

## • 论著 •

# 肺移植术后早期发生严重原发性移植物失功的诊治(附 10 例报告)

陈颖 陈静瑜

南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科和肺移植中心(江苏无锡 214023)

**【摘要】目的** 观察和探讨肺移植术后早期发生严重原发性移植物失功(3 级 PGD)的临床表现及治疗。**方法** 2002 年 9 月至 2010 年 12 月无锡市人民医院共完成肺移植 100 例,术后早期发生 3 级 PGD 10 例。其中原发病为 COPD 2 例,肺纤维化 4 例,结核毁损肺 1 例,硅沉着病 1 例,支气管扩张伴囊肿 2 例。单肺移植 7 例[其中体外膜式氧合(ECMO)辅助下 3 例],双肺移植 3 例(其中 ECMO 辅助下 1 例)。**结果** 10 例患者手术顺利,氧合满意,撤除 ECMO 术中支持,术后 1~5 d 出现 3 级 PGD,4 例经利尿和呼吸支持治疗无效死亡,2 例好转。4 例经利尿和呼吸支持治疗外,同时接受术后 ECMO 循环支持,ECMO 转流后肺功能得到改善,2 例成功拔除 ECMO 并康复出院,2 例接受 ECMO 转流期间因脏器功能衰竭死亡。**结论** 3 级 PGD 是肺移植术后常见的严重并发症,早期诊断、及时治疗能提高移植患者生存率。

**【关键词】** 肺移植; 原发性移植物失功; 体外膜式氧合

## Diagnosis and Treatment of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: Report of 10 Cases

CHEN Ying, CHEN Jing-yu. Department of General Thoracic Surgery, Lung Transplantation Group, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University. Wuxi, Jiangsu, 214023, China

Corresponding Author: CHEN Jing-yu, E-mail: chenjy-33@126.com

**【Abstract】Objective** To summarize the clinical manifestations, diagnosis and treatment of severe primary graft dysfunction (PGD grade 3) in early stage after lung transplantation. **Methods** From September 2002 to December 2010, there were 10 patients with severe PGD (grade 3) in early stage after lung transplantation (LTx) in 100 patients with end-stage lung disease underwent LTx in Wuxi People's Hospital. In which there were 2 cases with chronic obstructive pulmonary disease, 4 with idiopathic pulmonary fibrosis, 1 case with lung tuberculosis, 1 case with silicosis, 2 cases with bronchiectasis. There were 7 patients with single LTx [3 cases with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support] and 3 patients with bilateral LTx (1 case with ECMO support). **Results** The surgical procedures of these 10 patients were successful, however severe PGD occurred on 1~5 days after operation. 4 cases died of respiratory failure with negative fluid balance and mechanical ventilation support, and 2 cases recovered. 4 cases underwent ECMO support, in which 2 cases successfully weaned from ECMO and discharged from hospital, others died of multiple organ failure. **Conclusions** Severe PGD is one of the fatal early complication after lung transplantation. Early diagnosis and treatment are very important to improve the perioperative mortality rate.

**【Key words】** Lung transplantation; Primary graft dysfunction; Extracorporeal membrane oxygenation

据国际心肺移植协会统计,原发性移植物失功(primary graft dysfunction, PGD)占肺移植术后早期死亡原因的 28.9%<sup>[1]</sup>。无锡市人民医院于 2002 年

9 月至 2010 年 12 月先后完成 100 例肺移植,其中术后早期发生 PGD(3 级) 10 例。现将移植术后严重 PGD 的诊治总结如下。

## 对象与方法

基金项目:国家十一五科技支撑计划(编号:2008BAI160B05)

通讯作者:陈静瑜, E-mail: chenjy-33@126.com

### 一、患者资料

10 例肺移植术后 3 级 PGD 患者,其中男 8 例,女 2 例;年龄 43~58 岁,平均( $48 \pm 12$ )岁;原发病:COPD 2 例,肺纤维化 4 例,结核毁损肺 1 例,硅沉着病 1 例,支气管扩张伴囊肿 2 例;单肺移植 7 例[体外膜式氧合(ECMO)辅助下 3 例],双肺移植 3 例(ECMO 辅助下 1 例)。术前检查:3 例为限制性通气功能障碍,7 例为混合性通气功能障碍;10 例术前均有高碳酸血症,平均动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )为( $63 \pm 23$ ) mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )( $264 \pm 82$ ) mm Hg。术前心脏超声显示肺动脉收缩压 30~50 mm Hg 5 例,50~80 mm Hg 4 例,>80 mm Hg 1 例;平均肺动脉收缩压为( $49 \pm 16$ ) mm Hg。

