

# 肺移植术治疗终末期肺淋巴管平滑肌瘤病临床探讨

孙 威<sup>①</sup> 徐澄澄<sup>①</sup> 徐沁孜<sup>①</sup>\* 付向宁<sup>①</sup> 汤应雄<sup>①</sup>

**摘要:** 探讨肺移植治疗终末期肺淋巴管平滑肌瘤的手术适应证、手术方式和术后并发症。回顾性分析 1 例肺淋巴管平滑肌瘤终末期患者行右侧单肺移植术的临床资料。术后患者恢复良好,未出现支气管、肺动静脉吻合口并发症,肺功能明显改善,顺利出院。术后生存 3 年,死于对侧肺过度膨胀,移植肺感染。肺淋巴管平滑肌瘤终末期行肺移植术能明显改善肺功能,但单肺移植术后易出现对侧自体肺过度膨胀,尽可能选择双肺移植。

**关键词.** 肺淋巴管平滑肌瘤, 肺移植, 终末期肺病

中图分类号: R734.2      文献标识码: A      文章编号: 1002-0772(2011)02-0030-03

**Lung Transplantation for End-stage Pulmonary Lymphangiomyomatosis** SUN Wei, XU Cheng-cheng, XU Qin-zi, et al. Department of General Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract:** To explore the surgical indications surgical approaches and postoperative complications of lung transplantation for patients with end-stage pulmonary lymphangiomyomatosis. The clinical data of a patient with end-stage pulmonary lymphangiomyomatosis, underwent a single right lung transplantation, was retrospectively reviewed. After transplantation, the patient recovered well, without bronchus, pulmonary arteriovenous anastomotic complications, and the lung function significantly improved. She was discharged and had a 3-year survival, but died of contralateral lung over-expansion and infection of transplanted lung. End-stage lung lymphangiomyomatosis is the indication for lung transplantation and post-operative pulmonary function can greatly improved. However, problem of contralateral lung over-expansion in single lung transplantation remain unsolved, bilateral lung transplantation is preferred.

**Key Words:** pulmonary lymphangiomyomatosis, lung transplantation, end-stage lung disease

肺淋巴管平滑肌瘤病罕见, 主要发病于育龄女性, 发病率为百万分之一<sup>[1]</sup>。因目前治疗无特效药物, 肺移植是治疗终末期肺淋巴管平滑肌瘤病唯一有效方法。肺淋巴管平滑肌瘤病在总肺移植病例约占 1%<sup>[2]</sup>。但肺系开放性器官易感染, 且排斥反应严重, 故肺移植手术成功率不高, 国内开展不多<sup>[3-4]</sup>。我院于 2006 年 11 月为 1 例肺淋巴管平滑肌瘤病患者施行了右侧单肺移植手术, 患者存活 3 年死于对侧自体肺过度膨胀, 移植肺感染。现对其手术适应证、手术方式和术后并发症进行探讨, 总结其经验, 以期提高肺移植治疗终末期肺淋巴管平滑肌瘤病的成功率。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

女性患者, 36岁, 因左肺大泡切除术后1年, 间断胸闷半年, 加重两月入院。诊断为双肺囊性纤维变。既往有呼吸活动后胸闷3年, 一年前因左侧自发性气胸于我院行肺大泡切除, 胸膜摩擦固定术。入院时口唇发绀, 仅能卧床, 未吸氧无创  $\text{SpO}_2$  检测85%。血液气体分析显示, pH 值为7.30, 动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )为57mmHg (7.60 kPa), 动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )为64mmHg (8.53 kPa)。术前肺功能检查: 用力肺活量(FVC)1.00L, 占预计值31.5%; 第1秒用力呼出量(FEV1)0.52L, 占预计值19.1%; 最大通气量(MVV)15.4L, 占预计值14.8%。

术前胸片和胸部 CT 示:双肺气肿,弥漫性大泡形成,见图 1A、图 1B、图 1C。术前肺灌注显像:左上肺弥漫性通气血流灌注受损,下叶散在灌注血流受损。右肺通气血流灌注严重受损,尤以上中叶为重,见图 2。术前检测 CMV, HBSAG 均阴性。供者为男性,供、受者胸廓大小基本匹配,ABO 血型相同。

