

# 中国心肺联合移植操作规范(2019版)

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 目前,心肺联合移植已成为公认治疗终末期心肺疾病的有效方法。中华医学会器官移植学分会组织心脏和肺移植专家,结合当前国内外心肺联合移植形势,总结国际指南和相关研究最新进展,并结合国内临床实践经验,从心肺联合移植的适应证和禁忌证、手术时机选择、供者选择、供器官获取和保护以及手术要点和术后管理等方面制订《中国心肺联合移植操作规范(2019版)》。

**【关键词】** 心肺联合移植; 适应证; 禁忌证; 外科技术; 排斥反应

心肺联合移植指将供者健康心脏和双侧或单侧肺脏同期植入受者胸腔,取代受者终末期病变的心脏和肺脏。自 Cooley 于 1968 年成功施行世界首例心肺联合移植手术以来,心肺联合移植经历了曲折的发展。据国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)报告,1982 年 1 月至 2018 年 6 月全球共完成 4 884 例心肺联合移植,其中 1989 年达到高峰,当年完成 284 例;之后由于供器官短缺及外科技术的进步,许多早期需要心肺联合移植的病例都实施了肺移植,20 世纪 90 年代后心肺联合移植数量逐年减少,2016 至 2018 年全球每年心肺联合移植数量分别仅 33、52 和 70 例<sup>[1]</sup>。随着近 50 年来手术技巧、器官保存技术和免疫抑制剂研究等发展,心肺联合移植术后近、远期生存率令人满意。

## 1 适应证和禁忌证<sup>[2-6]</sup>

### 1.1 适应证

(1) 心血管疾病:修复失败或无法矫治且合并艾森曼格综合征的复杂先天性心脏病;(2) 肺动脉高压:经过优化的药物治疗仍存在右心功能失代偿及结构性损伤的特发性和非特发性肺动脉高压;(3) 支气管扩张:囊性纤维化和非囊性纤维化的支气管扩张;(4) 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD):非  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症及  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症;(5) 间质性肺疾病:特发性和非特发性间质性肺炎;(6) 其他:结节病,闭塞性细支气

管炎,再次移植,晚期肺病合并难治性左心衰竭,右心室纤维化或梗死伴右心衰竭。

但随着人们对心肺联合移植认识的逐渐加深,术式及部分适应证也随之发生改变。(1) 双肺移植能同时改善重度肺动脉高压和右心衰竭,若重度肺动脉高压患者左心功能正常,可优先选择行双肺移植<sup>[7-8]</sup>,但在评估左、右心功能损害程度的标准上尚未达成共识;部分学者认为左心室射血分数在 30%~35% 的患者,如经右心导管测得的心脏指数  $> 2.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ,肺毛细血管楔压或左心室舒张末压  $< 15 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ,下同),可优先选择行双肺移植,否则考虑心肺联合移植<sup>[2,5]</sup>;(2) 部分终末期肺病合并心脏功能或结构异常患者,可同期行心脏手术(例如先天性心脏病修补术、冠状动脉旁路移植术和心脏瓣膜替换或修复术)和双肺移植<sup>[9]</sup>;(3) 既往对肺血管病或囊性纤维化患者实施心肺联合移植,现在常被肺移植替代。

### 1.2 禁忌证

#### 1.2.1 绝对禁忌证

(1) 严重肝、肾和脑等脏器功能障碍;(2) 病情不稳定、不能耐受手术,如急性败血症、心肌梗死和肝功能衰竭等;(3) 无法纠正的凝血功能障碍;(4) 有明确吸毒史或耐药微生物感染且控制不良;(5) 活动性结核分枝杆菌感染;(6) 严重胸廓畸形或脊柱畸形;(7) II、III 级肥胖 ( $\text{BMI} \geq 35.0 \text{ kg/m}^2$ );(8) 长期或反复医嘱依从性较差;(9) 存在精神或者心理疾病;(10) 功能受限,无法参加康复计划;(11) 非法药物滥用或依赖史(如酒精、烟草等)。

#### 1.2.2 相对禁忌证

(1) 年龄  $> 65$  岁;(2) I 级肥胖 ( $\text{BMI} 30.0 \sim 34.9 \text{ kg/m}^2$ ) 特别是躯干(中央)性肥胖;(3) 严重

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.03.001

通信作者:董念国(华中科技大学同济医学院附属协和医院, Email: dongnianguo@hotmail.com);陈静瑜(无锡市人民医院, Email: chenjiyu@wuxiph.com)

