

单肺移植术治疗终末期肺疾病 11 例

朱余明 姜格宁 丁嘉安 高文 张雷 汪浩 周晓 谢博雄 陈昶 李文涛 杨健

【摘要】 目的 总结单肺移植治疗终末期肺病的早期临床结果和经验。方法 2003 年 1 月至 2005 年 9 月,为 11 例终末期肺病患者施行了单肺移植术,其中右侧单肺移植 7 例,左侧单肺移植 4 例。有 2 例受者接受同一供者的左、右肺。**结果** 目前有 6 例单肺移植受者术后生存 1 年以上,其中 3 例存活 2 年以上;3 例存活 6 个月以上。9 例存活的受者生活均能自理,活动良好。术后 2 个月肺功能复查:动脉血氧分压(PaO_2)均 >80 mm Hg,较术前提高 37.6%;有 8 例受者第 1 秒用力呼气量(FEV_1)较术前提高 165.2%。2 例死亡的受者中,1 例因术中大出血死亡;1 例淋巴管平滑肌瘤受者术后 3 个月后死于顽固性乳糜胸。受者术后急性排斥反应平均发生率为 1.2 次;4 例术后并发曲霉菌感染;3 例术后出现支气管狭窄;2 例术后并发严重肺部感染;1 例术后 36 h 出现缺血/再灌注损伤;1 例术后 7 d 并发胃底黏膜撕裂继发上消化道大出血;1 例术后 1 年出现慢性排斥反应。**结论** 单肺移植是治疗终末期肺疾病的有效方法。肺移植术后并发症发生率高,应进行有效的预防和治疗。

【关键词】 肺移植;肺疾病

Single lung transplantation for end-stage pulmonary disease ZHU Yu-ming, JIANG Ge-ning, DIN Jia-an, et al. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Disease Hospital, Shanghai 200433, China

【Abstract】 **Objective** To summarize the initial outcome of single lung transplantation in the treatment of end-stage pulmonary disease. **Methods** From Jan. 2003 to June 2005, 11 cases were subjected to single lung transplantation consecutively at our hospital. Of the 11 patients with end-stage pulmonary diseases, 7 underwent the right single lung transplantation, and 4 the left procedure. Among them, 2 patients received single lung transplantations by the same donor. **Results** Of the 11 patients, 6 cases have been alive for more than 1 year (including 3 cases been alive for more than 2 years). Three cases have been alive for more than 6 months. Lung function examination was done 2 months after lung transplantation. Nine patients showed normal PaO_2 values (more than 80 mm Hg) with an average improvement of 37.6%, and 8 obtained an average improvement of 165.2% in FEV_1 . One case died of bleeding intra-operatively. One case died of chylothorax at 3rd month post-operatively. The incidence of acute rejection was 1.2 averagely in this group. As to other complications, aspergillosis occurred in 4 cases, severe lung infection in 2 cases, reperfusion-injury-induced pulmonary edema in 1 case at 36th h postoperatively, and upper alimentary canal hemorrhage in 1 case at 7th day. Chronic rejection occurred in 1 case at first year postoperatively. **Conclusions** Single lung transplantation is effective in treating end-stage pulmonary disease. The incidence of complication was higher after lung transplantation. Effective prevention and management should be emphasized.

【Key words】 Lung transplantation; Lung disease

从 2003 年 1 月至 2005 年 6 月,我院胸外科与呼吸内科和麻醉科等有关科室合作或与外院协作,施行了 11 例同种异体单肺移植术,其中 9 例患者术后至今存活,生活自理,活动良好,各项生理指标及肺功能检测均较术前明显改善,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:本组 11 例肺移植受者中,男性 10

例,女性 1 例。年龄 28~64 岁,平均 52.3 岁。11 例受者均为终末期肺疾病,其原发疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD)8 例,终末期尘肺 1 例,特发性肺间质纤维化 1 例,淋巴管平滑肌瘤 1 例。术前均有呼吸困难史 5~23 年,气急分级标准为 4 级,其中 1 例需呼吸机支持。

2. 术前肺功能检查及辅助疗法:第 1 秒用力呼气量(FEV_1)平均为 (0.69 ± 36) L,占预计值的 $(23.3 \pm 12.9)\%$ 。动脉血氧分压(PaO_2)为 (62.5 ± 6.5) mm Hg,动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)为

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(024119003)
作者单位:200433 上海市肺科医院胸外科;通讯作者:姜格宁(E-mail: jgnwp@yahoo.com.cn)

(41.4 ± 14.9) mm Hg, 6 min 行走试验(6 MMT)为(51.5 ± 18) m, 平均肺动脉压为(30 ± 6) mm Hg。所有患者术前均经 1~11 个月的呼吸康复训练(包括呼吸方法训练, 氧疗、运动耐力训练、营养支持、心理治疗和呼吸症状控制等), 肺功能和动脉血气指标虽无明显改善, 但运动耐量增加。

