

· 临床研究 ·

合并肺段挫伤供肺肺移植的临床疗效分析

叶书高 李慧星 刘峰 刘东 陈静瑜

【摘要】 目的 探讨合并肺段挫伤供肺肺移植治疗终末期肺病的疗效及预后。方法 收集 73 例供、受体的临床资料,根据供肺是否合并挫伤,将供、受体分为挫伤组(各 23 例,挫伤最大直径 5~8 cm)和标准组(各 50 例)。比较两组受体术后主要临床指标[包括术毕氧合指数、机械通气时间、胸管留置时间、原发性移植物失功(PGD)发生率等]及预后情况。结果 两组受体的术毕氧合指数、机械通气时间、胸管留置时间、PGD 发生率比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。标准组和挫伤组受体术后 1 年存活率分别为 74% 和 83%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 合并肺段肺挫伤(最大直径 5~8 cm)的供肺肺移植疗效和预后接近标准供肺移植。

【关键词】 肺挫伤;肺移植;终末期肺病;慢性阻塞性肺疾病(COPD);原发性移植物失功(PGD);氧合指数;机械通气;离体修复;体外膜肺氧合(ECMO)

【中图分类号】 R617, R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)-0008-05

Clinical analysis of lung transplantation from donors combined with pulmonary contusion Ye Shugao, Li Huixing, Liu Feng, Liu Dong, Chen Jingyu. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Organ Transplantation, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjy@wuxiph.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and prognosis of lung transplantation from donors combined with pulmonary contusion on the treatment of patients with end-stage lung disease. **Methods** Clinical data of 73 cases of donors and recipients were collected. The donors and recipients were divided into contusion group (23 cases of donors and recipients, with a maximum diameter of contusion in 5-8 cm) and standard group (50 cases of donors and recipients) depending on combined pulmonary contusion. Major clinical indicators [postoperative oxygenation index, duration of mechanical ventilation and chest tube drainage and incidence of primary graft dysfunction (PGD)] and prognosis of the recipients in both groups were compared. **Results** The recipients in both groups presented no significant difference in postoperative oxygenation index, duration of mechanical ventilation and chest tube drainage and incidence of PGD (all $P>0.05$). The postoperative 1-year survival of the recipients in standard group and contusion group was 74% and 83%, which presented no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusions** The efficacy and prognosis of lung transplantation from donors combined with pulmonary contusion (with a maximum diameter of 5-8 cm) are comparable to those of lung transplantation from standard donors.

【Key words】 Pulmonary contusion; Lung transplantation; End-stage lung disease; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Primary graft dysfunction (PGD); Oxygenation index; Mechanical ventilation; Vitro repair; Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.008

基金项目:江苏省第四期“333工程”科研项目(BRA2013026)

作者单位:214023 江苏无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院 江苏省器官移植重点实验室

作者简介:叶书高,男,1972年生,研究生学历,副主任医师,研究方向为肺移植,Email:ysg206@hotmail.com

通讯作者:陈静瑜,男,1963年生,研究生学历,主任医师,研究方向为肺移植,Email:chenjy@wuxiph.com

供体资源稀缺极大限制了肺移植的发展^[1]。自 2015 年 1 月起, 公民逝世后器官捐献成为移植器官来源的唯一渠道。2015 年全国约有 2 700 多例公民逝世后进行了器官捐献, 然而肺脏利用率仅约 6%, 远远低于同期的肾脏利用率^[2], 许多潜在供肺缺少系统的维护, 无法达到理想的供肺标准, 作为边缘供肺应用于肺移植临床。本文探讨 23 例合并肺段挫伤(最大直径 5~8 cm)的供肺用于移植的临床疗效, 旨在分析其治疗终末期肺病的疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

2015 年 1 月至 12 月在无锡市人民医院肺移植中心共完成肺移植 106 例, 排除利用合并散在结节状轻度肺挫伤(最大直径 1~2 cm)供肺、移植前切除肺挫伤组织供肺、挫伤供肺对侧单肺或合并肺水肿供肺等其他情况的边缘供肺肺移植病例后, 共收集 73 例供、受体的临床资料。根据供肺是否合并挫伤, 将供、受体分为挫伤组(各 23 例)和标准组(各 50 例)。

