

## · 临床论著 ·

## 肺移植治疗肺纤维化一例报告

陈玉平 张志泰 韩 玲 胡燕生 宋飞强 区颂雷 李 昕 周福有

**摘要** 作者于1995年2月23日为一男性48岁特发性肺纤维化患者行左侧单肺移植,至今良好存活。术后半年复查肺功能基本正常,核素扫描左肺通气及灌注良好。术间未用体外循环。术后用三联免疫抑制剂,加抗胸腺细胞球蛋白5天。术后3个月中发生3次急性排斥,第三次肺活检病理改变已达最严重的IV级,用甲基强的松龙冲击治疗,效果良好。

**关键词** 肺移植 移植,同种

**Left single lung transplantation in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis a case report** Chen Yuping, Zhang Zhitai, Han Ling, et al. Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029.

**Abstract** A single left lung transplantation was performed on a 48-year-old male with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis in February 1995. The surgical technic used was similar to that mentioned in the literature. The donor lung was perfused by cold Euro-Collins solution with a cold ischemic time of 190 minutes. Cardiopulmonary bypass was not used. The patient weaned from ventilator on the next day of operation (22 hours). Immunosuppression included cyclosporine, azathioprine and corticosteroid using untill now and antithymocytic globuline for five days. Three episodes of acute rejection occurred within three months after operation, and all cured by bolus methyl-prednisolone given intravenously. The patient remains well nine months after operation with significant improvement of lung function and enjoys normal life.

**Key words** Lung transplantation Transplantation, homologous

1979年,我国辛育龄曾为二例肺结核患者行左肺移植<sup>[1,2]</sup>,因严重排斥反应,于术后7天及12天把移植肺切除。1983年加拿大多伦多大学医院肺移植成功后,国内未见肺移植病例报道。1995年2月23日,我们成功地施行了一例左肺移植,现报道如下。

## 临床资料

患者 男,47岁。喘憋逐渐加重3年余,至术前数月休息时也感到呼吸困难,每天有少量白痰。体检:体温36.6℃,脉搏84次/分,呼吸20次/分,血压17.29/11.97kPa(1kPa=7.5mmHg,下同),发育正常,营养中等,口唇轻度紫绀(吸氧后消失),肺听诊双侧有少量水泡音,以右下较明显。化验:血色素17.5g%,血球压积54.3%,肝肾功能正常,痰普通培养无致病菌生长。胸片

见双侧弥漫性网状改变,CT见肺纤维化及多发性肺大疱,组织破坏广泛。1995年1月胸片见右侧少量胸腔积液,诊断为双侧间质性肺纤维化,边缘性肺气肿。心电图:右束支传导阻滞。肺功能检查:各项结果为预计值,肺活量71%,残气量156%,FEV<sub>1</sub>为36%,最大通气量32%,气道阻力393%,DLCO为42%,显示通气功能显著混合型障碍,中度肺气肿,小气道严重阻塞,弥散功能重度减退。血气:pH7.41, PaO<sub>2</sub>8.2kPa, PaCO<sub>2</sub>5.76kPa, SaO<sub>2</sub>91.6%。右心导管检查:左心排血指数2.41L/min/m<sup>2</sup>,肺动脉收缩压6.78kPa,舒张压3.46kPa,平均压4.56kPa,全肺阻力69.7kPa<sub>s</sub>,说明左心功能正常,有中度肺动脉高压。平板试验:角度0°,速度1.1mph,步行3分钟后诉呼吸困难, SaO<sub>2</sub>由96%下降至80%,心率由90次/分升至142次/分,偶发室早,停止试验3分4秒后心率及 SaO<sub>2</sub>恢复至检查前情况。

能差,而心、肝、肾功能正常,适合肺移植治疗,因肺部无明显感染,可行单肺移植。

供肺的采取:前胸 U 形切口,切断双侧肋软骨,把前胸壁部份往上翻,打开心包后,从肺动脉总干内注入前列腺素 E1  $1000\mu\text{g}$ ,随即用冷 Euro-Collins 液 3000ml 加压灌注,数分钟后见肺已呈灰白色,在肺充 O<sub>2</sub>膨胀情况下夹住正气管,双肺及心脏整块取下,浸放在盛冷 Euro-Collins 液的塑料袋内,外套有冰水的塑料袋,放在小冰箱中保存。

