

肺移植治疗终末期肺病 18 例报告

陈静瑜 郑明峰 朱艳红 胡春晓 何毅军 王永功 周敏 陆国础 陆明华

【摘要】 目的 探讨国内开展临床肺移植的可行性以及目前存在的主要问题。方法 2002 年 9 月至 2005 年 4 月共完成临床肺移植 18 例, 其中肺气肿 9 例、肺纤维化 5 例、矽肺 1 例、支气管肺扩张 1 例、肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例及室间隔缺损合并艾森曼格综合征 1 例。受者术前均为重症呼吸衰竭, 长期靠呼吸机依赖 3 例。手术方式为: 单肺移植 15 例(左肺移植 9 例, 右肺移植 6 例), 其中 2 例受者的供肺为同一供者同期的左、右单肺, 有 1 例为左侧供肺植入右胸腔, 1 例为体外循环下室间隔缺损修补后行右肺移植; 非体外循环下序贯式双侧单肺移植 3 例。结果 术后短期内死亡 3 例, 1 例于术后 15 d 死于急性排斥, 1 例于术后 30 d 死于感染后多脏器功能衰竭, 1 例术后 36 d 死于肺梗死。其余 15 例均痊愈出院, 肺功能明显改善, 生存 1 年以上 3 例, 生存 2 年以上 2 例, 中位生存时间 10 个月。结论 肺移植是治疗各种终末期肺病的有效的手段; 但术后的缺血再灌注损伤、排斥反应和感染仍是肺移植短期死亡的主要原因。

【关键词】 肺移植; 终末期肺病

Lung transplantation for end-stage pulmonary diseases: report of 18 cases CHEN Jing-yu, ZHEN Ming-feng, ZHU Yan-hong, et al. Center of Lung Transplantation, Wuxi Fifth Hospital, Wuxi Chest Hospital, Wuxi 214073, China

【Abstract】 **Objective** To discuss the feasibility of the lung transplantation as an effective treatment for end-stage pulmonary diseases domestically and to compare the major issues involving the practice of lung transplantation domestically and overseas. **Methods** After the foundation of group of lung transplantation in May 2002, lung transplantation models of porcine were set up. From September 2002 to April 2005, in the 18 cases undergoing lung transplantation, there were subjected to single-lung transplantation (SLT, 83.3%) and 3 bilateral sequential single lung transplants without CPB (DSSLT, 16.7%). Indications for SLT ($n=15$) included emphysema ($n=9$), pulmonary fibrosis ($n=3$), pneumosilicosis ($n=1$), lymphangioleiomyomatosis ($n=1$) and ventricular septal defect (VSD) induced Eisenmenger's syndrome ($n=1$); for DSSLT ($n=3$) bronchiectasis ($n=1$) and pulmonary emphysema ($n=2$). Among the 15 SLTs, there were 9 cases of left SLT and 6 right SLT. Among them, 2 cases shared one same donor's lung block, one case received contralateral lung transplantation a left donor lung implanted in the recipient's right thorax, and one case simultaneous right SLT and VSD repair. **Results** In hospital mortality (HM) was 3/18 (16.7%). Among SLTs, early death was due to severe rejection on the 30th postoperative day in one patient and acute rejection on the 15th postoperative day in other patients, and another patient died due to pulmonary vein embolism on the 36th day. There were 3 and 2 patients with the survival time longer than 1 and 2 years respectively. The median overall survival was 10 (2 to 32) months. **Conclusions** Our LT program shows similar results to those reported by the International Society for Heart and Lung Transplantation for developed countries. The key of successful operation depends on the establishment of group of lung transplantation and cooperation of multi-department. Ischemic-reperfusion injury, acute rejection and infection are the major reasons of deaths shortly after the operations.

