

肺移植治疗肺纤维化 10 例临床分析

陈静瑜 郑明峰 朱艳红 何毅军 王永功 叶书高 张稷

【摘要】 目的 探讨肺移植治疗肺纤维化的手术适应证、围手术期的处理及疗效。**方法** 2002 年 9 月至 2005 年 12 月无锡市胸科医院采用肺移植治疗肺纤维化 10 例,包括特发性肺间质纤维化 9 例、术前长期依赖呼吸机(150 d)的重症肺炎后肺纤维化 1 例。手术方式均为单肺移植,其中 2 例在体外循环下进行,有 1 例为左侧供肺植入右胸腔。**结果** 术后 1 例于 137 d 死于重症肺部感染合并急性呼吸窘迫综合征,其余 9 例患者痊愈出院,平均术后住院时间为 44 d。随访中 1 例术后 9 个月死于肺部感染,1 例术后 25 个月溺水意外死亡,其余 7 例均健在,且肺功能有极大的改善。**结论** 单肺移植是治疗特发性肺间质纤维化的有效方法。

【关键词】 肺移植; 肺纤维化

Lung transplantation for pulmonary fibrosis: report of 10 cases CHEN Jing-yu, ZHENG Ming-feng, ZHU Yan-hong, HE Yi-jun, WANG Yong-gong, YE Shu-gao, ZHANG Ji. Group of Lung Transplant, Wuxi Chest Hospital, Jiangsu 214073, China

【Abstract】 Objective To discuss the operative technique, patient selection and perioperative management of lung transplantation for pulmonary fibrosis. **Methods** From September 2002 to December 2005, 31 cases of lung transplantations were performed in our hospital. There were 10 cases receiving single lung transplantation for pulmonary fibrosis, among them 2 received right lung transplantation with cardio pulmonary bypass, and one received contralateral lung transplantation- a left donor lung implanted in the recipient's right thorax. **Results** The in-hospital mortality was 10.0% (1/10). Nine patients were discharged from hospital, while one patient died of severe infection on the 137th postoperative day. During follow-up, one patient died of infection 9 months and another patient died of an accident 25 months after the operation. The 7 other patients were alive with improved lung functions. **Conclusion** Lung transplantation is effective in improving the survival of selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

【Key words】 Lung transplantation; Pulmonary fibrosis

无锡市胸科医院自 2002 年 9 月开展临床肺移植以来,至 2005 年 12 月共对 10 例肺纤维化患者进行了肺移植。

临床资料

一、受体

共 10 例,其中男 7 例、女 3 例,年龄 31 ~ 72 岁,平均年龄 55 岁。术前 9 例诊断为特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF),其中术前经开胸或纤维支气管镜肺活检病理确诊的有 5 例,术前均需卧床并吸氧治疗,心功能 II 级 5 例、III 级 3 例、IV 级 1 例。术前均经过内科药物治疗,包括糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗 3 个月至 2 年不等,因

药物治疗效果差,患者病情加重,其中 6 例预计生存期不到 2 个月。患者由呼吸科转入肺移植中心进行肺移植评估,9 例 X 线胸片、高分辨率 CT 均显示透光度降低,肺呈典型的蜂房样改变,术前肺功能检查:用力肺活量(FVC)占预计值的百分比为 46% ~ 61% (平均为 52%),肺一氧化碳弥散量(D_LCO)占预计值的百分比为 16% ~ 37% (平均为 29%);动脉血气分析:pH 值为 7.36 ~ 7.55 (平均为 7.42),动脉血氧分压(PaO_2)为 52 ~ 68 mm Hg (平均为 56 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa),动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)为 68 ~ 98 mm Hg (平均为 72 mm Hg);术前心脏超声检查估测:肺动脉收缩压 30 ~ 50 mm Hg 者 5 例,51 ~ 80 mm Hg 者 3 例, > 80 mm Hg 者 1 例,超声心动图示室间隔与左、右室壁均有不同程度的增厚,右心房、右心室均有不同程度的扩大,左心功能基本正常,心包少量积液 3 例;1 例冠状动脉造影排除冠心病;另有 1 例术前半年因重症肺炎合并