麻醉方法:双腔气管插管,术间以漂浮导管、有创动脉压、中心静脉压、ECG 呼吸末 CO<sub>2</sub> 浓度、末梢搏动性氧饱和度、食管探头超声心动图、尿管、胃管、体温进行监测。在开胸左肺萎陷(此时有右→左分流)及阻断左肺动脉时,测量心肺功能各项指标,了解右侧单肺能否负担全身氧合需要,如不够,需加辅助体外循环。本例作体外循环准备,但未用。

手术经过:右侧卧位,左后外侧标准剖胸切口。开胸后见胸膜有大片短索状紧密粘连,肺表面有很多 1~3cm 大疱,部份肺通气不良,扪诊有柔韧感。游离左肺动脉(PA)及上下肺静脉(PV),切开心包。左总支气管在上下叶分支稍近端处解剖,周围软组织,包括淋巴结全部保留。供肺到达手术室,确认可以应用后,在心包内用无创钳夹住 PA 近端,在第一分支远端处切断。PV 在心包外尽量远端处分别结扎后切断。支气管在上下叶分支近端一个软骨环处切断,不加钳夹,尽量保留其长度,去除病肺。

供肺处理:先在手术台旁小桌上修剪,取下左肺,PA、PV、支气管均尽量保留,不用钳夹。到台上再根据受体情况修剪,尽量保留受体支气管长度,在远端吻合,以减少严重缺血的危险。

移植:(1)先吻合支气管,在上下叶分支稍近端处用 4-0 M ex on 线(合成单丝可吸收线)先连续缝合膜状部,软骨部套入间断缝合。本例供体支气管口径较受体细,只用简单的间断缝合(当然把支气管套入)。(2)修剪供肺 PA 至近端

小漏血处垫片缝补;(3)最后吻合左房袖,在心房处放钳夹住,上下 PV 修剪后,剪开其间间隔,形成心房袖,用 3-0 Prolene 线连续外翻单层缝合,最后打结前开放肺动脉血管钳,顺行排出血管内气体及灌注液,同时膨肺,在左心房袖处很快有血喷出,即把结打紧,放开左房钳子,恢复左肺循环。肺冷缺血时间 190 分。全部吻合完毕后胸腔注水,测试有无支气管吻合口漏气。在血管吻合过程中经常用肝素水冲洗血管腔。供肺放进胸腔后,用冰水浸过的敷料覆盖,保持低温,需注意与心脏隔开,中置垫片。最后在肺膨胀状态下,了解 PA 及心房袖吻合处有无扭曲,仔细止血后,放置引流管,关胸。手术历时 3 小时 50 分。

切除左肺标本病理检查为多核巨细胞肉芽肿,继发性弥漫性肺间质纤维化。

术后情况:手术完毕患者很快清醒,血气指标较术前改善,肺动脉压下降。2 小时后回监护室。术后 20 小时停用呼吸机,22 小时拔气管插管。一天后拔胃管,进食。后以鼻导管给氧,第 4 天下地,1 天至室外活动。术后 24 小时内血液动力学改变剧烈,血压低,心率快,短期中有肺水肿表现,出现输血反应。引流液多,第一天达 2200ml,经输全血、血浆、白蛋白,给速尿、升压药及降肺动脉药后情况稳定。

免疫抑制剂的应用:三联用药,术前一天及术日晨硫唑嘌呤 100mg 口服。术间将开放肺循环时,静脉输甲基强的松龙 480mg。术后 6 小时在血液动力学较稳定,查肝肾功能正常后,静脉输注环孢素(CsA) 100mg。第二天输甲基强的松龙 120mg,每 8 小时一次。一天后改强的松 10mg,一日三次,口服,每周递减 5mg 直至每 5mg 的最终维持量。硫唑嘌呤 75~100mg,每日一次口服,监测 WBC  $> 5 \times 10^9/\text{L}$ 。CsA 静点 2 天,在能进食时改口服 100~200mg 每 12 小时一次(开始用进口药,16 天后改口服华北制药厂的产品“星得明”及杭州中美华东制药厂的“赛斯平”),用量根据血药物浓度调整。本院用高压液相色谱法测定,要求在 500~700ng/ml 左右,当

月时,因短期内有似排斥表现,曾用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)(400mg每日一次静点)5天。用CsA及激素的副作用较多,双手震颤在术后10天左右出现,40天后明显减轻。术后一个月出现高血压(20/12kPa至21.3/13.3kPa),5周时查有糖尿病(血糖最高时11.1mmol/L),均给相应处理控制,糖尿病在术后半年时痊愈。2个月时有5次突然呼吸急促,40次/分左右,但听诊无罗音,SpO<sub>2</sub>及心电监测无异常,胸片未见改变,给镇静剂后恢复正常,考虑为药物所致精神改变。在短期用大量甲基强的松龙时,脸、双踝及足面肿胀,体重明显上升。

