

心肺联合移植 11 例单中心经验

杨超 彭桂林 刘梦杨 崔伟学 徐鑫 韦兵 何建行

【摘要】 目的 总结心肺联合移植经验。方法 回顾性分析 2015 年 9 月至 2018 年 11 月广州医科大学附属第一医院完成的 11 例心肺联合移植受者临床资料。男性 7 例,女性 4 例,平均年龄(32 ± 11) 岁。原发病为艾森曼格综合征 3 例,特发性肺动脉高压 4 例,复杂先天性心脏合并肺血管病变、肺动脉栓塞、双肺移植术后心肺功能衰竭及扩张型心肌病合并慢性阻塞性肺疾病各 1 例。供者选择参照肺移植及心脏移植标准。11 例受者均采用胸骨正中切口,经主动脉和上、下腔静脉远端插管建立体外循环,切除受者心肺后,植入供肺和供心,依次吻合气管、主动脉、上腔静脉及下腔静脉。结果 11 例受者中,4 例术后 30 d 内死亡,其中 2 例死于胸腔及纵隔出血,2 例死于脑血管并发症;术后 30 d 至 1 年死亡 3 例,死因为排斥反应引起的移植物功能障碍及感染、移植物功能障碍导致的多器官功能衰竭。术后 1 年有 4 例受者存活。结论 严格选择供、受者以及术中后纵隔彻底止血可显著降低心肺联合移植手术死亡率,提高受者术后生存率及生存时间。

【关键词】 心肺联合移植; 适应证; 外科技术

Eleven cases of heart-lung transplantation: a single centre experience Yang Chao , Peng Guilin , Liu Mengyang , Cui Weixue , Xu Xin , Wei Bing , He Jianxing. Department of Thoracic and Transplant Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University , Guangzhou 510120 , China
Corresponding author: He Jianxing , Email: drjianxing.he@gmail.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience of heart-lung transplantation.
Methods The clinical data of 11 cases of heart-lung transplantation (7 for male and 4 for female) who got transplantation in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from September 2015 to November 2018 were retrospectively analysed. The mean age of 11 recipients was (32 ± 11) . The primary diseases included 3 cases of Eisenmenger's syndrome , 4 cases of idiopathic pulmonary arterial hypertension , and one in each of complex congenital heart disease , pulmonary embolism , cardiopulmonary failure after double lung transplantation , and cardiomyopathy with chronic obstructive pulmonary disease. The selection of donor heart and lung were according to the criteria of lung and heart transplantation. Median sternotomy were used in all cases. Cardiopulmonary bypass was established by aortic , distal superior and inferior vena cava cannulation. Diseased heart and lung were excised before donor heart and lung implantation , and then with trachea , aorta , superior and inferior vena cava anastomosis in turn. **Results** Of the 11 recipients , 4 recipients died within 30 days after operation , among which 2 recipients died of pleural and mediastinal hemorrhage , and 2 recipients died of cerebral complication; 3 recipients died during 30 days to 1 year after operation , the causes of death were graft dysfunction and infection caused by rejection , and multiple organ failure caused by graft dysfunction. The remaining 4 recipients were still alive during 1 year after transplantation. **Conclusions** Strict selection of donors and recipients and complete haemostasis for postmediastinum during transplantation can reduce surgical mortality of heart-lung transplantation and improve the survival rate and time of recipients significantly.

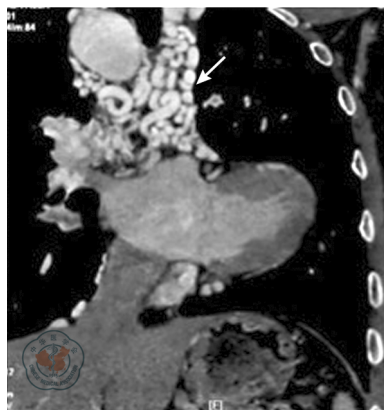
【Key words】 Heart-lung transplantation; Indication; Surgical technique

