

肺移植治疗肺动脉高压的研究进展

刘怡¹ 周学欣² 周璐茜² 王苒¹

肺动脉高压(PAH)是一种会导致右心衰竭或死亡的慢性进行性肺血管疾病,其发病机制非常复杂,尽管近年来靶向药物治疗已经取得了良好的进展,但是对于晚期 PAH 患者和药物治疗无效的患者来说,肺移植仍然是唯一有效的治疗选择。本文对肺移植治疗肺动脉高压的研究做一综述。

术前评估

肺移植治疗肺动脉高压应进行严格的术前评估,常规评估方法与其他肺部疾病相同,包括:心电图、肺功能、6 分钟步行实验、血气分析、肝肾功能、心衰指标、肿瘤标志物、群体反应性抗体、人类白细胞抗原等^[1]。

一、右心导管(RHC)

右心导管术(RHC)是诊断 PAH 的金标准。由 RHC 测量计算得出的变量应包括经肺压力梯度(TPG)和 PVR(肺血管阻力)。PVR 应用很普遍,但缺点是对流量和充盈压的变化高度敏感,并不能反映静息时肺循环的变化^[2]。

二、多普勒超声心动图

肺移植治疗 PAH,常规的评估方法远远不够。多普勒超声心动图可以推荐用于测量肺移植候选者的肺部压力。多普勒超声心动图没有侵入测试的风险,并且估计的肺动脉收缩压(PASP)与右心导管术(RHC)测量值呈正相关($r = 0.585$, $P < 0.0001$)。多普勒超声心动图估计的 PASP 值在评估诊断 PAH 时敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为 85%, 67%, 87% 和 61%^[3]。所以与右心导管术(RHC)相比,多普勒超声心动图(DE)一样准确,并且安全无创。

肺动脉高压患者肺移植的适应症与禁忌症

就病因而言,特发性、遗传性、毒品/毒素相关的 PAH 患者、一线药物治疗无效的 PAH 患者、NYHA II 或 IV 级的 PAH 患者更适合选择肺移植^[4]。尽管近年来肺移植技术已经日渐成熟,但不是所有

doi: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.05.046

基金项目:国家自然科学基金项目(No 81300041),安徽医科大学第一附属医院后备人才基金(2014),安徽高校优秀拔尖人才培养项目(No gxxqZD2017030)

作者单位:1. 230022 安徽 合肥,安徽医科大学第一附属医院呼吸与危重症学科

2. 230022 安徽 合肥,安徽医科大学第一临床医学院

通信作者:王苒,Email: ranwang2005@126.com

- [23] Premaratne M, Shamsaei M, Chow JD, et al. Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: A validation study and systematic review [J]. *Int J Cardiol* 2017; 230: 518-522.
- [24] Jacobs PC, Gondrie MJ, Mali WP, et al. Unrequested information from routine diagnostic chest CT predicts future cardiovascular events [J]. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1577-1585.
- [25] Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Eur Heart J* 2014; 35(33): 2232-2241.
- [26] Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25)

Pt B): 2935-2959.

- [27] McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation* 2006; 113(1): 30-37.
- [28] Han D, Hataigh B, Lee JH, et al. Assessment of Coronary Artery Calcium Scoring for Statin Treatment Strategy according to ACC/AHA Guidelines in Asymptomatic Korean Adults [J]. *Yonsei Med J* 2017; 58(1): 82-89.
- [29] Han D, Gao Y, Hataigh B, et al. Prevalence and severity of coronary artery calcification based on the epidemiologic pattern: A propensity matched comparison of asymptomatic Korean and Chinese adults [J]. *Int J Cardiol* 2017; 230: 353-358.

[收稿日期: 2017-09-25]

PAH 患者均符合移植条件。其禁忌症如下: 年龄超过 65 岁; BMI $>35 \text{ kg/m}^2$; 高血压病患者^[4]; 晚期非肺部器官功能障碍; 恶性肿瘤(除了一些皮肤癌); 不能控制的肺部或者肺外感染; 对先前治疗的不依从等^[5]。

体外支持技术

PAH 患者的管理是复杂的, 需要一个多学科的团队来处理抗凝、肺血管扩张、营养和通气等。原因是 PAH 患者病情的复杂性以及术后左心室衰竭的频繁发生。过度出血, 心律失常, 严重的肺功能障碍, 右心室(RV)扩张, 氧需求量增加和 mPAP 增加使得 PAH 患者肺移植期间需要过渡支持。可用体外膜肺氧合(ECMO)或体外肺支持(ECLS)作为过渡支持^[6]。

