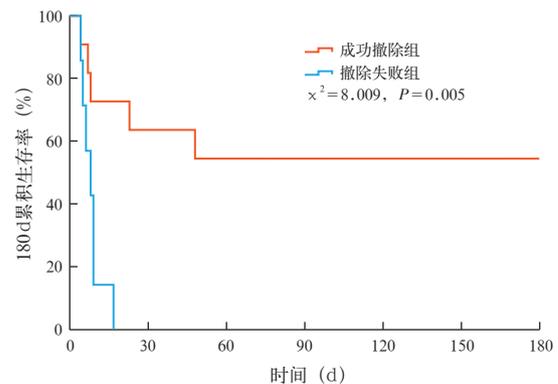
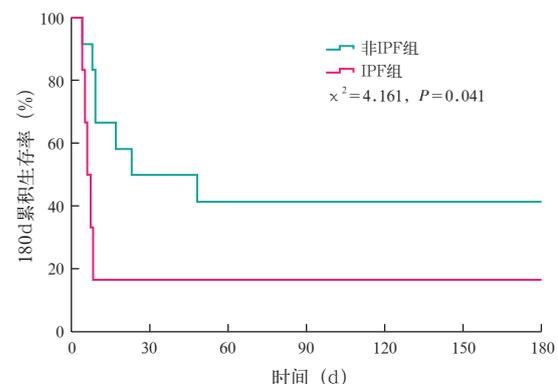


图1 体外膜肺氧合(ECMO)成功撤除组与撤除失败组肺移植患者 Kaplan-Meier 生存曲线



注: IPF 为特发性肺纤维化, ECMO 为体外膜肺氧合  
图2 IPF 组与非 IPF 组使用 ECMO 过渡的肺移植患者 Kaplan-Meier 生存曲线

### 3 讨论

ECMO 应用于呼吸功能急剧恶化的终末期肺疾病患者肺移植术前过渡起始于 1975 年,起初效果极差,有研究者认为终末期肺疾病患者术前接受 ECMO 是肺移植手术的禁忌证<sup>[1-2]</sup>。随着 ECMO 操作技术的逐步成熟和 ECMO 管路材料的改进,使得 ECMO 相关并发症如出血、肢端缺血等明显减少,安全性提高<sup>[3]</sup>。ECMO 作为呼吸循环生命支持技术,尤其适用于等待肺移植患者在呼吸衰竭加重、血流动力学不稳定的情况下进行术前过渡<sup>[4]</sup>。近年来,越来越多的肺移植中心将 ECMO 应用于终末期肺疾病患者术前过渡,为此类患者争取更多的生存机会<sup>[5]</sup>。据统计,美国匹兹堡大学肺移植中心 2005 至 2011 年有 3.4% 的肺移植患者术前接受 ECMO 过渡,过渡成功率为 77.4%,中位过渡时间 91 h<sup>[6]</sup>。而瑞士苏黎世大学肺移植中心 2007 至 2013 年为期 7 年的研究显示,有 14% 的肺移植患者术前接受了体外生命支持,其中主要为 ECMO,过渡成功率为 92.3%,中位过渡时间为 21 d<sup>[7]</sup>。本院心肺诊疗中心 2015 至 2017 年行肺移植手术的患者有 332 例,其中术前接受 ECMO 过渡治疗者 18 例,约占 5.4%,过渡成功率为 83.3%,过渡时间为 57.5 (14.5, 116.5) h,提示患者术前 ECMO 过渡成功率较高,而平均过渡时间较短。

ECMO 辅助可采用 V-A 模式和 V-V 模式。V-A ECMO 通过静脉血的容量转换减轻了心肺负荷,具有呼吸循环双重支持效果;而 V-V ECMO 运行时不改变心肺容量负荷,但能改善机体氧供<sup>[8]</sup>。本研究显示,接受 ECMO 过渡的 18 例患者中有 15 例成功过渡至肺移植手术,其中 V-V 模式 7 例, V-A 模式 8 例。不同 ECMO 模式两组患者间性别、年龄、术前 ECMO 过渡时间、术后 ECMO 使用时间、ECMO 总使用时间、术后 PGD 发生率、ECMO 成功撤除率和术后 180 d 生存率差异均无统计学意义。提示在排除严重心室功能衰竭的前提下, V-V ECMO 和 V-A ECMO 同样能为患者提供有效的生命支持。另外, V-V ECMO 相比 V-A ECMO 操作更简单,抗凝要求更小,安全性更高,并发症更少,若患者无严重心室功能衰竭,建议优先选择 V-V 模式。