3. 肺移植相关资料: 本组受者行右侧单肺移植 7 例, 左侧单肺移植 4 例; 其中有 2 例受者接受同一供者的左、右肺。供者均为脑外伤死亡的年轻男性。供、受者血型相同; 淋巴细胞毒试验均为阴性; 1 例 HLA 配型有 2 个位点相同, 有 2 例无相同位点, 其余病例均未做配型。供肺采用低钾右旋糖苷液单次肺动脉灌注方法, 每 1000 ml + 前列地尔(PGE₁) 250 mg。术中连续每分钟静脉滴注 PGE₁ 0.25 mg/kg; 左房缝合结束前给与甲泼尼龙 1 g 静脉注射; 有 2 例受者在吻合血管前给予肝素 80 g/kg。

4. 术后处理: 一般于术后 48~72 h 后停用呼吸机, 拔除气管插管。1 例受者因术后并发缺血/再灌注损伤, 6 d 后停用呼吸机。术后免疫抑制均采用霉酚酸酯(MMF)、他克莫司(FK506)和激素三联用药, 并且于术前 1 d、术后 14 d 应用赛尼哌 50 mg 静脉注射, 以达到最佳免疫抑制效果。术后较长时间内使用舒普深、大扶康和更昔洛韦预防细菌、霉菌及病毒感染。

结 果

1. 肺移植受者的存活情况: 本组有 6 例受者术后生存 1 年以上, 其中 3 例存活 2 年以上; 有 3 例受者存活 6 个月以上。目前, 存活的 9 例受者生活均能自理, 活动良好。本组受者中死亡 2 例, 其中 1 例因术中大出血死亡, 另 1 例淋巴管平滑肌瘤受者于术后 3 个月后死于顽固性乳糜胸。

2. 术后 2 个月肺功能复查: 9 例存活受者的 PaO₂ 均 > 80 mm Hg, 较术前提高 37.6%; 除 1 例外, 有 8 例 FEV₁ 较术前提高 165.2%。术后肺核素扫描显示移植肺的通气、血流均占 80% 以上。

3. 术后并发症: 本组有 3 例术后发生吻合口局部侧壁软化、狭窄, 2 例置入镍钛网状支架后症状改善, 1 例行支气管扩张, 烧灼加冷冻, 症状缓解。术后急性排斥反应平均发生率为 1.2 次, 经甲泼尼龙冲击治疗后症状消退。4 例术后 2 周痰培养出曲霉菌, 其中 3 例予以依曲康唑 0.2 g, 每天 2 次, 治疗 2 个月余, 目前曲霉菌培养仍间断阳性。2 例术后并

发严重肺部感染。1 例术后 36 h 出现缺血/再灌注损伤性肺水肿, 经严格控制补液、强心、利尿和正压机械通气, 并给予甲泼尼龙 0.5 g 冲击治疗, 3 d 后症状明显缓解。1 例术后 7 d 并发胃底黏膜撕脱继发上消化道大出血, 急诊经左胸行贲门胃底撕裂粘膜修补及 Belsey Mark VI 手术(原位右侧单肺移植术)。1 例术后 1 年时出现慢性排斥反应, 肺功能明显下降, 经纤维支气管镜肺活检(TBLB)证实为闭塞性细支气管炎。

讨 论

至 2005 年 6 月, 国际心肺移植协会登记的肺移植手术量为 19 296 例。统计 1995 年 1 月至 2004 年 6 月国际肺移植资料, COPD 占肺移植的 38%, 居第 1 位, 以 COPD 为手术指征的单肺移植占 53%, 双肺移植占 23%^[1]。本组 11 例受者中, COPD 患者有 8 例, 占 73%。当前国际上 COPD 受者需要进行肺移植的选择标准^[3]为: (1) 应用支气管扩张剂后 FEV₁ < 25% 的预计值; (2) 休息时 PaO₂ < 55~66 mm Hg; (3) PaCO₂ 增高; (4) 有继发性肺动脉压增高的表现; (5) 临床上 FEV₁ 下降迅速, 生理状况恶化。

我们在术前严格按照肺移植的选择标准筛选受者, 尤其注意了以下几个方面: (1) 具有进行呼吸康复训练的潜能, 术前停止吸烟至少 3 个月, 并参加呼吸康复训练, 患者必须知道进行呼吸康复训练并不能提高肺功能, 但能使其很好耐受胸部手术。本组患者术前进行了为期 7 个月以上的呼吸康复训练, 使其能很好的接受手术, 有利于围手术期的康复。(2) 较好的营养状况, 达到理想体重的 80%~120%。(3) 良好的心理状况, 主动要求手术, 在思想上能更好的配合手术及围手术期治疗。(4) 常规超声心动图、心导管检查, 了解肺动脉及右心功能, 决定术中是否需要体外循环。(5) 术前常规行细菌及病毒学检查; 呼吸道细菌培养连续 3 次阴性; (6) 根据影像学检查和同位素通气、血流扫描, 决定哪侧肺功能更差。通常选择功能差的一侧, 如两侧差不多, 选择左侧更有利于手术操作。

由于肺气肿的肺顺应性明显降低, 血管阻力相对较高, 所以 COPD 患者行单肺移植的早期, 移植肺的通气减少, 灌注增加, 而对侧自体肺将过度通气, 灌注减少, 结果将出现明显 V/Q 失衡。并且自体肺过度膨胀会推动纵隔向移植肺一侧移动, 进而

