

动脉导管结扎同期双肺移植治疗动脉导管未闭合并艾森曼格综合征

刘磊 叶书高 郑明峰 纪勇 陈静瑜

【摘要】 目的 探讨动脉导管结扎同期双肺移植治疗动脉导管未闭合并艾森曼格综合征的可行性和围手术期的处理方案。方法 2014年6月27日无锡市人民医院为1例先天性心脏病动脉导管未闭合并艾森曼格综合征患者在体外膜肺氧合（ECMO）辅助下同期行动脉导管结扎术及序贯式双肺移植。严格按照流程行供肺切取，并采用本院配制的改良的低钾右旋糖酐液（LPD液）灌注保存供肺。手术过程要求操作精细到位。术中左肺冷缺血时间3.3 h，右肺冷缺血时间6.0 h。采用他克莫司（FK506）+吗替麦考酚酯（MMF）+肾上腺皮质激素（激素）三联免疫抑制方案。结果 患者术后36 h循环稳定、氧合良好后撤除ECMO，术后3 d成功拔除气管插管。术后7 d发生1次急性排斥反应，经治疗后缓解。术后14~22 d痰细菌培养阳性，予敏感抗生素后治愈。术后1年患者存活，血气分析指标和肺功能均明显改善，胸部CT显示双侧移植肺清晰、肺动脉总干直径缩小明显，心脏超声检查显示动脉导管闭合良好，无残余分流。结论 对终末期右向左分流的艾森曼格综合征实施心脏畸形修补同期行同种异体双肺移植是可行的。良好的供肺切取和保护、精细的手术操作和正确的术后处理是成功的关键。

【关键词】 肺移植；先天性心脏病；动脉导管未闭；修补手术；艾森曼格综合征

【中图分类号】 R617, R655.3, R654.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 03-0010-05

Patent ductus arteriosus ligation and simultaneous double-lung transplantation in the treatment of patent ductus arteriosus and Eisenmenger syndrome

Liu Lei, Ye Shugao, Zheng Mingfeng, Ji Yong, Chen Jingyu. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu Province Key Laboratory of Organ Transplantation, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjingyu333@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of patent ductus arteriosus (PDA) ligation and simultaneous double-lung transplantation in the treatment of PDA and Eisenmenger syndrome and its perioperative treatment scheme. **Methods** On June 27, 2014, one patient with PDA complicated with Eisenmenger syndrome underwent ligation of PDA and simultaneous bilateral sequential lung transplantation assisted under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in Wuxi People's Hospital. The lung sample was excised strictly according to the standard procedures and perfused in modified low potassium dextran (LPD) solution, which was prepared by our hospital. Surgical procedures were performed precisely and properly. Intraoperative cold ischemia time of the left lung was 3.3 h and 6.0 h for the right lung. Immunosuppressive regimen of tacrolimus (FK506), mycophenolate mofetil (MMF) and adrenal cortical hormone was adopted. **Results** ECMO support was discontinued when the patient had stable circulation and favorable oxygenation at postoperative 36 h. The tracheal intubation was successfully removed at 3 d after surgery. The patient suffered from acute rejection at postoperative 7 d and relieved after treatment. At postoperative 14-22 d, sputum bacterial culture yielded positive outcomes and recovered after sensitive antibiotics therapy. The patient survived at 1 year after surgery. The parameters of blood gas analysis and lung function were significantly improved. Chest CT scan displayed bilateral transplant lung explicitly and the diameter of

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.010

基金项目: 国家十一五重大科技支撑计划 (2008BAI0B05)

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 江苏省器官移植重点实验室

通讯作者: 陈静瑜, Email: chenjingyu333@sina.com

pulmonary arterial trunk was dramatically shortened. Cardiac ultrasound examination revealed complete closure of ductus arteriosus with no residual shunt. **Conclusions** PDA ligation combined with simultaneous allogeneic double-lung transplantation is a feasible approach in the treatment of Eisenmenger syndrome with right-to-left shunt. Favorable lung excision and protection, precise surgical operation and appropriate postoperative management determine the surgical success.