Banga 等<sup>[9]</sup>对比 15 例 ECMO 成功过渡患者与 10 例过渡失败患者的资料发现, ECMO 过渡前右心室收缩功能障碍、肾功能不全、白蛋白水平偏低、容量过负荷的患者预后较差。Crotti 等<sup>[10]</sup>研究发现,

术前 ECMO 过渡时间 < 14 d 的患者术后 1 年生存率为 82%,而过渡时间 > 14 d 的患者术后 1 年生存率只有 29%,提示术前 ECMO 过渡时间越长,患者预后越差。然而 Inci 等<sup>[7]</sup>的研究却得出了相反的结论, ECMO 应用时间长的患者 1 年和 2 年生存率高于 ECMO 应用时间短的患者 (67% 比 74%, 50% 比 59%),但该研究 ECMO 应用时间长的患者中包含了较多意识清醒和预后相对较好的肺囊性纤维化 (CF) 患者。本研究显示, ECMO 成功撤除患者较撤除失败患者围手术期乳酸水平低, ECMO 总使用时间短,术后 180 d 生存率高; Kaplan-Meier 生存曲线分析亦提示, ECMO 成功撤除者 180 d 累积生存率明显高于撤除失败者。考虑 ECMO 撤除失败的患者病情更重。尽管目前 ECMO 技术已非常成熟,但围手术期乳酸水平高、ECMO 应用时间长会降低患者 ECMO 成功撤除的概率,而患者 ECMO 能否成功撤除直接影响患者预后。

终末期肺疾病指包括间质性肺炎、IPF、CF、矽肺等多种肺疾病。随着疾病的进展,慢性呼吸功能衰竭加重,常伴有不同程度的肺动脉高压。肺移植手术是终末期疾病最有效的治疗方式<sup>[11]</sup>。研究表明,肺移植患者的原发病对预后有很大影响, CF 患者预后较好,而 IPF 患者相对较差, CF 患者术后 2 年生存率明显高于 IPF 患者 (71% 比 42%)<sup>[12]</sup>。分析原因为: IPF 患者普遍年龄大,多合并重度肺动脉高压,病情更重。本研究中 IPF 组患者术后 7、30、60、180 d 累积生存率明显低于非 IPF 组,提示 IPF 患者预后较差。

Bermudez 等<sup>[13]</sup>研究发现,接受 ECMO 过渡的患者 30 d、1 年和 3 年生存率明显低于不需 ECMO 过渡的患者。Bittner 等<sup>[14]</sup>对比 27 例接受 ECMO 过渡者与 81 例不需 ECMO 过渡者累积 5 年的生存率亦发现,接受 ECMO 过渡者预后明显差于不需 ECMO 过渡者。本研究中 18 例患者术后 7、30、60、180 d 累积生存率分别为 72.2%、38.9%、33.3%、33.3%,其中成功撤除组累积生存率分别为 81.8%、63.6%、54.5%、54.5%,均明显低于本中心肺移植患者术后平均生存率 (90 d 生存率为 82.7%)。其原因为:接受 ECMO 术前过渡的患者病情重于不需 ECMO 术前过渡者,但如果不由 ECMO 提供生命支持,此类患者很可能因等不到肺移植手术而死亡;尽管 ECMO 能为呼吸循环衰竭患者提供有效心肺支持,增加此类患者成功进行肺移植手术的概率,但

此类患者的预后显著差于不需要 ECMO 术前过渡的患者。

综上,本研究显示,ECMO 是肺移植患者术前过渡的有效手段,但需 ECMO 术前过渡的患者预后较不需 ECMO 术前过渡的患者差。排除严重心室功能衰竭的前提下,V-V ECMO 与 V-A ECMO 同样能为患者提供有效的生命支持。围手术期乳酸水平和 ECMO 使用时间是影响患者能否成功撤除 ECMO 的重要因素。另外,原发病可影响患者预后,IPF 患者远期预后较其他患者差。本研究样本量有限,研究结果具有局限性。但本研究选择的是病情最重的肺移植患者的诊治资料,全球各肺移植中心相关的资料同样非常有限,期待未来有更大规模的临床研究。