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 左侧机化性肺炎纤维化, 右侧液气胸, 右肺毁损, II 型呼吸衰竭, 气管切开有创机械通气转入我院准备肺移植。术前依赖呼吸机直至肺移植, 时间长达 150 d, X 线胸片及 CT 示右侧液气胸, 右肺萎缩实变, 左中下肺野片状高密度阴影, 纵隔左移。心脏彩色多普勒超声示肺动脉收缩压 40 mm Hg, 左室腔偏小, 左室弛张功能略欠佳, 术前肺功能无法监测。

二、供体

10 例供体均为脑死亡者, 供体年龄 19 ~ 46 岁, 平均年龄 31 岁。术前供、受体的 ABO 血型相符。供肺的灌注液采用我院研制的棉籽糖低钾右旋糖酐液, 肺动脉顺行灌注后肺静脉逆行灌注, 获取保存技术见文献[1]。

三、手术方式

左侧单肺移植 4 例, 右侧单肺移植 5 例, 利用左侧供体植入受体右侧胸腔肺移植 1 例^[2], 受体单肺技术见文献[3]。2 例体外循环下右肺移植手术均为右后外侧第 5 肋间进胸, 术中阻断受者右肺动脉, 试行左单肺通气, 因肺动脉收缩压高达 100 mm Hg 以上, 右心功能不全, 高碳酸血症加重, 评估为不能耐受单肺通气。切开心包, 插主动脉管、右心房管各 1 根建立体外循环, 心脏不停跳, 常温转流, 切除患肺后行单肺移植。10 例单肺移植手术时间为 210 ~ 370 min (平均 250 min), 供肺冷缺血时间为 120 ~ 280 min (平均 210 min), 2 例体外循环转流时间平均为 128 min, 具体手术方式及随访结果见表 1。

四、术后管理

患者术后的 ICU 监测、呼吸机脱机原则、免疫抑制剂应用、控制感染等同文献[4]。术后机械通气 3 ~ 8 d, 平均脱机时间 5 d, 平均 ICU 停留时间为 9 d。术后 1 例因渗血较多, 胸腔引流不畅压迫移植肺, 第 4 天在原切口处开胸清除血块后恢复; 术后早

期出现缺血再灌注损伤 2 例; 1 例左侧供肺植入患者的右侧胸腔术后第 17 天并发移植侧持续气胸, 胸腔插管闭式引流后 7 d 全肺扩张; 1 例术后出现下肢深静脉栓塞, 经溶栓抗凝治疗后痊愈。全部病例无气管吻合口并发症。4 例在 1 个月内出现不同程度的急性排斥; 2 例出现较严重的肺部细菌、霉菌感染。1 例术后 3 d 脱机后一度恢复良好, 但术后连续出现 2 次急性排斥反应, 并发感染无法出院, 术后 137 d 死于重症肺部感染 ARDS; 其余 9 例患者恢复良好出院。平均术后住院时间为 44 d。术后 9 例受体切除的病肺病理诊断为 IPF, 普通型, 另 1 例为肺炎后肺纤维增生肺不张实变。

五、随访

9 例患者出院后均能生活自理, 肺功能有极大的改善, 3 个月后复查动脉血气分析: pH 值为 7.38 ~ 7.41 (平均为 7.40), PaO_2 为 80 ~ 86 mm Hg (平均为 81 mm Hg), PaCO_2 为 38 ~ 43 mm Hg (平均为 41 mm Hg), 1 例生存 25 个月后死于溺水, 5 例存活 9 个月后死于肺部感染, 其余 7 例在继续随访中, 其中 2 例已恢复正常工作 (表 1)。

