

右肺移植同期左肺减容患者术后长期生存分析 1例

邵丰 许栋生 邹卫 杨如松 王科平 曹琿

2004年 7月我院为一名慢性阻塞性肺病 (COPD)合并左上肺陈旧性肺结核的乙肝病毒携带患者成功实施右肺移植同期左肺减容术,现报道如下:

临床资料

一、围手术期状况

患者男性,45岁,身高 1.65 m,体重 47 kg。术前诊断为慢性阻塞性肺病 (COPD)合并左上肺陈旧性结核,术前肺功能 1秒时间肺活量 (FEV_1)实/预 (0.47/3.30)=14.2%,最大通气量 (MVV)实/预 (13.98/122.23)=11.5%;EB病毒、巨细胞病毒 (CMV)血清学检查阴性,乙肝病毒免疫学检测 HbsAg(+),HbeAb(+),HbcAb(+),供者乙肝病毒免疫学检测全部阴性,供受者 HLA组织配型不相合。于 2004年 7月 26日在全麻下行右肺移植同期左肺减容术。患者术后常规予免疫抑制剂抗排斥,同时行抗感染、保肝等支持治疗,术后痰细菌学培养见白色念珠菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌,选用敏感抗生素积极治疗。术后 1周行纤维支气管镜检查示吻合口愈合良好,其间因结核抗体 (TB-Ab)阳性而予以抗结核治疗,术后 2个月出院。

二、术后 4年来状况

移植后胸闷气急、喘息等症状明显改观,与术前肺功能

(FEV_1 :实测值/预计值=0.47/3.3 MVV:实测值/预计值=13.98/122.23)相比,移植后肺功能 (FEV_1 :实测值/预计值=1.97/3.34 MVV:实测值/预计值=79.24/123.36)有了明显的改善 ($P<0.05$),且移植后 4年来检查肺功能情况良好,呈现较为平稳状态,没有明显的下降趋势。患者生活自理,活动自如,并参加了全国器官移植病人运动会短跑项目,取得好成绩。术后 4年来患者肝功能由于免疫抑制剂、抗结核、抗真菌药物以及病毒性肝炎等影响,有明显波动。患者术后以环孢素 A(CsA)代替 FK506作为免疫抑制剂,同时观察患者应用 CsA以来的肝功能情况,与之前使用 FK506的肝功能相比损害明显,胆红素以及转氨酶均有不同程度的升高,但以胆红素升高为主 (85.8~119.6 $\mu\text{mol/L}$)。术后 14个月移植肺合并自发性气胸,肺压缩 10%,纤维支气管镜检查支气管吻合口愈合良好,未见支气管吻合口开裂或狭窄,经对症支持治疗 1周后逐渐吸收^[2]。患者于 2005年出现丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)明显升高 (ALT 132 U/L, AST 82 U/L),检查血液乙肝病毒 DNA(HBV-DNA)为 1.47×10^7 copy/ml,考虑为病毒性肝炎,使用拉米夫定后,转氨酶逐渐下降,肝功能改善。术后随访胸部 CT主要表现为移植肺情况尚可,可见点状及结节状影,少许炎症,未见明显气肿样改变以及血管吻合处狭窄表现;而左肺野较右肺野增大,透亮度增强,见肺大疱影,且肺气肿有逐步加重趋势,但未见明显纵隔偏移征象 (图 1)。

作者单位:210029 南京市胸科医院

尘肺患者有明确的基础疾病,肺组织纤维化使支气管扭曲、狭窄变形,支气管引流不畅。粉尘长期刺激和损害呼吸道黏膜,防御功能下降,长期反复感染,肺功能毁损,呼吸系统防御功能减低,而招致真菌感染。(3)广谱抗生素长期大量应用是造成真菌感染的重要因素^[4]。由于煤工尘肺患者易合并感染,常反复使用抗生素,调查结果表明 123例煤工尘肺合并真菌感染患者均使用大量抗生素,最多 8种,最少 3种,且多为第 3代头孢菌素类,氟喹诺酮类。且均联合用药。这些不合理用药造成细菌耐药性高,从而继发真菌感染。(4)合并使用糖皮质激素成为院内感染又一发病因素,尘肺均为老年人,其生理防御功能和免疫功能自然衰退,糖皮质激素可造成机体免疫力下降,促使感染扩散。

