

①

## 改良 LPD液在心肺联合移植术中的肺保护作用

刘立明\*, 周新民, 胡建国, 刘 锋, 喻风雷, 唐 芳

(中南大学湘雅二医院胸心外科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 探讨改良低钾右旋糖酐(LPD)溶液在心肺移植术中的肺保护作用。方法: 在我省首例心肺联合移植术中, 采用低温改良 LPD溶液对供体肺行肺动脉灌注。结果: 术后患者未出现严重肺部并发症、感染及重度排斥反应, 已健康存活 555 d。结论: 在心肺联合移植术中采用改良 LPD液对供体肺行肺动脉灌注具有良好的肺保护效果。

[关键词] 低钾右旋糖酐; 心肺移植; 肺保护

[中图分类号] R617

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-7347(2005)02-0215-02

## Modified low-potassium dextran solution in heart lung transplantation

LIU Liming\*, ZHOU Xinmin, HU Jianguo, LIU Feng, YU Fenglei, TANG Fang

(Department of Cardiothoracic Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract:** Objective To determine the application of modified low-potassium dextran (LPD) solution in heart lung transplantation. Methods We used the modified LPD as the lung flush solution of the donor in the first heart lung transplantation procedure in Hunan. Results The patient survived 555 days after the surgery and severe infection, lung dysfunction or severe graft rejection never occurred. Conclusion Modified LPD as lung flush solution of the donor during heart lung transplantation demonstrates an excellent effect of lung protection.

**Key words:** LPD; heart lung transplantation; lung protection

[J Cent South Univ Med Sci, 2005, 30(2): 0215-02]

近 20年来, 心肺联合移植术已作为终末期心肺疾病的一种有效治疗方法, 但其长期生存率仍不令人满意。国外已开展心肺联合移植术约 3 000例, 1年、3年、5年生存率分别为 77%, 62%, 55%<sup>[1]</sup>, 国内报道 10余例, 存活最长者仅半年余<sup>[2]</sup>。2003年 9月, 我院为一艾森曼格综合症患者成功实施心肺联合移植手术。在手术中应用改良低钾右旋糖酐(LPD)溶液对供体肺行肺动脉灌注, 取得良好的肺保护效果。目前患者已健康存活 555 d为国内心肺移植术后生存时间最长者之一。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 患者, 男, 20岁, 活动后胸闷、气促 8年, 加重并出现唇甲发绀 5年, 于 2003年 9月入院。体查: 唇甲发绀, 心脏杂音听诊不明显, P<sub>2</sub>明

显亢进。胸片示双肺野内带肺纹理明显增粗, 中、外带肺纹理明显变细减少。心影大小在正常范围。心脏彩超示室间隔嵴下连续性中断 27 mm, 有右至左分流; 房间隔卵圆窝处见回声中断, 有右至左分流; 三尖瓣返流。心导管检查示右室血氧含量较右房升高 13.7%, 右室血含量较颈动脉升高 7%, 肺动脉压力 124/64 mmHg显著升高。术前诊断为先天性心脏病、室间隔缺损、卵圆孔未闭、三尖瓣返流、重度肺动脉高压、艾森曼格综合症。

### 1.2 方法

1.2.1 改良 LPD溶液的配制 参照文献<sup>[3]</sup>, 笔者与中南大学湘雅二医院药剂科制剂室共同配制了改良 LPD溶液, 其成分为低分子右旋糖酐 40 50 g/L, Na<sup>+</sup>: 138 mmol/L, K<sup>+</sup>: 6 mmol/L, Cl<sup>-</sup>: 142 mmol/L, Mg<sup>2+</sup>: 0.8 mmol/L, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>: 0.8 mmol/L, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>: 0.8

mmol/L 葡萄糖; 5 g/L  $\text{PGE}_1$ ; 167  $\mu$ g/L 甲强龙; 167 mg/L 氨基丁醇; 0.09 g/L

1.2.2 供体心肺的采取与保护 供体为 23 岁男性脑死亡者。淋巴细胞毒性试验阴性, 肝炎全套阴性, CMB(-), EB(-), 未发现心肺系统疾病。脑死亡后, 气管插管机械通气, 胸部正中切口, 肝素化后切开心包游离大血管, 肺动脉根部注入前列腺素  $\text{E}_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) 500  $\mu$ g 后, 结扎上腔静脉, 切断下腔静脉并切开左心耳, 阻断主动脉及肺动脉, 经主动脉根部灌注冷晶体停跳液 1 500 mL, 经肺动脉灌注改良 LPD 液 3 000 mL, 温度 4℃。改良 LPD 液肺动脉灌注流量为 15 mL/(kg·min), 持续时间约 4 min, 肺动脉灌注压 < 25 mmHg, 肺灌注过程中保持呼吸道机械通气(空气), 维持 1/2 潮气量。心表及肺表面 4℃ 盐水浸泡。高位切断主动脉, 纯氧膨胀双肺, 组织钳闭合切断气管。完整摘取心肺, 置于盛有 4℃ Euro-Collins (EC) 溶液无菌塑料袋内, 冰桶保存、运送, 至手术室后, 予以适当修剪, 再次心脏灌注冷晶体停跳液 1 000 mL, 肺动脉灌注低温改良 LPD 液 3 000 mL。