讨 论

IPF 是间质性肺病的代表性疾病, 病因不明, 内科治疗效果差, 患者往往在确诊后病情急转直下, 短期内恶化死亡, 中位生存时间约为 3 年^[5]。随着肺灌注保存和肺移植技术的不断成熟, 肺移植已成为治疗终末期 IPF 的主要手段, 可明显改善患者的生活质量和生存率。据国际心肺移植协会统计, 至 2005 年肺移植治疗 IPF 患者占肺移植总数的 17%, 在所有肺移植适应证中仅次于肺气肿 (38%), 居第 2 位^[6]。我院 2002 年 9 月至 2005 年 12 月共完成的 30 例肺移植中, IPF 占总例数的 33.3%。

IPF 的手术指征: 当患者有疾病症状, 静息时缺

表 1 肺移植患者的手术方式及随访结果

病例	性别	年龄 (岁)	移植方式	出院时间 (d)	术后随访
1	女	56	左肺移植	93	25 个月意外溺水死亡
2	男	31	右肺移植		术后 137 d 死于急性呼吸窘迫综合征
3	女	46	右肺移植	40	现已存活 12 个月, 正常工作
4	男	68	左肺供体植入受体右胸	42	现已存活 12 个月
5	男	58	左肺移植	49	存活 9 个月后死于肺部感染
6	男	56	体外循环下右肺移植	33	现已存活 10 个月
7	女	37	右肺移植	35	现已存活 9 个月, 正常工作
8	男	72	左肺移植	31	现已存活 7 个月
9	男	65	左肺移植	33	现已存活 4 个月
10	男	62	体外循环下右肺移植	43	现已存活 3 个月

氧,运动时血氧饱和度下降或运动时呼吸困难,患者肺活量占预计值百分比低于 60%~70%,肺一氧化碳弥散量占预计值百分比低于 50%~60%,就应提交肺移植评估^[7]。通常在接受内科治疗后几个月内病情无改善的肺纤维化患者,在试用其他药物治疗的同时(或病情加重),应转诊移植中心进行评估。提交时间非常关键,可以有足够的时间进行评估并等待合适的供体,给患者提供生存的机会。有些移植中心的肺纤维化比肺气肿受体可以提前数月得到供体。我国的肺移植开展时间短,患者均到最后阶段才接受肺移植,在我院同期住院等待肺移植的 13 例 IPF 患者中,4 例因无合适供体而在 2 个月内分别死亡。本组 9 例 IPF 患者的肺功能极差,24 h 卧床吸氧,已完全失去活动能力,还均有不同程度的右心功能不全,其中 6 例的预计生存期不到 2 个月,与国外相比受体的状况更差。

IPF 多发生于 50 岁以上患者,最常见或最早出现的不适表现是活动后气短或呼吸困难。对咳嗽、痰多、继发肺部感染的患者,移植前应尽可能控制感染,以免单肺移植术后对侧自体肺感染加重,导致移植失败。大多数患者均使用大剂量的糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,这些药物都有一定的不良反应,移植前 1 个月内应调整用药剂量,在达到缓解症状、控制病情发展的同时维持小剂量。我们常规将泼尼松减至每天 10~20 mg,以减少不必要的不良反应。应鼓励患者树立战胜疾病的信心,保持健康心态,多与家人、朋友和医生交流沟通,进行量力而行的活动锻炼,积极配合医生进行治疗。

肺纤维化最初采用心肺联合移植,1982 年至 2004 年全球完成 64 例心肺联合移植治疗肺纤维化,占心肺联合移植总数的 2.8%,近年来随着肺移植技术的提高,心肺联合移植为肺移植所替代。由于自体肺的通气 and 灌注有较高的阻力,移植肺能获得通气和灌注的优势,行单肺或双肺移植均可,术后肺功能的改善相似。双肺移植患者的生存期并不优于单肺移植患者,双肺移植术后 90 d 内的死亡率为单肺移植的数倍^[8]。也有报道,单肺移植和双肺移植的术后 5 年、10 年生存率无差别^[6]。因此,目前国际上对肺纤维化受体大多行单肺移植。本组病例均为单肺移植。