营养不良; (4) 严重骨质疏松; (5) 大型心胸手术与肺切除史; (6) 机械通气和/或体外生命支持; (7) 具有耐药性或强毒性病原体定植; (8) 乙型和/或丙型肝炎, 无明显肝硬化或门脉高压临床症状、影像学或生化检查结果异常, 且在适当治疗下病情稳定; (9) 非活动性 HIV 感染( HIV RNA 阴性) 且对抗逆转录病毒治疗依从性较好, HIV 阳性者移植应在具有 HIV 护理专业知识的中心进行; (10) 洋葱伯克霍尔德菌或多重耐药脓肿分枝杆菌感染, 但移植前已充分控制; (11) 肺外疾病, 如糖尿病、高血压、癫痫、中心静脉阻塞、消化性溃疡或胃食管反流等, 尚未导致明显器官损害, 且移植前控制良好; (12) 近期恶性肿瘤病史, 若考虑移植应先给予适当治疗, 血液系统恶性肿瘤、肉瘤、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌或肾癌患者应 5 年内无复发, 非黑色素瘤皮肤癌患者应 2 年内无复发; 尽管如此, 心肺联合移植的风险仍然很高。

## 2 手术时机选择<sup>[4, 10]</sup>

心肺联合移植最佳时机尚存在争议, 目前多主张根据患者的一般状况、临床症状、实验室检查、心脏超声、心导管检查、肺部检查结果以及供器官的可获得性进行综合评估。以下情况通常建议尽早行心肺联合移植: (1) 存在明确手术适应证, 在给予最佳药物治疗后其预期寿命 < 2 年和/或治疗后仍然出现持续性右心室衰竭症状( 美国纽约心脏病学会心功能分级 III 或 IV 级); (2) 心脏指数 <  $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ; (3) 右心房压力 > 15 mmHg, 排除禁忌证者, 可考虑行心肺联合移植; (4) 由于心肺功能衰竭和住院次数频繁导致生活质量下降; (5) 肺静脉闭塞病或肺毛细血管瘤伴明显咯血患者, 因尚无明确有效药物, 预后不良, 应尽早行心肺联合移植。

## 3 供者选择

### 3.1 理想供者<sup>[11-12]</sup>

(1) 年龄 < 55 岁; (2) 心脏超声无心脏运动异常, 左心室射血分数 > 50% 瓣膜结构功能良好; (3) 正性肌力药物用量: 多巴胺 <  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 或肾上腺素 <  $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 或去甲肾上腺素 <  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ; (4) 呼气末正压为  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ , 下同) 时, 动脉血氧分压/吸入氧浓度比值 > 300 mmHg; (5) X 线胸片示肺野相对清晰, 支气管镜检查示气道相对干净, 痰液病原学检查无特殊致病菌; (6) 血清学检查排除 HCV 和

HIV 感染。

### 3.2 供者选择相对标准

(1) 机械通气时间不作硬性要求; (2) X 线胸片示肺野内有少量到中等量渗出; (3) 支气管镜检查示气道内存在脓性分泌物, 经维护后改善; (4) 供器官获取前血培养结果阴性, 或痰标本细菌培养和药敏试验排除泛耐药或全耐药细菌感染, 且心功能正常; (5) 无基础肺疾病。

### 3.3 供受者匹配<sup>[1, 13]</sup>

供受者心肺组织匹配包括体质量、肺容积和免疫相容性评估。(1) 体质量: 供、受者体质量相差 < 30% 是安全的, 而当供者为女性、受者为男性时, 供者体质量不得低于受者体质量的 80%; (2) 肺容积评估: 需考虑受者原发病因素。肺纤维化时, 受者膈肌位置上抬, 胸廓内容积显著缩小; 肺气肿时, 受者膈肌下降, 肋间隙增宽, 胸廓内容积显著增加。结合体格检查和 X 线胸片测量结果估测肺总容积, 胸部 CT 对肺部大小匹配有相对准确的预测价值; 尽管移植术后 2 周内, 受者膈肌、胸壁在一定范围内逐渐与移植肺达到一定程度的适应, 但并不建议将超大容积供肺移植给胸腔小的受者; (3) 免疫相容性评估包括 ABO 血型、群体反应性抗体 (panel reactive antibodies, PRA)、淋巴细胞毒交叉配合试验和 HLA 分型等, 供受者 ABO 血型必须相同或相合, 首选相同血型, 次选相合血型。

