

## 滇南小耳猪原位心肺联合移植的麻醉管理

王芳<sup>1)</sup>, 钱金娣<sup>2)</sup>, 王悦<sup>2)</sup>, 唐云<sup>2)</sup>, 王小燕<sup>2)</sup>, 吴剑<sup>3)</sup>, 蒋立虹<sup>4)</sup>

(1) 昆明医学院附属延安医院麻醉科; 2) 胸外麻醉科, 云南昆明 650051; 3) 胸外科, 云南昆明 650051; 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麻醉管理的有效方法. **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. 基础麻醉下插管静吸复合麻醉维持, 常规体外循环下实施心肺联合移植手术, 行多指标监测和临床观察. **结果** 麻醉过程平稳, 供心保护好, 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** 合理选择麻醉方法和药物, 及时发现并处理围术期常见并发症, 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麻醉的关键.

**[关键词]** 心肺联合移植; 猪; 麻醉管理

**[中图分类号]** R332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 04-0030-05

## Anesthesia Management on Yunnan Miniature Pigs with Orthotopic Heart-lung Transplantation

WANG Fang<sup>1)</sup>, QIAN Jin-di<sup>2)</sup>, WANG Yue<sup>2)</sup>, TANG Yun<sup>2)</sup>, WANG Xiao-yan<sup>2)</sup>, WU Jian<sup>3)</sup>,  
JANG Li-hong<sup>4)</sup>

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

**[Abstract]** **Objective** To explore an effective method for anesthesia management on Yunnan miniature pigs with orthotopic heart lung transplantation. **Methods** 14 Yunnan miniature pigs were researched from 2009 January to 2010 March. In the anesthesia management, the combined heart and lung transplantation operation was taken under the conventional extracorporeal circulation, multiple clinical indexes were monitored and observed. **Results** Anesthesia process was stable, the donor heart was kept good. 7 cases were operated successfully, in which 6 cases were resuscitated successfully, had short-term survival and achieved the research goal. **Conclusion** Rational choice of anesthetic methods and drugs, timely detection and treatment of perioperative complications, actively alleviating reperfusion injury and protecting the heart-lung function are key factors for successful anesthesia management on Yunnan miniature pigs with orthotopic heart lung transplantation.

**[Key words]** Combined heart-lung transplantation; Procine; Anesthesia management

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。但是供体来源缺乏限制了心肺联合移植在临床的运用。小型猪因诸多优点成为心肺移植研究的首选动物<sup>[1]</sup>。围术期良好的麻醉管理对手术成功有决定性意义, 探讨

安全有效的麻醉管理方法显得至关重要。本研究旨在为滇南小耳猪同种原位心肺联合移植手术的麻醉管理提供实验理论和依据。

### 1 材料与方法

**[基金项目]** 云南省科技厅科技计划项目 (2007CA005)

**[作者简介]** 王芳 (1968~), 女, 浙江诸暨市人, 医学学士, 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

### 1.1 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, 由昆明医学院动物所提供. 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, 氯胺酮 10 mg/kg (或 2.5% 的硫喷妥钠 5 ~ 8 mg/kg) 后将猪仰卧固定于手术台上, 监测生命征, 开放耳缘静脉. 随吸气期置入加长 5.0 ~ 6.5# 气管导管, 确认无误后连接呼吸机, 呼吸频率 15 ~ 25 次/min, 潮气量 10 mL/kg, 呼吸比 1:2, 吸入氧浓度 50% ~ 80%, 氧流量 1 ~ 1.5 L/min<sup>[2]</sup>. 术中予舒芬太尼、维库溴铵、咪达唑仑及小于 1% 的异氟醚吸入维持 (从切皮开始至受体转流开始). 停机后根据血流动力学变化调整麻醉剂量.

