

肺移植手术技术及围手术期管理 3 例报告

泮辉 胡坚 王永清 叶芃 韩威力 杨运海 张翀 阎夏轶 安舟 汪路明
李洲斌 王志田 何哲浩 艾则麦提·如斯旦木

【摘要】 目的 探讨肺移植手术技术及围手术期管理经验。方法 浙江大学医学院附属第一医院于 2011 年 8 月至 2012 年 6 月共完成 3 例肺移植,依次为 55 岁特发性肺纤维化患者(例 1)、71 岁双侧肺气肿患者(例 2)和 56 岁双侧支气管扩张患者(例 3)。手术方式为单肺移植(例 1)和序贯式双肺移植(例 2、3)。例 1 和例 3 术中采用体外膜式氧合辅助。供肺获取采用心肺整块切取后体外分离修剪。移植术后予以常规控制肺水、免疫抑制、抗感染等治疗。结果 供肺热缺血时间均控制在 8 min 以内。3 例受者均顺利接受手术,手术时间依次为:143 min、316 min、336 min,冷缺血时间分别为:140 min、左肺 182 min 和右肺 288 min、右肺 245 min 和左肺 377 min,术中出血量分别为 2850 mL、3200 mL、1300 mL。例 1 和例 3 术后 24 h 内拔除气管插管,术后第 2 周转普通病房,术后第 5 周出院,截至 2012 年 11 月分别存活 10 个月、5 个月,各项指标均满意。例 2 出现移植肺严重感染,无法撤除呼吸机,于术后第 82 天因感染性脑病死亡。3 例均未发生手术相关并发症和移植物排斥。结论 全面有效的手术技术及围手术期管理是肺移植成为治疗终末期肺部疾病的关键。

【关键词】 肺移植; 手术技术; 围手术期; 并发症

Surgical techniques and perioperative management of lung transplantation: a report of 3 cases
PAN Hui, HU Jian, WANG Yong-qing, YE Peng, HAN Wei-li, YANG Yun-hai, ZHANG Chong, LV Xia-yi, AN Zhou, WANG Lu-ming, LI Zhou-bin, WANG Zhi-tian, HE Zhe-hao, AIZEMAITI Rusidanmu. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: HU Jian, Email: hujian_1@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the management points to note and effective program during perioperative period of lung transplant surgery. **Methods** Three cases of lung transplantation were carried out in the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University from August 2011 to June 2012. The patients were a 55-year-old male with idiopathic pulmonary fibrosis (case 1), a 71-year-old female with double emphysema associated with chronic bronchitis (case 2), and a 56-year-old male with bilateral bronchiectasis (case 3). The surgical approaches were lung transplantation (case 1) and sequential bilateral single-lung transplantation (case 2 and 3). Auxiliary extracorporeal membrane oxygenation was used during the surgery in case 1 and 3. The lung grafts were harvested *en bloc* with the hearts and then were separated and pruned *in vitro* before transplantation. After transplantation, measures for lung water control, immunosuppression, and anti-infection were carried out. **Results** The 3 patients received successful surgeries, and the operative time was 143, 316, and 336 min, respectively. The cold ischemia time was 140 min, left 182 min and right 288 min, and right 245 min and left 377 min, respectively. The blood loss during the operation was 2850, 3200, and 1300 mL, respectively. Two patients (case 1 and 3) were pulled out trachea cannula extubation within 24 h and then were moved into general ward in 2 weeks, and were discharged from hospital in 5 weeks. By now, they have been alive in satisfactory condition for 10 and 5 months. Case 2, however, was with

serious infection after operation and failed to get rid of the ventilator and died of infection encephalopathy on postoperative day 82. Surgical complications and graft rejection did not occur in all 3 patients. **Conclusion** Comprehensive effective surgical techniques and perioperative management are the key to successful lung transplantation for the treatment of end-stage lung diseases.

