

国际标准化脑死亡供肺的临床应用 3例报告

卫栋 陈静瑜 叶书高 刘峰 陆荣国 陈忠华

【摘要】 目的 总结适应我国国情的国际标准化脑死亡供体肺的获取以及应用于肺移植的经验。方法 3例机械通气分别达到 3 d、16 d、12 d 的志愿捐献者经脑死亡和供体器官功能评估后，行国际标准化肺获取术。获取的双侧供肺分别为 32 岁、34 岁、61 岁的终末期肺病患者进行了双肺移植。结果 利用 3 例脑死亡供肺成功进行了 3 例双肺移植，1 例患者手术后第 9 日死于多器官功能衰竭，另外 2 例双肺移植患者术后恢复良好，顺利出院，术后随访生活质量良好，肺功能极大改善。结论 在我国条件下，严格按国际标准化获取脑死亡供肺，可作为肺移植的主要供肺来源之一。

【关键词】 脑死亡；供体；终末期肺病；肺移植

Clinical application of lungs from brain death donor harvested by international standardized methods

WEI Dong*, CHEN Jing-yu, YE Shu-gao, et al. * Department of Lung transplant center, Affiliated Wuxi people's hospital Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: CHEN Jing-yu, E-mail: chenjingyu_333@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience of harvesting and using the lungs of brain death donors by international standardized methods. **Methods** Three volunteer donors with diagnosed brain death who endured mechanical ventilation for 3, 16, and 12 days respectively were judged by brain death criteria and evaluated for donor organ function. The lungs were harvested by international standardized methods. Double lung transplantation was successfully performed on 3 patients (age 32, 34, 61 years) with end-stage lung disease. **Results** After transplantation, one patient died of multiple organ failure on day 9 postoperation while the other two patients recovered well with greatly improved lung functions. **Conclusion** Under the condition of our country, lungs strictly harvested from brain death donors by international standardized methods can be used as one of the main sources of lung grafts for lung transplantation.

【Key words】 Brain death; Donor; End-stage lung disease; Lung transplantation

我国的移植供体来源严重不足，明显限制了器官移植工作的开展，如果能进一步利用脑死亡供体进行移植则有利于打开移植的新局面。2001年以来，在陈忠华教授《脑死亡器官捐献全国联合攻关项目》课题组的带动下，全国已经实施了 60 余例脑死亡患者器官捐献，在此大环境下我科进行了 3 例脑死亡供肺的获取，获取过程按照国际标准执行，并为 3 位终末期肺病受者完成了体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）支持下序贯式双肺移植术，现将有关结果报道如下。

资料与方法

一、供体与受体资料

供体情况：3 例脑死亡供体的基本情况见表 1。3 例供体平素健康，均处于深昏迷状态，脑干反射消失，无自主呼吸，气管插管机械通气。3 例供体依据《脑死亡判定标准（成人）》和《脑死亡判定技术规范（成人）》，由第三方判定为脑死亡，由家属签署停止一切治疗（包括停止呼吸机）的知情同意书以及标准化的《脑死亡自愿无偿器官捐献申请书》并获批准^[1,2]。在术前评估中，3 例供

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2010.04.009

基金项目：教育部“985”工程建设项目（移植医学创新平台）

作者单位：214023 南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植中心（卫栋、陈静瑜、叶书高、刘峰、陆荣国）；

武汉华中科技大学同济器官移植研究所（陈忠华）

通讯作者：陈静瑜，E-mail: chenjingyu333@yahoo.com.cn

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 3例脑死亡供体的基本资料

序号	性别	年龄(岁)	原发病	机械通气时间	纤支镜检查	痰培养	X线胸片	氧合指数(mmHg)
供体 1	女	39	脑部肿瘤术后复发	50 h	无	链球菌(+)	双肺清晰	461
供体 2	男	28	车祸脑外伤合并颅内多发血肿, 颅底骨折	16 d	有	阴性	双肺清晰	480
供体 3	男	32	车祸脑外伤合并大脑镰下疝	12 d	有	阴性	双肺清晰	420

