

体外膜肺氧合在心脏移植术后移植物衰竭支持治疗中的应用

黑飞龙 段欣 高国栋 于坤 李景文 龙村

〔摘要〕 目的: 总结心脏移植术后早期移植物衰竭体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 支持治疗的临床经验。方法: 自 2008 年 1 月至 2011 年 12 月, 阜外医院共进行心脏移植 181 例, 其中 16 例患者在心脏移植术后使用 ECMO 进行循环支持治疗。记录 ECMO 运行期间相关参数、机械辅助时间、并发症等指标。观察 ECMO 建立时、辅助 24 h 和撤机时患者血浆乳酸值, ECMO 辅助前和 ECMO 辅助 24 h 多巴胺及肾上腺素的用量。结果: 16 例心脏移植围手术期接受 ECMO 支持治疗的患者中脱机 14 例(87.5%), 存活出院 13 例(81.3%)。其中 2 例因心脏功能无改善不能脱机放弃治疗, 1 例脱机后发生慢性排斥反应, 出现多器官功能衰竭(MOF)死亡。所有患者均采用动脉-静脉(A-V) ECMO 辅助方式, 患者 ECMO 前、ECMO 运行 24 h 和停止 ECMO 时血浆乳酸值分别为: (8.36 ± 3.41) 、 (2.42 ± 1.53) 、 (2.25 ± 2.17) mmol/L。运行 24 h 及停止 ECMO 时, 血浆乳酸值较安装前明显下降($P < 0.05$)。ECMO 前和运行 24 h 多巴胺用量分别为: (7.38 ± 3.42) 和 (5.29 ± 1.93) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 两者之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。ECMO 前和运行 24 h 肾上腺素用量分别为: (0.17 ± 0.11) 和 (0.02 ± 0.03) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 运行 24 h 较 ECMO 前肾上腺素用量明显减小($P < 0.05$)。结论: ECMO 是一种有效的循环呼吸衰竭辅助支持疗法, 能明显降低终末期心脏病患者心脏移植术后早期病死率。

〔关键词〕 心脏移植; 体外膜肺氧合; 心肺支持

〔中图分类号〕 R543 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1007-5062(2013)01-022-04

Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft failure after heart transplantation HEI Feilong, DUAN Xin, GAO Guodong, YU Kun, LI Jingwen, LONG Cun Department of CPB, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

〔Abstract〕 **Objective:** To analyze our results with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support for primary graft failure in heart transplant recipients. **Methods:** 181 heart transplantation cases, between January 2008 and December 2011, were retrospectively studied in Fuwai Hospital. Sixteen cases of them had received ECMO treatment after the transplantation. Data of the relevant parameters during ECMO, mechanism assistant duration and complications of the patients were collected. The level of lactic acid (LA) at the onset and 24 h of ECMO were measured. The dosage of dopamine and adrenergic pre and after 24 h of ECMO were recorded. **Results:** Fourteen patients (87.5%) were successfully weaned from ECMO and 13 (81.3%) survived to hospital discharge. Among the 16 cases of ECMO, 2 abandoned therapy for no cardiac function promotion was obtained. 1 of them died of multiple organ failure (MOF) and chronic rejection were the main cause of death. All patients had received artery-vein (A-V) ECMO. The average level of LA at before, 24 h and the end of ECMO were (8.36 ± 3.41) 、 (2.42 ± 1.53) and (2.25 ± 2.17) mmol/L, respectively. LA was significantly decreased at the 24 h and the end of ECMO, compared with pre ECMO period ($P < 0.05$). The dosage of dopamine pre and after 24 h of ECMO were (7.38 ± 3.42) 、 (5.29 ± 1.93) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, no significant differences were observed. However, after 24 h of ECMO, the dosage of adrenergic significantly de-

基金项目: 国家科技支撑计划心、肺移植关键技术(2008BAI60B05)

作者单位: 100037 中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院 体外循环科

通信作者: 龙村 E-mail: fuwaicpb@mx.cei.gov.cn

creased (0.17 ± 0.11)、(0.02 ± 0.03) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $P < 0.05$)。 **Conclusion:** ECMO is an effective mechanism support treatment for circulation and respiration failure. It could significantly decrease the perioperative mortality rate of the patients who were at the terminal stage of cardiac diseases and received heart transplantation.

