

心肺联合移植 1 例术后 5 年随访与移植物功能评价

杨守国 王春生[△] 陈昊 朱仕杰 张颖 洪涛 庄亚敏 胡克俭
(复旦大学附属中山医院心外科-上海市心血管病研究所-复旦大学器官移植中心 上海 200032)

【摘要】 目的 总结分析 1 例心肺移植患者术后 5 年随访时移植物功能变化及影响长期存活的关键因素。方法 2003 年 12 月复旦大学中山医院为 1 例房间隔缺损并重度肺动脉高压心肺功能衰竭的患者施行心肺联合移植术。供体心肺以 1 000 mL UW 液及 4 000 mL HTK 液保存。术后抗排异治疗方案采用达昔单抗、环孢霉素 A(或他克莫司)、霉酚酸酯及激素四联方案,环孢霉素 A 谷浓度维持在 100~200 $\mu\text{g/L}$,他克莫司谷浓度维持在 8~20 $\mu\text{g/L}$ 。术后定期复查超声心动图、肺功能及胸部 CT 评估心肺功能。结果 随访时患者存活已达 5 年 6 个月。心功能恢复为(NYHA)I~II 级,左心室射血分数 65%~86%。肺功能检查氧和指标稳定,术后 1 年开始出现小气道气流受阻表现但保持稳定。随访中出现 2 次严重肺部感染,经联合应用抗菌素及真菌药物治疗,无急性排斥反应事件发生。结论 心肺联合移植是治疗心肺功能衰竭的有效方法,良好的供体保护、准确平衡抗排斥反应与感染的关系,以及严格预防和治疗感染是患者长期存活的关键因素。

【关键词】 心肺联合移植; 长期存活; 先天性心脏病; 肺部感染

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标志码】** B

Evaluation of cardiopulmonary allograft function for a combined heart-lung transplantation patient survived 5 years

YANG Shou-guo, WANG Chun-sheng[△], CHEN Hao, ZHU Shi-jie,
ZHANG Ying, HONG Tao, ZHUANG Ya-min, HU Ke-jian

(Department of Cardiothoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University-Shanghai Institute of
Cardiovascular Diseases-Transplant Center of Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the cardiopulmonary allograft function and to analyze key factors for long-term survival of heart-lung transplantation in a patient survived more than 5 years. **Methods**

On December 17th, 2003 at Zhongshan Hospital of Fudan University, a homologous heart-lung transplantation was performed on a female who diagnosed with cardiopulmonary failure secondary to congenital atrial septal defect with severe pulmonary hypertension. Heart-lung allograft was preserved with 1 000 mL UW solution and 4 000 mL HTK solution. Postoperative immunosuppressive therapies were managed with Zenapax, cyclosporine A (or tacrolimus), mycophenolate mofetil and corticosteroids. Cyclosporine A maintained with serum trough levels of 100—200 $\mu\text{g/L}$ and tacrolimus with serum trough levels of 8—20 $\mu\text{g/L}$. Cardiopulmonary allograft functions were evaluated by echocardiogram, pulmonary function test and thoracic CT periodically. **Results** The patient survived operation and experienced normal daily life with NYHA cardiac function of class I—II during the follow-up of 5 years and 6 months. Echocardiogram showed left ventricular ejection fraction of 65% to 86%. Pulmonary function test exhibited with nearly normal oxygen exchange, meanwhile, small airway obstruction was detected from one year after operation and keeping stable from then on. Two episodes of severe pneumonia were complicated and treated with antibiotics and fhconazob, no severe

acute allograft rejection episode was experienced. **Conclusions** Heart-lung transplantation proves to be a reliable therapy modality for terminal cardiopulmonary failure. Excellent donor organ preservation, accurate balance of the risk between acute allograft rejection and infection, and strict preventive measures against infection are key factors for long-term survival of heart-lung transplantation.

【Key words】 heart-lung transplantation; long-term survival; congenital heart disease; pulmonary infection

心肺联合移植是治疗各种病因引起的终末期心肺功能衰竭最有效的方法, 由于其在手术技术以及术后管理方面的特殊难度, 移植后患者 3 个月内死亡率高达 29.33%, 长期存活率也不甚理想。目前在海外随着技术日趋成熟, 早、晚期生存率不断得到改善, 已有存活超过 20 年的病例报道。我国自 1994 年 9 月北京阜外医院施行第 1 例心肺移植至今, 全国仅完成 33 例移植, 多数患者术后 1 年内死于手术技术并发症、感染及急性排斥反应, 存活超过 3 年者仅见 2 例报道, 而且未见存活超过 5 年的病例^[1,2]。2003 年 12 月 17 日我中心完成的首例心肺联合移植患者至今已存活 5 年 6 个月, 是目前国内存活时间最长的心肺移植病例之一。考虑到移植植物功能状态是影响患者远期生存的关键因素, 本研究旨在通过系列随访移植后心肺功能的变化来探讨心肺移植长期存活的初步经验。

