

肺移植围手术期并发症防治单中心经验

朱艳红 陈静瑜 周敏 郑明峰 姜淑云 吴波 张稷 何毅军

【摘要】 目的 探讨肺移植围手术期并发症的预防和处理。方法 2002年9月至2011年4月无锡市人民医院共完成临床肺移植105例:单肺移植73例,双肺移植32例。其中63例在体外循环支持下完成手术。术后带管进入ICU行机械通气、免疫抑制、预防感染和原发性移植物失功(PGD)等治疗。根据国际心肺移植学会的PGD分级分别给予受者液体负平衡、延长呼吸机治疗时间、前列腺素 E_1 及体外膜肺氧合等治疗。结果 105例肺移植受者围手术期存活率为81.9%(86/105)。死亡原因包括肺部感染10例,PGD 6例,肺梗死、急性排斥反应、支气管吻合口瘘各1例。围手术期主要并发症包括严重肺部感染12例、PGD 3级10例、支气管吻合口狭窄10例、支气管吻合口瘘4例、急性排斥反应3例、出血3例、肺动脉栓塞3例、肺动脉狭窄1例和下肢深静脉血栓1例。86例存活受者心肺功能和生存质量均较好。结论 防治感染、免疫抑制、液体负平衡、延长呼吸机治疗时间等围手术期管理可减少术后并发症和降低受者病死率。

【关键词】 肺移植; 围手术期; 并发症; 防治

Perioperative management of lung transplant recipients at a single center: analysis of 105 cases

ZHU Yan-hong*, CHEN Jing-yu, ZHOU Min, ZHENG Ming-feng, JIANG Shu-yun, WU Bo, ZHANG Ji, HE Yi-jun. * ICU, Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China

Corresponding author: CHEN Jing-yu, Email: chenjingyu333@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the prophylaxis and treatment of complications of lung transplantation (LT) during perioperative period. **Methods** From September 2002 to April 2011, a total of 105 cases of LT were performed at a center, including single lung transplant in 73 cases and bilateral sequential lung transplant in 32 cases, 63 of which were operated under circulation support. All of the patients received mechanical ventilation, immunosuppressive agents, antibacterial prophylaxis, and prevention of primary graft dysfunction (PGD) in the ICU ward after surgery. Patients undergoing PGD were scored by using the International Society for Heart and Lung Transplantation grading system and were accordingly treated with negative fluid balance, prolonged mechanical ventilation, prostaglandin E_1 , and extracorporeal membrane oxygenation. **Results** The perioperative survival rate was 81.9% (86/105). Nineteen patients died at an early stage after LT owing to pulmonary infection in 10 cases, PGD in 6 cases, and pulmonary embolism, acute rejection and stoma fistula in 3 cases respectively. Complications included lung infection (12 cases), PGD grading 3 (10 cases), acute rejection (3 cases), tracheostenosis (10 cases), stoma fistula (4 cases), hemorrhage (3 cases), pulmonary embolism (3 cases), pulmonary artery stenosis (1 case), and deep vein thrombosis (1 case). The long-term survivors all had a good quality of life with excellent cardiorespiratory function. **Conclusion** Appropriate management such as antibacterial prophylaxis, use of immunosuppressive agents, negative fluid balance, and prolonged mechanical ventilation can reduce incidence of complications and mortality after LT.

【Key words】 Lung transplantation; Perioperative period; Complications; Prevention; Treatment

随着肺移植手术技术的进步,移植后并发症的防治成了困扰肺移植医师的新问题。2002年9月

至2011年4月无锡市人民医院共完成临床肺移植105例,现就其中肺移植围手术期并发症的预防和处理经验作一总结。

1 对象与方法

1.1 对象

105例受者,男性81例,女性24例,年龄15~

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2011.02.005

基金项目: 国家科技支撑计划(2008BAI160B05)

作者单位: 214023 无锡,无锡市人民医院ICU(朱艳红、周敏、姜淑云)、胸外科(陈静瑜、郑明峰、吴波、张稷、何毅军)

通讯作者: 陈静瑜, Email: chenjingyu333@yahoo.com.cn

74岁,平均(57.3 ± 10.9)岁。其中长期机械通气依赖患者11例。原发病包括特发性肺间质纤维化49例、慢性阻塞性肺疾病33例、职业性尘肺5例、支气管扩张5例、先天性心脏病室间隔缺损合并艾森门格综合征4例、肺结核2例、特发性肺动脉高压2例、肺淋巴管平滑肌瘤病3例、原发性肺泡细胞癌1例和肝癌术后双肺转移1例。104例供者均为脑死亡者,供、受者ABO血型均相符,1例供者两肺分别移植给两例受者^[1]。

