

双肺移植治疗特发性肺动脉高压 2 例

吴 波,卫 栋,张 稷,朱艳红,周 敏,陈静瑜

(南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植科,江苏 无锡 214023)

[摘 要] 目的:通过回顾南京医科大学附属无锡市人民医院 2 例双肺移植(bilateral lung transplantation, BLTx)治疗特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)的临床资料,并结合国内外相关文献,探讨肺移植治疗 IPAH 的适应证、移植时机及术式选择。方法:2 例 IPAH 受体,男女各 1 例,分别为 17 岁、16 岁,术前肺动脉收缩压/肺动脉平均压分别为 110/70 mmHg, 148/72 mmHg, WHO 心功能评级 Ⅲ 级,在全麻体外膜肺氧合支持(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)下行序贯式 BLTx。结果:分别于术后 16、13 h 撤离 ECMO,术后早期均出现血液动力学障碍、急性左心衰,经治疗分别于术后第 33、12 天撤离呼吸机,第 93、32 天康复出院。2 例患者随访至今,生活质量良好。结论:BLTx 是治疗 IPAH 的有效手段,适于内科最佳治疗仍进展的患者;由于近年肺移植技术的发展,建议 IPAH 患者在进展到难治性右心衰、多器官功能不全之前及早列入移植等待名单。

[关键词] 特发性肺动脉高压;肺移植;体外膜肺氧合

[中图分类号] R655.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2011)02-267-04

肺移植(lung transplantation, LTx)治疗特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)国内报道很少,仅北京安贞医院陈玉平教授和郑州大学第一附属医院赵高峰教授^[1]各报道 1 例。南京医科大学附属无锡市人民医院于 2007 年 11 月及 2009 年 10 月分别对 2 例重度 IPAH 患者进行了体外膜肺氧合支持(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助下序贯式双肺移植术(bilateral lung transplantation, BLTx),现报道如下。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 受体资料

IPAH 受体 2 例,符合国际心肺移植注册协会(ISHLT)制定的 IPAH 受体选择标准,术前均通过胸部影像学、右心导管、肺功能、动脉血气分析检测等术前评估,见表 1。

1.1.2 供体资料

供体均为脑死亡或短期(10 min)内心脏停跳供者,供者 1 为男性,22 岁,体重 68 kg,身高 170 cm,与受体血型相同;供者 2 为女性,40 岁,体重 52 kg,身高 162 cm,与受体血型相容。供肺均采用改良的 LPD 液灌注和保存。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

表 1 2 例 IPAH 患者术前临床资料表

	受体 1	受体 2
性别	男	女
年龄(岁)	17	16
身高(cm)	165	162
体重(kg)	45	58
病程(月)	6 ⁺	36 ⁺
靶向药物应用(月)	6 ⁺	24 ⁺
右心衰竭体征	有	有
WHO 心功能评级	Ⅲ 级	Ⅲ 级
术前右心导管		
肺动脉收缩压(mmHg)	110	148
肺动脉平均压(mmHg)	70	72
右心房压力(mmHg)	18	23
血气分析(吸氧 10 L/min)		
PaO ₂	37~42	58
PaCO ₂	15~20	20

常规气管插管全麻,以体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持心肺辅助。经右股动静脉插管,插入肝素涂层的股动脉 F15、股静脉 F19 管道,监测 ACT 控制在 150~200 s, Medtronic Carmeda ECMO 系统建立体外循环,转流速度为 2~3 L/min,维持肺动脉收缩压降至 70~80 mmHg 左右。先行右全肺切除,植入右供肺,后行左全肺切除,植入左供肺,完成双侧前外侧切口不横断胸骨序贯式双肺移植。术中右肺/左肺的冷缺血时间分别为 230 min/430 min 和 185 min/

300 min。术中 ECMO 支持时间分别为 550 min 和 450 min。

1.2.2 术后管理

术后患者在 ECMO 辅助下入住 ICU, 常规监护、保护性机械通气策略, 常规应用巴利昔单抗免疫诱导, 术后三联免疫抑制策略预防急性排异(环孢素 A/普乐可复、吗替麦考酚酯和皮质激素)。

