

同种异体心肺联合移植三例临床分析

陈道中 陈良万 吴锡阶 黄雪珊 林峰 曹华

心肺联合移植是治疗终末期心肺疾病的有效治疗方法,但手术难度大,术后并发症多,围手术期处理复杂。尤其在我国的例数很少,存活率较低。我科分别于 2004年 12月 24日,2005年 7月 21日,2005年 12月 23日共完成临床心肺联合移植 3例,从中吸取了一定的经验和教训,现报道如下。

一、对象与方法

1. 受体一般资料:例 1 男性受体,年龄 36岁,体重 50 kg 术前诊断为“先天性心脏病,室间隔缺损,动脉导管未闭,主动脉瓣二叶畸形,艾森曼格综合征,右心功能衰竭,右肺动脉血栓形成”,静息经皮氧饱和度为 90%。例 2 男性受体,年龄 21岁,体重 55 kg 术前诊断为“原发性肺动脉高压,终末期右心功能衰竭”,静息经皮氧饱和度为 92%。例 3 女性受体,年龄 50岁,体重 43 kg 术前诊断为“先天性心脏病,房间隔缺损,艾森曼格综合征,右心功能衰竭”,静息经皮氧饱和度为 70%。3例受体胸部 X 线检查示:心影增大,肺动脉段突出,肺充血明显,肺血管纹理呈典型肺动脉高压表现。3例受体术前心理状况良好,无活动性感染,肝肾功能正常,内分泌检查正常,乙型肝炎标志物均阴性,咽拭子培养,痰培养、中段尿和阴道分泌物培养无特殊,巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒等血清学检查 IgM 阴性。

2. 免疫配型情况:例 1:受体血型为“B”型,供体血型为“O”型,受体 PRA I 类:0%, II 类:0%,淋巴细胞毒试验小于 10%。例 2 受体与供体血型一致为“A”型,受体 PRA I 类:0%, II 类:0%,淋巴细胞毒试验小于 10%。例 3 供体为男性,供受体血型均为为“B”型,受体 PRA I 类:3.6%, II 类:0%,淋巴细胞毒试验为 0%。

3. 供体心肺的切取和处理:供体均为脑死亡者,经气管插管,吸尽呼吸道分泌物,加压通气。经胸骨正中切口,肝素化,切除心包,打开两侧胸膜腔,初步探查心肺无明显异常。在升主动脉及肺动脉根部分别置入灌注管,先阻断上、下腔静脉,然后阻断

升主动脉,剪开左心耳,自升主动脉根部灌注 HTK 液 50 ml/kg 肺动脉开始灌注前先从灌注管注入前列腺素 E₁ 1000 μ g 然后开始灌注含前列腺素 E₁ 125 μ g/L 的 HTK 液至双肺发白、肺静脉流出的 HTK 液清亮为止,注意肺动脉的灌注压力在 15 mm Hg 左右。分离左、右下肺韧带,高位切断升主动脉,游离主气管,肺切取前中度膨肺,退出气管插管,高位钳夹并切断气管,分离心后组织,取出心肺。

4. 受体心肺的切除:受体取前胸正中切口,上下腔静脉插直角引流管,建立体外循环。切开胸膜,在双侧膈神经上下缘各 2 cm 处制备膈神经带。转流降温,阻断升主动脉,切除受体心脏。纵向切开残留的左房后壁将 4 个肺静脉开口从中间分为左右两部分,在心包斜窦内将左房后壁从食管表面游离,避免损伤迷走神经。切断缝扎左下肺韧带,在左肺门处游离左肺动脉和左肺静脉,缝扎周围组织,切断左肺动脉和左肺静脉。最后游离左主支气管,注意缝扎支气管动脉,切断闭合左主支气管,断端消毒。用同样的方法切除右肺。最后分离主动脉和肺动脉间隔,游离左右肺动脉断端,保留动脉韧带周围组织以避免损伤喉返神经,切除肺动脉和左右肺动脉残端。沿支气管表面向上分离隆突周围组织,游离平面在气管隆突上 2-3 软骨环即可。

5. 供体心肺的植入:在膈神经带的下方将供肺分别放入两侧胸腔,受体气管在隆突上 1 个软骨环处切断,供体气管也在隆突上 1 个软骨环处切断,用 4-0 Prolene 线连续缝合供受体气管的膜部,软骨部用可吸收缝线间断缝合。用 4-0 Prolene 线连续缝合供受体的上下腔静脉,最后用 4-0 Prolene 线先水平褥式缝合主动脉一道,再连续缝合主动脉第二道,其中 1 例男性受体的主动脉只连续缝合一道。

6. 免疫治疗方案的应用:3 例受体均使用赛尼哌 (dacizumab) 进行免疫诱导治疗。皮质激素的用法为:术中麻醉诱导后用甲基强的松龙 (MP) 500 mg 静脉注射,体外循环预充液中加入 MP 500 mg 升主动