肺部感染是术后常见而严重的并发症,本例右侧肺病仍存在,术后曾短期有少量脓痰,此外无明显感染表现。术后应用抗生素和无环鸟苷、酮糠唑防细菌、病毒及霉菌感染2个月,曾服复方新诺明防卡氏肺囊虫病,此后在发热、可疑感染及再用大量激素时才给药。

术后胸片:左移植肺术后第一天散在小片影,估计为肺再植反应,三天后消失。开始数天,左侧有胸腔积液,抽水三次。半年后肺野清晰,右肺纤维化无明显改变。

术后半年检查 PaO<sub>2</sub> 为 12.84kPa, SaO<sub>2</sub> 97.4%, 肺动脉压 < 3.3kPa, FEV<sub>1</sub> 46%, DLCO 74%, 较术前有明显好转。核素扫描见左移植肺的血流灌注及通气均佳,患者生活正常,且可骑三轮车带家人上街。

排斥反应:术后第8、12、89及100天时发热(37.2~38.4℃),诉呼吸困难,血气 PaO<sub>2</sub> 下降,胸片无改变,白细胞计数及分类也基本正常,临床印象为急性排斥。第三次右踝局部红肿及轻度压痛,骨片(-),第三次经纤维支气管镜行肺活检(TBLB),病理检查呈最严重的IV级急性排斥。第四次出现症状时 TBLB检查无排斥。这4次均用甲基强的松龙冲击治疗(480mg静脉输注,每日二次,共用3天)。在第一次给药数小时后症状完全消失。后考虑三联用药可能预防效果不足,于第四次有症状后加抗胸腺细胞球蛋白(ATG)5天,此后未再出现急性排斥症状。

部份有白膜覆盖及小块肉芽突出,无粘膜坏死表现,吻合口通畅。术后9个月检查,见吻合口光滑。

## 讨 论

由于气管吻合口血供不良及肺作为开放器官的感染问题不易解决,在1963~1983年间的20年中,国际上仅有的40例肺移植均无长期存活者。1983年使用CsA后的肺移植成功头四年中每年只做1~5例。近年发展较快,1995年国际登记统计,全世界共施行肺移植3809次,共有111个医疗中心行单肺移植2465次,双肺移植1344次<sup>[3]</sup>。1991年台湾报道一例矽肺患者行单肺移植<sup>[4]</sup>,存活6个月。1993年泰国开始行双肺移植。据1994年报道亚洲行单及双肺移植共6例<sup>[5]</sup>,但无长期存活者。肺移植的成功比肾、肝及心移植的成功分别晚29、20及16年。说明这项工作的艰巨性,目前仍有不少问题有待解决。

1. 适应证的选择:肺纤维化是最早行单肺移植的病种,因感染轻,术后留下的自体肺血管阻力及气道阻力均高,气体血液都至健康的供肺,不易有V/Q的不匹配。以后适应证渐扩大,至1995年全世界统计,成人单肺移植中肺气肿占42.3%,特发性肺纤维化16.7%, $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿15.7%,原发性肺动脉高压9.2%。如肺部有感染,行双侧肺移植,避免术后留下的肺在应用免疫抑制剂的情况下病变恶化。现在的双肺移植多在一次手术中先做一侧再做对侧,不用体外循环,总支气管在远端套入吻合,愈合情况和单肺移植相似。

2. 术间是否用体外循环问题:单肺或序贯性双肺移植,在一侧肺已切除,供肺未接上前,都有一段时期靠同样有严重病变的另一侧肺维持氧合,肺功能可能负担过重,这时就需加体外辅助循环。但是为避免术间、术后并发症(如胸腔出血增加),体外循环最好不用。由于麻醉技术的进步,现在除原发性肺动脉高压及 Eisenmenger 综合征的肺移植必须使用外,其它疾病肺移植大部份不用。麻醉期间吸100%氧,因甚

肺功能严重受损,对侧肺多能维持氧合作用。术式:阻断 PA 后,如肺动脉压升高不到原来的一倍,平均压不大于  $8.65 \text{ kPa}$  者,经药物调整多可不必行体外循环。本例当时平均肺动脉压为  $7.2 \text{ kPa}$ ,  $\text{PaO}_2$  为  $52 \text{ kPa}$ , 血压无明显改变,心排出指数为  $4 \text{ L/min/m}^2$ , 能安全度过手术。