2 结 果

2 例患者术后均需 ECMO 延长使用, 于术后早期出现急性左心衰, 因而延迟撤离机械通气, 分别于第 93 天、第 32 天康复出院。受体 2 于术后第 45 天出现急性排斥 1 次, 经大剂量激素冲击治疗后好转, 病情稳定。2 例随访至今, 长期生活质量良好(表 2)。

表 2 2 例 IPAH 患者术后临床资料表

	受体 1	受体 2
术后 ECMO 辅助时间(h)	16	13
急性左心衰出现时间(POD)	3	4
血清 N-末端原脑钠肽 (pg/ml)	1 800	10 000
机械通气时间(天)	33	12
ICU 时间(天)	38	21
住院时间(天)	93	32
随访时间(天)	31	8

POD=postoperative day。

表 3 IPAH 预后的决定因素表

危险因素		低危(预后好)	高危(预后不良)
右心衰竭临床依据	无	有	
症状进展	缓慢	迅速	
WHO 功能分级	、		
6MW 距离	较长(>400 m)	较短(<300 m)	
心肺运动试验(CPET)	峰值耗氧量(VO_2)>10.4 ml/(kg·min)	峰值耗氧量(VO_2)<10.4 ml/(kg·min)	
超声心动图	轻微右心室功能障碍	心包积液, 右心室显著扩大或功能障碍, 右心房扩大	
血流动力学	右心房压力<10 mmHg, CI>2.5 L/(min·m ²)	右心房压力>20 mmHg, CI<2.5 L/(min·m ²)	
血清脑钠肽	轻微升高	显著升高	

传统内科治疗手段。1981 年第 1 例 IPAH 女性患者实施了肺移植手术并获得成功, 从此肺移植逐步引入到 IPAH 治疗中。目前全世界大约有 2 000 例 IPAH 患者接受了肺移植, 并且术后 1 年生存率高达 70%, 3 年生存率也达到 50%~60%^[5]。近年来, IPAH 内科治疗取得重大进展, 重度肺动脉高压靶向药物的出现明显改善预后, 但是药物治疗的长期预后尚未明确, 移植仍然是药物治疗失败者的重要选择。有研究表明, IPAH 中超过 25% 的患者使用靶向药物仍不能改善症状, 维持 WHO 心功能分级在

3 讨 论

原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension, PPH) 在 2003 年威尼斯 WHO 肺动脉高压分类标准中已被 IPAH 所替代, 特指经系统检查未发现引起肺动脉高压的原发疾病及相关线索, 且右心导管检查肺毛细血管嵌压<20mmHg 的肺动脉高压患者。2008 年加利福尼亚 Dana Point 第四届肺高血压国际研讨会基本延续了威尼斯分类的原则和框架。本中心 2 例均符合上述诊断定义。

IPAH 是一类迄今病因尚未完全清楚且预后极差的恶性肺血管疾病, 进展迅速, 死亡率高。1981 年至 1985 年美国国立卫生研究所 (NIH) 注册^[2]的 194 例 IPAH 患者的中位生存期为 2.8 年, 其 1 年、3 年、5 年生存率分别为 68%、48%、34%。国内荆志成等^[3]对 1999 年至 2004 年 72 例中国 IPAH 和家族性肺动脉高压 (FPAH) 患者进行随访, 结果显示其 1 年、2 年、3 年、5 年生存率分别为 68.0%、56.9%、38.9%、20.8%。2009 美国心脏病学院基金会 (ACCF)/美国心脏协会 (AHA)《肺高压专家共识》中 IPAH 预后不良的预测因素^[4]见表 3, 本中心 2 例均属于预后不良类型。