## 二、供体资料

供者 10 例,均为男性,年龄 20~35 岁,平均( $22 \pm 10$ )岁,均为脑死亡者。EB、HIV、CMV、HSV 病毒及乙肝病毒均为阴性。术前供、受者的 ABO 血型均相符。供肺的获取、灌注、保存技术参见文献[2]。

## 三、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。通常压力控制通气限制气道峰压 35 mm Hg 以下,预防支气管吻合口的气压伤。术后早期血气分析只要  $\text{PaO}_2 > 80$  mm Hg 和/或动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )>95% 就需逐步降低  $\text{FiO}_2$ ,根据动脉血气及生命体征调节通气参数。术后环孢素、骁悉、糖皮质激素三联免疫抑制方案。术后常规预防细菌、真菌、病毒感染<sup>[3-5]</sup>。

## 四、ECMO 管理及撤除

在麻醉后经股动静脉切开置管并转流。若术中测得的全血活化凝血时间大于 160 s,则不用肝素。ECMO 氧流量 2 L/min,转流流量根据体重、血流动力学情况及血气分析的结果调整在 2~3 L/min,保持  $\text{PaO}_2$  在 75 mm Hg 以上,  $\text{PaCO}_2$  在 20 mm Hg 左右。术后根据移植肺的氧合情况和血

流动力学的平稳程度,决定是否撤除 ECMO。撤除时首先流量减半,0.5 h 后停止转流,拔除股动、静脉插管并修补股动、静脉。

## 结 果

10 例患者手术过程顺利,当时氧合满意撤除 ECMO 术中支持,但术后 1~5 d 出现不同程度的低氧血症、肺水肿,胸部 X 线检查发现渗出性肺部浸润表现等,同时排除其他原因诊断为 PGD。按照  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  和胸部 X 线表现确定 PGD 等级分为 0 级、1 级、2 级、3 级<sup>[6]</sup>,10 例患者均诊断 PGD 3 级。其中 4 例患者病情进展迅速,经利尿和呼吸支持治疗无效死亡。6 例经联合输血、胶体和利尿来维持适当的尿量(保持液体负平衡),除进行较高的通气压力支持治疗外,同时接受 ECMO 循环支持,ECMO 转流后肺功能得到改善,2 例成功拔除 ECMO 并康复出院,2 例接受 ECMO 转流期间因脏器功能衰竭死亡。结果见表 1。

## 讨 论

移植植物失功是肺移植围手术期最常见的死亡原因之一,术后 30 d 内的死亡率为 30%~42%<sup>[1,7]</sup>。其临床表现主要为表现为肺移植术后 72 h 内出现严重的低氧血症、肺水肿,以及胸部 X 线检查发现渗出性肺部浸润表现等,结合术中大量出血、体外循环支持等诱因可以基本判定。目前研究表明 PGD 的发生与供者固有因素、年龄、吸烟史、种族、性别及原发病可能影响供肺质量有关,其中供者年龄在<21 岁及>45 岁是明确的术后早期发生 PGD 的独立危险因素<sup>[8]</sup>,其他因素是否存在相关性目前尚存争议。由于供体稀缺,我们无法完全了解及控制供体条件,且本组供者都为年轻脑死亡男性,基本可以排除供体因素。

国外大样本研究显示肺移植术后早期 PGD 发

表 1 患者术中、术后 PGD 情况

病例	手术方式	术中输血(mL)	PGD 发生时间及等级	PGD 后 ECMO 使用	存活情况
1	双肺移植	4050	术后第 2 d,PGD 3 级	无	术后第 7 d 因 DIC、多器官功能衰竭死亡
2	ECMO 辅助下右肺移植	1200	术后第 1 d,PGD 3 级	无	心脏骤停死亡
3	双肺移植	4400	术后第 1 d,PGD 3 级	PGD 3 d 后 ECMO 维持 8 d	术后第 12 d 多器官衰竭死亡
4	左肺移植	1350	术后第 3 d,PGD 3 级	PGD 4 d 后 ECMO 维持 11 d	术后第 18 d 多器官功能衰竭死亡
5	左肺移植	1100	术后第 4 d,PGD 3 级	PGD 1 d 后 ECMO 维持 4 d	出院存活
6	ECMO 辅助下右肺移植	800	术后第 2 d,PGD 3 级	PGD 1 d 后 ECMO 维持 24 h	出院存活
7	右肺移植	1000	术后第 1 d,PGD 3 级	无	术后第 3 d 因 ARDS、多器官功能衰竭死亡
8	ECMO 辅助下左肺移植	1300	术后第 5 d,PGD 3 级	无	出院存活
9	ECMO 辅助下双肺移植	3200	术后第 3 d,PGD 3 级	无	术后第 12 d 因多器官功能衰竭死亡
10	右肺移植	700	术后第 5 d,PGD 3 级	无	出院存活