【Key words】 Lung transplantation; Congenital heart disease; Patent ductus arteriosus; Repair surgery; Eisenmenger syndrome

艾森曼格综合征是指各种左向右分流性先天性心脏病的肺血管阻力随病程进展逐步升高,使肺动脉压达到或超过体循环压力,导致血液通过心内或心外异常通路产生双向或逆向分流的一种病理生理综合征。艾森曼格综合征患者既往多需行心肺联合移植。2014年6月27日无锡市人民医院胸外科为1例先天性心脏病动脉导管未闭合并艾森曼格综合征的患者,在体外膜肺氧合(ECMO)的辅助下同期行动脉导管结扎术及序贯式双肺移植,随访1年,生存良好。经笔者检索国内多个数据库,国内目前未见相关病例报道,现将此例报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者(受者),女,18岁,体质量55 kg,身高160 cm。出生后55 d即发现心脏杂音,当时曾行心脏超声检查,未见明显异常。7岁起患者出现活动后疲劳感,未重视,后感气喘逐渐加重。9岁时活动后出现紫绀,活动耐力逐渐下降,外院心脏超声检查示先天性心脏病(艾森曼格综合征、动脉导管未闭、右向左分流),肺动脉压力重度增高,收缩压为80 mmHg(10 mmHg = 1.33 kPa),行心导管检查并试行心内封堵术,封堵后肺动脉压无明显下降,且患者主诉胸痛明显,故放弃封堵术。2014年4月20日收入我院行肺移植术前评估。体格检查:呼吸稍促,口唇紫绀,颈静脉充盈,气管居中,两肺呼吸音稍粗,无啰音。心相对浊音界向右侧扩大,心前区无隆起,心率98次/分,心音增强,胸骨左缘第二肋间闻及响亮的连续性杂音,P2(肺动脉瓣第2听诊区)亢进,肺动脉瓣区可闻及3/6级收缩期杂音。心脏超声示先天性心脏病,动脉导管未闭(双向分流),右心房、右心室增大。肺动脉压力重度增高,收缩压为120 mmHg,左心室射血分数0.65。心电图示窦性心律,右心室肥厚;X线胸片及胸部CT示双肺纹理增多、紊乱(图1),肺动脉段明显突起;肺功

能检测示重度阻塞型通气功能障碍;血气分析示动脉血氧分压50 mmHg,二氧化碳分压35.5 mmHg;静息时血氧饱和度0.85~0.90,吸氧30 min后为0.91~0.93,步行3 min后为0.60~0.65,6 min步行实验(6-MWT)120 m。术前诊断:先天性心脏病(动脉导管未闭)、重度肺动脉高压、艾森曼格综合征、右心功能不全、心功能Ⅲ级、I型呼吸衰竭。

供者,女,25岁,体质量60 kg,身高163 cm。平素健康,因严重颅脑外伤被明确判定为脑死亡,供者的近亲亲属均知情同意脑死亡捐献。无心源性肺病史,ABO血型供、受者相同,体形匹配,群体反应性抗体(PRA)阴性。供、受者补体依赖淋巴细胞毒性试验为5%。严格按照流程行供肺切取,并采用本院配制的改良的低钾右旋糖酐液(low potassium dextran, LPD液)灌注保存供肺,方法见文献[1]。

1.2 手术方法

采取双腔气管插管,静脉复合麻醉,Swans漂浮导管,麻醉后,患者取平卧位于右侧腹股沟处切开股静动脉插管置入ECMO。翻身右侧卧位,常规消毒铺巾,左侧第5肋间进胸。探查见:左肺淤血水肿明显,顺应性差,心脏右心房、右心室肥大,于肺动脉及主动脉间见未闭合动脉导管,长约1 cm,触及有震颤,呈典型终末期先天性心脏病(艾森曼格综合征)、动脉导管未闭改变,肺与胸膜未见明显粘连。仔细分离粘连,充分游离升主动脉、降主动脉、肺动脉圆锥,完全游离出动脉导管,使用10号线缝扎动脉导管两端,未离断。加垫片后结扎动脉导管,然后在心包内依次游离出左肺动脉、左上肺静脉、左下肺静脉,依次予血管闭合器关闭切断,切断左侧主支气管,移去左侧病肺。胸腔内置入修整备用的左侧供肺。先吻合左主支气管,使用3-0 PDS线连续端端吻合,再以5-0 prolene线连续端端吻合左肺动脉,并试开放无漏血。再以4-0 prolene线连续端端吻合左心房袖,留

置1针开放排气后收紧打结,开放肺动脉、肺静脉。左侧肺通气、血运良好,关胸。翻身观察,待循环稳定后再行右侧肺移植,手术方法同左侧,由于供肺体积偏大,术中切除右肺中叶减少容积。术中左肺冷缺血时间3.3 h,右肺冷缺血时间6.0 h。患者术前肺动脉压为120/60 mmHg,心脏修补结束后为90/48 mmHg,左肺移植结束后为70/40 mmHg,右肺移植结束后为41/28 mmHg。

