

心肺联合移植的临床研究(附 1 例报告)

吴若彬¹, 姚桦², 林曙光², 郑少忆¹, 陈正贤³, 陈刚⁴, 黄克力¹, 熊卫萍¹(广东省人民医院¹心外科,²心内科,³呼吸科,⁴胸外科, 广州 510080)

摘要: 目的 介绍成功开展心肺联合移植的经验。方法 2006-03-23 对 1 例先天性心脏病室间隔缺损合并重度肺动脉高压、艾森门格综合征的患者,施行心肺联合移植术。受体采用心脏及两肺分别切除法,在隆突上作气管吻合,心脏作双腔静脉法吻合。结果 患者术后恢复顺利,1.5 h 神志清醒,22 h 拔除气管插管,第 4 日下床活动,术后未发生急性排斥反应,于术后第 9 周发生溶血葡萄球菌肺炎,经抗感染治愈,109 d 痊愈出院,至今生存 7 个月,可参加一般体育活动。结论 重视供受体人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)配型、有效的心肺保护技术、细致的手术操作技术、合理有效的抗排斥及抗感染方案是心肺移植成功的关键。

关键词: 艾森门格综合征; 心肺移植; 排斥反应

中图分类号: R654.2 文献标识号: A 文章编号: 1007-9688(2006)06-0384-04

The clinical study of heart-lung transplantation (report of 1 case)

WU Ruo-bin¹, YAO Hua², LIN Shu-guang², ZHENG Shao-yi¹, CHEN Zheng-xian³, CHEN Gang⁴, HUANG Ke-li¹, XIONG Wei-ping¹

(¹Department of Cardiac Surgery, ²Department of Cardiology, ³Department of Respiration, ⁴Department of Thoracic Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objectives To summarize the experiences of heart-lung transplantation. Methods One patient, diagnosed as ventricular septal defect and Eisenmenger syndrome, underwent heart-lung transplantation in 23 May 2006. The techniques of sequential removal of the heart and lungs, the tracheal anastomosis above the carina and bicaval heart transplantation were used. Results The operation was successful. The patient was awoken after 1.5 hours, extubated after 22 hours, then began ambulation for 4 days, and no acute rejection was found. Pulmonary staphylococci infection at 9 weeks postoperatively had treated, discharged 109 days later, the survival until now was 7 months. Conclusions The successful operation of heart-lung transplantation depends on good HLA matching, better myocardial and lung protection, suitable operative procedures, effective monitoring and treatment of rejection and infection.

Key words: Eisenmenger syndrome; Heart-lung transplantation; Rejection

心肺联合移植术是一种治疗终末期心肺功能衰竭的有效方法。现报道我院于 2006-03-23 日为 1 例先天性心脏病室间隔缺损合并肺动脉高压、艾森门格综合征患者成功实施了心肺联合移植手术,至今存活 7 个月,生活质量好。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者女性,27 岁,体重 52 kg,自幼发现先天性心脏病室间隔缺损,12 岁时行右心导管检查及右肺活检,诊断室间隔缺损合并重度肺动脉高压、肺小动脉硬化,心功能 Ⅲ 级。近 3 年来,活动后心悸、气促明显,紫绀加重,有 3 次咯血史。

体格检查发现患者呈慢性病容、消瘦体质。口唇、指(趾)紫绀,杵状指(趾)。胸骨左缘可闻 3 级舒张期杂音。心脏超声示室间隔膜周部缺损,直径

收稿日期:2006-10-31

基金项目:2001 年度广东省科技计划项目(B30201)

作者简介:吴若彬(1946~),男,1971 年毕业于中山医学院,主任医师,博士生导师,第二届柯麟医学奖获得者;电话:020-83827812 转 10415;E-mail: wuruob@yahoo.com.cn

