

# 肺移植治疗特发性肺动脉高压(附5例报告)

陈虹,陈静瑜,周敏,张稷,吴波\*

(无锡市人民医院肺移植科,江苏 无锡 214023)

**[摘要]** **目的:**通过回顾无锡市人民医院5例双肺移植治疗特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary artery hypertension, IPAH)的临床资料,并结合国内外相关文献,探讨肺移植治疗IPAH的适应证、术式选择、手术并发症以及围术期处理。**方法:**IPAH受者5例,男2例,女3例,年龄14~30岁,术前均为重度肺动脉高压,WHO心功能评级Ⅲ~Ⅳ级,在全麻体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持下行序贯式双肺移植术。**结果:**5例患者中4例术后需延长ECMO使用,时间12~20h不等;所有患者术后早期均出现不同程度的急性左心功能不全,机械通气延迟撤离,住重症监护病房时间延长。最终5例患者均康复出院,随访至今,心肺功能良好,长期生活质量佳。**结论:**肺移植目前仍然是IPAH唯一的治疗选择,双肺移植是IPAH当前首选的手术方法。围术期常规应用ECMO支持技术,可大大提高手术的安全性。

**[关键词]** 特发性肺动脉高压;肺移植;体外膜肺氧合

**[中图分类号]** R655.3

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)06-850-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140635

肺移植治疗特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary artery hypertension, IPAH)国内报道很少。2007年11月~2013年1月无锡市人民医院对5例重症IPAH患者进行了双肺移植手术,现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

IPAH受者5例,男2例,女3例,年龄14~30岁,术前IPAH诊断明确,均符合国际心肺移植注册协会(International Society for Heart and Lung Transplantation Registry, ISHLT) IPAH受者选择标准,胸部影像学、右心导管、肺功能、动脉血气分析检测等术前评估未见手术禁忌证(表1)。

供体5例,均为短期(10 min内)心脏停跳供

表1 IPAH受者术前、术中临床资料

| 项目                       | 例1      | 例2     | 例3      | 例4      | 例5      |
|--------------------------|---------|--------|---------|---------|---------|
| 性别                       | 男       | 女      | 女       | 男       | 女       |
| 年龄(岁)                    | 17      | 16     | 30      | 14      | 28      |
| 身高(cm)                   | 165     | 162    | 163     | 165     | 170     |
| 体重(kg)                   | 45      | 58     | 55      | 72      | 75      |
| 病程(月)                    | 6+      | 36+    | 84      | 1       | 12      |
| 靶向药物应用(月)                | 6+      | 24+    | 24+     | 2+      | 6+      |
| 右心衰竭体征                   | 有       | 有      | 有       | 有       | 有       |
| WHO心功能评级                 | Ⅳ级      | Ⅳ级     | Ⅳ级      | Ⅳ级      | Ⅲ级      |
| 术前右心导管                   |         |        |         |         |         |
| 肺动脉收缩压(mmHg)             | 110     | 148    | 115     | 120     | 139     |
| 肺动脉平均压(mmHg)             | 70      | 72     | 71      | 70      | 72      |
| 右心房压力(mmHg)              | 18      | 23     | 19      | 20      | 22      |
| 血气分析(吸氧10 L/min)         |         |        |         |         |         |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)  | 37~42   | 58     | 79      | 95      | 81      |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg) | 15~20   | 20     | 36      | 31      | 36      |
| 右/左肺缺血时间(min)            | 230/430 | 85/300 | 180/375 | 150/330 | 180/360 |
| 术中ECMO时间(min)            | 550     | 450    | 450     | 493     | 420     |

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81170155)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 15852759830@126.com

者;术前供、受者的 ABO 血型均相符或相容,供肺获取、灌注、保存技术见文献[1]。

## 1.2 方法

### 1.2.1 手术方法

术中全麻、双腔气管插管机械通气,以体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助心肺支持。经股动静脉插管,插入肝素涂层的股动脉 F15、股静脉 F19 管道,监测 ACT 控制在 150~200 s,建立转流 ECMO 系统,转流速度 2~3 L/min,控制肺动脉收缩压降至 70~80 mmHg。先行一侧全肺切除,植入相应供肺,后行对侧全肺切除,植入供肺,完成双侧前外侧切口不横断胸骨序贯式双肺移植。表 1 显示术中右肺或左肺的冷缺血时间以及 ECMO 使用时间。

### 1.2.2 术后管理

术后患者入住重症监护病房,常规生命监护、

保护性机械通气策略;5 例患者均常规应用巴利昔单抗作免疫诱导治疗,术后三联免疫抑制策略预防急性排异(环孢素 A/普乐可复、吗替麦考酚酯和皮质激素);术后常规抗生素应用预防感染,应用更昔洛维普遍预防巨细胞病毒,伏立康唑等预防真菌感染。根据临床需要及时行胸部 CT 及纤支镜检查。

