

上海市胸科医院肺移植 10 年经验总结

潘旭峰 付世杰 杨骏 曹克坚 赵珩

【摘要】 目的 总结上海市胸科医院近 10 年肺移植手术和围术期处理的经验。方法 回顾性分析 2007 年 1 月—2016 年 12 月在上胸科医院进行的肺移植手术患者的临床资料,其中单肺移植 6 次(包括 2 例再移植,2 例单侧肺叶移植),双肺移植 24 次。患者的基础疾病分别为特发性肺纤维化 14 例,慢性阻塞性肺疾病 8 例,弥漫性支气管扩张 3 例,肺移植术后闭塞性细支气管炎 2 例,肺泡细胞癌 1 例,肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例,肺纤毛不动症 1 例。分析肺移植患者术后 1、3、5 年的累计生存率和术后主要死亡原因。结果 肺移植术后 90 d 内病死率为 13.3%(4/30),其中 2 例(6.7%)死于术后 30 d 内,主要死亡原因为循环衰竭和心力衰竭;另 2 例的主要死亡原因是脑血管意外和气道出血感染。1、3、5 年的累计生存率分别为 60%、50%和 41%,随访 3 年内死亡的主要原因为肺部感染和吻合口并发症;3 年后死亡的主要原因为闭塞性细支气管炎综合征。结论 肺移植技术已经较为成熟,是一种治疗终末期良性肺病的有效手段。

【关键词】 肺移植; 并发症; 累积生存率; 终末期良性肺病

The 10-year experience of lung transplantation in Shanghai Chest Hospital Pan Xufeng, Fu Shijie, Yang Jun, Cao Kejian, Zhao Heng. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao tong University, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Zhao Heng, Email: h_zhao28@163.com

【Abstract】 Objective To share the experience of 10 years of perioperative management for lung transplantation. **Methods** A retrospective study of transplantation cases from Jan 2007 to Dec 2016 in Shanghai Chest hospital was conducted. There were 6 cases of single lung transplantation (2 cases of re-transplantation, 4 cases of lobe transplantation) and 24 cases of double lung transplantation. There were 14 cases of IPF, 8 cases of COPD, 3 cases of bronchiectasis, 2 cases of BOS, 1 case of bronchoalveolar carcinoma, 1 case of LAM and 1 case of immotile cilia syndrome. The cumulative survival rate and the major causes of death after 1, 3 and 5 years after operation were analyzed. **Results** 30-day mortality was 6.7% (2/30). Circulatory and cardiac failure were the main causes. 90-day mortality was 13.3% (4/30). Stroke and massive airway bleeding were another two causes. 1, 3 and 5-year survival rates were 60%, 50%, 41% respectively. Pneumonia and anastomosis complications were the main causes of death in the first 3 years after transplantation. BOS was the main cause of death after the first 3 years of transplantation. **Conclusions** Lung transplantation was an effective treatment method in treating various end stage benign lung diseases.

【Key words】 Lung transplantation; Complication; Overall survival; End stage benign lung diseases

对于肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、弥漫性支气管扩张等各种良性肺病,一旦疾病发展到终末期、

呼吸衰竭的阶段,肺移植是改善病患生活质量、延长患者生命唯一有效的方法。在手术方式的选择上,受到基础疾病种类、疾病的进展程度、患者年龄体质、供体质量等各种因素的影响。近年来,随着免疫药物的发展,移植术后急性排斥反应等发生率较低,围术期的成功率和患者的存活率也在逐步提高。本研究总结了最近 10 年上海市胸科医院进行的 30 例

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2017.04.06

基金项目:上海市卫计委局青课题(20144Y0169)

作者单位:200030 上海交通大学附属胸科医院胸外科

通信作者:赵珩,Email:h_zhao28@163.com

肺移植手术的临床资料,分析了各种并发症和生存情况,分享在肺移植方面的经验和特点。

资料与方法

一、临床资料

1. 病例来源:回顾性分析 2007 年 1 月—2016 年 12 月在上胸科医院行肺移植手术患者的临床资料。共 28 例患者进行了 30 次肺移植手术(其中 2 例患者进行了再移植手术),其中男性 19 例,女性 9 例;年龄 34~72 岁,平均(56.7 ± 11.4)岁;单肺移植 6 次,双肺移植 24 次。单侧肺移植中 2 次为再移植手术,1 次为单肺移植术后的对侧肺脏移植,2 次为单侧肺叶移植。

