

滇南小耳猪心肺联合移植的体外循环管理

王芳¹⁾, 王钊²⁾, 李梅²⁾, 王翔²⁾, 夏阳²⁾, 吴剑³⁾, 蒋立虹⁴⁾

(1) 昆明医科大学附属延安医院麻醉科; 2) 胸外麻醉科; 3) 胸外科; 4) 院办公室,
云南昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨滇南小耳猪同种原位心肺联合移植手术体外循环管理的有效方法。 **方法** 2009年1月至2010年3月对14只实验用封闭群滇南小耳猪进行心肺联合移植的实验研究。改进心肺灌注液和灌注方法,采用浅低温和中度低温体外循环,应用常规超滤与改良超滤技术,行多指标监测和临床观察。 **结果** 体外循环过程平稳,供体心肺保护好,7例手术成功,6例成功复跳,获得短期存活,达到研究目的。 **结论** 合理选择供体心肺保护液,改进供体胸腔减压方法,良好的体外循环管理,减轻再灌注损伤和积极保护心肺功能是成功进行小耳猪原位心肺联合移植手术的关键。

[关键词] 心肺联合移植; 猪; 体外循环

[中图分类号] R332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)05-0037-05

Extracorporeal Circulation Management on Combined Heart-lung Transplantation of Yunnan Miniature Pigs

WANG Fang¹⁾, WANG Zhao²⁾, LI Mei²⁾, WANG Xiang²⁾, XIA Yang²⁾, WU Jian³⁾, JIANG Li-hong⁴⁾

(1) Dept. of Anesthesia; 2) Dept. of Anesthesia in Thoracic Surgery; 3) Dept. of Thoracic Surgery; 4) Dept. of President, Kunming Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** To explore an effective management method for extracorporeal circulation on combined heart-lung transplantation of Yunnan miniature pigs. **Methods** 14 Yunnan miniature pigs were researched from 2009 January to 2010 March. In the extracorporeal circulation management, the cardiopulmonary perfusion and perfusion method were improved, shallow low and moderate hypothermic extracorporeal circulation was used, conventional ultrafiltration combined with modified ultrafiltration technology was applied, and multiple clinical indexes were monitored and observed. **Results** Extracorporeal circulation process was stable, and the donor heart and lung were kept good. 7 cases were operated successfully, and 6 cases were resuscitated successfully, which have short-term survival and achieved the research goal. **Conclusion** Rational choice of cardiopulmonary perfusion, improvement of the donor heart cavity decompression method, effective management of extracorporeal circulation, active alleviation of reperfusion injury and protection of the heart-lung function are critical factors for successfully orthotopic heart-lung transplantation on Yunnan miniature pig.

[Key words] Combined heart-lung transplantation; Pig; Extracorporeal circulation

心肺联合移植术 (combined heart-lung transplantation, CHLT) 是治疗终末期心肺功能衰竭的最后有效方法,已得到广泛认可。但器官移植供体的缺乏、移植后的免疫排斥反应、移植相关的基础研究滞后,是造成移植事倍功半、存活期短的主要原因。

因¹⁾。小型猪因其诸多优点成为心肺移植研究的首选动物。良好的供体保护和体外循环管理对手术成功有决定性意义,本研究旨在为滇南小耳猪同种原位心肺联合移植手术的体外循环管理提供实验理论和依据。

[基金项目] 云南省科技厅科技计划资助项目 (2007CA005)

[作者简介] 王芳 (1968~),女,浙江诸暨市人,麻醉学学士,副主任医师,主要从事心胸外科麻醉工作。

[通讯作者] 蒋立虹. E-mail:jianglihong2006@hotmail.com

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康封闭群滇南小耳猪 15~25 kg, 雌性 12 头, 雄性 2 头, 由昆明医科大学实验动物学部提供. 实验处理符合动物伦理学标准.

1.2 麻醉方法

供受体猪禁饮禁食 12 h 后清洗干净, 肌注阿托品 0.5 mg, 基础麻醉下插管静吸复合麻醉维持.

1.3 血液采集

1.3.1 自体血采集回输 转流开始之前用等量的人工胶体置换出自体血 100~200 mL, 加入 50 mL 枸橼酸钠血液保护液混匀后冷藏备用. 停机经鱼精蛋白中和后麻醉回输.