【Key words】 Lung transplantation; Late-stage lung diseases

2002 年 5 月, 我院成立肺移植团队, 开展了猪肺移植动物实验。在此基础上, 我们于 2002 年 9 月

至 2005 年 4 月共完成临床肺移植 18 例。本文探讨临床肺移植在我国开展的可行性以及存在的主要问题和对策。

3 例, 年龄 36~68 岁, 平均 47.5 岁。其中肺气肿 9 例, 5 例为肺纤维化, 1 例为矽肺, 1 例为支气管肺囊肿, 1 例肺淋巴管平滑肌瘤病及 1 例室间隔缺损合并艾森曼格综合征。术前检查: 4 例为限制性通气功能障碍, 14 例为混合性通气功能障碍; 术前反复感染咯血 1 例、需卧床并吸氧治疗 13 例, 术前依赖呼吸机 3 例, 时间分别长达 89、120、107 d。17 例术前均有高碳酸血症, 平均 PaCO_2 为 69 mm Hg。术前心脏超声波检查: 10 例肺动脉平均压 30~50 mm Hg 之间, 6 例 51~80 mm Hg 之间, 2 例 > 80 mm Hg。

2. 供者情况: 供者 17 例, 均为脑死亡者。2 例术前胸片排除肺部病变及感染。术前供、受者的 ABO 血型均相符, 其中 2 例受者为利用同一供者的左、右肺同期进行单肺移植^[1]。供肺的获取、灌注、保存技术见文献[2]。

3. 受者手术方式: 单肺移植 15 例, 其中左肺移植 9 例, 右肺移植 6 例, 右肺移植中有 1 例为左侧供肺植入右侧胸腔, 1 例为体外循环下室间隔缺损修补后行右肺移植; 非体外循环下序贯式双肺移植 3 例。受者单肺移植技术见文献[3]。

4. 术后管理: 患者入 ICU 后均连续监测有创动脉压、肺动脉压和(或)中心静脉压。术后带管机械通气, 通常用压力控制通气来限制气道峰压和预防支气管吻合口的气压伤。术后早期的血气分析只要动脉血氧分压(PaO_2) > 80 mm Hg 和/或血氧饱和度(SaO_2) > 95%, 就逐步降低吸氧浓度, 对大多数没有发生肺再灌注损伤的患者, 在移植后的第 1 个 24 h 内血氧浓度(FiO_2)可降低到 40%, 甚至更低。根据血气分析及生命体征调节通气参数脱呼吸机。

5. 术后免疫抑制剂的应用: 甲泼尼龙 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 3 d, 3 d 后改泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 环孢素 A $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 次/d; 口服硫唑嘌呤 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或霉酚酸酯 1g, 2 次/d。每日监测全血环孢素浓度, 术后前 3 个月内将其谷值浓度维持为至 $0.208 \sim 0.250 \mu\text{mol/L}$ 、峰值浓度为 $0.832 \sim 0.998 \mu\text{mol/L}$, 一旦出现急性排斥, 则给于甲泼尼龙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 3 d, 3 d 后改口服泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。每日监测全血环孢素浓度。

6. 感染的预防: 术后 2 周用广谱抗生素以预防细菌感染, 并根据供者和受者的微生物监测培养结果随时调整抗生素; 采用更昔洛韦 5 mg/kg , 2 次/d, 预防巨细胞病毒(CMV)感染; 制霉菌素、气溶吸

结 果

1. 术后一般情况及处理: 2 例受者术后 24 h 内胸腔引流量超过 2000 ml, 1 例为单肺移植的同期行对侧肺减容, 术后第 1 d 因减容侧渗血再次剖胸止血, 另 1 例经保守治疗得到控制; 5 例患者术后早期出现缺血再灌注损伤; 1 例肺气肿术后第 3 d 非移植肺发生气胸, 经保守治疗痊愈; 1 例左单肺移植术后第 7 d, 由于对侧患肺过度膨胀而行肺减容术纠正, 痊愈出院; 1 例双肺移植术后因右上肺静脉栓塞致右上叶肺梗死, 于术后第 10 d 再次剖胸行右上肺叶切除, 痊愈出院; 2 例术后 3 个月左右支气管吻合口肉芽组织增生、粘液痰块阻塞, 导致主支气管狭窄, 均在支气管镜下经局部高频电刀烧灼、气道清理治愈; 7 例出现不同程度的急性排斥; 3 例出现较严重的肺部感染。术后机械通气 3~22 d, 平均 8 d, 其中 2 例术后第 15、10 d 行气管切开, 平均 ICU 停留时间为 12 d。

