

围手术期无抗凝体外膜肺氧合辅助肺移植治疗8例分析

杨冰心 李敏 周蓉 马千里 杜忠军 詹庆元

【摘要】 目的 探讨无抗凝体外膜肺氧合 (ECMO) 在肺移植围手术期中应用的可行性。方法 回顾性分析 2017 年 5 月至 7 月在中日友好医院接受围手术期无抗凝 ECMO 辅助治疗的 8 例肺移植患者临床资料。其中男 6 例, 女 2 例, 年龄 (52 ± 12) 岁。所使用的 ECMO 套包管路为肝素涂层管路, 监测患者肺移植术后应用无抗凝 ECMO 时间, 记录患者停用无抗凝 ECMO 后吸入氧浓度 (FiO₂)、24 h 及 48 h 动脉血氧分压 (PaO₂) / FiO₂, 观察患者术后并发症发生情况。结果 8 例患者应用无抗凝 ECMO 的时间中位数为 48 (34 ~ 53) h, 停用无抗凝 ECMO 后 FiO₂ 为 27% ~ 30%; 停用无抗凝 ECMO 后 24 h PaO₂ / FiO₂ 为 (314 ± 54) mmHg, 48 h PaO₂ / FiO₂ 为 (306 ± 24) mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa)。8 例患者围手术期无抗凝 ECMO 辅助治疗的肺移植患者均成功撤离 ECMO, ECMO 运转过程及停用无抗凝 ECMO 后均未发生膜肺血栓及无抗凝 ECMO 相关血栓性疾病。结论 对有出血倾向的患者, 肺移植围手术期应用有肝素涂层管路的 ECMO 套包进行无抗凝 ECMO 是安全、可行的。

【关键词】 肺移植; 体外膜肺氧合 (ECMO); 围手术期; 血栓; 并发症; 凝血; 肝素; 血气分析

【中图分类号】 R617, R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 02-0011-04

自 1963 年美国的 Hardy 等^[1] 尝试进行人类第 1 例肺移植手术以来, 肺移植在世界各地开展广泛, 并已取得了巨大成功。我国多家医院肺移植手术发展较快, 至 2015 年底成功实施肺移植共 734 例^[2-3]。体外膜肺氧合 (ECMO) 作为肺移植围术期的辅助治疗手段, 可明显改善患者组织氧供, 提高其手术耐受力, 并为患者安全渡过术后肺水肿期保驾护航^[4]。然而, ECMO 可出现导致凝血功能异常的并发症, 如失血增多、术中出血或凝血指标异常、血管损伤、血栓形成及栓塞、血小板和白细胞减少、弥散性血管内凝血等^[5-6]。ECMO 中多使用肝素, 研究表明肝素抗凝的体外循环、全身肝素化还可激活炎症介质引起再灌注损伤, 血液成份破坏后可激活炎症介质, 导致移植肺损伤甚至肺功能丧失等^[7-8]。本文介绍 8 例肺移植患者应用无抗凝 ECMO 辅助治疗的情况, 探讨无抗凝 ECMO 在肺移植围手术期辅助治疗的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 5 月至 7 月在中日友好医院接受围手术期无抗凝 ECMO 辅助治疗的 8 例肺移植患者临床资料。其中男 6 例, 女 2 例, 年龄 (52 ± 12) 岁。原发病为间质性肺疾病 5 例, 慢性阻塞性肺疾病 1 例, 支气管扩张 1 例, 干细胞移植术后、闭塞性细支气管炎 1 例。其中双肺移植 2 例, 单肺移植 6 例。纳入标准: (1) 肺部原发病病程 5 ~ 40 年, 术前动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) / 吸入氧浓度 (fraction of inspired oxygen, FiO₂) < 200 mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa)。(2) 辅助检查评估为终末期肺病。(3) 符合肺移植手术指征、无手术禁忌证。(4) 术前心功能 I ~ II 级, 无肝、肾、血液系统功能不全, 无急性传染性疾病, 无显著的胸壁或脊柱畸形。(5) 可配合治疗及长期随访, 且经

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.02.011

作者单位: 266000 青岛大学附属医院重症医学科 (杨冰心、杜忠军); 中日友好医院呼吸与危重症医学科 (李敏、周蓉、詹庆元), 肺移植科 (马千里)

