

心、肺联合移植治疗艾森门格综合征四例

范慧敏 刘中民 郭建华 刘泳 卢蓉

【摘要】 目的 总结心、肺联合移植的经验。方法 为 4 例艾森门格综合征患者施行同种异体心、肺联合移植, 所有患者均合并严重的肺动脉高压, 心功能Ⅳ级。受者主动脉、上腔静脉及下腔静脉远端插管, 建立体外循环。供心置入心包内, 于两侧膈神经前将左、右肺置入胸腔。于供肺隆突上 1~2 软骨环处切断气管, 4-0 prolene 线连续缝合气管膜部, 4-0 ethibond 线“8”字间断缝合软骨部, 证实无漏气后, 机械通气($< 2.94 \text{ kPa}$ 或 $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$)。再依次吻合主动脉、上腔静脉及下腔静脉, 开放阻断钳, 恢复心脏血液供应, 心脏自动复跳。分别在右心房和右心室缝置双腔起搏导线。术中患者主动脉阻断时间平均为 174.5 min。结果 4 例手术均顺利完成, 无患者死亡。术后患者无严重出血和感染发生, 气管插管拔出时间平均为 17.75 h。术后 3 例发生排斥反应, 其中 2 例为轻度排斥反应, 经甲泼尼龙治疗逆转; 1 例术后第 20 d 发生严重血管性排斥反应, 经甲泼尼龙、抗 CD3 单克隆抗体及抗胸腺细胞球蛋白治疗无效, 于术后 35 d 死亡。出院的 3 例患者目前存活 3~24 个月。结论 周密的术前准备是手术成功的保证; 供心、肺的保存质量, 以及术后排斥反应和感染是影响临床效果的重要因素。

【关键词】 心肺移植; Eisenmenger 复合征; 心脏病

Heart-lung transplantation for 4 patients with Eisenmenger's syndrome FAN Hui-min, LIU Zhong-min, GUO Jian-hua, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

【Abstract】 Objective To summarize the experience of heart-lung transplantation. Methods Four patients with Eisenmenger's syndrome underwent heart-lung homoplasic transplantation. All patients were complicated with severe pulmonary hypertension in New York Heart Association (NYHA) functional class IV. Cannulation for cardiopulmonary bypass consisted of a cannula in the high ascending aorta and separate vena caval cannulas. The heart-lung graft was moved into the chest, beginning with passage of the lung before the phrenic nerve pedicle. The bronchus was trimmed, leaving two cartilaginous rings proximal to the orifice of the upper lobe. The tracheal anastomosis was performed with a continuous 4-0 polypropylene suture, with the posterior portion continuously and anterior interrupted. The lungs were then ventilated ($< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$). The caval and aortic anastomoses were performed with a continuous 4-0 polypropylene suture. The aortic cross-clamp and caval tapes were removed. The heart beats were restored automatically. Results The operation was successful. There were no operative deaths. Hemodynamics was stable after operation. The endotracheal intubation was eradicated 17.75 h (mean) after operation. There were no hemorrhage and severe infectious complications. There was light graft rejection in 2 patients. One patient died of episode of severe rejection 35 days after operation. Three patients were discharged, remained alive and well, 3 to 24 months postoperatively. Conclusion The success of heart-lung transplantation is based on preoperational management and fine organ preservation; Rejection and infections have large impact on survival rate; Heart-lung transplantation will play more and more important role in the treatment of end-stage heart lung disease.

【Key words】 Heart-lung transplantation; Eisenmenger complex; Heart diseases

心、肺联合移植主要应用于原发性或继发性肺动脉高压。近年来, 心、肺联合移植在西方国家发展较快, 其适应证也有很大变化。由先天性心脏病中

的艾森门格综合征仍然是心、肺联合移植的适应证。2003 年 7 月至 2005 年 5 月, 我们共为 4 例艾森门格综合征的患者进行同种异体心、肺联合移植术, 均获得成功, 其中前 2 例由我院分别和镇江、无锡合作完成, 后 2 例由我院独立完成, 现报道如下。

资料和方法

一、术前情况

4 例患者中, 男性 1 例, 女性 3 例, 年龄 19 ~ 35 岁, 平均年龄 25.25 岁。术前诊断, 3 例为先天性心脏病、房间隔缺损, 1 例为单心室。所有患者均合并严重的肺动脉高压, 心功能 IV 级。患者的群体反应性抗体 (PRA) 均低于 10 %。供者均为男性, 年龄 20 ~ 32 岁, 未发现心、肺系统疾病。供、受者淋巴细胞交叉配合试验阴性。

