

· 论著 ·

肺移植术后胃食管反流病预防和治疗的初步经验

陈军 方泽民 魏翔 郑萍

〔摘要〕 目的 探讨肺移植术后胃食管反流病预防和治疗的经验。方法 终末期肺病患者 8 例,1 例行单肺移植,7 例行双肺移植。所有患者术后给予机械通气、液体负平衡、抗感染和抗排斥等治疗。部分患者给予抗胃食管反流病治疗。结果 受者早期存活 5 例,死亡 3 例。8 例患者中 5 例未行胃食管反流病预防性治疗,其中 2 例诊断误吸,经抗反流治疗后明显好转;3 例常规行胃食管反流病的预防治疗,未见明显误吸,且恢复良好。结论 肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。胃食管反流病在肺移植术后常见,防治胃食管反流病对于预防术后肺部并发症有重要作用。

〔关键词〕 肺移植; 胃食管反流病; 误吸

Primary experience on prevention and treatment of gastroesophageal reflux after lung transplantation CHEN Jun, FANG Zemin, WEI Xiang, et al. (Department of Cardiothoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the experience on prevention and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) after lung transplantation. **Methods** Eight patients with end-stage lung disease received lung transplantation. Among them, one received single-lung transplantation and the others received double-lung transplantation. After the operation, all of the patients received mechanical ventilation, negative fluid balance, antibacterial prophylaxis and immunosuppressive agents. Part of them received anti-gastroesophageal reflux disease therapy. **Results** Five patients survived and three patients died. Five patients didn't receive prophylactic therapy for gastroesophageal reflux disease. Two of them were found to suffer from aspiration and recovered after anti-reflux treatment. Three patients received prophylactic therapy for gastroesophageal reflux disease, and none of them had aspiration. **Conclusion** Lung transplantation is an accepted treatment for end-stage lung diseases. Gastroesophageal reflux disease is common after lung transplantation and prophylactic anti-reflux therapy is important to prevent postoperative pulmonary complications.

〔Key words〕 lung transplantation; gastroesophageal reflux disease; aspiration

肺移植是目前治疗各种终末期肺病唯一有效的方法。随着移植技术的成熟及对术后病理生理认识的不断提高,受者的存活率也有逐渐提高。移植后 1 年、5 年的存活率分别达 79% 和 52%。肺移植手术及术后并发症较多,管理复杂;部分并发症发生隐蔽,造成诊疗上的困难。例如胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD),国外报道其发生率可达 50% ~ 75%^[1],且与肺移植术后感染、排斥、肺功能损害等许多不良事件相关。我们于 2013 年 1 月~2015 年 6 月间行肺移植手术 8 例,早期 5 例患者手术后对 GERD 认识不足,在观察到其中 2 例患者出现胃食管反流表现后,对后 3 例患者加强了预防措施,并取得了临床结果的改善。

对象与方法

一、对象

2013 年 1 月~2015 年 6 月,行肺移植手术 8 例,其中男 6 例,女 2 例,年龄 19~66 岁。受者术前均为重症呼吸衰竭患者,其中肺气肿 5 例,肺纤维化 1 例,矽肺 1 例,原发性肺动脉高压 1 例。所有患者术前均合并高碳酸血症,PaCO₂ 为 62~95 mmHg。1 例合并低氧血症,PaO₂ 为 50~60 mmHg。

二、方法

1. 手术方法:供肺来源于脑死亡患者。正中开胸显露肺脏,经肺动脉注射前列腺素 E1,先后经肺动脉顺行和肺静脉逆行灌注冷的 LPD 液行肺保护,最后整块摘取双肺。

1 例行单肺移植,7 例双肺移植。单肺移植采用后外侧切口,先行全肺切除,距主支气管开口近端 2 个软骨环处切断主支气管。用 4-0 Prolene 线连续缝合支气

管,软骨部用可吸收线间断缝合加强。用 5-0 Prolene 线连续缝合吻合肺动脉,4-0 Prolene 线连续缝合吻合肺静脉(左心房袖-左心房袖)。双肺移植时采取双侧前外侧第 4 肋间切口并横断胸骨开胸,序贯式依次完成左、右 2 个单肺移植。对于胸腔小于供肺者行肺减容术。对不能耐受单肺通气状态的给予 ECMO 支持。

2. 围手术期常规治疗:术后给予呼吸机辅助通气,较低分钟通气量,PaCO₂ 维持在 50 ~ 60 mmHg,避免早期二氧化碳排出过快。定期行纤维支气管镜检查以清除气道分泌物并观察吻合口生长情况。术后 1 周内严格控制液体入量,输入白蛋白、血浆等胶体,保持晶体:胶体为 2-3:1。给予适量血管活性药维持循环稳定。

3. 抗排斥及抗感染治疗:采用甲泼尼龙 10 mg/kg 联合环磷酰胺 200 mg,每天 1 次静脉滴注,术中及术后第 1、2 天连用 3 天。其后他克莫司 + 霉酚酸酯 + 强的松三联维持抗排斥治疗。头孢类广谱抗生素加用稳可信或替考拉宁等预防细菌感染,更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,伏立康唑预防真菌感染,并根据细菌培养及药敏结果及时调整抗生素。