作者简介: 杨冰心, 女, 1982 年生, 硕士, 主治医师, 研究方向为重症医学, Email: bingxin1230yang@sohu.com

通讯作者: 李敏, 男, 1982 年生, 硕士, 主治医师, 研究方向为呼吸危重症, Email: qlly_limn@163.com

济条件允许。

所有患者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书,符合医学伦理学规定。

1.2 ECMO 治疗方法

ECMO 离心泵、膜肺(氧台器)和管路由德国 Sorin 公司提供,ECMO 穿刺导管由德国 Maquet 公司提供。ECMO 套包管路为肝素涂层管路。

8例患者术前均行床旁心脏超声及术前血气分析、血常规、肝肾功能等相关检查,8例患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 (189 ± 56) mmHg,均为心功能 I 级,肺动脉压为 (40 ± 17) mmHg,术前左心房直径 (35 ± 3) mm。患者术前均存在明显的缺氧表现,考虑肺动脉压偏高与缺氧有关,且8例患者均无严重的心功能不全,只需应用 ECMO 对其进行围手术期的呼吸支持,因此8例患者均采用经右股静脉-右侧颈内静脉穿刺置管后的静脉-静脉体外膜肺氧合(vein-vein extracorporeal membrane oxygenation, V-V ECMO),应用 ECMO 后 1 h 后肺动脉压为 (22 ± 7) mmHg。ECMO 置管成功后即开始转流,流量 $70 \sim 90$ mL/(kg·min),ECMO 泵头转速 $1\,700 \sim 3\,000$ 转/分,氧流量 $2 \sim 3$ L,血流量 $1.95 \sim 3.61$ L/min,根据患者的血气分析结果、体质量等调整,维持 $\text{PaO}_2 > 70$ mmHg,二氧化碳分压达 $35 \sim 45$ mmHg。ECMO 辅助治疗过程中未使用肝素抗凝。

肺移植当日及术后每日行胸部 X 线片,无大片急性肺水肿表现,结合患者病情逐渐下调 ECMO 流量至 $40 \sim 50$ mL/(kg·min),气流量逐渐停止,监测停气流量停止 30 min 后的血气分析, $\text{FiO}_2 \leq 35\%$ 、呼气末正压 ≤ 10 cm H_2O (1 cm $\text{H}_2\text{O} = 0.098$ kPa)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ mmHg 则给予撤除 ECMO。

1.3 研究内容

监测患者肺移植术后应用无抗凝 ECMO 时间,记录患者停用无抗凝 ECMO 后 FiO_2 、24 h 及 48 h $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,观察患者术后并发症发生情况。

2 结果

2.1 无抗凝 ECMO 的使用情况

8例患者中,其中1例为双肺移植术后因低氧血症、术后紧急行无抗凝 ECMO 治疗,其余7例均为肺移植术前全身麻醉后使用无抗凝 ECMO。本研究中8例患者应用无抗凝 ECMO 的中位时间为 48 (34~53) h。

2.2 停用无抗凝 ECMO 后的情况

患者停用无抗凝 ECMO 后 FiO_2 为 27%~30%;停用无抗凝 ECMO 后 24 h $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 (314 ± 54) mmHg,48 h $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 (306 ± 24) mmHg。

2.3 并发症发生情况

8例患者 ECMO 运转过程及无抗凝 ECMO 停用后均未见膜肺血栓发生,8例患者均未出现血栓性疾病。因单肺与双肺手术有区别,手术出血量不同,8例患者围手术期出血量为 785 (350~1 850) mL,输血量 1 200 (600~2 200) mL。8例患者建立及停用 ECMO 时均行凝血指标检测,纤维蛋白原下降为 (0.60 ± 0.10) g/L,其中1例应用无抗凝 ECMO 70 h 后纤维蛋白原降至 1.8 g/L,给予输注外源性纤维蛋白原后恢复正常;血小板计数下降为 $(34 \pm 7) \times 10^9/\text{L}$,8例患者均无其他凝血指标异常。

8例患者均未出现 ECMO 相关肝肾功能损害,其中6例患者顺利出院,术后 28 d 随访时有 5 例无特殊不适,1例因双侧少量无菌性胸腔积液再次入院治疗;2例患者死亡,分别于术后 23 d、17 d 死于泛耐药菌导致的菌血症、感染性休克。

3 讨论

肺移植是治疗终末期肺病确切有效的方法^[9]。术前 ECMO 有助于肺移植的成功实施^[10]。ECMO 作为肺移植围手术期重要的辅助治疗手段,可降低术前等待肺移植受体的病死率,可稳定术中血流动力学,可改善术中及术后呼吸功能障碍及原发性移植植物抗宿主病^[11]。目前我国最大肺移植中心江苏省无锡市人民医院 45 例肺移植初次抗凝 ECMO 所需时间 (53.5 ± 21.9) h^[12]。ECMO 辅助期间易打破凝血系统平衡,促使其向促凝状态倾斜^[13]。主要由于:(1) ECMO 管路的非生物表面可引起机体炎症反应,消耗患者体内的凝血因子和纤维成分。(2) 转流的机械损伤可导致血小板和凝血因子相对不足。(3) 肺移植术中的大出血、ECMO 转流可激活体内大量凝血因子,机体出现高凝状态^[14]。因此,肺移植患者围手术期应用 ECMO 需常规给予外源性抗凝。

