

2 例肺移植病人长期生存分析

区颂雷 张志泰 陈玉平 胡燕生 宋飞强 李昕 马旭晨 马欣欣

肺移植目前是治疗终末期肺疾病的有效方法, 1995 年和 1998 年我们完成单肺和双肺移植各 1 例, 病人分别生存 5 年 11 个月和 4 年 7 个月, 后期均出现明显的肺功能下降, 临床诊断为慢性排斥。

临床资料 例 1 单肺移植男病人, 48 岁。因肺纤维化行左单肺移植, 病理诊断结节病及弥漫性肺间质纤维化。术前巨细胞病毒(CMV)血清学检查阳性, 乙肝 HBsAg 阳性, 肝功能正常。供体 CMV 阳性。供受体 HLA 配型 A、B 各有 2 个位点相配, DR 没有。病人术后 11 个月时纤维支气管镜(纤支镜)肺活检(TBB)示左移植肺有结节病复发, 13 个月时左胸壁结核脓肿行切开引流及抗结核治疗, 痊愈。术后应用环孢素 A、硫唑嘌呤和强的松, 分别在第 1、2、4 周、3 个月和 17 个月时怀疑有急性排斥而给予甲基强的松龙冲击治疗 3 d, 后两次 TBB 证实分别有 IV 级和 III 级急性排斥, 因症状迁延反复加用 ATG 400mg iv qd× 5 d。手术 2 年后肺功能检查 FEV₁ 逐年降低, 残气量增加, 血气分析示 PaO₂ 下降, X 线胸片表现为膈肌逐渐低平, CT 示移植肺呈轻微气肿样改变, 但同期 TBB 仅提示有小血管壁增厚和狭窄, CMV 检查阴性。术后第 4 年病人 FEV₁ 降至 0.69L, 病人诉呼吸困难, 临床诊断重度慢性排斥, 改环孢素 A 为 FK506(Tacrolimus), 病人自觉呼吸困难症状改善, FEV₁ 保持稳定。临终前出现黄疸、肝硬化、脾大和腹水, 乙肝 5 项 HBsAg、HBcAb 和 HBeAb 均呈阳性, 肝功能升高, 血小板减少, 随后肾功能衰竭, 透析治疗间期死亡。

例 2 双肺移植男病人, 28 岁。因原发性肺动脉高压行双肺移植。术前检查 CMV 阴性, 供体 CMV 情况不详。供受体 HLA 配型仅 A 有 1 个位点相配, B、DR 和 DQ 均没有。病人术后发生支气管吻合口狭窄, 经过长期反复扩张治疗, 左侧通畅, 右侧失败。因右肺严重感染于移植术后 1 年 4 个月时切除右移植肺, 病理检查右支气管壁和肺均有结核感染。随后病人发生左肺严重感染、右支气管残端瘘、脓胸、呼吸衰竭, 再次插管和气管切开, 在纤支镜下两次用生物蛋白胶堵塞失败, 后经反复右侧胸腔冲洗瘘口, 愈合。术后免疫抑制剂同例 1, 病人分别在术后第 1、3 和 20 周出现临床难以解释的呼吸困难, 分别给予甲基强的松龙冲击症状无缓解, 多次行 TBB 也未见急性排斥, 而 CMV 检查转为阳性, 遂应用赛美维(Ganciclovir, Gcv)治疗 8 周。术后 X 线胸片示左膈肌逐渐低平, PaO₂ 逐渐下降, 术后第 4 年仅 42 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), PaCO₂ 则逐年上升最高达 135 mm Hg; 同期两次

TBB 报告为肺间质增生, 小血管壁增厚、管腔狭窄。依据临床表现诊断慢性排斥, 换用 FK506, 无效。晚期病人出现精神障碍、幻想及谵妄, 拒绝治疗。多次因 CO₂ 潴留昏迷, 插管呼吸机辅助呼吸抢救, 最终因呼吸功能衰竭死亡。

