

心脑死亡供肺的选择策略

马千里¹, 汤中文², 梁朝阳¹, 陈静瑜¹, 王辰¹ (1. 中日友好医院肺移植中心, 北京 100029; 2. 武汉市金银潭医院, 湖北 武汉 430023)

1983年Cooper成功进行了第1例单肺移植术, 术后患者存活6年半。至今30多年过去了, 肺移植技术取得了突飞猛进的发展, 已经成为治疗终末期肺部病变的有效手段^[1-3]。但随着等候肺移植的患者不断增加, 供肺短缺的问题日益突出, 成为制约肺移植发展的重要因素之一^[4]。我国肺移植虽然起步较早, 但前期进展缓慢, 目前与国际水平相比还有相当大的差距。较多需要移植的患者因缺乏及时评估及供肺短缺在等待移植的过程中死亡^[5]。主要原因还是对肺移植术观念的错误认识^[6]。从2015年1月1日起, 我国全面停止使用死囚器官作为移植供体来源, 公民脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)和心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)成为肺移植供肺的主要来源。但许多医生对潜在供肺缺乏足够的认识及合理维护, 导致捐献失败。另外, 脑死亡供肺存在神经源性肺水肿、呼吸机相关性肺炎和肺挫伤等; 心脏死亡供肺存在一段时间热缺血等原因造成供肺的质量一般, 均为临床移植工作带来了巨大的挑战。在美国, 仅约15%器官移植供者的肺脏得到有效利用^[7-8], 在欧洲获得利用的供肺也仅约22%^[9], 在同一供体的器官获取利用率最低^[10]。Snell等^[11]的研究表明, 通过合理评估、有效管理和选择可将供肺(包括理想供肺和边缘供肺)利用率提高到50%。本文对国内外关于心脑死亡供肺的选择标准、维护管理方法进行总结综述, 以期提高我国的供肺利用率。

1 心、脑死亡供肺的选择

Orens等^[12]在2003年提出理想供肺的标准:

① 年龄 < 55 岁, 吸烟史 < 20 包/年; ② 胸片显示肺野清晰; ③ 在吸入氧浓度(fraction of inspiration O_2 , FiO_2) = 1.0、呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP) = 5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa)时, 动脉氧分压(PaO_2) > 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); ④ 无误吸或脓毒症; ⑤ 无显著胸部创伤; ⑥ 支气管镜检查无脓性分泌物; 痰标本革兰染色和培养无微生物; ⑦ 插管时间 < 48 小时; ⑧ 无心肺手术史; ⑨ 供肺大小匹配; ⑩ ABO血型相容。但是由于机械通气容量超负荷、肺挫伤、胃反流误吸、肺炎、大量吸烟等因素对肺的损害, 按照此标准, 实际理想的供肺在欧美低于20%^[7,9]; 而在中国根据国家肺移植数据统计中心数据显示, 2014年可利用的供肺不到1%, 2015年至今, 利用率不到5%。其利用率远低于同期肾脏的利用率^[13]。Dahlman等^[14]的研究显示, 年龄大于55岁的供体对肺移植近期及远期预后影响不大。Chaney等^[15]也提出对供者的年龄、气道内分泌物情况、吸烟状况及氧合指数(PaO_2/FiO_2)等指标不符合理想状态的供肺不应彻底放弃。Attaran等^[16]在对吸烟和不吸烟供体肺移植的对比中发现, 吸烟供体可以使用, 但预后不及不吸烟者, 主要表现在重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗时间、机械通气时间及术后病死率及远期生存率等方面。Snell等^[11]提出边缘供肺的标准: ① 年龄 < 70 岁, 吸烟史 < 40 支/年; ② ABO血型相合; ③ DBD/DCD供体; ④ 供体肺无基础肺疾病(除哮喘); ⑤ 通过小的裁剪或肺叶切除, 可与受体大小匹配; ⑥ PEEP = 5 cmH₂O时 $PaO_2/FiO_2 > 250$ 、胸部创伤、较轻的误吸或脓毒症、气管镜下脓性分泌物、机械通气时间 < 1 周、痰涂片提示