供体资料: 挫伤组, 男 16 例, 女 7 例, 年龄(32±12)岁, 捐献供体死亡原因均为颅脑外伤, 冷缺血时间(6.0±3.0)h。供肺影像学资料出现部分肺段合并片絮状、斑片状的肺挫伤阴影, 密度不均匀, 最大直径 5~8 cm; 标准组, 男 35 例, 女 15 例, 年龄(35±16)岁, 捐献供体死亡原因为颅脑外伤、自发性脑出血, 冷缺血时间(7.5±2.5)h。供肺影像学资料提示肺纹理清晰, 未见明显特殊。

受体资料: 挫伤组, 男 18 例, 女 5 例, 年龄(52±12)岁, 原发病分别为肺间质疾病 9 例, 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)6 例, 其他 8 例。标准组, 男 37 例, 女 13 例, 年龄(53±13)岁, 原发病分别为肺间质疾病 25 例, COPD 9 例, 其他 16 例。

供、受体匹配情况: 供、受体血型匹配, 身高相近, 体质量相差均在 20% 以内, 胸腔大小匹配, 补体依赖淋巴细胞毒性试验(CDC)均为阴性。

1.2 供肺获取情况

所有供体处于深度昏迷状态, 脑干反射消失, 经过严格医学检查后, 分别依据《脑死亡判定标准(成人)》、《脑死亡判定技术规范(成人)》和《中国心脏死亡器官捐献分类标准》^[3], 由第三方机构判定为脑或心脏死亡, 并经由中国红十字会人员成功开

展捐献协调工作, 供体亲属同意捐献器官, 签署捐献相关知情同意书, 完成公民器官捐献流程。所有供体均进行血气分析、胸部 X 线摄片或 CT 及床边支气管镜检查, 评估供肺状态, 符合获取标准。

心脏死亡器官捐献(DCD)供肺捐献流程: 停止呼吸机机械通气后, 待心脏停搏 5 min, 氧饱和度为 0, 由红十字会指定专家确定心脏死亡后, 恢复呼吸机支持; 脑死亡器官捐献(DBD)或脑-心双死亡器官捐献(DBCD)供肺捐献流程: 持续呼吸机机械通气支持。呼吸机给氧浓度维持在 50%, 潮气量 10 mL/kg, 并给予 5 cmH₂O 呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)支持(1 cmH₂O=0.098 kPa)以防止肺泡萎陷。如条件允许, 此时再行气管镜检查, 观察气道情况, 吸尽气道内分泌物。所有供体均按照国际标准化心肺肝肾多脏器获取流程进行, 供肺灌注液采用改良棉子糖低钾右旋糖酐液。

取出后现场评估情况: 标准组 50 例供肺均可膨胀完全, 顺应性良好, 无不张、实变; 挫伤组 23 例供肺部分肺段合并淤血挫伤(右下肺背段 8 例, 右下肺后基底段 2 例, 左下肺背段 10 例, 左下肺后基底段 3 例), 轻中度实质性改变, 供肺离体后应用较大气道压力(30 cmH₂O)肺挫伤组织尚可膨胀, 大致符合术前影像学资料情况。

1.3 肺移植手术方式

确认供肺质量良好以后, 受体在移植手术室开始手术前麻醉准备, 检测心脏血流学及肺功能情况。31 例受体术前评估符合体外膜肺氧合(ECMO)置入术适应证(挫伤组 12 例, 标准组 19 例)予 ECMO 治疗, 计算供肺到达时间, 提前肺切除手术, 缩短供肺冷缺血时间。本中心采用不横断胸骨的双侧前胸壁切口行序贯式双肺移植, 手术方式详见文献[4]。23 例挫伤供肺均未行解剖性切除挫伤肺段, 供肺完整利用。

1.4 术后管理

术后将受体转入重症监护室(ICU)后, 连续监测有创动脉压、肺动脉压和(或)中心静脉压, 根据血气分析及生命体征调节呼吸机参数。围手术期呼吸机机械通气方案及补液方案详见文献[5]。术后采用他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+肾上腺皮质激素(激素)预防排斥反应, 使用广谱抗生素预防细菌感染, 同期预防病毒、真菌感染。免疫抑制剂及抗感染药物调整方案详见文献[6]。受体术后接受长期随访, 定期检测 FK506 血药浓度。

1.5 研究方法

比较两组受体术后主要临床指标 [包括术毕氧合指数、机械通气时间、胸管留置时间、原发性移植物失功 (primary graft dysfunction, PGD) 发生率等] 及预后情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数 ± 标准差表示, 比较采用 *t* 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位间距), 比较采用 Wilcoxon 检验; 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制两组的生存曲线, 采用 Log-rank 法进行存活率比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受体术后临床指标的比较

