

集束化保护策略对脑死亡供体肺的效果^{*}

赵湛元, 梁宏开, 侯六生

中山大学附属中山医院重症医学科(广东中山 528400)

【摘要】 目的 分析脑死亡供体肺集束化保护策略对供肺维护的临床疗效。方法 连续收集重症监护室病房内自发性脑出血、特重型颅脑外伤、溺水或外伤所致的缺血缺氧性脑病引起的脑死亡患者 98 例。采用随机抽样方法进行分组。采用肺集束化保护策略的患者为观察组; 常规使用血管活性药物维持血流动力学稳定和传统呼吸支持的患者为对照组。通过分析比较组间肺功能相关指标等来综合评估肺集束化保护策略的疗效。结果 肺集束化保护观察组治疗后第 6 天的 HR、Murray 评分和 12、24、48 h 的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较对照组有所改善($P < 0.05$)。观察组符合肺供体标准人数的比例显著高于对照组($P < 0.001$)。观察组 5 例供体肺在我院开展移植, 接受肺移植者术后存活情况良好。结论 脑死亡供体肺集束化保护策略能够有效保护供体肺器官并提高供体肺的质量, 具有重要的临床实践价值。

【关键词】 脑死亡; 供体肺; 保护; 疗效

【中图分类号】 R617; R284.2

【文献标志码】 A

DOI: 10.13820/j.cnki.gdxx.20184897

肺移植是公认的治疗终末期肺病的唯一有效方法。脑死亡供体(donation after brain death, DBD)是肺移植供体的重要来源。然而, 脑死亡会诱发急性肺损伤并且加重肺缺血再灌注损伤, 导致供体肺损伤使其不适于移植使移植后肺功能下降^[1]。目前国内外有关脑死亡供体肺保护的研究并不多见。中山市是全国较早成立人体器官获取组织(OPO)的地级市之一。本研究 2013 年开始收集脑死亡供体相关资料, 本文重点分析脑死亡供体肺集束化保护策略的效果, 为下一步工作的开展积累经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2013 年 1 月至 2018 年 6 月中山大学附属中山医院重症监护室病房内自发性脑出血、特重型颅脑外伤、溺水或外伤所致的缺血缺氧性脑病引起的脑死亡患者 98 例。采用随机抽样方法进行分组: 对照组常规使用血管活性药物维持血流动力学稳定和传统呼吸支持; 观察组采用集束化保护策略, 集束化保护策略主要内容为: (1) 液体复苏和使用血管活性药物维持血流动力学稳定; (2) 呼吸系统管理: 肺保护性通气策略和纤维支气管镜清除气道分泌物; (3) 早期激素替代治疗和使用乌司他丁。

供肺选择标准包括: (1) 供者无肺部疾病、严重胸部外伤及胸部手术史, 无肺部和全身感染; 供肺吸入氧浓度(FiO_2) 为 0.4 时, 动脉血氧分压(PaO_2) 应 > 13.3 kPa, 当吸入 FiO_2 为 1.0 时, PaO_2 应 > 33.3

kPa。当潮气量为 15 mL/kg 时, 吸气压峰值应 < 30 cmH₂O; 支气管镜检查正常; 甲、乙、丙型肝炎阴性, HIV 阴性。供体与受体的匹配 ABO 血型相容、HLA 配型相容、身高和体重差别 $\pm 20\%$ 、胸廓大小差别控制在 $\pm 10\%$ 范围内, 供受体肺体积尽量相当。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 观察及收集指标 (1) 两组患者治疗后 0、12、24、48 h 的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$); (2) 治疗 6 d 后 HR 和 Murray 肺损伤评分; (3) 符合供体标准的人数及肺移植后的生存情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间资料比较采用 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 本研究共收集 98 例患者, 其中观察组 37 例, 对照组 61 例。两组患者性别、年龄、病因分布、治疗前 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 Murray 肺损伤评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗后肺功能相关指标的比较 肺集束化保护观察组治疗后第 6 天的 HR、Murray 评分和 12、24、48 h 的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较对照组有所改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床结局的分析 6 h 观察期后, 肺集束化保护观察组和对照组符合肺供体标准人数分别为 22 例和 14 例, 所占比例分别为 59.5% (22/37) 和 22.9% (14/61), 前者所占比例显著高于后者($\chi^2 = 13.21$, $P < 0.001$)。两组患者中共捐献肺 36 例,

* 中山市医学科研基金项目(编号: 2016J026)

表1 两组病例基本情况比较分析				$\bar{x} \pm s$
项目	观察组 (<i>n</i> = 37)	对照组 (<i>n</i> = 61)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
性别(例)			0.391	0.532
男	23	34		
女	14	27		
年龄(岁)	44.75 ± 7.13	43.87 ± 7.65	5.065	0.102
病因(例)				
自发性脑出血	24	39	0.009	0.926
特重型颅脑外伤	6	12	0.183	0.668
缺血缺氧性脑病	7	10	0.102	0.749
PaO ₂ /FiO ₂	259.4 ± 43.5	263.5 ± 38.9	10.256	0.107
Murray 评分	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.6	9.624	0.695

