

· 综述 ·

供肺灌洗方法的研究进展

陈其瑞 侯生才 李辉 胡滨

肺移植可以有效治疗各种终末期肺部疾病,2000 年至 2003 年 7 月肺移植的 3 年生存率已达到 63.3%^[1]。但是肺保存技术的不成熟限制了肺移植的临床发展。我国无脑死亡立法,使用的供肺均为无心跳供体(non-heart-beating donor, NHBD),由于肺保护效果不理想等原因,临床肺移植的成功率较低。通过改进供肺血管灌洗的方法,有效的保护供肺,将直接影响肺移植的成败。现就供肺灌洗目的、灌洗液、灌洗方法等方面的研究进展作一综述。

灌洗目的

1. 实现供肺的快速冷却。肺灌洗降温快速、有效,可以增加供肺对缺血的耐受性。没有良好的肺灌洗使供肺整体冷却降温,将延长热缺血时间,增加氧和营养物质的消耗,产生较多有害介质,导致细胞凋亡和坏死,加重供肺的热缺血损伤,缩短肺保存时限。
2. 清除肺循环内的血液成分,减轻缺血再灌注损伤。NHBD 肺存在明显的热缺血损伤,且供肺内形成微血栓,易导致肺内分流和缺氧,甚至发生术后移植肺功能衰竭^[2]。改进供肺灌洗方法是减少各种微血栓损伤的有效途径。
3. 提供代谢底物和保护性物质,运输有害代谢产物。

灌洗液

肺保护液可分为细胞内液型和细胞外液型两大类,前者的代表液是 Euro-Collins 液(EC 液)和 University of Wisconsin 液(UW 液),后者的代表液是 LPD 液(Low-potassium dextran solution, LPDs)和 Celsios 液。动物实验和临床研究均表明,细胞外液型保护液在改善肺功能上优于细胞内液型肺保护液。

LPD 液是一种专用于肺保护的细胞外液型肺保护液,目前已在世界范围内被广泛采用。动物实验和临床研究都表明,LPD 液对供肺的保存效果优于细胞内液型肺保护液中的 EC 液和 UW 液,可以更好的维持肺泡上皮 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性,减少脂质过氧化,减少对肺 II 型细胞的细胞毒性。Fischer 等^[3]发现,在 LPD 液中加入棉子糖(30 mmol/L)可以防止红细胞堆积,提高保存肺中微循环的流量,减轻肺组织损伤,改善供肺的氧合能力。

Celsior 液是另一种细胞外液型肺保护液,早期用于心肌保护,以乳糖酸作为渗透压成分,黏滞度较低。Wittwer 等^[4]研究表明,Celsior 液比低钾 EC 液具有更好的肺保护效果;在顺

行灌洗中 Celsior 液对供肺的保护效果优于 LPD 液,逆行灌洗中与 LPD 液肺保护效果相当,都明显好于 LPD 液顺行灌洗的效果。Sommer 等^[5]对 LPD 液和 Celsior 液的研究表明,两种保存液都可以安全的冷保存供肺 24 h,对肺表面活性物质活性的影响差异无统计学意义,在保护内皮细胞功能方面 Celsior 液稍好于 LPD 液。可见 Celsior 液可能将在供肺保护中发挥重要作用。

灌洗方法

一、基本灌洗途径

根据灌洗液的流向可分为顺行灌洗(antegrade flush, AF)和逆行灌洗(retrograde flush, RF),根据灌洗时间的不同又可以分为摘取供肺时的早期灌洗、移植再灌注之前的晚期灌洗和持续低流量灌洗。

1. AF:包括肺动脉灌洗(pulmonary artery flush, PAF)和支气管动脉灌洗(bronchial artery flush, BAF),指灌洗液从肺动脉或支气管动脉灌入,灌流方向与生理条件下相同,在肺内循环后从肺静脉流出。

(1)PAF:用冷保护液作 PAF 可以使供肺迅速降温,临床使用普遍。其优点是:操作简单,能快速有效冷却供肺,并灌洗出肺循环内的白细胞、血小板、补体、纤维素等有害成分,防止残留血液成分产生毒性物质,防止再灌注时肺组织微循环血流不能完全恢复,即无复流现象(no-reflow phenomenon)的发生,减轻缺血再灌注损伤。缺点是:易发生肺动脉收缩;灌洗液不能到达支气管循环;血凝块、脂肪栓子等可影响灌洗液的均匀分布,加重移植肺的缺血再灌注损伤,尤其是对严重创伤或多发骨折者。

(2)BAF:操作较为复杂,可以作为一种辅助灌洗方式,增加供肺灌洗的效果,特别是对大气道的保护效果较好。少数移植中心也将 BAF 作为常规用于供肺的保护^[6]。

