

体外膜肺氧合技术在实体器官移植领域中的应用

孙晓叶¹ 沈中阳¹ 康永振²

(1. 天津市第一中心医院移植科、天津市器官移植重点实验室, 天津 300192;

2. 天津市宝坻区人民医院普外科, 天津 301800)

【摘要】 体外膜肺氧合(ECMO)作为一种重要的生命支持技术,主要应用于传统疗法无法解决的心肺功能支持患者。近年来 ECMO 在器官捐献及器官移植领域应用的相关研究发现,ECMO 越来越多地应用于实体器官移植领域,主要涉及心脏移植、肺脏移植、肝脏移植及肾脏移植等。从对供体移植物的保护到移植前以及移植过程中受者的生命支持,再到移植后各种并发症的抢救,ECMO 在实体器官移植领域的应用正在逐渐被推广,并取得了显著的成效。本文将就 ECMO 在实体器官移植领域中的应用现状进行综述。

【关键词】 体外膜肺氧合; 心肺功能支持; 实体器官移植

体外膜肺氧合(ECMO)是将静脉血从体内引流到体外,利用体外循环替代人体自然循环,由离心泵提供血流动力,通过膜式氧合器对静脉血进行氧合,清除二氧化碳(CO₂),使静脉血成为高血氧浓度和低 CO₂ 浓度的动脉血后,注回人体。ECMO 最早于 1965 年应用于新生儿的治疗^[1],1972 年应用于成年人^[2]。目前,ECMO 技术在临床上使用越来越广泛,并在重症患者的抢救治疗中发挥了重要作用^[3-5],可用于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[3]、感染(登革热、人感染高致病性禽流感、甲型 H1N1 流感)^[6-8]、外伤、手术或者药物等各种原因引起的心肺衰竭。ECMO 禁忌证包括恶性肿瘤已扩散、高龄、移植抗宿主病、严重颅脑损伤及难治性脑出血等,感染性休克不是 ECMO 的禁忌证^[9]。由于 ECMO 技术在心肺支持方面较传统治疗手段有明显的优势,被逐渐用于器官移植领域,从心脏移植到肺脏移植,再到肝脏、肾脏移植等,从对供体移植物的保护到移植前以及移植过程中受者的生命支持,再到移植后各种并发症的抢救,ECMO 在实体器官移植领域的应用正在逐渐被推广,同时也影响着移植手术成功率和移植受者存活率。现就 ECMO 在实体器官移植领域中的应用现状进行综述。

1 ECMO 与器官捐献

心脏死亡器官捐献(DCD)供体可显著扩大供体池^[10]。1995 年美国马萨诸塞大学医学院首次对 DCD 心脏供体进行了分类,即 Maastricht 分类^[11],在此基础上,Casavilla 等^[12]又将 DCD 分为不可控型和可控型两大类,M-I、II、IV 和 V 类均属不可控型 DCD,M-III 类则属可控型 DCD。我国 DCD 分类标准^[13-14]:中国一类(C-I)供者是脑死亡器官捐献(DBD);中国二类供者是 DCD(包括了 M-I ~ V 类);中国三类供者为脑-心双死亡标准器官捐献(DBCD)。器官捐赠者发生脑死亡后血流动力学极不稳定,使用大剂量血管活性药物如儿茶酚胺不仅可影响外周组织器官的微循环灌注,导致器官功能障碍,还有可能造成心肌损害。Mackersie 等^[15]

曾报道在脑死亡潜在供者中,约 25% 因循环不稳定、低血压休克、心律失常等在器官获取之前即发生意外心脏停搏死亡导致器官获取失败。运用 ECMO 技术将血液从体内引至体外进行氧合,既保证了器官的血流灌注,纠正了器官的低氧血症,又避免了大量使用血管活性药物带来的不良后果,使全身氧供和血流动力学处于相对稳定的状态。

1997 年,美国 Johnson 等^[16]首次报道 1 例供肝来自 ECMO 支持 29 d 的供者,受者术后 3 周康复出院。2000 年中国台湾 KO 等^[17]首次在 ECMO 支持下联合球囊导管阻断胸主动脉,在低温条件下对 4 例可控型 DCD 进行支持,完成 8 例肾脏获取和移植手术,2 例肾功能恢复延迟,6 例肾功能迅速恢复。Magliocca 等^[18]2000 年至 2004 年首次在常温下利用 ECMO 对 15 例 M-III 类供者进行呼吸循环系统支持并成功进行了器官获取。2004 年 Englesbe 等^[19]首次介绍了 ECMO 支持下完成 1 例脑死亡伴血流动力学不稳定最终心脏停搏供者的器官获取经验,成功获取了 2 个肾脏。近年来,我国医疗界对 ECMO 在 DCD 器官捐献中的作用进行了尝试并取得了一定进展。相关报道不但从现象上,而且从原理上阐明了 ECMO 在器官捐献者的支持治疗中所取得的进步,ECMO 不仅为器官捐赠赢得宝贵时间,而且可以很好地保护器官功能^[20-21]。