### 参考文献

- [1] Veith FJ. Lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1977, 9 (1): 203-208.
- [2] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, et al. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139 (3): 765-773. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.031.
- [3] Hayanga AJ, Aboagye J, Esper S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in the United States: an evolving strategy in the management of rapidly advancing pulmonary disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149 (1): 291-296. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.072.
- [4] 王凯. 体外膜肺氧合在肺移植围术期的应用进展 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2016, 4 (3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.016.  
Wang K. Application of extracorporeal membrane oxygenation in perioperative period of lung transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2016, 4 (3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.016.
- [5] Anile M, Diso D, Russo E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45 (7): 2621-2623. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.005.
- [6] Toyoda Y, Bhamra JK, Shigemura N, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145 (4): 1065-1071. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.067.
- [7] Inci I, Klinzing S, Schneider D, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: an institutional experience and literature review [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (8): 1667-1671. DOI: 10.1097/TP.0000000000000653.
- [8] 朱幸飒, 陈若, 陈静瑜, 等. 体外膜肺氧合在特发性肺动脉高压患者双肺移植围术期的应用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38 (10): 598-601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.10.005.  
Zhu XF, Chen R, Chen JY, et al. Lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation for idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2017, 38 (10): 598-601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.10.005.
- [9] Banga A, Batchelor E, Mohanka M, et al. Predictors of outcome among patients on extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2017, 31 (7): e12990. DOI: 10.1111/ctr.12990.
- [10] Crotti S, Iotti GA, Lissoni A, et al. Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes [J]. *Chest*, 2013, 144 (3): 1018-1025. DOI: 10.1378/chest.12-1141.
- [11] 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用 [J]. *中国微创外科杂志*, 2006, 6 (9): 648-649. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003.  
Chen JY. Application of chest minimally invasive technique in lung transplantation incision [J]. *Chin J Min Inv Surg*, 2006, 6 (9): 648-649. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003.
- [12] Lafarge M, Mordant P, Thabut G, et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (9): 905-913. DOI: 10.1016/j.healun.2013.06.009.
- [13] Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92 (4): 1226-1231; discussion 1231-1232. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.122.
- [14] Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and graft recovery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94 (3): 942-949. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.006.

(收稿日期: 2018-04-17)

## • 科研新闻速递 •

### 重组人碱性磷酸酶并不能改善脓毒症相关性急性肾损伤患者的肾功能

脓毒症相关性急性肾损伤 (AKI) 对患者的远期存活和肾功能转归有不利影响, 使用碱性磷酸酶或许可以改善此类患者的远期存活和肾功能。为此, 有学者进行了一项随机对照试验, 旨在评估重组人碱性磷酸酶对脓毒症相关性 AKI 患者的影响。该试验是一项国际性 (53 个招募站点) 随机双盲安慰剂对照临床试验, 研究对象为 301 例诊断为脓毒症和 AKI 的成年危重患者。患者于 2014 年 12 月至 2017 年 5 月入组, 研究人员对受试者进行 90 d 随访, 最终随访日期为 2017 年 8 月 14 日。在试验的第一部分中, 患者被随机分组, 分别接受 0.4 mg/kg ( $n=31$ )、0.8 mg/kg ( $n=32$ )、1.6 mg/kg ( $n=29$ ) 的重组人碱性磷酸酶治疗或安慰剂 ( $n=30$ ) 治疗, 均每天 1 次, 持续 3 d, 以确定重组人碱性磷酸酶的最佳剂量。最终重组人碱性磷酸酶的最佳剂量确定为 1.6 mg/kg。在试验的第二部分中, 将 1.6 mg/kg 重组人碱性磷酸酶治疗组 ( $n=82$ ) 与安慰剂 ( $n=86$ ) 进行比较。主要评价指标为 1~7 d 平均每日肌酐清除率 (AUC1-7 ECC); 其他评价指标包括致命性和非致命性严重不良事件 (SAE) 的发生率。结果显示: 该研究共招募了 301 例患者 [男性占 70.7%, 中位年龄 67 (59, 73) 岁]。从第 1 天到第 7 天, 1.6 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组的 ECC 从 26.0 (8.8, 59.5) 65.4 mL/min 增加到 (26.7, 115.4) mL/min, 而安慰剂组从 35.9 (12.2, 82.9) mL/min 增加至 61.9 mL/min (22.7, 115.2) mL/min [绝对差值为 9.5 mL/min, 95% 可信区间 (95% CI) = -23.9 ~ 25.5,  $P=0.47$ ]。致命性严重不良事件发生率在 0.4 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 26.3%, 0.8 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 17.1%, 1.6 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 17.4%, 安慰剂组为 29.5%; 而非致命性严重不良事件发生率在 0.4 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 21.0%, 0.8 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 14.3%, 1.6 mg/kg 重组人碱性磷酸酶组为 25.7%, 安慰剂组为 20.5%。研究人员据此得出结论: 在患有脓毒症相关性 AKI 的重症患者中, 与安慰剂相比, 重组人碱性磷酸酶并不能显著改善其短期肾功能。

罗红敏, 编译自《JAMA》, 2018, 320 (19): 1998-2009