对象和方法

供、受者资料 受者为一位 43 岁女性, 复旦大学附属中山医院心外科住院病例, 2003 年 6 月 28 日收治入院。诊断为先天性心脏病房间隔缺损修补术后、重度肺动脉高压、终末期心肺功能衰竭。患者曾于 10 年前行房缺修补术(房缺部位双向分流, 左向右分流为主), 术后肺动脉压仍进行性升高伴重度右心功能不全, 持续静脉应用利尿剂、正性肌力药物不能改善。入院检查 Swan-Ganz 导管测肺动脉压(收缩压)130 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa, 下同), 肺血管阻力 14 Wood Unit。血气分析: PaO₂ 54 mmHg, PaCO₂ 49 mmHg。超声心动图: 右房、右室显著增大, 重度肺动脉高压伴中、重度三尖瓣返流。PRA (panel reactive antibody): I 类 0%, II 类 0%。供者为男性, 28 岁, 脑死亡志愿者。无心肺疾患及其他脏器重大疾病史。供、受体 ABO 血型一致。HLA 配型结果: 受体, A (02/11) B (27/46) DRB1 (08/14); 供体, A (02/33) B (44/55) DRB1 (07/12)。

脉灌注含前列腺素 E1 20 μg 的 HTK 液(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarat solution) 1 000 mL, 于心肺表面置冰屑降温保护, 分离并切下心肺。心肺组织块取下后在体外以 4 °C UW 液(University of Wisconsin solution) 1 000 mL 灌注洗心脏、HTK 液 3 000 mL 灌注肺动脉直至双肺彻底变白, 再置于冰盒保存、转运。心肺在受体的植入按 Stanford 大学的方法完成。体外循环时间 223 min, 心肺缺血时间 195 min。

术后应用达昔单抗、环孢霉素 A (CsA)、霉酚酸酯(MMF)及激素四联方案预防排斥反应。达昔单抗(塞尼哌)按 1 mg/kg 静滴, 共 5 剂。环孢霉素 A 谷浓度维持于 200 μg/L, 3 月后减为 100~200 μg/L。霉酚酸酯 500 mg q8h 口服。术后 2 周开始口服强的松, 起始剂量为 0.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 维持剂量为 5 mg/d。术后 9 个月时环孢霉素 A 替换为他克莫司(FK506), 其谷浓度维持于 8~20 μg/L。术后早期按 26.8 mg/m³ (20 ppm) 的流速通过呼吸机吸入一氧化氮, 并持续静脉应用前列腺素 E1 (PGE1) 30 ng·kg⁻¹·min⁻¹ 以降低肺动脉压力, 同时加强利尿以预防右心功能不全。预防性应用抗生素选用第 3 代头孢菌素 2 周, 并口服伐昔洛韦 3 个月预防病毒感染。术后第 1 周内每日检查胸片, 查血、尿、痰, 进行咽拭子细菌及真菌培养, 并根据病原学检查结果选用药物。重视患者的双手及口腔的清洁与杀菌。

移植植物功能评价及随访 心功能评价采用超声心动图检查, 住院期间每周 1 次, 出院后每 3~6 月随访 1 次, 评判移植心脏的收缩、舒张功能。肺功能评价采用血气分析、Jaeger Masterscreen PFT 型肺功能仪检查患者肺通气和弥散功能, 胸部高分辨率 CT 评定肺小气道及肺部感染情况。

出院后每 3~6 月随访 1 次, 内容包括: 临床症状、体征、血常规、空腹血糖、肝肾功能、环孢霉素(或 FK506)谷浓度、巨细胞病毒抗体、心电图、胸片、超声心动图。若怀疑肺部感染, 则进一步检查支原体抗体、半乳甘露聚糖试验(GM 试验)、巨细胞病毒抗体。各指标随访后应密切监测综合采用临床症状、

测来评判。当上述指标怀疑发生急性排斥反应时, 进行心内膜心肌活检或支气管镜肺活检确诊。

结 果

存活及心功能评价 患者术后存活至今(截止至 2009 年 6 月最后随访)已 5 年 6 个月。术后 5 d 开始下床活动, 生活质量良好。出院后定期门诊随访, 随访期间生活自理、无活动能力受限, 心功能恢复至(NYHA)I ~ II 级。超声心动图随访提示各瓣膜功能正常, 心功能指标良好(表 1)。