1980 年以前, IPAH 的治疗以支持治疗为主, 主要应用包括正性肌力药物、抗凝、利尿剂及吸氧等

III~IV 级的患者预后极差, 因此经最优化的内科治疗但临床表现仍提示预后差的患者, 应积极考虑肺移植^[6]。

按照 2006 年 7 月国际心肺移植协会发表的受体选择指南, IPAH 的手术指征为: ①经充分保守治疗, 心功能持续维持在 WHO 评级 或 级; ② 6 min 步行距离小于 350 m 或进行性下降; ③依前列醇或其他药物治疗无效; ④心脏指数<2 L/min/m²; ⑤右心房压力>15 mmHg。本中心 2 例患者均完全符合此移植指征。但 Arpad 等^[10]认为, 过分依赖内科保守治

疗,轻症患者可能转变为高风险或不能接受的移植候选人,并且最终可能失去移植机会。另一方面,最近的移植外科学在供体获取、受体手术技术、器官保存、围术期管理、免疫抑制剂使用、感染预防等方面均取得了巨大进步,因此内科医师应该更早地将患者列入移植名单。

关于 IPAH 患者选择行单肺移植 (single-lung transplantation, SLTx)、BLTx 或心肺移植 (heart lung transplantation, HLTx), 目前各个中心意见不一。SLTx 显然能够有效地利用供体资源, 一个供体可满足 2 个受体需要, 有报道, SLTx 和 BLTx 的生存率相似, 但是 SLTx 缺点明显, 症状改善较少, 入住 ICU 时间较长, 移植后任何并发症都可能导致严重缺氧。还有学者建议停止 SLTx^[7], 理由如下: ①根据 ISHLT 资料^[8], BLTx 比 SLTx 长期效果更好, 尤其对年轻患者, 而 IPAH 患者整体较年轻。②BLTx 术后管理安全、简单。③从充分利用供体角度出发, SLTx 其实并不能真正节约供体资源。IPAH 若行 SLTx, 由于考虑到术后通气血流比不相配, 因此对供体要求较高, 而不能使用边缘供体, 若行 BLTx, 则能够使用边缘供体, 实际上扩展了供体选择范围, 反而可以更快地获得供体, 有效地利用资源。

对于 IPAH 患者选择 HLTx 还是 BLTx 的问题, 右心室收缩功能和/或左心室舒张功能不可逆损伤进展到何种程度需要 HLTx 还不清楚。有研究认为选择 HLTx 还是 BLTx 主要是依据正性肌力药物的使用情况^[7]。一般来说, 如果一个患者慢性正性肌力药物依赖, 则必须做 HLTx, 反之则做 BLTx。但也有报道即使慢性正性肌力药物依赖患者也可能很好地完成 BLTx, Toyoda 等^[7]的资料显示: 某些正性肌力药物依赖的患者 BLTx 效果依然良好。目前还不清楚多少剂量正性肌力药物依赖是做 BLTx 的极限, 据此, 目前大多数中心选择行 BLTx。全球大样本量接受 BLTx 的 IPAH 患者接受国际心肺移植注册登记研究显示, 患者移植后 5 年生存率为 45%~50%, 随访患者的生活质量维持良好^[8]。

另外, IPAH 患者 BLTx 术后右心室后负荷即刻降低, 而右心收缩功能和左心室舒张功能不能即刻改善, 因此移植后早期常出现血流动力学障碍以及急性左心衰。本组 2 例患者均术后早期即出现急性左心衰皆因于此。晚近出现的 ECMO 技术是将静脉血氧合后回输入静脉 (VV 通路) 或动脉 (VA 通路), 既可用于呼吸支持, 又可用于循

环支持, 可有效控制肺移植术中、术后肺动脉高压, 避免急性左心衰和血流动力学严重紊乱, 为患者顺利度过手术和术后恢复期保驾护航。ECMO 转流用于肺移植术还可尽量减少移植肺开放后的缺血再灌注损伤, 提高肺移植术成功率及受者的存活率^[9]。据国外 Arpad 等^[10]报道术中、术后应用 ECMO 支持技术, 可大大提高手术的安全性。而本中心 2 例患者均行 BLTx, 术中、术后应用 ECMO 安全度过围术期, 取得较好效果。因此 IPAH 患者术中、术后常规应用 ECMO 支持技术不失为一种安全有效的方法。

