

# 心肺联合移植术的现状

海军总医院胸心外科 姚松朝综述

北京市心肺血管中心 陈宝田审校

自1967年Barnard<sup>(1)</sup>首创人类心脏移植术以来,至1984年12月底止,据统计,44个心脏外科医疗单位共做了1326例此类手术。其中包括心、肺同时移植术46例(男27例、女19例)。较大的医疗中心报导,术后一年生存率为70~80%,5年生存率为50%左右。1978年以后,6年生存率已从27%提高至47%。由于环孢霉素的临床应用和心内膜活检技术的开展,进一步提高了远期疗效。1981年3月斯坦福大学医院将一名因车祸脑外伤致死的15岁男青年的心肺,移植给一名患有原发性肺动脉高压、心功能四级的45岁女性时,首次获得了此项手术的成功。此后,Mc Gregor<sup>(2)</sup>、Welles<sup>(3)</sup>、Starnes<sup>(4)</sup>等也先后成功地完成了此类手术。本文简要概述了心肺联合移植的近况。

**一、受体选择:**心肺移植术正处于开展阶段,目前对受体的选择较为严格<sup>(4)</sup>,多为内科治疗无效的晚期心肺疾患,且于近六个月内无全身性疾病、无病毒感染和酒精中毒的患者。目前,心肺移植术首选疾病为原发性肺动脉高压和先天性心脏病伴有艾森曼格氏综合征,其次为其他原发性肺部疾患,包括由药物和放射引起的肺纤维化,肺淋巴管性肌瘤病和原发性肺含铁血黄素沉着症等。Mc Gregor<sup>(2)</sup>等对12个病人进行了13次心肺移植术,年龄自22~42岁,所有病人都是艾森曼格综合征的最后阶段包括室间隔缺损(VSD)6例,Holt-Oram综合征、动脉导管未闭(PDA)、大动脉错位、VSD+PDA、VSD+大动脉错位、+房间隔缺损以及主动脉-肺动脉窦各1例。Wellens<sup>(3)</sup>和Estenne<sup>(5)</sup>对患有肺淋巴管性肌瘤病的病人进行了心肺移植术,也获得了成功。Starnes<sup>(4)</sup>等报告的28例心肺移植术,18例患原发性肺动脉高压,10例患Eisenmenger综合征。最初所选的病人通常是年轻成人,逐渐儿童和青春发育期的病人也已被考虑。

免疫缺陷、全身系统感染、栓塞以及全身患有慢性疾病的患者,视为心肺移植术的禁忌者。

**二、供体选择:**多数供体取自不可逆的脑损伤者,如脑外伤、脑出血、脑肿瘤或脑病等。Mc Gregor所用13例供体的死亡原因为:交通事故9例,脑出血1例,头部枪弹伤1例。Wellens等为一患肺淋巴管性肌瘤病病人进行心肺移植时,其供体是一位23岁严重脑外伤、脑死亡的女性患者。

在开始供体手术时,静脉注入甲基强的松龙30mg/kg。经胸骨正中切口,游离升主动脉、无名动脉和上、下腔静脉。结扎切断奇静脉。静脉注射肝素300u/kg后结扎并切断上、下腔静脉,排空心脏。注入冷停搏液使心脏停搏。自肺动脉总干插管,用4°C的改良Collins液灌注双肺(总量达20ml/kg),并用冷林格氏液作心肺局部降温。在无名动脉平面切断主动脉,在隆突上至少5个气管环处切断气管。取下之心肺置4°C林格氏液中备用。关于保存时间的问题:Jamieson<sup>(6)</sup>Hardesty都认为取下心肺的保存不宜超过2小时。Jones等在阻断供体主动脉前,经肺动脉注入前列环素,用冷搏液使心脏停搏后,予甘露醇、白蛋白、供体血液及电

解质组成的高渗液作供体肺动脉灌注，直至手术后四周均未发生移植后肺水肿。认为这是一种从远处获取和保存心肺的简单而经济的方法。近年，Hardesty等应用体外循环、深低温、横断胸骨、双侧开胸摘取心肺，认为此法更有利于解剖和止血，便于心肺保存。

