

单侧肺移植治疗终末期间质性肺病

杨骏 高成新 秦元 胡定中 施建新 曹克坚

【摘要】 目的 探讨单侧肺移植治疗终末期间质性肺病的手术方法、效果及围手术期的处理措施。方法 4 例终末期间质性肺病患者包括 2 例肺淋巴管平滑肌瘤病和 2 例矽肺, 均接受单侧肺移植, 其中 1 例由非血缘供体肺叶移植。术后均接受抗排异免疫治疗及抗感染治疗。结果 手术死亡率及术后早期(术后 < 90 d)死亡率均为零。术后肺动脉压力、血氧分压及二氧化碳分压均较术前有明显改善($P < 0.01$)。随访率为 100%。1 例术后 4 个月死亡, 1 例术后生存 2 年 3 个月死亡, 其余 2 例仍在随访中。结论 肺移植是目前治疗终末期间质性肺病的唯一有效手段。肺水肿、排异反应、感染、呼吸道并发症以及过度通气等是引起术后呼吸功能不全的主要原因。围手术期的处理是保证肺移植手术成功的关键。

【关键词】 单侧肺移植; 终末期间质性肺病

Unilateral lung transplantation for end-stage interstitial lung disease YANG Jun, GAO Chengxin, QIN Yuan, HU Dingzhong, SHI Jianxin, CAO Kejian. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Objective To appraise the technical points, follow-up results and the perioperative management of unilateral lung transplantation for end-stage interstitial lung disease. **Methods** Four patients with end-stage interstitial lung disease received unilateral lung transplantation. Two of them were lymphangio-leiomyomatosis (LAM) and the others were pulmonary silicosis including one of non-blood heritage donor. All patients received postoperative anti-rejection therapy and antiinfection treatment. **Results** There was no operative or postoperative mortality within ninety days. The pulmonary artery pressure, PO_2 and PCO_2 of all patients improved significantly after operation ($P < 0.01$). All patients were followed up with one died four months after the transplantation and another died after survival of two years and three months postoperatively. **Conclusion** Lung transplantation is the only effective treatment for end-stage interstitial lung disease. The main cause of respiratory failure can be attributed to the factors as pulmonary edema, rejection, infection, airway complication and hyperventilation. Perioperative management plays an important role in the successfulness of the lung transplantation. (Shanghai Med J, 2005, 28; 853-855)

【Key words】 Unilateral lung transplantation; End-stage interstitial lung disease

我院自 2002 年 11 月成功实施了首例非血缘供体肺叶移植手术以来, 至 2005 年 3 月已对 4 例终末期间质性肺病患者施行单肺移植术, 取得了良好的疗效, 现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

(一)一般资料 本组共 4 例, 男、女各 2 例; 年龄 20~53 岁, 平均 32.5 岁。术前 2 例女性患者经支气管镜活检明确诊断为肺淋巴管平滑肌瘤病

(LAM), 2 例男性患者经当地职业病防治中心明确诊断为矽肺。

(二)临床表现 所有患者均表现为进行性加重的呼吸困难, 病程 2~10 年。2 例 LAM 患者还有反复的双侧气胸发作史及咯血史, 术前已数度抢救, 病情十分危重。

(三)影像学表现 X 线胸片示双肺网状结节状阴影, LAM 患者 CT 特征性表现为双侧肺内弥漫性分布的薄壁含气囊腔。矽肺的 X 线表现以进展性结节型纤维化的小圆形阴影合并大阴影为特征, 肺门淋巴结均因实质病变的发展而增大并伴钙化。

物敏感试验、痰涂片、EB病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)和巨细胞病毒(CMV)检查。术前经肺动脉压力测定和超声心动图检查以了解左、右心室功能状况。4例患者术前均处于病重状态,无法承受6 min步行及肺功能测定。

(五)供体选择和供肺保存 选择肺供体的标准为:年龄 ≤ 55 岁,无肺部疾病史,气体交换正常(氧合指数 > 300),乙型肝炎病毒及HIV检查为阴性,与受体ABO血型相同^[1]。其中1例患者因胸廓远小于供体胸廓,术中采用切除供肺上叶取中下叶肺植入受体胸腔,取得满意疗效。目前世界上各临床肺移植小组的供肺保存技术略有差异,但基本原则相同^[2]。本组供肺的保存方法为:在供体全身肝素化(300 U/kg)和阻断循环前,予前列腺素E₁(PGE₁)500 μ g直接快速注入肺动脉干内,在肺处于中度膨胀状态(与正常吸气末状态一致)及吸入氧分数(FIO₂)高于空气时进行肺动脉灌注,将4 L UW液以800 ml/min速度于5~8 min灌注完。取出供肺后浸入0℃~1℃晶体溶液中,并在运输过程中保持半膨胀状态。该方法能使供肺在缺血6~8 h后仍维持可靠功能。