1.2 移植方法

供肺灌注获取保存技术见文献[2]。采用单肺移植73例,双肺移植32例;63例肺移植在体外循环支持下完成,其中常规体外循环5例、体外膜肺氧合(ECMO)58例。其中2例为同一供体同期的左、右单肺移植,1例为左侧供肺植入受者右胸腔,4例为体外循环下室间隔缺损修补后行右肺移植。受者单肺、双肺移植技术见文献[3-4]。

1.3 术后管理

患者入ICU后均连续监测有创动脉压、肺动脉压和(或)中心静脉压。通常压力控制通气限制气道峰压30 mm Hg以下($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$,下同),防止气压伤。术后早期的血气分析只要动脉血氧分压(PaO_2) $>70 \text{ mm Hg}$ 和(或)氧饱和度 $>95\%$,就逐步降低吸氧浓度。根据血气分析结果及生命体征调节通气参数。

免疫抑制采用甲泼尼龙 120 mg 2次/d,连用2 d后改泼尼松 20 mg /d;根据血药浓度调节环孢素或他克莫司剂量(他克莫司 $0.5 \sim 0.75 \text{ g}$ 2次/d)。出现急性排斥反应(AR)则给予甲泼尼龙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用3 d,3 d后改泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

预防感染方案:术后7~10 d予广谱抗生素预防细菌感染,然后根据细菌培养结果调整;更昔洛韦 5 mg/kg 2次/d预防病毒感染;常规予伊曲康唑预防肺部真菌感染。

术后入ICU分别监测6 h以内、24 h、48 h和72 h的血气分析及胸部X线摄片表现。肺移植术后当天和拔管前及移植后1周、2周、1个月常规作纤维支气管镜肺活组织检查。一旦出现氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)急剧下降(通常低于300),且胸部X线摄片示移植肺中下肺野密度增高,排除超急性排斥反应、静脉吻合口梗阻、心源性肺水肿及肺部感染后诊断为原发性移植物失功(primary graft dysfunction, PGD)。根据国际心肺移植学会(ISHLT)标准,将PGD分为

0~3级^[5]。不同级别PGD患者分别给予液体负平衡、延长呼吸机治疗时间、前列腺素 E_1 及ECMO等治疗。

2 结果

2.1 受者存活情况

105例肺移植受者围手术期存活率为81.9%(86/105)。移植后30 d内死亡原因包括肺部感染10例(52.6%),PGD 6例(31.6%),肺梗死、AR、吻合口瘘各1例(各占5.3%)。86例存活受者心肺功能和生存质量均较好。

2.2 围手术期并发症发生情况及转归

58例肺移植受者未发生PGD,术后24 h之内脱机拔管,平均呼吸机使用时间为(16.5 ± 5.4) h。PGD 1级患者19例,呼吸机使用时间为(30.5 ± 8.9) h; PGD 2级患者18例,呼吸机使用时间为(50.5 ± 12.9) h; PGD 3级患者10例,呼吸机使用时间为(285.8 ± 238.6) h,其中4例使用ECMO(2例于术后24 h内使用)治疗。最终6例死于PGD。

发生严重肺部感染12例,均为非CMV感染。其中包括严重的侵袭性曲霉菌感染6例,5例死亡;疱疹病毒感染1例,死亡;细菌感染5例,4例死亡。其余患者通过积极抗感染治疗存活。

发生AR 3例,其中1例死亡;支气管吻合口狭窄10例,通过纤维支气管镜下介入治疗多数患者恢复良好,少数患者有轻微的胸闷、气急症状;吻合口瘘4例,给予积极的开胸修补治疗仍有1例最后死于呼吸衰竭;胸腔出血3例,经积极的开胸止血后转归良好;肺动脉栓塞4例,其中1例因急性肺栓塞而死亡,其余3例通过抗凝治疗而治愈;肺动脉狭窄1例,接受再次肺动脉成型术后恢复良好;下肢深静脉血栓1例,抗凝治疗后痊愈。

3 讨论

自从多伦多肺移植组1983年首例肺移植成功后^[6],肺移植在全世界取得了快速的发展。肺移植是治疗各种终末期肺病唯一有效的方法。至2009年底全世界共完成32 652例肺移植,3456例心肺移植,且每年以2700例的速度增长。随着移植技术的成熟,患者存活率也有很大程度的提高。移植后3个月、1年、3年、5年和10年的存活率分别达88%、79%、63%、52%和29%^[7],本文资料的1年内存活率与之相似。国际肺移植受者围手术期主要死亡原

因为 PGD (28.3%)、非 CMV 感染(20.1%)、心血管并发症(10.8%)、手术技术因素(8.2%)、AR (3.8%)^[7]。本文资料肺移植术后死亡原因主要为感染(52.6%)、PGD (31.6%)、肺梗死(5.3%)、AR (5.3%)、吻合口瘘(5.3%) ,死亡原因构成与上述有所不同。为此我们就本文资料对肺移植后围手术期主要并发症的认识和防治方法进行探讨。