心肺移植的手术技术已由Jamieson<sup>(9)</sup>详细描述。手术经胸骨正中切口，切开心包，但必须保留两侧膈神经和部分心包。全身肝素化。经右心房近腔静脉入口处插上、下腔静脉管，升主动脉插主动脉供血管，开始体外循环。除上、下腔静脉开口处保留部分右房壁外，整块切除病变心、肺，在气管分叉部上方切断气管。植入供体心肺时，先吻合气管，将供体左右肺放入受体左右胸腔内，用polypropylene缝合上下腔静脉。以连续缝合吻合升主动脉和主肺动脉。吻合完毕后开放上下腔静脉束带，充分排气后开放升主动脉，心脏复跳后停止人工心肺机结束手术。Mc-Gregor报道，心肺移植的平均转流时间为194'（146~270'），心肺受体的平均局部缺血时间为65'（56~80'）。

**三、排异反应的诊断和监测：**Reitz<sup>(7)</sup>报告最初6例心肺移植用环孢苷A治疗的病员，均于术后90天内发生排异（4例在术后30天内发生）。起初认为肺排异与心脏排异同时发生<sup>(7)</sup>，事实肺的致死排异很少并发心脏排异<sup>(8)</sup>。排异的临床表现有低烧，白细胞计数升高，胸部x线影象坏变及动脉血气恶化等。

心肺移植术后的排异反应诊断较为困难，当心电图各导联的QRS波电压下降20%以上时，说明有排异反应。但是，许多因素可引起QRS波的变化，因此影响了诊断排异反应的及时性及准确性。Cooper<sup>(9)</sup>等用5种组织学变化来判断排异反应的严重程度，有一定参考价值。这5种标准是：（1）血管周围间质水肿；（2）心肌单核细胞浸润；（3）甲绿派宁染色发现活跃淋巴细胞浸润；（4）肌原纤维变性；（5）血管的改变。根据每一项组织变化程度进行评分：0=正常；1=轻度；2=中度；3=严重改变。总分为0，提示无排异反应；0.5~2.0分为轻度急性排异；2.5~4.0分为中度急性排异；>4.0分为重度急性排异。实验室和临床经验提示，心肺联合移植的心、肺排异严重程度大致平行。有文献报告，肺的急性排异早于心脏排异。常规心内膜心肌活检作出诊断以前，肺排异并不严重影响肺功能。因此，当胸片出现阴影时，即使无心脏排异表现，也应考虑肺急性排异的可能。

超声心动图是诊断排异反应的一种非损伤性方法。Dawkins等<sup>(10)</sup>报道，当等容舒张减少10%时，有87%有排异反应，特别是在心肌坏死时，可达90%。

目前对排异反应的发生机制和排异反应的免疫学诊断研究较多，单克隆抗体监测免疫系统，对早期排异反应的诊断获得了进展。Rose指出，在心肌组织中，T细胞的出现，特别是2a/T8亚群的出现，提示有早期排异反应。免疫球蛋白和补体在血管上的持续沉着，提示有不可逆的脉管炎和移植物的排异反应。在用环孢霉素和强的松治疗的病人中，可用外周血中的辅助T细胞/抑制T细胞比值来诊断排异反应。

气管镜肺活检不能提供明确排异证据<sup>(7,11)</sup>。Kamholz用支气管肺泡灌洗（BAC）方法，测得肺排异时冲洗液中的杀伤T细胞数增加数并用<sup>99m</sup>锝肺扫描证实肺排异存在，认为BAL可用来监测心肺移植时的肺排异。Hammond根据实验提出，通过经肺动脉插管注入<sup>14</sup>碳标记的五羟色胺和<sup>3</sup>氢标记的去甲肾上腺素，从桡动脉采血测定二者的代谢状态来监视肺排异。Lechat等在动物实验中用核磁共振检查排异的心脏，发现心肌灶性松弛时间延长，认为它可能是诊断早期排异的一种极好的方法。

**四、心肺移植的免疫抑制治疗:**由于环孢霉素 (Cy-A) 在临床应用的成功,明显地延长了心脏和心肺联合移植病人的生存期。CyA的作用机制主要是选择性地抑制B细胞和T细胞部分亚群的作用,它的抗免疫作用较硫唑嘌呤强3倍<sup>(12)</sup>,与小剂量强的松联合应用,不仅可以使抑制排异作用明显增强,而且还能减少感染率。