1.3.2 供体血采集 供体耳背静脉穿刺输注胶体液 500 mL, 分别从 7F 深静脉插管和 18 F 腔静脉管下腔插管放血, 收集血液 1 000 mL 备用, 与取心肺同时进行.

1.4 供体心肺灌注和保存

1.4.1 供体心肺灌注 供体猪肝素化 3 mg/kg, 肺动脉及主动脉根部插管. 主动脉阻断前, 经肺动脉注射 PGE₁ 500 μg (加拿大多伦多总医院方法). 1 号猪经主动脉根部灌注冷灌心肌液 (St. Thomas II 晶体液 10 mL/kg, 经肺动脉插管灌注肺保护液 20~30 mL/kg, 灌注压力维持在 40 cmH₂O 以下; 2 号猪经主动脉根部灌注冷灌心肌液 10 mL/kg, 肺动脉灌注 EC 液; 3 至 7 号猪均灌注 HTK 液.

1.4.2 供体心肺切除 阻断主动脉, 切断左下肺静脉, 切开右心耳, 同时充分引流左右心, 确保胸腔内始终处于低压状态. 心脏表面和两侧胸腔浇灌冷生理盐水, 保持肺通气. 达到器官灌注满意和降温要求后, 完全切断后腔静脉. 退出气管插管, 轻度膨肺, 高位钳夹并切断气管, 从头侧向尾侧或反向电灼分离食管和降主动脉后面的后纵隔组织, 结扎下肺韧带, 整块切除心肺, 减少触摸和挤压.

1.4.3 供体心肺保存 心肺取出后, 继续轻膨肺, 防止肺不张, 将其放入装有 4℃生理盐水的无菌容器内, 经主动脉根部和经冠状静脉窦逆灌冷心肌液保护供心, 肺表面浇灌 4℃生理盐水.

1.5 受体体外循环管理

体外循环应用常规超滤和改良超滤方法. 受体肝素化 3 mg/kg, 主动脉高位插管, 前后腔静脉分别插管, 心肺转流前给以乌司他丁 1 000 IU/kg,

建立体外循环, 灌注流量 80~120 mL/(kg·min), 平均动脉压维持 40~60 mmHg. 降温, 鼻温达 26℃~30℃时阻断. 吻合结束前逐渐复温至 30℃~32℃, 待主动脉吻合完毕, 开放前后腔静脉, 右心排气, 左心彻底排气, 给甲强的松龙 0.5~1 g, 开放主动脉, 心脏复跳, 恢复呼吸, 吸入 40%~50% 氧维持通气, 用异丙肾上腺素维持心率在 100 次/min 以上. 血流动力学和血气满意, 鼻温 36℃, 尿量大于 1 mL/kg, 则常规鱼精蛋白中和肝素, 停止转流体外循环.

1.6 监测指标

监测体外循环期间血球压积 (HCT)、血浆胶体渗透压 (COP)、乳酸 (LAC)、血糖 (Glu)、剩余碱 (BE)、尿量、动静脉血氧饱和度及血气分析等. 供体记录供心肺切取时间 (t1)、取心肺手术时间 (t2)、心脏热缺血时间 (t3)、心脏冷缺血时间 (t4)、供心修葺时间 (t5)、心脏灌注时间 (t6)、肺灌注时间. 受体记录手术时间 (T1)、受体心肺切取时间 (T2)、心肺吻合时间 (T3)、支气管吻合时间 (T4)、主动脉吻合时间 (T5)、后腔静脉吻合时间 (T6)、前腔静脉吻合时间 (T7)、存活时间 (T8) (复跳→死亡时间)、转流时间 (T9).

1.7 移植后供体心肺的病理学检查

移植后供体心、肺组织标本采用 10% 甲醛室温固定, 石蜡包埋, 切片, HE (苏木精-伊红) 染色镜检, 由昆明医科大学病理教研室完成.