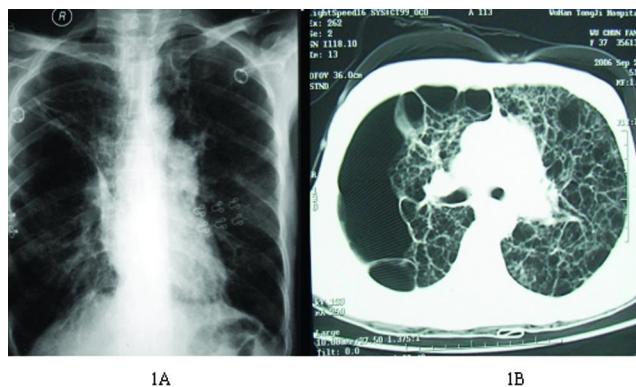


图 1A 1B: 术前胸片及 CT 提示双肺弥漫性气肿肺大泡形成

### 1.2 手术方式

行右侧单肺移植术。供者肺的获取保存方法见文献<sup>[5]</sup>。应用低钾右旋糖酐液进行肺灌注保存。受体采用全身麻醉,标准右后外侧切口进胸,见胸腔严重粘连,患肺呈蜂窝样,弥漫性气肿,肺大泡形成,切除病肺,术中左侧可单肺维持血流动力学稳定。上腹正中切口,游离带蒂大网膜组织,经胸骨后送至右侧胸腔内后关腹。供肺吻合方法:按支气管、肺动脉、左心房顺序

①华中科技大学同济医学院附属同济医院普胸外科 湖北武汉 430030



1C

图 1C: 术后胸片 提示右侧移植肺复张良好

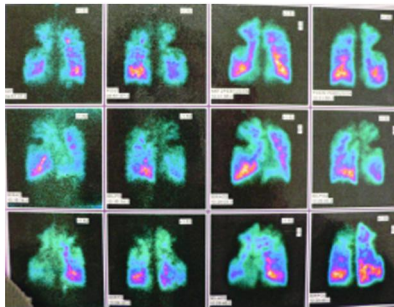


图 2 术前肺灌注显像: 左上肺右中上中叶严重受损

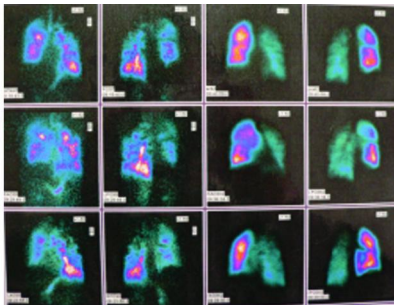


图 3 术后肺灌注显像 移植肺功能良好

以 5—0 单纤维聚丙烯线连续单层缝合。吻合完成肺动脉开放后, 取大网膜组织包裹支气管吻合口, 手术耗时 315min。

### 1.3 抗排斥反应治疗

术后第 1、2 天分别静脉应用甲泼尼龙 500mg 和 100mg, 第 3 天起口服他克莫司、霉酚酸酯和甲泼尼龙, 第 4 天再次静脉应用巴利昔单抗 20mg。术后 1 个月时停用糖皮质激素。术后他克莫司浓度控制在为  $6\mu\text{g/L} \sim 7\mu\text{g/L}$ 。

### 1.4 随访

术后每月检测他克莫司血药浓度, 每 3 月复查胸片。术后 20 个月复查肺灌注显像。见图 3。

## 2 结果

术后治疗呼吸机辅助通气 66 小时后脱机拔管, 给予抗细菌感染, 抗真菌感染治疗, 术后五天拔除胸腔引流管, 未发生严重肺部感染, 无支气管吻合口瘘等外科并发症, 纤维支气管镜检查显示支气管吻合口通畅、光滑。术后胸片提示移植肺复张良好, 见图 1C。术后第 22 天痊愈出院。出院时体温、血象正常, 肺功能结果: 用力肺活量(FVC) 1.31L, 占预计值 41%; 第 1 秒用力呼出量(FEV<sub>1.0</sub>) 1.04L, 占预计值 38%; 最大通气量(MVV) 62L, 占预计值 57%。术后肺灌注显像提示右肺灌注良好, 见图 3。术后病理诊断为肺淋巴管平滑肌瘤病。

出院后, 患者肺功能稳定, 生活自理, 可以从事一般轻体力

劳动。术后每月检测他克莫司水平  $6.53 \pm 1.22\mu\text{g/L}$ 。术后 20 个月, 复查通气灌注显像, 提示移植肺通气功能及血流灌注良好。术后 36 个月, 因对侧自体肺过度膨胀, 移植肺感染死亡。