讨论 肺移植围手术期后至 1 年之内是急性排斥的多发期, 死亡最主要的原因是非 CMV 感染(38.7%)以及移植肺失功(17.5%)^[1]。对这一时期发热及呼吸困难的病人, 我们的经验是要及时明确病因, X 线胸片及 CT 检查对鉴别诊断帮助不大, 纤支镜检查、保护毛刷取样培养和 TBB 是重要的鉴别诊断手段。早期因缺乏经验, 担心病人术后短期内不能承受 TBB, 在怀疑急性排斥时往往直接采用激素冲击治疗, 目前看来不宜提倡, 如果误诊可能导致严重后果, 而实际上这个阶段急性排斥的致死率(2%)非常低。CMV 感染是肺移植术后第二常见感染, 以 CMV 肺炎最突出, 可以和急性排斥同时存在, 难以区分, 诊断主要依据血清学检查和 TBB, 治疗依靠 Gcv。

慢性排斥主要的组织学病理改变是闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO), 表现为成熟胶原纤维堵塞细支气管管腔, 伴或不伴慢性炎性浸润。BO 在肺移植 1 年以后上升为主要致死原因, 约 30%左右, 同时 BO 可导致移植肺感染增加, 所以慢性排斥是目前影响肺移植病人长期生存的主要原因。BO 最早在术后 3 个月就可出现, 平均诊断时间是 16~20 个月, 早期 X 线胸片和 CT 无特殊改变, 而 TBB 在诊断 BO 方面有很大的局限性, 阳性检出率文献报告最低的只有 15%。因此, 对 BO 病理证据不足而临床上出现不能用急性排斥或感染等其他原因解释的呼吸功能下降者, 国际上用闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)来判断临床慢性排斥的发生, 以 FEV₁ 下降小于术后最好水平(相隔 3~6 周两次测量最佳值的均值)的 80%作为诊断标准, 并依据 FEV₁ 下降程度决定慢性排斥的严重程度^[2]。

发生慢性排斥的高危因素除严重及反复的急性排斥、巨细胞病毒感染外, 还有气道缺血和 HLA 错配的数目^[3,4]。

本组 2 例病人后期都出现肺功能明显下降。单肺移植者术后最好两次 FEV₁ 平均 1.56L, 第 4 年降为 0.69L, 为 3 级重度 OBS, 经过 FK506 的治疗好转, 但死于肝、肾功能问题。双肺移植者在右全肺切除 1 年时 FEV₁ 0.92L, 残气量 1.01L, 1.5 年时 FEV₁ 0.95L, 但残气量明显升高至 1.84L, 此后病人肺功能差, 不能配合, 未再行肺功能检查。后期病人严重呼吸困难, 血气分析指标逐渐发展成为 II 型呼吸功能衰竭, 并

参考文献

- 1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. 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
- 2 Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation

tion. J Heart Lung Transplant, 1993, 12: 713—716.

- 3 Bando K, Paradis IL, Similo S, et al. Obliterative bronchiolitis after lung-heart transplantation. An analysis of risk factors and management. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 110: 4—13
- 4 Chalemskulat W, Neuringer IP, Schmitz JL, et al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Chest, 2003, 123: 1825—1831.

(收稿日期: 2005-08-09)