注: 10 mmHg = 1.33 kPa

体听诊两肺呼吸音清, 无干、湿啰音, 供体 1 因条件限制未行纤维支气管镜(纤支镜)检查, 供体 2、3 行纤支镜检查, 气管、支气管内无明显感染。术前 X 线胸片均未见明显肺部异常(见图 1)。3 例脑死亡供体均同时捐献心、肺、肝等多个器官。

受体情况: 受体 1 为 32 岁的男性, 双侧支气管扩张并感染、慢性肺源性心脏病伴呼吸衰竭, 术前需持续低流量吸氧; 受体 2 为 34 岁的男性, 因咳嗽气喘 3 年加重 1 年入院, 诊断为矽肺终末期、中度肺动脉高压伴右心功能不全、呼吸衰竭, 术前已卧床需持续低流量吸氧治疗, 其 X 线胸片见图 2; 受体 3 为 61 岁的男性, 诊断为特发性肺间质纤维化、中度肺动脉高压伴右心功能不全、呼吸衰竭, 术前需间断低流量吸氧。

供、受体均身高相近, 体重相差 20% 以内, 胸腔大小匹配, 供受者血型相同, 淋巴细胞毒性试验阴性。

二、供体与受体肺手术方法

术前供体肺依靠机械通气维持, 吸氧浓度控制在 50% ~ 60%, 潮气量 10 ml/kg, 定时加用呼气末正压通气 5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa) 以防肺泡萎陷。定时吸痰, 以吸尽气道分泌物, 保持气道通畅, 必要时纤支镜下吸痰并确认气道情况, 尤其注意防止下叶的不张。供体血压、心率平稳。

供体肺获取: 平卧位, 全身麻醉下手术, 获取各器官的手术组同时进行, 具体手术方式详见文献[2], 灌注液采用改良棉子糖低钾右旋糖酐液(raffinose low potassium dextran, R-LPD)^[3]。先行供肺的顺行灌注, 整体取下心肺后心、肺科医生共同进行分离, 获得双肺后再次进行肺逆行灌注。灌注完毕后随即将供肺保存于 5℃ R-LPD 灌注液中, 外层再覆盖冰屑, 保持器官温度在 1~4℃。之后于手术室进行左右供肺分离及修剪。

受体手术: 受体及移植组在移植手术室提前进

行术前准备, 监测心脏血流动力学及肺功能。在得到供肺质量良好的报告后建立 ECMO 系统, 根据供肺到达时间提前开胸, 以确保供肺到达后能尽快进行序贯式双侧单肺移植, 缩短供肺的缺血时间。具体手术方式详见文献[1]。本组 3 例双肺移植, 其中植入的第一侧肺冷缺血时间分别为 4 h、4.6 h、5 h, 植入的第二侧肺冷缺血时间分别为 7.5 h、7 h、8 h。

结 果

受体 1 术中出血多达 2 800 ml, 术后心肺功能不全, 在 ECMO 的支持下进入重症监护室(intensive care unit, ICU), 术后 4 d 因右侧胸腔持续渗血多导致右侧凝固性血胸, 在 ICU 床边行胸腔镜下血块清除。术后 5 d 患者合并急性肾衰竭行床边血液透析治疗, 术后 9 d 死于多器官功能衰竭。受体 2、3 手术均顺利, 术后移植肺氧合良好, 氧合指数分别达到 320、380 mmHg, 术后立即撤除 ECMO 返回 ICU (受体 2 双肺移植术后 1 d X 线胸片见图 3); 分别在术后 15 d、18 d 迁出 ICU 返回普通病房, 于术后 43 d、47 d 顺利出院, 术后分别随访 2 年、1 年 6 个月生活质量良好, 肺功能极大改善(受体 2 双肺移植术后 1 年复查 CT 示双肺良好, 见图 4)。

讨 论

目前, 国内尚未广泛开展按照国际标准获取脑死亡供肺并行肺移植, 原因是脑死亡供体的来源极其有限, 造成这种局面一方面与我国人民的传统观念有关, 另一方面也与相关法律法规尚不完善有关。就现阶段, 脑死亡判定依据仅有 2003 年由卫生部脑死亡判定标准起草小组起草的《脑死亡判定标准(成人)》和《脑死亡判定技术规范(成人)》征求意见稿, 以及其在 2009 年再次发布的修订稿, 尚未有相关法律规定^[1,4,5]。但是, 判定