近几十年来,肺移植和心脏移植数量逐年增加,已成为终末期心肺疾病的有效治疗方式。尽管绝大多数终末期心肺疾病能通过肺移植或心脏移植治疗,但心肺联合移植仍是某些特殊原发病患者的唯一治疗方式。国际心肺移植学会数据显示,1982年至2016年心肺联合移植主要适应证占比分别为:非特发性肺动脉高压 37.7%,特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 29.5%,囊性纤维化 14.2%,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 4.5%^[1]。2015年9月至2018年11月,广州医科大学附属第一医院共完成11例心肺联合移植,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

11例心肺联合移植受者中,男性7例,女性4例,平均年龄(32 ± 11)岁;原发病分别为:艾森曼格综合征3例,IPAH 4例,复杂先天性心脏病合并肺血管病变(见图1)、肺动脉栓塞、双肺移植术后心肺功能衰竭及扩张型心肌病合并COPD各1例。9例受者术前存在充血性心力衰竭,2例术前在ICU治疗。



注:箭头示大的体肺侧支形成

图1 肺动脉闭塞患者心肺联合移植术前肺部增强CT

所有供者均为脑死亡器官捐献;供者选择分别按肺移植及心脏移植的供者选择标准,心脏功能优先考虑。所有手术均经广州医科大学附属第一医院伦理委员会审核通过。

1.2 手术方法

所有受者均全身麻醉,单腔气管内插管;常规留置经食管超声心动图及桡动脉和股动脉测压管。

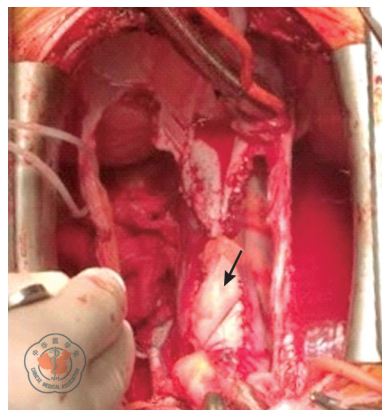
及上、下腔静脉插管,建立体外循环,上腔静脉内置入型心律转复除颤器导线或多条颈内静脉通路的受者可经无名静脉及下腔静脉插管。固定管道,当激活凝血时间 >450 s后,转流并降温至 30°C 。

(2) 受者心肺切除

常规先切除心脏,再切除双肺。右心耳至上腔静脉、右房交界处做一切口,并延伸至冠状静脉窦;在窦管交界处横断升主动脉、主肺动脉;切开左房顶,沿二尖瓣后瓣环切开,将此切口与冠状静脉窦切口连接,切除受者心脏。

显露右肺门,自心包游离肺动脉、肺静脉;在近气管分叉处钝性分离支气管;在膈神经下心包返折处做一切口,切断右支气管,切除右肺。左肺切除步骤同右肺。注意保护膈神经、喉返神经及迷走神经。

完成肺切除后,切开主动脉和上腔静脉之间的后心包,暴露气管,在气管隆突周围的软组织上做横切口,位置应尽可能低,以保证远段气管的血供。钝性分离隆突和支气管残端,注意避免损伤迷走神经。纵隔游离完成后,采用自体或异体心包缝合纵隔创面,彻底止血(见图2)。



注:箭头示自体心包缝合纵隔创面

图2 心肺联合移植术中受者心肺切除后心包缝合纵隔创面

(3) 供者心肺准备

仔细检查供者心肺,评估获取时可能造成的损伤,切除多余心包以显露肺门。在无名动脉起始部横断主动脉;完整保留肺动脉和左房,无需修整;完整保留上、下腔静脉。注意探查供心是否存在卵圆孔未闭,如有则用4-0聚丙烯缝线缝闭。在供者气管隆突上2 cm处横断气管,吸除气道内分泌物。

(4) 心肺植入

将供者心肺放入胸腔。通过双侧膈神经下方的心包切口将供肺放入胸腔,仔细检查各肺叶的方向,避免扭转。将左侧心包切口部分缝合,以防术后心脏疝。供心、肺放置就位后,以无菌冰屑覆盖,顺序完成气管、主动脉及上、下腔静脉吻合。气管和主动脉分别以 3-0 和 4-0 聚丙烯缝线连续缝合,以 4-0 或 5-0 聚丙烯缝线自受者 3 点钟位置起自后向前连续吻合下腔静脉,缝合间断锁定吻合口以防止“荷包效应”,最后吻合上腔静脉。在植入心肺后,经右颈内静脉置入 Swan-Ganz 导管。

