

# 体外膜肺氧合在肺移植前支持过渡中的应用

毛文君 陈静瑜

**【摘要】** 目的 探讨体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 在肺移植前支持过渡中应用的可行性和疗效。方法 终末期肺病患者 5例, 原发病为特发性肺间质纤维化 3例, 结核性毁损肺 1例, 淹溺致吸入性肺炎合并急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 1例。药物治疗和呼吸机无法纠正呼吸衰竭, 紧急行 ECMO 等待肺移植。5例患者均经股动脉、股静脉插管, 根据体重、血流动力学情况及血气分析结果, 调整 ECMO 流量。过渡期间能获得供体者行肺移植。结果 经 ECMO 支持后, 5例患者肺动脉压明显下降, 氧合功能改善, 其中例 1、例 2、例 3 成功过渡到肺移植, 手术方式分别为双肺移植、右肺移植、右肺移植。例 1、例 2 术后分别转流 552 h 和 240 h, 最终因严重并发症死亡; 例 3 术后脱离 ECMO, 恢复良好, 康复出院, 现已存活 1 年半。例 4 于 ECMO 转流 205 h 后脱离 ECMO, 脱离 7 d 后死于脑部侵袭性真菌感染伴颅内出血; 例 5 于 ECMO 转流 160 h 死于多器官功能衰竭。结论 在等待肺移植过程中, 采用 ECMO 作为支持过渡措施是可行的, 具有一定的临床应用价值。

**【关键词】** 肺移植; 体外膜肺氧合; 体外循环

Application of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation MAO Wen-jun, CHEN Jing-yu. Lung Transplantation Center, Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 214023, China

Corresponding author: CHEN Jing-yu. E-mail: chen.jy@wuxi120.com

**【Abstract】** Objective To investigate the feasibility and efficacy of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to lung transplantation. Methods Five cases with pulmonary disease at final stage were selected. There were three cases of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), one case of damaged pulmonary tuberculosis, one diagnosed as aspiration pneumonia due to drowning combined with acute respiratory distress syndrome (ARDS). ECMO was implemented as supportive treatment and the catheters of ECMO devices were inserted via the femoral artery and vein. According to the hemodynamic condition and blood gas analysis results, the blood flow of ECMO was adjusted ranging from 2-3 L/min with excellent oxygenation index (350-420 mmHg/10 mmHg=1.33 kPa). The patients who were successfully supported with ECMO underwent lung transplantation. Results With the assistance of ECMO, pulmonary arterial pressure of 5 patients decreased and oxygenation function was improved. Case 1-3 successfully underwent lung transplantation under ECMO support, and bilateral single right and single right lung transplantation were performed on them respectively. Case 1 and case 2 died of severe complications after prolonged use of ECMO for 552 h and 240 h after transplantation respectively. Case 3 was successfully weaned from ECMO after lung transplantation. He was discharged from hospital uneventfully and had survived for 1.5 years. Case 4 was weaned off ECMO at 205 h after circulation support but died of invasive cerebral fungal infection and intracranial hemorrhage 7 days later. Case 5 died of multiorgan dysfunction syndrome (MODS) at 160 h after ECMO. Conclusion It is feasible and available to use ECMO, a life-saving intervention, as a life support bridge to lung transplantation.

**【Key words】** Lung transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation; Extracorporeal circulation

肺移植是治疗各种终末期肺病唯一有效的方法。等待肺移植的患者的全身情况往往较差,许多患者由于心力衰竭或者呼吸衰竭等原因在等待供体的过程中死亡,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可作为过渡治疗措施为患者提供有效的循环支持。自 2008 年 1 月至 2011 年 1 月,我院共对 5 例终末期肺病患者使用 ECMO 作为过渡措施等待肺移植,现将经验总结如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

