

无心跳供者供肺移植的实验研究及临床应用

邵卫 许栋生

随着肺移植手术的广泛开展,肺移植技术在供、受者的选择、手术方法、围手术期处理以及抗排斥药物应用等方面都取得了突飞猛进的发展,肺移植受者的远期生存率也在不断提高。但供肺缺乏使大量等待肺移植的患者死亡,所以供肺的来源成为目前的重要问题^[1]。近年来,无心跳供者(NHBD)供肺的研究成为肺移植中具有重要意义的课题^[2-5]。大量实验研究证明,肺组织及肺血管的功能在适当条件下可安全保存 24 h^[6-7],当供者心跳停止后,肺的气体交换系统可耐受热缺血 1 h^[8-9],肺血管内皮细胞依赖型松弛肌及平滑肌的功能可耐受热缺血 3 h,正确的冷灌注及冷保护方法可使肺组织保存 12~24 h,改善供肺保护液成份及改进供肺切取技术也能减少供肺移植后的再灌注损伤和改善移植肺术后的功能^[10]。

无心跳供者(NHBD)供肺的可行性已经在动物实验上完全得到了证实。但有研究表明,采用 NHBD 供肺进行肺移植,其术后并发症的发生率有潜在性的上升趋势;可能部分受者在术后监护期间需要体外膜肺的支持,这类受者在肺移植术后的监护期可能是最具挑战性的。对术后各系统的严密监护及对各种并发症的早期判断,各学科的综合监测管理,可能有助于延长手术生存时间^[14]。

一、相关的动物实验

近十年来,瑞典、日本及德国在 NHBD 研究领域做了大量的动物性实验研究。研究了 NHBD 作为供肺的可能性以及在植入后的功能恢复。Mauney 等^[11]利用家兔模拟了不同因素对 NHBD 的影响。认为如果心跳停止前机体处于缺氧状态,可能影响供心及供肺的功能,如果缺氧合并热缺血,则会加重供心及供肺功能的损害,在供肺则表现在肺血液动力学功能、肺阻力及氧合功能的损伤。而如果在心跳停止前保持供氧、及时降温、减少热缺血时间,利用 NHBD 作为供肺理论上是可行的。Steen 等^[12]利用猪作为实验对象,首先诱导猪处于室颤状态,再给予心脏按摩、给氧,经中心静脉给予肝素等处理,同时胸腔内用冷盐水降温,使肺的中心温度为 10℃,维持 40 min,保持胸腔内温度为 8℃,维持 6 h,再作 NHBD 供肺的肺移植。该组动物平均缺血时间达 482 min,手术后生存良好,24 h 后观察在吸入体积分数为 50%氧时,其动脉血氧分压可达 30 kPa。所以 Steen 认为只要在心跳停止的最初几分钟内及时给予全身肝素化及局部有效降温,NHBD 是完全可以用于供肺的。Kurokawa 等^[13]用犬作了类似实验并观察保存 6 h 的 NHBD 肺组织病理学改变,亦得到相同结论。上述实验表

明 NHBD 作为肺移植供者是有着理论及实验依据的。

二、新技术和新药物的应用

在已经证明 NHBD 可作为供者后,许多研究的重点又放在了如何进一步改善供肺的质量方面。Yoshida 等^[14]在无心跳的家兔实验中采用部分液体通气(PLV)技术。认为使用 PLV 在 NHBD 中,有助于减少供肺的损伤。Kishima 等^[15]和 Rega 等^[16]在用家兔和猪作为 NHBD 的实验中,用去白细胞血灌注,或在灌注时加入 10 mg 中性粒细胞弹性蛋白酶,结果发现上述两种方法可减少由于热缺血导致的再灌注对肺泡-毛细血管的损伤,并进一步提高 NHBD 供肺的活性。Loeche 等^[17]发现将硝酸甘油加入灌注液中,利用其释放 NO 的作用,亦能改善 NHBD 的长期保存效果。Aitchison 等^[18]直接将 NO 注入灌注液中,能够明显改善猪 NHBD 供肺的氧合能力,血管张力及气道压力。前列腺素(PG)是一种强有力的肺小血管扩张剂,对肺微血管内皮细胞依赖的舒张已经早已得到实验证实。Schutte 等^[19]将 PG 加入家兔供肺保护液中,其实验结果表明 PG 亦可能改善 NHBD 的早期功能。