病原微生物等情况下经合理维护及体外肺灌注 (ex vivo lung perfusion, EVLP) 恢复, 供肺功能可逐步好转。Cypel 等^[17]的研究表明, 58 例边缘供肺接受 EVLP 后, 有 50 例成功转为合适的供肺。其中作为供肺来源的 DCD 建议在心脏死亡后 60 分钟内完成评估及供肺获取^[18-19]。参照我国实际情况, 国家卫生和计划生育委员会委托无锡市人民医院制定了中国供肺选择标准^[6]: ① 年龄 < 50 岁, 吸烟史 < 20 包/年; ② 没有胸部外伤; ③ 持续机械通气时间 < 1 周; ④ $FiO_2 = 1.0$, $PEEP = 5$, $PaO_2 > 300$ mmHg; ⑤ 胸片显示肺野相对清晰; ⑥ 支气管镜检查气管内相对干净; ⑦ 痰培养无特别致病菌。

2 供肺的评估

供肺的评估采取动态评估的方式进行, 由初步评估及最终评估组成。初步评估由 ICU 医生或器官获取组织 (organ procurement organization, OPO) 进行初步评估, 通过电话、短信、微信或邮件等方式与专业医生联系。最终评估由专业医生完成。初步评估的内容为包括: ① 一般资料: 性别、年龄、身高、体重、血型、原发病及其发展过程、既往史、生命体征、尿量、机械通气、血管活性药物使用情况; ② 实验室检查: 血尿粪常规、血气分析、肝肾功能、血脂、血糖、电解质、凝血功能、病毒学检查、肿瘤标志物、感染相关指标、胸片或胸部 CT、气管镜等; ③ 感染的诊断与处理: 血象、培养、血清病毒学〔乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 等〕; ④ 抗菌药物对器官功能影响的评估。最终评估的内容包括: ① 床边评估: 胸部 X 线、氧合指数、气管镜检查等; ② 术中评估: 供肺组织是否满意、有无粘连、供肺有无损伤、水肿、感染、顺应性情况以及是否有结核、肿瘤等病变等, 完成最终评估后决定供肺的取舍。

3 供肺的维护

初步评估后判断为可供选择的供肺, 需细管

理、维护至获取之时。管理目标为维护捐赠者的整体生理状态稳定以确保移植器官数量的最大化^[20]。

3.1 液体管理: 多数患者脑死亡后经历过循环衰竭^[21]。脑死亡后持续休克的主要原因是血管扩张性、血容量减少、尿崩症导致的低血容量及毛细血管渗漏导致的全身炎症性反应综合征等^[22]。Angel 等^[23]指出对于肺移植的供体需要减少晶体的使用, 应用利尿剂或连续肾脏替代疗法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 及维持平衡或负的液体管理策略。研究显示, 维持中心静脉压 (central venous pressure, CVP) 为 5 ~ 8 cmH₂O 对供肺能达到最佳保护水平, 而对于需要腹部器官和心肺一起捐献的供体而言, 其最佳 CVP 水平为 10 ~ 13 cmH₂O^[24]。Miñambres 等^[25]研究发现, 多器官获取供体采用限制性液体管理, 即使 CVP < 8 cmH₂O, 其他重要器官仍有足够的灌注, 严格液体管理可以避免容量过负荷和肺水肿, 增加肺供体的获取率, 而不影响肾移植存活率或移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 并发症, 故其推荐液体管理策略为目标中性或负的液体平衡, 以避免容量过负荷和血管活性药物维持血压, 而不是积极的液体复苏。一般来讲, 在低的 CVP 下能达到良好灌注压, 保持尿量 0.5 ml/(kg · h), 维持正常的心率即可^[26]。

3.2 应配备床边纤维支气管镜随时清理气道、吸痰, 了解痰液性质, 明确有无肺部感染; 了解支气管黏膜有无充血水肿及有无肺水肿。其优势在于简单、快速、可视化, 多数 ICU 医生即可完成。Riou 等^[27]对 72 例脑死亡供体进行支气管镜检查时发现, 胸片正常且 $PaO_2 > 400$ mmHg 的 26 例供体, 纤支镜异常者有 10 例 (占 38%)。