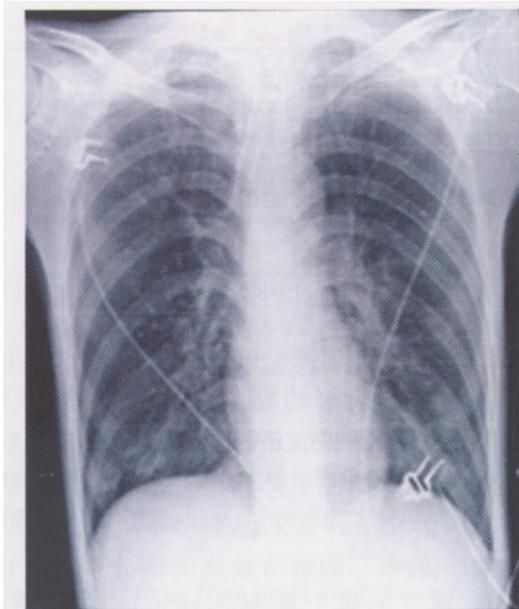


图 1 供体 2 移植肺获取前的 X 线胸片
注：示双肺野基本清晰

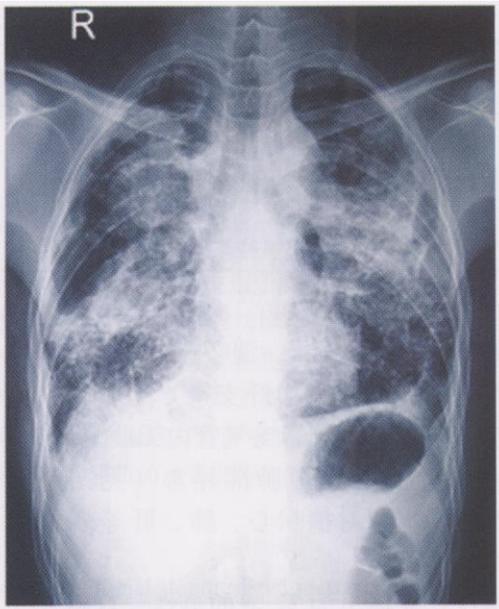


图 2 受体 2 移植术前 X 线胸片
注：示双肺弥漫多发性矽结节



图 3 受体 2 双肺移植术后第 1 日的 X 线胸片
注：示双肺野基本清晰，无缺血再灌注损伤



图 4 受体 2 双肺移植术后 1 年 CT 扫描结果
注：示双肺良好

标准的确定，明确了检查技术规范，这意味着立法的基础已经确立。在缺少现有法律支持的条件下，我国的脑死亡供体移植始终在法律的边缘谨慎进行，因此必须特别注意避免出现违法、违反伦理、违反社会道德的问题，尽量完善供受双方的书面材料和知情同意情况。在我国目前尚未对脑死亡立法的背景下，在小范围中参照国际及国内现有标准，谨慎行事，可以避免不必要的偏见和法律纠纷。我们在实际操作过程中，也获得了供受双方的理解。

每例脑死亡的判定严格参照国际惯例，遵守《脑死亡判定标准》由第三方执行。脑死亡判定成立后，供体的直系亲属与医院方签署停止一切治疗（包括停止呼吸机）的知情同意书，并签署《脑死亡自愿无偿器官捐献申请书》。经过多方的实践，证明这项操作流程规范可靠，符合国际标准，为今后我国脑死亡供体的多脏器获取积累了经验，这种方式为我们提供了一种新的供体来源。