压迫移植肺。本组有 7 例胸部 X 线均符合这种情况。文献认为^[2], 术后早期移植肺灌注可达 77% 左右, 通气仅 59% 左右, 3~6 个月后这种情况逐步改善。本组有 5 例受者术后 2 个月时 PaO₂ 逐渐上升 >80 mm Hg, 目前维持在 90~99 mm Hg。本组术后同位素肺通气血流证实, 移植肺灌注均 >80%, 通气比例基本正常, 因此, 术后 V/Q 失衡, PaO₂ 改善较快。有报道^[3]为解决自体肺将过度膨胀的问题, 行自体肺减容术, 可取得明显的近期效果, 但增加了创伤, 是否必要有待商榷。

由于术前无法知道供者肺大小, 对于胸腔很小的受者, 术中可行供者肺减容(1/4~2/5)或肺叶移植(右侧中下叶移植, 左侧下叶移植)。本组 1 例特发性肺间质纤维化患者因胸廓收缩, 胸腔较小, 供者肺与受者胸腔不匹配, 行供者肺减容, 术后没有影响肺功能。本组有 3 例术后发生吻合口局部侧壁软化、狭窄, 2 例置入镍钛网状支架后症状改善; 1 例行支气管扩张, 烧灼加冷冻, 症状缓解。文献报道, 肺移植术后吻合口狭窄并发症达 12%~23%, 平均发生时间为术后 3~6 个月^[4,5]。可能与肺灌注保存, 吻合技术, 支气管血供, 吻合口曲霉菌感染等多种因素有关。近年的文献认为, 吻合口狭窄与曲霉菌感染密切相关。Saad 认为置入金属支架的患者与其他患者相比较, 其生存时间无差异^[6]。本组术后 4 例痰培养发现曲霉菌, 其中 3 例口服依曲康唑治疗近 2 个月无效, 但临床上无肺部感染症状。1 例纤维支气管镜提示支气管吻合口局部侧壁软化, 被坏死组织覆盖, 活检找到霉菌; 1 例术后并发自体肺严重曲霉菌浸润性肺部感染, 经依曲康唑静脉注射 6 周后治愈。Haydock 等^[7]认为, 曲霉菌是肺移植重要的并发症和死亡原因, 发生率约 6.2%~12.8%, 其中, 58% 是气管、支气管炎或支气管吻合口感染, 32% 是浸润性肺部感染, 22% 是播散性感染, 死亡率高达 30%~52%。Singh 等^[8]认为, 老年和 COPD 患者单肺移植术后易发生曲霉菌感染, 其中肺移植术后 3 个月发生感染者为晚期曲霉菌感染, 死亡率较高。当前尚无特效的治疗方法。

缺血/再灌注损伤性肺水肿是术后近期的主要并发症之一, 一般术后 8~12 h 最严重, 发生率 20% 左右。本组 1 例术后 24 h 出现典型的再灌注性肺水肿。虽然术后再灌注性肺水肿有许多理论假说, 但重点是按目前的理论进行预防, 如控制灌注压, 保

存温度, 术后严格控制液体输入量和速度, 呼气末正压通气(PEEP)应维持 36~72 h。本例患者经利尿、严格控制液体量、延长呼吸机 PEEP 时间, 有效吸痰等, 很快控制了病情的发展。

目前国际上单肺移植的年龄界限是 65 岁。Meyer 等^[9]分析了文献中 2260 例 COPD 肺移植资料, 统计显示: <50 岁的受者 5 年生存率, 单侧为 43.6%, 双侧为 68.2%; 50~60 岁受者的 5 年生存率, 单侧为 39.8%, 双侧为 60.5%; >60 岁受者的 5 年生存率, 单侧为 36.4%, 双侧为 0。所以单肺移植有比较好的早期生存率, 而对 <60 岁的 COPD 患者, 应推荐作双肺移植, 提高生活质量和长期生存率。国内患者的重度肺气肿, 往往伴有长期抽烟、反复肺部感染史, 且缺乏正规的呼吸康复训练, 对双肺移植手术的耐受力明显降低。故我们认为, 对 >55 岁的患者, 单肺移植可能较适合。

参 考 文 献

- 1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The 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.
- 2 孙衍庆. 现代胸心外科学. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 2000. 1637-1663.
- 3 陈静瑜, 何毅军, 郑明峰, 等. 单肺移植治疗终末期肺气肿三例. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2005, 12: 198-199.
- 4 Schafers HJ, Haydock DA, Cooper JD. The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 101: 1044-1052.
- 5 Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, et al. Airway complications after lung transplantation: treat long-term outcome. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71: 989-993.
- 6 Saad CP, Ghamande SA, Minai OA, et al. The role of self-expandable transplantation. *Transplantation*, 2003, 75: 1532-1538.
- 7 Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve month period. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103: 329-340.
- 8 Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 258-266.
- 9 Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, et al. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 935-941.

(收稿日期: 2006-01-01)