4. 胃食管反流病的预防方法:术中行受体全肺切除术时,仔细游离肺门结构,精细解剖,避免使用大功率电刀广泛烧灼,尽可能保护迷走神经结构,减少食管壁的损伤。术后早期禁食 2 ~ 3 天,置入胃管行胃肠减压;延迟经口进食时间,给予十二指肠营养管鼻饲 1 周,鼻饲时采用持续滴注方法,避免一次大量注入。镇静或睡眠状态下采用半卧位,清醒状态下尽量取坐位,鼓励早期下床活动。及时给予灌肠,便秘时口服便乃

通等通便药物,对于腹胀严重者口服西甲硅油减少肠气,莫沙必利促进胃肠蠕动。常规给予质子泵抑制剂如泮托拉唑等,同时口服促胃肠动力药吗丁啉及胃肠康。定期行纤维支气管镜检查,及时发现并清理误吸物。

结 果

8 例患者均手术成功。3 例行术中 ECMO 支持,2 例因移植物失功术后继续行 ECMO 支持各 3 天、5 天。同期行肺减容术 2 例。1 例矽肺患者术后胸腔出血,行二次开胸止血,后顺利出院;1 例阻塞性肺气肿患者术后 1 周左肺大出血,被迫行移植肺左肺切除术,最终因多器官功能衰竭死亡;因重症肺部感染死亡 2 例,术后早期存活 5 例。

所有患者术后均有不同程度消化系统症状。X 线片及 CT 发现所有患者均有明显胃肠胀气表现。2 例患者进食 2 ~ 3 天后听诊双肺呼吸音明显变粗,闻及罗音,胸片可见较多浸润影,经纤维支气管镜检查可见支气管内存在少量食物残渣及灰黄色气道分泌物,诊断为 GERD。经抗感染及加强 GERD 防治措施后明显好转,其后多次复查气道干净,无院内严重肺部感染。其中 1 例为单肺移植,术后 3 个月死于肺部感染;1 例失联。改进 GERD 预防方法后的 3 例患者呕吐、腹胀、腹泻等症状明显较少;纤维支气管镜检查气道较干净,分泌物为半透明白色,未见食物残渣;胸片示少量肺部感染,无住院期间严重肺部感染,且均顺利康复出院并存活至今。8 例患者临床情况,见表 1。

表 1 8 例肺移植患者临床情况

病因	手术方式	GERD 的处理	院内严重肺部感染	严重并发症	预后
1 阻塞性肺气肿	双肺移植	无	有	-	院内死亡
2 阻塞性肺气肿	双肺移植	无	有	-	院内死亡
3 阻塞性肺气肿	双肺移植	无	有	移植物失功,ECMO 辅助;左肺大出血,行左肺切除	自动出院
4 阻塞性肺气肿	单肺移植	治疗	无	-	出院,术后 3 个月死于肺部感染
5 矽肺	双肺移植	治疗	无	术后出血,二次开胸	出院,现失联
6 阻塞性肺气肿	双肺移植	预防	无	-	存活至今
7 特发性肺动脉高压	双肺移植 + 肺减容	预防	无	移植物失功,ECMO 辅助	存活至今
8 特发性肺纤维化	双肺移植 + 肺减容	预防	无	-	存活至今

讨 论

肺移植术后易出现消化系统并发症,胃食管反流常见且可造成严重危害。本组 8 例患者术后均出现恶心、呕吐、烧心感,腹胀等消化系统症状,X 线片及 CT 发现所有患者均有明显胃及肠道胀气表现。本组资料

中早期的 5 例患者由于经验不足,未能充分重视消化系统表现及对 GERD 的预防,术后严重肺部感染发生率高,患者常出现不明原因的呼吸困难,其中 2 例患者经纤支镜证实存在 GERD 导致的误吸。

肺移植术后消化系统功能紊乱及 GERD 高发的原因是多方面的。首先是手术的影响^[2],手术过程常

需对受体肺门进行广泛的游离,从而获得足够长的支气管及肺动、静脉以便与供体支气管及肺动静脉吻合。而迷走神经丛恰好从肺门后方经过,极易在游离及止血过程中受到损伤,进而影响到胃肠道的运动及消化功能,造成术后胃瘫及腹胀等。同样,食管壁也可在手术操作中受损而出现食管运动功能障碍。双肺移植中,由于要游离双侧肺门,对迷走神经的损伤更为严重,因此,GERD 发生率高于单肺移植。再次肺移植由于组织黏连、分离困难,迷走神经及食管损伤几率增高,GERD 发生率也明显增高。患者术后需长期服用抗排斥药物,这些药物可明显影响胃肠道功能。患者术后还需接受高强度的抗生素预防感染,极易引起肠道细菌失调,加重腹胀的发生。另外,部分患者术前即存在 GERD,GERD 在终末期肺病患者中常见^[3],造成术后 GERD 症状出现早且严重。

