

# 肺移植经验与教训

## (附 3例报告)

赵凤瑞 蒋耀光 李乃斌 余永昌 葛炳生 范士志 李福田

郭永庆 高 炜 田燕雏 石 彬 汤荣全 辛育龄

**摘要** 作者总结近 2年中 4家医院合作完成 3例单肺移植的经验教训,1例左肺,2例右肺。受体为弥漫性肺纤维化、慢性阻塞性肺病并肺癌和结核性毁损肺。术前均有不同程度的肺部感染,术后死于严重感染,分别生存 9、48及 43天。作者报告并讨论了供受体选择、手术技术、术后管理,尤其是感染和免疫排斥反应的监测、鉴别及处理等关键性问题,强调 HLA 配型及经支气管镜活检对肺移植成功的重要性。详细地介绍了供受体实用手术技术,具体的免疫抑制方案及主要影响长期生存的原因等经验与教训。指出排斥与感染是近期死亡的主要原因,也是今后需重点解决的难题。

**关键词** 肺移植 肺纤维化

**Experience and lessons of lung transplantation** Zhao Fengrui, Jiang Yaoguang, Li Naibin, et al. Department of Thoracic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029.

**Abstract** In the last 2 years, four hospitals performed cooperatively single-lung transplantation for 3 patients, 1 left lung and 2 right lung. The patients had pulmonary fibrosis, COPD with cancer or tuberculosis, infection in some extent before transplantation. The patients died from severe infection 9, 48 and 43 days after the operation. We discussed the selection of donors and recipients, operative procedures, postoperative management, especially monitoring, differential diagnosis and treatment of infection and rejection. HLA compatibility and transbronchial lung biopsy were important to the success of lung transplantation. We believe that rejection and infection are important causes of short-term death that should be given more attention.

**Key words** Lung transplantation Pulmonary fibrosis

在过去的 2年中,以中日友好医院为主,先后与唐山工人医院、重庆第三军医大学附属大坪医院及兰州军区总医院胸外科合作,完成了 3例人单肺移植,获得了初步手术和临床成功,取得了一些经验和教训。报告如下。

### 临 床 资 料

3例受体均为男性,年龄分别为 48、56和 52岁。临床诊断分别为晚期弥漫性肺纤维化、COPD(慢性阻塞性肺病)晚期肺气肿合并外周型肺鳞癌及结核性毁损肺。病史 3~12年。肺功能:2例Ⅲ级,1例Ⅳ级。2例生活完全不能自理,均以卧床、间断吸氧生存;1例已卧床 7个月,发生过一次心衰,手术前 10天全身衰竭。吸

氧 5升/分,  $\text{SaO}_2$  (动脉血氧饱和度) 92%~94%,不吸氧 5分钟后即降至 75%左右。肺动脉明显增宽,最宽达 3.5cm。肺动脉压力增高,最高达 8.66kPa。1例能测肺功能者,肺总量占预计值 143%,MVV(最大通气量)占预计值 11%,FEV<sub>1</sub>占预计值 14%,FVC占预计值 17%。6分钟平地行走:2例不能耐受,1例吸氧行走 42米,心率上升至 134次/分,  $\text{SaO}_2$  降至 88%。痰培养有多种耐药菌生长,包括绿脓杆菌及真菌。胸部 X线表现:1例为重度间质纤维化,肺实质呈毛玻璃状,肺体积明显缩小;另 2例呈广泛的高度气肿状,1例右肺上野中带有直径 2.5cm肿块影,但无纵隔淋巴结转移;另例左肺明显缩小,肋间隙变窄,胸膜高度肥厚,上叶外野可见不规则空洞影。

作者单位: 100029北京中日友好医院胸外科(赵凤瑞、葛炳生、李福田、郭永庆、田燕雏、石彬、辛育龄);第三军医大学

供体亦均为男性,脑死亡,分别为 30、35

个厚壁大疱,且肺尖有与大疱相通的薄壁小疱,中叶与纵隔和膈肌紧密粘连。供受体 HLA 配型仅第 2 例有 1 个位点相容,EB、HIV、CMV、HSV 及肝炎病毒均阴性。供受体身高、体重及胸廓相差不大,但毁损肺患者左胸腔明显较供体小。

