

ABO 血型不同的同种异体肺移植患者的临床处理及救治体会

周巍,孔祥荣[△],王凯,刘蕾,柴军武,陈洪磊,薛奋龙

摘要:目的 总结 ABO 血型不同但相容的同种异体肺移植患者的临床处理经验。方法 回顾性分析 2015 年 8 月—9 月天津市第一中心医院心外科完成的 3 例 ABO 血型不同但相容肺移植手术过程。3 例供体均为脑死亡患者, ABO 血型不同但相容,群体反应性抗体(PRA)及淋巴细胞毒交叉配合试验均为阴性。手术方式为左单肺移植和序贯式双肺移植。移植术后予以常规治疗肺水肿、免疫抑制(吗替麦考酚酯+他克莫司+糖皮质激素的三联免疫抑制治疗)、抗感染(亚胺培南西司他丁钠+米卡芬净钠+更昔洛韦)等治疗。结果 3 例受者均顺利完成手术,手术时间 5~6 h,冷缺血时间均小于 4 h,术中出血量 800~1 000 mL。3 例患者术后 24 h 内拔除气管插管,胸腔闭式引流管在 72 h 内拔出,ICU 停留时间 5~8 d。术后第 5 周出院,2 例术后第 6 天出现肺部感染,升级抗生素治疗 3 周后痊愈。术后随访 21~22 个月,3 例均存活且未发生移植排斥等严重并发症。结论 全面有效的手术技术,合理的供肺选择及保护方法,积极的抗感染策略和三联免疫抑制方案可以提高移植术后早期存活率。

关键词:肺移植;手术期间;免疫抑制法;手术后并发症;ABO 血型相容;抗感染

中图分类号:R617 **文献标志码:**A **DOI:**10.11958/20171078

Clinical treatment and experience of treating allogeneic lung transplantation with different ABO blood groups

ZHOU Wei, KONG Xiang-rong[△], WANG Kai, LIU Lei, CHAI Jun-wu, CHEN Hong-lei, XUE Fen-long

Department of Cardiac Surgery, Tianjin First Center Hospital, Tianjin Clinical Research Center for Organ Transplantation, Tianjin 300192, China

[△]Corresponding Author E-mail: kongxiangrong001@sina.com

Abstract: Objective To summarize the clinical experience in the treatment of allogeneic lung transplantation with ABO-different donor. **Methods** Data of three cases of lung transplantation carried out in Tianjin First Central Hospital from August to September 2015 were retrospectively analysed. ABO blood groups were different but compatible in three donors who were with brain death, and their panel reactive antibody (PRA) and lymphocyte poison cross matching test were negative. The surgical approaches were left single-lung transplantation and sequential bilateral single-lung transplantation. After the surgery, measures for pneumonodema control, immuno suppression (mycophenolate mofetil + tacrolimus + glucocorticoids) and anti-infection (imipenem and cilastatin sodium + micafungin sodium + ganciclovir) were carried out. **Results** The operation was completed successfully in all 3 patients, and the operative time was 5–6 hours. The cold ischemia time was less than 4 hours. The blood loss during the operation was 800–1000 mL. The trachea cannula extubation was pulled out within 24 h, thoracic drainage tube was pulled out within 72 h. All the patients were moved into general ward in 5–8 days. Patients discharged from hospital in 5 weeks after operation. Pneumonia infection occurred in 2 cases on the 6th day after operation, and antibiotic treatment was upgraded and infection was cured after 3 weeks. All patients were followed up for 21–22 months, and 3 patients survived without serious complications such as graft rejection. **Conclusion** Comprehensive and effective surgical techniques, reasonable choice of donor lung and preservation method, active anti-infection strategy and triple immunosuppressive program can improve the survival rate after transplantation.

