

同种异体单肺移植六例报告

刘德若 郭永庆 赵凤瑞 李福田 葛炳生 石 彬 田燕雏
宋之乙 寿延宁 张海涛 梁朝阳 王在永 陈京宇 鲍 彤 辛育龄

【摘要】 目的 总结 6 例肺移植手术的方法、肺保存及术后管理监测。方法 选择 1996-2005 年进行的 6 例同种异体肺移植, 其中男 5 例, 女 1 例, 平均年龄 53.6 岁; 特发性肺纤维化 3 例, 慢性阻塞性肺病 (COPD) 2 例, 双肺结核右毁损肺 1 例。供肺均为脑死亡, 采用 Euro-Collins 或 LPD 液肺灌注并良好保存。受体与供体血型匹配, 均行右肺移植, 肺支气管、肺动脉为端端吻合, 肺静脉为心房-心房吻合, 手术前后均常规应用抗生素和免疫抑制剂, 术后全面监测, 包括心肺功能、抗生素使用及免疫药物的调整。结果 本组未出现支气管、肺动静脉吻合口并发症。6 例中 5 例术后 2 个月死亡, 1 例存活近 1 年。死亡者中 4 例死于肺感染导致多脏器功能衰竭, 1 例死于严重肺出血。6 例术后均出现排斥反应, 其中 1 例术后出现 2 次。结论 肺移植手术适应证的选择、供肺的选择和保存、手术操作以及手术前后的管理已逐渐成熟, 术前心肺功能差者、术后使用免疫药物同时合并严重感染者病死率仍很高。

【关键词】 肺移植 肺保存 并发症

Allograft lung transplantation in 6 cases

Liu Deruo, Guo Yongqing, Zhao Fengrui, et al

(Department of Thoracic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

【Abstract】 Objective To investigate feasibility of allograft lung transplantation and summarize clinical experiences of operative techniques, lung preservation and infusion and also the postoperative management and monitoring. Methods Between 1996 to 2005, 6 patients with a median age of 53.6 years, underwent allograft lung transplantation, including 5 males and 1 female. 3 patients were with idiopathic pulmonary fibrosis, 2 with COPD and the other one with bilateral pulmonary fibrosis and right-lateral damaged lung. All donors were already brain dead. We used Euro-collins or LPD liquid for perfusion and preservation of the lungs. Blood Group compatibility were matched between donors and recipients. All patients underwent right lateral lung transplantation. Antibiotics and immunosuppressive drugs were generally used preoperatively. All aspects of monitoring were used postoperatively, including cardiopulmonary function, usage of antibiotics and adjust of immunosuppressive drugs. Results In this group, there was no anastomotic complication of bronchus, pulmonary arteries and veins. In this 6 patients, 5 survived less than 2 months after transplantation, 1 survived longer than 1 and half year. In the 5 patients who survived less than 2 months, 4 died of MODS caused by pulmonary infection and 1 died of severe pulmonary hemorrhage. Rejection happened postoperatively in all 6 patient, which attacked 3 times in one patient. Conclusions Lung transplantation is a kind of study that needs multiple discipline cooperation. Though it is difficult, the selection of indication, the choose and presentation of donor lung, operation techniques as well as perioperative management and monitoring are gradually normalized. In those patients who had severe cardiopulmonary function impairment as well as mortality is still high in those who acquired severe infection with the usage of immunosuppressive drugs postoperatively.

【Key words】 Lung transplantation Lung preservation Complication

1987 年, Gooper 等^[1]报告首例肺移植成功, 到目前为止世界肺移植已近 2 万例。国外报道, 其 1 年生存率 >90%, 5 年生存率约为 50%。而我国肺移植自 20 世纪 90 年代中期才起步^[2]。我们总结了我院在 20 世纪 90 年代与唐山工人医院、重庆大坪医院、兰

州军区总医院合作的 3 例^[3]及 2004 年 12 月至 2005 年 5 月我院独立开展的 3 例肺移植患者的临床资料, 报告如下。

临床资料

一、一般资料

本组 6 例,男 5 例,女 1 例;年龄 48~59 岁,平均 53.6 岁;均为同种异体单肺移植者。6 例中特发性肺纤维化 3 例,慢性阻塞性肺病(COPD)2 例,双肺结核右毁损肺 1 例。6 例患者术前的肺功能见表 1。