脑死亡后的供肺与供心、供肝、供肾有较大差

别, 由于多种原因可致供肺损伤, 使其可利用度相对较差^[6]。脑死亡可以引起一系列机体的病理生理改变, 包括交感神经(儿茶酚胺大量释放)、炎症因子和血流动力学的异常是引起肺损伤的三大机制, 主要表现为神经源性的肺水肿和炎症反应, 其他损伤还包括肺外伤、误吸(支气管排痰无力)和感染等^[7, 8]。脑死亡供体都会出现不同程度的肺损伤, 在肺移植手术中, 缺血再灌注损伤使原本供肺就存在的炎症反应进一步加重, 从而引发原发性移植物失功。由于上述原因, 临床上仅有约20%的脑死亡供肺在评估后可以利用^[9-11]。但是, 目前供肺短缺, 而等待移植病人的数量却逐年增长, 这部分供肺也应该尽量被利用起来。其中涉及到供肺保护的问题, 通气压力的控制、物理治疗、支气管灌洗、保持血液动力学稳定以及液体控制等等措施都可以一定程度地减缓少肺损伤^[7, 12, 13]。

在我国, 脑死亡的病人大多经过呼吸机支持治疗无效后才考虑捐赠器官, 因此在实际应用中对供肺是否感染的评估尤其重要。对供肺有以下要求: 一是符合常规要求, 二是其在机械通气情况下的氧合情况, 氧合指数在300 mmHg以上, 三是肺部无感染依据。其中第三点主要通过X线胸片和纤支镜检查并且结合病史(有否误吸等)评价。本组中的供体1受条件所限未行纤支镜检查, 且术前痰培养链球菌(+), 此供体被视为边缘供体, 然而受体病情危急, 供肺紧缺, 仍进行了肺移植, 虽然受者术后死亡原因与感染无直接关系, 但仍值得重视。另外两例患者肺部无明显感染迹象, 但是其机械通气时间均超过10 d, 严格来说也都是边缘供体。在了解到可能作为供肺时, 对这些脑死亡病人都采取了保护性的通气策略, 特别注意气道分泌物的清除, 定期行纤支镜检查, 在一定程度上保护了供肺。关于抗生素的使用, 需结合我国的实际情况, 在摘取器官前, 给予供体静脉内用抗菌药物(头孢呋辛、庆大霉素、甲硝唑)以预防可能出现的感染。尽管肺保护和供肺的利用有着不可避免的困难, 但是本研究3例利用脑死亡供肺行双肺移植后, 除1例受者死亡, 另两例均恢复良好, 肺功能极大改善。提示在我国现有国情情况下, 呼吸机支持治疗无效的脑死亡供肺亦可谨慎选用, 作为供肺的来源之一。

参 考 文 献

- [1] 卫生部脑死亡判定技术规范(成人)(征求意见稿)[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(3): 262-264.
- [2] 叶书高, 陈静瑜, 刘峰, 等. 国际标准化脑死亡供肺获取经验介绍(附1例体会)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(9): 673-676.
- [3] 陈静瑜, 胡春晓, 朱乾坤, 等. 改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保护的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(17): 1416-1417.
- [4] 陈静瑜, 郑明峰, 胡春晓, 等. 非体外循环下序贯式双侧单肺移植治疗终末期肺气肿[J]. 中华胸心外科杂志, 2005, 21(3): 145-148.
- [5] 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)、脑死亡判定技术规范(成人)(修订稿)[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6(4): 220-224.
- [6] Orens JB, Boehler A, Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(11): 1183-1200.
- [7] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury[J]. Transplantation, 2003, 75(12): 1928-1933.
- [8] Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation[J]. Transplantation, 1999, 67(3): 343-348.
- [9] Fisher AJ, Dark H, Coris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation[J]. Thorax, 1998, 53(10): 818-820.
- [10] Puri V, Scavuzzo M, Guthrie T, et al. Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(5): 1609-1614.
- [11] Okada Y, Matsumura Y, Hoshikawa Y, et al. Problems in donor lung evaluation for transplantation with regard to airway infection[J]. Kyobu Geka (日文), 2007, 60(11): 976-981.
- [12] Roston AJ, Avlonitis VS, Cork DM, et al. Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung injury after brain death in the transplant donor[J]. Transplantation, 2008, 85(4): 597-606.
- [13] Egan TM, Hoffmann SC, Sevala M, et al. Nitroglycerin reperfusion reduces ischemia-reperfusion injury in non-heart beating donor lungs[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(1): 110-119.

(收稿日期: 2010-03-25)

(本文编辑: 朱佩玲)