

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2014.06.005]

• 胸外科学: 从基础到临床 •

肺移植冷缺血时间与支气管吻合口狭窄的相关性研究

李欣 李辉* 胡滨 侯生才 苗劲柏 傅毅立

(首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科 北京 100020)

【摘要】 目的 肺移植供体冷缺血时间与术后支气管吻合口狭窄的相关性有待进一步研究,回顾总结肺移植供体冷缺血时间对术后支气管吻合口狭窄发生率的影响,改善手术效果及患者预后。方法 回顾分析 2009 年至 2012 年首都医科大学附属北京朝阳医院 22 例患者生存期 >1 年的肺移植手术供体冷缺血时间和受者术后支气管镜检查报告,根据供肺冷缺血时间所有受者分为冷缺血时间 <6 h 组和 >6 h 组。进一步分析冷缺血时间 >6 h 对术后支气管吻合口狭窄发生率的影响。结果 22 例肺移植患者中,供肺冷缺血时间 >6 h 组支气管吻合口狭窄发生率要高于 <6 h 组($P=0.003$)。2 组其他各指标比较,差异均无统计学意义。结论提示严格控制供肺冷缺血时间可以有效防止移植术后支气管吻合口狭窄的发生,从而提高肺移植成功率,改善患者生存情况。

【关键词】 肺移植; 冷缺血时间; 吻合口狭窄; 缺血再灌注损伤

【中图分类号】 R 655.3

Correlation between cold ischemia time and bronchial anastomotic stenosis

Li Xin, Li Hui*, Hu Bin, Hou Shengcai, Miao Jinbai, Fu Yili

(Department of Thoracic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective With the development of lung transplantation, the relationship between cold ischemia time and bronchial anastomotic stenosis requires further study. This study aimed to improve the prognosis of patients who received lung transplantation by studying the effect of cold ischemia time on bronchial anastomotic stenosis. **Methods** We respectively analyzed medical records of the patients, having received lung transplantation from 2009 to 2012, including the surgical records and the reports bronchoscope. **Results** The incidence of bronchial anastomotic stenosis of the group, of which cold ischemia time was less than 6 hours, was higher than the group of which cold ischemia time was longer than 6 hours. **Conclusion** The results suggest that control of lung cold ischemia time can effectively prevent the occurrence of bronchial anastomotic stenosis after lung transplantation and improve survival of patients.

【Key words】 lung transplantation; cold ischemic time; bronchial anastomotic stenosis; ischemia reperfusion injury

2013 年世界卫生组织(WHO) [1] 提供的数据显示全世界每年死于终末期肺病的患者占总数的比例超过 15%, 只有极少数患者可以通过肺移植手术获得 1~9 年不等的生存期。随着手术技术和呼吸监护水平的提高, 肺移植的成功率已经获得了显著地提高, 但由于肺部感染、原发性移植物失功、急性排斥反应、术后吻合口狭窄等各种因素的影响, 至今仍有很大比例的肺移植不能获得预期的治疗效果。目前对术后吻合口狭窄成因的研究尚缺乏, 通常认为与支气管缺血、结核感染及大剂量激素使用 [2] 有关, 另一方面手术吻合技术也是重要的影响因素。本文主要对冷缺血时间与吻合口狭窄发生率的关系和预防措施进行阐述。

1 资料与方法

1.1 基本情况

本组共 22 例肺移植供体和 22 例肺移植患者, 行单肺移植 10 例, 双肺移植 12 例。男性 20 例, 女性 2 例。男性患者年龄 23~66 岁, 平均年龄(51.18 ± 9.99) 岁; 女性患者年龄 46~48 岁, 平均年龄(47 ± 1.41) 岁。22 例肺移植术生存期 >1 年。肺移植病因: 特发性肺纤维化 11 例, 慢性阻塞性肺疾病 1 例, 支气管扩张和肺结核导致的毁损肺 3 例, 尘肺 3 例, 皮肤炎 1 例, 外因性变应性肺炎 2 例, 肺泡蛋白沉积症 1 例, 均符合肺移植指征。22 例肺移植患者于术后将双腔气管插管改换为单腔气管并用直径 5 mm 的

基金项目: 首都医学发展科研基金(2009-1042)。This study was supported by Scientific Research Foundation of Capital Medical Development(2009-1042)。

* Corresponding author, E-mail: huilee@sina.vip.com

网络出版时间: 2014-12-09 15:40 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20141209.1540.004.html>

