

中国肺移植供肺获取与保护技术规范 (2019 版)

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 自2016年我国设立人体器官转运绿色通道后,供肺转运过程得到保障。随着供肺保存技术的进步,供肺可耐受冷缺血时间也显著延长。目前,肺移植供者质控的难点在于如何降低由于供肺维护不当造成的弃用率以及如何有效解决供者来源性感染。同时,各捐献医院对器官的维护经验与技术水平参差不齐。为进一步规范肺移植供肺获取与保护技术,中华医学会器官移植学分会组织肺移植专家,总结国内外相关研究最新进展,并结合国际指南和临床实践,针对肺移植供肺选择、获取和保护,制订中国肺移植供肺获取与保护技术规范(2019 版)。

【关键词】 肺移植; 供肺选择; 供肺获取; 供肺保护; 技术规范; 标准

1 供者选择

1.1 供者选择标准

脑死亡或脑心双死亡供者供肺并不一定都适合移植。脑外伤供者可合并肺实质或支气管损伤,颅内压升高也可引起神经源性肺水肿;昏迷状态下,可能因误吸胃内容物引起化学性肺损伤。此外,供者在ICU救治过程中易发生院内获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)及呼吸机相关肺炎(ventilation associated pneumonia, VAP),而且随着有创机械通气时间的延长,HAP及VAP的发生率也随之升高。这些因素均可导致供肺捐献失败。早期国外许多移植中心依据理想供肺标准评估供肺,但随着肺移植学科的发展,近年来边缘供肺也被广泛应用于临床肺移植。

(1) 年龄 回顾性队列研究显示,18~64岁供者供肺移植术后1年内受者死亡率并未显著增加,因此目前倾向于供者年龄为18~64岁^[5]。但对于不在此年龄段的供者,仍应进行相应评估。建议可接受的供者年龄<70周岁。

(2) 吸烟史 与无吸烟史供者相比,有吸烟史供者供肺移植术后受者存活率略有降低;但吸烟指数<200支年的供者供肺,对受者存活率并无显著影响^[6]。如果供者既往吸烟指数<400支年,或捐献前戒烟≥10年,则既往吸烟史不是供肺的排除标准。

(3) 纤维支气管镜检查及呼吸道微生物学检测

确定为潜在供者后应常规行纤维支气管镜检查,及时有效清理气道分泌物,防止发生肺部感染或肺不张,并行痰培养。若痰培养阳性,则根据药敏试验结果给予敏感抗菌药物控制感染。若痰培养发现多重耐药、广泛耐药或全耐药细菌,应弃用该供肺。国外研究提示:使用抗铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌药物预防供肺感染,供者来源感染的传播风险可忽略不计^[7]。因此,纤维支气管镜下可吸净的痰液和微生物培养阳性,不是弃用供肺的标准。若纤维支气管镜检查发现严重的气管-支气管炎,特别是脓性分泌物被吸出后仍从段支气管的开口涌出,提示供肺感染严重,无法使用。

(4) 胸部影像学检查 一般要求胸部X线检查肺野相对清晰,排除严重感染、误吸及严重胸部外伤。胸部CT排除明显占位或严重感染。

(5) 动脉血气分析 动脉血气能基本反映供肺氧合情况,导致氧合下降的原因包括肺挫伤、肺水肿、肺部感染及肺不张等。因此,一般在吸入氧浓度(fraction of inspiration oxygen, FiO₂)为1.0、呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)为5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa,下同)的呼吸机支持条件下,通气约30 min,外周动脉血氧分压(partial pressure of arterial oxygen, PaO₂) > 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa,下同),即氧合指数(PaO₂/FiO₂) > 300 mmHg是供肺可用的基本要求。尤其注意,供肺获取前应每2小时进行1次动脉血气分析,如不达标,在宣布供肺不合格之前,应确保通气充足、气管内插管位置正确及潮气量足够,经纤维支气管镜检查排除大气道内分泌物阻塞,同时采取充分通气、维持最佳体液