5 例终末期肺病患者均为男性,年龄 44 ~ 62 岁,中位年龄 55 岁,其中 60 岁以上 1 例。原发病为特发性肺间质纤维化 3 例,结核性毁损肺 1 例,淹溺致吸入性肺炎合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 1 例。心功能 IV 级。5 例患者入院时即时给予呼吸机辅助呼吸,故未行肺功能检查。血气分析提示 I 型呼吸衰竭 1 例, II 型呼吸衰竭 4 例,血氧饱和度均低于 0.90。高分辨螺旋计算机断层摄影术(CT)结果显示典型肺间质纤维化表现 3 例、双侧毁损肺、双肺吸入性肺炎表现各 1 例。美国 GE Vivid 7 型彩色超声诊断仪结果显示轻度、中度肺动脉高压各 1 例,重度肺动脉高压 3 例。经专家会诊认为,药物治疗和呼吸机无法纠正呼吸衰竭,需紧急行 ECMO 等待肺移植,经评估患者若不行肺移植其生存时间均不超过 6 个月,经我院伦理委员会讨论同意对 5 例患者行肺移植。

### 二、方法

1. 体外膜肺氧合:例 1 入院后即行 ECMO,例 2 为外地患者,经我院肺移植团队会诊,在当地医院行 ECMO 后 2 h 内转运至我院;例 3、例 5 入院后行肺移植评估期间突发呼吸衰竭急诊行 ECMO,例 4 入院后出现 ARDS 行 ECMO。5 例患者均经股动脉、股静脉置管,行 ECMO 转流。术中患者全血活化凝血时间维持在 160 ~ 200 s,根据体重、血流动力学情况及血气分析结果,调整 ECMO 流量在 2 ~ 3 L/min,氧合指数维持在 350 ~ 420 mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa),防止高碳酸血症的发生。术后根据移植肺氧合功能以及血流动力学稳定情况,决定 ECMO 的撤机时机。

2. 肺移植:成功过渡到肺移植的患者,予行肺移植。供体为脑外伤后死亡患者,术前完善供

细胞毒性试验阴性。供肺获取后,采用我院研制的棉子糖低钾右旋糖酐液经肺动脉顺行灌注后行肺静脉逆行灌注,详见文献[1]。

3. 移植后处理:肺移植术后患者带气管插管机械通气入重症监护室(ICU),连续动脉及肺动脉压监测。术后采用他克莫司(HK506) + 麦考酚吗乙酯(MMF) + 肾上腺皮质激素(激素)三联免疫抑制方案预防排斥反应,使用广谱抗生素预防细菌感染,更昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)感染,制霉菌素、氟康唑、伊曲康唑防治真菌感染。术后患者呼吸机的脱机原则以及免疫抑制剂的使用见文献[2]。

## 结 果

5 例患者经 ECMO 转流后血氧饱和度均维持在 0.95 以上,末梢血运良好,肺动脉压明显下降,在 24 h 后血氧饱和度稳定,血气分析提示 PaCO<sub>2</sub> 维持在 40 mmHg 左右,其中例 1、例 2、例 3 成功过渡到肺移植,例 4 及例 5 在等待供体过程中死亡,详见表 1。

例 1 行 ECMO 转流 460 h 后行序贯式双肺移植,术中 ECMO 继续维持 8 h,氧合指数为 350 mmHg。因患者双侧病肺粘连严重,切开时出血达 5 200 ml,术后患者血液循环系统不稳定且移植肺氧合功能差,氧合指数小于 300 mmHg,无法拔除 ECMO,继续用呼吸机及 ECMO 维持进入 ICU。术后出现肺移植早期移植失功,肺功能持续恶化,最终术后 23 d 死于多器官功能衰竭。

例 2 于 ECMO 转流 168 h 后接受右肺移植,术中血液循环系统不稳定、氧合功能差,行升主动脉、右心房插管接 Y 型管分别连接右股动脉、静脉,增加通路,加大 ECMO 流量,ECMO 流量调整为 4.5 L/min,氧合指数为 400 mmHg,转流 6 h 后完成右肺移植。术中出血 3 800 ml,输血 3 200 ml,术后因患者血液循环系统不稳定,且移植肺氧合功能差,无法拔除 ECMO,继续用呼吸机及 ECMO 维持下进入 ICU。术后 9 h 因右侧胸腔内胸膜粘连处活动性出血行二次开胸止血。术后 3 d 因氧合功能差行肺组织活组织检查,病理提示移植肺肺泡透明膜形成,经激素冲击治疗后患者氧合功能明显改善。术后 7 d 患者出现短时间内氧合功能持续下降,应诊心脏多普勒超声诊断为右移植肺动脉干