二、手术方法

1. 供者手术: 供者死亡后紧急气管插管, 纯氧通气, 给予甲泼尼龙 30 mg/kg, 静脉注射肝素 3 mg/kg。胸骨正中切口, 心包广泛切除至两侧肺静脉, 广泛分离升主动脉和主动脉弓, 并置束带, 上腔静脉分离至无名静脉分叉处, 分别结扎并切断奇静脉、无名动脉及无名静脉。于肺动脉远端灌注前列腺素液 $10 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 压力 2.67 ~ 4.00 kPa (20 ~ 30 mm Hg), 使血压下降约 30 mm Hg。在远离窦房结处结扎上腔静脉, 以免损伤窦房结。切断下腔静脉, 切开左心耳, 迅速阻断主动脉及肺动脉, 从主动脉根部灌注改良冷晶体停跳液 30 ml/kg, 肺动脉灌注 Euro-Collins 液 60 ml/kg, 心、肺表面用 4 °C 盐水浸浴。高位切断主动脉, 退出气管插管, 膨胀肺, 高位钳闭气管, 切断气管。在食管与降主动脉前分离纵隔组织, 切断下肺韧带, 摘取心、肺。将心、肺置于装有 4 °C 盐水的灭菌袋内, 送入手术室。供心、肺的冷缺血时间平均为 226 min。

2. 受者手术: 胸骨正中切口, 肝素化, 主动脉、上腔静脉及下腔静脉远端插管, 建立体外循环 (CPB)。于主动脉瓣上方切断主动脉, 肺总动脉中点切断肺动脉, 沿房间隔切开右心房壁至上腔静脉、下腔静脉。将心脏向右、前抬起, 切除左心房外侧壁、左心房顶壁、房间隔, 取出心脏。然后分离左肺静脉, 距膈神经前、后 1 cm 切开心包, 上至左肺动脉, 下至膈肌, 切断左肺韧带, 向前、右方牵拉左肺, 游离左肺门, 显露左支气管, 结扎支气管动脉, 横断左肺动脉, 结扎或用闭合器切断左支气管, 取出左肺; 分离右肺静脉, 按上述方法保护膈神经, 去除右肺。向左牵拉主动脉远端, 分离气管周围组织, 在隆突上一个环状软骨处切断气管。将供心置入心包中, 于平侧膈神经前将左、右肺置入胸腔。于供肺降

合气管膜部, 4-0 ethibond 线“8”字间断缝合软骨部, 证实无漏气后, 机械通气 ($< 2.94 \text{ kPa}$, 或 $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$)。再依次吻合主动脉、上腔静脉及下腔静脉, 开放阻断钳, 恢复心脏血液供应, 心脏自动复跳。分别在右心房和右心室缝置双腔起搏导线。术中患者主动脉阻断时间平均为 174.5 min。

三、术后处理

术后用纤维支气管镜吸去气管内的分泌物和积血, 检查吻合口情况。术前采用达利珠单抗进行免疫抑制诱导治疗, 术后采用环孢素 A、霉酚酸酯及泼尼松预防排斥反应。

结 果

4 例手术均顺利完成, 无患者死亡。术后患者无严重出血和感染发生, 气管插管拔出时间平均为 17.75 h。1 例患者术后出现室上性快速性心律失常, 经抗心律失常、强心、利尿等治疗, 血流动力学趋于稳定。1 例患者术后第 2 d 出现呼吸困难, 咳痰无力, 动脉血氧饱和度下降至 0.92, 胸部 X 线片发现有片状阴影, 立即行纤维支气管镜检查, 见吻合口对合良好, 稍有水肿, 左侧支气管有少量陈旧性血块, 右侧支气管有较多陈旧性血块和黏液, 经支气管灌洗后, 症状缓解。术后 3 例发生排斥反应, 2 例为轻度排斥反应, 1 例为严重血管性排斥反应。2 例轻度者, 1 例胸片上表现为双侧肺轻度浸润, 经甲泼尼龙冲击治疗逆转, 另 1 例临床表现不典型, 主要表现为发热、乏力、白细胞升高及胸腔积液, 按照感染给予处理, 效果不佳, 后经胸腔穿刺检查, 胸水中淋巴细胞占 0.95, 考虑为排斥反应, 经甲泼尼龙冲击治疗 3 d, 上述症状消失。1 例严重血管性排斥反应发生于术后第 20 d, 经甲泼尼龙、抗 CD3 单克隆抗体及抗胸腺细胞球蛋白等治疗无效, 于术后 35 d 死亡。1 例患者出现“再植反应”, 经强力利尿后, 症状缓解。出院的 3 例患者, 目前已健康存活 3 ~ 24 个月。

讨 论

心、肺联合移植作为治疗终末期心、肺疾病的一种有效方法, 已得到广泛认可。但由于其有别于其它移植术的特殊性, 其成功率和患者长期存活率并不满意。到目前为止, 国外心、肺联合移植尚不足 3000 例, 国内报道有 10 余例, 存活者仅 3 例 (包括我院 1 例) [1-3]。1993 年至 2000 年, D'Alagni 等 [4] 对