一、体外肺支持(ECLS)

ECLS 的应用不仅有利于右心室功能的恢复, 也有利于肝肾功能的恢复, 作为肺移植术前的过渡治疗, 能够提高肺移植的成功率^[1]。在 ECLS 期间不需要常规预防性应用抗生素^[7]。

二、体外膜肺氧合(ECMO)

体外膜肺氧合(ECMO)是抢救垂危患者生命的新技术, 具有增加患者耐受力、降低手术难度、减少移植肺水肿、避免常规体外循环缺点和简化围术期气道管理等特点, 应用于肺移植手术中可提高移植肺成活率^[8]。

ECMO 不仅允许呼吸支持, 还允许循环支持, 甚至体外膜肺氧合时间延长至术后有助于克服术中及术后严重并发症。一项回顾性分析研究了 2000 年 1 月至 2014 年 12 月期间行双肺移植术的特发性肺动脉高压患者延长使用 ECMO, 以及术前或术后未进行 ECMO 延长术。其中延长使用 ECMO 的 41 名患者, 体外膜肺氧合支持延长到手术后的时间为 2.5 天, 患者的 90 天, 1 年, 3 年和 5 年生存率分别为 92.7%, 90.2%, 87.4% 和 87.4%。而同期移植的 31 例术后无延长体外膜肺氧合的患者, 存活率分别为 83.9%, 77.4%, 77.4% 和 77.4%, $P = 0.189$ ^[9]。此调查显示在肺移植术后适当的延长 ECMO 支持的时间, 可以提高术后生存率并进一步改善预后。所以预防性应用术后静脉动脉 ECMO 方案可以降低术后死亡率, 并有利于在 1 年后实现正常的心脏功能^[10]。

术前麻醉管理

PAH 患者肺移植过程中麻醉的管理对麻醉团队来说是一个挑战。麻醉管理的目标是维持循环外周阻力, 保持心脏窦性节律和最优前负荷以及避免低氧血症、高碳酸血症和疼痛应激导致的肺动脉压(PAP)的升高^[11]。右心室(RV)功能障碍可能由后负荷的急剧增加或由于长期低血压及空气栓塞导致的局部缺血而引起。RV 后负荷减少是主要的治疗目标, 可以常规性的应用血管扩张剂 NO, 或静脉/吸入前列腺素。治疗酸中毒, 缺氧, 高碳酸血症。低温, 降低通气压力等可以改善肺部阻力^[12]。

肺移植过程中可以选择平衡全身麻醉, 平衡麻醉的重要部分是各种阿片类药物的使用, 其中用药剂量的控制比种类的选择更重要^[9]。

肺动脉高压患者肺移植术式的选择

目前一项全国范围内的前瞻性队列研究对肺移植活动进行了评估, 并提供了可靠的流行病学数据, 2007 年 1 月至 2015 年 3 月, REHAP 共纳入 1391 例 PAH 患者, 其中可能有资格获得肺移植的 72 例患者中, 有 83% 进行双侧肺移植, 17% 进行了心肺联合移植。没有任何单肺移植治疗 PAH 的记录^[4]。单肺移植手术虽然时间缩短了, 但肺动脉压力改善效果不佳。随着技术的进步, 双肺移植治疗后 PAH 患者的生存率明显优于接受单肺治疗的患者。80 年代后期以来, 心肺移植数量稳步下降, 原因在于双肺移植手术技术的改进以及良好的术后恢复。报道显示肺移植和心肺移植之后的等效长期生存率一致, 而心肺移植之后的早期死亡率很高。在目前器官需求超过供应的环境下, 心肺移植应该保留给严重右心衰竭的患者^[5]。所以 PAH 患者行肺移植时应首先考虑双肺移植。

肺移植并发症及相关处理

肺移植早期并发症一般在手术后的前两个月中出现, 包括缺血再灌注损伤, 胸膜疾病, 急性排斥反应和机械性损伤等^[13]。

一、原发性移植物功能障碍(PGD)

PGD 分级的前瞻性评估采用国际心脏移植协会(ISHLT)标准, 严重的原发性移植物功能障碍定义为 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ 以及移植后 48 或 72 小时同