MP的用量分别为 125 mg 静脉注射 Q8 h Q12 h 和 Qd。术后第 4 天至 2 周不用激素。2 周后给予强的松口服。在患者拔除气管插管后即开始口服霉酚酸酯 2 g/d 长期维持。术后第 3~5 天起根据患者肝肾功能以及全身状况开始口服环孢素 A。本组 2 例受体在发生严重感染时均停用免疫抑制剂。

7. 术后心功能的处理: 术后常规监测心率、心律、有创桡动脉压、中心静脉压, 考虑供体心肺是个匹配协调的整体, 无肺动脉高压的存在, 本组 3 例受体均没有放置漂浮导管。术后早期给予少量的多巴胺、多巴酚丁胺 ($3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) 强心。术后第 2 天起视病情予床旁心脏彩超检查, 测定的指标主要有射血分数、肺动脉压, 三尖瓣反流情况以及各房室的大小, 以评估供心的整体收缩功能情况和肺阻力的变化。

8. 肺功能的监测和处理: 术后给予呼气末正压 (PEEP) 机械通气, 呼吸模式为压力控制, PEEP 为 $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 每 4~6 h 做 1 次血气分析, 主要观察指标为氧合指数。术后头 1 周每天床边胸部 X 线摄片 1 次, 1 周后改为隔天 1 次, 2 周后改为每周 1~2 次, 胸部 CT 检查视病情而定。在术后第 1 周, 每天常规行气管镜检查, 观察吻合口愈合情况以及辅助吸痰, 必要时行支气管肺泡灌洗, 分泌物和灌洗液送病原学培养以及免疫学检查。

二、结果

例 1 受体术后 36 h 拔除气管插管, 分别于术后第 6 天和第 10 天供肺发生急性排斥反应, 予甲基强的松龙冲击治疗后症状消失。患者于术后第 21 天突起胸痛, 急诊胸片示左纵隔血肿, 患者在等待手术的过程中血压急剧下降, 心跳骤停, 开胸探查见主动脉吻合口破裂大出血, 经心肺复苏后于术后第 23 天放弃治疗。

例 2 受体术后 48 h 拔除气管插管, 拔管后患者嗜睡, 痰多, 查血气分析示低氧血症, 咯痰无力, 无法耐受气管镜吸痰, 于拔管后 24 h 再次气管插管呼吸机辅助呼吸, 于术后第 9 天行气管切开, 予气管镜吸痰, 痰液呈血性, 暗褐色, 痰培养示溶血金黄色葡萄球菌和念珠菌、曲霉菌生长, 予万古霉素抗细菌, 伊曲康唑、卡泊芬静和二性霉素 B 脂质体抗霉菌治疗, 感染无明显好转, 并发气管吻合口漏, 于术后第 60 天死亡。

例 3 受体于术后 72 h 拔除气管插管, 术后第 6 天供肺发生急性排斥反应, 予甲泼尼龙冲击治疗后

除右肺下叶, 术后 8 h 顺利拔除气管插管。术后第 12 天起患者出现高热, 病情进展迅速, 很快出现低氧血症, 继而双肺出现片状阴影, 气管镜检查示气管黏膜红润, 无分泌物, 支气管灌洗液培养无细菌和真菌生长, 考虑卡氏肺囊虫感染, 于术后第 19 天再次气管插管呼吸机辅助呼吸, 予复方磺胺甲噁唑治疗后病情好转, 于术后第 28 天拔除气管插管。患者于术后第 43 天再次出现高热, 血象示白细胞下降, 出现腹泻, 考虑巨细胞病毒感染综合征, 予更昔洛韦治疗后病情好转, 于术后第 57 天痊愈出院。

三、讨论

心肺联合移植是治疗终末期心肺疾病有效的治疗方法, 但由于手术操作复杂, 术后并发症多, 围手术期处理困难, 其近期和远期疗效并不满意。到目前为止, 国外报道约 3000 余例, 1、3、5 年生存率分别为 62%、50%、和 42%^[1]。近年来国内报道开展心肺联合移植的单位约有 8 家, 例数约 10 余例, 其中 1992 年刘晓程报道了我国首例心肺联合移植, 术后第 4 天死于呼吸衰竭^[2]。目前存活时间最长的报道是江苏省镇江市第一人民医院胸外科陈锁成等于 2003 年 7 月 24 日为 1 例男性患者施行的心肺联合移植手术, 至今已存活近 3 年, 但总体上存活率仍较低。

1. 完善的术前准备是手术成功的前提: 心肺移植供受体肺的大小应匹配, 以避免术后可能发生的肺膨胀不全、持续胸膜渗出或气胸。供体胸腔的大小应略小于受体, 大小匹配可根据胸廓外部测量或者胸部 X 线片来进行^[3]。由于移植后供肺容易发生条件致病菌感染, 因此术前要完善细菌学和病毒学检查, 尤其是巨细胞病毒 ICG-IM 检查, 以指导术后抗生素的调整。此外, 由于术后早期供肺纤毛运动差, 无咳嗽反射, 因此术前应加强呼吸功能锻炼, 便于术后主动咳嗽排痰。