[Key words] Heart transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation; Cardiopulmonary support

心脏移植是终末期心脏病最有效的治疗方法,随着移植相关技术的不断发展,心脏移植成功率显著提高^[1-2]。心脏移植术后早期移植物衰竭是严重的术后并发症,易导致心脏移植患者术后早期死亡。当使用药物治疗无法控制供体心脏衰竭时,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是较为有效的治疗手段。本文就心脏移植后急性移植物衰竭的 ECMO 支持经验总结如下。

资料与方法

1. 患者资料 阜外医院自 2008 年 1 月至 2011 年 12 月,共进行心脏移植 181 例,其中 16 例患者在心脏移植术后使用 ECMO 进行支持治疗。本组病例包括男性 14 例,女性 2 例,平均年龄(43.95 ± 11.83)岁(15~63 岁);体质量(66.7 ± 14.64) kg ($42.5 \sim 90$ kg)。术前诊断包括心肌病 11 例,心脏瓣膜病 2 例,先天性心脏病(先心病)2 例,冠心病 1 例。手术方式均采用双腔静脉法原位心脏移植,其中 1 例同时安装 IABP。

2. ECMO 指征 心脏移植手术后,出现右心室衰竭合并可逆肺高压或发生严重的心肌顿抑,且使用正性肌力药物和血管活性药物难以维持循环,停止体外循环困难,此时可选择 ECMO 支持治疗。ECMO 支持的指征一旦明确应尽快建立 ECMO。

3. ECMO 系统 ECMO 系统中,氧合器使用美敦力(Medtronic Minimax Plus Oxygenator, Medtronic Inc, Minneapolis, USA)和优斯特拉(Jostra Quadrox, Maquet cardiopulmonary AG, Germany)产品。插管、循环管道、膜肺及离心泵头均为肝素涂抹,管路中连接静脉负压监测、氧饱和度和红细胞压积探测接头。

4. ECMO 管理 芬太尼和咪唑安定维持麻醉镇静,股动脉、股静脉插管建立 ECMO 连接循环管路,预充血定安 400 mL。循环途径为:股静脉-离心泵-膜肺-股动脉。维持激活全血凝固时间(activated clotting time, ACT)在 160 s 左右,流量 $30 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,体温维持在 $36 \sim 37^\circ\text{C}$ 。流量随心肺功能改善情况进行调整,支持期间监测动脉血气,

血浆游离血红蛋白,血小板及出凝血指标,支持期间注意观察股动脉插管侧下肢血运情况。患者均采用液体负平衡,抗生素,营养支持等综合治疗措施。当患者心电图正常,血流动力学稳定,血管活性药用量不大,血气和水电解质正常,X 线胸片清晰,肺顺应性改善,可试行减低流量。ECMO 期间采用保护性通气策略,机械通气采用同步间歇指令通气模式, FiO_2 0.3~0.6,呼吸频率 10~30 次/min,潮气量 $8 \sim 10 \text{ mL/kg}$,PEEP 4~6 cmH_2O (1 $\text{cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$),气道峰压 $< 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。每日通过超声心动图结合患者血流动力学指标及胸 X 线片、血气结果综合评判 ECMO 期间的循环、呼吸功能。当辅助流量减少至机体正常血流量的 25% 后,患者生命体征稳定,即可考虑终止 ECMO。

5. 数据采集 患者 ECMO 前基本情况,临床诊断,ECMO 运行期间相关参数,机械辅助时间、并发症及预后等指标。观察 ECMO 建立时、辅助 24 h 和撤机时患者血浆乳酸值,ECMO 辅助前和 ECMO 辅助 24 h 多巴胺及肾上腺素的使用量。

6. 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料用均值 \pm 标准差表示,采用单因素方差分析,两组比较采用 Dunnett 法和配对 t 检验,总体方差不齐时采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 16 例心脏移植术后进行 ECMO 辅助治疗的患者中,脱机 14 例,出院 13 例。其中 2 例因心脏功能无改善不能脱机,最终放弃治疗,1 例脱机后发生慢性排斥反应,出现多器官衰竭死亡。本组患者脱机率为 87.5%,出院存活率为 81.3%。所有接受 ECMO 支持的所有患者均采用股动脉-股静脉插管,辅助时间为 20~442 h,平均(131.28 ± 39.78) h 支持期间发生的机械并发症包括氧合器渗漏 1 例,进行了氧合器更换;另有插管内血栓形成 1 例。患者并发症包括肾功能不全 6 例,均使用连续性肾替代技术治疗;出血并发症 4 例;肝衰竭 1 例。患者一般情况见表 1。

