

体外膜肺氧合联合连续肾脏替代疗法在肺移植术后严重原发性移植物失功治疗中的应用

王大鹏 陈静瑜 许红阳 姜淑云

【摘要】 目的 总结肺移植术后早期严重原发性移植物失功(PGD)应用体外膜肺氧合(ECMO)联合连续肾脏替代疗法(CRRT)支持治疗的临床经验。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 5 月无锡市人民医院行肺移植术后发生严重 PGD 的 8 例患者临床资料。其中男性 5 例,女性 3 例,年龄 14~60 岁;原发病包括肺纤维化 4 例,原发性肺动脉高压 3 例,慢性阻塞性肺疾病 1 例。双肺移植 7 例,单肺移植 1 例,手术均在 V-A ECMO 辅助下进行。术后均采用 ECMO 联合 CRRT 进行治疗,观察治疗前后氧合指数、急性生理功能及慢性健康状况评分系统(APACHE) II 评分、呼气末正压及血清肌酐等指标变化。采用配对 t 检验比较上述指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 8 例患者均诊断为 PGD 3 级,采用 ECMO 联合 CRRT 治疗后,氧合指数由 (57 ± 20) mmHg 上升至 (108 ± 35) mmHg,差异有统计学意义($t = -2.17, P < 0.05$)。治疗前后 APACHE II 评分分别为 (28 ± 5) 分和 (19 ± 5) 分,差异有统计学意义($t = -1.03, P < 0.05$)。治疗前后,呼气末正压及血清肌酐差异均无统计学意义($t = 0.39$ 和 $1.48, P$ 均 > 0.05)。4 例患者成功撤离 ECMO 及 CRRT 辅助,好转出院;1 例患者撤离 ECMO 后维持血液透析治疗;2 例患者在应用 ECMO 及 CRRT 辅助期间出现多器官功能衰竭死亡;1 例患者撤离 ECMO 及 CRRT 后出现肺部感染,因感染性休克死亡。**结论** ECMO 联合 CRRT 治疗能够提供有效的呼吸循环支持,促进心、肺、肾功能的恢复,有望成为治疗肺移植术后重度 PGD 的重要手段。

【关键词】 体外膜肺氧合; 连续肾脏替代疗法; 肺移植; 原发性移植物失功

Extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy for severe primary graft dysfunction after lung transplantation Wang Dapeng, Chen Jingyu, Xu Hongyang, Jiang Shuyun. Department of Critical Care Medicine, Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Xu Hongyang, Email: xhy1912@aliyun.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) in treatment of severe primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation. **Methods** We retrospectively analyzed 8 patients (5 males and 3 females, age 14–60 years) with severe PGD in early stage after lung transplantation in Wuxi People's Hospital from January 2014 to May 2015. Four cases were diagnosed as pulmonary fibrosis, 3 were diagnosed as primary pulmonary hypertension, 1 was diagnosed as chronic obstructive pulmonary disease. Seven cases were treated with bilateral lung transplantation and 1 case was treated with single lung transplantation, all assisted with V-A ECMO. All of the 8 patients received ECMO combined with CRRT treatment postoperatively, we analyzed the differences of oxygenation index, acute physiology and chronic health evaluation system (APACHE) II score, positive end expiratory pressure and serum creatinine before and after treatment. Using paired t test to

compare these indicators, $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** Eight patients were diagnosed as PGD grade 3. The oxygenation index increased from (57 ± 20) to (108 ± 35) mmHg after treatment, the difference was statistically significant ($t = -2.17, P < 0.05$). APACHE II scores were (28 ± 5) and (19 ± 5) , respectively, the difference was statistically significant ($t = -1.03, P < 0.05$). However, there was no statistical difference of serum creatinine and positive end expiratory pressure before and after treatment ($t = 0.39, 1.48$, all $P > 0.05$). Four patients successfully weaned from ECMO and CRRT, discharged from hospital. One patient was underwent hemodialysis after withdrawal of ECMO. Two patients died of multiple organ failure in the ECMO and CRRT support. One patient died of septic shock after withdrawal of ECMO and CRRT. **Conclusions** Application of ECMO combined with CRRT could provide effective respiratory and circulatory support, promote the recovery of heart, lung, kidney function, and was expected to become an important treatment for severe PGD after lung transplantation.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Lung transplantation; Primary graft dysfunction

