

双肺移植同期Nuss手术治疗造血干细胞移植术后闭塞性细支气管炎综合征合并胸廓畸形长期生存1例

丁浩 毛文君 刘峰 范立 陈静瑜

【摘要】 目的 探讨双肺移植同期 Nuss 手术治疗造血干细胞移植术后闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 合并漏斗胸的疗效。**方法** 2015 年 3 月 24 日, 1 例造血干细胞移植术后 BOS 合并漏斗胸患者在南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科暨肺移植中心接受体外膜肺氧合 (ECMO) 辅助下双肺移植术, 同期行 Nuss 手术矫治漏斗胸, 手术顺利, 术后予抗炎、抗真菌预防治疗, 予他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 肾上腺皮质激素三联免疫抑制方案治疗。**结果** 患者术后恢复顺利, 于术后 25 d 出院, 术后 2 年拆除胸部 Nuss 钢板, 胸廓畸形得到纠正, 术后接受长期随访, 截止至投稿日, 患者存活 3 年余, 肺功能恢复良好, 生活质量满意。**结论** 双肺移植同期 Nuss 手术是治疗终末期 BOS 合并胸廓畸形的有效办法。

【关键词】 肺移植; 造血干细胞移植; 闭塞性细支气管炎; 矫治术; 胸廓畸形; 漏斗胸; 体外膜肺氧合

【中图分类号】 R617, R563, R682 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 04-0005-05

Long-term survival of bilateral lung transplantation combined with Nuss operation on treatment of bronchiolitis obliterans syndrome complicated with thoracic deformity after hematopoietic stem cell transplantation: report of one case Ding Hao, Mao Wenjun, Liu Feng, Fan Li, Chen Jingyu. Department of Thoracic Surgery and Lung Transplantation Center, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China
Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjingyu333@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of bilateral lung transplantation combined with Nuss operation on the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) complicated with pectus excavatum after hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** On March 24, 2015, one patient presenting with BOS complicated with pectus excavatum after hematopoietic stem cell transplantation underwent extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-assisted bilateral lung transplantation in the Department of Thoracic Surgery and Lung Transplantation Center of Wuxi People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University. Simultaneously, Nuss operation was successfully performed to treat pectus excavatum. After anti-inflammation and anti-fungal treatment, a triple immunosuppressive regimen consisting of tacrolimus + mycophenolate mofetil + adrenocortical hormone was implemented. **Results** The patient was properly recovered and discharged on 25 d after operation. The Nuss steel plate was removed from the chest at postoperative 2 years. The thoracic deformity was corrected. The patient received long-term postoperative follow-up. Until submission date, the patient survived for more than 3 years. The lung function was well restored and the quality of life was satisfactory. **Conclusions** Bilateral lung transplantation combined with Nuss operation is an effective approach in the treatment of end-stage BOS complicated thoracic deformity.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.04.005

基金项目: 江苏省科教强卫工程青年医学重点人才项目 (QNRC2016193); 南京医科大学科技发展基金面上项目 (2015NJMU146)

作者单位: 214023 江苏无锡, 南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科暨肺移植中心

作者简介: 丁浩, 男, 1993 年生, 硕士研究生, 研究方向为胸外科及肺移植, Email: 353249221@qq.com

通讯作者: 陈静瑜, 男, 1963 年生, 主任医师, 研究方向为胸外科, Email: chenjingyu333@sina.com

【Key words】 Lung transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Bronchiolitis obliterans; Correction surgery; Thoracic deformity; Pectus excavatum; Extracorporeal membrane oxygenation

肺移植是治疗多种终末期肺疾病的唯一有效方法,最主要的两大适应证为特发性肺间质纤维化和慢性阻塞性肺疾病,造血干细胞移植术后闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)是肺移植较为罕见的手术适应证。根据国际心肺移植协会2015年的统计数据,全球已完成51 440多例肺移植手术,肺移植术后3个月、1年、3年、5年、10年的存活率分别为89%、80%、65%、54%和31%。肺移植受体合并胸廓畸形对移植科医师是一大挑战,胸廓畸形不仅加大了移植手术难度,术后为恢复肺功能,还需要对患者进行胸壁矫治术,以便供肺与胸腔容积匹配。本文对1例造血干细胞移植术后合并胸廓畸形的BOS患者实施双肺移植同期Nuss手术的经验进行总结,报道如下。