2.45 cm, 断口见从右至左分流, 三尖瓣呈轻度关闭不全, 肺动脉压 98 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。胸部 X 线检查发现双肺外带少血, 肺动脉段隆, 肺动脉干增粗, 远端可见残根现象, 心影较大, 心胸比为 0.55, 双心室扩大, 右心室扩大更显著。术前诊断先天性心脏病室间隔缺损合并肺动脉高压、艾森门格综合征, 心功能 Ⅲ 级。

供体为男性, 27 岁, 体重约 70 kg, 既往无心肺病史及胸部手术史。ABO 血型与受体相同, 人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 配型: A、B、DR、DQ 位点 8 个等位基因中 7 个相合。

1.2 移植手术

1.2.1 供体心肺的切取 气管插管, 吸净呼吸道分泌物, 通气, 胸骨正中切口, 由于供肺体积大于受体胸腔容量, 行肺减容术, 使用肺切割缝合器切除右中叶及左肺下舌段。游离升主动脉及上腔静脉后, 于升主动脉、肺动脉, 分别插入灌注管, 阻断升主动脉远端及上腔静脉, 切开左心耳、下腔静脉, 升主动脉灌注 4 组氨酸-色氨酸-酮戊二酸 (histidine-tryptophan-ketoglutarate, HTK) 液 3000 ml, 在肺动脉内注射前列腺素 E_1 0.5 mg 后, 低压 (15~20 mmHg) 灌注 4 低钾葡聚糖 (low-potassium dextran, LPD) 肺保护液 (加前列腺素 E_1 0.5 mg) 共 8000 ml 直致双肺由红变白, 在此过程中肺仍保持通气。

心肺灌洗完毕后, 切断上腔静脉和下腔静脉, 远端切断升主动脉, 退出气管插管, 在中度膨肺状态下, 用气管切割缝合器在气管隆突上第 4、5 软骨环处切断和封闭气管口, 尽量避免污染。保留气管隆突周围软组织, 分离气管、左心房后侧, 将心肺两器官整体切取, 修整并浸泡于 4 LPD 液中置入消毒袋, 送至受体手术处备用。

1.2.2 受体心肺的切除 采用心脏及两肺分别切除法。受体在全麻下, 胸部正中切口, 先分离右肺与胸壁粘连。全身肝素化 (剂量 3 mg/kg) 后, 行升主动脉高位插管, 上、下腔静脉直角引流插管, 建立体外循环, 血流降温至 25℃, 阻断上腔静脉、下腔静脉及升主动脉, 近主动脉瓣处切断主动脉, 切除主肺动脉时, 应注意保留其近分叉部约 2 cm 的主肺动脉壁, 避免损伤喉返神经。上腔静脉于其根部处切断 (切除受体窦房结); 切断下腔静脉时, 保留少量右心房组织。受体心脏切除后, 将残留的左心房壁中部剖开, 用电灼和钛夹钳夹等止血, 分离

左心房后壁与食管及降主动脉之间的粘连, 注意保护迷走神经。

受体肺的切除: 在每侧膈神经的两边, 各保留 1 cm 宽心包, 以免损伤膈神经。在左膈神经后侧, 分离左肺门, 结扎支气管动脉, 切断并结扎左下肺韧带, 用切割缝合器将左主支气管切断闭合其残端, 取出左侧肺。用同样方法切除右侧肺。适当分离气管下隆突后侧, 在隆突上一软骨环处切除隆突, 尽量多保留气管的周围组织, 后纵隔创面用氩气刀等充分止血。

1.2.3 心肺移植 将供体左、右肺分别植入受体两侧膈神经后方的胸腔, 供心植入受体心包腔内, 供体心肺位置调整合适后, 见供体和受体气管两断端口径大小基本一致。切除供体隆突上一个软骨环以上的器官组织。对供、受体气管两断端, 先用稀释后的碘伏溶液消毒, 再用 4-0 prolene 线采取连续缝合法将气管后壁 (膜部), 及其周围软组织一起缝合, 软骨环处用 4-0 prolene 线间断缝合, 同样将外周软组织一起缝合, 注意气管断口良好对合, 避免外周软组织嵌入其中。