表 1 5例终末期肺病患者情况一览											
例序	性别	年龄 (岁)	原发病	肺动脉压 (mmHg)		是否成功 过渡到 肺移植	ECMO转流时间 (h)			移植 术式	预后
				收缩压 转流前	舒张压 转流后		术前	术中	术后		
1	男性	50	结核性 毁损肺	65/30	25/5	是	460	8	552	序贯式双 肺移植	术后 23 d死于肺移植 早期移植物流功引起的 多器官功能衰竭
2	男性	65	特发性 肺间质 纤维化	70/37	45/20	是	168	6	240	右肺移植	术后 10 d死于出血、 肺栓塞、心力衰竭
3	男性	55	特发性 肺间质 纤维化	80/32	42/21	是	32	6	—	右肺移植	康复出院, 现已存活 1 年半
4	男性	44	淹溺致 吸入性 肺炎	40/15	20/5	否	205	—	—	—	成功脱离 ECMO后 7 d 死于脑部侵袭性真菌感 染伴颅内出血
5	男性	52	特发性 肺间质 纤维化	63/27	35/15	否	160	—	—	—	死于多器官功能衰竭

取出术。ECMO 累计转流 240 h 时患者出现肾功能不全, 经 ECMO 通路行连续性静脉-静脉血液滤过, 最终患者于移植后 10 d 死于不可逆性出血、肺动脉栓塞、心力衰竭。

例 3 在 ECMO 转流 32 h 后接受肺移植, 继续 ECMO 维持 6 h 后完成右肺移植, 术后循环系统稳定, 移植肺氧合指数为 380 mmHg。在手术室脱离 ECMO 返回 ICU。例 3 术后 3 d 脱离呼吸机, 术后恢复良好, 康复出院, 至投稿日已存活 1 年半。

例 4 与例 5 在等待供体的过程中死亡。例 4 在 ECMO 转流后, 肺部病灶明显吸收, 氧合功能改善明显, 逐渐将 ECMO 流量调整至 1 L/min 以下, 各项生命体征平稳并于流转 205 h 拔除 ECMO 置管, 但 ECMO 拔除 3 d 后患者出现昏迷偏瘫, CT 考虑脑部侵袭性真菌感染伴颅内大片血肿, 行开颅血肿清除去骨瓣减压术, 但最终于 ECMO 拔除后 7 d 死亡。例 5 在 ECMO 转流 160 h 后死于多器官功能衰竭。

## 讨 论

据国际心肺移植协会的最新统计, 截止至 2010 年初, 全世界共完成 3 456 例心肺移植, 32 652 例肺移植, 且每年以 2 700 例左右的数量增长。随着移植技术的成熟, 患者存活率已大幅提高<sup>[3]</sup>。然而, 由于供体短缺, 许多患者在等待肺移植的过程中死亡, 其中特发性肺间质纤维化患者的等待病死率最高, 可能与疾病本身的特征有关。

分配制度, 缩短了危重患者等待供体的时间, 降低了等待病死率, 但仍未能改变供体短缺的现状<sup>[4]</sup>。

等待供肺过程中, 患者出现肺动脉高压、心输出量下降等情况导致血流动力学不稳定, 或因肺部原发病氧合功能差随时可能死亡, 此时可应用 ECMO 作为等待肺移植的过渡治疗措施。Broomé 等<sup>[5]</sup>报道对 1 例进行性恶化肺炎患者行 ECMO 转流, ECMO 转流 52 d 后等到供体, 行肺移植, 术后患者康复出院。Hsu 等<sup>[6]</sup>对 1 例终末期系统红斑狼疮患者使用 ECMO 转流 15 d 后成功进行肺移植, 并使用 ECMO 成功治疗了术后严重的原发性移植物流失功, 术后患者存活, 身体状况良好。Aigner 等<sup>[7]</sup>报道 2 例患者接受 ECMO 转流成功过渡到肺移植, 取得了较好的效果。此外, 在心脏移植中, 国内外也有报道显示 ECMO 作为移植前的生命支持系统取得了较好的临床效果<sup>[8-10]</sup>。移植前使用 ECMO 转流期间, 患者血氧饱和度应维持在 0.90 以上, 确保氧合功能良好、血流动力学平稳。本研究 5 例患者在等待肺移植的过程中, 均出现呼吸机难以纠正的呼吸衰竭, 经 ECMO 转流后患者血氧饱和度均维持在 0.95 以上, 末梢血运良好, 肺动脉压明显下降, 5 例患者在 24 h 后血氧饱和度稳定, 血气分析提示 PaCO<sub>2</sub> 维持在 40 mmHg 左右, 高碳酸血症得到缓解, 其中 3 例患者成功过渡到肺移植, 为我中心今后使用 ECMO 过渡到肺移植提供了宝贵的经验。