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 作为一种体外生命支持方式, 在显著改善患者氧合及通气的同时, 可使肺得以“休息”, 为原发病的治疗和肺的修复赢得足够的时间, 已经成为治疗严重呼吸衰竭的有效手段。连续肾脏替代疗法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是通过体外循环血液净化方式连续、缓慢清除水及溶质的一种血液净化治疗技术, 用以替代肾脏功能。

肺移植是终末期肺病及肺血管疾病最有效的治疗方法。肺移植术后早期发生的原发性移植物失功 (primary graft dysfunction, PGD) 是严重的术后并发症, 易导致肺移植受者术后早期死亡^[1]。ECMO 可为肺移植术后发生 PGD 的患者提供充分的全身血液灌流和心脏功能支持, 并避免持续缺氧和过于积极的通气支持所造成的损害。同时, 为有效防治 ECMO 相关的肾损伤, 早期应用 CRRT 可以有效保护 PGD 患者肾功能, 二者联合应用可以优势互补, 提高抢救成功率。本研究回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 5 月无锡市人民医院采用 ECMO 联合 CRRT 救治的 8 例肺移植术后发生重度 PGD 患者的临床资料, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014 年 1 月至 2015 年 5 月, 无锡市人民医院共完成 132 例肺移植, 术后早期发生重度 PGD 8 例。其中男性 5 例, 女性 3 例, 年龄 14 ~ 60 岁。原发病包括肺纤维化 4 例, 原发性肺动脉高压 3 例, 慢性阻塞性肺疾病 1 例。8 例 PGD 患者均在 ECMO 辅助下行肺移植术, 7 例行双肺移植, 1 例行单肺移植。

临床脑死亡供肺 8 例, 年龄 18 ~ 49 岁。其中男性 6 例, 女性 2 例。术前对供、受者常规进行 T 细胞和 B 细胞的交叉配型, 供、受者 ABO 血型相符或相容。术前检查 EBV、HIV、CMV 及 HBV 均为阴性。

1.2 ECMO 联合 CRRT 治疗方法及术后管理

8 例 PGD 患者肺移植术中均应用离心泵 (Bioconsole 560, 美国美敦力公司) 及 ECMO 套包 (Carmeda, 美国美敦力公司), 经股动、静脉插管并转流, 根据氧合情况及心脏功能恢复情况转换 ECMO 模式。3 例在静脉 - 动脉 (V-A) 模式进行 ECMO 辅助 2 ~ 3 d 后, 因氧合情况变差改为颈内静脉 - 股动脉 - 股静脉 (V-A-V) 模式。术后采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 糖皮质激素三联免疫抑制方案, 同时加强抗感染, 给予血管活性药物维持血压及营养支持等治疗。8 例患者术后均使用机械通气, 早期采用低压、低频、高呼气末正压肺保护通气, 吸入氧浓度为 40% ~ 60%。

8 例患者诊断 PGD 后采用组合式 ECMO 联合 CRRT 治疗。在 ECMO 管路预冲前将氧合器与离心泵之间管路连接 2 个单向大三通, CRRT 导管动脉端及静脉端连接在三通上, 动脉端靠近 ECMO 离心泵, 静脉端靠近氧合器。血液从 ECMO 管路 (靠近离心泵侧) 经 CRRT 管路动脉端进入 CRRT 导管及滤器, 后经 CRRT 管路静脉端进入 ECMO 管路 (靠近氧合器侧), 最后进入体内。ECMO 治疗血流量为 1.5 ~ 3.5 L/min, 时间为 75 ~ 362 h; CRRT 治疗血流量为 180 ~ 220 mL/min, 采用前稀释方式输入置换液, 置换量为 2 ~ 4 L/h, 时间为 60 ~ 332 h。患者均使用外周肝素抗凝, 使活化凝血时间维持在 160 ~ 180 s, 故 CRRT 治疗无需额外抗凝, 根据情况更换滤器及管路。

观察 8 例患者采用 ECMO 联合 CRRT 治疗前后氧合指数、急性生理功能及慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation , APACHE) II 评分、呼气末正压及血清肌酐等指标变化 ,以及并发症发生、预后情况。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示 ,ECMO 联合 CRRT 治疗前后氧合指数、APACHE II 评分等指标比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

