

体外膜肺氧合在心脏移植术后移植物衰竭中的应用

周琴 吉冰洋

【摘要】原发性移植物衰竭是心脏移植术后短期内发生的严重并发症，是术后30天内死亡的首要原因。来自受体、供体和移植过程中的多种因素共同导致了原发性移植物衰竭的发生。在过去十年内，机械循环支持的进步给这一并发症的治疗带来了希望，体外膜肺氧合可以给予移植心脏更多的时间，使其从暴露的多重应激事件中得以恢复，它的早期应用逐渐成为治疗PGF的安全有效的手段。

【关键词】心脏移植；移植物衰竭；体外膜肺氧合

Experience of ECMO in Primary Graft Dysfunction after Heart Transplantation

ZHOU Qin, JI Bing-yang. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Fuwai Hospital, Beijing 100037, China.

【Abstract】 Primary graft failure is a devastating complication that occurs in the immediate postoperative period following heart transplantation, and becoming the leading cause of death in the first 30 days after transplantation. Various reasons from donors, recipients, and the transplant process all contribute to the occurrence of primary graft failure. In the last decade, advances in mechanical circulatory support have improved the outlook for heart transplant recipients who develop this complication. The extracorporeal membrane oxygenation could give the transplanted heart more time to recover from the multiple stress, and gradually becoming an useful method to treat the complication.

【Key Words】 Heart Transplantation; Primary Graft Failure; Extracorporeal Membrane Oxygenation

心脏移植是治疗终末期心衰的有效措施，全世界300多个国家每年会进行5000多例移植手术^[1]。但是，由于多种因素影响，早期的心脏移植术后存活率并不高，很多患者死于心源性休克、多器官系统功能衰竭。近二十年来，随着体外循环支持技术的进步，心脏移植术后的存活率逐步提高，尽管如此，却没有证据表明原发性移植物衰竭（primary graft failure, PGF）导致的死亡人数同期有所下降。JW Chen等^[2]对447例心脏移植的患者进行回顾性分析，发现PGF的发生率达36.2%（162人），30天死亡率明显高于没有发生PGF的患者（17% vs 2%），没有发生PGF的患者移植后1年的存活率高达89%，5年存活率为71%，10年达到了59%，而对PGF患者而言，存活率则分别降至67%、52%和43%。从中可以看出，PGF仍然是心脏移植术后30天内最常见的死因，同时严重影响了移植术后的远期存活率。

1 PGF 发病率

PGF是指一种综合征，即在心脏移植术后早期，由于单心室或双心室功能障碍，移植心脏无法满足受体的循环需求，表现为在左室充盈压足够的前提下出现低血压和低心排^[3]。根据文献报道，PGF的发生率估计在2.3%至26%之间，差别较大的原因在于各个移植中心对PGF的定义不同^[4]。如果将PGF定义为在移植术后90天内出现患者死亡或者需要再次移植的情况，PGF的发生率仅有2.5%^[5]；相反，如果定义为术后即

刻需要大剂量的正性肌力药或者机械辅助装置维持心功能，大部分研究者发现PGF的发生率在10%-20%左右^[6]。

2 病因和病理生理机制

大部分学者认为，急性缺血再灌注损伤所致心肌顿抑是导致PGF的主要因素^[7]。供体心脏在移植过程中不断暴露于一系列打击之中，包括脑死亡及其伴随反应、低温保存、热缺血以及最后的再灌注。不同供体对这些打击的承受能力不同。脑死亡后供体会迅速释放大量的儿茶酚胺，后者进一步导致心肌缺血、钙超载、钙依赖性蛋白酶的激活、收缩蛋白的钙敏感性发生改变以及炎症反应调节因子的大量激活，这些都会抑制供体心脏的收缩功能^[8]。在供体心脏的储存过程中，心肌细胞正常有氧代谢的缺失使细胞跨膜Na⁺/K⁺ ATP酶功能障碍，导致细胞水肿，无氧代谢使乳酸堆积进一步加重缺血损伤^[9]。

同样，受体内环境的变化也会导致PGF的发生。大部分接受心脏移植的受体在术前都存在一定程度的肺动脉高压，在这种情况下，供体心脏的右室无法克服增加的后负荷，继而导致右心衰竭。有研究报道，因PGF死亡的患者中43%术前存在严重的肺动脉高压，移植后常出现肺循环衰竭、低心排，最终导致全心衰^[10]。其次，当患者全身状况不佳，移植前就需要呼吸机和机械循环支持，这些患者时常面临多器官衰竭和败血症的威胁，在这种受体环境下，移植心脏常在术后发生PGF^[11]。