【Key words】 Lung transplantation; Surgical techniques; Perioperative period; Complications

自 1983 年 Cooper 等^[1]成功实施首例临床肺移植手术以来,随着供肺保存方法、肺移植手术技术、围手术期管理和免疫抑制剂等领域的研究取得进展,肺移植的成功率大大提高,并得以在全世界范围内广泛开展。浙江大学医学院附属第一医院于 2009 年 9 月成立普胸外科后进行了肺移植团队建设并成功完成猪肺移植实验,在此基础上于 2011 年 8 月至 2012 年 6 月完成 3 例临床肺移植。为提高肺移植的成功率,我们结合 3 例患者的临床资料,探讨肺移植的手术技术及围手术期管理经验。

1 临床资料

1.1 一般资料

例 1: 男性 55 岁,诊断为特发性肺纤维化,5 年前曾于外院接受左侧单肺移植。例 2: 女性 71 岁,诊断为肺气肿、慢性支气管炎并双肺感染。例 3: 男性 56 岁,诊断为双侧支气管扩张。3 例患者活动能力均严重受限,需间断吸氧甚至间断无创通气,肺功能检查均提示重度阻塞性通气功能障碍,术前检查均未提示脑、心、肝、肾等其他脏器疾病。移植前均加强呼吸功能锻炼、营养支持、心理护理、抗炎化痰治疗等,积极准备手术。术前 1 d 行常规普胸外科手术前准备并予以口服他克莫司 2 mg,手术当日口服他克莫司 2 mg 和吗替麦考酚酯 0.75 g。例 1 行右侧单肺移植,例 2 和例 3 行序贯式双肺移植。3 例患者均通过医院伦理委员会审核并签署知情同意书。

1.2 手术方法

供肺获取均采用同期获取心、肺后体外分离修剪。取正中切口劈开供者胸骨,检查供肺符合要求后,于主、肺动脉分叉处插入肺灌注管,以低钾右旋糖酐(low potassium dextran, LPD)液交替行双肺灌注(50~60 mL/kg),整块切取心肺组织,供肺热缺血时间控制在 8 min 以内。体外分离心肺并修剪左房袖后,从左房袖逆行灌注 LPD 液,直至肺动脉流出的灌注液变清为止,将供肺置入 4℃ LPD 液中保存^[2]。供肺间断灌注肺保护液,其中例 2 的供肺每

6 h 灌注 1 次,例 3 的供肺每 2.5 h 灌注 1 次。植入受者前再次修剪供肺左房袖、肺动脉和支气管。

受者手术方式采用保留胸骨的双侧前外侧切口^[3],切除病变肺,将进一步修剪的供肺放入胸腔,依次吻合供受者支气管、肺动脉和左房袖。用 4-0 可吸收线连续缝合支气管膜部,间断缝合支气管软骨部,支气管吻合结束时进行纤维支气管镜检查,观察吻合口情况并充分吸出血液及分泌物;用 5-0 Prolene 线连续外翻缝合肺动脉;修剪受者左房袖,用 4-0 Prolene 线连续褥式外翻缝合左房袖,部分开放肺动脉排气后打结。开放肺动脉前静脉推注巴利昔单抗 20 mg 和甲泼尼龙 500 mg。两例双肺移植受者中例 2 移植顺序为先左肺后右肺,例 3 为先右肺后左肺。3 例受者术中评估供受者肺体积匹配,未行供肺减容术。手术结束时评估供肺功能,例 1 和例 3 术中采用体外膜式氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助,术后均顺利撤除。

1.3 术后监护及并发症防治

受者术后隔离监护,常规监测联合脉搏指示连续心排量(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)监测,设置适当呼吸机参数,严格控制液体量及利尿治疗。术后早期静脉应用广谱抗生素,术后 1 个月内常规应用卡泊芬净、伏立康唑抗真菌治疗,术后 3 个月内应用更昔洛韦预防 CMV 感染,术后 2 周起口服复方磺胺甲噁唑预防耶氏肺孢子菌肺炎。免疫抑制方案为甲泼尼龙 120 mg (2 次/d) 连用 2 d 后改泼尼松 20 mg (1 次/d); 根据血药浓度调节他克莫司剂量(0.5~0.75 g, 2 次/d)^[4]; 吗替麦考酚酯 250~500 mg (2 次/d)。例 2 存在肺部感染,故予以停用泼尼松及吗替麦考酚酯,并减少他克莫司剂量。术后常规应用前列地尔扩张肺血管,改善移植肺微循环。