2 ECMO 与心脏移植

心脏移植是治疗终末期心力衰竭(心衰)的有效方法,但由于供体缺乏,约 1/3 的患者在等待供心过程中死亡^[22]。

机械循环支持技术无疑是等待心脏移植患者的过渡支持手段,鉴于 ECMO 操作简单、费用较低,目前临床上正被越来越广泛地应用于心脏移植围手术期乃至移植术后并发症的处理。韩杰等^[23]2009 年报道了将 ECMO 技术运用于心脏移植术中(10 例)和术后(9 例)患者的经验,10 例术中应用 ECMO 技术的患者[供体冷缺血(7.5±1.3)h]术后存活 9 例,1 例因移植植物衰竭死亡;9 例术后因移植植物衰竭使用 ECMO 的患者[供体冷缺血(4.5±1.0)h]中,有 7 例存活,2 例分别因感染、多器官功能衰竭(MOF)死亡,表明 ECMO 术中转机并术后辅助治疗策略有利于长时间缺血供心的功能恢复,从而扩大边缘性供体心脏的使用范围,ECMO 辅

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.029

基金项目:天津市医药卫生攻关项目(12KG103);国家临床重点专科建设项目(201354408)

通讯作者:沈中阳,Email:zhongyangshen@vip.sina.com

助支持有利于促进移植植物衰竭患者的恢复。张海波等^[24] 2013 年报道了本院器官移植中心在心脏移植领域对 ECMO 技术的应用,该中心对 12 例心脏移植术前预计冷缺血时间 >4~6 h 的患者在术中采取 ECMO 体外循环技术进行呼吸循环支持,术后流量降至一半时改为经典 ECMO 心脏辅助管路连接方式,患者携带持续辅助的 ECMO 返回重症加强治疗病房 (ICU),待影像学及血清学指标提示心肺功能恢复满意后撤除 ECMO,12 例患者均手术成功,主动脉开放后心脏均自动复跳,未出现严重并发症,患者顺利出院,再次证明 ECMO 代替体外循环技术可更好地保护供体心脏,利于长时间缺血供心的功能恢复和科学地扩大边缘性供体心脏的使用范围。心脏移植术后移植植物功能衰竭是导致术后早期受者死亡的主要原因,发生率为 4%~24%^[25-28]。因此,心脏移植后对移植心功能不全进行合理、有效的处理是提高心脏移植成功率的重要因素。

3 ECMO 与肺脏移植

ECMO 作为呼吸和循环支持的重要手段,在肺移植领域最早被用于治疗移植后移植肺功能丧失以及严重的再灌注损伤^[29]。关于 ECMO 在移植术后各种并发症方面的应用国内外均有报道。国内周敏等^[30] 回顾性分析了无锡市人民医院 10 年间的肺移植病例资料,并在此基础上对肺移植术后原发性移植植物功能丧失的预防和治疗进行了探讨并得出结论:肺移植术后一旦发生原发性移植植物功能丧失,应尽早使用 ECMO 挽救生命。抗人成熟 T 细胞共同分化抗原 CD3 的单克隆抗体 (OKT-3) 作为抗排斥药物被广泛应用于实体器官移植领域,但其不良反应较多,特别是应用于已发生排斥反应的肺移植患者,因为细胞因子的释放会导致移植肺功能短暂恶化。国外有报道,在发生短暂移植肺功能恶化时使用 ECMO 能显著改善移植肺功能,且与传统的心肺旁路相比,在肺移植手术中应用 ECMO 安全性好,肺、肾等相关器官并发症少,可以作为有效的治疗方案帮助这部分患者渡过危险期,直至受损的移植肺功能恢复^[31-33]。

终末期肺脏病患者不仅出现低氧血症、CO₂ 蓄积等呼吸衰竭表现,还可以因肺循环阻力增加而继发肺动脉高压和心功能异常等相关疾病。从这个意义上讲,ECMO 在肺移植中的应用指征更加明确,及时运用 ECMO 不仅可以维持受者的心、肺功能,使受者顺利过渡到肺移植,还可以改善组织的血液供应,提高患者对手术的耐受性。ECMO 在肺移植领域的应用主要针对终末期肺病合并肺动脉高压的患者,对于这部分患者,术中应用 ECMO 能控制肺动脉高压,同时进行呼吸和循环支持,也有利于提高麻醉成功率和减少肺移植手术后并发症的发生^[34]。