## 4 供器官获取和保护<sup>[14]</sup>

采用胸骨正中切口, 切开心包, 探查心脏有无外伤。充分游离主动脉、肺动脉、上、下腔静脉和气管, 游离范围超过气管隆突上方 4 个软骨环。全身肝素化 ( $3 \text{ mg/kg}$ ) 后在肺动脉主干插入肺动脉灌注管并固定。在升主动脉远端近无名动脉开口处阻断升主动脉, 插入灌注管并固定, 加压灌注  $4^\circ\text{C}$  改良 St. Thomas 停搏液 1 000 mL, 灌注压为 50 ~ 60 mmHg, 剪开左心耳和下腔静脉, 左、右心引流减压。心脏灌注的同时, 阻断肺动脉根部并灌注改良低钾右旋糖酐 (low potassium dextran, LPD) 液 2 000 mL 直至肺表面颜色转白; 在心包腔内放置碎冰或冰盐水降温, 同时潮气量维持正常值的 1/2。灌注完毕后将心脏推向左侧, 切开后纵隔, 提起气管, 由上向下依次钝性分离食管和降主动脉, 注意保护气管外膜; 游离双肺韧带, 在无名动脉起始部或主动脉弓部切断主动脉, 切断上、下腔静脉; 再次检查已经分离的肺门周围组织; 膨肺, 在气管隆突上方至少 4 个软骨环处切

断气管,完整取出心肺,检查有无损伤及结构异常。继续经主动脉根部灌注心肌保护液,同时经左心耳灌注改良LPD液对肺脏逆行灌注。灌注完毕后在无菌塑料袋第1层注入HTK液或LPD液,将心肺完全浸没,充分排气后结扎主气管,降温保存转运。

## 5 手术要点<sup>[15-17]</sup>

### 5.1 受者心肺切除

(1) 切除心脏 受者仰卧位,采用胸骨正中切口。切除胸腺组织,纵行切开心包,全身肝素化后建立体外循环,切除心脏。在残存左心房后壁两侧肺静脉之间纵形切开,进入斜窦,将左心房和肺静脉从后纵隔游离并牵向前方。分离时紧靠肺静脉,以免损伤后方迷走神经。

(2) 切除左肺 平行膈神经切开心包,切口上起左肺动脉,下至膈肌,离左侧膈神经前3 cm、后1~2 cm,形成一条膈神经索带,以保护膈神经。结扎并切断左肺韧带,将左肺向右上方牵拉,显露肺门后面,解剖肺门,游离支气管,结扎支气管动脉。将残存左心房和肺静脉自纵隔分离,游离并切断左肺动脉,夹闭并切断左支气管,切除左肺。

(3) 切除右肺 切开右后外侧心包,按左肺处理法保护右侧膈神经。结扎并切断右肺韧带。在房间沟后方切开左心房,并向上、下延长切口。将右心房与右肺静脉分开,并将右肺静脉及残存的左房后壁右半侧自后纵隔分离,注意保护其前方膈神经和后方迷走神经。向左前方牵引右肺,结扎支气管动脉,在肺门水平游离并切断右肺动脉,将右主支气管夹闭后切断,切除右肺。

(4) 切除残留肺动脉干 注意在动脉韧带处保留约1 cm<sup>2</sup>大小的肺动脉壁,避免损伤左喉返神经。在主动脉与上腔静脉之间切开心包后壁,显露气管隆突,仔细分离气管隆突以下的支气管残端,支气管动脉应予单独游离并仔细结扎。先天性心脏病(尤其是肺动脉闭锁或艾森曼格综合征)受者,通常有粗大的支气管动脉,结扎时应更加小心。充分止血后,在气管隆突水平切断气管。采用缝扎、涂洒生物蛋白胶等方法对后纵隔彻底止血。

切除病变心肺组织是心肺联合移植手术中最困难的环节,要点在于保护膈神经、迷走神经和喉返神经以及彻底止血,且最小限度游离气管周围组织,以保证其足够的血液供应,预防气管吻合口瘘发生。

### 5.2 供者心肺植入

(1) 适当修剪供者心肺后结扎气管、食管旁组

织,于气管隆突上方1~2个软骨环切断气管。将供者心肺移入受者胸腔,左、右供肺分别经膈神经后心包切口置入胸腔。依次吻合气管、右心房或上、下腔静脉和主动脉。

(2) 将供者气管套入受者气管,采用可吸收缝线吻合气管,先吻合后壁再吻合前壁,直径不一致时可在膜部作适当调整。气管吻合完毕后取周围软组织加固气管吻合口,确认无漏气后予1/2潮气量充气以减少肺不张。用4-0 Prolene线连续缝合吻合供受者右心房,如采用腔-腔吻合法则分别吻合上、下腔静脉,逐渐复温至37℃。