2. 术后存活时间: 术后死亡 3 例, 1 例因重症急性排斥于术后 15 d 死亡, 1 例因对侧自体肺重症细菌感染、霉菌感染于术后 1 个月死亡, 1 例术后 36 d 死于肺梗死。其他 15 例患者恢复良好出院, 生活均能自理, 肺功能得到了明显改善, 生存 1 年以上 3 例, 生存 2 年以上 2 例, 中位生存时间 10 个月。

讨 论

1. 受者的选择: 根据国际心肺移植协会的统计, 术前是否需要机械通气已成为判别肺移植后早期病死率的危险因素, 因此依赖呼吸机者已被许多中心认为是肺移植的相对或绝对禁忌证。在美国仅 3% 的肺移植受者依赖呼吸机, 依赖呼吸机者术后的 1 年死亡率较非呼吸机依赖者高出 3 倍。由于文化、理念及经济的差别, 我国的患者不到万不得已不选择肺移植, 由此造成国内可供选择的受者条件较差, 很多患者直到依赖呼吸机时才要求肺移植。我国的肺移植受者以肺气肿和肺纤维化为主, 双肺移植的受者以支气管扩张感染为主。肺气肿晚期容易导致肺心病、肺性脑病等并发症而依赖呼吸机, 但患者对呼吸衰竭的耐受性较好, 病情发展较慢, 有时间等待供肺。对于这样基础条件较差的高危患者, 须谨慎选择手术时机, 应通过积极的术前处理使病情相对平稳方可手术。由于我们重视了术前处理, 术前

2. 供肺的保护: 供肺的保护对减少术后肺再灌注损伤, 减少移植肺功能不全有着很大的作用。目前, 全世界大多数移植中心均采用多伦多肺移植中心的肺灌注保存技术, 供者器官经低钾右旋糖酐液顺行灌注后结合逆行灌注保存。多伦多移植中心报道保存肺最长冷缺血时间已达 12 h。本组患者采用多伦多移植中心的肺灌注保存技术, 但使用的灌注液为我院自行研制的棉子糖-低钾右旋糖酐液, 此灌注液在国外仅仅在动物实验中应用, 临床无类似报道。我们的 17 例供肺中有 3 例为异地获取, 其中 1 例肺的冷缺血时间达到 7.5 h。1 例非体外循环下序贯式双肺移植第 2 个供肺植入时, 肺冷缺血时间长达 7 h 45 min, 均超过目前国内传统肺保存 6 h 的限制, 术后移植肺氧合功能均良好。

3. 肺移植技术: 近年来随着微创技术的发展, 单肺和双肺移植的切口选择都已得到进一步改良。单肺移植时最初多采用标准后外侧切口开胸, Fisher 等^[4]报道采用胸腔镜辅助小切口行肺移植, 使切口更小且视野良好。我院采用胸腔镜辅助腋下小切口保留肌肉开胸, 尤其对慢性阻塞性肺气肿患者行单肺移植时选择此切口暴露较满意。双肺移植时临床上最初多采用双侧前外侧切口并横断胸骨, 两侧牵开器牵开胸壁, 如贝壳状, 能很好的暴露肺门结构, 纵隔和双侧胸腔。同时便于术中随时在体外循环下进行升主动脉和右心房插管。1999 年 Meyers 等^[5]报道了不横断胸骨的双侧前外侧切口双肺移植。我们采用此切口, 术中根据需要, 将手术床向左或右倾斜 30°左右, 以保持解剖肺门、肺切除和肺移植吻合时的最佳视野。我们认为此切口尤其适于慢性阻塞性肺病肺气肿大胸腔的肺移植患者^[6]。但对于合并心脏手术、肺动脉高压继发心脏扩大症、限制性肺疾病和小胸腔的受者, 采用该切口暴露不充分。

