

监护室采取严格的消毒隔离措施, 所有病人入 ICU 后均连续监测有创动脉压、肺动脉压和(或)中心静脉压。术后带管机械通气, 通常用压力控制通气来限制气道峰压和预防支气管吻合口的气压伤。平台压一般限制在 35mmHg 以下。病人离开手术室时, 一般吸入较高浓度的氧, 但术后早期的血气分析只要  $\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$  和(或)  $\text{SaO}_2 > 95\%$ , 就逐步降低吸氧浓度, 对大多数没有肺再灌注损伤的病人, 在移植后的第一个 24h 内  $\text{FiO}_2$  可降低到 40% 甚至更低。根据血气及生命体征调节通气参数。免疫抑制剂的应用为: 甲基强的松龙  $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ , 连用 3 天, 3 天后改强的松  $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ , 环孢素  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ , 每天 2 次, 硫唑嘌呤

1.5~2.0mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>或骁悉1g口服,1天2次。每日监测环孢素浓度维持其谷浓度(C<sub>0</sub>)为250~300ng·ml<sup>-1</sup>、峰浓度(C<sub>2</sub>)1000~1200ng·ml<sup>-1</sup>。一旦出现急性排斥则给予甲基强的松龙10mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>,连用3天,3天后改强的松0.5mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>。预防感染:术后7~10天广谱抗生素以预防细菌感染,然后根据细菌培养来调节抗生素;更昔洛维5mg·kg<sup>-1</sup> bid 预防巨细胞病毒(CMV)等的病毒感染,制霉菌素、氟康唑、伊曲康唑来预防或治疗真菌感染。

## 结 果

平均ICU停留时间为10天,机械通气平均脱机时间为7天。1例术后第3天非移植肺发生气胸;7例出现急性排斥;5例出现缺血再灌注损伤;3例出现感染;1例左肺移植术后第7天由于对侧患肺过度膨胀而行肺减容术纠正。术后死亡3例,1例术后15天死于急性排斥,1例于术后28天死于成人呼吸窘迫综合征(ARDS),1例术后36天死于肺梗死,12例恢复良好出院,肺功能极大改善,最长生存已达30个月。

## 讨 论

自从多伦多肺移植组1983首例肺移植成功后,肺移植在全世界取得了快速的发展。目前全世界共完成单、双肺移植17,128例,由于肺移植病人术后功能的改善、生活质量的提高,近三年来肺移植每年以1500例的速度在增长,而在2000年后全世界单、双肺移植的比例已经持平。根据国际心肺移植协会统计肺移植术后3个月的存活率为84%<sup>[2]</sup>,而围术期(0~30)天围术期ICU的监测与治疗是影响患者能否长期生存的关键。现结合我院15例病例谈谈我们的体会。

1. 移植后的一般处理:通常在48h之内要尽量负平衡,限制液体以防止移植肺水肿是非常重要的。联合输血、胶体和利尿来维持适当的尿量。如果血压过低,可适当应用小剂量的多巴胺或去甲肾上腺素来提高肾的灌注压。过分积极的利尿可导致肾灌注不足,而术后高的环孢素浓度和他克莫司浓度又可以损害肾功能,所以术后就要立刻监测免疫抑制剂的浓度和肾功能。

拔管之前,一般先行纤支镜来清除呼吸道内的分泌物。拔管后,如果没有漏气就可拔除上胸管,通常是在术后48h以内。由于术后肋胸膜反复有渗出,尤其是双肺移植病人,所以下胸管要多放几天,通常7~10天拔除(引流量50~100ml/24h)。胸部的理疗、体位引流、吸入支气管扩张药和经常吸除

一般在脱机后就尽量让病人下床活动。

2. 缺血再灌注损伤:缺血再灌注损伤是早期死亡和延长ICU停留的最常见的原因。供肺保存不当、缺血时间延长、或供肺不理想(有挫伤、窒息、误吸或感染)都可引起缺血再灌注损伤,表现为满注后几小时内非心源性肺水肿和进行性肺损伤,这种过程可以发展成严重的弥漫性肺泡损伤,临床表现为进行性的低氧血症。然而肺的保存技术有了很大的进展<sup>[3]</sup>。我院采用低钾右旋糖酐液来灌注供肺<sup>[4]</sup>及手术技术的改进,所以出现再灌注损伤较轻。处理缺血再灌注损伤包括液体的负平衡、利尿和高的通气压力支持,在大多数的病例中再灌注损伤可在24~48h得到缓解,当肺气肿病人单肺移植后出现再灌注损伤处理起来就比较棘手。用机械通气和较高的PEEP来治疗缺血再灌注损伤,可导致自体肺的过度膨胀。由于过度膨胀,自体肺血管阻力增加,血流射向失功的移植肺,通气血流比例(V/Q)失调;且持续的过度通气,纵隔移位回心血流量减少可导致血流动力学的不稳定。但我们通过小潮气量、低PEEP和允许术后轻微的呼酸,病人尽量保持侧卧位使移植肺朝上,及积极的胸部理疗使病人度过缺血再灌注损伤。