4 ECMO 与肝脏移植

经过几十年的发展,无论在国内还是国际上,肝脏移植手术日臻成熟并已成为终末期肝病患者的救命最有效手段。ECMO 在肝脏移植领域的应用主要集中在对 DCD 供体肝脏的保护和术后呼吸循环系统并发症的处理上,肝移植手术中很少应用 ECMO。究其原因:一方面,肝脏移植手术过程中腔静脉和门静脉血管的吻合时间相对较短,对血流

动力学影响较小;另一方面,肝移植受者心肺功能普遍较心脏、肺脏移植受者好,对移植手术的耐受性较好。但当血流动力学障碍或呼吸循环功能较差时,在 ECMO 进行心肺支持的基础上完成肝脏移植手术仍是不二选择, Landsman 和 Karsanac^[35] 曾报道 1 例 ECMO 支持下完成儿童再次肝脏移植的病例,患儿因肝移植术后发生严重的肝素诱导性血小板减少症和多器官功能衰竭 (MOF) 而切除失功的移植肝,并在 ECMO 支持 19 h 后成功接受再次肝移植手术,遗憾的是,患儿在移植后 4 d 因 MOF 死亡。

ECMO 对 DCD 供体的保护作用已如前述。近期刘蕾等^[36] 研究了 ECMO 对猪心脏死亡后肝脏的保护作用,通过观察使用 ECMO 前后肝细胞及细胞器的变化情况发现,应用 ECMO 后胞质内空泡减少,细胞核变形、染色质边集及线粒体肿胀减轻,表明 ECMO 对猪心脏死亡后肝脏有显著保护作用,可以明显改善肝脏质量及功能。文献报道肝移植术后 ECMO 主要应用在门脉性肺动脉高压 (POPH) 和呼吸功能衰竭方面, POPH 是指在门静脉高压基础上^[37-38],由于肺血管病变引起的以平均肺动脉压 (mPAP) 和肺血管阻力 (PVR) 进行性增高而肺动脉楔压 (PCWP) 正常为特点的疾病^[39]。肝移植术前术后均有可能发生 POPH,术后发生的 POPH 应用 ECMO 的目的是纠正低氧血症,阻断低氧血症使 POPH 加重的恶性循环,以获得良好预后。

5 ECMO 与肾脏移植

ECMO 在肾脏移植领域的应用与肝脏移植类似,但不如肝脏移植应用普遍。除用于获取供体肾脏外,主要在肾移植术后发生呼吸系统并发症时进行呼吸支持。移植受者术后应用抗排斥药物可使感染发生的机会增加,特别是肺孢子虫感染可能诱发 ARDS,严重者可危及生命^[40]。文献报道卡氏肺囊虫肺炎在肾移植患者发病率为 2%~11%,病死率高达 27%~49%^[41]。国内外均有肾移植术后卡氏肺囊虫感染患者应用 ECMO 的报道^[42],对于这部分患者应用 ECMO 的目的是改善低氧血症,为后续治疗赢得时间。

6 结语

ECMO 因操作简单、经济适用、心肺支持效果好,在实体器官移植领域得到越来越多的应用,从早期的器官获取到围手术期心肺支持和移植术后并发症的处理,ECMO 正越来越充分地发挥着其在危重疾病发生时的挽救价值。移植医生应该熟悉 ECMO 的适应证,对危及生命的呼吸循环功能衰竭要及早应用 ECMO,充分发挥其价值。相信 ECMO 在器官移植领域中的应用具有广阔的前景。

参考文献

- [1] Rashkind WJ, Freeman A, Klein D, et al. Evaluation of a disposable plastic, low volume, pumpless oxygenator as a lung substitute [J]. *J Pediatr*, 1965, 66: 94-102.
- [2] Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung [J]. *N Engl J Med*, 1972, 286(12): 629-634.
- [3] 王传海,童朝晖,詹庆元,等.体外膜肺氧合治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24(2): 83-85.