Key words: lung transplantation; intraoperative period; immunosuppression; postoperative complications; ABO compatibility; anti-infection

基金项目:国家国际科技合作专项项目(2015DFG31850);天津市科技计划项目(14RCGFSY00147)

作者单位:天津市第一中心医院心外科,天津市器官移植临床研究中心(邮编 300192)

作者简介:周巍(1982),男,主治医师,硕士,主要从事冠心病、瓣膜病、心脏移植及肺移植的基础与临床研究

[△]通讯作者 E-mail: kongxiangrong001@sina.com

肺移植术是目前治疗终末期肺疾病可选择的唯一有效的方法。自 1983 年 Cooper 等^[1]成功实施首例肺移植手术以来,全世界共完成单、双肺移植 20 000 多例,且以每年 1 500~2 000 例的速度增长。我院心外科于 2015 年 8—9 月共完成 3 例 ABO 血型不同的同种异体临床肺移植手术,现总结其临床处理经验,分析影响临床疗效的因素。

1 对象与方法

1.1 受体情况 受体 1 男,60 岁,A⁺型血,2015 年 8 月 17 日入院,主诉“间断胸闷,憋气 7 年余,加重 6 个月”,入院前 2 个月因为肺气肿,严重肺感染,呼吸功能衰竭入重症监护病房(ICU)治疗。胸 CT 显示双肺肺气肿,左肺毁损。超声心动图示左室射血分数 0.65。入院期间行气管切开,呼吸机辅助呼吸,后缓解出院。可于室内活动,长期持续吸氧治疗。术前诊断:(1)肺气肿。(2)支气管扩张。(3)气管切开后。

受体 2 男,55 岁,B⁺型血,2015 年 8 月 17 日入院,主诉“活动后喘憋 7 年余,加重半年”。间断咳嗽咳痰,活动后加重,入院前半年开始出现喘憋严重,无法活动,长期依靠吸氧治疗。既往长期肺气肿病史,无高血压,糖尿病等病史,无长期吸烟及饮酒史。胸 CT 显示支气管扩张,双肺肺气肿。左室射血分数 0.60。术前诊断:(1)慢性阻塞性肺疾病。(2)肺气肿。(3)支气管扩张。

受体 3 女,68 岁,B⁺型血,2015 年 7 月 17 日入院,主诉“间断喘憋 5 年余,加重 2 个月”。入院前 2 个月轻微活动后喘憋,吸氧后缓解;长期服用激素及化痰药物。既往曾患有糜烂性胃炎,治疗后好转,入院前无胃部不适,子宫肌瘤切除术后,胸 CT 显示双肺间质纤维化伴肺炎,冠脉 CT 显示冠脉轻度狭窄。左室射血分数 0.67。术前诊断:(1)肺纤维化,间质性肺炎。(2)糜烂性胃炎。(3)脂肪肝。(4)子宫肌瘤术后。

1.2 供体情况 3 例供体均为脑死亡,男性,血型均为 O⁺,ABO 血型与受体相容。前 2 例供体经胸 CT 及血气分析评估双肺结构及功能正常,无细菌感染表现,第 3 例供体术前胸 CT 显示右上肺及右中肺可见散在 2 个粟粒样结节,直径约 1 cm,左肺未见明显病变,痰培养阴性。3 例受体群体反应性抗体(PRA)及淋巴细胞毒交叉配合试验均为阴性,身高相近,体质量相差均在受体质量的 20% 以内。

1.3 手术方式 3 例供体均在天津市红十字会全程监督管理下,依据我国人体器官捐献条例,同家属签署《人体器官捐献登记表》,所有供体均符合“中国一类”标准,手术均于我院手术室完成。具体手术过程参见文献[2]。3 例供肺的热缺血时间短于 6 min,冷缺血时间均短于 4 h。

3 例受者采用保留胸骨的双侧后外侧切口^[3],肺的切取及吻合方法如下:于胸膜心包反折处分离肺门处血管,阻断并先后离断左肺静脉、左肺动脉及左主支气管,取出病肺。左房置心耳钳,修剪左房静脉肌袖备用。供肺修整后,依次吻合供、受者支气管、肺动脉和左房肌袖。4/0 pds 线连续缝合左支气管,pds 线间断缝合气管外组织,包住气管。以 5/0 滑线外翻+连续缝合肺动脉。4/0 滑线外翻+连续缝合左房肌

袖。下胸腔闭式引流后鼓肺,开放肺静脉近端阻断钳,给予 500 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)冲击后,部分开放肺动脉,肺静脉排气后,肺静脉吻合口打结,彻底开放肺动脉,观察供肺膨胀程度及颜色。