### 1.3 麻醉监测

供体猪颈内静脉穿刺置管连接 75 Fr (受体猪用 5 Fr 导管) 双腔静脉导管测定中心静脉压及泵药输液. 颈总动脉、股动脉、足背动脉、肱动脉或耳缘动脉穿刺测压. 导尿采取尿管置入术或膀胱造瘘术. 分别于切皮前即刻 (T<sub>1</sub>)、体外循环转机前即刻 (T<sub>2</sub>)、心脏停跳后 10 min (T<sub>3</sub>)、体外循环停机前 10 min (T<sub>4</sub>)、关胸前即刻 (T<sub>5</sub>)、关胸后 120 min (T<sub>6</sub>) 监测呼吸频率 (RR)、心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、中心静脉压 (CVP)、鼻温 (NT)、尿量、动脉血气分析. 记录麻醉诱导时间、主动脉阻断时间、体外循环转机时间、手术时间及各项血气分析指标.

### 1.4 供体心肺获取和保存

心肺块取出后, 继续轻膨肺, 防止肺不张, 将其放入装有 4 °C 冷生理盐水的无菌容器内, 经主动脉根部顺行灌注和经冠状静脉窦逆灌冷心肌液保护供心, 肺表面浇灌冷生理盐水.

### 1.5 心肺联合移植中管理

**1.5.1 药物使用** 抗生素: 切皮前 0.5 ~ 1 h 给予 3 代头孢 0.5 ~ 1 g. 免疫抑制剂: 手术开始静脉注射环孢素 A 2 ~ 4 mg/kg, 术中于主动脉开放前给甲强龙 500 ~ 1 000 mg, 术后采用三联疗法 (环孢霉素 A, 霉酚酸酯, 强地松). 血管活性药物及 PGE1: 心肺转流前静脉注射乌司他丁 1 000 1 万 U/kg; 体外循环复温时泵入多巴胺和多巴酚丁胺 5 ~ 8  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、前列腺素 E1 5 ~ 20  $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ; 心脏复跳后如心肌收缩无力泵入肾上腺素 0.03 ~ 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 如心率 < 100 次/min 泵入异丙肾上腺

素 0.03 ~ 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ; 复跳后如中心静脉压高, 右心收缩无力, 泵入硝酸甘油 0.03 ~ 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  和米力农 0.05 ~ 0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ .

**1.5.2 呼吸道管理** 供体猪转流前、转流中 (气管吻合后)、转流后分别 3 次吸痰. 复跳后常规 PEEP3 ~ 6  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

**1.5.3 液体管理** 转流前按照 8 ~ 10 mL/(kg.h) 维持小耳猪体液平衡<sup>[2]</sup>.

**1.5.4 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, 光镜下观察结果.

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计学分析, 数据以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  具有统计学意义.

## 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 2 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 1 次复跳, 窦性心律, 后突发心跳骤停、肺水肿死亡, 存活 190 min (见表 1).

滇南小耳猪心肺移植术中各操作时间 (见表 2). 麻醉过程平稳, 血流动力学稳定, 中枢温度较恒定 (见表 3). 滇南小耳猪心肺移植术体外循环中血气分析及电解质变化 (见表 4).

### 2.2 移植术后心肺的病理改变

移植术后的肺脏病理改变为急性排斥反应 I ~ II 级, 心脏出现急性排斥反应 I ~ III 级, 下面选择典型的病理描述, 见图 1 ~ 4.

表1 滇南小耳猪心肺联合移植手术复跳方式及存活时间 (min)

Tab. 1 Resuscitate way and survival time of combined Yunnan miniature pigs with heart-lung transplantation (min)

受体	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
复跳方式	自动	5Ws 除颤 2 次	自动	自动	自动 /10Ws 除颤 1 次	自动	10Ws 除颤 1 次
存活时间 (min)	126	18	80	124	82	378	190

表2 滇南小耳猪心肺联合移植手术及体外循环相关指标 (min)

Tab. 2 Index of combined heart-lung transplantation operation and extracorporeal circulation in Yunnan miniature pigs

受体	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
麻醉诱导时间	10	8	12	9	7	6	6
阻断时间	95	91	114	75	94	101	88
转流时间	159	150	140	175	183	155	141
手术时间	265	190	275	187	260	325	295

