

· 论著 ·

双肺移植围手术期一氧化氮吸入治疗 ——附5例报告

张翔宇¹ 高成新² 施建新² 胡定中² 秦元³ 杨骏² 曹克坚² 徐美英^{2*} 曹晖³

摘要 目的:探索一氧化氮吸入疗法在双肺移植围手术期的临床应用。方法:5例序贯式双肺移植病例围手术期予一氧化氮吸入治疗(iNO),其中男性4例,女性1例,年龄37~56岁;一氧化氮(NO)吸入与监测装置采用 Siemens Servo 300A (Siemens-Elma AB, Sweden)呼吸机,或 Aeronox (Pulmonox, Canada) NO吸入与监测仪。在麻醉开始后开始iNO,开始剂量20 ppm,待供体肺吻合完成并开始开放血液循环时将剂量增至40~60 ppm。结果:5例均顺利渡过围手术期。术后机械通气时间为36~79 h,平均48.8±6.3 h。iNO治疗时间为86~160 h,平均102.6±12.2 h。术后48 h病人肺动脉压达到高峰,氧合(PaO₂/FiO₂)降低,并随着综合治疗逐步好转。iNO治疗过程中与治疗结束后病人与工作人员未发现可疑的不良反应。结论:本组病人在iNO中未发生意外事件,iNO治疗有效,在术后早期未发生明显低氧血症或肺动脉高压。

关键词 一氧化氮吸入治疗; 序贯式双肺移植

中图分类号 R655.3 **文献标识码** A

Perioperative Inhaled Nitric Oxide Therapy for Bilateral Lung Transplantation, with Five Cases Report

ZHANG Xiangyu¹ GAO Chengxin² SHI Jianxin², et al. 1. SICU, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072; 2. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030

Abstract **Objective:** Clinical implementation of perioperative inhaled nitric oxide therapy (iNO) in bilateral lung transplantation. **Methods:** Perioperative iNO was carried out in five sequential bilateral lung transplantations patients. Four males and one females. Age ranging from 37 to 56 years. Nitric oxide delivery and monitoring were implemented with Siemens Servo 300A and Pulmonox Aeronox devices. iNO started after anesthetic tracheal intubation. Starting dose of iNO was 20 ppm, and rose to 40~60 ppm after allograft lung circulatory perfusion released. **Results:** Five patients passed through perioperative period successfully without any complication. Post operative mechanical ventilation duration ranged from 36 to 79 hrs (mean 48.8 ± 6.3 hrs). Duration of iNO was 86~160 hrs (mean 102.6 ± 12.2 hrs). Pulmonary artery pressure reached peak in 48 hrs postoperatively. PaO₂/FiO₂ reached lowest point postoperatively. Pulmonary artery pressure and PaO₂/FiO₂ improved by comprehensive management. No adverse event was found in patients and caregivers during and after iNO therapy. **Conclusion:** iNO therapy is effective in our bilateral lung transplantation. No significant hypoxia or pulmonary hypertension noted in early postoperative period of our sequential bilateral lung transplantation.

Key Words Inhaled nitric oxide therapy; Sequential bilateral lung transplantation

肺移植术为终末期肺疾病患者提供了可能的治疗手段,供体受限和术后早期与后期并发症使其受到很大限制,术后早期移植肺功能障碍发生率达20%,并导致术后死亡率达到10%~20%,移植肺的缺血再灌注损伤是其主要原因之一^[1]。一氧化氮吸入疗法(iNO)是近年来较多用于肺移植围手术期治疗的技术环节之一,其作用被认为可以降低肺缺血再灌注损伤、改善氧合、降低肺血管阻力等。本文回顾自2004年7月~2005年月本院实施的5例序贯式双肺移植病例围手术期行一氧化氮吸入治疗的方法与结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 双肺移植受体病人共5例,其中男性4例,女1例,年龄37~56(42.3±4.6)岁。原发病与术前病人情况如表1所示。手术方式均为序贯式双肺移植,术中应用体外膜氧合器(ECMO)作循环辅助与气体

交换。

表1 肺移植受体患者术前情况

病例	年龄	性别	原发病	术前体重(kg)	PaO ₂ /FiO ₂
1	40	男	弥漫性支气管扩张	56	196
2	42	男	特发性肺纤维化(IPF)	47	180
3	45	男	弥漫性支气管扩张	58	250
4	56	男	肺气肿	48	200
5	37	女	双肺弥漫性淋巴管平滑肌瘤病(LAM)	40	190