3. 急性排斥的诊治:急性排斥是肺移植后最常见的并发症之一。大多数的病人在移植后的第一年至少经历一次急性排斥<sup>[5]</sup>。它的主要表现为:患者烦躁不安、呼吸困难、低热、胸片示肺门周围浸润、肺野毛玻璃样改变等。TBB被认为是诊断急性排斥的金标准<sup>[6]</sup>,处理急性排斥包括两个方面,紧急处理和减少远期并发症。我们的常规治疗是静脉推注10mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>甲基强的松龙3天。在此种治疗下血管周围的浸润常可消散,而下呼吸道的炎症较难治愈,所以通常给与强的松口服维持。当出现急性排斥或有环孢素毒性反应时,本组2例病人都将它换成FK-506治疗<sup>[7]</sup>。

4. 感染的控制:感染是肺移植术后早期死亡的主要原因。感染可导致呼吸衰竭或脓毒血症和延长ICU停留时间。它包括细菌、病毒、霉菌的感染。细菌感染是移植术后早期最常见的并发症而且是此期死亡的潜在因素。革兰阴性菌如铜绿假单胞菌、克雷伯菌、流感嗜血杆菌是术后细菌感染的主要病原菌,但革兰阳性细菌如金葡菌也较常见。我们一般采用术后7~10天的广谱抗生素预防治疗。我们在术后早期连续微生物监测,并根据供体和受体

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。

巨细胞病毒 (CMV) 是移植后最常见的感染性并发症。如果肺移植病人受体阴性、供体阳性可原发感染 CMV, 严重威胁生命。积极的预防术后 CMV 感染仍有争议, 大多数的移植中心对术后高风险的病人 (供体阳性/受体阴性) 应用更昔洛维静脉推注 12 周 ( $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ )。有些移植中心则对所有有感染风险的病人, 短期静脉推注更昔洛维 (如 4 周)。我们采用静脉推注更昔洛维 ( $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{bid}$ ) 2 周, 然后改口服。一般如要输血则应使用 CMV 阴性的或去白细胞的血制品, 我们则采用红细胞悬液加血浆的方式。

真菌感染可发生在肺移植后的任何一个时间段, 曲霉菌和念珠菌是真菌感染的主要病原菌。由于肺移植后支气管吻合口的缺血, 此处易真菌感染。因此, 在做肺移植后的纤支镜要注意吻合口。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, 可取一块做活检以排除的真菌感染。我们一般术后即刻就采用制霉菌素 100 000U, qid 口服, 一旦出现确凿的霉菌感染则使用氟康唑或伊曲康唑。所以此 15 例患者中只有 1 例出现危及生命的霉菌感染。

总之, 肺移植的术后处理对于 ICU 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 ICU 治疗可提高肺移植后病人的存活率和生活质量。我们应熟知肺移植后的并发症并积极治疗以降低围术期的病死率。

#### 参 考 文 献

- 1 陈静瑜 郑明峰 何毅军等. 单肺移植治疗终末期肺病肺气肿. 中华外科杂志, 2003, 41: 404-406.
  - 2 Trulock, et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2004. J Heart Lung Transplant, 2004, 23: 804-815.
  - 3 Matsuzaki Y, et al Amelioration of post-ischemic lung reperfusion injury by PGE1. Am Rev Respir Dis, 1993, 148: 882-889.
  - 4 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观察. 中华医学杂志, 2004, 84: 1416-1417.
  - 5 Hopkins PM, et al Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 1062-1067.
  - 6 陈静瑜 郑明峰 何毅军等. 肺移植急性排斥反应的诊治 (附 3 例报告). 中华器官移植杂志, 2004, 25 (6): 346-348.
  - 7 Vitilo P, et al Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 435-439.
- (收稿: 2005-07-18)

## 严重急性呼吸综合征动物模型中血清因子的检测

中国医学科学院/中国协和医科大学实验动物研究所 (北京 100021)

朱 华 张扬清 涂新明 高 虹 魏 强 邓 巍 鲍琳琳 秦 川\*

**摘 要** 目的 严重急性呼吸综合征是一种新近出现的严重传染性疾病, 病原体为一种新的冠状病毒。但其免疫病理的发病机制尚未阐明。方法 用 SARS 病毒感染了恒河猴, 经病毒分离、PCR 和荧光抗体检测, 证明病毒在动物体内有复制。用酶连免疫吸附试验测量动物血清中白介素 (IL)-6、白介素 (IL)-10、 $\gamma$ -干扰素 (INF), 肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  的含量。结果 血清中 IL-10 和 TNF- $\alpha$  的含量在感染前后无显著性差异。感染后动物体内 IL-6 显著升高, 其含量与肺部病变程度呈正相关。INF- $\gamma$  的含量降低。结论 动物模型中血清免疫因子的测定避免了临床病人由于使用抗病毒药物和激素造成的干扰, 对于我们了解免疫因子在 SARS 免疫病理发病机制的作用有一定帮助。

**关键词** 严重急性呼吸综合征 动物模型 白细胞介素 肿瘤坏死因子

Plasma Inflammatory Cytokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Animal Model Zhu Hua, Zhang Yangqing, Tu Xinming, et al. Institute of Laboratory animal Science, PUMC & CAMS, Beijing 100021, China

**Abstract** Objective Severe acute respiratory syndrome is recently emerged infectious disease caused by a novel coronavirus but its immunopathological mechanism has not yet been fully elucidated. Method We established the SARS animal model and investigated changes in