肺移植术后容易出现食管运动功能障碍及轻度胃瘫。下食管括约肌功能失调可导致其压力低下及一过性松弛,而轻度胃瘫所致的胃排空延缓以及术后普遍存在的腹胀等因素使腹内压升高,胃食管跨膈压差增加。更具危害性的是,反流物还可进入气道,进而引起吸入性肺损伤^[4]。移植肺由于去神经化的影响使咳嗽反射明显减弱,移植肺缺血再灌注损伤导致的黏液-纤毛清除机制的受损则进一步使气道异物清除机制受损,加剧了 GERD 导致的损害。

GERD 相关的吸入性肺炎在肺移植受者中有较高的发生率。本组资料中早期的 5 例患者经纤维支气管镜检查证实误吸者 2 例。吸入性肺炎的一般易感因素也常常存在于肺移植受者中。此外,肺移植受者许多病情危重并需要较长时间的机械通气治疗。有研究表明,内源性感染机制即胃—肺感染途径在呼吸机相关性肺炎发病机制中十分重要^[5]。误吸引起的感染不仅出现在术后早期,在移植术后数月都可出现,Tao 等^[6]2010 年报道 1 例心肺移植受者在术后 11 个月死于严重胃瘫所致的吸入性肺部感染。我们在近期的移植患者中加强了 GERD 的预防工作,患者未出现严重的危及生命的感染,顺利痊愈出院。

GERD 在移植术后即可发生,也可以是慢性持续性的。GERD 导致的慢性的微小的隐性误吸与肺移植术后肺功能的慢性持续性丧失相关。肺移植的远期生存率明显低于其他器官移植,其中一重要原因就是闭塞性细支气管炎(obliterative bronchiolitis,OB)的发生。OB 被认为主要由免疫损伤导致,GERD 也是闭塞性细支气管炎的危险因素,吸入性肺炎则充当 GERD 与 OB

之间的中间环节。进入肺的反流物包括食物颗粒、细菌及其产物内毒素等、胃酸、胃蛋白酶,甚至胆盐和胰酶。胃酸和胃蛋白酶是主要的攻击因子,但在碱性环境下,胆盐和胰酶则成为主要的攻击因子。消化液与支气管上皮接触可损害黏膜上皮并引起炎症反应,局部中性粒细胞趋化因子增加,诱导慢性炎症和细菌感染。同时也有血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶等表达增加,平滑肌细胞迁移能力增强,最终气道重塑并引起 OB^[7]。如纤支镜检查看到食物颗粒可提示 GERD 导致的肺误吸^[8],然而隐性的消化液误吸则需要通过监测肺泡灌洗液中的胆盐、蛋白酶等予以证实。

禁食及给予十二指肠营养管鼻饲可减少术后早期 GERD 所致的误吸。肺移植术后广泛使用质子泵抑制剂(PPI),对 GERD 有一定预防效果。但单纯使用 PPI 等抑酸剂预防 GERD 是不足的,甚至还可能使胃内细菌过度生长而增加吸入物的危害。对于药物治疗效果不佳的 GERD 患者应考虑接受抗反流手术。Cantu 等^[9]研究表明,胃食管反流的肺移植受者早期行胃底折叠术有利于提高生存率,并且认为早期胃底折叠术可能延迟闭塞性细支气管炎 BOS 综合征。

参考文献

- [1] Hadjiliadis D, Davis RD, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2003, 17(4): 363-368.
- [2] Suen HC, Hendrix H, Patterson GA. Physiologic consequences of pneumonectomy. Consequences on the esophageal function[J]. Chest Surg Clin North Am, 1999, 9(2): 475-483.
- [3] Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2003, 17(4): 363-368.
- [4] Hayashida K, Fujishima S, Sasao K, et al. Early administration of sivelestat, the neutrophil elastase inhibitor, in adults for acute lung injury following gastric aspiration[J]. Shock, 2011, 36(3): 223-227.
- [5] Pinciroli R, Mietto C, Berra L. Respiratory therapy device modifications to prevent ventilator-associated pneumonia[J]. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26(2): 175-183.
- [6] Tao Y, Yan Z, Sha J, et al. Severe gastroparesis causing postoperative respiratory complications in a heart-lung recipient[J]. Thorac Dis, 2010, 2(2): 121-123.
- [7] Hartwig MG, Appel JZ, Li B, et al. Chronic aspiration of gastric fluid accelerates pulmonary allograft dysfunction in a rat model of lung transplantation[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(1): 209-217.
- [8] Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, et al. Gastroparesis after lung transplantation. Potential role in postoperative respiratory complications[J]. Chest, 1995, 108(6): 1602-1607.
- [9] Cantu III E, Appel III JZ, Hartwig MG, et al. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(4): 1142-1151.

(收稿日期:2015-07-07)

(本文编辑:杨泽平)