1.2 一氧化氮(NO)吸入与监测 NO吸入与监测装置采用 Siemens Servo 300A (Siemens-Elma AB, Sweden)呼吸机,或 Aeronox (Pulmonox, Canada) NO吸入与监测仪。NO气体由复旦大学附属儿科医院小儿呼吸急救实验室提供;每个钢瓶为10大气压、8 L、1 000 ppm。使用前作仪器的气体清洗,待仪器稳定之后从小剂量逐步开始,吸入剂量缓慢升高,治疗过程中

作者单位:1.上海市第十人民医院 SICU,上海 200072;

2.上海市胸科医院胸外科,*麻醉科,上海 200030

NO 剂量缓慢增大与减小,避免骤增骤减或突然中断。在麻醉开始后开始 iNO,开始剂量 20 ppm,待供体肺吻合完成并开始开放血液循环时将 NO 吸入剂量升高至 40~60 ppm,维持 24 h,24 h 后逐步降低 NO 吸入剂量并在术后第 3 天后根据病情停止 NO 吸入治疗。病人机械通气中应用 Servo 300A 呼吸机,在病人脱呼吸机之后应用 Aeronox NO 吸入与监测仪。在 iNO 治疗过程中将手术室通风装置适当开大。在层流 ICU 中治疗浓度较高时,在呼吸机呼出气排出端附近安置一个负压吸引,以利于呼出气体排出室外。

1.3 病人监测 病人在层流 ICU 中监测 ECG、体温、动脉压(ABP)、肺动脉压(PAP)、中心静脉压(CVP)、肺动脉楔压(PAWP)、连续心排量(CCO)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、混合静脉血氧饱和度(SvO_2)、气道压、潮气量、

呼气末正压(PEEP)、呼吸机波形、液体出入量等。

2 结果

2.1 病人手术结束后转入层流 ICU,继续循环与呼吸支持等综合监护治疗。术后机械通气时间为 36~79 h,平均 48.8 ± 6.3 h。iNO 治疗时间为 86~160 h,平均 102.6 ± 12.2 h。5 例病人都顺利渡过围手术期。

2.2 病人脱呼吸机之前机械通气治疗与呼吸力学监测 手术结束时将双腔支气管插管更换为单腔气管插管,病人进入 ICU 继续应用 Servo 300A 作机械通气治疗与 iNO 治疗。通气模式由容量控制(CV)逐步改为间歇指令通气+压力支持(SIMV+PSV),PEEP 维持在 3~5 cm H_2O 。随着脱水利尿等综合治疗,气道峰值压力(PIP)逐步降低,动态顺应性(C_{dyn})逐步改善(表 2)。

2.3 血流动力学监测与支持(表 3)

表 2 肺移植术后机械通气呼吸力学与血气分析

指 标	术后当天	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 4 天
PIP(cmH ₂ O)	21 ± 2.4	24 ± 3.1	19 ± 2.1	17 ± 1.8	17
$\text{C}_{\text{dyn}}(\text{ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O})$	28.2 ± 3.2	25 ± 2.1	32.2 ± 4.2	30.1 ± 2.8	31.5
PEEP(cmH ₂ O)	5	5	3	2	2
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2(\text{mmHg})$	473 ± 44	497 ± 32	421 ± 45	486 ± 29	351
$\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$	43.5 ± 8.1	44.5 ± 7.8	53 ± 9.1	49 ± 6.5	50

·:已脱呼吸机者除外。

表 3 肺移植术后血流动力学监测(mmHg)($\bar{x} \pm s$)

指 标	术后当天	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 4 天
MPAP	18 ± 3.2	17 ± 2.5	23 ± 3.8	15 ± 2.6	15 ± 2.1
MABP	93 ± 8.3	81 ± 7.9	83 ± 7.6	83 ± 9.1	85 ± 8.9
CVP	10 ± 2.7	6 ± 1.9	10 ± 3.8	7 ± 3.1	6 ± 2.3
PAWP	7 ± 3.2	16 ± 4.8	10 ± 4.2	9 ± 3.9	8 ± 2.1

MPAP:平均肺动脉压,MABP:平均动脉压。

2.4 iNO 治疗 手术中应用 Servo 300A 作 iNO 治疗,病人转入层流 ICU 继续应用 Servo 300A 作 iNO 治疗,脱呼吸机后应用 Pulmonox Aeronox 配合面罩与供氧继续 iNO 治疗。iNO 治疗时间为 86~160 h,平均 102.6 ± 12.2 h。术后早期 NO 浓度 40~60 ppm,48 h 后逐步减低。终止治疗时缓慢降低浓度,直至停止。治疗过程中与治疗结束后病人与工作人员未发现可疑的不良反应。平均 NO 气体用量为 3.5 钢瓶。仪器应用过程中未发生意外事件。