生还与受体的一般特征(性别、年龄、体终指数等)、术前肺动脉压、术中输血量、术中是否使用体外循环密切相关<sup>[9-11]</sup>。在国外一项 126 例肺移植样本研究中,术前肺动脉高压者是肺动脉压正常者术后早期发生 PGD 的 1.64 倍,同时也观察到术中使用体外循环者发生 PGD 的可能性更大<sup>[12]</sup>。在本组病例中,我们也发现这些因素与早期发生 PGD 密切相关。

对本中心 100 例肺移植术后管理的经验进行总结,我们认为,就目前我国器官移植背景下,在无法控制供体及受体条件下,如何进行正确的术前、术后早期处理来预防或减轻 PGD 发生显得尤为重要。我们认为供肺保存的灌注液、灌注保存技术、手术及开放技术是减少及减轻 PGD 发生的关键:(1)灌注液的要求:我院肺移植中心采用改良低钾右旋糖酐液来灌注供肺,尽量减少肺泡的破坏和炎症介质的生成;(2)灌注保存过程中灌注插管到肺动脉中不能过深,以免不完全灌注,压力过高会导致肺泡受损,必要时进行逆行灌注冲去炎性介质;(3)术中再次开放时血流的影响;(4)术后早期维持移植后的肺干燥相当重要,术后若控制不佳易导致再灌注损伤出现肺水肿,这是导致早期移植肺失功的重要原因。

国外多个移植中心经验表明,当肺移植术后早期出现低氧血症,特别是 PGD 引起的血流动力学不稳定情况下,ECMO 可以作为早期(术后不超过 7 d)稳定循环、挽救患者生命的重要方法<sup>[13]</sup>。Bermudez 等<sup>[14]</sup>回顾分析 763 例心肺或肺移植病例发现,其中 7.6% (58/763) 发生 PGD 3 级时使用 ECMO 稳定循环,其中最后能顺利撤除 ECMO 的患者 1 年及 5 年生存率达到 59% 和 33%。我们移植中心 10 例患者 ECMO 使用经验也表明,术后发生 PGD 后及时使用 ECMO 支持循环,患者最后恢复效果好,能好转出院。

综上所述,肺移植术后早期发生 PGD 患者病情进展快,围手术期死亡率高,在及时诊断及利尿呼吸支持外,ECOM 在严重 PGD 患者中发挥重要作用,可以提高 PGD 患者早期生存率。

## 参 考 文 献

- 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 Heart Lung Transplant, 2005, 24: 956-967.
- 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.
- 苏宜江, 许栎生, 邹卫, 等. 单肺移植同期对侧肺减容治疗终末期肺气肿二例. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 7: 224-225.
- 朱艳红, 陈静瑜. 肺移植围术期监测与并发症的治疗. 山东医药, 2005, 45: 77-78.
- 朱艳红, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺移植围术期的并发症处理(附 18 例报告). 中国危重病急救医学, 2006, 18: 394-396.
- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 1312-1316.
- Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant, 2005, 24: 1454-1459.
- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131: 73-80.
- Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, et al. Plasma intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation. Am J Transplant, 2007, 7: 2573-2578.
- Kawut SM, Okun J, Shimbo D, et al. Soluble P-selectin and the risk of primary graft dysfunction after lung transplantation. Chest, 2009, 136: 237-244.
- Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131: 73-80.
- Fang A, Studer S, Kawut SM, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest, 2011, 139: 782-787.
- 于坤, 黑飞龙, 李景文, 等. 两种体外膜式氧合支持系统的临床应用研究. 中国胸心血管外科临床杂志, 2011, 18: 16-21.
- Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: longterm survival. Ann Thorac Surg, 2009, 87: 854-860.

(收稿日期: 2011-09-03 修回日期: 2011-11-23)

(本文编辑: 梁宗国)