支气管镜检查双侧支气管吻合口及肺内情况。

1.2 选择标准与受体限制条件

选择供肺标准: ① 肺供体者年龄 ≤ 45 岁; ② 无心肺疾病病史; ③ X线胸片或CT大致正常, 肺纹理清晰, 无肺部感染或全身其他部位无法治愈的肿瘤; ④ 血常规白细胞数量和中性粒细胞比例正常; ⑤ 血人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、梅毒检测阴性; ⑥ 吸烟、饮酒史未能准确统计。

受体限制条件: ① 患者肺部疾病符合肺移植指征; ② 无冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心力衰竭病史; ③ 血HIV、HBV、梅毒检测阴性; ④ 肝、肾功能良好; ⑤ 无恶性肿瘤病史; ⑥ 肺部感染已控制, 无不能治愈的肺外感染。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 13.0统计学软件处理, 本组数据计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较使用 t 检验, 计数资料用例数表示, 组间比较使用Fisher确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

22例供体肺热缺血时间7.5~15.0 min, 平均热缺血时间(11.20 ± 3.15) min。手术术式: 单肺移植术10例; 双侧序贯肺移植术12例。肺冷缺血时间: 单肺移植10例220~360 min, 平均(320.91 ± 38.26) min; 双肺移植第1侧肺冷缺血时间240~357 min, 平均(275.44 ± 40.02) min; 双肺移植第2侧肺冷缺血时间360~517 min, 平均(407.11 ± 55.92) min。手术时间: 单肺移植315~375 min, 平均(345.00 ± 42.42) min; 双肺移植315~500 min, 平均(421.67 ± 60.21) min, 详见表1。22例支气管吻合方法: 先连续将供、受体支气管旁结缔组织用4-0 PDS线连续缝合, 然后两侧悬吊支气管, 连续缝合支气管膜部, 间断“8”字缝合软骨部分, 并用周围结缔组织包埋吻合口。手术出血量: 单肺移植600~1 600 mL, 平均($1 109.1 \pm 323.89$) mL, 双肺移植600~2 200 mL, 平均($1 412.5 \pm 651.23$) mL。术后即刻支气管镜检查22例吻合口光滑, 未见明显狭窄。术后1年内每1~2个月复查支气管镜报告的吻合口狭窄情况: 单肺移植患者组10例, 其中0例发生吻合口狭窄, 双肺移植患者12例, 其中第1侧移植无肺吻合口狭窄, 第2侧 < 6 h组6例, 其中0例发生吻合口狭窄, 第2侧 > 6 h组6例,

其中3例发生吻合口狭窄, 后通过支气管镜气道球囊扩张术扩张狭窄段支气管获得满意效果。

表1 双肺第一侧与第二侧移植肺对比
Tab. 1 Comparison of clinical indicators between cold ischemia time < 6 h and cold ischemia time > 6 h groups in double-lung transplantation

Item	The 1st lung of double-lung transplantation	The 2nd lung of double-lung transplantation	P
Bronchial anastomotic stenosis	0/12	3/12	0.217
Cold ischemia time	275.44 ± 40.02	407.11 ± 55.92	< 0.05
Amount of bleeding	$1 412.5 \pm 651.23$	-	-
Surgery time	421.67 ± 60.21	-	-

22例肺移植患者中, 单肺移植组: 供肺冷缺血时间均 < 6 h组; 双肺移植组: 供肺冷缺血时间 > 6 h组, 支气管吻合口狭窄发生率要高于 < 6 h组($P = 0.003$)。 > 6 h组与 < 6 h组的其他各指标比较, 差异无统计学意义。提示严格控制供肺冷缺血时间可以有效防止移植术后支气管吻合口狭窄的发生, 从而提高肺移植成功率, 改善患者生存情况。

3 讨论

肺移植是中晚期肺病最有效的治疗手段之一, 自1963年首例肺移植成功后, 截至2012年, 全世界共完成单、双肺肺移植30 000余例^[3], 但是由于供肺获取、手术术式、各地医院呼吸监护室水平的限制, 早期肺移植患者的生存情况并未能获得理想的结果。首都医科大学附属北京朝阳医院自2005年首例肺移植成功后, 至今已完成42例非体外循环下肺移植术和3例体外循环辅助肺移植术。回顾统计首都医科大学附属北京朝阳医院肺移植患者1年生存率为83.3%、2年为75%、3年为50%, 围术期病死率为20%^[4], 此统计生存率虽与国内平均水平相比相对较高, 但还有许多亟待解决的问题。本文仅对术后支气管镜发现的吻合口狭窄情况与肺冷缺血时间进行阐述。