两组受体术后主要临床指标见表 1。两组受体的术毕氧合指数、机械通气时间、胸管留置时间、PGD 发生率比较, 差异均无统计学意义 (均为 P>0.05)。

2.2 两组受体预后情况的比较

两组受体术后的生存曲线见图 1。标准组死亡 13 例, 其中术后早期 (3 个月内) 死亡 11 例, 死因分别为 PGD 2 例, 感染性休克 4 例, 多器官功能衰竭 5 例, 术后中晚期 (3 个月后) 死亡 2 例, 死因均为重症感染。挫伤组死亡 4 例, 其中术后早期死亡 3 例, 死因分别为 PGD 2 例和多器官功能衰竭 1 例, 术后中晚期死亡 1 例, 死因为重症感染。标准组和挫伤组受体术后 1 年存活率分别为 74% 和 83%, 两组比较差异无统计学意义 (P>0.05)。

3 讨论

我国的器官移植事业较欧美国家起步较晚, 但近年随着我国一系列法律法规颁布以来, 进入了法制化

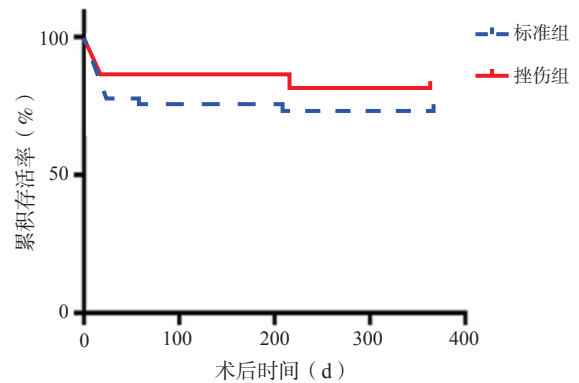


图 1 两组受体肺移植术后的累积存活率

Figure 1 Cumulative survival rate of recipients after lung transplantation between two groups

的可持续发展的新时代^[7]。值得重视的是, 器官捐献者因原发疾病发生脑死亡、心脏骤停后, 引起的一系列病理生理变化, 导致供体器官功能损害^[8-9]。供体器官的质量直接影响捐献的成功率及移植患者的术后预后情况^[10-11]。

3.1 供体维护

目前我国捐献公民原发病主要为严重颅脑外伤、脑卒中等^[12]。从发病至抢救无效达到脑死亡捐献状态, 许多供体家属仍无法接受既定事实, 仍需要大量时间与之沟通捐献事宜。因此供体气管插管机械辅助通气时间很难控制在 48 h 以内。气管插管机械辅助通气时间超过 3 d, 供肺大多会合并呼吸机相关性肺炎, 而且易合并耐药菌感染, 因此首先需要行影像学检查了解有否感染、挫伤、实变、肺叶不张等情况, 而后根据影像学检查具体结果, 酌情予抗感染、预防肺水肿、保护性机械通气、定期行气管镜清除气道分泌物等对症治疗措施^[2, 13]。肺挫伤供体维护主要措施为限制晶体补液的输入总量及速度, 同时提高胶体补液的比例; 大量短程使用激素; 提高抗生素抗菌等级; 获取前再次行影像学检查, 评估挫伤进展程度。

表 1 两组受体术后临床指标的比较

Table 1 Comparison of clinical indexes after operation of recipients between two groups

组 别	n	术毕氧合指数 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		机械通气时间 [M(Q), h]	胸管留置时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	PGD [n (%)]
		单侧	双侧			
标准组	50	348 ± 140	315 ± 139	22 (16~38)	17 ± 6	10 (20)
挫伤组	23	332 ± 167	384 ± 119	20 (16~29)	18 ± 4	2 (9)
统计值		0.233	-1.750	719.5	-0.059	1.466
P 值		0.818	0.086	0.118	0.557	0.317

10 mmHg=1.33 kPa

3.2 质量评估标准

国外潜在捐献供体的选择标准^[14]：(1) 年龄 <55 岁，身高、体质量与受体情况大致匹配。

(2) 无既往心肺手术史。(3) 气管插管机械辅助通气时间 <48 h。(4) 胸部影像学资料显示肺野清晰。

(5) 在纯氧、PEEP 为 5 cmH₂O 的呼吸机参数通气 0.5 h 后查血气分析，结果提示氧合指数 >300 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa)。(6) 支气管镜检查提示无脓性分泌物，痰培养无特别致病菌。

本中心根据现有情况，将供体选择标准具体调整为：(1) 年龄 <50 岁，与受体身高相近、体质量相差在 20% 以内。(2) 无既往心肺手术史，无严重胸部外伤。(3) 气管插管机械辅助通气时间 <1 周。