(3) 用4-0 Prolene线行主动脉端端吻合。主动脉吻合完毕后开放上、下腔静脉,左、右心彻底排气后开放主动脉。心脏复跳,体外循环逐步停机,中和肝素后给予甲泼尼龙500 mg。机械通气时吸入氧浓度设置为40%左右,呼气末正压3~5 cmH<sub>2</sub>O。适当降低肺动脉阻力。安置临时起搏导线,分别于左、右胸腔和心包、纵隔置引流管。

## 6 术后管理

心肺联合移植术后管理方案尚无统一标准。目前,国际上大部分移植中心认为心肺联合移植术后管理与肺移植相似,各类急、慢性排斥反应和感染等并发症处理主要参考肺移植管理指南,同时注意兼顾心脏移植术后管理方案<sup>[10]</sup>。

### 6.1 排斥反应

#### 6.1.1 免疫诱导治疗

免疫诱导治疗主要指抗体免疫诱导,临床常用的抗体免疫诱导药物包括:IL-2受体拮抗剂(巴利昔单抗)、抗淋巴细胞球蛋白、兔抗人胸腺细胞球蛋白(rabbit anti-human thymocyte globulin, rATG)和阿仑单抗等<sup>[18-19]</sup>。多数中心在术后当天和第4天静脉注射20 mg巴利昔单抗<sup>[20]</sup>。存在高危和高致敏因素的受者(如高PRA水平、再次移植及移植物功能延迟恢复)最可能从免疫诱导治疗中获益。

#### 6.1.2 免疫抑制维持治疗

目前最常用维持方案仍为CNI(如环孢素和他克莫司)、细胞周期抑制剂(如吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤)与糖皮质激素(如甲泼尼龙和泼尼松)联用<sup>[21]</sup>。ISHLT年报显示,心肺联合移植术后最常用的免疫抑制维持方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松<sup>[20]</sup>。临床治疗过程中需根据受者年龄、一般状况、药物代谢动力学、免疫抑制剂血药浓度、移植物功能、并发症以及对药物的耐受性等,合理调整用

药种类和剂量。其中,心肺联合移植术后不同时期他克莫司血药浓度谷值的推荐目标为:术后 1~3 个月  $10 \sim 20 \mu\text{g/L}$ ;  $>3 \sim 6$  个月  $10 \sim 12 \mu\text{g/L}$ ;  $>6 \sim 12$  个月  $8 \sim 10 \mu\text{g/L}$ ;  $>12$  个月  $4 \sim 6 \mu\text{g/L}$ 。此外,还应关注免疫抑制剂与其他药物之间的相互作用,保证在有效预防排斥反应的前提下,尽量减少不良反应。

### 6.1.3 排斥反应诊断和治疗

心肺联合移植术后移植心脏和移植肺可能单独或先后发生排斥反应,其中移植心脏排斥反应发生率明显低于单纯心脏移植;而移植肺与外界相通,持续受到感染或非感染性因素的刺激,受者免疫状态可能因此发生改变,更易发生排斥反应<sup>[22]</sup>。

#### (1) 急性排斥反应<sup>[23-27]</sup>

最常发生于心肺联合移植术后数天至 2 周。常见临床表现为低氧血症伴不同程度的呼吸困难、焦虑和乏力等;体检可见心界扩大、心音低、心动过速或奔马律,严重者表现为左、右心功能衰竭,肺底闻及干湿啰音或哮鸣音。

心电图提示新发心律失常,如房性或室性心律失常;X 线胸片提示双肺间质性浸润影,肺野磨玻璃样改变;超声心动图提示心功能下降、室壁增厚和舒张功能减低;胸部 CT 可见下叶为主的双肺磨玻璃影,小叶间隔增厚;组织学活检仍是确诊排斥反应的金标准,包括心内膜心肌活检和经支气管镜肺活检。