### 手术经过

供体仰卧位,行双侧第 4 肋间横切口,横断胸骨,十字切开心包及两侧纵隔胸膜,游离好主肺动脉根部。经右心耳或右主肺动脉根部注入肝素 3mg/kg,1 000<sup>μ</sup>g 前列腺素 E<sub>1</sub> 夹闭主肺动脉,剪开左心耳,自主肺动脉根部快速灌注 4℃ Euro-Colins 液 2 000~3 000ml。同时用冰屑覆盖肺表面降温,灌至肺完全发白。纯氧通气使肺充分膨胀后,在分叉上方 5 个软骨环水平夹闭气管。剪断主动脉,气管及上下腔静脉,整体取下心肺标本。

标本修剪:肺动脉在主干上剪断,尽量靠近心端,如果管径过细,可剪成斜面。肺静脉在上下肺静脉开口的近侧 0.5cm 心房壁上剪下,使成为喇叭口状。主支气管在上叶支气管口近侧 2 个软骨环处切断。

受体手术:侧卧位,第 5 肋骨床后外侧切口入胸。阻断肺动脉同时单肺通气 5 分钟,观察血氧饱和度和血液动力学是否稳定。分离粘连或胸膜外剥离纤维板后切开心包前后壁,注意保护膈神经。心包内游离出肺动脉及肺静脉,用 2 把 Satinski 钳阻断肺动脉及肺静脉。肺静脉阻断钳夹在心房壁上,尽可能靠近冠状沟,但不要影响对侧肺静脉回流。此时,用剪刀自下而上剪下病肺。上下肺静脉在开口远侧剪断,肺动脉在第一分支以远剪断,支气管在上叶开口近侧 2 个软骨环水平切断,移去标本。将供肺放入胸腔,在全部吻合过程中肺表面覆盖冰屑降温。吻合从支气管开始,用 4-0 Prolene 缝线连续缝合膜样部,间断缝合软骨样部,结打在外边。然后用 5-0 Prolene 连续外翻缝合肺动脉,在吻合完

之前,局部也用肝素盐水冲洗一下,然后松开肺动脉阻断钳,自肺静脉吻合口排气。吻合完毕后,静脉注射甲基强的松龙 1 000mg,松开心房阻断钳,恢复循环,同时开始双肺通气。最后将供体心包环绕支气管吻合口,缝合固定。胸腔内安放 2~3 根引流管,关胸。

### 术后转归

第 1 例术后当夜胸腔引流 2 000ml,引流液血色素达 6g 以上;第 3 例纤维板很厚,术中出血约 3 000ml,术后第 1~2 天引流量多达 1 770 及 1 060ml,输血及输液量较大。3 例分别在术后 18、7、84 小时停用呼吸机,22、14、91 小时拔出气管插管。第 3 例拔管较晚的原因是术毕发生超急性排斥反应,且血液动力学欠稳。免疫抑制方案如下:术前 1 日口服硫唑嘌呤 CsA(环孢菌素 A)。术中开放循环之前,静脉推注 Solu-Medrol(甲基强的松龙)1 000mg。术后第 1 个月 CsA 血浓度维持 300~500ng/ml。术后每 12 小时静脉给予 Solu-Medrol 120mg,当 CsA 浓度达到预定水平 500ng/ml 后停用激素。第 3 例由于肾功能对 CsA 非常敏感,故 CsA 浓度超过 300ng/ml 时,肌酐即上升至 190mmol/ml,故 CsA 维持剂量的浓度定为 300ng/ml,同时每日口服强的松 30mg。发生急性排斥反应时,每日静脉冲击 Solu-Medrol 1 000mg,连续 3 日,然后改口服强地松 1mg/kg,每日递减 5mg,至完全减完(2 例),或至 30mg 维持(第 3 例)。第 1 例术后第 1 日晚即发生急性排斥反应,第 2 例有 2 次急性排斥反应,分别在术后第 8 日及第 20 日;第 3 例术毕即发生超急性排斥反应,此后在术后第 12、21、35 天各发生一次急性排斥反应。患者术后肺功能都明显改善,血氧饱和度正常,很快由间断吸氧过渡到完全停止吸氧。除第 1 例由于术前卧床太久,体质太差,间断下床外,另 2 例均能离床活动,每日行走几百米,甚至可以做一些体力锻炼。3 例患者分别于术后 9、48 及 43 天死于严重的肺部感染。第 1 例死于绿脓杆菌感染,第 2 例死于绿脓杆菌及克雷