依据 2005 年国际心肺移植协会 PGD 工作组公布的 PGD 诊断标准^[2] 8 例患者均诊断为 PGD 3 级 ,即: 氧合指数 < 200 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa ,下同) ,胸片示与肺水肿一致的 X 线浸润阴影。患者术后发生 PGD 的中位时间为 5.3 h。

采用组合式 ECMO 联合 CRRT 治疗后 ,8 例患者氧合指数由 (57 ± 20) mmHg 上升至 (108 ± 35) mmHg ,有明显改善 ($t = -2.17$, $P < 0.05$) ; APACHE II 评分由 (28 ± 5) 分降低至 (19 ± 5) 分 ,差异有统计学意义 ($t = -1.03$, $P < 0.05$) ;呼气末正压及血清肌酐均较治疗前下降 ,但差异均无统计学意义 ($t = 0.39$ 和 1.48 , P 均 > 0.05) ,详见表 1。

表 1 8 例重度 PGD 患者 ECMO 联合 CRRT 治疗前后各项指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	氧合指数 (mmHg)	APACHE II 评分(分)	呼气末正压 (cmH ₂ O)	血清肌酐 (μ mol/L)
治疗前	57 ± 20	28 ± 5	8.0 ± 3.6	166 ± 33
治疗后	108 ± 35	19 ± 5	7.5 ± 2.6	103 ± 13
t 值	-2.17	-1.03	0.39	1.48
P 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

注: PGD. 原发性移植术失败; ECMO. 体外膜肺氧合; CRRT. 连续肾脏替代疗法; APACHE. 急性生理功能及慢性健康状况评分系统; 1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH₂O = 0.098 kPa

并发症发生情况: 高胆红素血症 3 例 ,溶血 1 例 ,气道出血 2 例 ,插管部位渗血 3 例。预后情况: 4 例患者成功撤离 ECMO 及 CRRT 辅助 ,好转出院; 1 例撤离 ECMO 后维持血液透析治疗; 2 例在应用 ECMO 联合 CRRT 治疗期间出现多器官功能衰竭死亡; 1 例撤离 ECMO、CRRT 及呼吸机后出现肺部感染 ,因感染性休克死亡。

3 讨 论

肺移植是目前终末期肺病患者唯一有效的治疗手段^[3]。随着肺移植手术各项技术的改进 ,受者术后生存率逐渐提高 ,术后并发症对受者生存率的影响也越发明显 ,其中 PGD 是肺移植术后常见的并发症。PGD 是肺移植术后早期死亡的首要原因 ,占早期死亡的 28.9% ,死亡率最高^[4]。PGD 常发生在肺移植术后 72 h 内 ,高峰可延迟至术后第 4 天。目前研究表明 ,PGD 的发生与供者固有因素包括年龄、吸烟史、种族、性别及原发病等可能响供肺质量的因素有关^[2]。

在 PGD 导致血流动力学不稳定、氧合难以维持的情况下 ,ECMO 可以作为早期稳定循环、挽救患者生命的重要方法^[5]。但 ECMO 也可能引起一些严重的并发症 ,肾损伤是 ECMO 的并发症之一^[6]。根据国外文献报道 ,患者使用 ECMO 支持 3 d 以上急性肾损伤的发生率达 50% , 36% 应用 ECMO 支持的患者需要同时进行 CRRT 治疗^[7-10]。保持尽可能低的血容量是肺移植术后血流动力学管理乃至整个术后治疗中最为重要的原则 ,针对 PGD 患者更要保持液体负平衡以减轻肺水肿。利尿治疗尤为重要 ,但过度利尿势必损害肾功能 ,特别是对 ECMO 辅助下的 PGD 患者 ,在保证循环稳定的前提下液体管理难度加大。

CRRT 最早应用于重症急性肾衰竭的治疗 ,随着技术的不断发展和成熟 ,其临床应用范围逐渐扩大 ,目前已广泛应用于器官及生命支持领域^[11-12]。行 ECMO 辅助的患者联合应用 CRRT ,可改善肾功能障碍 ,降低容量负荷 ,纠正电解质紊乱 ,并有助于通过消除对液体的限制和减少利尿剂的使用 ,提高能量的输送^[9]。如果能在行 ECMO 辅助之初就联合应用 CRRT ,可使患者内环境稳定 ,并随时调整液体平衡 ,为患者 PGD 恢复创造时机。