IPF 常伴有较严重的肺动脉高压或心、肺功能极度不良,术中常涉及是否要体外循环辅助的问题^[9]。因此,术前、术中的重点在于正确评估心功能,适时地应用体外循环。一般认为,IPF 行单肺移

植时采用体外循环的指征为术中肺动脉收缩压高于 60 mm Hg,低氧或高碳酸血症,血液动力学不稳定,以及供肺尚未发挥作用前对侧自体肺不足以维持气体交换功能。体外循环能保证术中较好的气体交换和血流动力学的稳定,以利于手术顺利进行。本组 2 例在建立体外循环后,采用常温、心脏不停跳、体外循环,并行部分转流,满足术中氧合及维持心功能的稳定,同时术中减少肝素的应用,激活凝血时间控制在约 500 s,以减少胸腔内广泛渗血的风险,2 例体外循环下右肺移植手术均较为顺利。

由于移植肺能获得通气和灌注的优势,健康的供肺可获得充分的气、血供应,并且通气血流比值匹配较好,患者没有单肺移植治疗肺气肿术后产生的通气血流比不匹配导致的一系列移植肺、对侧自体肺等的并发症,因此,我们认为只要术前肺部感染得到很好的控制,单肺移植治疗肺纤维化的术后处理较肺气肿相对容易。另外急性排斥反应仍是术后早期死亡的主要原因之一,本组 1 例术后 3 d 脱机后一度恢复良好,但术后连续出现 2 次急性排斥反应,尽管经处理排斥反应得到控制,但患者在应用大剂量糖皮质激素后并发的感染无法控制,术后 137 d 死于重症肺部感染 ARDS。原发性肺纤维化合并肺动脉高压的患者移植术后在围手术期处理上较为困难,这类患者术前有肺动脉高压、右室肥大、右心功能不全,术后因显著增加的再灌注压造成供肺缺血再灌注损伤较重,术后早期血流动力学极不稳定,可以使术后氧合指数下降,导致较严重的原发性移植物失功。术后呼吸时间长,ICU 滞留时间长,气管切开的比率高,死亡率高^[10]。但本组 2 例患者术中肺动脉收缩压高达 100 mm Hg 以上,术后肺动脉压下降明显,早期未出现严重的原发性移植物失功。

IPF 行肺移植后的 1、3 和 5 年存活率分别为 66%、53% 和 42%。IPF 合并肺动脉高压行肺移植者,术后远期结果与术前肺动脉压力增高程度呈负相关^[9]。IPF 行肺移植患者的生存率与非 IPF 肺移植生存期没有显著差别,移植植物也未再发生肺纤维化^[11],说明 IPF 行肺移植与其他疾病行肺移植的预后类似。本组 10 例肺移植术后 3 个月的存活期为 100%,7 例患者目前存活良好,肺功能明显改善,生活质量显著提高,但远期结果有待进一步随访。

参 考 文 献

- 1 陈静瑜,胡春晓,朱乾坤,等.改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察.中华医学杂志,2004,84:1416-1417.
- 2 陈静瑜,郑明峰,荆朝辉,等.左侧供肺植入受体右侧胸腔治疗肺

- 纤维化一例. 中华外科杂志, 2005, 43: 1487-1488.
- 3 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 单肺移植治疗终末期肺病肺气肿. 中华外科杂志, 2003, 41: 404-406.
- 4 陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗终末期肺病 18 例报告. 中华器官移植杂志, 2005, 26: 603-605.
- 5 Martinez FJ, Safin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 963-967.
- 6 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 956-967.
- 7 The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 335-339.
- 8 Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, et al. Single versus bilateral lung

transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120: 99-107.

- 9 de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127: 1493-1501.
- 10 Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 1269-1274.
- 11 Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 469-475.