4. 术后处理: 手术早期(0~30 d)ICU 的监测与治疗是影响患者能否长期生存的关键。术后处理重点为: (1) 缺血再灌注损伤。供肺保存不当、缺血时间延长、或供肺不理想(有挫伤、窒息、误吸或感染)都可引起缺血再灌注损伤。表现为灌注后几小时内非心源性肺水肿, 临床表现为进行性的低氧血症。随着我院肺灌注保存技术、肺移植技术的进一步熟练, 本组患者除了开始的几例出现再灌注损伤外, 以后的患者均没有出现明显的再灌注损伤。(2) 急性排斥。大多数的患者在移植后的第 1 年至第 3 年, 出现

困难、低热、胸片示肺门周围浸润、肺野毛玻璃样改变等。经支气管肺活检(TBB)被认为是诊断急性排斥的金标准^[7]。在多伦多移植中心术后 2 周、1 个月、3 个月、6 个月常规做 TBB, 而我院目前根据临床情况决定是否行 TBB。一但诊断急性排斥, 就按照常规治疗^[8]。本组除了 1 例急性排斥治疗无效死亡外, 其他患者均治疗有效, 2 例患者因环孢素毒性反应换成他克莫司治疗。(3) 感染。感染(包括细菌、病毒和霉菌等)仍是目前国内外肺移植术后早期死亡的主要原因。本组 1 例单肺移植对侧肺减容的肺气肿患者术后因感染死亡, 但 2 例术前长期依赖呼吸机、反复感染耐药的患者行双肺移植后, 均度过感染关。因此, 为减少术后感染, 对术前有感染的患者最好行双肺移植。

5. 术后存活率: 目前国际心肺移植登记中心资料表明肺移植的手术死亡率小于 10%; 平均 3 个月的存活率是 84%, 1 年的存活率保持在 74%, 3 年存活率 58%, 5 年存活率 47%, 10 年存活率是 24%。限制肺移植术后长期生存和生活质量的最重要因素是闭塞性细支气管炎综合征(BOS)。本组 15 例术后存活患者中生存超过 1 年有 3 例, 超过 2 年有 2 例, 由于随访时间短, 尚未发现有 BOS 出现。随着我国肺移植数量的增加, 极需建立一个较好的术后随访体系, 制订适合我国国情的术后长期免疫抑制剂治疗方案以及 BOS 的监测方法, 从而增加我国肺移植患者的 5 年生存率。

参 考 文 献

- 1 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 同一供体单肺移植治疗终末期肺病的临床应用. 江苏医药, 2004, 30: 650-652.
- 2 陈静瑜, 胡春晓, 朱乾坤, 等. 改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察. 中华医学杂志, 2004, 84: 1416-1417.
- 3 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 单肺移植治疗终末期肺病肺气肿. 中华外科杂志, 2003, 41: 404-406.
- 4 Fischer S, Strüber M, Simon A R, et al. Video-assisted minimally invasive approach in clinical bilateral lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 122: 1196-1198.
- 5 Meyers BF, Sundaresan RS, Guthrie T, et al. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates post transplantation sternal complications. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117: 358-364.
- 6 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. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21: 145-148.
- 7 Perrot MD, Keshavjee S. Everting mattress running suture: an improved technique of atrial anastomosis in human lung transplantation. Ann Thorac Surg, 2002, 73: 1663-1664.
- 8 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 肺移植急性排斥反应的诊治(附 3 例报告). 中华器官移植杂志, 2004, 25: 346-348.