PGF的病理生理机制很难理解清楚，在大部分情况下，受体、供体和移植过程的多种抗炎因子共同作用导致了PGF的发生。

3 ECMO 的临床应用

PGF的治疗仍极具挑战，过去发生PGF时，临床医生曾

基金项目：首都临床特色应用研究（Z151100004015045）

作者单位：100037 北京市 北京协和医学院 中国医学科学院

国家心血管病中心 阜外医院 心血管病国家实验室

体外循环科

通讯作者：吉冰洋 Email: jibingyang@fuwai.com

DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2016.10.081

经采取紧急再次移植的方法,但是随之而来的是无法接受的手术死亡率,因此该方法不再作为首选^[12]。对于临床表现较轻的患者,大剂量的正性肌力药可能足以恢复心肌收缩力和血流动力学的稳定,而严重的病例,也许需要机械循环支持来维持重要脏器灌注,直到移植心脏的功能恢复。为了达到治疗效果,理想的术后辅助工具须满足以下几个要求:1.可以快速实施;2.能够迅速达到满足组织器官灌注的心输出量,逆转多器官功能障碍;3.降低左室充盈压;4.通过增加冠脉血流、降低氧耗来达到心肌保护的作用;5.并发症的发生率较低^[13]。

体外膜肺氧合(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种体外循环技术,由离心泵、膜肺、热交换器、连接管路等部件组成。其基本原理是将体内的静脉血引出体外,经人工心肺旁路氧合之后重新注入动脉系统,维持人体脏器组织正常的氧气供应。有学者在1972年对其首次描述,由于能够给病人提供充分的心肺循环支持,ECMO自此成为心源性休克的重要治疗手段^[14]。Tran BG等^[15]总结了3年里224例ECMO的使用情况,发现其多用于心脏手术后(31.3%),移植心脏功能衰竭(27.7%),失代偿心衰(14.7%)以及急性冠脉综合征(13.8%)。ECMO的优点在于等待心脏功能恢复的同时保证重要器官灌注,可以作为桥接左室辅助装置(ventricular assist device, VAD)和心脏移植的手段。据统计,常规心脏手术后的患者中,大约有1%的患者因为心功能障碍需要机械循环支持^[16]。

在移植术后重症PGF的治疗中,学者们曾尝试多种体外机械辅助设备,包括左室辅助装置、主动脉内球囊反搏以及全人工心脏等,结果发现ECMO治疗PGF的有效性远远优于其他辅助设备。Cosimo D等^[17]报道了394例接受心脏移植的患者,90例术后出现PGF,其中54例采用ECMO辅助,8例使用其他辅助装置(2例双心室辅助装置、6例右心室辅助装置),其余28例仅用最大剂量的正性肌力药维持。结果用其他辅助装置的患者存活率是25%,而用ECMO的存活率为50%,远远高于心室辅助装置。Takeda K等^[18]的研究也得出相似的结论,36例需要机械辅助的PGF患者,16(44.4%)例接受VAD支持而20(55.6%)例接受ECMO的辅助,结果表明使用VAD的患者发生出血以及再次开胸探查的几率远远高于ECMO组(69.2% vs 36.8%),使用ECMO后1年和2年的存活率也高于使用VAD的患者(66.0% vs 51.3%,和66.0% vs 44.0%)。尽管与ECMO相比,VAD的长期稳定性更佳,患者发生心血管功能失调的可能性也较低,但是仍然存在一定的局限性,包括其停用的标准不明确,而且常常需要心尖部切开^[19]。此外,大部分PGF患者在血流动力学不稳定的同时常合并呼吸系统衰竭,而ECMO在提供循环支持的同时极大的改善了氧合,且存在多种不同的插管途径,实施较快捷,是大部分PGF病人的首选。

和成人心脏移植技术一样,小儿心脏移植经过30多年发展,已经步入成熟期,但是,目前1岁以下患儿发生心脏移植后PGF的存活率明显较成人低,与非PGF患儿相比,30天死亡率分别为36.4%和5%,实际存活率在3月、2年、3年分

别为72.7%、60.6%和60.6%^[20],患儿常表现为体外循环脱机困难、术后即刻出现严重的血流动力学不稳、心脏功能不全和心肌顿抑,然而,在ECMO的辅助下,81.8%的患儿心功能最终都能恢复^[21]。