肝素通过抑制凝血激活酶的形成可抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白,多用于 ECMO 辅助治疗的肺移植患者。然而肝素的抗凝效果监测不佳,且可能引起肝素诱导性血小板减少,容易加重患者病情^[15-17]。来自美国韦恩州立大学和底特律儿童医院的研究者用绵

羊分组进行肝素抗凝与无肝素抗凝的对照实验,结果显示对于可能存在致命性大失血、需 ECMO 辅助治疗的患者,无肝素抗凝是可行的^[18]。Muellenbach 等^[19]对多发性外伤合并严重肺部病变的患者行无肝素抗凝 ECMO 辅助治疗,治疗原发疾病取得较好的疗效,但其是否减少患者的出血风险仍无定论。中日友好医院于 2017 年起成立独立的肺移植中心,初始的 19 例肺移植患者,15 例均应用较小剂量的肝素(40~50 U/kg 负荷量,后期不给予维持量)抗凝。本研究中第 1 例无抗凝 ECMO 辅助治疗的肺移植患者,既往因反复气胸曾行胸膜固定术,术前评估其术中及术后致命大出血发生率高,经过术前讨论因而采用无抗凝 ECMO,该患者应用 ECMO 时间长达 113 h,未发生膜肺血栓及非手术相关出血。随后 7 例肺移植患者虽无胸膜固定术病史,考虑到第 1 例无抗凝 ECMO 的顺利实施及成功撤除,因此继续应用无抗凝 ECMO 辅助治疗,均顺利维持了术中及术后氧供,且未发生膜肺血栓及血栓性疾病等并发症。其原因可能是本研究所使用的 ECMO 套包管路为肝素涂层管路,对患者凝血功能的影响较小;ECMO 泵头为离心泵,低转速可达到高流量,能减少对机体血细胞的破坏。然而,本研究中患者样本量少,需继续增加样本量,进行多中心研究,尤其是对病例的选择方面,宜严格控制使用指征,避免发生血栓性疾病。

综上所述,本研究中围手术期无抗凝 ECMO 辅助治疗的肺移植患者均顺利渡过术中辅助通气及术后的肺水肿高峰期,未出现血栓相关性疾病,成功撤离 ECMO。随着材料学的发展,ECMO 涂层管路不断改进,使肺移植围手术期无抗凝的 ECMO 辅助治疗用于部分有出血风险患者成为可能。

参考文献:

- [1] HARDY JD, WEBB WR, DALTON ML JR, et al. Lung homotransplantation in man[J]. JAMA, 1963, 186: 1065-1074.
- [2] YUSEN RD, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report-2015; focus theme: early graft failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(10): 1264-1277. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.014.
- [3] 毛文君, 陈静瑜. 中国肺移植面临的困难及对策[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(1): 1-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.01.001.
- MAO WJ, CHEN JY. Difficulties and countermeasures of lung transplantation in China[J/CD]. Chin J Thorac Surg (Electr Vers), 2016, 3(1): 1-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.01.001.
- [4] COTTINI SR, WENGER U, SAILER S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: beneficial strategy for lung transplant recipients[J]. J Extra Corpor Technol, 2013, 45(1): 16-20.
- [5] 王凯. 体外膜肺氧合在肺移植围术期的应用进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4(3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.016.
- WANG K. The application of extracorporeal lung oxygenation in the perioperative period of lung transplantation[J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2016, 4(3): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.016.
- [6] BRODT J, GOLOGORSKY D, WALTER S, et al. Orbital compartment syndrome following extracorporeal support[J]. J Card Surg, 2013, 28(5): 522-524. DOI: 10.1111/Jocs.12196.
- [7] ESPOSITO AJ, BHATRAJU PK, STAPLETON RD, et al. Hyaluronic acid is associated with organ dysfunction in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 304. DOI: 10.1186/s13054-017-1895-7.
- [8] MAL H, DEHOUX M, SLEIMAN C, et al. Early release of proinflammatory cytokines after lung transplantation[J]. Chest, 1998, 113(3): 645-651.
- [9] CYPEL M, KESHAVJEE S. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation[J]. Clin Chest Med, 2011, 32(2): 245-251. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.02.005.
- [10] 熊熙. 体外膜肺氧合相关并发症及其防治[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(2): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.02.013.
- XIONG X. The extracorporeal membrane oxygenation related complications and prevention[J]. Chin Ped Emerg Med, 2017, 24(2): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.02.013.
- [11] 胡春晓, 郑明峰, 王雁娟, 等. 体外膜肺氧合在临床肺移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(10): 611-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.10.009.
- HU CX, ZHENG MF, WANG YJ, et al. Application of ECMO in lung transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2011, 32(10): 611-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.10.009.
- [12] 王兴安, 姜格宁. 我国肺移植的发展现状: 问题与反思[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(12): 881-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.12.001.