表 1 16 例使用 ECMO 患者一般资料($\bar{x} \pm s, n$)

项目	数值
性别(男:女)	14:2
年龄/岁	43.95 ± 11.83
体质量/kg	66.7 ± 14.64
支持时间/h	131.28 ± 39.78
IABP/%	6.25
脱机率/%	87.5
出院存活率/%	81.3
术前诊断/例	
心肌病	11
瓣膜病	2
冠心病	1
先心病	2
并发症/例	
氧合器衰竭	1
插管血栓	1
肾衰竭	6
出血	4
肝衰竭	1

2. 患者 ECMO 前,ECMO 运行 24 h 和停止 ECMO 血浆乳酸值分别为: (8.36 ± 3.41)、(2.42 ± 1.53)、(2.25 ± 2.17) mmol/L。运行 24 h 及停止 ECMO 时,血浆乳酸值较安装前明显下降($P < 0.05$,表 2)。ECMO 前和运行 24 h 多巴胺用量分别为: (7.38 ± 3.42) 和 (5.29 ± 1.93) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,两者之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ECMO 前和运行 24 h 肾上腺素用量分别为: (0.17 ± 0.11) 和 (0.02 ± 0.03) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,运行 24 h 较 ECMO 前肾上腺素用量明显减小($P < 0.05$,表 3)。

表 2 16 例患者血浆乳酸变化

采样时间	血浆乳酸值/(mmol/L)
ECMO 前	8.36 ± 3.41
ECMO 24 h	2.42 ± 1.53*
ECMO 结束	2.25 ± 2.17*

注:与 ECMO 前比较,* $P < 0.05$

表 3 患者血管活性药物用量

时间	多巴胺/ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	肾上腺素/ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)
ECMO 前	7.38 ± 3.42	0.17 ± 0.11
ECMO 结束	5.29 ± 1.93	0.02 ± 0.03*

注:与 ECMO 前比较,* $P < 0.05$

讨 论

随着移植相关技术的不断进步,心脏移植已成为治疗终末期心脏病的最有效方法^[1-2]。心脏移植术后早期移植物衰竭为其常见的并发症,极大影响

患者术后存活率^[3]。ECMO 由于操作简单,快捷方便,同时能提供循环和呼吸支持,成为急性移植物衰竭辅助治疗的理想选择^[4]。本组 16 例心脏移植术后应用 ECMO 辅助患者,脱机率为 87.5%,出院存活率为 81.3%,明显提高了心脏移植的成功率。Marasco 等^[5]报道心脏移植后早期移植物衰竭应用 ECMO 支持的结果与本组结果相似,脱机率为 85%,出院生存率 74%。上述结果表明 ECMO 可以作为心脏移植术后有效的循环支持手段。

早期移植物衰竭常由多种因素所致,主要的原因包括术前肺动脉高压、供体—受体匹配程度、供体心脏的手术处理、缺血时间等^[6-7]。国际心肺移植学会的最新资料表明高达 19% 的术后早期死亡由急性右心衰所致。心脏移植术后发生右心衰的确切原因目前尚不清楚,可能与患者术前受体肺动脉高压、供心保护不良、超急性排斥^[8]、供受体体质量不匹配以及手术本身的因素等有关。Marasco 等^[5]研究显示供心冷缺血时间 > 4 h,术后发生早期移植物衰竭概率增加 43%。

Taghavi 等^[9-10]报道认为 ECMO 能同时对心肺进行支持,使用 ECMO 治疗这类患者的效果优于右心机械辅助装置。Marasco 等^[5]通过对心脏移植病例回顾分析,认为与心室机械辅助装置比较,ECMO 具有价格低廉、操作简单、建立迅速的优势,且临床疗效也令人满意。本组 16 例心脏移植术后由于早期移植物衰竭,使用 ECMO 辅助治疗,平均辅助时间 131.28 h,脱机率为 87.5%,获得了较好的临床疗效。