1 临床资料

患者,女,39岁,体质量48 kg,身高160 cm。因急性B淋巴细胞白血病2008年12月18日于北京大学人民医院行造血干细胞移植术。2009年4月出现皮肤移植物抗宿主病(GVHD),2009年9月出现肝脏GVHD,2010年10月出现活动后气喘,按造血干细胞移植术后BOS治疗,2012年9月受体经北京大学人民医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院等联合会诊,确诊为造血干细胞移植术后BOS。患者并发造血干细胞移植术后BOS后,畸形缓慢进展,逐渐出现胸骨内凹,最后发展为典型的漏斗胸表现。患者于2015年2月9日于南京医科大学附属无锡市人民医院行肺移植评估,接受的检查包括胸部CT检查(图1A、B)、心脏彩色多普勒超声、床边肺功能检查、体格检查以及其他实验室相关检查,诊断为造血干细胞移植术后BOS、漏斗胸、双侧股骨头坏死。床边肺功能显示:肺活量(vital capacity, VC)0.8 L,实测值/预测值为26%;第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV_{1.0})0.65 L,实测值/预测值为25%,FEV_{1.0}/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)82%。血气分析:pH值7.43,动脉血氧分压(PaO₂)82 mmHg(10 mmHg=1.33 kPa),动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)

50 mmHg,碳酸氢盐(HCO₃⁻)32 mmol/L,动脉血氧饱和度(SaO₂)96%,吸入氧浓度(FiO₂)21%。经我院伦理委员会讨论通过,患者进入肺移植等待名单,待供肺进行双肺移植同期做Nuss钢板矫治术。2015年3月24日匹配合适供体进行手术治疗。

肺移植供体,女,35岁,体质量61 kg,身高163 cm。平时身体健康,因颅脑动脉瘤破裂被明确判定为脑死亡,供体的近亲亲属均知情同意捐献器官。供体无心、肺疾病病史,供体和受体ABO、Rh血型相同,体型、胸围匹配,群体反应性抗体(PRA)及人类白细胞抗原(HLA)均为阴性。按规范切取供肺,采用棉子糖低钾右旋糖酐液(raffinose-low potassium dextran solution, RLPD液)灌注并保存转运供肺^[1]。

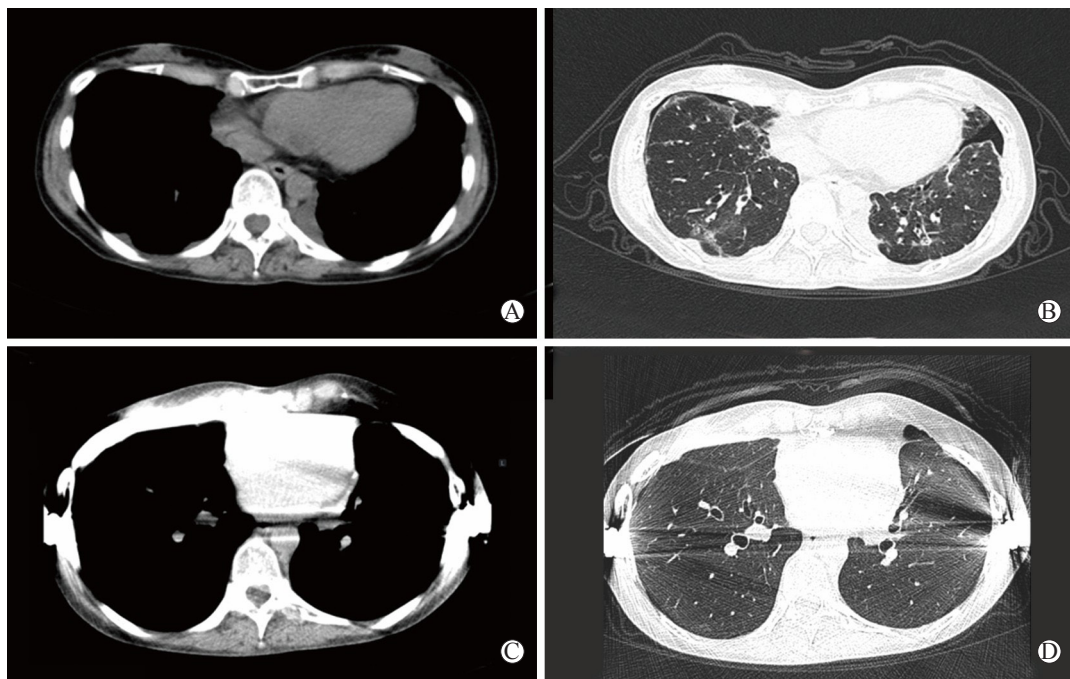
受体全身麻醉后双腔管气管插管,患者取仰卧位,体外膜肺氧合(ECMO)辅助采用右侧股静脉-动脉(venous-artery, V-A)插管模式,ECMO使用方案详见文献[2]。在胸廓凹陷处做标记,旋转手术床使右胸抬高30°,在右前外侧第5肋间行切口开胸,不横断胸骨,术中探查见右肺与胸腔部分粘连,右肺呈部分实变表现,符合BOS诊断,切除右肺,线性右单肺移植,具体操作方式见文献[3],鼓肺后右供肺膨胀明显受限,不关胸。旋转手术床,左胸抬高30°,同法完成左单肺移植。手术床放平,患者取仰卧位,在漏斗胸凹陷最低点进行Nuss钢板置入手术,上抬胸骨,胸腔容积明显扩大,观察双肺扩张良好。测量胸廓大小后采用14英寸矫治钢板1根,将钢板两端用固定片固定在左右第7肋间^[4]。双侧逐层关胸。术中右肺冷缺血时间168 min,左肺冷缺血时间290 min。