急性排斥反应治疗仍以糖皮质激素为主,但其剂量和疗程尚无统一标准。成人糖皮质激素冲击疗法为静脉注射甲泼尼龙  $500 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$  3 d 后改为口服泼尼松,起始剂量  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,随后 3~4 周内逐渐降至  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,轻症仅予泼尼松口服  $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对于少数糖皮质激素治疗无效者可调整免疫抑制方案,如更换免疫抑制剂种类、加大剂量或予抗淋巴细胞血清、抗胸腺细胞球蛋白治疗。一般建议治疗 2 周,再次行支气管镜肺活检评估病情转归。对难治性排斥反应,血浆置换、免疫吸附和局部放疗等可能有一定作用。

#### (2) 慢性排斥反应<sup>[25, 28-29]</sup>

慢性排斥反应多见于心肺联合移植术后 6 个月至 1 年,随着时间延长,其发生率逐步增加。移植肺慢性排斥反应表现主要为以慢性小气道阻塞性改变为特征的闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) 和以限制性通气障碍、周边肺纤维化改变为特征的限制性移植物功能障碍综合征 (restrictive allograft syndrome, RAS),症状缺乏

特异性,主要表现为持续或快速进展的呼吸困难。移植心脏慢性排斥反应表现主要为移植物血管病变 (cardiac allograft vasculopathy, CAV)。由于心脏去神经支配,往往缺乏典型心绞痛症状,主要表现为逐渐加重的活动后乏力、持续性咳嗽或典型的充血性心力衰竭症状。

诊断方法包括: (1) 胸部 CT: BOS 可见细支气管空气潴留 (马赛克灌注征) 和支气管扩张 (常见于病情进展者), RAS 可见间质改变和小叶间隔增厚; (2) 肺功能: BOS 主要表现为阻塞性通气功能障碍,第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 相对基线下降  $>20\%$ ,可见小气道功能障碍; RAS 主要表现为限制性通气功能障碍,如用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 相对基线下降  $>20\%$ ,  $\text{FEV1/FVC} >0.7$ ,肺总量相对基线下降  $>10\%$ <sup>[30-31]</sup>; (3) 冠状动脉造影: CAV 表现为弥漫性冠状动脉管壁增厚; (4) 组织学活检: 经支气管镜肺活检可见终末或呼吸性细支气管慢性炎症、纤维增厚和管腔狭窄等病理改变,心内膜心肌活检可见血管内膜增生及平滑肌细胞增殖的病理改变。

慢性排斥反应整体治疗效果不佳,建议采用个体化方案,包括提高免疫抑制强度、调整免疫抑制方案、防治感染、积极处理并发症 (如胃食管反流)、控制心肺疾病危险因素以及抑制血管内膜增生等。若以上措施效果不佳,当发生移植物慢性失功时,应考虑体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 治疗或准备再次移植。

### 6.2 感染<sup>[32-34]</sup>

感染是导致心肺联合移植受者术后发生并发症和死亡的重要原因,其发生率、病死率高于单一器官移植,以肺部感染最常见。术后感染易感因素包括:肺组织既暴露于外界环境 (吸入性抗原),又与血液相通 (血源性抗原);上呼吸道、肺组织的物理屏障和细胞防御机制被破坏;手术引起支气管上皮细胞功能受损、积血、淋巴回流受阻及气管吻合口狭窄等;同种异体移植物的去神经化抑制咳嗽反射,导致气道高反应性;移植后免疫抑制剂的使用;供者术前肺部感染未完全控制;长时间机械通气等。

#### (1) 细菌感染

细菌感染是心肺联合移植术后常见的感染并发症,术后第 1 个月为高发期。移植前受者应进行全面的微生物学筛查。对于微生物学培养阳性受者,应尽可能控制感染后再行移植;对于阴性受者,应结合其肺部原发病的特点和当地医院感染监控情况,

术中采用预防性抗感染方案,术后反复行血、痰培养等。

临床表现包括发热、咳嗽、咳痰、胸闷、气短和乏力等。实验室检查可见炎症标志物升高、微生物学培养(血、痰和支气管灌洗液)阳性以及二代测序技术检出病原体等。胸部CT和X线胸片等检查示肺野新发浸润、实变和渗出影等。

细菌性肺炎通常以院内获得性感染为主,致病菌多为革兰阴性菌,以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等多见,而革兰阳性菌中常见金黄色葡萄球菌。在已知既往定植或感染情况下,要根据微生物学培养和药敏试验结果选择抗生素,应覆盖革兰阴性菌(如铜绿假单胞菌)和革兰阳性菌(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌),常规建议8~14 d疗程。若痰培养发现耐药菌,可考虑吸入氨基糖苷类抗生素。对于严重或混合性感染,注意预防导管相关性血流感染,应在拔除动静脉导管的同时适当减少免疫抑制剂剂量。