Kaushal^[22]报道了1岁以下接受心脏移植的患儿92例,其中16(17%)例术后出现低心排综合征需要ECMO支持。术后不需要ECMO辅助的孩子的30天存活率为97%,而使用了ECMO的孩子存活率有所下降,只有60%,五年存活率二者分别为80%和40%。尽管如此,对于ECMO辅助下存活的PGF患儿而言,他们的心功能与其他患儿相比没有显著异常,如果用缩短分数表示移植心脏的功能,30天时,非ECMO组和ECMO组分别是40%和35%,六个月时,两组几乎相同(ECMO组45%,非ECMO组43%)。由此可见,ECMO能帮助PGF患儿度过血流动力学不稳的危险时期,使移植心脏的功能逐渐恢复,而且并不影响其远期功能,这对患儿长期存活率的提高有很大帮助。

4 ECMO治疗的并发症及危险因素

虽然ECMO在治疗PGF中的作用值得肯定,但是,需要警惕的是ECMO使用期间的相关并发症也是致命的,例如,随之而来的感染和出血的风险。众所周知,感染是机械循环支持的常见并发症之一,为此,一些移植中心会预防性使用抗生素,尽管如此,有研究表明,对于接受机械循环支持的患者而言,有超过两倍的实验室证据证明感染的存在^[23]。尽管给予了抗纤溶药、输注了凝血因子和血液制品,出血仍然是术后使用ECMO的并发症之一。患者发生大量出血的原因包括手术创伤出血、血小板减少症、白细胞的激活以及抗凝治疗,此外还有三分之一的患者是由于各种原因导致的再次开胸^[24]。此外,急性肾功能衰竭也是术后的常见问题。肾功能衰竭常继发于多种情况,例如休克、肾毒性药物、体循环静脉淤血以及移植前的心肾综合征等^[25]。Cecile Tissot^[26]报道了15例用ECMO治疗PGF而存活的患者,其中出现神经系统并发症的有4名,2名遗留永久性神经系统损伤,2名存在暂时性可逆的癫痫发作。发生神经系统并发症的原因可能与ECMO使用期间的抗凝有关,其他混杂因素也包括近期的心脏手术、休克、肝功能受损,以及弥散性血管内凝血等^[27]。尽管存在上述ECMO相关的并发症,但是通过及早发现及时处理,并不增加移植术后的死亡率。有学者发现,尽管术后接受ECMO辅助的PGF患者早期行血液透析的几率较高,但是ECMO组患者的平均尿量远远高于其他患者,远期肾功能并没有明显差异^[28]。接受血液透析的机会增加,部分原因是由于在ECMO管路中增加持续的静脉-静脉血液透析设备很方便,这样可以很容易地控制液体负荷而不用依赖利尿剂。总体上,成功脱机出院的PGF患者的3年的存活率较高,而且移植心脏的功能正常,超声心动图测得的平均缩短分数为 $36 \pm 7\%$,没有患者 $<25\%$,54%用ECMO支持的患者都可以成功脱机出院^[29]。

尽管ECMO的辅助可以帮助大部分PGF患者度过心功能不全时期,但是无论在ECMO支持期间还是脱机后,都有患

者死亡,除了上述原因,还有低心排综合征、血管麻痹等。Alessandro^[30]报道了91(23%)例术后出现PGF的患者,33例在ECMO支持期间死亡,21例脱机后死亡,PGF患者和其他术后患者相比,生存率大大降低,1年和5年的生存率分别为39%和34%,而后者为78%和71%。但是,接受ECMO治疗而存活的PGF患者,其3年和5年的生存率与非PGF患者相比没有统计学差异,分别为93% vs 93%,84% vs 91%。因此,尽管ECMO治疗存在一定致残的风险,学者们并不认为移植术后的死亡都是ECMO相关的,相反,更可能是PGF相关的,在之前的研究中,仅用大剂量的正性肌力药治疗的PGF住院死亡率便为54%,PGF相关的高死亡率仅限于围术期^[31]。

