

肺移植术后患者在重症监护病房的处理

许红阳¹ 陈静瑜¹ 邱海波²

【摘要】 肺移植已经成为终末期良性疾病治疗的有效方法。随着器官获取技术的改进、器官的保存、外科技术的进步,手术成功率已经有明显提高。而肺是与外界相通的唯一实体移植器官,术后影响因素较多,有其独特的术后并发症。早期有原发性移植物失功、感染、急性排异等并发症。术后严格管理尤其是在重症监护病房(ICU)期间规范化的管理对减少这些并发症,提高治疗效果是非常重要的。随着移植需求的剧增,ICU 医师需熟悉患者移植术后在 ICU 所面临的问题。

【关键词】 肺移植; 原发性移植物失功; 感染; 排异

ICU care after lung transplantation Xu Hongyang¹, Chen Jingyu¹, Qiu Haibo². ¹Center of heart and lung, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China; ²Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 21009, China

Corresponding author: Xu Hongyang, Email: 940216583@qq.com

【Abstracts】 Lung transplantation (LTx) has become an effective therapy method for carefully selected patients with end-stage lung disease. With the improvement of organ harvesting technology, organ preservation and surgical technology, the success rate of surgery has been significantly improved. While the lung is the only entity transplanted which connects with the outside world, there are virous factors that associated with the post-operative complications. Primary graft dysfunction, infection and acute rejection are major complication in the early stage after surgery. Standardized and precise management after operation, especially in the intensive care unit (ICU) is important to prevent post-operative complications of LTx and improve the outcome. With the increasing demand for transplantation, intensivists need to be familiar with the problems after LTx.

【Key words】 Lung transplantation; Primary graft dysfunction; Infection; Rejection

肺移植是治疗良性终末期肺部疾病的安全有效的方法,适应证包括晚期慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、原发性肺动脉高压、结节病、支气管扩张、淋巴管肌瘤病、职业性肺病和肺动脉高压^[1]。国际心肺移植协会数据显示,截至 2015 年底,全球肺移植总量超过 50 000 例,每年约有 4000 例肺移植手术^[2]。国内的肺移植手术也在逐年增加,2016 年中国大陆的肺移植手术总量已超过 200 例,其中无锡人民医院肺移植中心手术总量和年手术量均占 70%。肺移植专业性强,手术复杂且肺是实体脏器移植中唯一与外界相通的器官,肺移植术

后多有其他特殊并发症^[3]。随着肺移植需求的剧增,重症监护病房(intensive care unit, ICU)医师需熟悉患者移植术后所面临的问题及其相应处理。肺移植患者的术后问题涉及呼吸和血流动力学的治疗,感染的预防和治疗,排斥反应和免疫抑制剂治疗。

一、肺保护性通气策略

呼吸功能的恢复是决定肺移植成功与否的关键。肺移植术后均存在不同程度的急性肺损伤。肺移植患者术后呼吸治疗的目标是达到足够的氧合和通气,尽量避免高浓度氧造成氧中毒和气道压高致气压伤。一项肺移植术后机械通气策略全球调查显示:大多数移植中心在肺移植患者术后机械通气时往往根据受者特点去调整呼吸机条件而很少考虑到供者的情况^[4]。目前肺移植术后推荐使用保护性通气策略:限制潮气量(6 ml/kg),控制气道峰压(不

超过 35 cmH₂O), 维持呼气末正压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 5~10 cmH₂O (不超过 12.5 cmH₂O), 尽可能降低吸氧浓度。避免高压通气能够减少气压伤和支气管吻合口的并发症。而对于行单肺移植的 COPD 或肺气肿患者, PEEP 需要更低乃至为 0 cmH₂O, 以避免自有的单肺过度膨胀引起相关的一系列并发症^[5]。

二、序贯式呼吸功能锻炼

肺移植患者病情稳定主张早期脱机拔管。最近法国学者的一项单中心研究显示: 对于没有大的手术并发症, 肺移植患者早期在手术室即予以脱机拔管更有益处^[6]。但这一结论尚需随机多中心大样本研究进一步证实。脱机拔管后, 患者常表现为对高碳酸血症的低通气反应, 原因尚不明确。应用序贯无创通气序贯脱机一方面有利于术后患者肌力恢复, 另一方面也有利于移植肺的进一步复张。目前高流量氧疗湿化系统在术后并发呼吸衰竭患者治疗中效果明确^[7], 在肺移植围手术期呼吸支持有一定的应用前景。