3.1 PGD

由于过去对 PGD 认识的不统一,对于 PGD 的定义也有不同的描述。PGD 曾称为严重的缺血再灌注损伤、早期移植肺功能丧失、再植入反应、再植入性水肿或再灌注水肿等,但它们与其他形式的急性肺损伤症状类似,有肺移植术后 72 h 内出现严重的低氧血症、肺水肿和胸部 X 线检查发现渗出性肺部浸润表现等。不同中心所报告的 PGD 发生率差异很大,在 11% ~ 25% 之间,这与缺乏统一的 PGD 诊断标准有关。目前临床考虑 PGD 主要包括发生时间、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、胸部 X 线表现等几方面,同时排除感染或排斥反应等原因。

PGD 治疗原则主要包括:在保证重要器官和支气管吻合口灌注良好的前提下,限制液体过量输入,保护性肺通气策略^[8],循环支持维护血流动力学稳定等,另外应用一氧化氮^[9]、前列腺素^[10]、肺泡表面活性物质^[11]等;对于严重的 PGD 患者还应早期采用 ECMO 辅助。针对本组患者我们根据不同分级 PGD 给予不同处理:对于 PGD 0 ~ 1 级的患者只需要注意液体的负平衡,一般在术后 24 h 内可以脱机拔管;对于 PGD 2 ~ 3 级患者除了液体负平衡外还需延长呼吸机治疗时间及应用前列腺素 E_1 ,轻者 2 ~ 3 d、重者 1 周左右可以脱机拔管。但对于 PGD 3 级患者,除以上治疗外,有 4 例患者应用 ECMO,其中 2 例在发生 PGD 后 24 h 内应用,分别应用 1 d 和 4 d 后成功度过 PGD 的急性期,并长期存活,另外 2 例患者由于应用时间较晚(术后 24 h 后)、病情较重,分别在应用 ECMO 后 8 d 和 11 d 死亡,死因分别为急性肾衰竭和多脏器衰竭。10 例 PGD 3 级患者大多为肺间质纤维化,术前均存在严重的肺动脉压升高、供肺冷缺血时间较长、术中血流动力学不稳定等因素。由于采取了以上措施,故 PGD 不是本文资料肺移植受者的主要死因。

提前预防 PGD 效果更好,我们的处理包括小潮气量、恰当的呼气末正压通气和轻微呼吸性酸中毒。患者应尽量保持移植侧朝上的侧卧位,并结合积极

的胸部理疗。也曾有两肺分别单肺通气的成功报道^[12-13]。单肺通气较复杂,要求两个呼吸机同步,而且经双腔管内吸痰较困难、导管容易移位,我们很少运用。

3.2 感染

细菌、真菌、病毒等感染是肺移植后的常见并发症。我们一般采用术后 7 ~ 10 d 广谱抗生素预防细菌感染。术后连续微生物监测,并根据供者和受者的培养结果及时调整抗生素。为防止血行感染,我们在循环稳定的情况下尽早撤除各种有创监测。肺移植受者接受抗 CMV 抗体阳性供肺后可感染 CMV,严重威胁生命^[14]。我们一般更昔洛韦静脉注射 2 周,然后改口服 3 个月预防。如要输血则应使用 CMV 阴性或去白细胞的血制品,我们采用红细胞悬液加血浆输注的方式。本文资料未见发生 CMV 感染者。真菌感染可发生在肺移植后的任何一个时间段,且发生率呈逐年增长趋势。曲霉菌和念珠菌是主要病原菌。由于肺移植后支气管吻合口缺血,此处易并发真菌感染,因此肺移植后纤维支气管镜检查要注意吻合口部位。术后纤维支气管镜检查如果发现吻合口有较广泛的假膜形成,可取活组织检查排除真菌感染。CMV 和侵袭性真菌感染与慢性排斥反应有关,减少 CMV 和侵袭性真菌感染可延长患者生存期限^[15]。

本文资料肺移植受者围手术期死因构成中感染较多,占 52.6%,远高于国际水平(20.1%),这可能与以下原因有关:(1) 国内空气洁净度较低,受者容易由呼吸道吸入病原菌;(2) 受者感染了多重耐药菌后抗生素效果不明显;(3) 人种差异,我们发现如果将受者移植后的钙调磷酸酶抑制剂浓度调节至国际通行水平,那么大多数受者会发生感染,所以我们一般将免疫抑制药物血药浓度下调 20% 左右。