(4) 胸部影像学资料显示肺野相对清晰，排除肿瘤、重度感染、重度肺挫伤等情况。(5) 在纯氧、PEEP 为 5 cmH₂O 的呼吸机参数下通气 0.5 h 后查血气分析，结果提示氧合指数 >300 mmHg。(6) 支气管镜检查提示无脓性分泌物，痰培养结果无多耐药致病菌菌株。

(7) 如术前无法行胸部 CT 检查，供体肺获取离体后判断肺顺应性等情况，如合并肿瘤，肺叶实变、不张，大面积挫伤，顺应性差，重度肺水肿，则弃用。

3.3 离体边缘供肺修复技术

国际上供肺离体机械灌注技术早已在临床上应用，该技术可帮助供肺修复，改善供肺肺水肿情况，扩大边缘供肺的利用。目前具有代表性的离体机械灌注技术有三大分支，分别为 Toronto 技术、Lund 技术和 Hanover-Madrid 技术，有大量研究表明，上述技术可帮助高风险的边缘供肺应用于临床，并取得与理想供肺相似的效果^[15-16]。由于费用、技术、观念等原因，本研究中供肺未行离体修复，本中心正逐步尝试此类技术，争取尽早应用于临床，缓解供肺短缺情况，造福更多终末期肺病患者。

3.4 术后管理

目前影响肺移植患者术后存活的主要并发症为 PGD 及感染，其中，PGD 为术后早期最难处理的并发症及较常见的死亡原因^[17]。PGD 的发生是多重因素共同作用的结果^[18]，其临床特点为低氧血症、肺水肿，影像学特点为肺组织弥漫性实变，病理生理特点为肺泡上皮细胞损伤、炎症级联反应等。具有相似疾病特点的肺挫伤供肺^[19]，无疑增加了 PGD 的发生率。利用合并肺挫伤供肺移植的治疗要点主要包括：(1) 容量管理，在保证循环、大器官灌注的

前提下，限制液体过量输入，减少晶体补液比例。

(2) 保护性肺通气策略。(3) 快速康复功能锻炼，康复营养师在围手术期随即介入指导，术前帮助患者进行呼吸功能肌肉群锻炼，参与术前宣教工作；在有创机械辅助通气期间予患者被动锻炼，防止肌肉萎缩、关节僵直；在撤出机械通气自主呼吸时鼓励患者自主活动锻炼，指导患者进行咳嗽、咳痰、廓清式呼吸等运动；全程评估患者营养状态，在术后尽可能限制补液的前提下，给予患者肠内营养方案精细化管理。

(4) ECMO 措施的积极处置，ECMO 不仅可帮助患者术前安全过渡，术中降低肺动脉压力，保证机体氧合，而且术后也常用于治疗 PGD。本研究挫伤组受体中，有 12 例受体使用 ECMO 辅助过渡，经积极治疗后，最终仅有 4 例受体死亡，其余受体均恢复良好，顺利出院，存活至今。

总之，随着临床医师对潜在供肺认识的加强，及早的干预治疗，对供体器官的妥善处理，对供肺质量的全面评估选择，再加上越发成熟的移植术后重症监护，合并肺段挫伤的供体肺移植也能取得满意的效果。但本研究存在所选样本数量较小、挫伤程度非重度实变情况、随访时间有限等不足之处，故可加大样本量，并观察患者的长期效果，以作进一步的探讨研究。

参考文献：

- [1] 陈静瑜, 朱艳红. 肺移植国内外研究新进展 [J/CD]. 中华移植杂志 (电子版), 2009, 3(2): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3903.2009.02.011. CHEN JY, ZHU YH. New progress in lung transplantation in domestic and abroad [J/CD]. Chin J Organ Transplant(Electr Vers), 2009, 3(2): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3903.2009.02.011.
- [2] 陈静瑜. 肺移植供体肺的维护及获取 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2016, 37(4): 540-542. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2016.04.006. CHEN JY. Maintenance and acquisition of donor lung in lung transplantation [J]. Med J Wuhan Univ, 2016, 37(4): 540-542. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2016.04.006.
- [3] 卫生部医管司. 中国心脏死亡器官捐献分类标准 [EB/OL]. [2017-08-01]. http://www.gov.cn/gzdt/2011-05/03/content_1856816.htm.
- [4] 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用 [J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(9): 648-649. DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003. CHEN JY. Application of minimally invasive technique of chest in the incision of lung transplantation [J]. Chin J Min Inv Surg, 2006, 6(9): 648-649. DOI: 10.3969/