第 1 例患者院外治疗期间曾多次肺感染,胸 CT 显示双侧胸膜严重粘连,右肺病变较轻,左肺较重,考虑双肺移植危险性较大,采用左单肺移植手术。第 2 例患者双肺均有严重肺气肿,既往无严重感染病史,且患者年龄较轻,行双肺移植手术。第 3 例患者在体外膜肺氧合(ECMO)辅助下完成。供体术前 CT 评估右肺质量略差,右上肺及右中肺可见散在 2 个粟粒样结节,直径约 1 cm,左肺未见明显病变,术前评估血气分析显示肺功能正常。受体由于长期肺纤维化导致左侧胸腔废用性减小,将供肺舌段切除,继续吻合减容后的供肺,顺利完成左单肺移植。术后 ECMO 脱离顺利,肺氧合满意并返回监护室。

1.4 术后监护及并发症防治 3 例患者术后均顺利返回监护室,给予麻醉镇静,血气分析,监测生命体征和出入量。给予呼吸机辅助呼吸,吸痰,补胶体,利尿,预防性抗凝治疗。所有患者术后第 1 天气管镜吸痰后拔除气管插管,自主呼吸,肺氧合率 100%。术后均加强抗感染治疗[亚胺培南(司他丁钠(泰能)联合米卡芬净钠(米开民)、更昔洛韦(赛美维)],第 3 例患者供体右肺病理诊断为结核钙化灶,术后预防性给予抗结核治疗,未出现严重感染。术后抗排斥治疗方案为:术后第 1 天拔管后给予他克莫司(普乐可复,FK-506)0.08 mg/(kg·d),分 2 次给药;甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)0.5 mg/(kg·d)静脉注射。术后前 3 d 为吗替麦考酚酯(骁悉)500 mg 鼻饲,12 h 给药 1 次;术后第 4 天第 2 例及第 3 例患者因感染将吗替麦考酚酯减量至 250 mg,感染控制后再恢复起始剂量,之后长期维持 500 mg;术后第 4 天激素均改为甲泼尼龙片(美卓乐)0.5 mg/(kg·d),每日 1 次,之后每周减 5 mg,至 0.25 mg/(kg·d)长期维持;术后半年内控制他克莫司血药浓度在 10~15 μg/L,半年后控制在 8~10 μg/L。

2 结果

3 例肺移植后患者手术均较顺利,手术时间分别为 330、365、345 min,术中出血量分别为 1 000、800、800 mL。呼吸机辅助时间 18~20 h,胸腔闭式引流管在术后 72 h 内拔除,ICU 停留时间在 5~8 d,并先后于 27、33 及 40 d 出院。第 1 例及第 2 例患者术后第 6 天痰培养显示有耐碳氢霉烯肺炎克雷伯杆菌及铜绿假单胞菌感染,抗生素升级为美罗培南(美萍)联合替加环素,经过抗感染治疗 3 周,气管镜取痰培养及胸 CT 检查证实感染已消除,治愈出院。第 3 例患者术后持续给予异烟肼预防结核复发,未出现结核感染。3 例患者均未出现严重的免疫排斥反应,定期行气管镜检查,肺通气量、CO 弥散功能及胸 CT 检查结果均基本正常,活动能力较术前明显提高。随访至 2017 年 5 月,3 例患者均存活。

3 讨论

3.1 ABO 血型不匹配的肺移植 ABO 血型不匹配包括 ABO 血型不同但相容及 ABO 血型不相容两种情况。本文的 3 例肺移植病例的供、受体 ABO 血型相容,虽然受者术前身体状况很差,但术后取得了很好的近期结果,远期结果还有待于进一步观察。ABO 血型不相容是指供、受者的血型组合不符合输血原则。目前全世界仅报道 8 例 ABO 血型不相容的肺移植和 1 例 ABO 血型不相容的心肺联合移植,均为个案报道^[4,6-7],心肺移植的 1 例在术后早期死亡,其余 8 例均存活 6 个月以上^[8]。国内目前尚无相关报道。当前肝、肾移植中 ABO 血型不相容移植免疫移植策略主要是:(1)抗体去除治疗^[5]。(2)脾切除^[6]。(3)联合免疫抑制剂治疗(他克莫司/环孢素 A+吗替麦考酚酯+糖皮质激素+兔抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白或利妥昔单抗)^[7]。(4)静脉用人免疫球蛋白和抗胸腺细胞球蛋白^[8]。借鉴其他实体脏器在 ABO 血型不相容器官移植中的成功经验,可以扩大肺移植供体选择范围,提高供者器官的利用率,缩短受者的等待时间。但因其手术创伤大、治疗费用昂贵、器官移植后感染风险较高,临床实施应慎重。