表3 滇南小耳猪心肺联合移植手术各观察点血流动力学及鼻温比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of hemodynamics and nasal temperature at each observation point of combined heart-lung transplantation operation in Yunnan miniature pigs

参数	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
HR (bpm)	103 ± 6	98 ± 7	-	115 ± 6	118 ± 5
MAR (mmHg)	98 ± 9	90 ± 6	50 ± 2	73 ± 10	60 ± 2
CVP (mmHg)	5.2 ± 1.2*	5.8 ± 1.3*	0.5 ± 1.5*	5.0 ± 3.5*	9.5 ± 2.5*
NT (°C)	37.2 ± 0.5	36.5 ± 0.8	30 ± 1.2	37 ± 1.5	38.6 ± 1.2

与 T<sub>3</sub> 比较, \*P < 0.05.

表4 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. 4 Blood gas and electrolyte indexes of combined heart-lung transplantation operation and extracorporeal circulation in Yunnan miniature pigs

受体	转流时间 (min)	pH	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	SaO <sub>2</sub> (%)	Hct (%)	Hb (g/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	Glu (mmol/L)	Lac (mmol/L)	BE (mmol/L)
R1	15	7.326	50.6	348.0	64.8	16	5.3	143.40	4.48	0.89	18.58	9.7	0.5
	30	7.320	49.0	221.8	96.5	22	7.4	140.70	3.69	0.92	16.51	9.8	-0.8
R2	15	7.512	27.0	435.8	99.9	28	9.3	131.50	4.02	1.13	5.64	2.8	-1.4
	145	7.442	55.1	360.8	67.5	14	4.6	141.70	4.30	1.17	7.52	6.6	13.6
R3	15	7.306	54.5	312.6				137.00	4.83	1.34	8.96	2.1	0.9
	60	7.217	64.0	304.3	99.4	17	5.8	138.60	4.61	1.40	13.26		-1.7
R4	15	7.311	41.9	475.2	99.9	35	11.8	137.90	3.00	1.28	9.44	10.5	-5.1
	160	7.423	36.3	299.3	99.5	20	6.6	141.80	3.70	1.43	9.16	10.2	0.7
R5	15	7.130	72.0	291.0	99.0	30		133.00	3.40	1.52	12.6	4.4	-4.8
	150	7.600	28.3	384.0	99.8	24		131.00	4.50	1.30	5.54	5.4	7.1
R6	15	7.410	45.0	581.4	99.7	23	7.5	134.00	2.72	1.10	7.35	4.7	4.0
	140	7.500	31.9	440.0	99.7	23	7.7	136.80	3.53	1.31	20.40	6.8	2.6
R7	15	7.390	44.7	375.5	99.6	25.00	8.30	134.40	3.26	1.16	6.08	3.0	2.4
	128	7.480	43.0	319.4	99.6	27.00	8.80	142.20	3.14	1.20	5.87	3.4	8.6

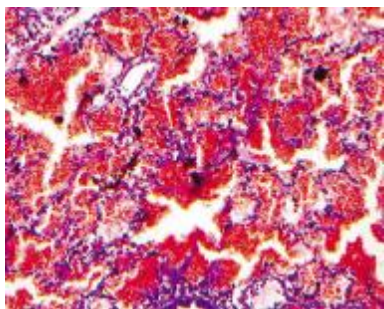


图1 PHTL4 左肺下叶 肺组织出血坏死 (×200)  
Fig. 1 PHTL4 lower lobe of the left lung tissue necrosis and hemorrhage (×200)

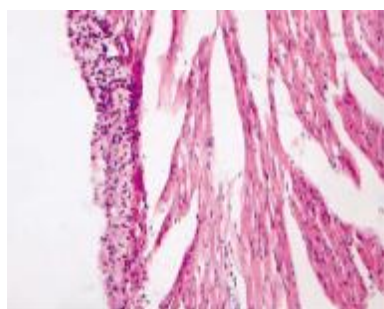


图2 PHTL4 左心室壁 内膜下中性、淋巴细胞浸润 (×200)  
Fig. 2 PHTL4 left ventricular wall subendocardial neutrophil, lymphocyte infiltration (×200)