2 结果

2.1 手术结果

1 号猪术毕心脏自动复跳, 为窦性心律, 存活 126 min; 因后腔静脉破裂, 反复修补未能控制出血, 失血性休克死亡; 2 号猪术毕经 5 ws 电击两次后仍未明确复跳, 心电图显示为室颤, 经反复处理, 最终未能复跳, 18 min 后放弃; 3 号猪术毕开放主动脉后自动复跳, 窦性心律, 存活 80 min, 后死于低心排出量综合征; 4 号猪术毕开放主动脉后自动复跳, 窦性心律, 存活 124 min, 也死于低心排出量综合征; 5 号猪术毕开放主动脉后自动复跳, 窦性心律, 约 5 min 后室颤, 经 10 ws 电击除颤后转为窦性心律, 存活 82 min, 死亡原因为急性肺水肿; 6 号猪术毕开放主动脉后自动复跳, 窦性心律, 存活 378 min, 死亡原因为右心衰, 肺部急性排斥反应; 7 号猪术毕开放主动脉后 10 ws 除颤一次复跳, 窦性心律, 后突发心跳骤停、肺

水肿死亡, 存活 190 min.

供受体滇南小耳猪心肺联合移植手术体外循环过程中各操作时间 (表 1、2). 滇南小耳猪心肺移植术体外循环中血气分析及电解质变化 (表 3).

2.2 移植术后受体心肺的病理改变

移植术后肺脏病理改变为急性排斥反应 I ~ III 级, 心脏出现急性排斥反应 I ~ III 级, 选择部分典型的病理改变见图 1 ~ 6.

3 讨论

小型猪因其心肺血管解剖、组织结构、生理代谢及病变特点与人类极为相似, 已公认为进行心肺移植的首选动物. 本研究选用云南成年小耳猪作为心肺联合移植的实验动物, 成功建立心肺移植模型. 麻醉和体外循环、心肺保护及围术期处理是手术成功的决定性环节.

本研究 7 例小耳猪供体心肺灌注取得良好效果, 心脏采用左右心同时快速减压引流确保心腔

内始终处于低压状态, 肺灌注应用顺式与逆式相结合. 体外过程平稳, 血流动力学和血气分析指标稳定, 7 例手术成功, 6 例成功复跳, 获得短期存活, 达到研究目的.

体外循环管理经验总结: (1) 国内外不同研究认为, 康斯特保护液 (HTK) 液优于其他保护液^[2-4]. “低钠微钙停搏”、强大的抗酸能力及 α -酮戊二酸的加入是 HTK 液最显著的特点, 这是 HTK 液能够减轻心肌缺血再灌注损伤的原因; (2) 供体心肺的保存: 保存液的温度、灌洗量和灌注压力均对再灌注的供心肺质量有影响. 4℃ 的心肺保存液可以减少代谢率至 37℃ 保存下的 5%, 这一温度可作为标准的灌注温度^[5]; 第 3 例开始我们采用主动脉根部灌注 HTK 液, 总量为 20 ~ 25 mL/kg、压力 < 100 mmHg; 在灌注心肌停搏液时经肺动脉快速灌注 4℃ HTK 液, 速度为 15 mL/(kg·min), 共灌注 1 500 ~ 2 000 mL. 第 1 例采用 St. Thomas solution II 灌注液灌注; 第 2 例肺灌注液为 Euro-Collins 液; 观察每一例灌注后的心肺组织块, HTK 液组较其它组心脏及肺脏颜色更白, 组织柔软; 从使

表 1 7 例滇南小耳猪心肺联合移植供体各操作时间 (min)

Tab. 1 The time of 7 cases of Yunnan miniature pigs donors in combined heart-lung transplantation operation (min)

时间	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
t1	58	53	70	88	23	78	53
t2	12	23	24	13	27	24	21
t3	6	1	1	3	4	2	3
t4	73	147	185	92	92	98	191
t5	7	3	10	5	17	17	3
t6				2	12	10	8
t7				15	10	5	10

表 2 7 例滇南小耳猪心肺联合移植受体各操作时间 (min)

Tab. 2 The time of 7 cases of Yunnan miniature pigs recipients in combined heart-lung transplantation operation (min)

时间	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
T1	265	190	275	187	260	325	295
T2			9	24	25	18	13
T3			162	41	59	48	52
T4			10 (6)	18	6	7	15
T5			8	8	6	12	12
T6			5	6	11	15	10
T7			8	7	13	8	10
T8	126	18	80	124	82	378	190
T9	159	150	140	175	183	155	141

表 3 滇南小耳猪心肺移植术体外循环中血气分析及电解质指标

Tab. 3 Blood gas and electrolyte index of combined heart-lung transplantation operation and extracorporeal circulation in Yunnan miniature pigs