### (2) CMV 感染

CMV感染在心肺联合移植术后较为普遍,发生率为30%~86%,死亡率为13%。越来越多证据表明,CMV肺炎与慢性排斥反应、术后生存率降低等有关,这可能与经肺淋巴管传播的CMV病毒载量较高和心肺联合移植免疫抑制强度较高等有关。

术后CMV感染最常见于供者CMV阳性/受者阴性,其直接损伤主要表现为CMV综合征(如发热、乏力和骨髓抑制)以及组织侵袭性疾病(如胃肠道疾病、肝炎、肺炎、视网膜炎、中枢神经系统疾病和心肌炎等)。间接损伤包括合并机会性感染(细菌、真菌和其他病毒感染)、心血管不良事件、移植后新发糖尿病、急/慢性排斥反应以及闭塞性细支气管炎等。

除出现上述典型症状和体征外,胸部CT典型表现包括中央型结节、小叶间隔增厚和磨玻璃影等;血清学检测CMV抗体及CMV-PP65抗原阳性;多重聚合酶链反应定性或定量检测CMV-DNA阳性;组织病理学检查可见巨大细胞以及核内、浆内嗜酸性包涵体。

心肺联合移植术后CMV感染的防治方案尚未统一,推荐口服或静脉注射更昔洛韦(5 mg/kg, 1次/d)预防,疗程3~6个月。对于供者CMV阳性/受者阴性,一般建议预防性治疗6个月。对于预防期间或结束后出现CMV感染的受者,增加更昔洛韦用量(5 mg/kg, 2次/d)。若受者耐受胃肠道用药,可改用缙更昔洛韦口服(900 mg/d, 1次/d),疗

程3个月。建议每周至少检查1次CMV-DNA载量和肾功能。

### (3) 真菌感染

真菌感染也是心肺联合移植术后早期常见并发症,多见于术后3个月内。常见病原体包括曲霉、念珠菌和假丝酵母菌等,以曲霉为主。曲霉可引起支气管和吻合口感染、侵袭性肺部感染以及全身播散性感染等。

术后真菌感染危险因素包括供者术前真菌定植、术后长期免疫抑制、混合感染(病毒或细菌)和COPD史等。临床表现无特异性,如发热、咳嗽、咳痰、胸闷和气短等。

诊断方法包括:(1)实验室检查:真菌(1,3)- $\beta$ -D葡聚糖试验(G试验)和半乳甘露聚糖试验(GM试验)阳性,支气管灌洗液G试验+GM试验阳性比血清学检测阳性的准确性更高,还可行痰培养、支气管灌洗液染色或培养以及感染组织病理学检查等;(2)影像学检查:侵袭性肺部真菌感染者影像学可表现为孤立或多发结节影、楔形影和实变影等,病灶内可形成空洞(有晕轮征或空气新月征)及曲霉球等。

术前预防一般采用棘白菌素类药物(如卡泊芬净和米卡芬净),加强口腔护理(如制霉菌素)。确诊真菌感染后,建议使用伏立康唑治疗:6 mg/kg,每12小时1次,静脉滴注2次;随后4 mg/kg,每12小时1次,静脉滴注(或200 mg 2次/d,口服),疗程至少3个月。由于伏立康唑可增加CNI血药浓度,因此需密切监测,及时调整剂量。在全身性抗真菌治疗基础上,必要时联合雾化吸入两性霉素B进行局部治疗。

### 6.3 其他主要并发症<sup>[14]</sup>

#### (1) 出血

围手术期出血是心肺联合移植术后严重并发症,艾森曼格综合征、胸部手术史、肺囊性纤维化、慢性肺部感染、术前右心衰竭、肝淤血以及凝血功能障碍者更易发生。由于供者心肺植入后再次开胸行后纵隔探查止血相当困难,因此预防出血非常重要。预防措施包括:术中彻底止血,尤其是心后区域的壁层胸膜、食管剥离及主动脉吻合口;受者心肺切除时用电灼分离后纵隔,注意对供、受者肺门残面进行结扎止血;对支气管动脉采用缝扎止血。对凝血酶原时间延长者,术前应予相应治疗,术中加强血液保护,术后输注血小板、冷沉淀和纤维蛋白原等辅助止血。