ECMO 在肺移植围手术期应用价值待进一步研究。

发性移植物失功、血流动力学不稳定等情况的支持<sup>[11]</sup>。然而, ECMO使用时间延长以及肺移植风险会导致各种 ECMO并发症,影响预后。ECMO并发症主要有肾衰竭、心力衰竭、出血、溶血、感染、血栓形成、血管栓塞、置管肢体缺血坏死等<sup>[12-13]</sup>。

本研究中, 4例患者死亡, 死于颅内出血、脑部侵袭性真菌感染及多器官功能衰竭, 这与 ECMO持续转流有一定关系。ECMO对凝血因子的破坏及持续加压灌注会导致难治性颅内出血。而患者免疫力低下、长期应用广谱抗生素、侵入性置管是出现难治性感染的高危因素, 患者持续血流动力学不稳可诱发心力衰竭, 最终导致多器官功能障碍<sup>[14]</sup>。

有研究报道使用 ECMO超过 2周 (336 h) 的患者存活率较低<sup>[15]</sup>。本研究中 4例患者 ECMO转流时间较长可能是影响预后的重要因素。例 3术前转流 32 h 时间明显短于其他 4例患者, 术后成功拔除 ECMO 各项生命体征平稳, 最终康复出院。由此可见, 移植前 ECMO转流时间过长及术后由于氧合功能差、血流动力学不稳或发生原发性移植物失功而需较长时间的 ECMO转流是围手术期死亡的重要危险因素。因此, ECMO作为一种生命支持方式, 其使用时间不应过长。

在 ECMO置管方面, 有研究报道与股动脉-股静脉途径相比, 使用股静脉-股静脉途径者预后较好且并发症较少, 但股动脉-股静脉模式更适用于合并心脏功能障碍、血流动力学不稳等情况的患者<sup>[16-20]</sup>。我中心 ECMO一般采用股动脉-股静脉途径, 这种模式对血流动力学影响较大, 血流动力学不稳导致氧合功能下降, 且抗凝药剂量较大会增加出血以及脑卒中等并发症的发生率, 影响 ECMO的转流效果。本研究中 5例患者均采用股动脉-股静脉途径, 其中 4例患者预后较差, 不能排除股动脉-股静脉模式对循环的负面效应, 今后我们将对等待移植的患者采用股静脉-股静脉途径转流, 进一步观察其实用效果。

总之, ECMO作为等待肺移植的过渡措施是可行的, 具有一定的应用价值, 但仍需进一步加强围手术期管理, 减少 ECMO相关并发症的发生率, 使患者获得良好预后。

供肺灌注保存的临床观察[ J ]. 中华医学杂志, 2004 84 ( 17 ): 1416-1417.