三、诊断与治疗:本病无特殊临床症状及体征,也无感染 X线表现,极易被忽视,延误了治疗时机,使病情加重,且死亡率较高。本组由真菌感染致死者 17例,病死率 13.82%。

四、预防:为降低煤工尘肺真菌感染率,可以从以下方面着手。(1)合理使用抗生素:由于煤工患者常需反复使用抗

无指征多药合用、根据经验用药。这样极易导致细菌耐药,造成二重感染。因此,临床医生应严格按照国家卫生部指导原则应用抗生素,必须根据药敏结果用药。(2)激素反复使用导致免疫功能抑制,抵抗力下降,继发真菌感染,故不要盲目使用激素。(3)有效控制真菌感染,预后取决能否早期发现、早期治疗。针对真菌感染高危人群,应及时痰检及培养。(4)增强机体免疫力,加强营养,缩短住院时间,抓好基础护理和宣教工作。

参考文献

- [1] 鲍世英.老年煤工尘肺肺部感染的特点及治疗策略.临床肺科杂志,2005,10(3):385.
- [2] 卢建平,张翊.医院真菌感染临床分析.中华医院感染学杂志,2004,14(3):344-346.
- [3] 李君成,陆艳娇.我院真菌感染现状.临床肺科杂志,2004,9(4):393.
- [4] 侯艳.肺部曲霉菌 32例临床分析.临床肺科杂志,2004,9(2):167.

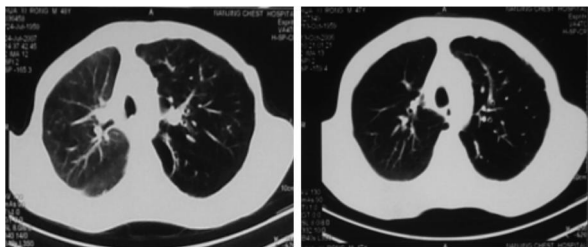


图1 左为移植后2年胸部CT, 右为移植后近4年胸部CT, 与左图比较, 左肺野增大, 气肿加重

讨 论

由于供体肺的缺乏和为了提高供体肺的利用率, 目前大部分肺移植仍采用单肺移植术式。然而, 实验证明对侧肺的过度膨胀使得很多单肺移植肺的患者术后远期效果达不到预期水平^[1]。故常采用单肺移植合并对侧肺减容手术方式治疗终末期(COPD)患者, 可能避免对侧的气肿进展, 减少无效通气, 一定程度上解决单侧移植后双侧肺血流灌注不对称, 使双侧灌注压趋于平衡, 同时缩小胸廓容积, 使膈肌长度缩短, 恢复胸部弹性, 减少胸廓呼吸运动的不协调, 使两侧的呼吸运动趋向统一性。本例术中见左侧肺明显气肿伴大疱形成, 以上叶为主, 予以切除上叶肺的大疱及气肿部位, 实施同期减容。术后双侧呼吸运动协调, 胸片示纵隔无明显偏移, 双膈上抬至正常水平, 肺功能改善明显, FEV₁提高至56.1%, 生活质量明显改善, 生活基本自理。

研究表明尽管药物肝毒性及其他病毒感染等许多原因均可造成肝脏损害, 但肝炎病毒(HBV、HCV)被认为是引起移植后肝病的主要原因。在移植前肝功能正常的乙肝病毒携带者, 移植术后当患者出现肝功能异常时, 最常见的为药物性肝损害与病毒性肝损害^[3]。药物性肝损害常见于免疫抑制等药物用量较大、血药浓度较高时, 并有胆红素以及转氨酶等项指标升高, 减小药物剂量或改用肝毒性较小的药物后, 异常的肝功能逐渐恢复至基本正常。病毒性肝损害患者术前往往有血清HBV及HCV标志物阳性, 术后出现肝功能异常时, 肝炎病毒基因学检查见HBV DNA阳性和/或HCV RNA阳性, 调整免疫抑制药物用量, ALT等仍持续升高, 按急性肝炎治疗后肝功能方可出现好转。肝炎病毒DNA或RNA的检查非常重要, 对肝功能异常的病因诊断及指导治疗均有重要意义。拉米夫定对免疫抑制患者乙型肝炎发作具有一定的预防和治疗作用, 并可延长生存期, 较早应用特别是预防性应用其疗效可能更好^[4]。本例肺移植患者移植前乙型肝炎免疫学检测Hb-sAg(+), HbeAb(+), HbcAb(+), 肝功能正常, 而器官供者乙型肝炎免疫学检测阴性, 移植后出现的一过性转氨酶急剧升高, 且HBV-DNA为 1.47×10^7 cpy/ml, 由于供肺导致患者罹患乙肝的可能性可以排除, 在使用拉米夫定后, 复查转氨酶下降, 肝功能得到明显改善。