平衡等措施后,氧合指数仍 <250 mmHg,才能做出供肺不适合移植的结论。

(6) 供肺容积评估 肺是人体内唯一随着所在空间变化而塑形的器官。相对来说,肺纤维化受者膈肌位置上提,胸廓容积显著减少;而肺气肿受者膈肌下移,肋间隙增宽,胸廓容积显著增加。因此,供肺的选择需要综合考虑原发病。尽管术后早期(2周内),受者膈肌、胸壁会在一定范围内逐渐与移植肺达到一定程度的适应,但仍不建议超大容积供肺匹配小胸腔受者。

(7) 冷缺血时间 随着肺移植技术的发展,目前供肺冷缺血时间一般在12 h内,少数可延长至12 h^[8-15]。

1.2 理想供者和可接受供者标准

结合我国供肺临床特点,本规范制订了肺移植理想供者和可接受供者标准。

理想供者标准:(1) ABO 血型相容;(2) 年龄 <60 周岁;(3) 持续机械通气 <1 周;(4) $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg($\text{FiO}_2 = 1.0$, $\text{PEEP} = 5$ cmH₂O);(5) 胸部X线检查示双侧肺野相对清晰;(6) 纤维支气管镜检查各气道腔内相对干净;(7) 痰培养无特殊致病菌;(8) 无胸部外伤。

可接受供者标准:(1) ABO 血型相容;(2) 年龄 <70 周岁;(3) 吸烟史不作硬性要求;(4) 呼吸机应用时间不作硬性要求;(5) $\text{PaO}_2 > 250$ mmHg($\text{FiO}_2 = 1.0$, $\text{PEEP} = 5$ cmH₂O);(6) 胸部X线检查示肺野内有少量至中等量渗出影;(7) 可根据供肺体积与受者胸腔容积匹配度行供肺减容或肺叶移植;(8) 如氧合指数 >300 mmHg,胸部外伤不作为排除标准;(9) 如存在轻微误吸或脓毒症,经治疗维护后改善,不作为排除标准;(10) 如气道内存在脓性分泌物,经治疗维护后改善,不作为排除标准;(11) 供肺痰标本细菌培养不作硬性要求,但如果培养则需排除多重耐药、广泛耐药或全耐药细菌;(12) 多次维护评估不合格的供肺获取后,经离体肺灌注修复后达标;(13) 冷缺血时间原则上不超过12 h。

2 供肺获取和保护

2.1 供肺维护策略

供肺评估-维护-再评估是多学科协作的整体过程^[16],旨在发现适合移植的潜在供肺,提高供肺利用率;同时发现不适合作为潜在供肺的证据,避免盲目扩大边缘供肺,影响肺移植近期及远期效果,减少医疗资源浪费。供肺进入评估流程时,均存在气管插管和机械通气。ICU 医护人员和供肺获取医师

应尽早维护供肺,提高捐献成功率。

(1) 抗感染治疗 我国肺移植供肺的主要来源是脑死亡器官捐献。脑死亡供者神经源性肺水肿发生率高,出现后极易发生肺部感染,同时肺水肿会引起肺泡弥散功能下降,导致低氧血症^[17-18]。此外,由于长期卧床及气管插管,坠积性肺炎亦常发生,故早期积极预防性抗感染治疗是必要的。病原体培养阴性的供肺较少,但通过选用敏感抗菌药物仍能获得较满意的移植效果。留取合格的下呼吸道标本后,可预防性使用广谱抗菌药物及抗真菌药物,其后再根据痰涂片及培养结果调整抗感染方案。

(2) 气道管理 适量翻身、拍背,每日行纤维支气管镜检查、清理气道,确保肺扩张良好,尤其是防止下叶肺不张,行胸部X线和血气检查等。有效清除气道分泌物比积极抗感染治疗更为重要,应每2小时经气管插管吸痰1次,必要时经纤维支气管镜吸痰。如气道分泌物吸净后短期内镜下再次看到脓性分泌物涌出,则应放弃该供肺。如气道中发现水样分泌物,则应积极与ICU 医师沟通,采取利尿、限制液体入量及应用胶体液等措施,以尽量减轻肺水肿等因素导致的肺功能恶化。