3.3 机械通气的管理: 机械通气在脑死亡患者中往往伴随着较高的通气量, 而通气量与急性肺损伤的发生发展有关^[28]。传统通气模式为潮气量 (tidal volume, VT) = 10 ~ 12 ml/kg, $PEEP = 3 \sim 5$ cmH₂O, 开放气道后不进行肺复张试验。Mascia 等^[29]设计了随机对照试验, 对比保护性通气模式 (VT = 6 ~ 8 ml/kg, $PEEP = 8 \sim 10$ cmH₂O, 呼吸暂停或开放

气道后进行肺复张试验)与传统通气模式,结果显示保护性通气模式与传统通气模式相比增加了合格供体肺的数量和获取率。低潮气量可能出现人机协调性不佳、通气不足、增加肺不张的发生。Mascia 等^[29]及 Noiseux 等^[30]均指出进行肺复张试验的时机包括:①短时脱机,由于缺乏 PEEP 支持,导致肺泡再次塌陷,需及时进行肺复张,如施行支气管镜检查、更换气管导管、供体转运、行窒息试验后;② PaO₂/FiO₂下降至 300 mmHg 以下时;③存在肺部感染、肺水肿、肺不张时。肺复张试验的方法包括:①叹息法:设置 2 倍潮气量进行 10 次通气;②压力控制通气法(pressure controlled ventilation, PCV):吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP) = 25 ~ 30 mmHg, PEEP = 10 ~ 15 cmH₂O, VT 维持 8 ~ 10 ml/kg,持续 2 小时;③持续正压通气法(continuous positive airway pressure, CPAP):CPAP = 40 cmH₂O 维持 30 秒,每 20 分钟重复 1 次,共 3 个周期。Angel 等^[23]对 98 例供体采用 PCV 促使肺复张,结果 1/3 供肺从不能接受移植转换成可以接受,提高了供肺利用率。

3.4 采用 EVLP 对供肺进行评估、转运、保存及修复:EVLP 转流改善供肺质量的主要机制包括^[31]:

①利用高渗透性的灌注液改善肺水肿;②管路循环过程中利用过滤器和膜肺去除有害有毒的物质(血凝块、白细胞、炎性因子等);③改善肺不张,达到良好的通气血流比;④可以在管路中加入药物进行相关治疗。主要是用于脑死亡供者的边缘供肺和心脏死亡供肺。其适应证主要为:①供肺氧合指数 < 300 mmHg;②胸部 X 线片显示肺水肿征象;③肺顺应性较差;④输血 10 单位以上;⑤心脏死亡供肺(撤除生命支持措施到心跳停止 > 1 小时)^[17, 32]。在北美和欧洲大陆开展的研究^[17, 33]都表明 EVLP 可以作为移植前供肺的评估平台,能够有效筛选出可使用的边缘供肺,而且经过 EVLP 转流筛选的供肺与标准供肺相比移植结果没有显著差异。采取传统的静态冷保存方法时,一般供肺冷缺血时间 < 6 小时,特殊情况可延长至 10 小时^[34],而便携式 EVLP 装置的出现改变了供肺的保存模式

及保存时间。国外有使用便携式 EVLP 对供肺进行保存、修复,移植后效果较传统静态冷保存方法更好^[35]。

综上所述,良好的供肺与移植的成功密不可分。掌握供肺的选择、评估及维护方法有助于扩大供体库,提高移植效率,也可减少移植后并发症,提高生存率。随着干细胞移植、克隆技术、异种器官替代、人工心脏及人工肺技术的成熟,将会给等待肺移植的患者带来福音。