2. RF:1993 年 Sarsam^[7]等首先引入临床的一种肺灌洗方法,指灌洗液从左心耳或者肺静脉灌入,逆生理流向进入肺循环,从肺动脉流出,使供肺快速降温。RF 具有低血管阻力和高灌注容量的特点,而且可以同时灌洗肺循环和支气管循环^[8],灌洗液分布快速、均匀,从而更好的保护气道结构。以往的研究中用 EC 液、UW 液或 LPD 液逆行灌洗供肺都取得了比顺行灌洗更好的肺保护效果。RF 与 AF 相比均可以明显减轻肺水肿,保护肺泡表面活性物质,降低肺血管阻力,提高肺的动态顺应性,减轻肺的湿干重比,改善供肺的氧合能力,减轻肺损伤^[9-12]。但亦有研究表明,RF 不能改善组织中白细胞

浸润,因此在移植术后早期(<5 h)RF 组的肺泡膜气体交换能力较 AF 组高,而术后 18 h 差异已不明显^[9]。

研究还表明,RF 可以比 AF 更有效的清除肺循环中的微血栓,比吸入一氧化氮能更好的抑制血栓形成,并且可以明显改善术后肺功能,一般认为与 RF 使灌注液在低压高容的肺静脉系统中更均匀的分布有关^[4,9,11]。RF 有效清除肺血管内的各种血栓后,可以使灌注液到达远端细血管,促进灌注液的均匀分布,使血凝块和其他栓子从肺动脉端流出,特别是 NHBD 肺移植,RF 比 AF 具有更大的优势^[11]。临床上很大比例的多器官供体,特别是有多发性损伤者,在尸检时会发现大量的由脂肪组织、脑组织或者骨组织构成的栓子,在肺移植术后缺血再灌注损伤中可能起了一定的作用,而用单纯的 PAF 很难清除这些栓子。即使无血栓形成,RF 也可以较均匀的灌注供肺,而仅采用 PAF 的供肺仍存在积血^[13]。即使 NHBD 已经肝素化,同样有微血栓形成,影响术后移植肺功能,有必要行 RF,可以明显提高供肺的保存效果^[14]。有学者指出,并非所有 NHBD 必须肝素化,而对未行肝素化者,RF 可能更好地显示其清除血栓的作用。RF 并不妨碍心脏移植,其临床应用已经显示了明显的肺保护优势。

二、灌注方案

1. 早期肺动脉灌注,是最早使用的一种灌注方法,要掌握好灌注压力、温度和速度,以减轻灌注损伤。

2. 早期逆行灌注,实验证明其对供肺的保护效果优于早期肺动脉灌注。

3. 二次肺动脉灌注,在早期肺动脉灌注之后、供肺吻合前进行第二次肺动脉灌注可以冲洗肺血管内被激活的炎性细胞、补体成分、氧自由基等细胞毒性产物,有助于减轻缺血再灌注损伤^[15]。

4. 肺动脉灌注加逆行灌注(PAF + RF),可以是早期 PAF + RF^[8],也可以早期 PAF + 晚期 RF^[16]。目前前者在国际上临床肺移植中应用较普遍,关于以上两种灌注方案的肺保护效果尚未见相应的对比研究。Luh 等^[9]在热缺血 90 min 的 NHBD 实验中采用改良 EC 液早期 AF + RF,发现肺动脉压和肺血管阻力下降、肺顺应性升高、肺水肿和组织损伤减轻,特别是微血管的血栓形成减少。Hayama 等^[8]选用 LPD 液在 NHBD 犬的肺保护研究中发现,早期 AF(50 ml/kg) + RF(25 ml/kg)与早期单纯 AF(50 ml/kg)相比,可以明显提高移植肺的氧合功能,降低湿干重比,RF 可以进一步灌注出残留在肺内的微血栓。Venuta 等^[16]在临床肺移植中,采用改良的 EC 液和前列腺素 E₁ 行前瞻性研究,对比了早期 PAF 和早期 PAF + 晚期 RF 的早期肺保护效果,发现晚期 RF 时有血和血凝块,甚至脂肪栓子从肺动脉流出;早期 PAF + 晚期 RF 与早期 PAF 相比可以明显改善肺内分流,改善肺泡—动脉氧分压梯度,降低平均气道压,改善 X 线胸片表现;氧合指数、肺水肿程度、插管时间、住监护病房时间等指标也有改善,但是尚无统计学差异;血流动力学指标两组间差异无统计学意义。