(3) 液体管理 对于ICU 医师而言,脑死亡器官捐献供者的液体管理极具挑战性。不同器官获取小组对供者的液体管理要求差异较大,例如供肾获取组要求给予供者充足液体,维持肾脏的血流灌注;而供肺获取组则要求尽量限制液体入量^[19],减少晶体液用量,提高胶体液比例,循环稳定的情况下尽量维持负平衡^[20],控制中心静脉压(central venous pressure, CVP) <10 mmHg,必要时行连续肾脏替代治疗,避免或减轻容量负荷过重和肺水肿。既往研究表明,CVP为4~6 mmHg是肺保护的最佳选择,CVP为8~10 mmHg则有助于肺泡-动脉血氧梯度增加。因此,当仅获取腹部器官时,建议维持CVP为10~12 mmHg;仅获取供肺时,维持CVP <8 mmHg;如果同时获取腹部器官和供肺,则维持CVP为8~10 mmHg^[21-22]。目前虽暂无临床试验结果验证,但从生理学角度来看,肺移植供肺复苏时建议输注胶体液,以最大限度减轻肺水肿^[4]。

(4) 保护性通气 注重呼吸机的有效管理,采用保护性肺通气策略。维持一定潮气量、PEEP及间断肺复张(至少1次/d),可以有效防止肺不张及肺泡萎陷,这对自主呼吸停止的捐献者尤为重要;此外,需定时监测氧合指数及肺顺应性以评估供肺状态。 FiO_2 应控制在0.4~0.5,潮气量6~8 mL/kg,避免潮气量过大损伤肺泡^[23-24]。保持PEEP为

6~8 cmH₂O,可防止肺泡萎陷。膨胀不全的供肺在每次吸痰后均应短时间内增加潮气量及 PEEP,使萎陷的肺泡复张,改善氧合。

(5) 获取前激素的应用 脑死亡导致下丘脑-垂体轴功能障碍、抗利尿激素分泌不足、肾上腺功能不全和甲状腺功能减退,这些情况会加剧休克^[25]。脑死亡早期由于抗利尿激素分泌不足易引发尿崩症,导致严重的低血容量和高钠血症。相对于补充血容量,建议使用血管加压素(100~200 mL/h),更易保持适当尿量^[26]。糖皮质激素可以减轻与脑死亡相关的炎症反应,减轻肺水肿,从而优化供肺功能^[27-28],故建议对潜在肺移植供者在诊断脑死亡后常规应用甲泼尼龙(15 mg/kg)^[26]。暂不建议常规予甲状腺激素^[29]。

2.2 供肺获取

在红十字会全程监督和参与下,供者家属签字同意捐献肺脏,供肺初步评估合格后,器官获取组织(organ procurement organization,OPO)启动人体器官分配网络分配供肺,移植医院供肺获取小组在 OPO 协调员的帮助下,进行供肺评估与维护。供肺维护后如符合获取标准,经供肺所在地区 OPO 协调,明确多脏器获取时间后,各团队统一进行获取。

2.2.1 灌注

(1) 灌注液选择 器官保存液建议使用低钾右旋糖酐(low-potassium dextran,LPD)液或 Perfadex 液。与细胞内液相比,使用 LPD 液保存的供器官移植围手术期原发性移植物功能障碍发生率以及 30 天死亡率降低^[30-31]。

(2) 肺原位顺行灌注 供者取仰卧位,常规消毒铺巾,选择正中切口,逐层切开皮肤、皮下组织,分离剑突下,锯开胸骨进胸,剪开心包并确认供者已充分肝素化。打开心包,充分暴露心脏,依次分离主动脉-肺动脉间隔和上、下腔静脉,升主动脉荷包缝合处理后留置心脏灌注管,收紧荷包并妥善固定,连接灌注管道。距左、右肺动脉开口下方约 2 cm 的肺动脉干上作荷包缝合,荷包中间留置肺灌注管 1~2 cm 并固定,注意避免灌注管深入一侧肺动脉,从而导致对侧肺灌注不充分。荷包完成后,打开两侧纵隔胸膜,阻断上腔静脉,剪开左心耳及下腔静脉,主动脉灌注管远心端和肺动脉灌注管近心端阻断后,心肺同时灌注。灌注开始时心包腔及两侧胸腔放入冰屑帮助心肺迅速降温。灌注过程中要时刻注意灌注管的位置,防止滑脱或进入一侧肺动脉过深。