2. 肺移植患者的基础疾病:特发性肺纤维化 14 例,COPD 8 例,弥漫性支气管扩张 3 例,肺移植术后闭塞性细支气管炎 2 例,肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例,肺纤毛不动症 1 例,弥漫性肺泡细胞癌 1 例。术前合并乳糜胸 1 例、气胸史 2 例、气管切开状态 3 例、气管插管史 5 例、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持状态 1 例,肺减容术史 1 例、骨髓移植史 1 例、高血压 12 例、糖尿病史 12 例、冠心病史 1 例。所有患者达到 I 型或者 II 型呼吸衰竭的诊断标准。其中 5 例术前失去下床活动能力。心超检查显示肺动脉收缩压 40~108 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),平均 59 mmHg。

二、肺移植手术

1. 供肺获取:顺灌采用肺动脉插管灌注,以 30 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)的压力灌注 3 L 4℃ 的 Perfadex 灌注液。灌注前肺动脉根部注入 500 mg 的甲基强的松龙和 500 mg 的前列腺素 E1。供体到达手术室后进行逆灌,每个肺静脉开口灌注 250 ml 4℃ 的 Perfadex 灌注液,共 1 000 ml。在逆灌完成后对供肺进行评估和修剪,切除有病损的肺组织并送微生物和病理检查。第一侧供肺(或单肺)的冷缺血时间为 3.5~6 h,平均 4.5 h;第二侧为 5~8 h,平均 5.5 h。

2. 受体手术:所有患者采用左侧双腔管气管插管。对于气道分泌物多或者感染性肺部疾病的患者先进行单腔管插管,吸净气道分泌物后,再进行双腔管插管。插管完成后用纤支镜确认气管插管位置。单肺移植中,1 例采用后外侧切口第 5 肋间进胸;其

余单肺移植均采用前外侧切口,第 4 肋间进胸;2 例再移植患者均为单肺再移植,首次移植为双肺移植,采用原切口进胸。双肺移植采用双侧前外侧切口,第 4 肋间进胸,其中有 15 例横断胸骨。根据术前肺动脉压力、肺部病变严重程度以及术中的氧合及血流动力学情况决定是否采用 ECMO 或者常规体外循环辅助。早期有 2 例患者采用常规体外循环辅助;之后有 20 例患者采用 ECMO 辅助,ACT 维持在 180 s 左右。术前病情较重的患者在麻醉诱导期间就采用股动静脉切开,进行 ECMO 转流或者作转流准备;术中如果出现严重低氧或者循环不稳定的情况,采用右心房、主动脉插管转流或者股动静脉转流。

3. 术后管理:近 10 年免疫方案采用巴利昔单抗(舒莱)40 mg 分两次进行免疫抑制;长期免疫维持采用他克莫司、吗替麦考酚酯(骁悉)和强的松三联方案。围术期前 3 个月他克莫司的目标浓度为 10~15 $\mu\text{g}/\text{ml}$,口服骁悉(常规 1g \times 2 次/d)需要密切注意白细胞和血小板的情况,并做适当调整。围术期有 24 例患者进行预防性抗霉菌治疗,采用两性霉素雾化,或口服伊曲康唑或伏立康唑。13 例患者进行预防性抗巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)治疗,静脉点滴更昔洛韦或者口服缬更昔洛韦。对于高度怀疑急性免疫排斥反应的患者,采用甲强龙 10 mg $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连续冲击治疗 3 d。