1.3 免疫抑制方案

麻醉诱导时以及术后第 4 天分别给予巴利昔单抗 20 mg 静脉注射。移植心肺恢复灌注后给予甲泼尼龙 1 000 mg 静脉注射。受者返回 ICU 后开始术后免疫抑制治疗:术后 24 h 内口服他克莫司 ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次服用),维持血药浓度谷值 $12 \sim 15 \text{ ng/mL}$;同时口服吗替麦考酚酯 1 000 mg/次 2 次/d;静脉注射甲泼尼龙 125 mg/次,3 次/d,随后逐渐减量至口服泼尼松 2 周后逐渐减量至 20 mg/d。高敏受者术中和/或术后应用兔抗人胸腺细胞球蛋白和血浆置换。

2 结果

4 例受者术后 30 d 内死亡,其中 2 例死于胸腔及纵隔出血 2 例因脑部并发症放弃治疗(放弃治疗前移植心肺功能良好)。3 例受者于术后 30 d 至 1 年内死亡,死亡原因为排斥反应引起的移植物功能障碍和感染、移植物功能障碍导致的多器官功能衰竭,均首先出现呼吸功能障碍。糖皮质激素冲击治疗有效。术后 1 年有 4 例受者存活。11 例受者均未发生气管吻合口相关并发症。

术后 1 例受者因移植肺功能障碍行 V-V 模式体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持;3 例受者因移植心肺功能障碍经股静脉-腋动脉行 V-A ECMO 支持;最终 2 例术后 30 d 内死亡 2 例 30 d 后死亡。

3 讨论

1981 年,Reitz 等^[2]为 1 例终末期肺动脉高压患者成功实施心肺联合移植。1983 年多伦多肺移植团队单肺移植及 1985 年 Cooper 团队实施一系列

由于心脏及肺移植经验的增加以及供器官短缺的日益加剧,许多终末期心肺疾病能通过心脏或肺移植治疗,心肺联合移植主要适应证为不可逆心肌功能障碍或心脏外科手术无法矫正的心脏瓣膜或心脏腔室畸形等先天性心脏病,合并肺实质疾病或严重肺动脉高压。

目前,心肺联合移植适应证仍存在争议^[6]。本中心目前心肺联合移植受者选择标准为:(1)慢性心肌病合并肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)升高且药物不能逆转的患者, $\text{PVR} > 5 \text{ Woods}$, $\text{PVR 指数} > 6$ 或跨肺压 $> 16 \sim 20 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 首选心肺联合移植;(2) IPAH 患者合并严重右心功能不全或重度三尖瓣返流,左心功能差(左室射血分数 $< 35\%$),同时合并明显的冠状动脉疾病应选择心肺联合移植;(3)冠心病、瓣膜病以及先天性心脏病合并肺实质或肺血管疾病需要移植,除非心脏病变广泛或手术复杂,一般选择心脏外科手术同期肺移植而非心肺联合移植;若心脏手术导致的供器官缺血时间增加超过 60 min,则考虑心肺联合移植。

与心脏或肺移植相比,心肺联合移植供者体质量或供器官体积匹配的定义尚不明确。本中心选择心肺联合移植供者的策略是分别参照肺移植及心脏移植供、受者匹配标准,心脏功能优先考虑。通过标准化测量评估供、受者胸腔大小,即在近期的胸部 X 线片上测量胸腔高度和横径,根据受者胸廓特征,允许 10% ~ 20% 的差异。部分肺动脉高压患者心脏严重扩大,可选择体积较大的供肺。由于供者无慢性肺血管疾病,因此紧急情况下可适当放宽心脏移植供、受者匹配原则(标准体质量差 $< 20\%$),选用体质量略轻的供者供心,供心功能优先于供肺功能。