1.3 围手术期监测与治疗

患者移植术后入重症监护室(ICU),予生命体征监测,并继续予以ECMO辅助支持,采用他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+肾上腺皮质激素(激素)三联免疫抑制方案预防排斥反应。术后限制液体摄入,48 h内尽量负平衡以防止移植肺水肿。联合输血、输胶体液和利尿等治疗以维持适当的尿量,并监测肾功能和免疫抑制剂的血药浓度。予以适当的镇静、镇痛处理来预防疼痛引起的咳嗽抑制和胸廓运动减少。加强气道管理,体位引流,病情稳定后逐步脱离呼吸机。患者顺利通过自主呼吸试验后拔除气管插管,拔管前用气管镜清除呼吸道内分泌物,拔管后检查胸腔闭式引流是否漏气,确认无漏气方可考虑拔除胸腔闭式引流管,患者术后继续接受ECMO辅助、ICU监测,呼吸机脱机原则、免疫抑制剂的应用、感染的控制等按文献[2-3]操作。

2 结 果

患者术后6 h清醒,术后1 d行气管镜检查示吻合口良好,未见明显狭窄。术后36 h循环稳定、氧合良好后撤除ECMO,术后3 d成功拔除气管插管。术后7 d发生急性排斥反应(AR)1次,经气管镜活组织检查(活检)确诊,予以甲泼尼龙冲击治疗后迅速缓解,其后定期监测血药浓度,及时

调整剂量,未再发生排斥反应。术后12 d转出ICU,术后14~22 d痰培养陆续检测到鲍曼不动杆菌、尿肠球菌,根据痰培养及药物敏感试验(药敏)结果选择敏感抗生素,复查痰培养逐渐转阴,并预防性应用两性霉素B脂质体雾化吸入抗真菌、更昔洛韦抗病毒治疗1个月,未再出现明显的感染。术后3个月行心脏超声检查示动脉导管闭合良好,无残余分流,肺动脉压降为41/28 mmHg,术后活动耐力明显改善,术后65 d出院。随访至投稿日,患者术后存活已超过1年,心肺功能恢复良好(表1),胸部CT示双侧移植肺清晰(图1),生活质量得到明显改善。

3 讨 论

艾森曼格综合征最初采用心肺联合移植(heart-lung transplantation, HLT)治疗。随着肺移植手术技术的进步,以及供体缺乏,心肺移植的数量逐年减少,越来越多的艾森曼格综合征患者接受心脏畸形修补同期单、双肺移植^[4-5]。如果肺动脉高压合并可以修补的心脏畸形,左心功能正常,右心功能不全可逆,手术方式的选择包括心脏修补同期双肺移植或者单肺移植。究竟选择心脏修补同期单肺移植还是双肺移植目前仍存在争议。有文献表明,术前肺动脉高压单肺移植后出现明显的通气/血流(V/Q)不匹配,导致术后血流动力学的不稳定和肺水肿,存活率低,认为双肺移植是较佳的选择,避免了严重的通气血流失衡的危险性^[6]。根据国际心肺移植学会的统计资料,HLT与心脏修补同期双肺移植的5年存活率相仿。

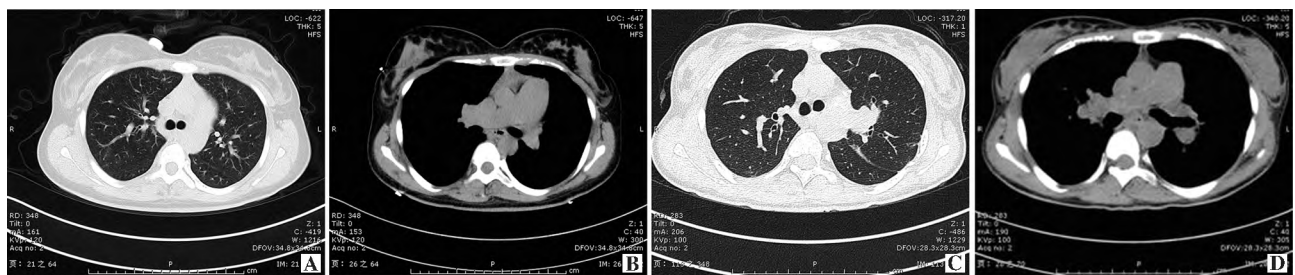
先天性心脏病肺动脉高压艾森曼格综合征,既往国外报道病例均在体外循环下进行肺移植。本研究采用股动静脉插管ECMO支持代替常规体外循环,手术更方便。我们先行心脏畸形纠正再行肺移