5. 早期肺动脉灌注加支气管动脉灌注(PAF + BAF)。肺脏

具有肺循环和支气管循环双重血液供应,支气管循环供应动脉血到气道、胸膜、淋巴结、神经和肺血管。常规的 PAF 灌注达不到主气道,Bitu-Moreno 等^[17]证实,肺动脉和支气管动脉同时灌注效果优于两者分别灌注,并推测支气管动脉的吻合再植入可以降低气道并发症,然而再植入操作难度大,临床上极少采用。Roe 等^[18]研究不同灌注方法对支气管黏膜温度和局部淋巴结炎症细胞因子表达时发现,PAF + BAF 与传统的 PAF 或者 PAF + RF 相比可以更好地降低支气管黏膜温度,且可减少干扰素 γ 表达。但 BAF 操作较复杂,限制了其临床应用。

6. 持续低流量肺动脉灌注,可以及时冲出氧自由基、氢离子等有害产物,由于灌注液的渗透压作用,可以减轻肺水肿。但实现条件困难,临床较少应用。随着保存液的改进,这种方法可能将会在供肺的常温保存中发挥重要作用。

此外,根据临床肺移植的过程还可以行早期的 PAF 和 RF 及晚期的 RF,这种 3 次灌注方案理论上应该取得更好的肺保护效果,但尚需要进一步实验证实。

三、灌注压力和容量

目前,临床上一般采用 50 ~ 60 ml/kg 的灌注容量,灌注时维持肺动脉压 10 ~ 20 mm Hg,以不超过肺动脉平均压为原则。此外,良好的膨胀,并给予一个适当的呼气末正压是保证供肺灌注均匀的必要条件,肺膨胀不全往往导致灌注效果不理想。

一般认为,采用早期 PAF 联合晚期 RF 比较适合我国肺移植的现状,可以取得较好的肺保护效果^[19]。总之,供肺的灌注是肺保护的重要步骤,无论采用顺行灌注、逆行灌注,还是组合式灌注方法,都要根据临床肺移植中供肺的特点实施。

参考文献

- 1 Estenne M, Kotloff RM. Update in Transplantation 2005. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173:593 - 598.
- 2 Oto T, Rabinov M, Griffiths AP, et al. Unexpected donor pulmonary embolism affects early outcomes after lung transplantation: a major mechanism of primary graft failure? J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130:1446.
- 3 Fischer S, Hopkinson D, Liu M, et al. Raffinose improves 24 - hour lung preservation in low potassium dextran glucose solution: a histologic and ultrastructural analysis. Ann Thorac Surg, 2001, 71:1140 - 1145.
- 4 Wittwer T, Fehrenbach A, Meyer D, et al. Retrograde flush perfusion with low-potassium solutions for improvement of experimental pulmonary preservation. J Heart Lung Transplant, 2000, 19:976 - 983.
- 5 Sommer SP, Warnecke G, Hohlfield GM, et al. Pulmonary preservation with LPD and celsior solution in porcine lung transplantation after 24h of cold ischemia. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26:151 - 157.
- 6 Gohrbandt B, Warnecke G, Fischer S, et al. A novel technique for semiselective in situ bronchial artery perfusion in human lung retrieval. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129:456 - 457.
- 7 Sarsam MA, Yonan NA, Deiraniya AK, et al. Retrograde pulmonaryplegia for lung preservation in clinical transplantation: a new technique. J Heart Lung Transplant, 1993, 12:494 - 498.
- 8 Hayama M, Date H, Oto T, et al. Improved lung function by means of retrograde flush in canine lung transplantation with non-heart-beating donors. J

- Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125:901 - 906.
- 9 Luh SP, Tsai CC, Shau WY, et al. The effects of inhaled nitric oxide, gabexate mesilate, and retrograde flush in the lung graft from non-heart beating minipig donors. Transplantation, 2000, 69:2019 - 2027.
- 10 Struber M, Hohlfield JM, Kofidis T, et al. Surfactant function in lung transplantation after 24 hours of ischemia: Advantage of retrograde flush perfusion for preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123:98 - 103.
- 11 Wittwer T, Franke UF, Fehrenbach A, et al. Innovative pulmonary preservation of non-heart-beating donor grafts in experimental lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26:144 - 150.
- 12 Wittwer T, Franke U, Fehrenbach A, et al. Impact of retrograde graft preservation in Perfadex-based experimental lung transplantation. J Surg Res, 2004, 117:239 - 248.
- 13 Chen CZ, Gallagher RC, Ardery P, et al. Retrograde versus antegrade flush in canine left lung preservation for six hours. J Heart Lung Transplant, 1996, 15:395 - 403.
- 14 Kiser AC, Ciriaco P, Hoffmann SC, et al. Lung retrieval from non-heart beating cadavers with use of a rat lung transplant model. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 122:18 - 23.
- 15 王平善, 吴清玉, 关彬, 等. 移植前低钾右旋糖苷液二次灌注减轻供肺再灌注损伤. 中国医师杂志, 2006, 8: 27 - 29.
- 16 Vernuta F, Rendina EA, Bui M, et al. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 118:107 - 114.
- 17 Bitu-Moreno J, Francischetti I, Siemer R, et al. Influence of different routes of flush perfusion on the distribution of lung preservation solutions in parenchyma and airways. Eur J Cardiothorac Surg, 1999, 15:481 - 489.
- 18 Roe DW, Fehrenbacher JW, Niemeier MR, et al. Lung preservation: pulmonary flush route affects bronchial mucosal temperature and expression of IFN-gamma and Gro in regional lymph nodes. Am J Transplant, 2005, 5: 995 - 1001.
- 19 胡滨, 侯生才, 李辉, 等. 肺移植术中 LPD 液顺行逆行灌注的肺保护作用. 中华胸心血管外科杂志, 2006, 22:211.