参考文献

- [1] Ng CS, Wan S, Yim AP. Pulmonary ischemia-reperfusion injury: role of apoptosis [J]. Eur Respir J, 2005, 25 (2): 356-363.
- [2] 张锋, 许红阳, 姜淑云, 等. 术前肺动脉舒张压对特发性肺纤维化患者双肺移植术后原发性移植物失功的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (5): 442-447.
- [3] 杨航, 周敏, 陈静瑜, 等. 肺移植受者的选择[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (5): 296-301.
- [4] Wittewr T, Franke UF, Fehreubach A, et al. Experimental lung transplantation: impact of preservation solution and route of deliver [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24 (8): 1081-1090.
- [5] 黄剑伟, 龙小毛. 肺移植供肺保护研究进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (2): 117-119.
- [6] 毛文君, 陈静瑜. 中国肺移植面临的困难及对策[J]. 中华胸外科电子杂志, 2016, 3 (1): 1-6.
- [7] Punch JD, Hayes DH, LaPorte FB, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1996-2005 [J]. Am J Transplant, 2007, 7 (5Pt 2): 1327-1338.
- [8] Snell GI, Griffiths A, Levvey BJ, et al. Availability of lungs for transplantation: exploring the real potential of the donor pool [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27 (6): 662-667.
- [9] Smits JM, van der Bij W, Laufer G, et al. Maximizing utilization of reported donor lungs in Eurotransplant: impact of the rescue allocation policy on utilization rates [J]. Clin Transpl, 2009, 123-134.
- [10] Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: lung. Am J Transplant, 2015, 15 (2): 1-28.
- [11] Snell GI, Paraskeva M, Westall GP. Donor selection and management [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34 (3): 361-370.
- [12] 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.
- [13] Badovinac K, Greig PD, Ross H, et al. Organ utilization among

- deceased donors in Canada, 1993–2002 [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53 (8) : 838–844.
- [14] Dahlman S, Jeppsson A, Scherstn H, et al. Expanding the donor pool : Lung transplantation with donors 55 years and older [J]. *Transplantation Proceedings*, 2006, 38 (8) : 2691–2693.
- [15] Chaney J, Suzuki Y, Cantu E, et al. Lung donor selection criteria [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (8) : 1032–1038.
- [16] Attaran S, Chukwuemeka A, Anderson JR. Can lungs be taken for transplantation from donors with a significant smoking history? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17 (1) : 163–165.
- [17] Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (15) : 1431–1440.
- [18] De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors : long-term follow-up in a single center [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139 (5) : 1306–1315.
- [19] Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation after determination of cardiac death lung transplant collaborative [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12 (9) : 2406–2413.
- [20] Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, et al. Organ donor management in Canada : recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential [J]. *CMAJ*, 2006, 174 (6) : S13–32.
- [21] Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (26) : 2730–2739.
- [22] Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Activation of proinflammatory genes in somatic organs as a consequence of brain death [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31 (1–2) : 1003–1005.
- [23] Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 (6) : 710–716.
- [24] Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC, et al. Organ donation and treatment of the multi-organ donor [J]. *Curr Probl Surg*, 2003, 40 (5) : 266–310.
- [25] Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, 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.
- [26] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19) : 1368–1377.
- [27] Riou B, Guesde R, Jacquens Y. Fiberoptic bronchoscopy in brain-dead organ donors [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150 (2) : 558–60.
- [28] Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, 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.
- [29] Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation : a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2010, 304 (23) : 2620–2627.
- [30] Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, et al. Pulmonary recruitment protocol for organ donors : a new strategy to improve the rate of lung utilization [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41 (8) : 3284–3289.
- [31] Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques—non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion [J]. *Thorac Surg Clin*, 2009, 19 (2) : 261–274.
- [32] Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144 (5) : 1200–1206.
- [33] Sage E, Mussot S, Trebbia G, et al. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning : the French experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46 (5) : 794–799.
- [34] 中国医师协会器官移植分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国肝移植注册中心科学委员会. 中国移植器官保护专家共识 (2016 版) [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54 (8) : 568–576.
- [35] Zeriouh M, Sabashnikov A, Mohite PN, et al. Utilization of the organ care system for bilateral lung transplantation : preliminary results of a comparative study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23 (3) : 351–357.

(收稿日期: 2017-07-09)