1.2.3 受体手术 胸骨正中切口, 右侧胸腔广泛粘连, 予以充分游离。肝素化, 升主动脉及上、下腔静脉远端插管建立体外循环。阻断主动脉及上、下腔静脉, 切除心脏及全肺, 保留两侧膈神经及部分心包, 肺自膈神经后方放入胸腔, 3/0 Prolene 线吻合气管, 4/0 Prolene 线吻合右房、主动脉, 均采用连续缝合法。排气后开放主动脉, 心脏电击除颤后复跳。术中总转流 250 min, 阻断主动脉 123 min, 供体心肺冷缺血总时间为 178 min。

## 2 结 果

患者回 ICU 后不久麻醉清醒, 血流动力学及血气指标均稳定在正常范围, 小剂量多巴胺 [8  $\mu$ g/(kg·min)] 及异丙肾上腺素支持心功能。早期引流量偏多, 约 800 mL。术后 38 h 停止机械通气, 拔除气管插管及胃管, 逐渐进食。术后 2 d 开始下床活动, 自己进食, 自我感觉及心肺功能均良好。术后 10 d 支气管镜检发现气管吻合口及隆突、左右主支气管有脓性分泌物及脓苔附着, 后证实可能与气管吻合口愈合过程中炎症反应及产生分泌物有关。术后 16 d 出现高热、纳差、白细胞及中性粒细胞升高, 经支气管镜肺活检证实为轻、中度排异反应, 予以增加激素及环孢素 A 药物剂量等处理后症状消失。患者术后 20 d 进行室外活动。术后 1 月转入普通病房, 目前患者术后已健康存活, 555 d 生活质量良

好, 能从事轻体力劳动, 且术后一直未出现严重肺功能不全、肺部感染或重度排异反应。

## 3 讨 论

供体的心肺保护, 尤其是肺保护是影响手术结果的关键因素之一。传统上, 国外使用的肺灌注保护液多为 EC (University of Wisconsin UW) 溶液。近年来, 为了改善肺保护效果, 有学者做了大量实验及临床研究, 加拿大多伦多胸心外科专家认为, LPD 溶液的肺保护效果明显优于 EC 及 UW 溶液<sup>[3]</sup>。

EC 或 UW 溶液为含高钾的细胞内液成分, 而 LPD 溶液为低钾细胞外液成分, 含有低分子右旋糖酐 40 有利于肺灌注液更好地分布及改善肺微循环血流, 同时, LPD 液对肺泡 I 型细胞及内皮细胞毒性较低, 能更好地保护肺功能<sup>[4]</sup>。部分学者<sup>[5]</sup>认为葡萄糖可作为膨胀后肺的代谢物质, 减轻肺组织损伤;  $\text{PGE}_1$  则可扩张肺微循环, 改善肺保护液分布, 减少肺再灌注损伤, 因而在 LPD 液中加入葡萄糖、 $\text{PGE}_1$ 、甲基强的松龙等, 称为改良 LPD 溶液, 可进一步提高肺动脉灌注的肺保护作用。

目前, 国外许多心肺移植中心已用改良 LPD 液作为肺保护液行肺动脉灌注<sup>[5]</sup>。2002 年 8 月至 2003 年 9 月, 笔者选择了 10 头本地猪, 体重约 50 kg 先后 5 次施行心肺联合移植术动物实验。术中均采用改良 LPD 液 3 000 mL 对供体肺行肺动脉灌注, LPD 液温度为 4℃, 流量为 15 mL/(kg·min)。心肺移植术后动物肺功能良好, 宰杀后取肺组织观察未见明显异常病理改变, 显示改良 LPD 液对供体肺灌注可以取得良好肺保护作用。在此基础上, 于本例心肺联合移植术中采用低温改良 LPD 液行肺动脉灌注, 术后患者已存活 555 d 未发生严重感染、肺功能不全及重度排异反应, 取得了与国外报道相符合的良好的肺保护效果。在采用改良 LPD 液肺动脉灌注时, 一次灌注量常为 3 000 mL, 肺灌注流量为 15 mL/(kg·min), 肺动脉灌注压 < 25 mmHg, 肺灌注期间保持气道机械通气。当供体心肺送达手术室时, 须行二次心脏及肺动脉灌注。同时, 笔者也采用了 Lockinge 等<sup>[6]</sup>的方法, 在第一次改良 LPD 液肺动脉灌注前, 先往肺动脉内注入  $\text{PGE}_1$  500  $\mu$ g 以利于肺保护液更均匀地分布。因此, 笔者认为改良 LPD 液可以作为首选肺动脉灌注保护液在心肺联合移植术中推广应用。