3 讨论

围手术期应用 iNO 的意义在于降低肺血管阻力、改善右心室功能、阻止缺血再灌注损伤。其机理还包括降低血小板积聚、抑制白细胞黏附等。移植肺术后早期由于冷缺血、热缺血损伤,以及再灌注损伤,很容易发生水肿,本组病例在围手术期应用 iNO 治疗,达到了减轻缺血再灌注损伤,减轻肺水肿,防止发生低氧血症的效果。术后机械通气时间为 36~79 h,平均 48.8 ± 6.3 h。iNO 治疗时间为 86~160 h,平均 102.6 ± 12.2 h。5 例病人都顺利渡过围手术期。Yamashita 等^[2]的动物实验证明了 iNO 能够减轻缺血再灌注损伤:明显降低肺动脉压力,明显改善氧合,明显改善肺干湿比,明显减少再灌注后的细胞凋亡数量。Cardella 等^[1]

的研究发现肺移植的缺血再灌注导致肺组织 NO 合成酶的表达受到抑制,而 iNO 治疗使 NO 合成酶增加。Cornfield 等^[3]的研究在肺移植后给予病人 iNO 治疗 13~140 h,未发现 iNO 治疗的并发症,术后 4 周内的经气管活检组织学急性排异检查显示 iNO 治疗组明显低于对照组(7%比 32%),证明 iNO 治疗对减轻急性排异有意义,并认为 iNO 应用于肺移植术后病人是安全有效的。Date 等^[4]总结了华盛顿大学医学院的 243 例肺移植病例,发现 13.2%的病例在术后早期发生移植肺的功能障碍,临床表现为低氧与肺动脉高压,应用 iNO 治疗能够在 1 h 内降低肺动脉压力(平均 mPAP 由 30 mmHg 降至 26 mmHg),改善氧合(平均 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 由 88 升至 153),iNO 应用时间为 15~217 h(平均 84 h),治疗浓度为 20~60 ppm,其中有 2 例出现一过性高铁血红蛋白血症,iNO 治疗中未发生并发症,动脉压与心指数没有变化,病死率明显低于对照组(7%比 24%)。Fujino 等^[5]的动物实验研究发现在取肺时就开始给供体吸入 60 ppm 的 NO,可以降低肺动脉压,改善氧合,减轻供体肺的氧化损伤。Waldow 等^[6]的动物实验证明在原位常温条件下的缺血再灌注损伤中,iNO 可以达到保护肺的效果。iNO 器材虽尚未成为临床成熟的治疗器械,其安全性有赖于仪器的准确与可靠性,以及

操作的正确无误, Servo 300A 与 Pulmonox 已经在临床研究性应用数年, 在本组病人的应用中, 充分学习借鉴了国外的方法与操作规范, 未发生任何意外事件, 在术后早期未发生明显低氧血症或肺动脉高压, 为今后 iNO 疗法在国内应用于肺移植病人进行了探索。

参考文献

- 1 Cardella JA, Keshavjee SH, Bai XH, et al. Increased expression of nitric oxide synthase in human lung transplants after nitric oxide inhalation [J]. Transplantation. 2004 27, 77(6):886-890.
- 2 Yamashita H, Akamine S, Sumida Y, et al. Inhaled nitric oxide attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of the rabbit lung [J]. Ann Thorac Surg. 2004, 78(1):292-297.

- 3 Cornfield DN, Milla CE, Haddad IY, et al. Safety of inhaled nitric oxide after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant. 2003, 22(8):903-907.
- 4 Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, et al. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction [J]. J Thorac Cardiovascular Surg. 1996, 111(5): 913-919.
- 5 Fujino S, Nagahiro I, Triantafillou AN, et al. Inhaled nitric oxide at the time of harvest improves early lung allograft function [J]. Ann Thorac Surg. 1997, 63(5):1383-1389.
- 6 Waldow T, Alexiou K, Witt W, et al. Protection of lung tissue against ischemia/reperfusion injury by preconditioning with inhaled nitric oxide in an in situ pig model of normothermic pulmonary ischemia [J]. Nitric Oxide. 2004, 10(4):195-201.