1.4 随访

随访至 2012 年 11 月。随访指标包括胸部 CT、肺功能、血常规、肝肾功能、他克莫司血药浓度和活动能力。

1.5 结 果

3 例受者手术均顺利。手术时间依次为 143 min、316 min、336 min; 冷缺血时间分别为 140 min、左肺 182 min 和右肺 288 min、右肺 245 min 和左肺 377 min; 术中出血量分别为 2850 mL、3200 mL、1300 mL。例 1 和例 3 受者术后 24 h 内拔除气管插管, 术后第 2 周转入普通病房, 第 5 周出院, 截至 2012 年 11 月分别存活 10 个月和 5 个月, 受者肺通气量及一氧化碳弥散功能基本正常, 胸部 CT 检查结果基本正常, 活动能力较术前明显提高。例 2 老年受者出现移植肺严重感染, 无法撤除呼吸机, 于术后第 82 天死于感染性脑病。3 例受者均未发生移植物排斥和手术相关并发症。

2 讨 论

尽管肺移植手术开展数量逐年增加, 但是手术技术及术后管理不完善仍是术后 30 d 内受者死亡的重要原因^[5], 尤其是对一些不同于常规肺部手术的特殊情况的处理, 往往可能导致致命的后果。为此, 我们结合这 3 例肺移植受者的临床资料, 探讨以下几个问题。

2.1 供肺快速获取及间断灌注保护

供肺的质量是决定受者生存的最重要因素, 而减少供肺热缺血时间是保证移植肺功能的关键因素之一。本组 3 例供肺均采用了肺动脉灌注、整体切取的快速简练的方法, 使供肺热缺血时间控制在 8 min 以内, 最大程度地保障了肺功能。同时, 我们借鉴加拿大多伦多总院的离体肺灌注系统^[6]的理念, 创新性地采用间断灌注肺保护, 并在例 3 供肺保护中, 将灌注间隔从 6 h 缩短至 2.5 h, 因此, 虽然其冷缺血时间明显长于前两例, 但是术后移植肺功能的恢复和术中及术后早期氧合指数及纤维支气管镜检查气管黏膜形态均明显优于前两例。但目前我们还无法完全明确其机制及有效性, 有待进一步动物实验及临床研究证实。

2.2 ECMO 辅助

ECMO 是肺移植围手术期支持的重要辅助工具, 对于降低等待肺移植过程中患者的病死率、稳定术中血流动力学、改善术后严重呼吸功能障碍和减少原发性移植物失功有良好的辅助功能^[7]。本文例 1 和例 3 受者术前肺功能极差, 无法耐受单肺通气, 术中采用 ECMO 支持后其氧合及血循环情况均

非常满意, 术后均未出现脏器功能不全等相关并发症。由于 ECMO 管道材料目前已采用全肝素涂层, 所以仅需极少量肝素就能保持系统正常运转, 避免了体外循环增加出血的风险。同时 ECMO 可以提供长时间的持续辅助。

2.3 手术技巧

肺移植术中支气管、肺动脉和左房袖的吻合技术直接影响受者术后手术相关并发症的发生情况。支气管并发症主要有支气管吻合口狭窄、裂开、继发感染等, 肺动脉吻合口血流不畅导致肺氧合情况差, 严重者导致肺梗死。有报道左房袖吻合后的肺静脉栓塞可导致肺梗死^[8]。本文 3 例受者术后均未发生手术相关并发症。结合文献及临床经验, 我们认为供肺支气管修剪时应靠近肺实质, 理想间距为距各支气管开口 2 个软骨的斜行长度, 受者支气管预留长度相对较长, 有助于改善吻合口血供。支气管吻合时注意黏膜表面精确对齐, 避免支气管套叠, 以免增加吻合口真菌感染及肉芽形成等并发症的发生^[9]。然而对支气管动脉进行血管重建并不会降低并发症的发生率^[10]。供肺动脉修剪可靠近肺动脉第一分支, 受者肺动脉修剪应避免过长, 过长的肺动脉吻合后极易扭曲并导致血流不畅。左房袖修剪建议预留较大的空间, 吻合时可选择褥式外翻缝合, 折叠较多的组织既保证了吻合口通畅, 也保证了吻合口不容易出血, 但是注意后壁缝合打结时需要确切, 以免吻合结束后无法完全暴露。

2.4 术后监护及并发症防治

目前肺移植受者术后 3 个月病死率高达 12%, 而移植后近期主要死亡原因为原发性移植肺失功 (28.3%)、非 CMV 感染 (20.1%)、心血管并发症 (10.8%)、手术技术因素 (8.2%) 和急性排斥反应 (3.8%)^[5]。