- [ 2 ] 陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗终末期肺病 18 例报告 [ J ]. 中华器官移植杂志, 2005 26 ( 10 ): 603-605.
- [ 3 ] Christie D, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010[ J ]. J Heart Lung Transplant 2010 29 ( 10 ): 1104-1118.
- [ 4 ] Davis SQ, Garriety ER Jr. Organ allocation in lung transplantation[ J ]. Chest 2007 132 ( 5 ): 1646-1651.
- [ 5 ] Bromé M, Palmer K, Schersten H, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation and circulatory support as bridge to lung transplant[ J ]. Ann Thorac Surg 2008 86 ( 4 ): 1357-1360.
- [ 6 ] Hsu HH, Kow J, Chen JS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pulmonary crisis and primary graft dysfunction[ J ]. J Heart Lung Transplant 2008 27 ( 2 ): 233-237.
- [ 7 ] Agner C, Wigger W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation[ J ]. Eur J Cardiothorac Surg 2007 31 ( 3 ): 468-474.
- [ 8 ] Camboni D, Philipp A, Hirt S, et al. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure[ J ]. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009 8 ( 1 ): 168-170.
- [ 9 ] 黑飞龙, 王仕刚, 于坤, 等. 心脏移植前采用体外膜肺氧合循环支持过渡二例 [ J ]. 中华器官移植杂志, 2007 28 ( 7 ): 410-413.
- [ 10 ] 孟旭, GURBANOV Em, 崔永强, 等. 体外膜肺氧合在边缘供心中的临床应用研究 (英文) [ J ]. 器官移植, 2010 1 ( 3 ): 158-165.
- [ 11 ] 朱幸训, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 体外膜肺氧合在原发性及继发性肺动脉高压肺移植中的应用 [ J ]. 中华器官移植杂志, 2010 31 ( 8 ): 463-465.
- [ 12 ] Zimpfer D, Heinisch B, Czerny M, et al. Late vascular complications after extracorporeal membrane oxygenation support[ J ]. Ann Thorac Surg 2006 81 ( 3 ): 892-895.
- [ 13 ] Fischer S, Bohn D, Rycus P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry[ J ]. J Heart Lung Transplant 2007 26 ( 5 ): 472-477.

- plantation in type 1 diabetic patients using calcineurin inhibitor free immunosuppressive protocols based on T-cell adhesion or costimulation blockade [J]. *Transplantation* 2010 90 (12): 1595-1601.
- [20] Kakabadze Z, Gupta S, Brandhorst D, et al. Long-term engraftment and function of transplanted pancreatic islets in vascularized segments of small intestine [J]. *Transpl Int* 2011 24 (2): 175-183.
- [21] Ludwig B, Zimernan B, Steffen A, et al. A novel device for islet transplantation providing immune protection and oxygen supply [J]. *Hum Metab Res* 2010 42 (13): 918-922.
- [22] Webster KE, Walters S, Kohler RE, et al. In vivo expansion of T reg cells with IL-2-mAb complexes: induction of resistance to EAE and long-term acceptance of islet allografts without immunosuppression [J]. *J Exp Med* 2009 206 (4): 751-760.
- [23] Hu C, Deng S, Wong FS, et al. AntiCD20 treatment prolongs syngeneic islet graft survival and delays the onset of recurrent autoimmune diabetes [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2008 (1150): 217-219.
- [24] Aréñán H, Tredget EB, Rajotte RV, et al. Short term administrations of a combination of anti-LFA-1 and anti-CD154 monoclonal antibodies induce tolerance to neonatal porcine islet xenografts in mice [J]. *Diabetes* 2010 59 (4): 958-966.

(收稿日期: 2011-03-28)

(本文编辑: 邬加佳)

(上接第 212 页)

- [14] Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation [J]. *Proc Am Thorac Soc* 2009 6 (1): 101-107.
- [15] Bernudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival [J]. *Ann Thorac Surg* 2009 87 (3): 854-860.
- [16] Harwig MG, Appel JZ 3rd, Canu E 3rd, et al. Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Ann Thorac Surg* 2005 80 (5): 1872-1880.
- [17] Tissot C, Buckvold S, Phelps CM, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation for early primary graft failure after pediatric heart transplantation [J]. *J Am Coll Cardiol* 2009 54 (8): 730-737.
- [18] Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation [J]. *Ann Thorac Surg* 2010 90 (5): 1541-1546.
- [19] Puri V, Epstein D, Raihel SC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 140 (2): 427-432.
- [20] Wigfeldt CH, Lindsey JD, Steffens TG, et al. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome [J]. *J Heart Lung Transplant* 2007 26 (4): 331-338.

(收稿日期: 2011-03-20)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

本刊承接国内外与医药  
卫生、医疗器械有关的产品及  
生物技术产品、保健品的广告业务