ECMO 并发症,可以分为机械并发症和机体并发症两类。在机械并发症中,氧合器血浆渗漏、系统血栓形成最为常见^[11-12]。如果发生氧合器氧合能力下降或严重渗漏,则需及时更换新的氧合器。本组患者中,有一例因氧合器血浆渗漏而更换氧合器,一例在动脉插管远端发生血栓。随着机械辅助循环支持时间延长,机体并发症的发生会逐渐增多^[13]。在本组患者中,肾功能不全发生率最高,发生率为 37.5%,与 Marasco 等^[5]报道结果相似,肾功能不全可导致院内病死率升高^[14]。因此,在 ECMO 辅助过程中应重视肾脏的保护,对于已发生肾功能不全的患者应尽早进行连续肾替代治疗,维持内环境稳定。出血也是机械辅助循环常见的机体并发症^[1],本组患者中出血并发症 4 例,发生率为 25%。本组病例常规在 ECMO 开始运行 24 h 内不使用肝素抗凝,24 h 后根据 ACT 结果及患者出血情况,使用肝素抗

凝。除 1 例撤出 ECMO 后在插管内发现血栓外,未发现患者有明显栓塞症状。此外,为避免股动脉插管远端肢体缺血,最好放置远端供血侧路。

V-A ECMO 能同时对右心、左心功能提供支持,在减少正性肌力药物使用的同时,使心肌得以充分休息,增加组织氧供和能量储备。本组患者建立 ECMO 后 24 h 肾上腺素用量较 ECMO 前明显减少,说明建立 ECMO 在维持血流动力学稳定的同时,可明显减少正性肌力药物使用,为心脏恢复赢得时间。血浆乳酸浓度的高低是反映糖代谢、末梢循环及组织供血供氧情况的重要指标。大量的研究显示血乳酸水平与危重病的严重程度和预后密切相关,血乳酸越高,病情越严重,疾病的预后就越差^[15]。本组结果显示,ECMO 治疗 24 h 后血乳酸浓度较使用 ECMO 前明显下降,并一直持续至 ECMO 撤除,说明 ECMO 能有效增加组织氧供,纠正机体高乳酸状态,维持内环境稳定。

对于心脏移植术后早期移植物衰竭,ECMO 支持是一种有效的循环呼吸支持疗法,能显著降低终末期心脏病患者心脏移植术后早期的病死率,改善危重心脏移植患者的临床疗效。

参考文献

- [1] Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27: 943-956.
- [2] Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28: 1007-1022.
- [3] Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30: 1250-1256.
- [4] Mihaljevic T, Jarrett CM, Gonzalez-Stawinski G, et al. Mechanical circulatory support after heart transplantation, *Eur J Cardio-thorac Surg*, 2011, 41: 200-206.
- [5] Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90: 1541-1546.
- [6] Weiss ES, Allen JG, Patel ND, et al. The impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18 000 transplants in the modern era. *Circ Heart Fail*, 2009, 2: 401-408.
- [7] Welp H, Spieker T, Erren M, et al. Sex mismatch in heart transplantation is associated with increased number of severe rejection episodes and shorter long-term survival. *Transplant Proc*, 2009, 41: 2579-2584.
- [8] 贾一新, 孟旭, 李岩, 等. 心脏移植术后急性排斥反应心肌内心电图监测的回顾性分析及临床意义. *心肺血管病杂志*, 2012, 31: 31-35.
- [9] 倪虹, 邢家林, 杨璟, 等. 应用体外膜式人工肺氧合治疗体外循环脱机困难 38 例的临床经验. *心肺血管病杂志*, 2012, 31: 70-72.
- [10] Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78: 1644-1649.
- [11] Meyns B, Vercaemst L, Vandezande E, et al. Plasma leakage of oxygenators in ECMO depends on the type of oxygenator and on patient variables. *Int J Artif Organs*, 2005, 28: 30-34.
- [12] Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, et al. Effect of biopassive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 80: 433-439.
- [13] Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 212.
- [14] Yap HJ, Chen YC, Fang JT, et al. Combination of continuous renal replacement therapies (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for advanced cardiac patients. *Ren Fail*, 2003, 25: 183-193.
- [15] Coppola CP, Tyree M, Larry K, et al. A 22-year experience in global transport extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 2008, 43: 46-52.

(2012-11-04 收稿)