表 1 6 例患者术前肺功能

病例	最大自主 通气量(L/S)	用力肺活量 (L)	第一秒用力 呼气容积	一秒率 (%)
例 1	25.4	35.2	0.21	60.0
例 2	11	11	0.14	
例 3	70.4	37.8	0.38	100.1
例 4	24.8	46.4	0.26	51.9
例 5	39.4	31.5	0.39	124.1
例 6	69.7	41.3	0.52	118.1
平均值	40.1	38.4	0.32	90.8

6 例患者的心脏状况:例 1,不能脱离吸氧,吸氧情况下可下床短时间活动,经常出现双肺感染;右室大,三尖瓣反流,肺动脉高压(66mmHg)。例 2,间断吸氧,每天>10h,可于室内活动,有肺感染;右室轻度扩张,三尖瓣少量反流,肺动脉压轻度增高。例 3,间断吸氧,每天 5~10h,可于室内活动,有肺感染;右心室扩大,三尖瓣轻度反流。例 4,可于室内少量活动,轻度肺感染;三尖瓣轻度反流,肺动脉高压(50mmHg)。例 5,间断吸氧,可于室内轻微活动,发绀,有肺感染;重度三尖瓣关闭不全,左心室扩大,心包积液,肺动脉高压(78mmHg)。例 6,极少吸氧,可于室内活动;右心室扩大,三尖瓣中度反流,少量心包积液,肺动脉高压(75mmHg)。

二、供体的基本情况

6 例供体均为脑死亡者,均为男性,年龄 22~48 岁。供体与受体血型匹配。

三、治疗

1. 免疫抑制剂使用及监测:前 3 例采用环孢霉素 A,硫唑嘌呤,糖皮质激素。后 3 例采用术前 1d 及术晨口服霉酚酸酯 500mg,静脉注射抗 Tac 单抗 50mg,术中开放肺循环前,静脉注射甲泼尼龙 500mg;术后联合应用免疫抑制剂他克莫司、霉酚酸酯、糖皮质激素。他克莫司用量,术日至术后 21d 浓度维持在 4 度(15~20ng/ml),3 周后逐渐维持在 3 度(10~15ng/ml),2 个月后维持在 2 度(8~10ng/ml),3

个月后维持在 1 度(4~7ng/ml)。

2. 抗生素的应用:为预防手术污染,术前 30min 静脉注射第三代头孢菌素 2g;术后常规应用第三代头孢菌素。术前有感染者,例 1、4、6 应用敏感抗生素,控制最佳状态;术后预防用药:抗生素采用第三代头孢菌素,做菌培养及药敏调整;抗病毒:阿昔洛韦 1 个月,如有病毒感染,可静脉滴注 2 周后改口服 12 周,严重者静脉滴注 3 个月;用氟康唑预防真菌感染。

3. 6 例术后均采用呼吸机辅助呼吸,并行心电图、血气、血氧饱和度和中心静脉压、肺动脉压、肺动脉楔压、肝肾功能、痰细菌培养及免疫药物血浓度等监测。

四、结果

全组均未出现与吻合口相关并发症,如吻合口漏气、出血等,见表 2。

表 2 供肺热、冷缺血时间及肺支气管、肺动脉、肺静脉吻合时间(min)

病例	热缺血时间	冷缺血时间	支气管、肺动静脉 吻合时间
例 1	5	278	89
例 2	2	150	77
例 3	7	230	85
例 4	14	317	95
例 5	10	312	107
例 6	7	260	110
平均值	7.5	257.8	93.8

五、预后

第 1 例术后第 7 天发生急性排斥、严重肺感染、心律不齐,存活 9d。第 2 例分别于第 6、21 天发生急性排斥、反复肺感染(包括二重感染)并心律不齐、肾功能不全,第 48 天死亡。第 3 例第 10 天发生急性排斥、反复肺感染,第 56 天死亡。例 1、2、3 术后 3~7d 脱离呼吸机,可室内行走;例 2、3 可室内行走 500~700m。第 4 例术后 72h 脱离呼吸机,并下床活动,第 7 天发生轻微排斥反应,未予任何处理,58d 出院,现存活 1 年半,可从事农业劳动。第 5 例分别于术后第 4、7、14d 发生急性排斥,经甲泼尼龙 1000mg 冲击治疗,效果明显,患者清醒,可床上活动,但于 26d 由于急性排斥后大剂量激素引发肺感染、因多脏器功能衰竭死亡。第 6 例术后 24h 清醒,第 4 天脱离呼吸机,患者可下床活动,无发热,饮食和大小便恢复正常,但第 21 天出现咯血,约 50ml,痰培养发现曲霉

