

心肺联合移植的进展

苏业璞 赵砚丽 综述 陈伯奎 审校

心肺联合移植 (combined heart-lung transplantation, CHLT) 现已公认是治疗终末期心肺衰竭的一种有效方法。

一、发展概况

从 1946 年 Demikhov 应用同种异体犬在交叉循环下施行 CHLT 的实验开始至今已 50 年^[1]。1968 年美国 Reitz 等成功地完成了 17 例 CHLT, 并且创立了 CHLT 技术规范及手术操作程序^[2]。据 1994 年国际心肺移植学会 (ISHLT) 报道^[3], 1981 年以来全球已完成 CHLT 约 1200 例。尽管 CHLT 的 1 年生存率为 61%, 但仍有不少技术问题待解决。如移植器官的来源匮乏; 异种器官应用的基因工程研究尚未有实质性突破; 对急、慢性排斥反应如加速性心脏冠状动脉硬化和肺闭塞性支气管炎 (OB) 均缺乏有效的防治方法; 对保存供体器官和增强机体对免疫抑制剂的耐受性等也缺乏对策^[1]。

二、临床应用

1. 供体的选择

由于器官来源匮乏, 人们都在探索如何增加供源。1993 年 Shirakura 等^[4]应用人工心肺支持 1 个无心脏跳动的供体, 取其供应的器官, 获得较好的效果; Begona 等^[5]在体外循环支持下维持心脏搏动 60 分钟以保持良好功能, 供心脏移植应用。至 1995 年大系列临床报道: 人工心肺机对器官原位支持与灌注的方法, 不仅缩短了热缺血时间, 且保持了完好的功能, 为供体器官的来源和利用开辟了一条新途径^[6,7]。

目前供体的年龄已放宽到 50 岁以下, 但严格要求确无心肺器质性病变。肿瘤转移的病人、免疫缺陷性疾病、HIV 抗体阳性的病人均列为禁忌。如经心肺复苏的供体, 心脏停搏 > 3 小时, 碳氧血红蛋白高于正常 20%, $\text{SaO}_2 < 0.80$, 也视为心肺移植供体的禁忌。相对禁忌包括低血压 8kPa ($1\text{kPa} = 7.5\text{mmHg}$) > 6 小时或经多次心肺复苏、非冠状动脉主干狭窄、严重的左心室肥厚以及较长时间应用升压药 (如多巴胺每分钟 $> 20\mu\text{g/kg}$, > 24 小时以上者) 等, 如有心律失常, 则应进一步查明其发生的原因^[1]。

供体肺应无限制性、阻塞性通气障碍。当 FiO_2 为

1.0 时则要求 $\text{PaO}_2 > 33.3\text{kPa}$; FiO_2 为 0.4 时则 $\text{PaO}_2 > 13.3\text{kPa}$ 即为理想条件^[8]。

2. 受体的选择及手术适应证

心肺联合病变病人接受心脏移植时应注意肺血管的受损程度。回顾性分析^[9,10]提示, 心脏移植术后导致右心衰竭的病例, 当肺血管阻力 $> 5\text{wood}$ 单位或肺血管压力梯度 $> 2.00\text{kPa}$ 时, 其死亡率较无肺血管病变者高 3 倍。因此 CHLT 适应证包括应用药物治疗无效的肺实质性病变并心功能不全, 呈终末期心肺衰竭者; 先天性心脏病继发肺动脉高压引起右向左分流的艾森门格综合征 (Eisenmenger syndrome); 原发性肺动脉高压继发严重心力衰竭; 肺囊性纤维化或双侧支气管扩张所致肺脓毒性感染等^[1]。CHLT 的禁忌证为终末期心肺衰竭合并不可逆的其它器官 (如肝、肾、脑) 严重损伤或伴有全身性疾病及活动性感染、恶性肿瘤或精神病者。相对禁忌证包括恶液质、糖尿病、脑血管病、过度肥胖及近期活动性胃十二指肠溃疡, 应用类固醇激素治疗者。

近 5 年 CHLT 手术适应证发生了显著变化, 1987 年以前接受 CHLT 的病人几乎 80% 为原发性肺动脉高压及先天性心脏病 Eisenmenger 综合征。1987~1990 年肺囊性纤维化病人占 CHLT 的 25%。1990 年间原有 CHLT 手术指征的 115 例病人中, 27 例仅行了单肺移植术^[11]。

3. 心肺器官的保存

Belzer 等^[12]提出: 理想的器官低温灌注保存, 应具备以下条件: (1) 降低细胞代谢及缺氧性损害, 有效防止低温所致的细胞水肿; (2) 防止细胞内酸中毒; (3) 有效的防止低温灌注的细胞间质水肿; (4) 防止氧自由基对细胞膜的损害; (5) 提供能量基质, 以提高细胞对缺氧的耐受性。

实验研究认为, 目前心脏保存多采用细胞内液型胶体保存液, 如 UW 或 Euro-Collin 液。应用非脉冲充氧连续低温低压微量灌注法, 可确切地改善心肌保护, 灌注压 3.33kPa , 灌注量为 24 小时每克心肌 $3\sim 6\text{ml}$, 可延长心肌保存时间达 24 小时。在灌注径路中加用 $0.8\mu\text{m}$ 过滤器有助于防止灌注中冠状动脉阻塞增加阻力^[13]。