三、预防原发性移植失功

原发性移植失功 (primary graft dysfunction, PGD) 是影响肺移植患者不能早期脱机拔管的重要障碍。PGD 指移植在术后 72 h 内即失去功能, 临床上以非心源性肺水肿所致低氧血症为表现。原发性移植失功导致病死率增加、ICU 住院时间延长和移植功能难以恢复等。严重者病死率可达 30%~40%, 是肺移植术后早期死亡的首要原因。缺血一再灌注损伤导致的肺毛细血管通透性增加是导致原发性移植失功的主要因素。其他原因包括液体过多、肺部感染、急性排异、肺不张、肺静脉回流受阻等。肺移植患者术后都会发生短暂的、轻微的原发性移植失功, 其中 10%~20% 患者会发生严重低氧。治疗以支持为主, 包括肺保护性通气策略、限制液体输注、利尿保持液体负平衡、一氧化氮吸入、体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 支持等^[8]。再次移植则是不得已而为之的选择, 但再次移植能够显著提高其生活质量, 延长生存时间^[9]。

四、限制性液体治疗和心脏保护

肺移植患者早期需采取严格限制性液体治疗策略, 在维持容量充足以保证重要器官的灌注和防止额外的肺水肿之间达到微妙的平衡。进行肺动脉导管监测将有助于指导治疗。随着重症超声在 ICU 应用越来越广泛, 肺移植术后患者通过应用超声进

行监测治疗, 具有明显优势。由于慢性肺疾病患者通常合并肺动脉高压, 导致左心长期废用性萎缩, 左心储备差。肺移植术后肺动脉压明显降低, 跨肺血流增多, 左心回流较术前明显增多, 导致前负荷过重, 发生急性左心衰并不少见。另外, 由于肺移植本身手术特点, 移植后肺部水肿液的清除无法通过淋巴系统回流方式进行, 尽可能降低循环静水压避免左心容量过多。调整心脏舒张及收缩功能是移植术后 ICU 治疗的重点。部分患者需要使用体外膜氧合, 尤其是 VA-ECMO 的支持以减少左心负荷^[10]。

五、预防感染

由于移植肺去神经化, 肺移植患者早期不具备良好的气道自洁能力, 同时免疫抑制剂的使用增加了移植患者细菌和病毒感染的发生率。早期多为细菌感染, 以革兰阴性菌为主^[11]。巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 感染是最常见的早期病毒感染, 可见于血清抗体阳性受体的感染复燃 (继发性), 但更常见于血清阳性供体器官导致血清阴性受体的新发感染 (原发性)。巨细胞病毒感染最严重的表现是肺炎或肺炎; 治疗药物为更昔洛韦, 预防性使用可降低巨细胞病毒肺炎的发生率^[12]。烟曲霉菌感染是最常见的真菌感染, 术后 2 个月内发生率最高。临床表现包括溃疡、假膜和气管支气管炎, 大多数感染部位是吻合口, 吻合口感染易致临近肺动脉的侵蚀, 导致大出血甚至死亡。伏立康唑是曲霉菌感染首选, 棘白菌素类和两性霉素 B 脂质体则是二线选择^[13], 氟康唑通常用于念珠菌感染的治疗, 但是氟康唑的耐药率在增加。由于肺移植的特殊性, 抗真菌药物需谨慎选择: 如伏立康唑易和许多药物出现交叉反应, 特别是对于抗排异药物的浓度影响较大。

六、排斥反应

肺移植患者 ICU 期间可发生超急性、急性和慢性排斥反应^[14]。超急性排异非常少见, 发生在移植术后数分钟至数小时, 几乎都是致命性的。这是由于针对人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 和 ABO 抗原的抗体导致, 可能与缺血-再灌注损伤混淆。支气管活检能够发现外周血管和外周支气管淋巴细胞浸润可做出相应诊断。治疗上为连续 3 d 的甲强龙冲击治疗以及免疫抑制治疗等。急性抗体诱导排异的诊断主要依赖于移植特异性的抗 HLA 抗体的检测以及组织病理学检查, 可见毛细血管征^[15]。明确有效的治疗方法包括免疫球蛋白、抗-CD20 单克隆抗体和血浆置换。急性排斥