2. 供体心肺的良好保护是保证术后供体心肺发挥良好功能的关键: 目前 HIK 液是公认最佳的心肌保护液, 其安全时限可达 4~6 h。而低分子右旋糖苷液 (LPD 液) 是目前公认最佳的肺保护液, 但由于各种原因本组 3 例供肺保护液均用 HIK 液。在肺动脉开始灌注前先从灌注管注入前列腺素 E₁ 然后开始灌注含前列腺素 E₁ 的保护液可以扩张肺小动脉, 保证均匀灌注。灌注的量至双肺发白、肺静脉流出的 HIK 液清亮为止, 注意肺动脉的灌注压力不能超过 1.5 mm Hg 。

并发症,但大量输血导致凝血功能紊乱,术后容易发生感染,甚至多器官功能衰竭^[4]。本组在术中采取以下几点措施:(1)受体心肺切除时对肺韧带、支气管动脉均采取结扎后切断;(2)受体心肺切除后,术野清晰,此时应提高体外循环灌注压,对可疑出血点予彻底止血,最后创面喷涂生物蛋白胶;(3)供体心肺修剪时也采取先结扎再切断的止血措施;(4)在吻合上下腔静脉时,避免后壁漏血。

此外,本组 1例受体术后发生主动脉吻合口破裂。推测与术中只连续缝合一道,加之术后激素的应用影响愈合有关,为此另外 2例受体在吻合主动脉时先水平褥式缝合主动脉一道,再连续缝合一道。

4. 心肺功能:由于供体心肺是个互相匹配的整体,无肺高压的存在,因此术后心功能相对稳定,血流动力学平稳,无需特殊的处理^[5]。肺功能的监测是术后处理的重点。通常由于供肺的缺血再灌注损伤、正向的液体平衡以及肺淋巴回流障碍等原因,术后早期胸片可表现为随时间而出现的肺野不同部位的片状阴影,这种现象的实质是肺的渗出,无特异性,持续的时间大约为 1周,如果这种渗出超过 1周,常提示感染或发生急性排斥反应^[6]。在术后这段时间,要注意容量的控制。

5. 心肺联合移植术后排斥反应:虽然心、肺可能同时发生急性排斥反应,但是目前的经验已经表明,大多数排斥反应都是先表现在肺上^[7]。本组资料中,通过密切的临床观察,结合血气分析、胸片表现、气管镜检查以及淋巴细胞亚群测定等手段,及时处理术后早期供肺的急性排斥反应,取得了较好的临床疗效。

6. 感染:术后近期和远期死亡的主要原因是感染^[6],容易发生感染的主要原因包括移植肺去神经后丧失咳嗽反射、肺的淋巴回流中断、肺的纤毛自净和免疫功能失调(包括肺泡巨噬细胞功能受损)^[6]。病原菌可为细菌、真菌和原虫。本组 1例受体死于肺部严重曲霉菌感染而继发的气管吻合口漏,因此对霉菌感染要强调早期诊断和治疗。本组另 1例受体术后并发卡氏肺囊虫感染和巨细胞病毒感染,表明术后应常规使用复方磺胺甲噁唑和更昔洛韦防治感染的发生,尤其对于供受体巨细胞病毒错配的情况,术后须使用更昔洛韦预防感染 3个月。

参 考 文 献

- 1 Gilbert S, Dauber H, Hattler BG, et al. Lung and heart lung transplantation at the University of Pittsburgh, 1982-2002. Clin Transpl. 2002; 16: 253-261.
- 2 孙衍庆, 主编. 现代胸心外科学. 北京: 人民军医出版社, 2000. 1615-1633.
- 3 Yacoub MH, Banner N. Recent developments in lung and lung heart transplantation. In: Morris P, Tiney N, eds. Transplantation reviews. Vol 3. Philadelphia: WB Saunders, 1989. 1-29.
- 4 姚志发, 何天腾, 田海, 等. 心、肺联合移植发生多器官功能衰竭一例. 中华器官移植杂志, 2002; 23: 306-307.
- 5 Banner N, Boscoe M, Khaghani A. Postoperative care of the heart transplant patient. In: O'Donnell J, Nacul E, eds. Surgical intensive care medicine. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. 741-760.
- 6 Banner NR, Polak M, Yacoub MH, 主编, 陈静瑜, 王桂芳, 姜庆军, 主译. 肺移植. 上海: 第二军医大学出版社, 2005. 255-256, 261-262.
- 7 Zenati M, Downing RD, Dummer JS, et al. Influence of the donor lung on development of early infection in lung transplantation recipients. J Heart Transplantation, 1990; 15: 502-509.

(收稿日期: 2006-05-08)

(本文编辑: 李群)