PGF相关的术后早期死亡原因之一是供体和受体的年龄较大,二者都是导致移植后1年死亡率增加的主要因素^[32],因为老年心肌细胞对缺血再灌注损伤的抵抗能力下降。多项研究表明供体心脏的缺血时间也影响PGF的死亡,缺血时间是指供体心脏从离体到接受受体循环灌注之间的时间^[33]。Marasco等^[34]指出,缺血时间超过4小时后,每增加1小时PGF的风险增加43%。此外,有学者报道,供体心脏功能不全,即左室射血分数较低、供体血流动力学不稳或者移植前需要大剂量的儿茶酚胺都是导致PGF患者死亡的原因^[35]。一直以来,存在这些表现的供体心脏都不适合作为移植供体,然而,随着对供体心脏的需求越来越多,许多移植中心不得不开始利用这些“边缘供体”,以至于发生PGF的风险以及术后的死亡率显著增加。也有研究发现,将女性供体的心脏移植给男性受体也会使PGF患者的术后死亡率增加,供体和受体的体积不相称是可能的原因^[36]。

因此,尽管发生PGF后接受ECMO治疗仍然存在一定的死亡率,但ECMO在PGF中的治疗作用并不能忽视,在最新的研究中,ECMO治疗PGF的脱机率可以达到84%,30天存活率提高到80%,1年达到67%^[37]。这些数据 and 之前的研究都说明ECMO已经成为治疗PGF的安全有效的手段。根据Hartmuth B,早期用ECMO治疗PGF的效果更佳,24小时后再应用则不容乐观^[38]。早期开始ECMO的使用可以给予心脏更多的时间,使其从暴露的多重应激事件中得以恢复,同时可以避免未及时纠正的心源性休克导致进一步的多器官系统功能衰竭。如果临床评估移植物的功能不全是暂时且可逆的,那么就必须竭力避免出现继发的器官损伤、心肺复苏或者长时间的代谢性酸中毒后才开始ECMO的使用。

5 展望

为了进一步减少PGF的死亡率,临床上能做的还有很多。积极使用肝素涂层管路和抗纤溶药,仔细的外科操作,谨慎地维持抗凝参数和血细胞计数的变化,认真检查置管位置、氧合器以及管路,避免血栓形成可以在一定程度上帮助患者减少出血的风险。此外,尽量缩短机械支持的时间,降低体循环静脉压力维持血流动力学的稳定都有助于降低ECMO相关并发症。超声心动图的积极使用也可以帮助临床医生有目的地评估双侧心室的心肌状况以及其功能恢复的可能性,从而指导ECMO在心功能改善后的早期撤离。另外,术前选择合适的供体,加强供体心脏的心肌保护,缩短缺血时间,都有助于减少对供体心脏的缺血再灌注损伤,提高ECMO的使用效果。

参考文献

1. Arjun I, Gayathri K, Mark H, et al. Primary Graft failure after heart transplantation. *Journal of Transplantation* 2011.
2. Lehmann S, Uhlemann M, Etz CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: Experience in acute graft failure after heart transplantation. *Clinical Transplantation* 2014; 28(7): 789-96.
3. Li B, Takeda K, Kurlansky PA. Extracorporeal membrane oxygenator or ventricular assist device for primary graft failure after orthotopic heart transplantation? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4): S168.
4. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gonzalez-Stawinski G. Mechanical circulatory support after heart transplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41(1): 200-206.
5. Lima EB, Cunha CR, Barzilai VS. Experience of ECMO in primary graft dysfunction after orthotopic heart transplantation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2015; 105(3): 285-291.
6. Segovia J, Cosío MD, Gómez Bueno M. Primary Graft Failure in heart transplantation: current characteristics in a nationwide cohort. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012.
7. Chen JW, Chen YS, Chi NH. Risk factors and prognosis of patients with primary graft failure after heart transplantation: An asian center experience. *Transplantation Proceedings* 2014; 46(3): 914-919.
8. Berfield KB, Huang J, Aldea GS. Primary graft dysfunction after orthotopic heart transplantation associated to acute coronary artery vasospasm. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4): S120.
9. Jae Hong Lim, Ho Young Hwang, Sang Yoon Yeom. Percutaneous extracorporeal membrane oxygenation for graft dysfunction after heart transplantation. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014; 47: 100-105.
10. Mettler B. Graft failure after infant heart transplantation: Impact of extracorporeal membrane oxygenation on outcomes. *Pediatric Transplantation* 2014; 18(1): 1-2.
11. Takeda K, Takayama H, Colombo PC. Primary graft dysfunction after cardiac transplantation following continuous-flow left ventricular device support. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34(4): S303.
12. Santise G, Panarello G, Ruperto C. Extracorporeal membrane oxygenation for graft failure after heart transplantation: A multidisciplinary approach to maximize weaning rate. *International Journal of Artificial Organs* 2014; 37(9): 706-