结 果

一、术中和术后基本情况

30 例患者的平均拔管时间 5 d,其中 7 例出现拔管后再插管。术后住院期间气管切开 7 例,单纯肺部感染 6 例,发生急性排异 5 例,胸内出血再次剖胸出血 3 例,吻合口狭窄 3 例,吻合口瘘 2 例,气管软化 2 例,吻合口气道大出血并开胸切除左肺 1 例,脑血管意外 2 例,心功能衰竭 1 例,循环衰竭 1 例。肺移植术后 90 d 内病死率为 13.3%(4/30),其中 2 例(6.7%)死于术后 30 d 内,主要死亡原因为循环衰竭和心力衰竭;另 2 例的主要死亡原因是脑血管意外和气道出血感染。

二、术后随访情况

术后 1、3、5 年的生存率分别为 60%、50%和 41%。术后 3 个月到 1 年内的前期死亡原因为单纯肺部感染(3 例)和吻合口并发症(3 例)。3 年后死

亡原因主要是慢性排异(2 例)。2 例患者因双肺移植术后闭塞性细支气管炎综合征、呼吸衰竭行再次肺移植,其中 1 例再移植后随访 34 个月,情况良好;1 例再移植术后发生吻合口瘘,放置气管支架,术后第 10 个月取吻合口支架时气道大出血窒息死亡。

讨 论

肺移植是延长良性终末期肺病患者唯一有效的办法,经过几十年的发展,在免疫药物和外科技术方面都取得了长足的发展。对于感染性肺部疾病,通常采用双肺移植,但是是对于非感染性肺部疾病如何选择手术方式,目前尚没有统一标准^[1, 2],主要取决于该手术方式是否影响围术期安全和术后长期存活。近年来,我们倾向对于非感染性良性肺病,如果患者年龄较轻、供体质量较好的,主要采用双肺移植。本组 30 例肺移植中,双肺移植 24 例,占 80% (24/30)。我们认为双肺移植患者由于彻底切除病变肺脏,术后能够减轻移植对侧肺脏引起的咳嗽和带来移植物感染的机会,可能会带来更好的生活质量和更长的移植物存活。目前,国际上也有肺移植手术方式与围术期并发症、长期预后、基础疾病种类关系的相关报道。Schaffer 等^[3]报道,对于肺纤维患者双肺移植后的中位生存期为 65.2 个月,显著高于单肺移植的 50.4 个月($P<0.05$);对于 COPD 患者行双肺移植和单肺移植的中位生存期没有显著差异(67.7 个月 vs 64.0 个月, $P>0.05$)。Borro 等^[4]分析了 12 年中 73 例 COPD 的肺移植患者,中位生存期在单肺移植和双肺移植中没有显著差异(59.4 个月 vs 65.3 个月, $P=0.96$);但是双肺移植围术期的并发症率为 54%,显著高于单肺移植的 27.6% ($P=0.032$)。Neuroho 等^[5]在特发性肺纤维化进行肺移植的患者中发现:双肺移植患者的 1、3、5 年生存率显著高于单肺移植患者,而且单肺移植患者的闭塞性细支气管炎综合征发生率显著高于双肺移植患者;多因素分析发现,单肺移植是发生闭塞性细支气管炎综合征和死亡的独立危险因素。

再移植是肺移植术后解决移植物失功能、延长患者生命的有效方法。但是再移植患者由于第二次得到供体,而许多患者初次移植的机会都得不到,因此在伦理方面仍存在一定的争议。另外,再移植的总体效果相对于初次移植较差,因此再移植某种程

度上被认为供体器官不能得到最大程度的利用。据文献报道,初次肺移植患者的 1 年生存率可以达到 80% 左右^[6],而再移植的 1 年生存率为 45% ~ 50%^[7, 8]。但是再移植也是影响手术效果的重要原因之一,在所有再移植中,急性移植物失功能和吻合口裂开进行再移植的存活率最低,而因为慢性排异、闭塞性细支气管炎综合征而再次肺移植的手术效果最佳^[8, 9],再移植的围术期风险和预后与术前是否呼吸机支持、移植中心手术量、初次到再次肺移植所经历的时间相关。10 年中我们进行了 2 例再移植手术,再移植的原因都是闭塞性细支气管炎和呼吸衰竭。其中 1 例为支气管扩张行双肺移植术后、闭塞性细支气管炎综合征,再次肺移植行左侧单肺移植,再次肺移植距离初次肺移植 6 年半,目前情况稳定。另 1 例为 COPD 行双肺移植术后、闭塞性细支气管炎综合征,再次肺移植行右肺下叶移植(供体上中叶有明显的挫伤和感染),术后并发吻合口瘘,放置支架后情况稳定,术后 10 个月取气管支架时发生气道大出血、窒息死亡。