综上所述, 同种异体双肺移植是治疗 IPAH 的有效手段。IPAH 肺移植时机选择有一定难度, 除了经内科最佳治疗仍进展的患者外, 由于近年来肺移植技术已经取得显著进步, 建议 IPAH 患者在进展到难治性右心衰、多器官功能不全之前及早列入移植等待名单。

[参考文献]

- [1] 赵高峰, 赵松, 赵文增, 等. 活体亲属肺叶移植治疗儿童原发性肺动脉高压 1 例[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(1): 147-148
- [2] D'Alonzo G, Barst R, Ayress M, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension results from a national prospective registry [J]. Ann Intern Med, 1991, 115(5): 343-349
- [3] Jing Z, Xu X, Han Z, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007, 132(2): 373-379
- [4] Mclaughlin V, Archer S, Badesch D, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association; developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association[J]. Circulation, 2009, 119(16): 2250-2294
- [5] Christie J, Edwards L, Aurora P. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report—2009[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(10): 1031-49
- [6] Nazzareno G, Marius M, Hoepfer, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009,30(20): 2493-2537
- [7] Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of Lung and Heart-Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(4): 1116-1122
- [8] Trulock E, Edwards L, Taylor D, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report-2006 [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(8): 880-892
- [9] 胡春晓,王 谦,张建余,等.体外膜肺氧合转流在肺移植术中的应用[J].山东医药,2010,50(27):43-44
- [10] Arpad P, Georg L Heinz S, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 21(5): 858-863
- [收稿日期] 2010-07-05

(上接第 261 页)

已属晚期,早期发现可明显改善女性肺癌患者的预后^[10]。故建议对出现原因不明的慢性咳嗽、痰中带血等症的中老年女性将纤支镜检查列为常规,以便发现早期或隐形肺癌。女性肺癌多发于右肺,最常见的病理类型为腺癌,在纤支镜下病灶以浸润性改变为主。病灶表面多覆以坏死物质,单独行刷检可致假阴性,故联合刷检、钳检、支气管肺泡灌洗、针吸活检等检查可提高诊断的阳性率^[11],减少漏诊。由于癌性病灶内毛细血管丰富,活检时注意预防大出血窒息,要及时做好止血措施、清除支气管内积血,必要时行气管插管。

[参考文献]

- [1] Tyczynski JE, Bray F, Aareleid T, et al. Lung cancer mortality patterns in selected Central, Eastern and Southern European countries [J]. Int J Cancer, 2004, 109(4): 598-610
- [2] 王智勇,陈朝客,戴剑英,等.1118例肺癌纤维支气管镜检查分析[J].临床肺科杂志,2005,10(5):61-68
- [3] 张 勇,冯云鳞.女性肺癌 257 例纤维支气管镜检查分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2004,3(1):47-49
- [4] 李 敏,胡成平,杨红忠,等.729 例女性肺癌支气管镜下特征及临床特点的变迁[J].中国医学工程,2007,15(12):992-994
- [5] Thomas L, Doyh LA, Edelman MI. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology and therapy [J]. Chest, 2005, 128(1): 370-381
- [6] Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: the clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria [J]. Thrac Oncol, 2006, 19(Suppl): S13-S19
- [7] 毕丽岩,于日新,张晓文,等.828例肺癌纤维支气管镜检查的评价与分析 [J]. 中国医师进修杂志,2006,8(29):51-52
- [8] 支修益,李世业,许绍发,等.支气管粘液表皮样癌的外科治疗[J].中华肿瘤杂志,1996,18(2):454
- [9] 高橋正彦,左下葉. sleeve lobectomy を行つた粘表皮癌の1例[J]. 広島医学,2005,58(3):284-287
- [10] 张天泽. 肿瘤学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 1230
- [11] Wang JC, Qian GS. Analysis of clinical characteristics of 294 women lung cancer patients [J]. Clin Pul Med, 2005, 10(1): 11-12
- [收稿日期] 2010-09-25