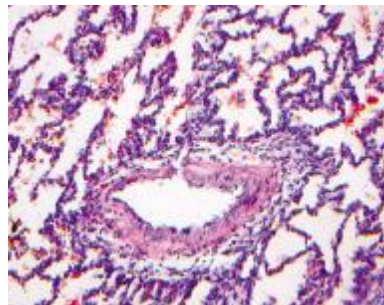


图3 PHTL5 左下肺 血管周围淋巴细胞浸润, 肺出血 (×200)  
Fig. 3 PHTL5 inferior lobe of the r left lung pulmonary perivascular lymphocytic infiltration, pulmonary hemorrhage (×200)

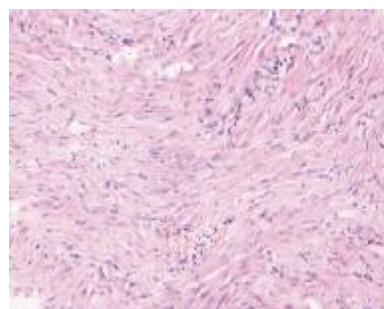


图4 PHTL5 左房室壁 多灶性淋巴细胞浸润, 并出血 (×200)  
Fig. 4 PHTL5 left atrioventricular wall multiple focal lymphocytic infiltration, and hemorrhage (×200)

### 3 讨论

心肺联合移植手术作为抢救终末期心肺功能衰竭患者的重要治疗手段, 已广泛被世人接受并迅速开展. 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, 因其品系纯正且云南特有, 已广泛用于临床前研究, 是一种理想的移植供受体.

围术期良好的麻醉管理对心肺联合移植手术成功具有决定性意义, 然而目前国内外对猪心肺移植手术的麻醉管理研究不多、经验不足, 寻求安全有效的麻醉管理方法至关重要. 本研究7例滇南小耳猪供体接受了同种心肺联合移植, 麻醉过程平稳, 血流动力学指标稳定, 血气分析数据无异常, 7例手术成功, 6例成功复跳, 获得短期存活, 达到研究目的.

麻醉管理经验总结: (1) 严格无菌操作管理; (2) 采用保留自主呼吸气管插管. 因为猪的口腔特别长, 喉腔较长且不平直, 导管插入易误入喉小囊或卡在甲状软骨与环状软骨之间空隙内<sup>[9]</sup>. 本研究中用插管管芯将气管导管竖成“∩”字形, 插管容易成功; (3) 猪颈内静脉缺乏体表标志, 颈总动脉不易触及, 动静脉位置较深且伴行. 本研究颈内静脉穿刺点在甲状软骨旁开2~5 cm处用小针头试探成功后进行穿刺, 均穿刺成功; (4) 雄性小耳猪尿道有3道锐角弯曲, 无法采用常规导尿, 用膀胱造瘘术. 雌性小耳猪导尿时需2人配合, 1人先用艾力斯钳牵开外阴边缘, 另1人手持光源照射前庭, 充分显露尿道外口, 用血管钳持尿管插入尿道5~8 cm见尿外流再插入1 cm; (5) 移植肺对氧毒性敏感度增加<sup>[4]</sup>, 心脏复跳后麻醉机采用40%~50%低吸入氧浓度, 6~8 mL/kg低潮气量, 高频通气. 复跳后常规 PEEP 3~6 cmH<sub>2</sub>O. 停机后严格控制液体入量, 使用血管活性药物维持循环稳定, 使小猪处于合理的脱水状态; (6) 前列腺素 E<sub>1</sub> 可针对性降低肺动脉高压<sup>[9]</sup>, 小耳猪复温时用前列腺素 E<sub>1</sub> 15~20 ng/(kg·min).