(收稿日期:2006-11-17)

·病例报告·

感染性胃底支气管瘘 1 例

王安

病人 女, 40 岁。反复发热、咳嗽、咯血 4 年, 加重 2 个月。2001 年 1 月发现甲亢同时患脊椎结核($T_{12} - L_1$), 左膈膨升(局限性)。予丙基硫氧嘧啶和抗痨治疗。3 个月后发现发热、咳嗽。X 线胸片显示: 左下肺炎症阴影, 按肺炎治疗后痊愈。此后症状反复、间断发作, 均按肺炎给予抗生素治愈。2003 年 10 月, 病人症状加重, 同时伴血丝痰样, 逐渐发展为大量咯血 200 ~ 400 ml, 平卧时咳嗽、胸闷加重, 严重时咳出食物残渣。

查体: 贫血貌, 慢性病容, 消瘦, 口唇轻度发绀。心脏检查无异常发现。双肺均可闻及干湿性罗音, 左下肺呈管状呼吸音, 叩浊音。按压左下腹部咳嗽加重。实验室检查白细胞 $18.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.80, 淋巴细胞 0.20, 血红蛋白 65 g/L, 红细胞 $2.28 \times 10^{12}/L$, 红细胞压积 0.19。X 线胸片示左下肺大片密度增高阴影, 边缘不清, 左侧膈肌显示不清。胸部 CT 示左侧膈肌显示不清, 左肺下叶实变(图 1)。胃镜检查见胃底部有一 $5 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 巨大溃疡。病理检查: 慢性胃溃疡。消化道钡餐造影见钡剂通过食管顺利, 经头低体高位观察, 部分钡剂穿过胃底进入左肺, 左支气管树状显影(图 2)。诊断: (1) 感染性胃底一支气管瘘; (2) 脊椎结核; (3) 左膈膨升。

2004 年 11 月在全麻下行左侧开胸探查术。术中发现左肺下叶完全实变, 重度充血, 左肺下叶膈面与膈肌、胃底严重

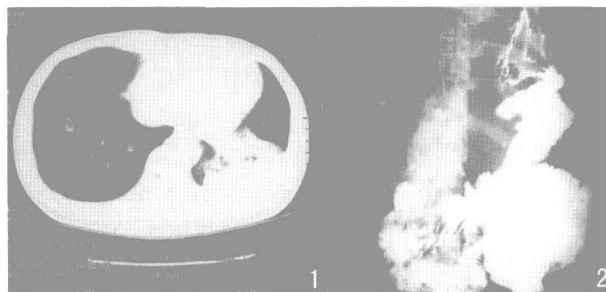


图 1 本例 CT 检查所见 图 2 术前消化道钡餐造影见钡剂通过食管顺利, 进入胃腔后经头低体高位观察, 部分钡剂通过胃底进入左肺下叶, 左肺下叶树枝状显影

粘连, 并有大量增生血管, 胸 12 、腰 1 椎体局部破坏并已钙化固定。胃底部有一 $5 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 溃疡, 其中央有一约 1 cm 穿孔与左肺下叶后基底段支气管相通。手术行左肺下叶切除, 部分膈肌和部分胃底切除。

手术顺利, 术后恢复良好。术后随访 2 年可以从事一般生产劳动。

讨论 我们认为, 本例感染性胃底支气管瘘临床较为罕见, 是由脊柱结核引起的周围炎症病变, 使胃底、膈肌、左肺下叶发生粘连, 继而发生炎症性溃疡穿孔所致。

(收稿日期:2006-12-04)