关于免疫抑制的治疗方法,各作者报告不一。Mc-Gregor报告术前口服CyA16~18mg/kg,术后每天给CyA10~18mg/kg,使其血清浓度维持在200~300μg/l水平。在体外循环停止后静脉给甲基泼尼松龙500mg,术后第一天给甲基泼尼松龙125mg,继而每日给10mg,共10天。术后每天肌注抗胸腺球蛋白,直到循环T淋巴细胞水平降至5%以下。硫唑嘌呤每日口服一次(1.5mg/kg)共服14天,以后以0.2mg/kg/日剂量的强的松代替。用药期间,用心内膜心肌活检监测(头2周每5日一次,以后每周一次,共四周,再以后渐减)。Stanek等术前CyA的剂量为18mg/kg,术后给予维持量,使其血浆水平维持在150~200μg/L。心肺转机停止后给甲基泼尼松龙500mg,然后每8小时给125mg,共三次。硫唑嘌呤的剂量1.5mg/kg/日。抗胸腺球蛋白最初三天肌肉注射,使循环T—玫瑰花型小于5%。两周以后,每日给0.2mg/kg强的松,停止使用硫唑嘌呤。

长期应用CyA有心脏纤维化;肝肾机能不全等并发症。

**五、心肺移植的效果:**斯坦福大学医院<sup>(4)</sup>为27个病人进行的28次心肺移植中,有8个病人住院死亡(29%),4个病人晚期死亡(21%),分别死于术后11、14、15和44个月,死亡原因:1例为冠状动脉粥样硬化伴前壁心肌梗死,其余3例为非近期的感染和呼吸机能不全。统计心肺移植的生存率:6个月时69%,1年时64%,3年时55%,4年时39%。在长期存活的病例中,有3人能参加力所能及的工作及体育运动,其中1人担任足球教练,另一人能打网球,还有1人一直参加爬山活动。Mc-Gregor等<sup>(2)</sup>为12名终末期艾森曼格综合征病人进行的13次心肺移植中,早期死亡4例(33.3%),晚期死亡2例(术后14个月和15个月)。全组平均随访16个月(7~44个月),有7人在移植后存活时间超过一年,其中2名长期存活者已无功能限制可正常生活和全日工作。所有病人术前、术后每年都进行心导管检查和心血管造影,显示左、右室压力正常。Mc-Gregor等还对6名心肺移植者进行了肺功能检查,结果显示移植后的肺功能良好。作为对比,心脏移植的生存率:6个月时87%,1年时82%,3年时71%,4年时67%。说明目前心肺移植的效果不如单纯心脏移植。

关于此项手术,目前存在的问题有:1.死亡率较高。2.肺排异的敏感性指标尚需探求。3.适宜的心肺供体不足。4.引起术后死亡的近期和非近期感染急待控制。5.术后加速发展的冠状动脉粥样硬化和阻塞性毛细支气管炎的发病机理和治疗方法有待阐明。

#### 小结

心肺移植术为经长期内科治疗无效的后期心肺疾病的患者提供了一种治疗方法。在已完成的46例手术中,长期随访效果尚好。但远期疗效还有待于进一步临床实践。随着围手术期监护方法的完善及早期排异等问题的研究解决,可望今后取得更好效果。

### 参 考 文 献

1. Barnard CN. Report of a heart transplant. South Med J 1967; 41: 1257.
2. MC-Gregor CGA, Jamieson SW, Baldwin JC, et al. Combined heart lung transplantation for endstage Eisenmenger's syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 443.
3. Welles F, Esten M, Francquen P, et al. Combined heart-lung transplantation for terminal pulmonary lymphangioleiomyomatosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 872.
4. Starnes VA, Jamieson SW. Current status of Heart and lung Transplantation. World J of Surg 1986; 10 (3): 442.
5. Estenne M, Francquen P, Wellens F, et al. Combined heart and lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. Lancet 1984; 1: 275.
6. Jamieson SM, Stinson EB, Oyer PE; et al. Operative technique for heart-lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87: 930.
7. Reitz DA, Guadiani VA, Hunt SA, et al. Diagnosis and treatment of allograft rejection in heart-lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: 354.
8. Scott WC, Haverich A, Billingham ME, et al. Lethal rejection of the lung without significant cardiac rejection in primate heart-lung allotransplants. Heart Transplant 1984; 4: 33.
9. Cooper DKC. Technique complication and clinical value of endomyocardial biopsy in patients with heterotopic heart transplants. Thorac 1982; 37: 727.
10. Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham ME. Noninvasive assessment of cardiac allograft rejection. Transplant Proc 1985; 17: 215.
11. Baldwin JC, Jamieson SW, Oyer PE, et al. Bronchoscopy after cardiopulmonary transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89: 1.
12. Kahan BD. Cyclosporine. The agent and its actions. Transplantation Proc. 1984; 17 (4): 5.