冷缺血是供体肺逆行灌注后, 至肺组织恢复血供于低温环境中保存的过程。冷缺血时间是决定肺缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)程度的重要影响因素之一, 同时也影响着围术期及远期合并症的发生率, 进而决定了肺移植手术的成功率。目前的研究^[5-8]认为, 肺缺血再灌注损伤可以通过自由基损伤、钙超载、炎性细胞因子异常释放的途径造成移植供体的损伤, 而目前IRI对组织瘢痕愈合的影响尚缺乏临床观察。

通常认为吻合口口径小于正常的50%为吻合口狭窄的诊断标准^[6]。患者可以在术后第9天即出现吻合口狭窄,出现喘憋、咳嗽、胸闷等症状,若气道狭窄严重可有远端狭窄的症状。支气管镜是诊断支气管吻合口狭窄直观的检查,支气管镜下可见支气管吻合口周围瘢痕形成向管腔内突起,支气管镜向远端窥视困难;若患者无法耐受支气管镜检查,可以通过CT模拟支气管镜大致了解吻合口情况。目前的研究^[2]认为吻合口狭窄与以下几方面有关:①组织缺血状态下修复、过度增生;②肺曲霉菌、肺结核感染;③围术期大剂量激素的使用。已在临床上广泛采取的方法,主要包括:①双肺序贯移植从而缩短供肺支气管长度,尽少地分离支气管周围结缔组织,吻合支气管后用带蒂软组织覆盖吻合口;②术后严格的抗感染药物治疗。而目前关于冷缺血时间与气管吻合口狭窄的研究尚无文献报道。

本组患者在接受肺移植术后均改换单腔气管插管,并用直径气管镜通过单腔气管插管观察两侧支气管吻合口及各叶、段开口情况,吸出积血、痰液帮助移植肺通气复张。22例患者术后的气管镜检查显示吻合口均吻合严密、气管镜通过顺畅,并于手术记录中备注,为术后监测及随诊留下可靠依据。本组中单肺移植术、双肺序贯移植术第1侧和第2侧<6组的支气管吻合口均未发现支气管吻合口狭窄的情况,而第2侧>6h组6名患者中的3例分别于术后第20天、第7个月、第8个月出现支气管吻合口狭窄,此观察结果在一定意义上可以说明移植肺冷缺血时间可以增加支气管吻合口的发生率。因此,为了减少术后吻合口狭窄所带来的痰堵、感染和肺不张,在控制感染、合理应用激素和免疫抑制剂的同时,应尽量缩短移植肺冷缺血时间,并在术后的1年内每1~2个月定期由术者为肺移植患者行支气管镜检查以了解吻合口情况以及肺内的情况,为之后的免疫抑制剂、抗生素药物调整作参考。以上3名支气管吻合口狭窄的患者,考虑其预计生存期较长,多数可以获得大于2年的生存期,故不宜选用金属支气管支架,而选择支气管镜气道球囊扩张术的

方法并全部获得理想效果。扩张吻合口^[7]时,将扩张球囊以2~8 atm逐级增加的压力、持续2~3 min间断扩张狭窄段支气管吻合口至获得良好效果。

总之,首都医科大学附属北京朝阳医院双肺移植术中第2侧移植肺>6 h组半数患者出现吻合口狭窄的情况应引起临床医生的重视。一方面需要外科医生尽可能缩短移植肺冷缺血时间、提高支气管吻合技术,还需要在围手术期严格控制感染和糖皮质激素的应用,在术后1年内每1~2个月复查支气管镜,以便早期发现吻合口狭窄的发生。

4 参考文献

- [1] 何权瀛. 从WHO发布的全世界人口全因死亡率排序来看呼吸科医生的使命、责任和担当[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(2): 109-111.
- [2] Jia X B. Progress in studies of airway anastomosis stenosis after lung transplantation[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 13(4): 260-263.
- [3] Stehlik J, Edwards L B, Kucheryavaya A Y. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(10): 1052-1064.
- [4] 陆明华, 陈静宇, 郑明峰. 32例肺移植受者选择和死亡原因分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(3): 211-212.
- [5] 宫素岗, 刘锦铭. 肺移植缺血再灌注损伤肺保护的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(10): 776-780.
- [6] Herrera J M, McNeil K D, Higgins R S, et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(3): 989-994.
- [7] 李强, 姚小鹏, 白冲. 高压球囊扩张气道成形术在良性气道狭窄治疗中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(7): 701-704.
- [8] 周广华, 李蕾, 彭双运, 等. 右美托咪定用于纤维支气管镜球囊扩张术效果观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 42(3): 373-375.

(收稿日期: 2014-10-16)

编辑 慕萌