染,第2例并表现为曲霉菌球。第1、2例病情进展十分迅速,从X线表现有肺内阴影,患者出现不适症状如乏力,精神欠佳,呼吸道分泌物增加,体温略高等,到死亡仅30~60小时。第1例术后已大致恢复正常,除体力稍差外,生命体征完全正常,第7日晚不明原因出现一次不明显的寒战,很快体温高达 $40^{\circ}\text{C}$ 以上,WBC高达 $26\,000/\text{mm}^3$ ,中性98%。痰量逐渐增多,稀薄淡黄色,渐成血清样。由开始时每半小时吸一次痰,逐渐改为15分钟、10分钟、5分钟,乃至后来每半分钟就要吸一次,好象是漏出来一样。最后死于呼吸衰竭。第3例死前一天血气仍正常,还可下床活动,仅X线表现为双肺阴影增多,乏力,精神较差,体温高达 $39^{\circ}\text{C}$ ,痰量明显增加,夜间死于心脏骤停。第2例在2次排斥反应后发生严重移植肺感染,治疗期间发生胃内容物吸入引起的吸入性肺炎,加重了肺内感染,经过20余日的抢救治疗,终因感染过重,死于多脏器衰竭。

## 讨 论

九十年代以来,肺移植在欧美发展非常迅速,生存率也有明显提高,1、2、3年生存率分别达到70%、62%及56%。在我国,肺移植起始于七十年代,辛育龄等<sup>[1,2]</sup>做过2例尝试。到1995年2月陈玉平等<sup>[3]</sup>才成功地完成了我国第1例长期生存的病例,迄今也是唯一的1例。我们由于供体等条件的限制,从1995年起,完成了3例单肺移植。虽然术后生存时间还不够长,但后2例生存逾40天,积累了不可多得的经验教训。

1. 选择供受体的适应证: 供受体的选择是成功的首要条件。虽然近几年肺移植适应证已明显扩大,单肺移植适应证已有十余种,诸如: 弥漫性肺纤维化, COPD, 原发性肺动脉高压, Eisenmenger综合征等。但是, 对于单肺移植来说, 一个十分重要的条件是必须没有活动性感染, 无论一般性感染或特殊性感染都是肺移植的禁忌症。本组2例术前均存在不同程度的感染,

外, 更重要的是HLA配型, 在尽可能的条件下, 选择组织相容性好的供体与受体进行移植, 是成功的保证。受体应选择全身状况略好的患者, 否则, 很难顺利渡过手术打击。本组第1例病情过重, 术前已卧床达半年以上, 多次感染, 术前1周完全衰竭, 虽经支持治疗, 但毕竟过分虚弱, 术后仅7天就死于暴发性的感染。

2. 实用手术技术: 为尽可能缩短缺血时间, 我们改良了国外的手术技术。采取双侧第4肋间横切口, 横断胸骨, 使视野更开阔。开胸后, 十字切开心包, 不阻断主动脉, 也不切断上下腔静脉, 而仅阻断肺动脉主干和对侧肺动脉, 可以明显减少手术操作, 减少灌注量和灌注时间, 更有利于保证供肺的质量。受体手术: 开胸后立即切开心包, 直接用Satinski钳阻断肺动脉和左心房, 然后迅速切下病肺, 可以减少不必要的心包外解剖游离和失血, 大大简化了手术操作。术中夹闭左心房的Satinski钳务必要尽量靠近冠状沟方向, 但不能影响对侧肺静脉回流。此钳在整个手术中的位置要保持稳定, 下沉或扭转都会造成回心血量不足, 导致严重血液动力学不稳乃至死亡。剪开受体上下肺静脉结合部时, 务使吻合口前后边缘大致均匀相等, 任何一侧过窄都会使吻合极为困难或失败。供体支气管动脉一定要牢靠缝扎。这是由于供肺冷缺血时间很长, 支气管动脉断端收缩, 术中常常并不出血, 但是如不处理, 术后常常出现大量内出血现象。陈玉平报告术后第1日引流量达2000ml以上。本组第1例术后第1日引流量高达2000ml, 考虑为支气管动脉未加处理所致。本组第2例缝扎支气管动脉后, 引流量与通常开胸手术无异, 避免了大量失血和术后大量补液。胸腔安放2~3根引流管, 保持引流通畅, 胸腔无积液, 使移植肺充分膨胀, 是保证肺移植成功和减少并发症的重要措施。