3.3 其他并发症

肺移植后第 1 年大约有 36% 受者发生至少 1 次 AR^[7]。预防 AR 包括围手术期的免疫诱导治疗和合理调节免疫抑制水平。尽管采取了一系列措施,移植后 1 年内仍有患者出现 1 次或 2 次排斥反应。由于 AR 的临床症状不典型,有时易与感染等混淆,而两种诊断的治疗截然相反,因此如何诊断 AR 是关键。临床上出现呼吸困难、低热、肺门周围淋巴浸润、外周血白细胞增多、低氧血症及大剂量激素治疗有效等都无特异性。纤维支气管镜肺活组织检查是检测 AR 的金标准^[16],但这个检查有较高的

出血风险。2007 年后我们取消了纤维支气管镜肺活组织检查作为术后的常规检查,当怀疑 AR 时,再尽早施行以明确诊断。本文资料的 3 例 AR 均通过纤维支气管镜肺活组织检查病理学诊断证实。在使用大剂量激素冲击治疗后,3 例患者症状均得到缓解,胸部 X 线摄片示水肿减轻,但还是有 1 例患者术后近期死于 AR。

脑梗死是肺移植后不常见的并发症,但是本文资料中却发生 1 例脑梗死导致死亡病例,综合分析,可能与以下原因有关:(1) 手术技术因素,患者可能存在吻合口狭窄导致血小板在局部聚集;(2) 国外移植后常规肝素抗凝,而本文资料患者因胸腔粘连较多及术后容易出血等,术后未予常规抗凝治疗。随着手术技术熟练、受者术后注意早期下床活动及应用前列腺素 E_1 等,我们预期移植后并发脑梗死将会有所改善。

气道并发症是术后较严重的并发症之一,随着肺保存技术、手术技巧、围手术期处理的改善,移植后气道并发症减少,但仍应引起足够的重视。气道并发症包括支气管狭窄、支气管软化、支气管瘘等^[17]。严重的支气管并发症会危及生命,处理气管并发症需多学科合作,一旦发现应尽早处理。术前糖皮质激素应用与术后吻合口并发症发生有关,本文资料肺移植后共出现支气管吻合口狭窄 10 例,这 10 例患者术前均有长期激素应用史。对于吻合口狭窄,我们在气管镜下进行了一系列治疗,包括经纤维支气管镜球囊扩张 10 例、高频电切 5 例、氩气刀治疗 1 例、金属支架植入 4 例,吻合口狭窄均有改善。4 例患者出现吻合口瘘,均接受二次手术行气管修补,但 1 例最终死于吻合口瘘。

总之,肺移植的术后处理对于移植科医师来说是一个新的挑战,而且需要多科之间的相互合作。成功的围手术期处理可提高肺移植后受者的存活率和生活质量。熟知肺移植后的并发症并积极治疗可以有效降低受者围手术期的病死率。

参考文献

- 1 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 同一供体单肺移植治疗终末期肺病的临床应用[J]. 江苏医药,2004,30(9):650-652.
- 2 陈静瑜,胡春晓,朱乾坤,等. 改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察[J]. 中华医学杂志,2004,84(17):1416-1417.
- 3 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 单肺移植治疗终末期肺病肺气肿[J]. 中华外科杂志,2003,41(6):404-406.
- 4 陈静瑜,郑明峰,胡春晓,等. 非体外循环下序贯式双侧单肺移植治疗终末期肺气肿[J]. 中华胸心血管外科杂志,2005,21(3):145-148.
- 5 Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2005,24(10):1454-1459.
- 6 Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group[J]. N Engl J Med,1986,314(18):1140-1145.
- 7 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.
- 8 de Perrot M, Imai Y, Volgyesi GA, et al. Effect of ventilator-induced lung injury on the development of reperfusion injury in a rat lung transplant model[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2002,124(6):1137-1144.
- 9 Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,167(11):1483-1489.
- 10 de Perrot M, Fischer S, Liu M, et al. Prostaglandin E_1 protects lung transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro- to anti-inflammatory cytokines [J]. Transplantation, 2001,72(9):1505-1512.
- 11 Novick RJ, Gilpin AA, Gehman KE, et al. Mitigation of injury in canine lung grafts by exogenous surfactant therapy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,1997,113(2):342-353.
- 12 Popple C, Higgins TL, McCarthy P, et al. Unilateral auto-PEEP in the recipient of a single lung transplant[J]. Chest,1993,103(1):297-299.
- 13 Gavazzeni V, Iapichino G, Mascheroni D, et al. Prolonged independent lung respiratory treatment after single lung transplantation in pulmonary emphysema[J]. Chest,1993,103(1):96-100.
- 14 Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group[J]. Am Rev Respir Dis,1993,147(4):1017-1023.
- 15 Lease ED, Zaas DW. Update on infectious complications following lung transplantation[J]. Curr Opin Pulm Med,2011,17(3):206-209.
- 16 Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures [J]. Chest,1992,102(4):1049-1054.
- 17 Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis[J]. Proc Am Thorac Soc,2009,6(1):79-93.

(收稿日期:2011-05-09)

(本文编辑:沈敏)