肺功能评价 患者术后血氧合指标稳定, 第 1 天拔除气管插管。早期曾诉胸闷、呼吸困难、不能咳嗽, 但血气分析指标良好。远期随访中出现轻度低氧血症, 二氧化碳分压在正常高限, 患者无不适主诉(表 2)。

肺功能检查提示在术后 1 年及 4 年 6 月均为混合性通气功能障碍, 存在小气道气流阻塞。但将术后 4 年 6 个月与术后 1 年时比较发现无明显变化(表 3)。胸部薄层 CT 扫描见肺段支气管通畅, 无阻塞性细支气管炎征象。

表 3 心肺联合移植术后肺功能检测

Tab 3 Evaluation of lung function post heart-lung transplantation

Post-transplant	VC (VC/ Pred)	TLC (TLC/ Pred)	FEV ₁ / FVC%	v50 (v50/ Pred)	v25 (v25/ Pred)
1 y	1.52(0.517)	3.43(0.745)	55.92	0.42(0.113)	0.16(0.103)
4.5 y	1.65(0.563)	2.90(0.626)	55.76	0.45(0.122)	0.17(0.119)

VC: Vital capacity; Pred: Prediction value; TLC: Total lung capacity; v50, v25: Maximum expiratory flow at 50% and 25%

移植后并发症

急性排斥反应 术后 9 个月患者出现低热、乏力、上腹胀及心悸症状, 怀疑急性排斥反应, 但心肌活检结果提示无排斥反应。术后 1 年时出现胸闷、呼吸困难症状, 末稍氧饱和度 92% ~ 94%, 遂行经支气管镜肺活检, 结果提示: 肺泡组织轻度增生, 未见明显感染或排斥证据。

感染并发症 术后 5 周出现高热 38.4℃, 咳黄脓痰, 胸部 X 线片见右下肺不张, 痰培养提示: 肺炎克雷伯杆菌阳性, 予头孢他啶、亚胺培南-西司他丁治疗后体温不能控制, 考虑复合感染可能, 再加用氟康唑、更昔洛韦后治愈。术后 3 年 6 个月时再次高热 38.2℃, 咳黄脓痰, 胸部 CT 提示: 两下肺及左上肺舌段炎症, 痰培养未见阳性结果。遂减少抗排斥药物他克莫司的用量, 并应用万古霉素、阿奇霉素、更昔洛韦后治愈。

术后 3 个月并发粒细胞减少症(WBC 2.0×10⁹/L), 予粒细胞刺激因子(粒生素, DTH-1)治疗后治愈。

表 1 心肺联合移植后超声心动图心功能指标

Tab 1 Cardiac function evaluation post heart-lung transplantation by echocardiography

Indices	1 d	1 mo	6 mo	1 y	3 y	4.5 y
LVEF (%)	0.65	0.72	0.70	0.86	0.78	0.78
LVESD (mm)	21	23	29	20	22	24
LVEDD (mm)	39	44	49	46	41	45
LA (mm)	35	29	38	39	31	35
PASP (mmHg)	38	25	27	33	27	—

LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular end-systolic diameter; LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter; PASP: Pulmonary artery systolic pressure

表 2 心肺联合移植后血气分析指标

Tab 2 Blood gas analysis post heart-lung transplantation

Indices	1 d ^a	1 wk	1 mo	3 mo	1 y	4.5 y
PaO ₂ (mmHg)	152.8	77.3	79.9	83.2	78.0	73.0
PaCO ₂ (mmHg)	40.7	45.7	41.7	41.5	49.7	50.0
pH	7.46	7.48	7.44	7.43	7.34	7.37
BE (mmol/L)	5.3	9.7	5.0	3.8	—	—
SBC (mmol/L)	29.2	33.4	28.9	27.8	—	—

BE: Base excess; SBC: Standard bicarbonate concentration.

^aAfter extubation; 1 mmHg=0.133 kPa

便检查无感染证据。遂改抗排斥药物霉酚酸酯为硫唑嘌呤, 并加用中药治疗后治愈。

讨 论

截止至 2006 年 6 月国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)统计全世界已完成 3 262 例心肺移植, 然而受供体短缺的限制, 目前世界范围内心肺移植的规模正逐年缩小^[3]。随着移植技术的不断完善, 抗排斥、抗感染药物的进步, 移植的早期疗效得到极大提高, 国外 3 月存活率由开展初期的 70.67% 提高到目前的 81.67%。但远期疗效仍不甚理想, 5 年存活率仅 41.97% ~ 48.83%^[3]。国内自 1994 年 9 月的第 1 例心肺移植至今, 存活时间超过 5 年者本文报道属首例。本例患者术后早期及 5 年的随访过程中心肺功能良好, 分析其原因与供体保持良好排斥反应、感染及阻塞性肺病等并发症