菌感染,此后两次咯血量增至每次 400ml,经纤维支气管镜反复检查证实为对侧肺出血,经氟康唑、二性霉素 B 治疗无效,于第 28 天准备手术切除对侧肺麻醉时,大咯血,死亡。

讨 论

一、适应证

单肺移植主要适应证是特发性肺纤维化,且效果较好^[4]。肺移植适用于除肺部病变外其他脏器应大致正常或仅有心脏功能轻度病变者^[5]。例 5 除肺部病变外,右心衰竭,心包、胸腔、腹腔积液,控制治疗不满意,手术当天处于休克状态并在手术室抢救,施行肺移植后连续发生急性排斥,因多器官功能衰竭而死亡。

二、肺保存

尽量缩短热缺血时间。我们采取肺第 4 肋间横断胸骨,较好显露心脏、肺动脉,这种切口省时、省力,可大大减少热缺血时间,本组平均热缺血 7.5min,最短 2min,最长 14min。对心脏停搏供体,须挤压按摩心脏。供体应呼吸机支持,保持呼吸道通畅和氧合。本组 6 例供肺灌注效果好,冷缺血时间最长者 317min,平均 257min,移植后全部成活。第 4 例冷缺血时间虽然最长,但术后恢复顺利,说明冷缺血时间在 6h 之内是安全的^[6]。

三、支气管、肺动脉、肺静脉应准确吻合

吻合技术虽然各国仍在研究,但方法一致^[7,8]。经过大量的动物实验,我们熟练地掌握了吻合技术,为临床肺移植奠定了基础。所以,本组支气管、肺动脉、肺静脉全部一次吻合满意,平均吻合时间为 93min,术后未出现与吻合口相关的并发症,如吻合口瘘、出血等。

四、多学科协作是肺移植成功的保证

肺移植患者大都病程长、体质弱、病情复杂,除肺功能受损严重外,常影响心脏功能。本组中 5 例有心脏器质性改变,功能低下,甚至心力衰竭且不易纠正,给麻醉、手术带来诸多困难,术后出现各种并发症,病情多变,治疗极为困难。本组出现的移植肺再灌注损伤、排斥反应、严重肺感染、心力衰竭、肾衰竭、胃肠功能衰竭等并发症,在治疗过程中先后由 ICU、麻醉科、心脏外科、心内科、呼吸内科、消化内科、免疫、肾病科、感染科等专业协助药物监测。由此可见,肺移植不仅是胸外科实力的体现,也是医院整

体实力的体现。

五、抗排斥和复杂的肺感染的治疗

抗排斥研究近年虽有进步,但与其他器官移植相比并无大差别。虽然活体肺移植应由亲缘供给,但是不能普及^[9]。尽管国外当前肺移植遗留的问题主要是供体短缺和慢性闭塞型细支气管炎^[7,10],但是感染问题仍然非常重要,因为肺是开放和空泡器官加上免疫抑制,失败往往由严重感染所致。患者术前往往存在不同程度的感染,虽经治疗,感染症状已不明显,但手术后应用大量的激素及免疫抑制药物,使感染再次出现或再次感染,或真菌感染,这种感染难以控制。多曲霉菌可以腐烂很深,侵蚀肺的较大血管。本组第 6 例出现这种情况,为多曲霉菌感染引起大咯血而窒息死亡。

参 考 文 献

1. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 93: 173 - 181.
2. 陈玉平, 张志泰, 韩 玲, 等. 肺移植治疗肺纤维化一例报告. *中华外科杂志*, 1996, 34: 25 - 27.
3. 赵凤瑞, 蒋耀光, 李乃斌, 等. 肺移植的经验与教训(附 3 例报告). *中华外科杂志*, 1997, 35: 611 - 619.
4. Stephen DC, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74: 1663 - 1670.
5. Sekine Y, Fischer S, Perrot M, et al. Bilateral lung transplantation using a donor with a tracheal right upper lobe bronchus. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73: 308 - 310.
6. Steen S, Liao Q, Wierup PN, et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 244 - 252.
7. Patterson GA. Lung transplantation. *Chest Surg Clin of North Am*, 2003, 13: 405 - 577.
8. Schröder C, Scholl F, Daou E, et al. A modified bronchial anastomosis technique for lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 1697 - 1704.
9. Michael EB, Pessotto R, Richard GB, et al. Long-term pulmonary function after living-donor lobar lung transplantation in adults. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 418 - 425.
10. Fleiner FK, Budde D, Dragun M, et al. Differences reporting of acute rejections between. American and european publication of large Immunosuppressive trials Impair comparability of study results. *Transp Proc*, 2005, 37: 2048 - 2051.