小耳猪死亡原因分析: (1) 出血: 1号猪因后腔静脉破裂, 反复修补未能控制出血, 失血性休克死亡; (2) 低血红蛋白: 本研究中小猪 Hb 为 (7.65 ± 2.33) g/L, 正常小猪 Hb 137 (132~142) g/L, 血液过度稀释是导致小猪缺氧和乳酸增高的主要原因, 应该采取更加积极的输血及超滤措施, 保证停机时 Hb ≥ 10 g/L, HCT ≥ 30%; (3) 移植

早期的心肺急性排斥反应: 1~7号猪都存在程度不一的Ⅰ~Ⅲ级早期排异反应. 心肺移植后心脏和肺脏的排斥反应可以同时发生, 也可以不同时出现, 常常以肺排斥反应为主<sup>[6,7]</sup>. 3~7号猪心脏排斥反应较肺脏更为严重, 可能是供心热缺血时间及灌注液影响; (4) 低心排、肺水肿和右心衰: 经气管吸入 NO 可选择性作用于肺内阻力血管, 松弛血管平滑肌, 降低肺动脉收缩压, 对右心功能不全十分有利<sup>[8]</sup>.

心肺移植手术麻醉中重点是供心供肺的保护, 在很大程度上供体器官的质量决定了移植的成功与否<sup>[9]</sup>. 本研究中供体心肺均由麻醉医师施行气管插管行有效人工通气并在维持较理想血流动力学状态条件下采集, 并在移植术中前2例心脏使用冷晶体停搏液灌注, 第2例肺灌注液为 EC 液, 后5例心肺均改用 HTK 液灌注, 保证了供体心肺的质量, 是手术成功的主要因素之一, 也是麻醉平稳的一个重要前提. 对于受体器官功能的维护也不可忽视, 它是保证机体内稳态处于正常生理状态的关键.

合理选择麻醉药物进行麻醉诱导和维持, 精确控制围术期血管活性药的运用, 尽量减少体外循环缺血再灌注损伤, 积极保护移植术后心肺功能, 对心肺联合移植的成功有重要意义. 整个围术期过程需要各部门人员密切协调的配合, 对各种意外进行严密监测并冷静及时的处理.

本研究通过摸索小耳猪心肺移植手术的麻醉管理, 积累了宝贵的经验, 为滇南小耳猪同种原位心肺联合移植手术的麻醉管理提供了实验理论和依据, 弥补了国内该领域的不足, 为今后科研项目的开展提供了坚实的基础.

## [参考文献]

- [1] THANKS H, KOBAYASHI E. Education and research using experimental pigs in a medical school [J]. *Artificial Organs*, 2006, 9: 136 - 143.
- [2] GERNOT M, KAISER M D, MATTHIAS M. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs [J]. *Surg Res*, 2006, 130(1): 73 - 79.
- [3] 何开华, 闽苏, 唐晓宁, 等. 猪原位肝移植术的麻醉探讨[J]. *重庆医科大学学报*, 2002, 27(2): 163 - 165.
- [4] CHRISTIE J D, CARBY M, BAG R, 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, 2: 1 454 - 1 459.
- [5] ALEKSIC I, BATYALEI M, BUSCH T, et al. Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients with mycophenolate mofetil and lowdose cyclosporine [J]. *Transplantation*, 2002, 2 769(8): 1 586.
- [6] 夏求明. 现代心脏移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 262 - 263.
- [7] YAMANI M H, COOK D J, RODRIGUEZ E R, et al. Increased expression of angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) in heart transplant recipients with recurrent rejection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25 ( 11 ): 1 283 - 1 289.
- [8] SCHNEIDER C, JAQUET K, MALISIUS R, et al. Attenuation of cardiac remodelling by endocardial injection of erythropoietin. ultrasonic strain-rate imaging in a model of hibernating myocardium [J]. *Eur Heart*, 2007, 28 (4): 499 - 509.
- [9] 王春生, 洪涛, 赵强, 等. 11例原位心脏移植成功的初步经验[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(1): 43 - 45.

(2012-01-04 收稿)