3. 围术期处理: 呼吸及血液动力学管理, 与常规手术大致相同。但是需更严格控制液体入量, 达到平衡即可。应以多巴胺维持血液动力学的稳定, 而不是依靠大量补液。气管插管拔出之

的发生。应尽早停用呼吸机,以减少机械通气的并发症。尽早开发胃肠道,以最大限度地减轻CsA的肾毒性和保证足够的营养。鼓励早期活动,提高患者的自信心。

4. 免疫排斥反应的监控:这是肺移植成败的关键。迄今为止,虽然已经有了一些大同小异、实用可行的免疫抑制方案<sup>[4]</sup>,但是,个体的差异还是相当大的。因为肺与外界交通,不断地吸入大量的抗原物质,T细胞不断地被激活。通常第1次排斥反应发生在术后第1周末,但本组2例发生得更早,1例为超急性排斥,术毕气管镜检查即发现管腔内大量白色泡沫,移植肺内出现浸润阴影;另1例发生得也很早,在术后24小时后就出现了第一次排斥。鉴于排斥反应与感染甚难区别,现已公认纤维支气管镜肺组织活检是唯一可靠的鉴别手段<sup>[5]</sup>。本组有3次排斥反应是根据临床诊断和治疗,2次反应良好,大剂量激素冲击后病变迅速吸收。另1例在激素冲击后突发严重感染,并且终难控制,导致死亡。由于无支气管镜肺活检,疑将感染当做了排斥。第3例顺利度过3次经支气管镜肺活检证实的排斥反应后1周,再一次出现临床症状和不典型肺内X线表现,虽然又做了肺活检,但后来证实并无排斥,病理诊断失误。然而,已用超大剂量激素冲击,引起严重感染,突然死亡。可见,患者是生活在一种危险的不稳定的免疫抑制状态,随时都有发生感染的可能<sup>[6]</sup>。如果

将感染误诊为排斥反应,用大剂量激素冲击治疗,就势必造成感染的迅速蔓延,这正是本组的最大教训。应当说,我们应用的免疫抑制方案及治疗急性排斥反应的措施都是基本上与国外学者相似,问题发生在对排斥和感染的鉴别诊断上,这也是将来改进的重点。

总之,肺移植是下一个世纪胸外科的主要课题,我们初步的临床尝试,已获得相当多的宝贵经验。我们认为只要坚持探索,不断改进,随着经验的积累,肺移植必将象肾移植一样,最终广泛地用于临床,为大量的晚期肺病患者带来生的希望。

### 参 考 文 献

1. 辛育龄,蔡廉甫,胡启邦,等. 人体肺移植一例报告. 中华外科杂志, 1979, 17: 323.
2. 辛育龄,胡启邦,赵志文,等. 第二例人体肺移植的临床报告. 中华器官移植杂志, 1981, 2: 4.
3. 陈玉平,张志泰,韩玲,等. 肺移植治疗肺纤维化一例报告. 中华外科杂志, 1996, 34: 25.
4. Trulock EP. Immunosuppressive therapy for lung transplantation. Clin Transplantation, 1991, 5: 559.
5. Trulock EP. Is surveillance bronchoscopy indicated in lung transplant recipients. J Bronchology, 1995, 2: 69.
6. Pomerance A, Madden B, Burke MM, et al. Trans-bronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. J Heart Lung Transplant, 1995, 14: 761.

(收稿: 1997-03-31 修回: 1997-05-14)

(本文编辑: 张 钰)