肺保存的安全时限仅 4~6 小时, 以低温、低压、低

最近在灌注液中加氧自由基清除剂,有利于减轻肺的再灌注损伤。前列腺素 E_1 (PGE_1) 已被临床实践证实具有扩张肺微血管、抗血小板聚集和白细胞粘附作用,并具有较好保护细胞的效果^[14]。

4. 手术技术

CHLT 手术成败的关键在于: (1) 防止术中难以控制的大出血; (2) 预防膈神经损伤性麻痹; (3) 防止气管吻合口裂开。近年对典型术式进行了改良^[15], 与“Dominno”术式相同完全切除右心房, 但在心肺置入后分别行上下腔静脉吻合, 并将移植整具心肺的肺门置于膈神经前方。这样更有利于后纵隔渗血的处理。

有报道^[16], 切取受体的心肺时保留左房后壁, 可使后纵隔损伤性创面的出血能减少到最低程度; 还可应用钳闭器 U 形银夹止血; 术中还需注意保护膈神经、迷走神经及喉返神经; 术后的早期禁用皮质激素同时以游离大网膜蒂包裹气管吻合口, 均有利于防止吻合口破裂。

5. 排斥反应与免疫抑制的治疗方案

CHLT 术后两个器官的排斥反应并非同步, 肺的急性排斥反应有时早于心脏, 其临床表现又难以查觉, 因此心肌及肺组织活检被认为是目前早期诊断排斥反应的“金标准”。1990 年国际心肺移植协会所制定的心肌及肺组织排斥反应组织学分类分级标准^[17], 已被广泛采用。急性肺排斥反应主要为支气管及细支气管炎及肺血管周围单核及淋巴细胞浸润; 慢性排斥反应主要是渐进性小动脉硬化及闭塞性支气管炎。

关于免疫抑制剂的应用, 以环孢素 A 为主的三联免疫抑制剂方案(环孢素 A + 硫唑嘌呤 + 甲基强的松龙)已被公认为行之有效的方案。在急性排斥反应期可辅加 OKT_3 、 $FK506$ 、兔抗胸腺细胞球蛋白(RATG); 或加大甲基强的松龙的冲击治疗量。有作者报道^[18]应用 RATG 冲击量治疗肺移植术后急性排斥反应较 OKT_3 更为有效。但在总体上认为各种免疫抑制剂联合治疗方案对 CHLT 后期生存率的提高及远期疗效的影响无明显差异^[19]。

6. 围术期感染

感染是 CHLT 的主要死亡原因^[20]。据美国斯坦福医学中心回顾性分析, 10 年间 CHLT 病人有 200 例次严重感染, 平均每例发生 2.7 次。感染的部位主要发生在下呼吸道(占 48%), 其次是泌尿道及皮肤的感染。其病原体主要有: 细菌 48%, 巨细胞病毒 16%, 真菌 14%, 其他种病毒 15%, 卡氏肺原虫感染 5%, 奴卡氏菌 2%。

胞病毒感染居多。后期并发 OB 的病人, 绿脓杆菌感染占 53%。

CHLT 病人后期巨细胞病毒感染, 现已发现可诱发免疫功能障碍, 加速肺的慢性排斥反应和导致并发 OB。OB 的发生与支气管血流、淋巴引流被阻断, 肺门去神经损伤, 巨细胞病毒及真菌感染有关。最近报道^[21]应用二性霉素 B 吸入剂预防 CHLT 术后继发肺深部真菌感染取得了较好效果。

儿童 CHLT 死亡率与成年人相比无明显差异, 老年人则偏高。手术早期(术后 30 日内)死亡的原因因为技术因素, 如手术并发出血、移植的器官衰竭等。中期死亡原因因为感染。晚期死亡原因因为 OB、脑血管病、恶性肿瘤等^[22]。

参考文献

- 1 Yuh DD, Robbins RC, Reitz BA, et al. Heart and heart-lung transplantation; an update. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 1996, 4: 4-13.
- 2 Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 1984, 38: 554-562.
- 3 Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation; eleventh official report-1994. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13: 561-570.
- 4 Shirakura R, Kamiike W, Matsumura A, et al. Multiorgan procurement from non-heart-beating donors by use of Osaka university cocktail, Osaka rinse solution, and the portable cardiopulmonary bypass machine. *Transplant Proc*, 1993, 25: 3093-3094.
- 5 de Begona JA, Gundry SR, Razzouk AJ, et al. Transplantation of hearts after arrest and resuscitation; early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106: 1196-1201.
- 6 Alvarez-Rodriguez J, del Barrio-Yesa R, Torrente-Sierra J, et al. Posttransplant long-term outcome of kidneys obtained from asystolic donors maintained under extracorporeal cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc*, 1995, 27: 2903-2904.
- 7 Szostek M, Danielewicz R, Lagiewska B, et al. Successful transplantation of kidneys harvested from cadaver donors at 71 to 259 minutes following cardiac arrest. *Transplant Proc*, 1995, 27: 2901-2902.
- 8 Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, et al. Heart-lung transplantation; lessons learned and future hopes. *Ann Thorac Surg*, 1987, 43: 6-16.
- 9 Saris GE, Moore KA, Schroeder JS, Stinson EB, et al. Cardiac transplantation; the Stanford experience in the cyclosporine era. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 108: 240-251.