CsA或FK506是目前临床常用的三联免疫抑制疗法中的两种基础免疫抑制药, 两种药物作用机制相似, 但CsA的肝

可引起肝功能异常。FK506的优势不仅在于免疫抑制作用明确, 而且肝毒性极其轻微。近来研究表明, 既往有肝炎病史的患者和肝炎病毒携带者肾移植术后免疫抑制剂应首选FK506^[5]。本例由于经济条件等限制, 在改用CsA抗排斥后, 其肝功能较之前应用FK506损害明显, 主要表现为胆红素的升高, 但转氨酶升高不显著, 这与CsA在肝脏代谢途径相关。所以, 对于既往有肝炎病史的患者或肝炎病毒携带者, 若条件许可, 肺移植术后免疫抑制剂应当首选免疫抑制作用较强、肝脏毒性相对较低的FK506。

肺移植患者由于长期应用免疫抑制剂, 免疫功能较差, 容易引起肺部感染, 尤其是既往有结核菌感染病史的患者, 可能导致肺结核复发并致移植肺罹患。因此, 如何防治因免疫抑制带来的各种感染, 尤其是结核感染, 以及抗结核药物的肝毒性等均成为肺移植后长期生存的难题。本例肺移植患者既往有左上肺结核病史, 患者移植后曾两次行抗结核治疗, 第一次因结核菌痰检阳性而行抗结核治疗及保肝支持治疗, 后复查痰检阴性后停药, 没有造成明显肝损。患者第二次因低热, 血结核抗体(TB-Ab)阳性, 但痰检三次均为阴性, 怀疑其左上肺结核复发而再次予以抗结核治疗, 但这次治疗效果并不理想, 最终由于肝损较重而停药。因此, 对于既往有肝炎病史的患者或肝炎病毒携带者肺移植患者, 术前以及术后的抗结核治疗应持慎重态度, 患者若有明显结核感染证据如结核菌痰检阳性可以使用, 而且抗结核时间要尽量缩短, 复查痰菌阴性后即可考虑停药, 同时加强保肝治疗, 减轻因结核化疗引起的药物性肝损。

通过对该肺移植患者近4年来的随访, 我们认为, 单肺移植是治疗终末期肺部疾病的有效方法, 术后患者肺功能以及生活质量有了明显改善, 但术后并发症发生率较高, 进行积极的预防和治疗有助于其长期生存。术后一定要建立严格的随访制度, 对患者加强指导, 积极防治因免疫抑制导致的诸如结核菌、真菌等感染, 密切注意肝功能的变化, 注意区别肝损原因, 并定期检查病毒基因学改变, 及时作出正确诊断及给予相应处理。

参考文献

- [1] Danjale Murciano, Anna Ferretti, Jorge Boczkowski, et al. Flow Limitation and Dynamic Hyperinflation During Exercise in COPD Patients After Single Lung Transplantation. *Chest* 2000; (118): 1248-1254.
- [2] 苏宜江, 许栋生, 马国栋, 等. 肺移植术后移植肺自发性气胸1例. *临床肺科杂志*, 2007; 7(12): 768.
- [3] 祝清国, 赵亚昆, 孙宁, 等. 肝炎病毒携带者肾移植后的处理. *中华器官移植杂志*, 2006; (27): 3: 16-17.
- [4] 邵丰, 许栋生, 苏宜江, 等. 乙肝病毒携带者肺移植术后肝功能变化分析1例. *临床肺科杂志*, 2008; (13): 11-12.
- [5] 邱实, 刘龙, 向军, 等. 肝炎病毒携带者肾移植术后他克莫司的应用体会. *中华器官移植杂志*, 2002; (23): 362-363.