3.2 免疫抑制治疗 术后排斥反应是开展肺移植最大的困难。我中心在开展肺移植前已完成了大量的肝、肾移植以及多例心脏移植手术,有比较丰富的实体器官抗免疫排斥经验。本团队同时借鉴了无锡市人民医院肺移植中心的免疫治疗经验^[9],制定了自己的抗免疫排斥方案。本文中的 3 例肺移植患者受体年龄均大于 55 岁,感染风险较大,术中均未采用巴利昔单抗作为诱导。术中一侧肺动脉开放后麻醉给予甲强龙(500 mg),另一侧肺动脉开放后继续给予 500 mg。双肺移植术中总共给予 1 000 mg。术后均采取了吗替麦考酚酯+他克莫司+激素的三联免疫抑制治疗。3 例肺移植受者在近期随访过程中均未出现明显排斥反应,中远期疗效有待证实。

3.3 肺感染的预防和治疗 感染是肺移植术后的常见并发症,是肺移植受者围手术期死亡的主要原因之一,并且影响其长期生存^[10]。术后常规使用广谱抗生素、抗真菌药并减少有创监测均可减少感染,同时采取预防性抗病毒治疗亦可改善预后。本文中 3 例受者术后均采用了泰能联合米开明、赛美维的 3 联抗感染方案,第 3 例肺移植供体术前胸 CT 及术后病理考虑其既往有结核感染史,术后早期预防性使用了抗结核治疗。无明显细菌学及病毒感染证据的受体在术后 2 周停用抗生素,抗病毒药物延用至

术后 3 个月;吻合口愈合良好,静脉抗真菌药持续使用 2 周后停用,雾化抗真菌药物沿用至术后 3 个月。随访时所有患者出院后均未出现严重的感染并发症。综合笔者的术后抗感染经验,足量、足疗程及联合用药,术后早期积极开展纤维支气管镜及胸 CT 检查,可以明显降低移植术后肺感染的发生概率。

参考文献

- [1] Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145. doi: 10.1056/NEJM198605013141802.
- [2] 叶书高,陈静瑜,刘峰,等. 国际标准化脑死亡供肺获取经验介绍(附 1 例体会)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(9): 673-676. Ye SG, Chen JY, Liu F, et al. Experience of harvesting the lung of a brain-death donor by international standardized methods[J]. Chin Evid-based Med, 2007, 7(9): 673-676.
- [3] 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(9): 648-649. Chen JY. Application of thoracic minimally invasive technique in incision of lung transplantation[J]. Chin J Min Inv Surg, 2006, 6(9): 648-649. doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2006.09.003.
- [4] Hata A, Nakajima T, Yoshida S, et al. Living donor lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(5): 1970-1972. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.056.
- [5] Chung BH, Lim JU, Kim Y, et al. Impact of the baseline anti-A/B antibody titer on the clinical outcome in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 124(1/2): 79-88. doi: 10.1159/000355855.
- [6] Matsuno N, Nakamura Y, Mejit A, et al. Long-term follow-up ABO incompatible adult living donor liver transplantation in cirrhotic patients[J]. Clin Transplant, 2007, 21(5): 638-642. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00702.x.
- [7] Chung BH, Hong YA, Sun IO, et al. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation[J]. Ren Fail, 2012, 34(8): 974-979. doi: 10.3109/0886022X.2012.700892.
- [8] Snell GI, Holmes M, Levvey BJ, et al. Lessons and insights from ABO-incompatible lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2013, 13(5): 1350-1353. doi: 10.1111/ajt.12185.
- [9] 朱艳红,陈静瑜,周敏,等. 肺移植围手术期并发症防治单中心经验[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2011, 5(2): 112-115. Zhu YH, Chen JY, Zhou M, et al. Perioperative management of lung transplant recipients at a single center: analysis of 105 cases [J/CD]. Chin J Transplant (Electronic Edition), 2011, 5(2): 112-115. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2011.02.005.
- [10] Lease ED, Zaas DW. Update on infectious complications following lung transplantation[J]. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(3): 206-209. doi: 10.1097/MCP.0b013e328344dba5.

(2017-10-12 收稿 2017-11-12 修回)

(本文编辑 胡小宁)