ECMO 提供有效的呼吸、循环支持^[13] ,CRRT 治疗有效纠正患者心力衰竭、尿量减少等容量负荷 ,国外报道常见二者联合应用于治疗儿科患者多器官功能不全^[14] ,在肺移植术后应用的报道不多^[15]。本研究中采用 ECMO 联合 CRRT 治疗 8 例肺移植术后发生严重 PGD 患者 ,效果显著 ,患者氧合指数在治疗前后差异有统计学意义 ,提示经上述治疗后患者呼吸功能有明显改善。根据本中心经验 ,通过 V-V、V-A 及 V-A-V 这 3 种不同的 ECMO 模式有机转换 ,

极大地提高了 ECMO 使用效率,且能够做到依据患者支持需要进行转换。

综上所述,ECMO 联合 CRRT 治疗能够提供有效的呼吸循环支持,减轻心脏压力及容量负荷,促进心、肺和肾功能的恢复,有望成为治疗肺移植术后严重 PGD 的重要手段,为今后救治这类患者提供了新的思路。

参 考 文 献

- 1 Smits JM , Mertens BJ , Van Houwelingen HC , et al. Predictors of lung transplant survival in eurotransplant [J]. *Am J Transplant* , 2003 3(11) : 1400-1406.
- 2 Christie JD , Martin C , Remzi B , et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* , 2005 24(10) : 1454-1459.
- 3 Harringer W , Wiebe K , Strüder M , et al. Lung transplantation—10-year experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* , 1999 ,16(5) : 546-554.
- 4 Okada Y , Kondo T. Preservation solution for lung transplantation [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* , 2009 57(12) : 635-639.
- 5 于坤,黑飞龙,李景文,等. 两种体外膜式氧合支持系统的临床应用研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志* , 2011 ,18(1) : 16-21.
- 6 Doll N , Kiaii B , Borger M , et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock [J]. *Ann Thorac Surg* , 2004 77(1) : 151-157.
- 7 Kelly RE Jr , Phillips JD , Foglia RP , et al. Pulmonary edema and fluid mobilization as determinants of the duration of ECMO support [J]. *J Pediatr Surg* , 2010 26(9) : 1016-1022.
- 8 Roy BJ , Cornish JD , Clark RH. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation affects renal function [J]. *Pediatrics* , 2014 , 95(4) : 573-578.
- 9 Hoover NG , Heard M , Reid C , et al. Enhanced fluid management with continuous venovenous hemofiltration in pediatric respiratory failure patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Intensive Care Med* , 2008 34(12) : 2241-2247.
- 10 Jenkins R , Harrison H , Chen B , et al. Accuracy of intravenous infusion pumps in continuous renal replacement therapies [J]. *ASAIO J* , 2012 38(4) : 808-810.
- 11 何长生,李宁. 体外生命支持系统研究进展[J]. *医学研究生学报* , 2012 25(8) : 879-881.
- 12 胡益民,虞文魁,李宁. 体外膜肺氧合联合连续性肾替代治疗的应用现状[J]. *医学研究生学报* , 2013 26(11) : 1215-1218.
- 13 Stöhr F , Emmert MY , Lachat ML , et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: is the configuration mode an important predictor for the outcome? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* , 2011 12(5) : 676-680.
- 14 Fernández C , López-Herce J , Flores JC , et al. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy [J]. *Pediatr Nephrol* , 2013 20(10) : 1473-1477.
- 15 del Castillo J , López-Herce J , Cidoncha E , et al. Circuit life span in critically ill children on continuous renal replacement treatment: a prospective observational evaluation study [J]. *Crit Care* , 2008 ,12(4) : R93.

(收稿日期:2015-08-03)

(本文编辑: 鲍夏茜)

王大鹏,陈静瑜,许宏阳,等. 体外膜肺氧合联合连续肾脏替代疗法在肺移植术后严重原发性移植物失功治疗中的应用[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版* , 2015 9(4) : 170-173.