- WANG XA, JIANG GN. Current status of lung transplantation in China: problems and perspectives[J]. *Chin J Surg*, 2016, 54(12): 881-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815. 2016.12.001.
- [13] 崔勇丽, 刘晋萍, 龙村, 等. 体外膜肺氧合支持治疗中的凝血与抗凝 [J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(1): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2010.01.016.
- CUI YL, LIU JP, LONG C, et al. The coagulation and anticoagulation of extracorporeal membrane oxygenation in treatment[J]. *Chin J Extra Circ*, 2010, 8(1): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2010.01.016.
- [14] DE WAELE JJ, VAN CAUWENBERGHE S, HOSTE E, et al. The use of the activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(2): 325-328.
- [15] YOUNG G, YONEKAWA KE, NAKAGAWA P, et al. Argatroban an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits[J]. *Perfusion*, 2004, 19(5): 283-288.
- [16] WHITTLESEY GC, DRUCKER DE, SALLEY SO, et al. ECMO without heparin: laboratory and clinical experience[J]. *J Pediatr Surg*, 1991, 26(3): 320-325.
- [17] 朱贤胜, 程琦, 王莎莎, 等. 超声在脑-心双死亡器官捐献供肝体外膜肺氧合模式中的应用价值研究 [J]. *器官移植*, 2016, 7(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.02.008.
- ZHU XS, CHENG Q, WANG SS, et al. Application of ultrasound in extracorporeal membrane oxygenation for the liver donation after brain-cardiac death[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.02.008.
- [18] WHITTLESEY GC, DRUCKER DE, SALLEY SO, et al. ECMO without heparin: laboratory and clinical experience[J]. *J Pediatr surg*, 1991, 26(3): 320-324.
- [19] MUELLENBACH RM, KREDEL M, KUNZE E, et al. Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5): 1444-1447. DOI: 10.1097/TA.0b013e31824d68e3.

(收稿日期: 2017-11-04)

(本文编辑: 石梦辰 朱佩玲)

(上接第 141 页 from page 141)

- [12] 许足三, 陈善群, 孙建明, 等. 肾移植术后受者 T 淋巴细胞亚群监测及临床分析 [J]. *中国医学工程*, 2009, 17(5): 362-364.
- XU ZS, CHEN SQ, SUN JM, et al. T-lymphocyte subsets analysis for evaluation immunosuppression status in recipients of renal transplantation[J]. *Chin Med Eng*, 2009, 17(5): 362-364.
- [13] 马锡慧, 黄海燕, 高钰, 等. 流式微球分析技术联合检测 Cys C、NGAL 方法的建立及其在肾移植术后 CMV 感染患者中的应用 [J]. *器官移植*, 2016, 7(3): 191-195. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.006.
- MA XH, HUANG HY, GAO Y, et al. Establishment of cytometric bead assay combined detection on Cys C and NGAL and its application in CMV-infected patients after renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(3): 191-195. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.006.
- [14] 陈少艳, 刘基铎, 肖明锋, 等. 淋巴细胞亚群检测在感染性疾病中的应用 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(2): 206-208. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.022.
- CHEN SY, LIU JD, XIAO MF, et al. Detection of lymphocyte subsets in the application of the infectious diseases[J]. *Int J Lab Med*, 2017, 38(2): 206-208. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.022.
- [15] 朱云松, 王尉, 肖远松, 等. T 淋巴细胞亚群在肾移植受者术后感染中的动态变化 [J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(12): 1828-1829. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2007.12.020.
- ZHU YS, WANG W, XIAO YS, et al. The dynamic changes of T lymphocyte subgroups in postoperative infection of renal transplant recipients[J]. *J Pract Med*, 2007, 23(12): 1828-1829. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2007.12.020.
- [16] VACHER-COPONAT H, BRUNET C, MOAL V, et al. Tacrolimus/mycophenolate mofetil improved natural killer lymphocyte reconstitution one year after kidney transplant by reference to cyclosporine/azathioprine[J]. *Transplantation*, 2006, 82(4): 558-566.
- [17] CALAROTA SA, ZELINI P, DE SILVESTRI A, et al. Kinetics of T-lymphocyte subsets and posttransplant opportunistic infections in heart and kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2012, 93(1): 112-119. DOI: 10.1097/TP.0b013e318239e90c.

(收稿日期: 2017-12-10)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)