- transplantation; the Pittsburgh experience. *Am Heart J*, 1993, 126: 896—904.
- 11 Kriett JM, Kaye MP. The Registry of the international society for heart and lung transplantation; eighth official report-1991. *Heart Lung Transplant*, 1991, 10: 491—498.
- 12 Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, 1988 45: 673—676.
- 13 Wicomb WN, Collins GM. 24-hour rabbit heart storage with UW solution. Effects of low-flow perfusion, colloid, and shelf storage. *Transplantation*, 1989 48: 6—9.
- 14 Fujimura S, Handa M, Kondo T, et al. Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. *Transplant Proc*, 1987 19(1 Pt 2): 1334—1336.
- 15 Lick SD, Copeland JG, Rosado LJ, et al. Simplified technique of heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59: 1592—1593.
- 16 Vouhe PR, Dartevelle PG. Heart-lung transplantation. Technical modifications that may improve the early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 97: 906—910.
- 17 Billingham ME. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection; heart rejection study group, the international society for heart transplantation. *J Heart Transplant*, 1990, 9: 587—593.
- 18 Reichenspurner H, Miller J, Robbins R, et al. RATG-induction therapy significantly reduces incidence of acute pulmonary rejection compared to OKT₃ treatment. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15: S103.
- 19 Olivari MT, Kubsh S, Braunlin EA, et al. Five years experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation*, 1990, 82(Suppl IV): 276—286.
- 20 Kramer MR, Marshall SE, Stames VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. *Arch Intern Med*, 1993, 153: 2010—2016.
- 21 Reichenspurner H, Gamberg P, Yun K, et al. Inhaled amphotericine B prophylaxis significantly reduces the number of fungal infections after heart-lung and heart-lung transplant. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15: S56.
- 22 Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplantation; ninth official report-1992. *J Heart Lung Transplant*, 1992, 11: 599—606.

(1996-10-04 收稿 1997-05-29 修回)

法乐四联症合并单心房、永存左上腔静脉及肺静脉畸形引流 1 例

邓勇志 王伏生 李家成 王子林 马捷

患儿 女, 7 岁。自幼易感冒, 活动后心悸、气促、喜蹲踞。查体: 口唇发绀、杵状指(趾), 胸骨左缘 2~4 肋间可闻及 3/VI 级收缩期杂音伴震颤, P₂ 减弱, SaO₂ 0.77。彩色超声心动图示右室增大肥厚, 右房增大; 室间隔缺损 17mm, 主动脉骑跨 45%; 右室流出道狭窄, 第三心室 21mm×18mm, 肺动脉瓣环内径 13mm; 房间隔缺损 22mm, 左房内可见冠状静脉窦(内径 15mm)回声, 其内血流入左房; 2 条左肺静脉与左房相连, 右上肺静脉与右房相连, 右下肺静脉显示不清。心电图示电轴右偏, 右心室肥大。

1997 年 4 月在低温体外循环下手术。心外探查: 右房、室肥厚, 右室流出道第三心室与其它部分呈矛盾运动, 震颤位于第三心室之上, 主、肺动脉直径比为 1.5:1, 右上腔静脉直径 12mm, 引流入右房, 永存左上腔静脉 10mm, 右心耳左房化。经右室流出道切口见隔、壁束及室上嵴肥厚, 右室流出道狭窄, 右室高压腔与第三

心室之间通道口仅 6mm, 肺动脉瓣二瓣化交界融合, 瓣口直径 8mm; 室缺位于嵴下, 直径 20mm; 主动脉骑跨 70%。经右房切口见房间隔完全缺如, 为单心房, 右上肺静脉流入形态右房, 永存左上腔静脉经冠状静脉窦引流至形态右房。确诊为法乐四联症合并单心房、永存左上腔静脉及右上肺静脉畸形引流。经右室流出道切口切断肥厚之隔、壁束, 肺动脉瓣交界切开, dacron 补片修补室缺, 心包补片加宽右室流出道。经右房切口补片分隔左、右心房, 再造房间隔时将右上肺静脉植于左房。缝合右房切口, 开放升主动脉, 心脏自动复跳。术中转机 169 分, 主动脉阻断 123 分, 辅助循环 38 分。术后 10 天痊愈出院, 随访 10 个月发育良好。

讨论 法乐四联症合并单心房、永存左上腔静脉及肺静脉畸形引流是一种少见的心脏复合畸形。手术彻底疏通右室流出道, 严密修补室缺, 利用补片再建房间隔分隔左、右心房时, 房室瓣瓣环处应用浅表的间断褥式缝合于二尖瓣根部, 可避免损伤心脏传导系统。