别为 77 %、62 %、55 %^[4]。根据 Stanford 移植中心的经验,术后早期(< 90 d)并发症的发生率较高(19 %),从而影响了其远期疗效,早期死亡原因依次为感染(30 %)、出血(5 %)、成人呼吸窘迫综合征(4 %)及非特异性移植器官衰竭;晚期死亡率达 37 %,主要由于闭塞性细支气管炎(OB)所致^[5]。本研究中,我们从供心、肺的保存,手术方案,免疫抑制治疗方案,术后管理等各方面加以规范化,患者术后没有发生出血和感染,术后 24 h 内全部拔除气管插管,并于 7 d 左右开始下床活动。除 1 例术后发生严重血管性排斥反应,经各种抗排斥反应药物治疗无效死亡外,其余 3 例顺利出院,目前存活 3 ~ 24 个月。

周密的术前准备是手术成功的保证。我们在手术方案、免疫抑制治疗方案、护理方案、麻醉方案及患者的心理准备等方面作了详细的准备。术前除常规检查外,还进行了巨细胞病毒检查、淋巴细胞亚群分型、PRA、淋巴细胞毒交叉配合试验等。为了保证手术平稳,麻醉采用芬太尼加小剂量吸入麻醉剂等。

供心、肺的保存是影响手术结果的重要方面。我们不仅要避免挤压肺脏,防止操作、运送过程中对肺的机械损伤,尽量缩短热缺血时间及冷缺血时间,还要采用改良的心、肺保存液加强保护作用。实验表明,东莨菪碱具有心肌保护作用,有利于心脏移植后心肌组织超微结构的稳定及心功能的恢复。我们的临床研究也表明,采用我科自制的改良 ST. Thomas II 心肌保护液和 Euro-Collins 肺保护液(在上述保护液中,加入山莨菪碱、异搏定、抑肽酶等),能够加强对心、肺的保护作用。此外,除切取供肺时于肺动脉远端灌注前列腺素液外,肺保护液中也加入前列腺素,以加强肺的保护。

排斥反应和感染是影响患者术后存活的重要原因。研究表明,以达利珠单抗和他克莫司为主的方案可以降低排斥反应及感染的发生率,延长患者的长期存活率^[6,7]。为了加强免疫抑制作用,而又避免应用的激素影响吻合口的愈合,我们在不同时间

分别应用达利珠单抗、甲泼尼龙、霉酚酸酯、环孢素 A、泼尼松等。术后排斥反应多发生在 1 周以后,我们采用支气管灌洗结合临床表现、影像学检查判断。本研究中,1 例排斥反应的临床表现不典型,主要表现为发热、乏力、白细胞增高及胸腔积液,按照感染给予处理,效果不佳,后经胸腔穿刺检查,发现胸水中的淋巴细胞比例明显升高,占 0.95,考虑为排斥反应,应用甲泼尼龙冲击治疗 3 d,上述症状消失。术后早期胸部 X 线片往往可见肺弥漫性间质浸润,以往称这种现象为“再植反应”,其实是由于肺保存不当、再灌注损伤或早期排斥反应所致的肺水肿^[8]。精确的液体管理和应用利尿剂可使体液平衡,减少肺水肿的发生。本研究中,1 例患者出现“再植反应”,经强力利尿后,症状缓解。

尽管国内心、肺联合移植仍处于早期阶段,但随着器官保护技术的改善、吻合技术的提高等,心、肺联合移植必将在终末期心、肺疾病的治疗中发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

- 1 刘中民, 范慧敏, 刘泳, 等. 同种异体心肺联合移植 1 例. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 2: 87-88.
- 2 孙宗全, 史嘉玮, 张凯伦, 等. 心、肺联合移植一例报告. 中华器官移植杂志, 2005, 1: 6-8.
- 3 王春生. 复旦大学附属中山医院成功实施心肺联合移植手术. 中国临床医学, 2004, 1: 128.
- 4 Gilbert S, Dauber JH, Hattler BG, et al. Lung and heart-lung transplantation at the University of Pittsburgh: 1982-2002. Clin Transplant, 2002, 2: 253-261.
- 5 Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, et al. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. Ann Thorac Surg, 2002, 74: 13-17.
- 6 Reichenspurner H, Kurf E, Treede H, et al. Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. Transplantation, 1999, 68: 67.
- 7 Brock M V, Borja M C, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. J Heart Lung Transplant, 2001, 20: 1282.
- 8 DeMeo DL, Ginns LC. Clinical status of lung transplantation. Transplantation, 2001, 72: 1713.

(收稿日期: 2005-08-12)