(3) 注意事项 ①肺动脉灌注压为 10~15 mmHg,灌注压过高或过低均不利于完全、均匀灌

注^[33];②灌注总量为 50~60 mL/kg,但可根据肺表面灌注情况及左心耳流出的灌注液清澈程度,决定是否增加/减少顺行灌注量;③呼吸机设置:在肺顺行灌注时保证呼吸机持续通气,FiO₂ 为 0.5,潮气量为 10 mL/kg,PEEP 为 5 cmH₂O、气道平均压力 < 20 cmH₂O,呼吸频率为 14~18 次/min。有条件的情况下可请麻醉医师在肺灌注前行纤维支气管镜/吸痰管吸痰。

2.2.2 心肺获取、分离和保存

(1) 心肺整块获取 心肺灌注完成后,离断两侧纵隔胸膜以及下肺韧带,于胸廓入口处离断气管周围纵隔组织,游离气管,保持肺中度膨胀,退出气管插管的同时使用 2 把阻断钳钳夹气管,于 2 把阻断钳中间离断气管,气管残端消毒处理。向上牵拉气管远端,分离两侧纵隔胸膜,于食管间隙内自上而下游离,左侧需离断降主动脉,整体取出心肺后于操作台上分离。平左、右肺动脉分叉处离断肺动脉干和升主动脉,仔细解剖并游离上腔静脉至右心房,注意勿损伤后方的右肺动脉。将心脏轻轻托起牵向右侧,于左侧上、下肺静脉汇合处上方 0.5~1.0 cm 处剪开左房壁;再将心脏牵向左侧暴露右侧上、下肺静脉左房汇合处,同样位置剪开左房 1.0 cm 左右作为定位标记,右侧左房壁通常短小,必要时可游离房间沟,适当延长左房长度,避免伤及右房,最后自左向右剪开左房,完成心肺分离。供肺逆行灌注,每个肺静脉分别灌注 250 mL 左右,逆灌注结束后,供肺取出放于 4 层塑料器官保存袋中,第 1 层内放入适量灌注液以保存供肺,肺表面覆以大棉垫,第 3 层内放入碎冰屑,完成后放入冰桶内转运备用。

(2) 心肺分别获取 心肺灌注完成后,先行心脏摘取,方法同心肺整块获取中的心肺分离方法。心脏摘取后在体内行肺逆行灌注,灌注结束后再获取供肺,获取保存方法同上。

执笔: 刘东(无锡市人民医院);毛文君(无锡市人民医院);叶书高(无锡市人民医院);刘峰(无锡市人民医院)

主审专家: 王辰(中日友好医院,中国医学科学院北京协和医学院);陈静瑜(中日友好医院,无锡市人民医院)

审稿专家(按姓氏拼音排序): 车国卫(四川大学华西医院);陈名久(中南大学湘雅二医院);陈文慧(中日友好医院);程才(华中科技大学同济医学院附属同济医院);冯刚(四川省人民医院);韩威力(浙江大学医学院附属第一医院);何文新(同济大学附属

上海市肺科医院);胡春晓(无锡市人民医院);巨春蓉(广州医科大学附属第一医院);柯立(中国科学技术大学附属第一医院);孔祥荣(天津市第一中心医院);李辉(首都医科大学附属北京朝阳医院);梁朝阳(中日友好医院);林慧庆(武汉大学人民医院);魏立(河南省人民医院);徐鑫(广州医科大学附属第一医院);叶书高(无锡市人民医院);周敏(无锡市人民医院)