反应发生于术后 3~6 个月。急性排斥反应的症状包括发热、咳嗽、呼吸困难和厌食。肺功能或弥散量降低有助于诊断,确诊需行肺活检。急性排斥反应的治疗包括使用大剂量皮质激素,以及消除引起症状的其他原因。慢性排异一般发生于术后 6~12 个月,特点为小气道纤维增殖导致的气流受限,表现为闭塞性细支气管炎。治疗包括皮质激素和免疫抑制剂,但即使积极治疗,死亡率仍很高^[16]。

七、免疫抑制治疗

大多数移植中心在手术室即开始使用免疫抑制剂。几乎所有的治疗方案都包括具有非特异性抗炎活性的皮质激素。必须警惕皮质激素的副作用,如高血糖和肌病。钙调神经磷酸酶抑制剂如环孢素一般也会使用。副作用包括肾毒性、高血压和神经毒性。他克莫司与环孢素的作用机制相同,但预防急性排斥反应更为有效。他克莫司的肾毒性、神经毒性和新发糖尿病几率更高。硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯都能抑制淋巴细胞增殖,可以作为辅助免疫抑制剂。药物副作用包括粒细胞缺乏、肝炎和胆汁淤积。最后,抗淋巴细胞制剂如多克隆抗淋巴细胞球蛋白、ATG 和 OK_T₃ 也可以使用。

综上所述,ICU 期间规范化管理是减少肺移植患者并发症的重要保障。肺保护性通气策略和保持低血容量是肺移植术后最为重要的原则。一旦肺移植患者发生气道狭窄、赘生物生长或因其他脏器功能不全等长期并发症再次入 ICU 并需要长期机械通气等治疗时预后往往不佳,ICU 与移植中心及其他相关专科的合作是有效治疗患者的关键。

参 考 文 献

- Montefusco CM, Veith FJ. Lung transplantation [J]. Surg Clin North Am, 1986, 66(3): 503-515.
- Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: lung [J]. Am J Transplant, 2015, 15 (Suppl 2): 1-28.
- Tejwani V, Panchabhai TS, Kotloff RM, et al. Complications of Lung Transplantation: A Roentgenographic Perspective [J]. Chest, 2016, 149(6): 1535-1545.
- Beer A, Reed RM, Bölükbas S, et al. Mechanical ventilation after lung transplantation. An international survey of practices and preferences [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(4): 546-553.
- Fuehner T, Kuehn C, Welte T, et al. ICU Care Before and After Lung Transplantation [J]. Chest, 2016, 150(2): 442-450.
- Felten ML, Moyer JD, Dreyfus JF, et al. Immediate postoperative extubation in bilateral lung transplantation: predictive factors and outcomes [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(6): 847-854.
- Del Sorbo L, Ferguson ND. High-Flow Nasal Cannulae or Noninvasive Ventilation for Management of Postoperative Respiratory Failure [J]. JAMA, 2015, 313(23): 2325-2326.
- Porteous MK, Diamond JM, Christie JD. Primary graft dysfunction: lessons learned about the first 72 h after lung transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(5): 506-514.
- Warnecke G, Haverich A. Lung re-transplantation: review [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(5): 485-489.
- Tudorache I, Sommer W, Kühn C, et al. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling [J]. Transplantation, 2015, 99(2): 451-458.
- 许红阳, 王大鹏, 臧芝栋, 等. 肺移植患者痰液培养与药敏实验结果分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3495-3497.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation [J]. Transplantation, 2010, 89(7): 779-795.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): 433-442.
- Fuehner T, Greer M, Welte T, et al. The lung transplant patient in the ICU [J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18(5): 472-478.
- Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(12): 1229-1242.
- Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(6): 784-789.

(收稿日期: 2017-02-14)

(本文编辑: 安京媛)

许红阳, 陈静瑜, 邱海波. 肺移植术后患者在重症监护病房的处理 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3 (2): 91-93.