种异体移植植物浸润。PGD 代表缺血再灌注损伤的一种严重形式。早期死亡的主要原因就是 PGD (PAH < 30 天内 30.7% 死亡)^[8]。PGD 的治疗很大程度上受急性呼吸窘迫综合征治疗策略的影响。多数中心采用低通气和潮气量,但一般是基于受体的身体特点。尽管 iNO 对于 PGD 的作用并没有被证实,但对于移植后发生移植植物功能障碍以及移植后发生顽固性低氧血症可能会有效果^[14]。

二、左心室功能障碍(LVD)

暂时性左心室功能不全是一种常见的术后并发症,早期死亡率的数据主要来源于移植失败、出血、感染和左心室功能障碍。出现左心室功能障碍的患者应进行积极的管理。围手术期护理包括使用肾上腺素,处理出血、感染等情况。此外,应尝试评估肺静脉吻合是否正常,没有任何狭窄。待患者恢复后,采用无创通气,以防止机械通气中断后而出现急性肺水肿。急性期后,患者应开始使用血管紧张素转换酶抑制剂和 β -受体阻滞剂进行维持治疗^[15]。

三、其他

其他风险包括超急性抗体排斥反应、感染、急性细胞排斥反应等。使用体外膜肺氧合能减少移植后 PAH 患者的排斥反应。

结 语

PAH 是一种多发病、常见病,其致残率、致死率很高,近年来肺移植手术的顺利开展,使晚期 PAH 及药物治疗效果不佳的患者重新看到了希望。综上所述,目前多普勒超声心动图推荐用于术前评估,术中支持技术主要有膜肺氧合(ECMO) 及体外肺支持(ECLS) 两种方式。PAH 患者行肺移植时可优先考虑双肺移植。

参考文献

- [1] 范立,班乐,周敏,等. 特发性肺动脉高压患者肺移植术前评估及维护策略探讨[J/CD]. 实用器官移植电子杂志,2017,5(5):370-374.
- [2] Galie 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), In-

- ternational Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Respir J 2015, 46(4):903-975.
- [3] Balci MK, Ari E, Vayvada M, et al. Assessment of Pulmonary Hypertension in Lung Transplantation Candidates: Correlation of Doppler Echocardiography With Right Heart Catheterization[S]. Transplant Proc 2016, 48(8):2797-2802.
- [4] López-Meseguer M, Quezada CA, Ramon MA, et al. Lung and heart-lung transplantation in pulmonary arterial hypertension[J]. PLoS One 2018, 13(1):e0192100.
- [5] Baillie TJ, Granton JT. Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension and Strategies to Bridge to Transplant[J]. Semin Respir Crit Care Med 2017, 38(5):701-710.
- [6] Shah PR, Boisen ML, Winger DG, et al. Extracorporeal Support During Bilateral Sequential Lung Transplantation in Patients With Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Outcomes[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth 2017, 31(2):418-425.
- [7] Kortchinsky T, Mussot S, Rezaiguia S, et al. Extracorporeal life support in lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension in adults[J]. Clin Transplant 2016, 30(9):1152-1158.
- [8] 周丽萍, 盛玲, 王凤珠. 24 例体外膜肺氧合辅助下序贯式双肺移植术的配合[J]. 中国医药指南 2013, 11(3):36-37.
- [9] Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome[J]. Eur J Cardiothorac Surg 2018, 53(1):178-185.
- [10] Salman J, Jus F, Sommer W, et al. Mid-term results of bilateral lung transplant with postoperatively extended intraoperative extracorporeal membrane oxygenation for severe pulmonary hypertension[J]. Eur J Cardiothorac Surg 2017, 52(1):163-170.
- [11] 胡春晓, 许波, 王志萍, 等. 特发性肺动脉高压患者行双肺移植的围麻醉期管理[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(8):742-746.
- [12] Rabanal JM, Real MI, Williams M. Perioperative management of pulmonary hypertension during lung transplantation (a lesson for other anaesthesia settings) [J]. Rev Esp Anestesiol Reanim 2014, 61(8):434-445.
- [13] Daimiel Naranjo I, Alonso Charterina S. What can happen after lung transplantation and the importance of the time since transplantation: radiological review of post-transplantation complications [J]. Radiologia 2016, 58(4):257-267.
- [14] 苏昆松, 梁朝阳. 肺原发性移植植物失功的研究进展[J]. 中日友好医院学报 2017, 31(4):251-254.
- [15] Gupta S, Torres F, Bollineni S, et al. Left Ventricular Dysfunction After Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Transplant Proc 2015, 47(9):2732-2736.

[收稿日期:2017-10-09]