参 考 文 献

- 1 卫生部医管司. 卫生部办公厅关于启动心脏死亡捐献器官移植试点工作的通知. 卫办医管发[2011]62号[DB/OL]. (2019-01-17) [2011-05-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/zygj/s3586q/201105/03ddc86c0d974c058832807f7414d596.shtml>.
- 2 国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心. 脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版)[J/CD]. 中华移植杂志:电子版, 2015, 9(1):13-16.
- 3 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]. 中华移植杂志:电子版, 2012, 6(3):43-46.
- 4 Snell GI, Parakeva M, Westall GP. Donor selection and management[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(3):361-370.
- 5 Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study[J]. Am J Transplant, 2013, 13(10):2685-2695.
- 6 Bonser RS, Taylor R, Collett D, et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry[J]. Lancet, 2012, 380(9843):747-755.
- 7 Chaney J, Suzuki Y, Cantu E 3rd, et al. Lung donor selection criteria[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(8):1032-1038.
- 8 王振兴, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺移植供肺获取100例:冷缺血时间 ≥ 6 h及肺减容对预后的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5):835-838.
- 9 Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(6):2015-2020.
- 10 Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(11):1183-1200.
- 11 Studer SM, Orens JB. Cadaveric donor selection and management[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(5):492-500.
- 12 Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung donor selection and management[J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(1):28-38.
- 13 Mulvihill MS, Gulack BC, Ganapathi AM, et al. The association of donor age and survival is independent of ischemic time following deceased donor lung transplantation[J]. Clin Transplant, 2017, 31(7).
- 14 Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2017: focus theme: allograft ischemic time[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(10):1047-1059.
- 15 Hayes D Jr, Hartwig MG, Tobias JD, et al. Lung transplant center volume ameliorates adverse influence of prolonged ischemic time on mortality[J]. Am J Transplant, 2017, 17(1):218-226.
- 16 Snell GI, Westall GP. Selection and management of the lung donor[J]. Clin Chest Med, 2011, 32(2):223-232.
- 17 马春林, 梁道业, 郑福奎. 高呼气末正压在神经源性肺水肿机械通气中的作用[J]. 中华危重病急救医学杂志, 2014, 26(5):339-342.
- 18 冯艳, 于国东, 王华, 等. 神经源性肺水肿的液体治疗策略探讨[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(2):176-180.
- 19 Minambres E, Rodrigo E, Ballesteros M, et al. Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(7):2352-2356.
- 20 Munshi L, Keshavjee S, Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(4):318-328.
- 21 Pennafather S, Bullock R, Mantle D, et al. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead donors[J]. Transplantation, 1995, 59(1):58-62.
- 22 Tuttle-Newhall J, Collins B, Kuo P, et al. Organ donation and treatment of multi-organ donor[J]. Curr Prob Surg, 2003, 40(5):266-310.
- 23 Determann R, Royakkers A, Wolthuis E, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2010, 14(1):R1.
- 24 Mascia L, Pasero D, Slutsky A, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation[J]. JAMA, 2010, 304(23):2620-2627.
- 25 Howlett T, Keogh A, Perry L, et al. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors: a possible role for hormonal replacement therapy[J]. Transplantation, 1989, 47(5):828-834.
- 26 Shemie S, Ross H, Pagliarello J, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential[J]. CMAJ, 2006, 174(6):S13-S30.
- 27 Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1113-1117.
- 28 Follette D, Rudich S, Babcock W. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death[J]. J Heart Lung Transplant, 1998, 17(4):423-429.
- 29 Macdonald P, Aneman A, Bhonagiri D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors[J]. Crit Care Med, 2012, 40(5):1635-1645.
- 30 Armaoutakis G, Allen J, Merlo C, et al. Low potassium dextran is superior to University of Wisconsin solution in high-risk lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(12):1380-1387.
- 31 Thabut G, Vinatier I, Brugière O, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(7):1204-1208.
- 33 Sasaki M, Muraoka R, Chiba Y, et al. Influence of pulmonary arterial pressure during flushing on lung preservation[J]. Transplantation, 1996, 61(1):22-27.

(收稿日期:2019-01-17)

(本文编辑:杨扬)