

## · 论著摘要 ·

## 一氧化氮吸入在序贯式双肺移植围手术期中的应用

黄 戈, 陈国强, 韩喜娥, 黄 斌, 沈 凯, 吴 松, 陈 刚

(东南大学医学院附属江阴医院心胸外科, 江苏江阴 214400)

关键词: 肺移植; 序贯式; 一氧化氮

中图分类号: R655.3 文献标识码: A 文章编号: 1008-8199(2008)01-0107-02\*

肺移植现已成为各种晚期肺部疾病的有效治疗手段, 可有效地改善患者的生存质量和延长其生存期。由于多方面的原因, 我国目前成功完成的双肺移植尚不足 10 例。我院于 2004-09-29 为一双肺弥漫性间质纤维化伴感染的患者和 2005-01-25 为一双侧支气管扩张患者实施序贯式双肺移植, 于围手术期应用一氧化氮 (nitric oxide NO) 吸入, 以降低肺动脉压。下面就 NO 吸入在 2 例患者中的应用情况介绍如下。

## 1 临床资料

病例 1 男, 56 岁, 反复咳嗽、咳痰、气喘 20 年, 加重 3 年, 出现反复发热、呼吸困难 3 个月余。查体: 体温  $37.8^{\circ}\text{C}$ , 呼吸 23 次/分钟, 脉搏 120 次/分钟, 血压 130/80 mmHg, 杵状指, 桶状胸, 双侧肺泡呼吸音减弱; 肺功能测定: 肺活量占预计值 14%, 最大通气量占预计值 10%; 血气分析:  $\text{PH} 7.3$ ,  $\text{PaO}_2 54.9$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 78.5$  mmHg, 诊断为双肺弥漫性间质性纤维化。

病例 2 男, 37 岁, 反复咳嗽、咳痰 20 年, 加重伴气急 1 年余。痰量多, 经抗炎补液后稍缓解, 症状日渐加重, 并出现气喘。查体: 体温  $37.8^{\circ}\text{C}$ , 呼吸 24 次/分钟, 脉搏 107 次/分钟, 血压 120/90 mmHg, 杵状指, 桶状胸, 双肺呼吸音减弱, 叩呈清音, 呼吸音粗, 可及湿性啰音; 肺功能测定: 肺活量 2.47 L, 占预计值 61.4%, 最大通气量占预计值 35.9%, 第 1 秒钟用力呼气量 ( $\text{FEV}_1$ ) 为 1.27 L, 血气分析:  $\text{PH} 7.43$ ,  $\text{PaO}_2 55.7$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 37.3$  mmHg, 核素示踪肺灌

注: 双下肺基本无通气灌注功能, 双上肺通气功能减低, 灌注大致正常; X 线胸片、CT 均示支气管扩张。诊断为双侧支气管扩张。

这 2 例患者均在麻醉前, 将 Swan-Ganz 导管插入肺动脉, 桡动脉插管监测血流动力学, 同时进行中心静脉压 (CVP)、心电图 (EKG)、动脉血氧饱和度 ( $\text{SaO}_2$ ) 监测, 行双腔气管插管, 沿双侧第 4 肋间作横断胸骨切口, 游离肺动、静脉, 分别切断受者肺动脉第 1 分支和降支, 远心端切断上、下肺静脉, 于上叶开口的近端切断主支气管, 移除左肺。然后依次吻合支气管、肺动脉、肺静脉, 吻合结束前用肝素液冲洗, 在心房袖吻合完毕前静注甲泼尼龙 500 mg, 经右心房、主动脉插管建立体外循环, 同法完成右肺移植手术。术毕送层流病房。

术后监测生命体征和肺动脉楔压、血氧饱和度、血气分析, 在维持水、电解质相对平衡的情况下, 根据肺动脉楔压来调整 NO 流量, 保持肺动脉楔压 12 mmHg 左右, 通过呼吸机或吸氧管连接 NO 供应系统, NO 供给浓度为 20 ppm 左右。用他克莫司、酶酚酸酯 (骁悉)、泼尼松 (强的松)、达利珠单抗 (赛尼派) 四联药物联合抗排斥反应, 保持他克莫司血药浓度为 15~20 ng/L。术后患者未出现明显排斥反应。根据痰液、血液培养结果来指导抗生素的使用, 抗病毒先用阿昔洛韦, 2 周后改用更昔洛韦。

## 2 结 果

这 2 例患者经上述处理后, 围手术期恢复顺利, 分别于术后 7 h 5 h 脱机, 术后血气分析 ( $\text{FO}_2$

0.60);例1:  $\text{pH}$  7.38  $\text{PaO}_2$  127.6 mmHg  $\text{PaCO}_2$  39.3 mmHg;例2:  $\text{pH}$  7.40  $\text{PaO}_2$  148.5 mmHg  $\text{PaCO}_2$  40.9 mmHg;较术前明显改善,肺功能也较术前明显改善。术后病理学检查分别为双肺间质性纤维化、双肺支气管扩张。