肺移植术后观察移植肺功能良好,氧合满意,循环稳定,撤离ECMO入重症监护室(ICU)继续监护治疗。术后予抗炎、抗真菌预防治疗,并同时予常规他克莫司+吗替麦考酚酯+肾上腺皮质激素(激素)三联免疫抑制治疗。受体于术后6 h清醒,术后2 d拔除气管插管,术后3 d转出ICU,术后7 d复查胸部CT示双肺清晰,肺扩张良好(图1C、D)。患者于术后25 d康复出院。

患者术后2年复查X线胸片示:双肺移植术后,

胸廓外固定中,肺扩张通气良好,未见明显胸廓畸形(图 2A、B)。2017 年 4 月 10 日在全身麻醉下行 Nuss 钢板拆除术,手术顺利,复查 X 线胸片示:双肺移植术后,胸廓外固定取出术后,胸廓畸形得到纠正(图 2C)。患者术后接受长期随访,术后 744 d 复查受体肺功能良好,胸部 CT 示双侧移植肺纹理清晰,未见明显胸廓畸形。肺功能检查显示:FEV_{1.0} 2.06 L,

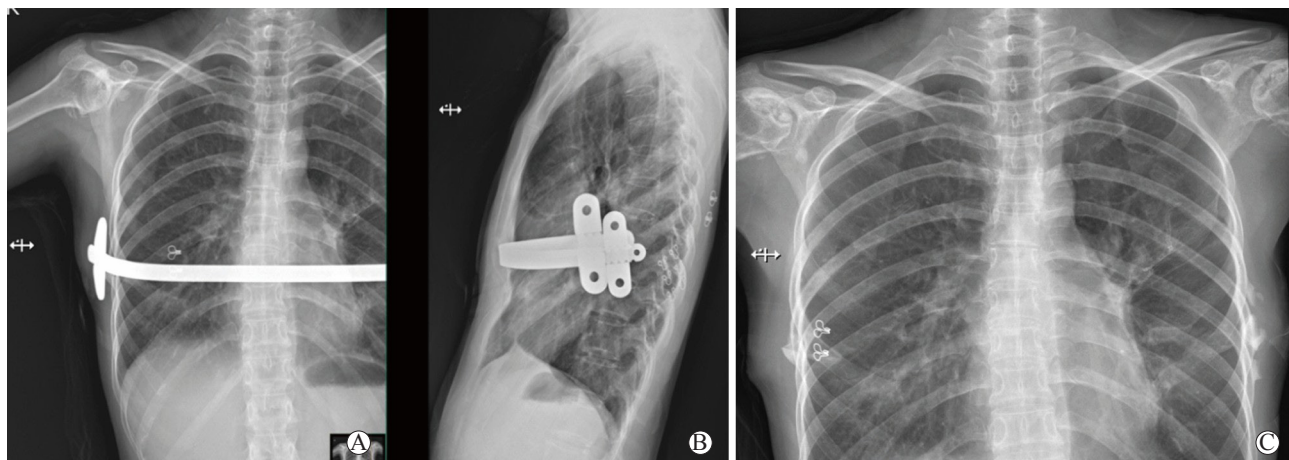
实测值/预测值为 93%,FEV_{1.0}/FVC 99%;肺一氧化碳弥散因子(transfer factor for carbon monoxide of lung, TLCO)单次呼吸法(single breath, SB)实测值/预测值为 59%;TLCO/肺泡通气量(alveolar ventilation, VA)55%。纤维支气管镜检查示吻合口良好,未见明显狭窄。截止至投稿日,患者存活 3 年余,肺功能恢复良好,生活质量满意。