## 3 讨论

肺淋巴管平滑肌瘤病为肺的罕见疾病, 发病率为百万分之一, 平均发病年龄约 35 岁, 主要发生于育龄妇女。主要临床表现为运动性气促、气胸、乳糜胸等, 常被误诊, 肺淋巴管平滑肌瘤病常合并肾脏血管平滑肌脂肪瘤、后腹膜淋巴管平滑肌瘤, 除肺部症状外可合并出现腹部不适、乳糜腹等情况。CT 特征性表现为双侧肺内弥漫性分布的薄壁含气囊腔。病理改变为引起平滑肌细胞弥漫性异常增生, 细支气管末梢囊状变化相应肺淋巴管、小气道、小血管及管腔阻塞。研究认为其发病机理与肿瘤抑制基因 TSC1、TSC2 的缺失及突变导致雷帕霉素靶点失调有关<sup>[6-7]</sup>。肺淋巴管平滑肌瘤病常合并肾脏血管平滑肌脂肪瘤、后腹膜淋巴管平滑肌瘤, 除肺部症状外可合并出现腹部不适、乳糜腹等情况。

肺淋巴管平滑肌瘤病史渐进发展, 国外报道出现呼吸困难症状病例的 10 年生存率约为 47%, 国内报道诊断后平均生存期仅 3 年~4 年<sup>[8-9]</sup>, 目前只有肺移植能为终末期患者提供治愈的希望。本例为肺淋巴管平滑肌瘤病终末期合并呼吸功能衰竭, 保守治疗无效, 如不行肺移植手术, 预计生存时间有限。由于患者既往有左侧气胸史曾行胸膜固定术, 二次开胸手术时间长出血多, 并且行单肺移植术供肺的冷缺血和麻醉时间短, 故选择行右侧单肺移植未行双肺移植。

此前国内报道行肺淋巴管平滑肌瘤病行肺移植的病例共 4 例, 效果均不佳, 最长存活时间为 29 个月<sup>[8]</sup>。国外报道 5 年生存率在 70% 左右<sup>[10-11]</sup>。吻合技术以及围手术期管理措施是手术成功的关键。本例患者术中支气管、血管吻合均采用单纤维聚丙烯线连续端端单层缝合的方法, 大大缩短了吻合手术操作时间; 采用带蒂大网膜组织包裹吻合口预防支气管吻合口瘘, 保证手术安全, 取得良好效果。患者术后恢复良好, 未出现吻合口并发症。

急性排斥反应及感染是肺移植术后常见手术并发症, 可导致移植肺失功。对排斥反应的快速诊断是临床面临的难题, 急性排斥的临床表现为感觉不适、气促、疲劳和发热。有时胸部 X 线片改变早于症状的出现和肺功能的改变, 肺门周围常出现间质浸润阴影, 本例患者术后 6 天左右出现肺浸润改变, 经甲强龙冲击疗法治疗 3 天后好转。单肺移植的患者除了移植肺的感染外, 还易发生对侧肺炎。术前需用药控制可能存在的肺部感染<sup>[12]</sup>。术后呼吸道管理对预防和治疗肺部感染起到重要作用, 本例的成功经验在于术后早期纤维支气管镜吸痰, 拔除气管内插管前应每天用纤维支气管镜吸痰 1 次, 既保证了呼吸道通畅, 又可对纤维支气管镜灌洗液进行细菌培养及药敏试验以指导抗生素的应用, 同时在怀疑出现急性排斥反应时可行支气管内膜活检以早期明确诊断。另外, 肺移植患者真菌感染的发生率近年来逐渐升高, 据报道仅曲霉菌感染就可达 16%, 死亡率极高, 预防性应用针对曲霉有效的抗真菌药物十分必要<sup>[13]</sup>, 本例早期应用抗真菌治疗, 术后未发生真菌感染。

单肺移植后高度顺应性的患侧肺与正常顺应性的供肺之间存在力学差异, 可导致患侧肺内发生着慢性扩张和大泡形成, 发生气胸或患侧肺急性或慢性过度膨胀, 纵隔移位, 压迫心脏、移植肺, 导致通气血流比例失调、血流动力学上的问题, 以及移

肺膨胀不全、感染等情况,有研究表明双肺移植后的1年生存率明显优于单肺移植<sup>[14]</sup>。但因患者实际病情和供肺保存时限等问题,本例病例未选择双肺移植,最终患者死于患侧肺过度膨胀继发移植肺感染。