谨慎操作及彻底止血是心肺联合移植手术成功的关键^[7]。本研究 11 例受者中 2 例因术后胸腔严重粘连及胸腔和纵隔出血导致术后早期(30 d 内)死亡。自体或异体心包缝闭后纵隔创面彻底止血,可明显减少纵隔出血的发生,提高心肺联合移植术后早期存活率。本研究术后 30 d 至 1 年受者死亡主要考虑与早期开展心肺联合移植经验不足,且供器官质量尤其供肺质量较差以及受者病情复杂(肺动脉闭锁体肺侧支循环丰富、再次心肺联合移植、肺动脉广泛栓塞合并肺动脉高压和紧急心肺联合移植

命缺陷,发病率高(如吻合口裂开发生率高达 25%~30%),且病死率高达 25%^[8]。双侧支气管吻合方式是一种相对可靠的选择,尤其是对于有心脏手术史、心包腔粘连严重的受者。由于免疫抑制方案的改进及气管吻合技术的提高,本研究 11 例心肺联合移植受者术后早期均未发生气管并发症。

移植物功能障碍可能发生于术中或术后,影响移植心脏或移植肺功能甚至二者均受影响。一般来说,心肺联合移植中一个器官功能障碍必然会一定程度上影响另一个器官,有时很难区分是移植心脏还是移植肺最先受损。严重移植物功能障碍考虑应用 V-A ECMO 辅助,目前本中心采用外周腋动脉-股静脉插管方式。

20 世纪 90 年代末以来,随着经纤维支气管镜肺活检的应用,心肺联合移植术后监测重点转向更容易发生排斥反应的移植肺。基于该转变,20 世纪 80 年代心肺联合移植术后 45.7% 的排斥反应被诊断为心脏排斥反应,而 20 世纪 90 年代该比例仅 16.5%^[9]。美国斯坦福大学研究显示,心肺联合移植术后 5 年,仅 33.8% 的受者未发生急性肺排斥反应,而 66.7% 的受者未发生急性心脏排斥反应;提示移植心脏似乎受到移植肺的保护,移植肺浸润通常先于或阻止了移植心肌浸润^[10]。本研究 3 例术后 30 d 至 1 年内死亡的病例,均首先出现呼吸功能障碍,后因合并感染等导致多器官功能衰竭死亡。

尽管心肺联合移植早期死亡率较高,近年手术例数下降,但对于严重心力衰竭、复杂先天性心脏病合并肺血管畸形或肺动脉高压的患者,心肺联合移植仍是唯一有效的治疗方法。对于心脏功能相对较好的肺动脉高压患者,双肺移植仍是首选治疗手段;但对于同时合并严重右心衰竭、左心功能不全或冠心病的患者,仍考虑心肺联合移植。心肺联合移植术后阻塞性细支气管炎综合征相关病死率低于肺移植,且术后心功能明显改善^[11]。相对于心脏移植,心肺联合移植远期移植血管病发生率更低。心肺联合移植的手术时机仍有争议,总的原则是不

要等到病情严重恶化时再进行手术。合理选择供、受者,尽量使用移植中心所在区域的供器官以缩短缺血时间,术中彻底止血,这些措施均可显著降低心肺联合移植手术死亡率,提高受者术后生存率及生存时间。

参 考 文 献

- 1 Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1158-1169.
- 2 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease [J]. N Engl J Med, 1982, 306(10): 557-564.
- 3 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. New Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145.
- 4 Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, et al. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease [J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139(2): 303-307.
- 5 Burch M, Aurora P. Current status of pediatric heart, lung, and heart-lung transplantation [J]. Arch Dis Child, 2004, 89(4): 386-389.
- 6 Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 -an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(1): 1-15.
- 7 McCarthy PM, Starnes VA, Theodore J, et al. Improved survival after heart-lung transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 99(1): 54-60.
- 8 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.
- 9 Idrees JJ, Pettersson GB. State of the art of combined heart-lung transplantation for advanced cardiac and pulmonary dysfunction [J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18(4): 36.
- 9 Deuse T, Sista R, Weill D, et al. Review of heart-lung transplantation at Stanford [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(1): 329-337.
- 10 Valentine VG, Robbins RC, Berry GJ, et al. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis [J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(4): 371-383.

(收稿日期: 2019-07-15)

(本文编辑: 鲍夏茜)