良好的供体保护是防止移植植物功能衰竭并获得长期存活的关键因素。传统观点认为心肺移植选择供体以体重、体形大于受者为佳, 但我们在临床实践中发现, 由于移植后肺间质水肿引发肺顺应性下降, 若供体肺容量大于受体胸腔, 会引起心脏受压、血流动力学不稳以及肺膨胀不全等表现, 严重者需被迫接受肺减容术。因此, 我们认为, 供体选择以体重、体形相似或小于受者 10%~20% 为佳。供体肺保存液采用 HTK 液 4 000 mL 中加用前列腺素 E1 20 μ g, 灌洗时双肺保持于通气状态, HTK 液灌注压保持在 15 mmHg 左右^[4], 直至供体心肺彻底灌洗至均匀变白为止。HTK 液是优良的肺保存液, 其肺再灌注损伤较 Euro-Collins 等保存液轻^[3]。灌洗液中加入前列腺素 E1 可以扩张肺血管, 有利于在低温状态下彻底灌洗肺血管床, 同时可以减轻肺缺血再灌注损伤^[9]。血管内皮细胞的完整性是减少急性排斥反应发生率及提高远期疗效的重要因素。本例病例术后予吸入 NO 处理, NO 可以降低肺动脉压, 减轻心脏右心室后负荷, 同时能够保护血管内皮, 减轻心肺缺血再灌注损伤、抑制心室收缩力的衰减^[7,8], 降低移植植物急性排斥反应发生率^[9], 利于移植后心肺功能的恢复。

肺部感染是心肺联合移植术后远期主要的死因之一^[3], 反复肺部感染也可引起肺纤维化导致肺功能下降。移植术后早期肺部感染多为细菌性, 与供体手术操作时通气灌洗不彻底引起的肺不张、供体获取时误吸及术后排痰不畅密切相关。应加强口服或静脉化痰, 注意理疗、雾化吸入, 密切随访胸片变化, 必要时可用细纤维支气管镜吸痰。移植后中晚期的肺部感染与免疫抑制药物相关, 需重视巨细胞病毒肺炎和肺部真菌感染。病毒性肺炎早期症状及肺部影像学特点与急性肺排斥反应难以鉴别, 需随访 CMV-IgM 滴度判定, 病毒性肺炎晚期易并发细菌或真菌感染。肺部真菌感染可见曲霉菌、念珠菌、酵母菌, 其中曲霉菌感染迁延难以治愈, 需长疗程应用卡泊芬净、伏立康唑或两性霉素 B, 用药结束时间以痰培养阴性、血清半乳糖甘露聚糖试验及 G 试验 (1, 3- β -D-葡聚糖) 阴性为准。严重复合感染的患者

可停用抗排异药物, 并加用丙种球蛋白治疗。

心肺移植术后心脏与肺发生急性排斥反应往往不同步, 而晚期肺发生慢性排斥反应 (阻塞性细支气管炎) 的概率明显高于心脏发生慢性排斥反应 (移植性冠状动脉硬化) 的概率^[3]。本例病例在移植后 1 年即开始出现 CO₂ 潴留、小气道功能障碍, 经过肺活检虽未见急性排斥反应证据, 亦不能排除慢性阻塞性细支气管炎的可能, 但患者近年来肺功能指标平稳, 未见明显恶化。对于晚期阻塞性细支气管炎患者目前尚没有有效的药物治疗方法, 肺或心肺再移植是可考虑的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 陈道中, 陈良万, 吴锡阶, 等. 同种异体心肺联合移植三例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(46): 3 306-3 308.
- [2] 陈锁成, 王康荣, 任正兵, 等. 1 例心肺联合移植术后 3 年随访报告[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2007, 17(1): 91-92.
- [3] Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, *et al.* Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplant report—2007 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(8): 782-795.
- [4] 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[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(9): 673-676.
- [5] Wamecke G, Strübe M, Hohlfeld JM, *et al.* Pulmonary preservation with Bretschneider's HTK and Celsior solution in minipigs[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21: 1 073-1 079.
- [6] Chiang C, Wu K, Yu C, *et al.* Hypothermia and prostaglandin E1 produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1 319-1 323.
- [7] Takashima S, Koukoulis G, Inokawa H, *et al.* Inhaled nitric oxide reduces ischemia-reperfusion injury in rat lungs from non-heart-beating donors [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(1): 132-139.
- [8] Pabla R, Buda AJ, Flynn DM, *et al.* Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion[J]. *Circ Res*, 1996, 78: 65-72.
- [9] 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.

(收稿日期: 2009-06-10; 编辑: 张秀峰)