## (2) 吻合口并发症

主要包括气管吻合口瘘、狭窄以及气道软化等, 发生吻合口并发症后果严重, 若合并真菌感染则愈合更困难。但心肺联合移植术中重视气管隆突部血管网、交通支以及来自肺血管和冠状动脉的交通支, 以增加气管下段、隆突部侧支循环, 故吻合口并发症发生率较单纯肺移植低。诊断依靠纤维支气管镜检查。应减少围手术期糖皮质激素用量, 术中尽可能多地保留受者气管周围组织, 轻柔吸痰。一旦出现吻合口瘘, 往往需再次手术和积极支持治疗。对于气道狭窄患者, 可采用球囊扩张及支架置入等方法治疗。

## (3) 移植物失功

移植物失功是一种临床综合征, 可分为急、慢性移植物失功。前者是心肺联合移植术后早期常见的死亡原因, 术后 30 d 内病死率可达 30%。移植肺失功主要表现为严重低氧血症、肺水肿, X 线胸片示肺渗出性浸润影。移植心脏失功主要表现为: 复跳困难或低心排血量综合征, 大剂量正性肌力药物辅助下血压低、中心静脉压高、尿少和末梢灌注差, 伴颈静脉怒张和肝肿大, 右室舒张压  $> 10$  mmHg 等。治疗上强调对围手术期心肺功能的保护, 如低潮气量、低气道峰压的机械通气策略以及利尿、扩张肺血管等。在移植物失功发生初期, 机械辅助循环 (ECMO、主动脉内球囊反搏等) 是挽救生命的重要方法。

## (4) 恶性肿瘤

由于长期全身性免疫抑制剂的应用, 移植受者恶性肿瘤发病率较普通人群明显增高, 多发生在术后 5 年之后。常见肿瘤包括皮肤癌、淋巴瘤、宫颈癌、肛门会阴部癌和卡波西肉瘤等, 应有针对性的监测。

执笔: 史嘉玮( 华中科技大学同济医学院附属协和医院); 王志文( 华中科技大学同济医学院附属协和医院); 孙永丰( 华中科技大学同济医学院附属协和医院)

主审专家: 胡盛寿( 中国医学科学院阜外医院); 陈静瑜( 中日友好医院 无锡市人民医院)

审稿专家( 按姓氏拼音排序): 安琪( 四川大学华西医院); 车国卫( 四川大学华西医院); 陈军( 华中科技大学同济医学院附属同济医院); 陈良万( 福建医科大学附属协和医院); 陈名久( 中南大学湘雅二医院); 陈文慧( 中日友好医院); 陈鑫( 南京市第一医

院); 程才( 华中科技大学同济医学院附属同济医院); 程亮( 空军军医大学西京医院); 董念国( 华中科技大学同济医学院附属协和医院); 冯刚( 四川省人民医院); 韩杰( 首都医科大学附属北京安贞医院); 韩林( 海军军医大学附属长海医院); 韩威力( 浙江大学医学院附属第一医院); 何文新( 同济大学附属上海市肺科医院); 黄洁( 中国医学科学院阜外医院); 黄劲松( 广东省人民医院); 黄克力( 四川省人民医院); 胡春晓( 无锡市人民医院); 贾一新( 首都医科大学附属北京安贞医院); 巨春蓉( 广州医科大学附属第一医院); 柯立( 中国科学技术大学附属第一医院); 孔祥荣( 天津市第一中心医院); 李辉( 首都医科大学附属北京朝阳医院); 李建明( 中南大学湘雅二医院); 梁朝阳( 中日友好医院); 梁毅( 中山市人民医院); 林慧庆( 武汉大学人民医院); 刘金平( 华中科技大学同济医学院附属协和医院); 刘天起( 山东省千佛山医院); 柳志红( 中国医学科学院阜外医院); 罗勒( 中国医学科学院阜外医院); 马量( 浙江大学医学院附属第一医院); 宋云虎( 中国医学科学院阜外医院); 田海( 哈尔滨医科大学附属第二医院); 王辉山( 沈阳军区总医院); 王珏( 温州医科大学附属第一医院); 王志维( 武汉大学人民医院); 魏立( 河南省人民医院); 魏翔( 华中科技大学同济医学院附属同济医院); 吴智勇( 武汉大学人民医院); 谢少波( 广州医科大学附属第一医院); 徐鑫( 广州医科大学附属第一医院); 徐忠能( 昆明市第一人民医院); 杨斌( 郑州市第七人民医院); 杨守国( 复旦大学附属中山医院); 叶书高( 无锡市人民医院); 殷胜利( 中山大学附属第一医院); 郑哲( 中国医学科学院阜外医院); 周敏( 无锡市人民医院); 庄建( 广东省人民医院)