表1 本例先天性心脏病动脉导管结扎同期双肺移植患者术前和术后1年的血气分析及肺功能变化

Table 1 Blood gas analysis and lung function of the patient with ductus ligation and double lung transplantation for congenital heart disease before and 1 year after operation

时 间	血气分析			肺功能		
	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	VC (L)	FVC (L)	FEV ₁ (L)	MVV (L)
术前	50.0	35.5	3.52	3.95 (94.63%)	1.04 (30.50%)	66.5 (58.44%)
术后1年	91.0	38.3	3.00	2.87 (73.60%)	1.93 (56.52%)	81.9 (69.52%)

注:表中数值后面百分比为实测值占预计值的比值;PaO₂为动脉血氧分压;PaCO₂为动脉血二氧化碳分压;VC为肺活量;FVC为用力呼吸肺活量;FEV₁为第1秒用力呼出量;MVV为最大通气量



注: A 图和 C 图为术前胸部 CT; B 图和 D 图为术后 1 年胸部 CT。移植后 1 年双肺清晰, 肺动脉主干直径较移植前明显缩小(通过胸部 CT 纵隔窗肺动脉主干的直径宽度直观比较, 临床体现为移植术后肺动脉压下降)

图 1 本例患者先天性心脏病动脉导管结扎同期双肺移植术前和术后 1 年的胸部 CT 比较

Figure 1 CT images of the patient with ductus ligation and simultaneous double lung transplantation for congenital heart disease before and 1 year after operation

植, 避免了先行肺移植导致的肺水肿。心脏畸形纠正后, 在 ECMO 的支持下, 肺动脉压力已有所降低, 对移植肺损伤较轻。ECMO 可保证血液动力学平稳和氧供充足, 不会因为心肺功能降低而导致其他脏器功能障碍。由于患者术前氧合功能较差, 单肺通气过程中, 患者有可能发生低氧血症、二氧化碳蓄积、肺动脉高压和心功能异常^[7]。我们的体会是, ECMO 不但在术中可代替体外循环, 减少手术损伤, 术后一旦出现原发性移植植物失功(primary graft dysfunction, PGD) 及心功能不全, ECMO 还可辅助心功能, 改善术后氧合及维持血流动力学的稳定^[8-12]。本文患者双肺移植术后继续应用 ECMO 维持, 有效减轻了移植肺水肿, 且避免了肺动脉高压肺移植后早期易导致的左心功能不全。

同种异体肺移植的排斥反应发生率高于其他实体器官移植^[13-14]。有文献报道, 80% 的肺移植患者术后 1 周左右会发生排斥反应。AR 是我国肺移植患者术后短期死亡的主要原因^[15]。由于缺乏典型的临床症状、X 线胸片表现不明显、肺功能测定不稳定等原因, 目前对于 AR 的早期明确诊断仍比较困难^[16]。组织病理学目前被认为是评估排斥反应最有价值的诊断方法, AR 特征性的组织学改变是血管周围淋巴细胞浸润。我们认为, 肺移植 1 周后患者出现感觉不适、疲劳、发热和胸痛, X 线胸片有浸润阴影等可疑 AR 表现时, 应行气管镜活检。本例患者于术后 1 周发生了 AR, 经气管镜活检确诊, 予以甲泼尼龙冲击治疗后迅速缓解。以 FK506 为基础的免疫抑制治疗方案控制和预防排斥反应, 较以环孢素为基础的三联免疫治疗方案更为有效^[17-18], 本例患者术后应用 FK506 + MMF + 激素的三联免疫方案, 定期监测血药浓度, 及时调整

剂量, 未再发生排斥反应。

感染是影响患者术后存活的重要原因。由于免疫抑制剂的应用, 以及肺作为开放性器官自身特点, 肺移植术后极易发生感染。因此, 我们建议术后常规应用广谱抗生素预防细菌感染, 并预防性应用抗真菌和抗病毒药物, 注意双重感染, 对于怀疑或明确诊断感染的患者, 应反复多次进行痰培养, 并根据其药敏结果及时选择敏感抗生素, 重视多重耐药菌的早期接触隔离, 防止交叉感染。本例患者术后 14 ~ 22 d 痰培养陆续检测到鲍曼不动杆菌、尿肠球菌, 根据痰培养及药敏结果及时选择敏感抗生素后, 未再出现显性感染。