二、手术方法

根据术前X线表现并结合核素灌注扫描定量判断,选择肺功能差的一侧肺进行移植^[3]。3例采用足够长的后外侧切口经第5肋进胸,1例采用前外侧第4肋进胸;胸腔显露满意后分离胸膜粘连并游离、解剖肺门,矽肺患者因粘连及肺门淋巴结肿大、钙化而致解剖较困难,术中应仔细解剖以避免损伤膈神经及喉返神经。采用对侧单肺通气和夹闭同侧肺动脉的方法确定对侧自体肺能否维持满意的气体交换和血流动力学稳定。本组4例患者在阻断肺动脉后肺动脉压力均有上升,但仍能维持满意的气体交换和血压,无需进行体外循环。进行全肺切除过程中,使肺动脉长度有利于吻合并使其口径与供体肺动脉相匹配。向纵隔方向修整受体支气管,应避免过度游离以免影响吻合口支气管血运,将静脉周围残留心包打开并仔细止血。将用冰盐水湿纱布包裹的供肺放到胸腔后方,表面用冰屑保持冷却。先后行支气管、肺动脉和左心房吻合并经开放的左心房吻合口排气,检查缝线处有无出血后恢复通气血流灌注,同时行支气管镜及食管腔内超声检查以了解支气管吻合口及血管吻合口情况。

三、术后处理

麻醉复苏后改用单腔插管返回重症监护室

潮气量为12 ml/kg,并给予呼吸末正压(PEEP)5.0~7.5 cm H₂O。经过间歇性指令通气或压力支持过渡后48~72 h拔管,术后给予芬太尼镇痛。所有临床肺移植均依赖于三联免疫治疗,即霉酚酸酯、FK506及皮质激素。术中即开始使用赛尼派、FK506和霉酚酸酯,肺动脉开放前静脉注射甲泼尼龙500~1000 mg;术后每8小时给予120 mg,连续3 d。术后口服或鼻饲FK506(0.05 mg/kg)、霉酚酸酯(750 mg/d)、泼尼松(0.5 mg/kg),2周后再予CO25单抗赛尼派50 mg。维持FK506血药浓度为10~18 ng/ml,第2个月起FK506浓度维持在10~15 ng/ml。所有患者均常规予头孢他啶和万古霉素预防和治疗感染。术后可根据供体或受体支气管分泌物培养结果调整抗生素的应用。预防性常规使用更昔洛韦可大大减少疱疹病毒的感染,口服氟康唑及二性霉素B雾化吸入可预防霉菌感染。

四、统计学处理

采用 t 检验。

结 果

一、手术相关参数指标

4例患者手术过程均顺利,手术吻合时间分别为118、78、55、80 min,平均为(82.7 \pm 26.0) min;供肺冷缺血时间分别为190、180、165、175 min,平均为(177 \pm 10) min;术中出血量分别为500、300、300、800 ml,平均为(475 \pm 236) ml。本组无一例术中死亡,术后早期(术后 < 90 d)死亡率亦为零。

二、治疗前、后肺动脉压(PAP)、氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂)变化

4例患者的平均PAP由术前的52.5 mm Hg降至术后的29.5 mm Hg,平均PO₂由术前57.5 mm Hg上升至术后的86.4 mm Hg,平均PCO₂由术前的67.5 mm Hg降至术后的39.1 mm Hg,差异均有显著性($P < 0.01$)。

三、随访结果

4例患者均获随访。1例矽肺患者术后1周~1个月共出现3次急性排异反应,经甲泼尼龙(500~1000 mg/次)冲击治疗后症状立刻缓解;另1例矽肺患者因术后反复出现排异反应致支气管吻合口软化狭窄,术后4个月死于呼吸功能衰竭。首例肺移植患者术后随访2年3个月后发现排异和肺部感染,因家属放弃治疗而死亡。其余2例患者病情稳定,生活能自理,目前仍在定期随访中。

讨 论

以及类似于肺气肿的囊腔形成。高分辨率 CT (HRCT) 特征性的表现为肺内弥漫性分布的薄壁含气囊腔。肺功能检测时呈现为肺容量增加以及阻塞性或混合性通气功能障碍。本组 2 例均表现为进行性呼吸困难、反复发作气胸及自体肺的出血倾向(咯血), 该 2 例在围术期因应用极少量的肝素而导致自体肺出血, 严重影响呼吸道通畅, 经反复支气管镜吸痰才避免了对移植肺的严重影响。LAM 的自然史是渐进的, 自诊断后的平均存活期为 8~10 年。迄今, 只有肺移植能为患者提供治愈的希望。据国外报道, 50% 的 LAM 患者在移植后 3 年内存活。本组 1 例术后生存 2 年 3 个月, 另一例目前已随访 2 年, 病情稳定, 总体手术疗效满意。