- j.issn.1009-6604.2006.09.003.
- [5] 周敏, 朱艳红, 严洁, 等. 肺移植术后原发性移植植物功能丧失的预防和治疗 [J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(8): 495-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.08.014.
ZHOU M, ZHU YH, YAN J, et al. Prevention and treatment of primary graft dysfunction after lung transplantation (108 cases report) [J]. Chin J Organ Transplant, 2012, 33(8): 495-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.08.014.
- [6] 吴波, 张稷, 卫栋, 等. 器官捐赠供肺移植受者术后早期肺部感染 17 例临床分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(5): 261-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.002.
WU B, ZHANG J, WEI D, et al. Early respiratory infections in lung transplantation recipients from donation after cardiac death donors [J]. Chin J Organ Transplant, 2015, 36(5): 261-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.002.
- [7] 黄清华. 我国人体器官捐赠移植立法问题研究 [J]. 法律与医学杂志, 2000, 7(4): 166-170. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1226.2000.04.011.
HUANG QH. The legislation on human organ donation and transplantation in China [J]. J Law Med, 2000, 7(4): 166-170. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1226.2000.04.011.
- [8] 王镗, 黄晓波, 邓小凡, 等. DBCD 供体状态与器官移植受者术后器官功能恢复的相关性分析 [J]. 器官移植, 2015, 6(2): 80-85. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.02.003.
WANG Q, HUANG XB, DENG XF, et al. Correlation analysis between the status of DBCD donors and postoperative recovery of organ function in organ transplant recipients [J]. Organ Transplant, 2015, 6(2): 80-85. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.02.003.
- [9] WATTS RP, THON O, FRASER JF. Inflammatory signaling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury [J]. J Transplant, 2013;521369. DOI: 10.1155/2013/521369.
- [10] SANCHEZ PG, ROUSE M, PRATT DL, et al. Lung donation after controlled circulatory determination of death: a review of current practices and outcomes [J]. Transplant Proc, 2015, 47(6): 1958-1965. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.06.026.
- [11] 胡志平, 冷希圣, 黄磊, 等. 心脏死亡供肝移植的疗效观察 [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(3): 221-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.03.013.
HU ZP, LENG XS, HUANG L, et al. Clinical outcomes of liver transplantation from graft donation of cardiac death donors [J]. Chin J Gen Surg, 2016, 31(3): 221-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.03.013.
- [12] 傅斌生, 易述红, 唐晖, 等. 公民逝世后器官捐献供肝质量评估和维护的体会 [J]. 器官移植, 2016, 7(3): 215-218. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.011.
FU BS, YI SH, TANG H, et al. Experience of quality evaluation and function maintenance of donor liver from organ donation after citizen's death [J]. Organ Transplant, 2016, 7(3): 215-218. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.011.
- [13] 葛慧青, 沈晔, 陈静瑜, 等. 脑死亡器官捐赠供肺保护及通气管理 2 例报道 [J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(5): 265-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.003.
GE HQ, SHEN Y, CHEN JY, et al. Lung protective and ventilatory management strategies in potential lung donor patients after brain death: report of two cases [J]. Chin J Organ Transplant, 2015, 36(5): 265-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.003.
- [14] VAN RAEMODONCK D, NEYRINCK A, VERLEDEN GM, et al. Lung donor selection and management [J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(1): 28-38. DOI: 10.1513/pats.200808-098GO.
- [15] Zeriuoh 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. DOI: 10.1093/icvts/ivw135.
- [16] Hashimoto K, Cypel M, Kim H, et al. Soluble adhesion molecules during ex vivo lung perfusion are associated with posttransplant primary graft dysfunction [J]. Am J Transplant, 2017, 17(5): 1396-1404. DOI: 10.1111/ajt.14160.
- [17] LEE JC, CHRISTIE JD, KESHVJEE S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(2): 161-171. DOI: 10.1055/s-0030-1249111.
- [18] WEYKER PD, WEBB CA, KIAMANESH D, et al. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to-bedside review [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 17(1): 28-43. DOI: 10.1177/1089253212458329.
- [19] 董建涛. 肺挫伤的研究及诊治 [J]. 医疗装备, 2017, 30(7): 199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2017.07.132.
DONG JT. Research and treatment of pulmonary contusion [J]. Chin J Med Dev, 2017, 30(7): 199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2017.07.132.

(收稿日期: 2017-10-20)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)