A、B 图为术前胸部 CT 检查图片; C、D 图为术后胸部 CT 检查图片

图 1 本例受体双肺移植术前术后胸部 CT 检查结果

Figure 1 Results of chest CT examination of the recipient before and after bilateral lung transplantation



A 图为 Nuss 钢板拆除前正位 X 线胸片; B 图为 Nuss 钢板拆除前侧位 X 线胸片; C 图为 Nuss 钢板拆除后正位 X 线胸片

图 2 本例受体 Nuss 钢板拆除前后的 X 线胸片

Figure 2 X-ray chest radiographs of the recipient before and after removing Nuss steel plate

2 讨论

近年来,随着造血干细胞移植技术的日益成熟,患者术后存活率明显提高,造血干细胞移植被广泛应用于治疗多种肿瘤、血液病和遗传性疾病^[5-6]。造血干细胞移植术后远期并发症主要是BOS,其发生率为2%~5%^[7-8]。造血干细胞移植术后BOS病死率高达60%,因此目前肺部并发症是导致造血干细胞移植术后受体死亡的主要原因^[9]。当此类患者在接受保守治疗失败病情加速进展的情况下,应考虑肺移植,肺移植是治疗终末期BOS的有效方法^[10]。

漏斗胸是胸外科常见的胸廓畸形,主要表现为胸骨及相连的肋软骨向内凹陷,对心脏及肺组织产生压迫和推移,患者会逐渐出现活动耐力下降、心慌、气短,并且随着年龄增长,患者出现各种症状的可能性随之增加^[11-12],胸廓畸形的存在对患者的生理与心理产生重大影响,而矫形手术是治疗漏斗胸的唯一办法。本例患者为造血干细胞移植术后BOS合并漏斗胸,笔者文献检索后,发现此类病例暂无文献报道其治疗经验,因此本例报道有较好的临床意义。

根据受体临床资料,造血干细胞移植术前未出现漏斗胸,造血干细胞移植术后并发BOS逐渐出现胸骨内凹,进展为漏斗胸,考虑漏斗胸的发生与造血干细胞移植术后BOS发病有关,GVHD的靶器官主要为肺,胸骨、肋骨和肋软骨可能也是受其影响。此例患者为罕见病例,处理不同于常规肺移植,如何选择正确的手术治疗方式对外科医师来说是一大挑战,本例中我院采用双肺移植同期Nuss手术治疗造血干细胞移植术后BOS合并漏斗胸。肺移植手术本身对受体胸腔容积的大小要求高,胸腔容积小不利于植入肺的膨胀,对于小胸腔、大供肺的患者,常需肺减容以适应供、受体容积匹配,本例供、受体体型大小匹配,但受体漏斗胸,胸腔容积小,如果不行胸廓畸形纠正,供肺需要减容,术后漏斗胸仍得不到纠正,影响外观,压迫心脏和肺组织,影响术后的心、肺功能。肺移植同时进行Nuss手术,此手术简单方便,不额外增加手术切口,术后胸腔容积扩大明显,供肺扩张良好,最大限度地保留了患者术后肺功能。

综上所述,双肺移植同期Nuss手术治疗终末期肺病合并胸廓畸形漏斗胸可取得良好的疗效,患者术后肺功能恢复良好,生活质量满意。

参考文献:

- [1] 毛文君,陈静瑜,郑明峰,等. 棉子糖低钾右旋糖酐液在临床肺移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(5): 275-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.05.005.
MAO WJ, CHEN JY, ZHENG MF, et al. Raffinose low potassium dextran solution in clinical lung transplantation: a retrospective study[J]. Chin J Organ Transplant, 2012, 33(5): 275-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.05.005.
- [2] 朱幸汎,陈静瑜,郑明峰,等. 体外膜肺氧合在原发性及继发性肺动脉高压肺移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(8): 463-465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.08.005.
ZHU XF, CHEN JY, ZHENG MF, et al. Lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation for the end stage lung disease with primary or secondary pulmonary hypertension[J]. Chin J Organ Transplant, 2010, 31(8): 463-465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.08.005.
- [3] 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(9): 648-649. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003.
CHEN JY. Application of minimally invasive technique of chest in lung transplantation incision[J]. Chin J Minim Invas Surg, 2006, 6(9): 648-649. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003.
- [4] 刘文亮,喻风雷,尹邦良. 电视胸腔镜辅助NUSS手术微创治疗漏斗胸[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(5): 443-447. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2008.05.013.
LIU WL, YU FL, YIN BL. NUSS procedure by video-assisted thoracoscopy for correction of pectus excavatum[J]. J Centr South Univ (Med Sci), 2008, 33(5): 443-447. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2008.05.013.
- [5] GOOLEY TA, CHIEN JW, PERGAM SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2010, 363(22): 2091-2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
- [6] 肖扬,肖浩文. 非血缘造血干细胞移植现状、困难及处理策略[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 4-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.01.002.
XIAO Y, XIAO HW. Status, difficulties and treatment of non-blood hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pract Med, 2016, 32(1): 4-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.01.002.

- Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury[J]. *J Transplant*, 2012; 764154. DOI: 10.1155/2012/764154.
- [13] KIELAR ML, JOHN R, BENNETT M, et al. Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11): 3315-3325.
- [14] ASCON M, ASCON DB, LIU M, et al. Renal ischemia-reperfusion leads to long term infiltration of activated and effector-memory T lymphocytes[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(5): 526-535. DOI: 10.1038/ki.2008.602.
- [15] RABB H, GRIFFIN MD, MCKAY DB, et al. Inflammation in AKI: current understanding, key questions, and knowledge gaps[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2): 371-379. DOI: 10.1681/ASN.2015030261.
- [16] NIEBALA W, WEI XQ, CAI B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(11): 3021-3029.
- [17] THIOLAT A, DENYS A, PETIT M, et al. Interleukin-35 gene therapy exacerbates experimental rheumatoid arthritis in mice[J]. *Cytokine*, 2014, 69(1): 87-93. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.05.015.
- [18] JAFARZADEH A, JAMALI M, MAHDAVI R, et al. Circulating levels of interleukin-35 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of FOXP3 gene polymorphism and treatment program[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 891-897. DOI: 10.1007/s12031-014-0443-z.
- [19] HU Y, DONG C, YUE Y, et al. In vivo delivery of interleukin-35 relieves coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by inhibiting Th17 cells[J]. *Arch Virol*, 2014, 159(9): 2411-2419. DOI: 10.1007/s00705-014-2098-z.
- [20] LIU Y, WU Y, WANG Y, et al. IL-35 mitigates murine acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus-leukemia effects[J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 939-946. DOI: 10.1038/leu.2014.310.
- (收稿日期: 2018-03-23)
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

(上接 271 页 from page 271)

- [7] 李虎明, 钱李仁, 赖莉芬, 等. 骨髓增生异常综合征患者肺功能的临床研究[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(2): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.02.006.
- LI HM, QIAN LR, LAI LF, et al. Clinical research of pulmonary function in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Translat Med J*, 2018, 7(2): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.02.006.
- [8] PANDYA CM, SOUBANI AO. Bronchiolitis obliterans following hematopoietic stem cell transplantation: a clinical update[J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(3): 291-306. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01122.x.
- [9] YOSHIHARA S, YANIK G, COOKE KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(7): 749-759.
- [10] BOEHLER A, ESTENNE M. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2000, 6(2): 133-139.
- [11] KRAGTEN HA, SIEBENGA J, HÖPPENER PF, et al. Symptomatic pectus excavatum in seniors (SPES): a cardiovascular problem?: a prospective cardiological study of 42 senior patients with a symptomatic pectus excavatum[J]. *Neth Heart J*, 2011, 19(2): 73-78. DOI: 10.1007/s12471-010-0067-z.
- [12] JACOBSEN EB, THASTUM M, JEPPESEN JH, et al. Health-related quality of life in children and adolescents undergoing surgery for pectus excavatum[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2010, 20(2): 85-91. DOI: 10.1055/s-0029-1243621.
- (收稿日期: 2018-05-06)
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)