3. 单肺移植做哪一侧?一般原则是:双侧病变有轻有重,切除病重一侧肺,以保留较多肺功能;双侧轻重相似的,移植右侧,因右肺体积较大;一侧有胸膜肥厚或曾行开胸手术的,肺切除困难,出血也多,最好避免。本例平片上见右肺病变重,肺动脉造影右肺血管少,但因体外循环的可能性大,右侧胸膜厚,为防出血故行左肺移植。

4. 排斥及其处理:肺移植术后排斥无简单准确的诊断方法,这是开展这种手术的严重困难之一。一般在术后一个月内有 1~3 次急性排斥,数月后也可能发生,给三联免疫抑制剂也很难避免。临床表现是体温上升  $> 0.5^\circ\text{C}$ ;  $\text{PaO}_2$  下降  $> 1.33 \text{ kPa}$ ; 胸片见新的肺浸润阴影或正常(约 40%);  $\text{FEV}_1$  下降  $> 10\%$ ; 患者诉气短不适,胸紧、疼痛;同时需除外肺部感染。证实的方法

是肺活检的病理学改变。由于 TBLB 是有创方法,术后 1~2 周内患者常无法忍受,临床上甲基强的松龙试验性冲击治疗是最常用的诊断方法,疗效迅速明确。较晚期发生的急性排斥,其表现需与细菌病毒感染鉴别,所以要长期严密观察。对反复发作的患者不能单靠甲基强的松龙的冲击治疗(有很多副作用),需加抗淋巴细胞的药物,如 ATG。

本例无霉菌及病毒感染,因术后才九个月,慢性排斥能否避免无法预测,为争取患者长期存活,还需进一步观察。

### 参 考 文 献

1. 辛育龄,蔡廉甫,胡启邦,等. 人体肺移植一例报告. 中华外科杂志, 1979, 17: 328.
2. 辛育龄,蔡廉甫,赵志文,等. 第二例人体肺移植的临床报告. 中华器官移植杂志, 1981, 2: 4.
3. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation. Twelfth official report 1995. J Heart Lung Transplant, 1995, 14: 805.
4. Lung Transplant Group. Single lung transplantation for end-stage silicosis. Report of a case. J Formos Med Assoc, 1992, 91: 926.
5. Sakornpant P. Intrathoracic organ transplantation in asia. Trans Proc, 1994, 26: 2336.

(收稿: 1995-07-17 修回: 1995-11-10)

(本文编辑: 张 钰)

## 乙状结肠肝细胞样腺癌一例报告

陈 辉 陈 剑

患者 男, 63 岁, 半年内便血两次, 每次便血量不多, 持续 1~2 天, 可自行停止。1994 年 10 月在我院乙状结肠镜检查, 距肛门 13cm 可见一突向肠腔肿块, 表面充血水肿, 触之易出血。取活组织检查诊断为“直肠癌”。11 月初在我院手术治疗, 术中检查肝脏不大, 未触及结节, 肿块位于乙状结肠下段, 沿肠管环状生长, 表面呈灰白色浸及浆肌层, 盆腔及肠系膜未触及肿大淋巴结。行乙状结肠切除, 乙状结肠直肠吻合术。术后恢复好。病理检查: 乙状结肠肿块  $4 \text{ cm} \times 3 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm}$ , 环绕肠管一周, 浸及肠管浆肌层。部分肿瘤细胞 EMA(上皮膜抗原)及  $\alpha\text{-ACT}$ (抗糜蛋白酶)阳性, 诊断为乙状结肠肝细胞样腺癌, 无淋巴结转移(0/7)。术后 10 个月复

查无复发。

讨论: 乙状结肠肝细胞样腺癌罕见, 迄今为止国内外文献仅有数例胃肝细胞样腺癌个案报告, 尚无本病报告。该病诊断主要依靠病理检查, 病理形态为癌细胞大, 多边形, 嗜伊红性细颗粒状的胞浆, 髓样或梁状排列; 有丰富的血窦, AFP 免疫组化染色阳性。文献报道个别胃肝细胞样腺癌组织中可见胆汁分泌及癌细胞脂肪变性。血清 AFP 的检测对于术前诊断及术后监测亦为重要。但在临床实际工作中, 国内直肠癌病人术前一般不检测血清 AFP, 而病检取材往往过浅, 因此, 本病术前难以确诊。本病恶性程度可能较结肠腺癌高, 宜行极积的手术切除及术后联合化疗。

(收稿: 1995-09-13)