心脏作双腔静脉法移植: 将供、受体升主动脉断端修整至合适长度后, 作双层外翻连续缝合, 然后依次吻合上、下腔静脉。开放升主动脉, 心脏自动复搏, 窦性心律。体外循环后并行循环时使用超滤技术。

供体心肺冷缺血时间 278 min, 在其冷缺血 120 min 后心脏再次灌注 4 HTK 液 2000 ml。

1.3 术后处理

1.3.1 术后常规监测及处理 术后常规监护和处理与常规心脏手术相同。

1.3.2 术后抗排斥治疗及监测 术后早期使用四联免疫抑制药: 抗 T_{α} 单抗: 于术前第 1 日及手术当日各用 1.5 mg/kg, 静脉滴注, 术后第 7 日和第 20 日分别再用 1.0 mg/kg。他克莫司 (tacrolimus), 术后第 1 日开始给 1 次他克莫司 0.06 mg/kg, 第 2 日起每日给予 0.2 mg/kg, 分 2 次口服, 根据血药浓度 (15~25 ng/mL) 调整用量, 后因胃肠道反应, 术后第 55 日停用他克莫司, 改用环孢素, 起始日剂量 6 mg/kg, 根据血药浓度 (300~400 μ g/L) 调整其用量; 麦考酚酸酯 (mycophenolate): 术后第 1 日开始用麦考酚酸酯 3 g/d, 2 个月后改为 2.5 g/d, 3 个月后改为 2.0 g/d; 皮质激素: 手术当日, 术后第 1、2 日, 各给甲泼尼龙

500 mg/d, 术后第 3 日开始用泼尼松 30 mg/d, 第 7 日, 改为 20 mg/d, 第 13 日, 改为 10 mg/d, 3 个月后改为 5 mg/d。出院后, 环孢素 175 mg/d, 麦考酚酸酯 2 g/d, 泼尼松 5 mg/d, 定期复查环孢素浓度(200~300 $\mu\text{g/L}$)。本例通过定期 X 线胸片、支纤镜、CT、心脏 B 超等检查来监测排斥反应, 术后未作心内膜及肺活检。

1.3.3 感染监测与控制 术后 20 d 内, 行细菌培养: 血, 尿, 粪, 痰, 咽部、外耳道的分泌物等, 每日 1 次, 20 d 后改为每 2 日 1 次, 30 d 后改为每 3 日 1 次。支纤镜检查: 术后第 1~5 日, 每日检查 1 次, 以后根据病情酌情使用。术后 4 周内, 对患者实行严格隔离并特级监护; 术后 5 周开始, 入住相对隔离的洁净病房。术后抗生素开始使用头孢吡肟、万古霉素。术后第 2 日, 纤支镜见左右支气管内及各叶段支气管有较多粘稠分泌物, 灌洗液培养提示: 肺炎克雷白菌, 故停用头孢吡肟, 改为美罗培南 3 g/d, 术后第 7 日, 胸管及导尿管培养结果均提示: 光滑球拟酵母菌, 鼻咽拭子涂片见真菌孢子, 但未见菌丝, 故给予抗真菌药卡泊芬静 50 mg/d 静脉滴注, 共 15 d。

2 结 果

患者术后窦性心律、血压平稳, 肺动脉压正常, 使用少量多巴胺及硝酸甘油。术后发绀消失, 1.5 h 神志清醒, 22 h 拔除气管插管, 第 4 日下床活动, 术后第 21 日因中量胸积液, 行胸腔穿刺术, 左右胸各抽淡血性胸液 400 ml。术后第 27 日转出重症监护病房。术后未发生急性排斥反应。于术后第 9 周出现频繁咳嗽, 伴寒战、高热达 40.3 $^{\circ}\text{C}$, 经痰培养结果为溶血葡萄球菌, 诊断肺部感染。经应用敏感抗生素万古霉素 11 d 后, 肺部感染治愈。109 d 痊愈出院。术后早期及第 145 日, 行支气管纤维镜检查: 气管吻合口光滑、愈合良好。至今 7 个月, 生活质量好, 可进行一般体育活动。