- [4] 李宏亮,孟超,朱曦,等.体外膜肺氧合应用于危重症患者的初步探讨[J].中华危重病急救医学,2012,24(2):86-89.
- [5] 谢文林,朱良梅,陈岚,等.急诊科实施体外膜肺氧合救治心搏骤停患者的经验浅析[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):430-431.
- [6] 杨婷,陈妙莲,梁宏开,等.体外膜肺氧合治疗重症登革热合并暴发性心肌炎1例报告[J].中华危重病急救医学,2015,27(4):317-318.
- [7] 王迪芬,刘颖,唐艳,等.体外膜肺氧合在救治人感染高致病性禽流感过程中并发症的防治[J].中华危重病急救医学,2013,25(6):380-381.
- [8] 段大为,李彤,秦英智,等.体外膜肺氧合在甲型H1N1流感患者肺功能支持中的应用[J].中华危重病急救医学,2010,22(3):161-163.
- [9] Malagon I, Greenhalgh D. Extracorporeal membrane oxygenation as an alternative to ventilation[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2013, 26(1): 47-52.
- [10] 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.
- [11] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors[J]. Transplant Proc, 1995, 27(5): 2893-2894.
- [12] Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors[J]. Transplantation, 1995, 59(2): 197-203.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Mackersie RC, Bronshter OL, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor[J]. Ann Surg, 1991, 213(2): 143-150.
- [16] Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, et al. Successful emergency transplantation of a liver allograft from a donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation[J]. Transplantation, 1997, 63(6): 910-911.
- [17] Ko WJ, Chen YS, Tsai PR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors[J]. Clin Transplant, 2000, 14(2): 152-156.
- [18] Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool[J]. J Trauma, 2005, 58(6): 1095-1101; discussion 1101-1102.
- [19] Englesbe MJ, Woodrum D, Debroy M, et al. Salvage of an unstable brain dead donor with prompt extracorporeal support[J]. Transplantation, 2004, 78(12): 1815.
- [20] 刘蕾,沈中阳.体外膜肺氧合在心脏死亡捐献器官功能保护中的作用[J].中华危重病急救医学,2015,27(3):234-236.
- [21] 何涓,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.
- [22] Wang SS, Chu SH, Ko WJ. Clinical outcome of heart transplantation: experience at the National Taiwan University Hospital[J]. Transplant Proc, 1996, 28(3): 1733-1734.
- [23] 韩杰,孟旭,贾一新,等. ECMO 在临床心脏移植领域的应用[J].中华胸心血管外科杂志,2009,25(2):112-114.
- [24] 张海波,孟旭,韩杰,等.改良 ECMO 代体外循环技术增加心脏移植边缘性供心应用[J].中华胸心血管外科杂志,2013,29(11):660-662,666.
- [25] Kavarana MN, Sinha P, Naka Y, et al. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single-center experience[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(5): 542-547.
- [26] Marasco SF, Esmore DS, Negri J, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(12): 2037-2042.
- [27] Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation[J]. Circulation, 2006, 114(1 Suppl): I27-32.
- [28] D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37(2): 343-349.
- [29] Hartwig MG, Appel JZ 3rd, Cantu E 3rd, et al. Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(5): 1872-1879; discussion 1879-1880.
- [30] 周敏,朱艳红,严洁,等.肺移植术后原发性移植物功能丧失的预防和治疗[J].中华器官移植杂志,2012,33(8):495-497.
- [31] Vallhonrat H, Williams WW, Cosimi AB, et al. In vivo generation of C4d, Bb, iC3b, and SC5b-9 after OKT3 administration in kidney and lung transplant recipients[J]. Transplantation, 1999, 67(2): 253-258.
- [32] Aigner C, Jaksch P, Mazhar S, et al. Treatment of severe acute lung allograft rejection with OKT3 and temporary extracorporeal membrane oxygenation bridging[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25(2): 184-187.
- [33] Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, et al. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(6): 1936-1942; discussion 1942-1943.
- [34] 胡春晓,陈静瑜,王志萍,等.肺移植麻醉330例临床分析[J/CD].实用器官移植电子杂志,2015,3(6):337-341.
- [35] Landsman IS, Karsanac CJ. Case report: pediatric liver retransplantation on an extracorporeal membrane oxygenation-dependent child[J]. Anesth Analg, 2010, 111(5): 1275-1278.
- [36] 刘蕾,刘懿禾,马宁,等.应用体外膜肺氧合对猪心脏死亡后肝脏的保护作用[J].中华器官移植杂志,2015,36(1):46-49.
- [37] Stratta C, Lavezzo B, Ballaris MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation rescue therapy in a case of portopulmonary hypertension during liver transplantation: a case report[J]. Transplant Proc, 2013, 45(7): 2774-2775.
- [38] Park YH, Hwang S, Park HW, et al. Effect of pulmonary support using extracorporeal membrane oxygenation for adult liver transplant recipients with respiratory failure[J]. Transplant Proc, 2012, 44(3): 757-761. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.055.
- [39] Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview[J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(125): 223-233.
- [40] Phipps LM, Chen SC, Kable K, et al. Nosocomial Pneumocystis jirovecii pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2011, 92(12): 1327-1334.
- [41] Martin SL, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 Suppl 4: S227-233.
- [42] Wu YS, Lin NC, Chen IM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as treatment for acute respiratory failure and subsequent pneumothorax caused by Pneumocystis jirovecii pneumonia in a kidney transplant recipient[J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(1): E5-8.

(收稿日期:2016-06-02)
(本文编辑:邸美仙 李银平)