总之, 本例患者的救治成功经验表明, 对于终末期右向左分流性先天性心脏病实施同种异体双肺移植同期行心脏畸形修补是可行的。选择适当的受者、采用良好的供肺切取和保护, 精细的手术操作和正确的术后处理是成功的关键。患者术后生活质量改善明显, 疗效满意。

参考文献:

- [1] 李慧星, 毛文君, 陈静瑜, 等. 肺叶切除术治疗双肺移植术后肺不张疗效分析[J]. 器官移植, 2014, 5 (1): 24-27, 31.
Li HX, Mao WJ, Chen JY, et al. Analysis of curative effect of pulmonary lobectomy on atelectasis after lung transplantation[J]. Organ Transplant, 2014, 5 (1): 24-27, 31.
- [2] Hill C, Maxwell B, Boulate D, et al. Heart-lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Transplant, 2015, 29 (12): 1067-1075.
- [3] 夏维, 严洁, 毛文君, 等. 65 岁以上终末期肺病患者肺移植疗效及预后分析[J]. 器官移植, 2015, 6

- (6): 382-387.
- Xia W, Yan J, Mao WJ, et al. Curative effect and prognosis analysis of lung transplantation for patients over 65 years old with end-stage lung diseases [J]. Organ Transplant, 2015, 6 (6): 382-387.
- [4] 刘峰, 陈静瑜, 叶书高, 等. 民用航空超长距离转运供肺肺移植 (附6例报告) [J]. 器官移植, 2015, 6 (6): 374-377.
- Liu F, Chen JY, Ye SG, et al. Ultra-long distance transport of donor lung for lung transplantation by civil aviation: a report of 6 cases [J]. Organ Transplant, 2015, 6 (6): 374-377.
- [5] Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, et al. Retransplant and medical therapy for cardiac allograft vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry analysis [J]. Am J Transplant, 2016, 16 (1): 301-309.
- [6] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (1): 67-119.
- [7] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35 (1): 1-23.
- [8] Lee HJ, Hwang Y, Hwang HY, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation prior to lung transplantation does not jeopardize short-term survival [J]. Transplant Proc, 2015, 47 (9): 2737-2742.
- [9] Bain JC, Turner DA, Rehder KJ, et al. Economic outcomes of extracorporeal membrane oxygenation with and without ambulation as a bridge to lung transplantation [J]. Respir Care, 2016, 61 (1): 1-7.
- [10] Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: indications and midterm results [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35 (1): 49-58.
- [11] Hayanga JW, Lira A, Aboagye JK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: what lessons might we learn from volume and expertise? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 22 (4): 406-410.
- [12] Toyama H, Saitoh K, Takei Y, et al. Two cases of bilateral lung transplantation combined with intracardiac repair and pulmonary artery replacement: perioperative managements based on the left ventricular function [J]. J Anesth, 2015, 29 (6): 957-961.
- [13] Robich MP, Stewart RD, Zahka KG, et al. Two cases of late Shone syndrome with pulmonary hypertension: heart-lung transplant or valve surgery? [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2016, 7 (1): 100-103.
- [14] Saldanha IJ, Akinyede O, Robinson KA. Immunosuppressive drug therapy for preventing rejection following lung transplantation in cystic fibrosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 11: CD009421.
- [15] 毛文君, 陈静瑜. 肺移植在治疗重症心力衰竭中的地位 [J]. 器官移植, 2014, 5 (2): 66-67.
- Mao WJ, Chen JY. Role of lung transplantation in the treatment of severe heart failure [J]. Organ Transplant, 2014, 5 (2): 66-67.
- [16] Wong JY, Westall GP, Snell GL. Bronchoscopic procedures and lung biopsies in pediatric lung transplant recipients [J]. Pediatr Pulmonol, 2015, 50 (12): 1406-1419.
- [17] Gounden V, Soldin SJ. Tacrolimus measurement: building a better immunoassay [J]. Clin Chem, 2014, 60 (4): 575-576.
- [18] Vanderlaan RD, Manlhiot C, Edwards LB, et al. Risk factors for specific causes of death following pediatric heart transplant: an analysis of the registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation [J]. Pediatr Transplant, 2015, 19 (8): 896-905.

(收稿日期: 2016-02-02)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)