三、NHBD 的临床应用

2001 年,Steen 等^[20]进行了全世界第 1 例使用 NHBD 作为供者的肺移植。供者为男性,54 岁,体重 70 kg,身高 171 cm, A 型血,由于心肌梗死发生心跳停止,经人工呼吸机等各种措施全力抢救;由于抢救无效,50 min 后停止抢救。立即从周围静脉注入肝素 50 000 IU,65 min 后双侧胸腔分别置灌注管及引流管,注入 6 L 含钙低钾右旋糖酐冷保护液。在再次胸腔内注入 8 L 上述保护液后,供者心、肺完整取出,此时为心跳停止后 3 h;供肺中心温度为 18℃,纤维支气管镜(BF)见气管内有少许分泌物,各段支气管内清洁,取供肺组织病理检查无异常发现,乙型肝炎及 HIV 病毒检测均阴性。供肺保存于 8℃的低钾右旋糖酐液中。受者为女性,54 岁,体重 50 kg,身高 168 cm, A 型血,原发病为慢性阻塞性肺疾病(COPD),病史 20 余年,长期吸烟,手术前 8 年来需长期间断吸氧,手术前 4 年曾行电视胸腔镜(VATS)双侧肺减容手术(LVRS),术后一度呼吸困难有所好转,但 1 年后再度复发。手术前查肺活量小于 1.5 L,第 1 秒用力呼气量(FEV₁) 0.4 L,拟行肺移植手术,等待时间 1 年。于供者心跳停止后 498 min 开始行肺移植手术,由于有胸腔手术病史,受者右胸腔内膈神经及膈肌粘连严重,仔细切除右肺后,顺利吻合血管及支气管,手术中未使用体外循环。吻合结束 5 min 后,从连续动脉血气 O₂及 CO₂曲线观察,移植肺通气

数为 40 % 的氧,末梢氧饱和度达 100 %,肺动脉压正常。手术后 24 h 脱离呼吸机,改一般鼻导管吸氧(2~3 L/min),血气分析示动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)正常。在 ICU 监护 72 h 后进入普通移植病房,此阶段呼吸道分泌物细菌培养阴性,数次胸片显示移植肺良好,未出现明显的排斥反应。

四、NHBD 临床意义

NHBD 供肾移植手术 20 世纪 90 年代已占 8.6 %^[12,21]。目前供者匮乏问题日益严重, NHBD 的器官移植于受者有着极其重要的临床意义。1997 年瑞典的 Steen 教授发起医生、护士、医院职员、法官、教师、心理学家、技术人员及社会工作者共同组织起来,接受必要及相关的训练,其关键是拟作为供者的患者在心跳停止后 1 h 内能够做到胸腔降温及肝素化。同时,在全国范围内,通过电台、电视台及各大报纸等媒体广泛宣传其重要性及科学性,并得到有关部门的认可^[20]。正如 Steen 教授的结论一致,瑞典大约有一半的心、脑血管患者能够作为潜在的肺移植手术的 NHBD 供者,如果所有医院及急救站的工作人员能够接受有关 NHBD 供者的相关训练,那么将会有足够的、高质量的供者服务于肺移植手术^[20]。Steen 特别指出,第 1 例 NHBD 的临床应用,正是受益于上述工作。与瑞典类似,西班牙马德里有特殊的“CODE9”方案^[22],其中心内容是对以往身体健康的自愿人群进行登记,一旦发生疾病及突然死亡,有着极其良好急诊医疗设备及网络的马德里,可在先进的生命支持系统保障下,平均 8 min 就将可能作为 NHBD 的患者送到有关医院。16 年来,马德里有 33 % 的器官移植供者来自于该方案;由此 NHBD 不失为一种良好的选择。与国外同行相比,国内少数单位亦已开展了类似研究并有相关实验工作报道^[23,24],但尚未见临床经验报道。我国目前也面临供肺的缺乏的问题,而且大部分地区不能做到完全利用供者的各种器官,从而导致部分器官的浪费,如果我们能在 NHBD 的研究及临床应用上有所突破,并进一步完善有关法律,广泛宣传得到社会的认可,相信能缓解或部分缓解目前供者器官匮乏的局面。