随着肺移植技术操作的日臻完善, 围术期的处理成为保证手术成功的关键。肺水肿是围术期患者出现低氧血症和呼吸功能不全的首要原因, 其发生因素为: ①由于术中为维持血流动力学的稳定而输液, 使得术后大多数患者液体有明显的正平衡; ②几乎所有的移植肺患者在一定程度上均有再灌注损伤, 缺血再灌注损伤增加肺毛细血管通透性, 引起肺泡间质水肿, 该损伤在术后 72 h 达到高峰, X 线平片表现为肺门周围及中、下肺野的浸润影; ③手术对肺淋巴循环的破坏引起体液清除障碍, 一定程度上加重了肺水肿的程度; ④单肺移植术后由于移植肺血管阻力相对低于对侧自体肺血管阻力, 使循环血量优先流经移植肺, 引起肺水肿^[4]。鉴于上述原因, 术中及术后患者的液体控制至关重要。术后阶段控制补液量能够维持血流动力学平衡的水平, 并静脉应用低浓度的多巴胺、米力农、去甲肾上腺素等血管活性药物。尽管如此, 仍有再灌注损伤性肺水肿的发生。积极采取利尿、PEEP、PGE₁ 及一氧化氮(NO) 吸入等措施, 可使患者安然度过围手术肺水肿期。

绝大多数急性排异反应发生于移植术后 3 个月。急性排异的典型临床表现为呼吸困难、低热、肺门周围浸润、缺氧及白细胞升高, PO₂ 和动脉血氧饱和度(SaO₂) 均下降。本组 1 例矽肺患者术后 1 周~1 个月共出现 3 次急性排异反应, 经甲泼尼龙(500~1000 mg/次) 冲击治疗后症状立刻缓解, 肺透亮度明显增加。诊断排异反应的首选方法是支气管镜活检, 其特征性的组织学表现为血管周围淋巴细胞的浸润。

肺移植术后最常见的感染为细菌性感染。由于常规应用广谱抗生素, 术后 2 周感染的发生率很低, 但随着肺再灌注损伤及排斥反应后肺泡巨噬细胞

于反复排异反应导致支气管软化狭窄, 最终出现通气功能障碍及阻塞性肺部感染, 于术后 4 个月死亡。由于更昔洛韦的常规应用及酮康唑和二性霉素 B 雾化吸入, 本组未出现单纯疱疹病毒及霉菌感染。

以往呼吸道并发症是肺移植常见的并发症和死亡原因。由于手术破坏了供肺支气管动脉, 使供肺支气管缺血, 增加供肺支气管坏死和裂开的危险性^[5]。本组所有患者支气管口均采用套叠吻合, 3 例采用带蒂肋间肌包盖, 1 例采用支气管周围心包脂肪组织包盖吻合口, 均取得了良好效果。术后未发现支气管吻合口坏死及裂开, 1 例因反复排异反应致吻合口软化狭窄, 经支架治疗后一度好转, 但最终死于呼吸衰竭。

术后肺的过度通气是引起单肺移植术后呼吸功能不全的另一重要原因。本组 4 例均为间质性肺病, 主要以限制性通气功能障碍为主, 尤其矽肺患者术后由于一侧移植肺的顺应性较对侧自体肺的顺应性高, 气体优先进入移植肺引起不同程度的过度通气, 同时由于移植肺血管阻力下降, 循环血流优先流经移植肺引起通气/灌注比例(V/Q) 失调, V/Q 不平衡导致肺泡间质的损伤, 引起并加重肺水肿及呼吸功能不全。本组 1 例矽肺患者术后因术侧肺过度通气压迫纵隔致心包内液体引流不畅, 心包积液导致心排量下降及肾功能衰竭, 经及时调节肺通气流量、心包穿刺引流及血液透析后最终恢复出院。目前分侧肺通气是预防单肺移植术后过度通气以及减轻 V/Q 失衡的最有效手段^[6]。

参 考 文 献

- 1 Harjula A, Baldwin JC, Starnes V, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation: The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 94: 874-880.
- 2 Kirk AJ, Colquhoun IW, Dark JH. Lung preservation: A review of current practice and future directions. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56: 990-1000.
- 3 Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 93: 173-181.
- 4 Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, et al. Reperfusion injury in single-lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16: 439-448.
- 5 Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57: 506-511.
- 6 Rivara D, Bourgain JL, Rieuf P, et al. Differential ventilation in unilateral lung disease: Effects on respiratory mechanics and gas exchange. *Intensive Care Med*, 1979, 5: 189-191.

(收稿日期: 2005-06-20)

(本文编辑: 陈蔚)