照组显著地减少了 CVS 的发生。国外 Findlay 等<sup>[16]</sup>的一个随机对照试验表明 100 例动脉瘤性的 SAH 患者, 术后蛛网膜下腔内注入重组组织型纤溶酶原激活物 (rtPA) 未能降低脑血管痉挛的发生率, 但减轻了脑血管痉挛的程度。AHA 指南建议, 蛛网膜下腔内注入纤溶物质疗效不确切, 尚需进一步研究<sup>[19]</sup>。

我科开展的脑脊液置换术并蛛网膜下腔注射尿激酶治疗 SAH 方案, 经与常规治疗组比较, 具有临床症状体征恢复迅速, 各种并发症明显减少, 病死率明显下降, 安全可靠等优点, 值得进一步研究和推广。

参考文献:

[ 1 ] Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: A prospective randomized study[ J ]. Stroke 2002 31 (10): 2369-2377.

[ 2 ] 陈金喜, 程继伟, 王松超. 脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的临床观察[ J ]. 河南实用神经疾病杂志, 2003 6(5): 88-89.

[ 3 ] 杨水泉, 马海生, 邓之驹, 等. 早期大量脑脊液置换治疗原发性蛛网膜下腔出血的疗效观察[ J ]. 中国急救医学, 2004 24(5): 379-380.

[ 4 ] 饶明俐, 林世和. 脑血管疾病[ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2002 157-170

[ 5 ] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准 (1995)[ J ]. 中国神经科杂志, 1996 29(6): 381-383.

[ 6 ] Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography[ J ]. Radiology 1998 208(2): 423-430

[ 7 ] van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis

causes and management[ J ]. Brain 2001 124( Pt2): 249-278.

[ 8 ] 张国瑾, 赵增荣. 国外脑血管病研究进展[ M ]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002 441-443.

[ 9 ] 张晓华, 吴贵兴, 张屏, 等. 不等量脑脊液置换并鞘内注射尿激酶治疗蛛网膜下腔出血 235 例临床研究[ J ]. 中风与神经疾病杂志, 2004 21(1): 61-62.

[ 10 ] 宋治, 资晓宏, 范学军, 等. 修改 Gatch 评分标准预测脑室积水并急性梗阻性脑积水[ J ]. 中华神经科杂志, 2001 34(5): 273-275.

[ 11 ] van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, et al. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[ J ]. J Neurosurg 1985 63(3): 355-362

[ 12 ] Hasan D, Vemuganti M, Wijdicks EM, et al. Management problems in acute hydrocephalus hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[ J ]. Stroke 1989 20(6): 747-753

[ 13 ] Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association[ J ]. Stroke 1994 25(11): 2315-2328.

[ 14 ] 宋治, 黄怀钧, 王风霞. L-精氨酸对家兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响研究[ J ]. 卒中与神经疾病杂志, 1998 5(1): 10-13.

[ 15 ] Mizuno T, Hamada J, Kai Y, et al. Intrathecal urokinase infusion through a microcatheter into the cisterna magna to prevent cerebral vasospasm: experimental study in dogs[ J ]. ANR 2003 24(4): 613-618.

[ 16 ] Findlay M, Kassell NF, Weir BK, et al. A randomized trial of intrathecal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm[ J ]. Neurosurgery 1995 37(1): 168-176.

(本文编辑 彭敏宁)

(上接第 216 页)

参考文献:

[ 1 ] Gilbert S, Dauber JH, Hattler BG, et al. Lung and heart lung transplantation at the University of Pittsburgh: 1982 ~ 2002[ J ]. Clin Transpl 2002 16(2): 253-261

[ 2 ] 刘中民, 范慧敏, 刘泳, 等. 同种异体心肺联合移植 1 例[ J ]. 中华胸心血管外科杂志, 2004 20(2): 87-88.

[ 3 ] Stefan F, Andrea MM, Marc P, et al. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation[ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg 2001 120(15): 594-596

[ 4 ] Stuber M, Hohfeld M, Fraund S, et al. Low-potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of the lung and protects surfactant function[ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg 2000 120(3): 566-572

[ 5 ] Marc P, Shaf K. Lung preservation[ J ]. Curr Opin Organ Transplant 2001 6(1): 223-230.

[ 6 ] Lockinger A, Schutte H, Wainrath D, et al. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE<sub>1</sub>, iloprost and nitroprusside in lung ischemia reperfusion[ J ]. Transplantation 2001 71(1): 185-193

(本文编辑 彭敏宁)