综上所述,将 NHBD 作为临床应用,已经有了大量成功的实验室经验支持,Steen 教授所报道的第 1 例临床成功经验对肺移植领域带来了新的视野,必将促进更多的临床研究不断开展,肺移植手术将给更多的终末期肺部疾病患者带来新的希望。

参 考 文 献

- 1 Steen S. Improvement in lung preservation. In: Messer K, ed. Compromised perfusion: progress in applied microcirculation. 22ed. Basel: Karger, 1996. 50-60.
- 2 Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. J Heart Lung Transplant. 2004; 23: 3-10.
- 3 Corris PA. Non-heart beating lung donation: aspects for the future. Thorax, 2002; 57: 53-56.
- 4 Pierre AF, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. Curr Opin Crit Care, 2005; 11: 339-344.
- 5 Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, et al. Non-heart-beating donors. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2004; 16: 309-

- for twenty-four hours with perfadex. Ann Thorac Surg, 1994; 57: 450-457.
- 7 Ingermansson R, Massa G, Pandita R, et al. Perfadex is superior to Euro-Colling solution regarding 24-hour preservation of vascular function. Ann Thorac Surg, 1995; 60: 1210-1214.
- 8 Egan TM, Lambert CJ, Reddick R, et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. Ann Thorac Surg, 1991; 52: 1113-1121.
- 9 Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, De Leyn, et al. Warm ischemic toxix hours after lence in collapsed pulmonary graft is limited. Ann Surg, 1998; 228: 788-796.
- 10 Boly S, Ingemansson R, Sjoberg T, et al. Vascular function in the cadaver up to cardiac arrest. J Heart Lung Transplant, 1999; 18: 582-586.
- 11 Mauney MC, Cope JT, Binns OA, et al. Non-heart-beating donors: a model of thoracic allograft injury. Ann Thorac Surg, 1996; 62: 54-61.
- 12 Steen S, Ingemansson R, Budrikis A, et al. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 hours. Ann Thorac Surg, 1997; 63: 345-351.
- 13 Kurokawa M, Matsumoto I, Oda M, et al. Effective 6-hour preservation in non-heart-beating donor canine lungs with topical cooling: assessment from histopathological aspects. Surg Today, 2005; 35: 389-395.
- 14 Yoshida S, Sekine Y, Shinozuka N, et al. The efficacy of partial liquid ventilation in lung protection during hypotension and cardiac arrest: preliminary study of lung transplantation using non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant, 2005; 24: 723-729.
- 15 Kishima H, Takeda S, Miyoshi S, et al. Microvascular permeability of the non-heart-beating rabbit lung after warm ischemia and reperfusion: role of neutrophil elastase. Ann Thorac Surg, 1998; 65: 913-918.
- 16 Rega FR, Vandezande EJ, Jannis NC, et al. The role of leukocyte depletion in ex vivo evaluation of pulmonary grafts from (non-) heart-beating donors. Perfusion, 2003; 18(Suppl 1): 13-21.
- 17 Loche F, Preissler G, Annecke T, et al. Continuous infusion of nitroglycerin improves pulmonary graft function of non-heart-beating donor lungs. Transplantation, 2004; 77: 1803-1808.
- 18 Aitchison JD, Orr HE, Flecknell PA, et al. Nitric oxide during perfusion improves posttransplantation function of non-heart-beating donor lungs. Transplantation, 2003; 75: 1960-1964.
- 19 Schutte H, Schell A, Schafer C, et al. Subthreshold doses of nebulized prostacyclin and rolipram synergistically protect against lung ischemia-reperfusion. Transplantation, 2003; 75: 814-821.
- 20 Steen S, Sjoberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet, 2001; 357: 825-829.
- 21 D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Controlled non-heart-beating donors: a potential source of extrarenal organs. Transplant Proc, 1995; 27: 707-709.
- 22 Del Rio Gallegos F, Nunez Pena JR, Soria Garcia A, et al. Non heart beating donors Successfully expanding the donor's pool. Ann Transplant, 2004; 9: 19-20.
- 23 廖东山, 廖崇先, 李增祺. 大白鼠无心跳供体肺移植模型的建立. 中华实验外科杂志, 2004; 216: 747-749.
- 24 廖东山, 廖崇先, 陈志哲, 等. 大白鼠无心跳供体肺移植的实验研究. 中华外科杂志, 2004; 2: 100-103.