(收稿日期: 2006-04-13)

(本文编辑: 周星)

· 论著摘要 ·

肺结核患者痰标本萆尼抗酸染色结果分析

黄永亮

萆尼抗酸染色检查是目前痰菌检查方法中最经济、快捷、有效的方法, 被广泛应用于基层, 为了解肺结核病患者留痰时间和痰性状对抗酸杆菌阳性率的影响, 以及治疗前后痰性状的变化与疗效的关系, 对 1 512 份初诊或转诊患者及 810 份初治涂阳肺结核患者的夜间痰和晨痰进行分析。

对象与方法 2004 年元月至 2005 年 12 月, 到乐业县疾病预防控制中心结核门诊就诊的可疑肺结核病症状的初诊、转诊和治疗患者, 所有患者均按医生指导留取痰标本, 共收到 1 512 份初诊或转诊可疑肺结核患者的痰标本, 治疗患者的 810 份夜间痰和晨痰。按文献[1]的方法进行检测。

结果 (1) 留痰时间和涂片阳性率的关系: 以夜间痰涂片阳性率最高 (21.6%, 109/504), 其次是晨痰 (19.8%, 100/504), 即时痰较低 (13.9%, 70/504), 晨痰与即时痰比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.56, P < 0.05$), 夜间痰明显高于即时痰 ($\chi^2 = 10.33, P < 0.01$); (2) 留痰时间与痰合格率的关系: 即时痰、夜间痰和晨痰合格率分别为 61.1% (308/504)、85.1% (429/504) 和 90.9% (458/504); (3) 不同性状痰涂片阳性率: 干酪样痰为 32.4% (194/599), 血样痰为 27.6% (16/58), 黏液样痰为 10.8% (69/638), 唾液样痰为 0.0% (0/217); (4) 在治疗前后痰性状变化: 患者的干酪样痰向黏液痰样和唾液样痰转化增多, 治疗后 6 个月末的 40 份干酪样痰标本, 其中 8 例治疗失败患者的 16 份痰标本在 2、3、5、6 个月末时痰均为干酪样, 且涂片阳性, 12 例初诊涂阳患者的 24 份痰标本治疗后 2、5、6 个月末痰也为干酪样, 但均涂片

阴性。

讨论 留取即时痰的合格率较低, 涂片阳性率也偏低, 提示留取夜间痰和晨痰优于即时痰, 治疗中或随访患者按期收集的 2 份痰标本应留取夜间痰和晨痰, 同时医生应指导患者从肺部深处咳出合格的痰。为方便患者留取合格的即时痰标本, 也为阻断结核杆菌的飞沫传播, 建议结核病防治机构设立取痰室。干酪样痰涂片阳性率最高, 血样痰次之, 黏液样痰涂片阳性率较低, 唾液样痰中未检出抗酸杆菌。在实际工作中, 要提高血样痰涂片阳性率, 在涂片时应该避开血块, 选取血痰中的干酪样痰或黏液样痰。唾液样痰为不合格痰, 在没有合格痰的情况下, 唾液样痰也要进行涂片检查, 同时要求患者重新送合格的痰标本。由于痰性状与涂片阳性率有关, 要认真报告痰性状, 观察染色后镜下痰细胞的特点, 最后综合痰颜色、涂片难易、镜下痰细胞的特点后再作出痰性状的报告。随着患者病情的好转, 痰性状由干酪样向黏液样痰和唾液样痰转化增多, 提示痰性状可作为肺结核患者疗效观察的补充方法。对治疗后 2 个月末痰仍呈干酪样的患者应引起重视, 因为干酪样痰镜下以炎症细胞为主, 提示患者存在肺部感染。建议有条件的实验室应在治疗后 2 个月末, 对痰性状仍为干酪样的患者进行病原菌和真菌培养, 指导临床用药。

参 考 文 献

- 1 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划痰涂片镜检实验室质量保证手册. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004. 8-16.