移植肺缺血再灌注损伤是原发性移植肺失功的主要原因, 最主要的表现为血管通透性增加导致肺水增多。PiCCO 监护仪能比较准确地监测肺水情况, 通过显示肺移植受者血管外肺水、血管通透性和氧合指数 3 项指标的动态变化为临床处理提供依据^[11]。本文 3 例受者术后均采用 PiCCO 监测, 同时结合胸片变化, 我们均准确地对其肺水情况进行了判断和处理, 避免了缺血再灌注后肺水肿导致的并发症。

严格的液体管理是肺移植术后监护的基础, 补

液以胶体为主。本中心经验移植后前 3 d 液体出入量控制在每天 -500 ~ -1000 mL,可以避免缺血再灌注损伤导致的移植肺的肺水增加,从而避免影响受者氧合指数。前列地尔有助于降低肺动脉压,改善移植肺微循环,对减轻缺血再灌注损伤同样有效。

吸入较低浓度氧可以减轻缺血再灌注导致的氧自由基损伤,故应将患者的氧分压维持在 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。应尽量将呼吸机压力设置在较低水平,但是对接受较大体积供肺的受者,尤其是接受供肺减容术的受者可适当增加压力,将目标潮气量维持在 12 mL/kg 左右以避免肺不张,并可适当延迟拔管;同时依据肺水的情况调节呼气末正压,一般维持在 5 ~ 10 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa)。若预计拔管困难,则早期行气管切开对受者有益。

本中心采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 激素三联免疫抑制方案,密切监测他克莫司血药浓度及相关药物不良反应,同时采用巴利昔单抗免疫诱导治疗^[12]。例 2 因术后发生严重感染,减小免疫抑制剂剂量,甚至停用。本文 3 例受者均未发生移植物排斥。胸部 CT 等影像学变化及纤维支气管镜活检可以作为诊断排斥反应的主要手段^[13]。

感染是肺移植术后的常见并发症,是肺移植受者围手术期死亡的主要原因之一,并且影响其长期生存^[14]。术后常规使用广谱抗生素、抗真菌药并减少有创监测均可减少感染,同时采取预防性抗病毒治疗亦可改善预后。本文有 2 例受者术后未出现细菌、真菌或病毒感染。例 2 术后第 6 天的胸部 CT 提示严重左下肺感染,可能与受者高龄、营养状况差、咳痰无力、免疫抑制等因素有关;此后痰培养、胸水培养及血培养依次出现多重耐药菌,于移植后第 82 天死亡。

参考文献

- 1 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145.
- 2 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 65 例肺移植手术的临床分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(5): 385-388.
- 3 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(9): 648-649.
- 4 朱艳红,陈静瑜,周敏,等. 肺移植围手术期并发症防治单中心经验[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2011, 5(2): 112-115.
- 5 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report 2010 [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(10): 1104-1118.
- 6 Cypel M, Keshavjee S. The clinical potential of *ex vivo* lung perfusion [J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(1): 27-35.
- 7 胡春晓,陈静瑜,王雁娟,等. 体外膜肺氧合在临床肺移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(10): 611-613.
- 8 陈颖,陈静瑜. 肺移植术后并发肺静脉栓塞致肺梗死一例[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(9): 570-571.
- 9 Murthy SC, Gildea TR, Machuzak MS. Anastomotic airway complications after lung transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(5): 582-587.
- 10 Inci I, Weder W. Airway complications after lung transplantation can be avoided without bronchial artery revascularization [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(5): 578-581.
- 11 王雁娟,吴金波,胡春晓,等. 肺移植受者围手术期血管外肺水、肺血管通透性及氧合指数的变化[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2011, 5(2): 139-141.
- 12 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012 [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(10): 1073-1086.
- 13 朱艳红,陈静瑜,杨国仪,等. 纤维支气管镜肺活检在准确诊断肺移植术后急性排斥反应中的作用[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(6): 355-356.
- 14 Lease ED, Zaas DW. Update on infectious complications following lung transplantation [J]. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(3): 206-209.

(收稿日期: 2012-11-10)

(本文编辑: 蒋婉洁)

泮辉,胡坚,王永清,等. 肺移植手术技术及围手术期管理 3 例报告[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2012, 6(4): 254-257.