· 经验交流 ·

微量元素与慢性肺源性心脏病的关系及其临床意义

李春明 蒋 钰

中图分类号 R645.2 文献标识码 A

The Relationship between Chronic Pulmonary Heart Disease and Trace Elements and Its Clinical Significance

LI Chunming JIANG Yu Yichu Medical College in Jiangxi Province, Yichu 336000

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组 参照我国 1977 年制定的《慢性肺源性心脏病的诊断标准》^[1]。选择慢性肺源性心脏病(CPHD)急性加重期患者 56 例, 均为男性, 年龄 58~79 岁, 平均 (67.90 ± 6.70) 岁。另选 38 例经体检和有关实验检查证实的健康人作为对照, 均为男性, 年龄 57~76 岁, 平均 (66.70 ± 5.75) 岁。两组年龄无显著差异 ($P > 0.05$), 且两组均无微量元素补充史。

1.2 方法 所有检测对象均于清晨抽取空腹静脉血 3 ml, 采用 WFX-110 型原子吸收分光光度计(北京瑞利分析仪器公司生产), 以火焰原子吸收光谱法测定 Zn、Cu、Cr、Mo 含量。

1.3 统计方法 血清 Zn、Cu、Cr、Mo 含量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。

2 结果

肺心病组血清 Cu、Cr 含量明显高于对照组 ($P < 0.01$), 而血清 Zn、Mo 与对照组比较有显著降低 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组血清 Zn、Cu、Cr、Mo 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Zn ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Cu ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Cr ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Mo ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)
对照组	38	1.24 ± 0.25	1.19 ± 0.22	16.02 ± 3.24	2.36 ± 0.34
肺心病组	56	1.02 ± 0.19	1.37 ± 0.24	18.51 ± 3.07	1.98 ± 0.42

注: 两组比较, $** P < 0.01$

3 讨论

血清 Zn、Cu 含量的改变会影响核酸、蛋白质的代谢, 并可引起机体的免疫功能异常及抗病能力下降。缺 Zn 时, 体内含锌酶活性下降, 核酸和蛋白质合成障碍; 可使巨噬细胞吞噬和杀伤病原菌的功能受损^[2]; 可使碳酸酐酶活性降低, 影响组织呼吸^[3], 严重时导致酸碱紊乱。Cu 与 Zn 竞争着相同的肠吸收部位或配体。当机体有感染存在时, 肝细胞从血流中摄取 Zn, 使

血清 Zn 含量降低; 感染及心功能不全时能使血清 Cu 升高^[4]。CPHD 急性加重期由于均有不同程度的肺部感染及心功能不全, 因此, CPHD 急性加重期患者血清 Zn 含量下降, 血清 Cu 含量升高, 与健康人相比有显著差异 ($P < 0.01$)。从而使 CPHD 急性加重期患者对感染的易感性增加, 加重肺部感染, 加重酸碱紊乱。

Mo 与体内酶的关系极为密切。如黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶等都含有 Mo 元素, Mo 不足均可造成这些酶的活性下降, 引起机体有毒醛类物质增多; 减弱对心肌的保护作用。本资料显示, CPHD 患者血清 Mo 含量低于对照组, 两组相比有显著差异 ($P < 0.01$)。CPHD 急性加重期血清 Mo 下降原因, 可能由于: ①胃肠道吸收功能下降, 引起 Mo 吸收减少; ②血 Cu 的升高从而能抑制 Mo 的吸收; ③呼吸功能的减弱, 从而引起肺直接吸收 Mo 的能力降低。而 Cr 在 CPHD 急性加重期升高的原因及病理生理意义尚不清楚。它的升高可能与血清 Mo 下降有关, 因它们在元素周期系中属同一周期, 化学性质有相似之处。血 Cr 增高, 可以干扰多种酶系统的活性, 从而给各脏器造成严重的损伤。

综合上述, CPHD 急性加重期患者血清微量元素水平发生改变可引起机体免疫功能异常及抗病能力下降, 器官受损加重。从而提示在临床工作中, 应注意机体微量元素的均衡, 可能有助于提高临床疗效及生存率。

参考文献

- 1 方圻, 主编. 现代内科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 1654.
- 2 王常玉, 漆秀梅. 锌、铜、硒与免疫功能[J]. 国外医学妇产科学分册, 1993, 20(2): 65.
- 3 王世俊, 主编. 金属中毒[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 316.
- 4 王秋月, 吴凝萃. 肺心病急性期血清和血细胞内铜与锌水平的变化[J]. 中华内科杂志, 1989, 28(6): 371.