## 参 考 文 献

- 1 Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: donor and recipient size match [J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38 ( 10 ): 1042-1055.
- 2 Le Pavec J, Hascoët S, Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations [J]. J Thorac Dis, 2018, 10 ( 10 ): 5946-5952.
- 3 Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications [J]. J Thorac Dis, 2018, 10 ( 7 ): 4574-4587.
- 4 Idrees JJ, Pettersson GB. State of the art of combined heart-lung transplantation for advanced cardiac and pulmonary dysfunction [J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18 ( 4 ): 36.
- 5 Toyoda Y, Toyoda Y. Heart-lung transplantation: adult indications

- and outcomes[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(8): 1138-1142.
- 6 Yusen RD, Edwards LB, Dipchand A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; Focus theme: primary diagnostic indications for transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1170-1184.
- 7 Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(3): 277-284.
- 8 Olland A, Falcoz PE, Canuet M, et al. Should we perform bilateral-lung or heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17(1): 166-170.
- 9 Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(3): 661-669.
- 10 Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of lung transplantation, heart-lung transplantation, liver-lung transplantation, and combined hematopoietic stem cell transplantation and lung transplantation [J]. Clin Chest Med, 2017, 38(4): 623-640.
- 11 Courtwright A, Cantu E. Evaluation and management of the potential lung donor [J]. Clin Chest Med, 2017, 38(4): 751-759.
- 12 Kransdorf EP, Stehlik J. Donor evaluation in heart transplantation: The end of the beginning [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(11): 1105-1113.
- 13 Demir A, Coosemans W, Decaluwé H, et al. Donor-recipient matching in lung transplantation: which variables are important? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47(6): 974-983.
- 14 董念国, 廖崇先, 胡盛寿. 心肺移植学[M]. 北京: 科学出版社, 2019.
- 15 Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Heart transplantation [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- 16 Reitz BA, Pennock JL, Shumway NE. Simplified operative method for heart and lung transplantation [J]. J Surg Res, 1981, 31(1): 1-5.
- 17 Lick SD, Copeland JG, Rosado LJ, et al. Simplified technique of heart-lung transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 1995, 59(6): 1592-1593.
- 18 Pasupneti S, Dhillon G, Reitz B, et al. Combined heart lung transplantation: An updated review of the current literature [J]. Transplantation, 2017, 101(10): 2297-2302.
- 19 Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, et al. The impact of alemtuzumab and basiliximab induction on patient survival and time to bronchiolitis obliterans syndrome in double lung transplantation recipients [J]. Am J Transplant, 2016, 16(8): 2334-2341.
- 20 Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation [J]. Transpl Int, 2013, 26(7): 696-703.
- 21 Snell GI, Westall GP, Paraskeva MA. Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: evidence to date [J]. Drugs, 2013, 73(16): 1793-1813.
- 22 Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 5440-5457.
- 23 Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(12): 1229-1242.
- 24 Hachem RR. Acute rejection and antibody-mediated rejection in lung transplantation [J]. Clin Chest Med, 2017, 38(4): 667-675.
- 25 Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2009, 14(5): 477-482.
- 26 Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-956.
- 27 黄杰, 郑哲等. 中国心脏移植免疫排斥治疗及排斥反应诊疗规范(2019版) [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2019, 13(1): 15-20.
- 28 Verleden GM, Vos R, Vanaudenaerde B, et al. Current views on chronic rejection after lung transplantation [J]. Transpl Int, 2015, 28(10): 1131-1139.
- 29 Mann J. Graft vascular disease in heart transplant patients [J]. Br Heart J, 1992, 68(3): 253-254.
- 30 Verleden SE, Rutters D, Vandermeulen E, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: Where are we now? [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(5): 625-630.
- 31 Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(2): 127-133.
- 32 Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(4): 361-374.
- 33 Herrera S, Husain S. Current state of the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplantation [J]. Front Microbiol, 2019, 9: 3273.
- 34 Alsaeed M, Husain S. Infections in heart and lung transplant recipients [J]. Crit Care Clin, 2019, 35(1): 75-93.

(收稿日期: 2019-12-03)

(本文编辑: 杨扬)

中华医学会器官移植学分会. 中国心肺联合移植操作规范(2019版) [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2020, 14(3): 129-135.