- 714.
13. Kim H, Jung S, Kim J. Moderate-to-severe left ventricular primary graft dysfunction negatively affects long-term survival after heart transplantation in Asian patients. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34(4): S294-S295.
 14. Kimberly N Hong. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Annals of Thoracic Surgery* 2011; 92(2): 520-527.
 15. Dave R, Listijono, Alasdair Watson. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for early cardiac allograft dysfunction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011; 30: 783-789.
 16. Su JA, Kelly RB, Grogan T. Extracorporeal membrane oxygenation support after pediatric orthotopic heart transplantation. *Pediatric Transplantation* 2015; 19(1): 68-75.
 17. Kaushal S, Matthews KL, Garcia X. A multicenter study of primary graft failure after infant heart transplantation: Impact of extracorporeal membrane oxygenation on outcomes. *Pediatric Transplantation* 2014; 18(1): 72-78.
 18. Rajagopalan N, Dennis DR, Mooney TS. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction following heart transplantation: A single center experience. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4): S297.
 19. Chen JM, Richmond ME, Charette K. A decade of pediatric mechanical circulatory support before and after cardiac transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143(2): 344-351.
 20. Tran BG, Depasquale E, Meltzer J. Temporary extracorporeal membrane: Oxygenation: Ten-year experience at a cardiac transplant center. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34(4): S83.
 21. Perri G, Hasan A, Cassidy J. Mechanical circulatory support after paediatric heart transplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2012; 42(4): 696-701.
 22. Stefanidis C, Callebaut G, Ngatchou W. The role of biventricular assistance in primary graft failure after heart transplantation. *Hellenic Journal of Cardiology* 2012; 53(2): 160-162.
 23. Xia Y, Forest S, Bello R. ECMO for primary graft failure following orthotopic heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4): S168-S169.
 24. Vallabhajosyula P, Habertheuer A, Miller S. Extracorporeal membrane oxygenator therapy after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35(4): S55.
 25. Bao G, Tran MD. Temporary Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Ten-Year Experience at a Cardiac Transplant Center. *Journal of Intensive Care Medicine* 2015.
 26. Nai-Kuan Chou, Nai-Hsin Chi, Hsi-Yu Yu. Extracorporeal Rescue for Early and Late Graft Failure after Cardiac Transplantation: Short Result and Long-Term Follow up. *The Scientific World Journal* 2013.
 27. VanderPluym CJ, Piercy GE, Singh TP. Utility of extracorporeal membrane oxygenation for graft failure after pediatric heart transplantation in the United States: Analysis of organ procurement and transplant network database and extracorporeal life support organization registry. *Journal of Cardiac Failure* 2012; 18(8): S42.
 28. Gendt L, Decker K, Neve N. Use of extracorporeal life support (ECLS) after heart transplantation in mechanically bridged patients. *Intensive Care Medicine* 2013.
 29. Boeken U, Mehdiani A, Ballasz C. Impact of early ECMO implementation on short- and midterm survival after heart transplantation. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2015. Hartmuth B Bittner. Extracorporeal membrane oxygenation support in cardiac transplantation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2013; 15: 272-277.
 30. Su JA, Kelly RB, Alejos J. Extracorporeal membrane oxygenation support after pediatric heart transplantation: Predictors of survival to hospital discharge. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31(4): S260.
 31. Cosimo D Alessandro. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011; 37: 343-349.
 32. Defontaine A, Le Poivre T, Treilhaud M. Usefulness of ECMO for cardiac transplanted patients suffering from early cardiac dysfunction. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014; 33(4): S282.
 33. Jung JS, Son HS, Lee SH. Successful extracorporeal membrane oxygenation for right heart failure after heart transplantation - 2 case reports and literature review. *Transplantation Proceedings* 2013; 45(8): 3147-3149.
 34. Cecile Tissot, Shannon Buckvold, Christina M. Outcome of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Early Primary Graft Failure After Pediatric Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(8): 730-737.
 35. Su JA, Kelly RB, Alejos J. Extracorporeal membrane oxygenation support after pediatric heart transplantation: Long-term survival trends. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31(4): S272.
 36. Simmonds J, Dominguez T, Longman J. Predictors and outcome of extracorporeal life support after pediatric heart transplantation. *Annals of Thoracic Surgery* 2015; 99(6): 2166-2172.
 37. Bittner HB, Garbade J, Lehmann S. Extracorporeal membrane oxygenation support in cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013; 32(4): S257.