3 讨 论

心肺联合移植是治疗终末期心肺疾病的有效疗法, 国际心肺移植注册协会报告目前全世界已完成心肺移植 3000 余例, 以每年近 200 例增长, 1 年生存率 72%, 5 年生存率 49%, 10 年生存率 31%^[1]。国内开展约 20 例心肺移植手术, 1 年生存率短于 50%, 尚无生存 5 年以上病例。如何减少心

肺移植围术期并发症、提高远期生存率, 值得研究和探讨。本报道 1 例心肺移植, 已健康生存 7 个月。我们的体会是要重视供、受体 HLA 配型, 有效的心、肺保护技术、细致的手术操作技术、抗排斥及合理有效抗感染方案是心肺移植成功的关键。

选择合适的供体, 重视 HLA 配型。1987 年第九届国际移植研讨会对 HLA 基因座位特异命名共分七大类: 即 A、B、C、D、DR、DQ、DP。对于心、肺、肾等移植配型关系密切的位点有: A、B、DR、DQ、DP, 这 4 大类 8 个等位基因来进行 HLA 配型分析评分, 有报道, HLA 匹配的比不匹配的术后排斥反应发生率下降, 远期生存率提高^[2,3]。本例有 7 个位点匹配, 分值为 7/8, 术后没有发生急性排斥反应, 目前已生存 7 个月, 尚无排斥反应发生。因此, 我们认为有条件时尽可能选择 HLA 配型好的供、受体进行移植, 以减少排斥反应, 提高近、远期生存率。

有效的心肺保护技术是移植成功的关键。对于心脏的灌注和保存, 目前已有较为成熟的一套常规技术, 心脏移植后近期发生移植物失功能的比例较肺移植低, 因为肺的灌注和保存技术操作起来较心脏复杂。我们的体会是使用 LPD 液对肺的灌注效果良好, 而灌注压力、流量的正确把握, 肺通气的应用和调整供体灌注时的体位, 使全肺得到均匀灌注十分重要。需要灌注到肺表面呈灰白色, 说明灌注效果好, 对于少部分没有灌注良好的肺组织, 可以使用缝合器做肺非解剖部位的切除。

周密的手术方案和细致的手术操作是移植成功的重要环节。对受体的手术径路采用胸骨正中切口可以很好地完成手术, 无需做 U 字型切口或前胸横切口, 切断双侧肋软骨, 因为后者创面大, 出血多。切除受体心肺后, 对于后纵隔、胸前的创面要严格止血。本例病人因为曾做肺活检手术, 我们在手术时特别严格止血, 虽然这一做法使供心肺冷缺血时间稍有延长, 但仍是值得的。气管隆凸部分的软组织尽量保留, 吻合气管的针距恰当, 即要防止近期的气管吻合口瘘, 又要避免远期的气管吻合口狭窄。术毕即刻在手术台上进行支气管镜检十分必要, 即可检查气管吻合情况, 又能对肺组织进行灌洗。如果供体肺组织过大, 需行肺减容术, 因为过大的肺组织术后易产生压迫, 分泌物滞留, 形成死腔, 导致严重的肺部感染。