虽然双肺移植的技术更为复杂,但其远期肺功能的改善和长期生存率均优于单肺移植,且目前其手术成功率和费用与单肺移植无明显区别。国内外术式选择已明显倾向双肺移植术。近10年来,单肺移植数量稳定,而双肺移植的比例逐渐增加即说明这一点<sup>[2]</sup>。如果患者病情和供肺条件允许,终末期肺疾病应首选双肺移植。

(\*通讯作者)

## 参 考 文 献

- [1] Taveira-DaSilva A M, Steagall W K, Moss J. Lymphangioliomyomatosis[ J ]. *Cancer Control*, 2006, 13(4): 276—285.
- [2] Christie J D, Edwards L B, Kucheryavaya A Y, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010[ J ]. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2010, 29(10): 1104—1118.
- [3] 陈静瑜,朱艳红. 肺移植国内外研究新进展[ J ]. *中华移植杂志(电子版)*, 2009, 3(2): 48—53.
- [4] 韩 永,石炳毅,徐燕杰. 国内外器官移植的比较研究[ J ]. *医学与哲学:临床决策论坛版*, 2009, 27(11), 60—63.
- [5] 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 65例肺移植手术的临床分析[ J ]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2009, 16(5): 385—388.
- [6] Carsillo T, Astrinidis A, Henske E P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(11): 6085—6090.

- [7] Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex[ J ]. *Lung*, 2008, 186(4): 197—207.
- [8] Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM) in mainland China[ J ]. *Respir Med*, 2010, 104(10): 1521—1526.
- [9] Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangioliomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors[ J ]. *Respirology*, 2007, 12(4): 523—530.
- [10] Pechet T T, Meyers B F, Guthrie T J, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis[ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(3): 301—308.
- [11] Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience[ J ]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(1): 1—7.
- [12] 吴安华. 临床指征优先 谨慎使用抗菌药物[ J ]. *医学与哲学:临床决策论坛版*, 2008, 29(4): 9—12.
- [13] San Juan R, Aguado J M, Lumbrenas C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group[ J ]. *Am J Transplant*, 2007, 7(4): 964—971.
- [14] Cai J. Double- and single-lung transplantation: an analysis of twenty years of OPTN/UNOS registry data[ J ]. *Clin Transpl*, 2007; 1—8.

作者简介:孙威(1975—),男,吉林吉林人,主治医师,研究方向:肺癌食管癌。

收稿日期:2011-01-07

修回日期:2011-02-12

(责任编辑:高 峰)

(上接第26页)

## 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J Q, et al. Cancer statistics, 2010 CA [ J ]. *Cancer J Clin*, 2010, 60: 277—300.
- [2] 冯莉莉. 浦东新区前列腺癌发病和死亡趋势及其预后影响因素研究[D]. 复旦大学: 复旦大学, 2009.
- [3] Andriol G L, Crawford E D, Gubb R L, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial[ J ]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1310—1319.
- [4] Schröder F H, Hugosson J, Roobol M J, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study[ J ]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1320—1328.
- [5] Stattin P, Holmberg E, Johansson J-E, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study[ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(13): 950—958.
- [6] Shapley W V 3rd, Kenfield S A, Kasperzyk J L, et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort[ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30): 4980—4985.
- [7] Johansson J E, Andren O, Andersson S O, et al. Natural history of early localized prostate cancer[ J ]. *JAMA*, 2004, 291(22): 2713—2719.
- [8] Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S, et al. The 20-Yr outcome in patients with well or moderately differentiated prostate cancer diag-

nosed in the prePSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity[ J ]. *Eur Urol*, 2007, 52(4): 1028—1035.

- [9] Sakr W A, Haas G P, Cassin B F, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients[ J ]. *J Urol*, 1993, 150: 379—385.
- [10] Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large active surveillance cohort with localized prostate cancer[ J ]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 126—131.
- [11] Hayes J H, Ollendorf D A, Pearson S D, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis[ J ]. *JAMA*, 2010, 304(21): 2373—2380.
- [12] Mohler J, Bahnson R R, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer[ G ]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(2): 162—200.
- [13] Vickers A J, Savage C, O'Brien M F, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer[ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 398—403.

作者简介:熊建萍(1961—),女,江西南昌人,主任,教授,主任医师,研究方向:恶性肿瘤的内科治疗。

收稿日期:2011-01-12

修回日期:2011-01-25

(责任编辑:王德顺)