受体	pH	PCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	Hct (%)	Hb (g/L)	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	Glu (mmol/L)	Lac (mmol/L)	BE
R1	7.419	39.3	344.5	57.7	13	4.2	141.1	4.68	0.86	19.37	10	1
	7.326	50.6	348	64.8	16	5.3	143.4	4.48	0.89	18.58	9.7	0.5
	7.363	47.7	256.3	58.8	14	4.5	138.6	3.81	0.81	17.81	9.6	1.8
	7.35	47.3	259.5				138.1	3.76	1.14	17.15	9.7	0.5
	7.32	49	221.8	96.5	22	7.4	140.7	3.69	0.92	16.51	9.8	-0.8
R2	7.512	27	435.8	99.9	28	9.3	131.5	4.02	1.13	5.64	2.8	-1.4
	7.074	82.1	360.6	99.4	18	6	138.6	3.5	1.34	9.62	4.8	-6
	6.962	91.4	132	99.2	34	11.3	140.1	4.43	1.35	8.84	4.6	-11.3
	7.442	55.1	360.8	67.5	14	4.6	141.7	4.3	1.17	7.52	6.6	13.6
R3	7.313	58.4	256.1	99.7	35	11.6	139.5	4.33	1.42	9.99		3.5
	7.306	54.5	312.6				137	4.83	1.34	8.96	2.1	0.9
	7.217	64	304.3	99.4	17	5.8	138.6	4.61	1.4	13.26		-1.7
R4	7.311	41.9	475.2	99.9	35	11.8	137.9	3	1.28	9.44	10.5	-5.1
	7.423	36.3	299.3	99.5	20	6.6	141.8	3.7	1.43	9.16	10.2	0.7
R5	7.13	72	291	99	30		133	3.4	1.52	12.6	4.4	-4.8
	7.3		261	94	25		136	4.8	1.4	11.9	3.7	
	7.41		299	93	23		138	3.5	1.32	11.8	4.1	
	7.43		209	94	27		138	3.7	1.3	9.7	3.6	
	7.6	28.3	384	99.8	24		131	4.5	1.3	5.54	5.4	7.1
R6	7.41	45.00	581.40	99.70	23.00	7.50	134.00	2.72	1.10	7.35	4.70	4.00
	7.53	46.10	571.10	99.70	24.00	7.30	138.90	5.89	1.22	9.43	5.30	5.80
	7.45	32.10	487.30	99.70	22.00	8.10	137.60	2.63	1.06	12.00	3.60	6.80
	7.419	39.3	344.5	57.7	13	4.2	141.1	4.68	0.86	19.37	10	1
	7.50	31.90	440.00	99.70	23.00	7.70	136.80	3.53	1.31	20.40	6.80	2.60
R7	7.39	44.70	375.50	99.60	25.00	8.30	134.40	3.26	1.16	6.08	3.00	2.40
	7.27	71.10	484.20	99.70	28.00	9.30	140.20	3.00	1.29	7.11	3.60	5.90
	7.48	43.00	319.40	99.60	27.00	8.80	142.20	3.14	1.20	5.87	3.40	8.60

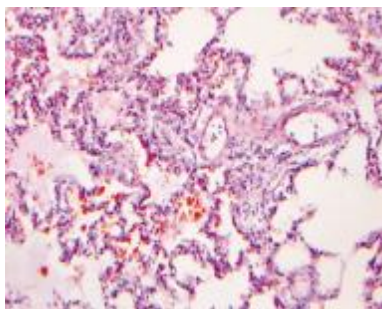


图 1 PHLT3 中肺 血管周围淋巴细胞浸润肺水肿 (×200)
 Fig. 1 PHLT3 middle lung of pulmonary perivascular lymphocytic infiltration and pulmonary edema (×200)

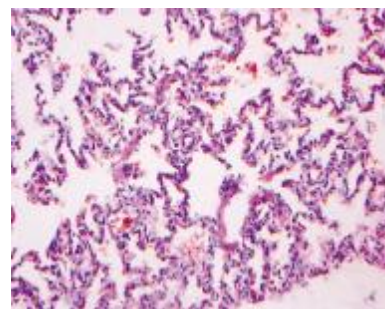


图 2 PHLT3 中肺 肺内透明膜形成 (×200)
 Fig. 2 PHLT3 middle lung of pulmonary hyaline membrane formation (×200)