制定合理、有效的抗排斥、抗感染等方案十分

重要。心肺移植早期(1个月内)死亡原因多为出血、感染、非特异性移植物失功能、排斥反应;而远期死亡原因为闭塞性细支气管炎、感染、恶性肿瘤、冠状动脉病变等。肺组织内含大量组织相容性抗原,易产生排斥反应,肺为开放性器官,比其他器官更易发生感染,因此需要更好地协调抗排斥与抗感染之间的关系。大剂量使用抗排斥反应药物,特别是肾上腺皮质激素,必然增加感染机会,增加气管吻合口瘘的发生率,因此须避免过量使用免疫抑制药,我们采用四联抗排斥反应方案,抗 T_{∞} 单抗、他克莫司、麦考酚酸酯和肾上腺皮质激素,前3种药物的使用剂量基本同我科近期的心脏移植方案^[4],抗 T_{∞} 单抗的使用减少了其他免疫抑制药剂量,从而减轻了肝、肾损害,术后第3日泼尼松由0.5 mg/kg开始使用,小于心脏移植剂量的一半。术后未发生排斥反应及气管吻合口瘘。强调支气管镜的使用,可以加强肺分泌物的排出,减少

感染机会,同时对灌洗液进行致病菌的培养,可以通过培养结果进行及时、有效的抗细菌、真菌治疗。

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] KEOGH A, KANAN A, DORAN T, et al. HLA mismatching and outcome in heart, heart-lung, and single lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 1995, 14(3): 444-451.
- [3] THOMPSON JS, THACKER LR 2nd, TAKEMOTO S. The influence of conventional and cross-reactive group HLA matching on cardiac transplant outcome: an analysis from the United Network of Organ Sharing Scientific Registry [J]. Transplantation, 2000, 69(10): 2178-2186.
- [4] 吴若彬, 张镜方, 林曙光, 等. 原位心脏移植(7例报告) [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(1): 117-119.

· 病例报告 ·

先天性胸外心脏 1 例

王海永, 庄建, 陈寄梅, 温树生 (广东省人民医院 广东省心血管病研究所心外科小儿病区 广东省儿童心脏中心, 广州 510080)

关键词: 胸外心脏; 小儿; 先天性; 诊断; 治疗

中图分类号: R 文献标识码: A 文章编号: 1007-9688(2006)06-0387

先天性胸外心脏是一种罕见的先天性畸形。心脏可以部分或全部异位于胸腔外,常并发严重先天性心脏病。我院收治1例,治疗效果较好。现结合文献报告如下。

1 病例报告

患儿男性,3岁。主诉“紫绀3年”入院。患儿出生后因口唇紫绀被遗弃,收养于福利院。平素活动后气促,紫绀加重。

体格检查:体温37℃,呼吸22次/分,脉搏110次/分,体重6 kg,血压90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。经皮测血氧饱和度0.82。口唇发绀,胸骨下段缺如,无剑

突。心脏位于缺损部,可见明显搏动,外覆薄层皮肤,突出体表。皮肤表面有陈旧性瘢痕。心脏搏动有力。心脏表面触诊扪及震颤,心率为110次/分,律齐,胸骨左缘第3~4肋间有Ⅱ/6收缩期杂音。有轻度杵状指。余未发现异常。

心脏彩超示胸骨下段缺如、先天性心脏病,胸外心脏、右旋心、右心室双出口、室间隔缺损(11.8 mm)、肺动脉瓣狭窄。右心造影示:胸外心脏、右心室双出口、室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄(混合型)。

入院后在完善术前准备后,在全身麻醉和体外循环下手术。先仔细切开心脏前方菲薄皮肤,发现下方即为正常的心包。心脏左1/2部分上方有肋骨覆盖,右侧1/2心脏则裸露于创口中。心脏畸形如术前超声描述。行一期右心室双出口矫治(心室内隧道修补合并心外管道矫治)、胸骨裂修补(切除部分肋软骨,缝合胸骨)及心脏复位术。术

(下转第403页)

收稿日期:2006-09-26

作者简介:王海永(1973~),男,主治医师,1996年毕业于哈尔滨医科大学,在读博士;研究方向为小儿心脏外科;电话:020-83827812 转 10820; E-mail: docwanghy@tom.com