1 例单肺移植围术期的监护与处理

张昌明 张铸 伊力亚尔·夏合 丁王再义 徐思成 陈静瑜
朱艳红 吴明拜 张力为 朱辉 李德生 邓彦超

我们对 1 例双侧特发性肺纤维化伴肺大疱病人施行了同种异体左肺移植手术, 术后肺功能明显改善, 病人治愈出院。现将围手术期的监护与处理总结报道如下。

病人 男, 53 岁。体重 78 kg, 身高 170 cm。反复咳嗽、气促、进行性呼吸困难 3 年余, 加重 2 个月。持续吸氧, 短时间脱氧后即出现咳嗽、气促、呼吸困难、口唇发绀, 不能平卧入睡。临床诊断: 双侧特发性肺纤维化伴肺大疱。术前检查心、肝、肾脏功能均正常, 肺功能重度减损, 肺活量(VC) 1.76 L, 占预计值的 53%; 第 1 秒肺活量(FEV₁) 1.55 L, 占预计值的 59%; 最大通气量(MVV) 77 L/min, 占预计值的 57%。入院时和术前血气分析示 pH 7.427 和 7.445, 重度和中度低氧血症, 动脉血氧分压(PaO₂) 31.7 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和 43.5 mm Hg, 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) 28.4 mm Hg 和 31.8 mm Hg, 血氧饱和度(SaO₂) 0.59 和 0.78; FiO₂ 2 L/min。CT 检查显示两肺广泛纤维索条网格阴影, 多发肺大疱。右心导管检查: 肺动脉压 63/18(平均 41) mm Hg, 右心室压力 67/6(平均 32) mm Hg, 右心房压力 19/7(平均 13) mm Hg。痰培养为正常菌群, 无霉菌生长。

供者为 38 岁男性, 体重 60 kg, 身高 160 cm。供肺较大。供、受者血型均为 A 型, EB、HIV、CMV 病毒及乙型肝炎病毒均为阴性, 淋巴细胞毒试验阴性, HLV 仅有 1 个位点相容, 相容性较差。

经常规准备, 2005 年 4 月 11 日进行同种异体左肺移植手术。麻醉采用双腔支气管插管, 右颈内静脉及右桡动脉置管测压。

供者术前半小时肌肉注射肝素 3 mg/kg, 仰卧位, 正中劈

开胸骨进胸。游离上、下腔静脉并上阻断带。经肺动脉圆锥根部插入肺灌注管, 注入 1 000 μg 前列腺素 E₁, 剪下下腔静脉、左心耳, 行双侧肺灌注。用冰屑覆盖肺表面降温, 用 4℃ LPD 液 3 000 ml 灌至双肺完全发白, 同时关闭升主动脉。50% 氧通气使双肺中等膨胀后直线切割缝合器夹闭气管, 整体取下心、肺标本。体外分离心脏, 距上、下肺静脉开口近侧 0.5 cm 的心房壁上切断左心房, 使供肺静脉开口呈喇叭形。将双肺在 4℃ LPD 液 3 L 中浸放保存, 放至冰柜用飞机运送至医院。

受者右侧卧位, 左胸前外侧第 4 肋间进胸, 术中阻断肺动脉, 单肺通气 30 min 后未见氧饱和度及氧分压下降, 移去肺病。支气管吻合后, 突然气道阻力增加, 血氧饱和度下降到 0.54, 心脏停跳。予切开心包, 心脏按压及电除颤, 心跳恢复。调整气管插管, 待病情平稳后(延误手术 2 h 余), 继续吻合肺动脉、肺静脉。吻合完毕, 开放肺动脉前静注前列腺素 E₁ 1 000 μg, 噻呢哌 50 mg, 甲基强的松龙 1 000 mg。开放肺动脉后见供肺灌注良好, 但供肺通气后体积较大, 影响供肺在胸腔的扩张, 以直线切割缝合器楔形切除上叶舌段及下叶背段部分肺组织, 肺减容术毕病人心律正常, 血氧饱和度升至 0.97。供肺冷缺血时间共为 7 h 2 min。

术毕换单腔气管插管, 送 ICU 监护。予呼吸机辅助呼吸, 采用双水平呼吸模式(Bilevel), 给予呼吸末正压(PEEP) 4~6 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)。监测肺动脉压, 严格控制输血量, 尤其是晶体液量。术后免疫抑制方案: 早期用甲泼尼龙 60 mg×3 d, 霉酚酸酯 1.0 g 2 次/d。因病人肾脏功能欠佳, 术后 4 d 用普乐可复(FK506) 1 mg, 每 12 h 一次, 血药浓度维持在 15~20 ng/ml, 并加用泼尼松 35 mg/d。术后 4 d 改换鼻气管插管, 术后 7 d 顺利脱机拔管。术后 15 d 胸部 CT 检查显示左肺扩张良好, 第 49 d 出院。