### 3 讨 论

双肺移植术后,由于供肺的保存、长时间的缺血及缺血后再灌注损伤,可引起肺间质水肿,肺动脉压力升高,导致严重的低氧血症和右心功能不全。目前,临床上常用血管活性药物来降低肺动脉压力,如硝基类扩血管药物、酚妥拉明和前列腺素 E等,但由于它们在扩张肺血管的同时也扩张了体循环血管,故易引起全身性低血压。同时,它们扩张肺血管时无选择性,通气不良的肺血管也被扩张,故增加了肺内的分流,降低了肺的氧合功能。

NO是一种有效的选择性肺血管舒张因子,它主要存在于肺内皮细胞和巨噬细胞中,可通过肺泡和毛细血管壁进入肺毛细血管,很快与血红蛋白结合而灭活,削弱白细胞与内皮细胞的相互作用<sup>[1]</sup>。NO可经肺泡直接弥散入肺血管平滑肌内,激活靶细胞可溶性鸟苷酸环化酶,提高细胞内环磷酸鸟苷浓度,使血管平滑肌松弛,而且它只作用于有通气功能的肺区域,不会在萎陷的肺组织中造成血管扩张,这在一定程度上可纠正通气/血流比例的失衡,可有效地防止肺内分流,改善肺的氧合作用。Aitchison等<sup>[2]</sup>在猪肺移植中发现,肺灌洗时吸入 20 ppm NO后,肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)和供肺氧合作用明显改善,供肺的热缺血损伤明显减轻。

肺移植后的再灌注损伤是影响近期疗效的重要因素。Dell等<sup>[3]</sup>对肺移植后出现再灌注损伤,经常规药物治疗及呼吸机通气仍未改善者,吸入 NO和应用表面活性物质,2 h后各项呼吸指标明显改善。Riccia等<sup>[4]</sup>在 35例准备肺移植患者中,术前吸入 40 ppm NO并和对照组比较发现,平均肺动脉压、PVR及肺内分流明显下降,而  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 则显著升高。Kemmering等<sup>[5]</sup>报道吸入低浓度 NO可用于肺移植后肺功能不全所致的低氧血症和(或)肺动脉高压的治疗,在肺移植后平均肺动脉压  $> 35$  mmHg或  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg的 8例患者中,经 NO吸入后上述指标明显改善,顺利恢复。目前,加拿大多伦多肺移植组将吸入 NO常规用于肺移植术后缺血再灌注损伤 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg)的治疗。

后突然停止,可出现低氧血症和肺动脉高压的反跳,并认为应用 NO吸入治疗超过 24 h者撤离 NO时,应予以适当延长,逐步减量。我们在实践过程中也是采用逐步减量的方法。

NO是一种自由基,其潜在的毒性作用也一直受关注,主要有:①可氧化成  $\text{NO}_2$ ,形成硝酸盐和亚硝酸盐,使肺微血管和上皮细胞渗透性增高,导致急性肺损伤。②可使氧合血红蛋白转化为高铁血红蛋白,对红细胞、神经系统有间接毒性作用<sup>[7]</sup>,可降低血氧含量。③抗血小板黏附和聚集,抑制血小板功能,延长出血时间。④高浓度吸入,可损伤 DNA结构。

术后第1周是双肺移植术后的关键时期,可因肺动脉高压、右心功能衰竭、急性排斥反应等并发症而失败。因此,在该期我们应用 NO吸入,进行及时有效地降低肺动脉压力,改善肺的氧合功能,减轻了肺间质水肿,相对减少了感染的机会。

目前,国内外对吸入 NO的用量和持续时间,观点尚不完全一致。这 2例患者在围手术期采用吸入 20 ppm左右浓度的 NO所取得的疗效是满意的。所以我们推荐 20 ppm可作为治疗浓度。当然,在 NO吸入的应用方面,由于病例的数量有限,其临床效果尚有待作进一步观察。但从这 2例患者的效果来看,我们认为小剂量 NO吸入是一种有效、安全、理想的肺血管扩张剂,能明显改善双肺移植术后肺的氧合功能。

### 参考文献:

- [1] 黄戈,景华.移植肺保护的研究进展[J].医学研究生学报, 2004, 17(5): 468-470.
- [2] Aitchison JD, Orr HE, Flecknell PA, et al. Nitric oxide during perfusion improves post transplantation function of nonheart beating donor lungs [J]. Transplantation, 2003, 75(12): 1960-1964.
- [3] Della RG, Pierconti F, Costa MG, et al. Severe reperfusion lung injury after double lung transplantation [J]. Crit Care Med, 2002, 6(3): 240-244.
- [4] Riccia GD, Coccia C, Pugliese F, et al. Inhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis during preoperative evaluation and during anaesthesia for lung transplantation [J]. Eur J Pediatr Surg, 1998, 8(5): 262-267.
- [5] Kemmering GJ, Meekel MJ, Schallener A, et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of early allograft failure after lung transplantation [J]. Munich Lung Transplant Group. Intensive Care Med, 1998, 24(11): 1173-1180.
- [6] Bgalejo IM, Helman J. Inhaled nitric oxide for ARDS: searching for a more focused use [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(10): 1623-1625.
- [7] 姚仁南,朱培元,张春雷,等.一氧化氮增强环磷酸腺苷对白血病细胞损伤效应的实验研究[J].医学研究生学报, 2006, 19(4): 319-323.