随着免疫抑制药物的不断发展,近年来肺移植术后的急性排异反应发生率较低,近 10 年我们采用他克莫司、骁悉、强的松三联免疫抑制方案,围术期急性免疫排斥反应的发生率较低,为 13.3% (4/30)。对于高度怀疑急性免疫排斥反应的患者,在抗生素的保护下,采用大剂量激素冲击,甲强龙 500 mg 连续 3 d 冲击治疗。移植术后慢性排异是影响患者远期存活的最主要因素。闭塞性细支气管炎是肺移植术后慢性排异最主要的表现形式。目前来看,肺移植术后发生闭塞性细支气管炎还没有有效的预防和治疗方案^[10]。本组的 2 例再移植患者中,1 例发生重度闭塞性细支气管炎,用兔抗人胸腺免疫球蛋白(即复宁)和环孢霉素雾化等措施约 4.5 年,肺功能下降趋势明显减缓,但是 2 年后再次行左侧单肺移植;另 1 例患者发生闭塞性细支气管炎后使用即复宁出现过敏反应,肺功能下降趋势没有得到缓解,最终在术后 4.5 年左右进行了再移植手术。

感染是肺移植术后围术期所面临的主要问题之一。移植患者往往术前存在反复感染、长期使用抗生素和免疫抑制剂等问题,术后容易发生肺部感染。除了根据药敏结果使用抗生素外,尤其应重视预防霉菌感染,特别是对于术前存在反复抗生素使用史或者抗生素使用时间过长的患者,口服或者静脉使

用伏立康唑、伊曲康唑,或者两性霉素雾化。对于供体 CMV 阳性或者受体 CMV 阳性的患者,围术期使用更昔洛韦或者缙更昔洛韦 6~9 个月,可以预防或者治疗 CMV 感染。气道并发症如吻合口狭窄、裂开、软化等是肺移植术后常见的并发症,尤其对于反复的肺部感染,应首先考虑吻合口情况,积极进行纤维支气管镜检查,以明确吻合口情况;并采取激光、冷冻、烧灼甚至吻合口支架放置术等。一般小的吻合口瘘都能保守治愈,大的吻合口瘘除了即刻引流、缓解症状外,还需要积极手术干预。

综上所述,肺移植目前技术较为成熟,是治疗终末期肺部疾病的有效方法。

参 考 文 献

- 1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 956-967.
- 2 Hadjiliadis D, Angel LF. Controversies in lung transplantation: are two lungs better than one? [J] Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(5): 561-566.
- 3 Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, et al. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need[J].

JAMA, 2015, 313(9): 936-948.

- 4 Borro JM, Delgado M, Coll E, et al. Single-lung transplantation in emphysema: Retrospective study analyzing survival and waiting list mortality[J]. World J Transplant, 2016, 6(2): 347-355.
- 5 Neurohr C, Huppmann P, Thum D, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Transpl Int, 2010, 23(9):887-896.
- 6 Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report—2014; focus theme: retransplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(10): 1009-1024.
- 7 Novick RJ, Sch?fers HJ, Stitt L, et al. Recurrence of obliterative bronchiolitis and determinants of outcome in 139 pulmonary retransplant recipients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 110(5): 1402-1413; discussion 1413-1414.
- 8 Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(2): 407-412.
- 9 Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. Pulmonary Retransplant Registry [J]. Ann Thorac Surg, 1998. 65(1): 227-234.
- 10 Verleden SE, Sacreas A, Vos R, et al. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation [J]. Chest, 2016, 150(1): 219-225.

(收稿日期:2017-09-20)

(本文编辑:周珠凤)

潘旭峰 付世杰 杨骏,等.上海市胸科医院肺移植 10 年经验总结[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志,2017,4(4):224-227.