表2 两组病例治疗后肺功能相关指标比较分析						$\bar{x} \pm s$
项目	PaO ₂ /FiO ₂			HR(次/min)	Murray 评分	
	12 h	24 h	48 h			
观察组	287.5 ± 37.2	311.9 ± 32.7	345.4 ± 36.2	23.6 ± 5.2	1.7 ± 0.7	
对照组	269.2 ± 35.6	283.7 ± 40.1	306.6 ± 42.4	28.5 ± 4.9	2.3 ± 0.9	
<i>t</i> 值	7.698	4.606	3.764	6.095	3.245	
<i>P</i> 值	0.038	0.005	0.001	0.007	0.002	

植标准和移植术后生存率下降等各种严重后果^[5-6]。研究报道,在成功的捐献供体中,符合标准的供肺仅为10%~20%^[7]。目前我国脑死亡供体肺维护经验基本存于空白阶段。因此,探索供体肺有效的保护策略,对于肺移植领域研究具有重大意义。

大量研究表明脑死亡供体肺保护策略主要从以下3个方面考虑:一是在脑死亡早期稳定血流动力学;二是纠正脑死亡后机体发生的内分泌紊乱;三是如何防止脑死亡之后失控的炎症反应。本研究对重症监护病房脑死亡潜在肺捐助者采用联合液体复苏、使用血管活性药物维持血流动力学稳定、肺保护性通气策略和纤维支气管镜清除气道分泌物及早期激素替代治疗和使用乌司他丁等多种手段对供肺进行维护,以评价肺集束化保护策略是否有助于增加肺移植供体数量和减少供体肺损伤。

研究表明脑死亡后24 h激素替代疗法可以减轻肺水肿,减少移植肺的免疫活动,对脑死亡后供体肺功能有一定保护作用^[8-9]。胡庆华等^[10]认为大鼠无心跳供体肺在热缺血时给予持续机械通气或胸腔低温浸泡均可取得良好的肺保护效果。本研究观察组采取肺集束化保护策略治疗后第6天的HR、Murray评分和12、24、48 h的PaO₂/FiO₂较对照组有所改善,表明肺集束化保护策略可明显改善供体肺功能,优化血流动力学指标,具有一定肺器官保护功能。本研究结果同时还显示,肺集束化保护观察组中符合供体标准的患者所占比例显著高于对照

外院实施肺移植31例。我院的5例肺移植供体均来自观察组,其中1例随访6个月,存活;1例出院后1年死于肺部感染;其余3例术后无严重并发症,恢复顺利,肺功能得到极大改善,出院后接受长期随访。

3 讨论

肺移植是治疗各种终末期肺病的有效措施,但供肺短缺很大程度上限制了肺移植的发展^[2-4]。目前脑死亡供体是肺移植供体的重要来源。然而,脑死亡导致全身血流动力学紊乱,内分泌失衡和化学介质等大量释放等,诱发急性肺损伤并且加重肺缺血再灌注损伤,由此导致相当数量的供肺达不到移

组,与Mascia等^[11]研究结论相一致,进一步证明集束化策略对脑死亡供体肺进行保护,经过积极的临床治疗,能把部分边缘供肺转变为符合标准的供体肺,有助于增加肺移植供体数量。

国际心肺移植登记中心资料表明肺移植手术平均3个月的存活率58%,5年存活率47%,10年存活率24%,限制肺移植术后长期生存和生活质量的最重要因素是闭塞性细支气管炎综合征(BOS)。陈静瑜等^[12]研究15例肺移植术后生存期超过1年有3例,超过2年有2例。本研究在我院肺集束化保护策略观察组中实施肺移植5例,至目前为止,除有1例患者1年后死于肺部感染,其余4例均恢复顺利。本研究未能很好总结外院肺移植患者的生存情况,这也是本研究的一个不足之处,本课题将进一步扩大样本量并长期随访。

参考文献

- [1] Hayes D Jr, Hayes KT, Hayes HC, et al. Long-term Survival After Lung Transplantation in Patients with Silicosis and Other Occupational Lung Disease[J]. Lung, 2015, 193(6): 927-931.
- [2] de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical-lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(5): 529-534.
- [3] Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: lung[J]. Am J Transplant, 2014, Suppl 1: 139-165.
- [4] Titman A, Roger CA, Bonser RS, et al. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort

- study[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(7): 1640–1649.
- [5] Zetina – Tun H, Lezama – Urtecho C, Urias – Baez R, et al. Brain death, physiopathology, optimal care and hormonal therapy for cardiac donation[J]. *Cir Cir*, 2012, 80(6): 573–577.
- [6] de Groot J, Vernooij – Dassen M, Hoedemaekers C, et al. Decision making by relatives about brain death organ donation: an integrative review[J]. *Transplantation*, 2012, 93(12): 1196–1211.
- [7] de Perrot M, Snell G, Babcock WD, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(10): 1127–1134.
- [8] 孙子瑞, 方华, 高峰, 等. 激素替代疗法对脑死亡后猪供体肺的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(4): 14–15.
- [9] Araujo LF, Holand AR, Paludo Ade O, et al. Effect of the sys-

- temic administration of methylprednisolone on the lungs of brain – dead donor rats undergoing pulmonary transplantation[J]. *Clinics* (Sao Paulo), 2014, 69(2): 128–133.
- [10] 胡庆华, 陈胜喜, 罗凡砚, 等. 大鼠无心跳供体肺移植尸体肺的保护方法[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2008, 33(4): 353–358.
- [11] 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.
- [12] 陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗终末期肺病 18 例报告[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26(10): 603–605.
- (收稿日期: 2018–09–03 编辑: 杜冠辉)

(上接第 245 页)

与了 ICP 的发生、发展。现有研究证实 microRNA 是一类重要的表观遗传学水平调控分子, 研究 ICP 和 microRNA 之间的作用关系对阐明 ICP 的发病机制极具意义。因此, 研究 microRNA – 155 在 ICP 患者中表达模式的改变, 成为一个新的了解 ICP 发生发展的分子机制的着手点。

本次研究验证了 microRNA – 155 在 ICP 患者较正常孕妇胎盘中表达明显升高, 这与国内外既往的研究结果相一致。提示 microRNA – 155 可能参与了 ICP 发病过程。ICP 的发病机制可能是某些因素导致的免疫功能失调, 而众所周知, 母体免疫平衡失调在 ICP 的发生发展中起着重要作用。由此, 我们推测, ICP 的发病有可能是某些 microRNA 的表达失调, 导致了其对应的靶基因异常, 最终导致母体免疫失衡。因此, 论证其中的关系也是下一步的研究目标, 即从基因角度进一步探讨其发病机制, 并有可能为临床提供一种潜在的、全新的诊断和治疗方法, 如为靶向治疗提供基因位点。

参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 73.
- [2] Carstens JL, Lovisa S, Kalluri R. Microenvironment – dependent cues trigger miRNA – regulated feedback loop to facilitate the EMT/MET switch[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1458–60.
- [3] Ayyadurai S, Charania MA, Xiao B, et al. Colonic miRNA expression/secretion, regulated by intestinal epithelial PepT1, plays an important role in cell – to – cell communication during colitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87614.
- [4] Nielsen S, Akerstrom T, Rinnov A, et al. The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87308.
- [5] Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NO. MicroRNAs and liver dis-

ease[J]. *Transl Res*, 2011(157): 241–252.

- [6] Pandey AK, Agarwal P, Kaur K, et al. MicroRNAs in diabetes: tiny players in big disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(4/6): 221–232.
- [7] Zhang Z, Sun H, Dai H, et al. MicroRNA miR – 210 modulates cellular response to hypoxia through the MYC antagonist MNT[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(17): 2756.
- [8] Dunwoodie SL. The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(6): 755–773.
- [9] Cheng SF, Li L, Wang LM. miR – 155 and miR – 146b negatively regulates IL6 in *Helicobacter pylori* (cagA+) infected gastroduodenal ulcer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(4): 607–613.
- [10] Singh UP, Murphy AE, Enos RT, et al. miR – 155 deficiency protects mice from experimental colitis by reducing T helper type 1 /type 17 responses[J]. *Immunology*, 2014, 143(3): 478–489.
- [11] Okoye IS, Czesio S, Ktistaki E, et al. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell – intrinsic miR – 155 in mediating allergy and antihelminth immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(30): E3081–E3090.
- [12] Escobar TM, Kanellopoulou C, Kugler DG, et al. miR – 155 activates cytokine gene expression in Th17 cells by regulating the DNA binding protein Jarid2 to relieve polycomb – mediated repression[J]. *Immunity*, 2014, 40(6): 865–879.
- [13] Oertli M, Engler DB, Kohler E, et al. MicroRNA – 155 is essential for the T cell – mediated control of *Helicobacter pylori* infection and for the induction of chronic Gastritis and Colitis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3578–3586.
- [14] Cooles FA, Isaacs JD, Anderson AE. Treg cells in rheumatoid arthritis: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(9): 352.
- [15] 饶明礼. MiR – 155 在正常妊娠及妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘中的表达[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [16] 谭志琴, 刘伏香, 龙丹, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者外周血 miR – 155 的表达及其临床意义[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(10): 2001–2003.

(收稿日期: 2018–06–26 编辑: 朱绍煜)