## 2 结果

5 例患者中 4 例术后需延长 ECMO 使用,时间 12~20 h;1 例患者术中随着肺动脉压力下降,右心功能迅速恢复,血流动力学稳定。术毕得以顺利拔除 ECMO。5 例患者术后早期均出现不同程度的急性左心功能不全,因而机械通气延迟撤离,住重症监护病房时间延长。最终 5 例患者均康复出院,随访至今,心肺功能良好,长期生活质量佳(表 2)。

表 2 IPAH 受者术后临床资料

| 项目                   | 例 1   | 例 2    | 例 3   | 例 4   | 例 5   |
|----------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 术后 ECMO 辅助时间(h)      | 16    | 13     | 20    | 0     | 12    |
| 急性左心衰出现时间(d)         | 3     | 4      | 6     | 5     | 3     |
| 血清 N-末端原脑利钠肽 (pg/ml) | 1 800 | 10 000 | 1 074 | 1 709 | 6 084 |
| 机械通气时间(d)            | 33    | 12     | 7     | 18    | 7     |
| 重症监护病房时间(d)          | 38    | 21     | 18    | 23    | 8     |
| 住院时间(d)              | 93    | 32     | 70    | 54    | 48    |
| 发生急性排异时间(d)          | -     | 45     | -     | -     | -     |
| 随访时间(月)              | 66    | 43     | 18    | 7     | 6     |

## 3 讨论

IPAH 是一类迄今病因不明且预后极差的肺血管疾病,进展迅速,病死率高。早先美国国立卫生研究所注册报道<sup>[2]</sup>,IPAH 患者中位生存期为 2.8 年,1、3、5 年生存率分别为 68%、48%、34%。现代肺移植和靶向药物的发展逐步改变了预后,但是患者对靶向药物疗效不确定<sup>[3]</sup>,肺移植目前依然是提高患者生存率的唯一有效方法。最新 ISHLT 的 IPAH 肺移植手术指征为<sup>[4]</sup>:①经过最佳内科治疗,NYHA 功能分级 III 或 IV 级;②6 分钟步行试验距离 < 350 m 或进行性下降;③静脉应用依前列醇或类似药物治疗无效;④心脏指数小于 2 L/(min·m<sup>2</sup>);⑤右心房压力 > 15 mmHg。本中心 5 例患者,术前均经过不同时间的正规内科靶向药物治疗,心功能仍 III~IV 级,6 分钟步行试验因病情较重而无法完成,对照上述移植指征完全符合。

有关肺移植治疗 IPAH 手术方式的选择,迄今

未见随机对照试验的结果,当前大多数移植中心倾向于双肺移植。一项前瞻性研究报道,双肺移植术后平均肺动脉压降低明显,而单肺移植虽然体外循环时间较短,术后弥漫性肺泡损害发生低,但是闭塞性细支气管炎综合征发生率却明显升高,影响患者长期生存<sup>[5]</sup>。而另一项回顾性研究指出单肺移植受者移植相关病死率明显增加<sup>[6]</sup>。Conte 等<sup>[8]</sup>的研究也指出,IPAH 双肺移植显然比单肺移植有更好的长期生存率。本研究对 5 例患者均采用双肺移植手术,术后得以长期生存,随访心肺功能良好。

现在大多数移植中心都尽可能避免心肺移植,原因是其长期生存率较低。因此有学者认为仅当 IPAH 合并右心室功能不全,需要依赖正性肌力药物时才需要考虑心肺移植。但是不少中心认为<sup>[8]</sup>,患者右心功能在术后随着肺动脉压力的降低能很快恢复,因而对此类患者也不支持做心肺移植。本研究 5 例患者术前均有右心功能不全的症状体征,右心功能较差,血浆脑钠肽升高,术后右心功能均很快恢

复,也支持上述观点。

Arpad 等<sup>[9]</sup>报道围术期应用 ECMO 支持技术,可提高 IPAH 肺移植安全性。ECMO 本质是改良的人工心肺机,既可用于呼吸支持,又可用于循环支持,可有效控制肺移植围术期的肺动脉高压,避免急性左心衰和血流动力学紊乱,术中 ECMO 转流还可以减少移植肺开放后的缺血/再灌注损伤,减少原发性移植物失功(primary graft dysfunction,PGD)的发生<sup>[10]</sup>。虽然既往曾用体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)维持氧合、保持术中血流动力学稳定,但是目前有证据表明,CPB 在肺移植中也有弊端,如由于全身肝素化引起的出血和激活炎症介质而致血管损伤,再灌注后加重移植物损伤,最后导致移植物功能丧失。ECMO 可以在不用或使用很小剂量肝素的情况下为手术提供稳定的呼吸循环支持、降低 CPB 带来的并发症,而且 ECMO 不需要胸腔内插管,不影响术中视野,故而现在 ECMO 逐渐取代了以往的 CPB<sup>[11]</sup>。

IPAH 受者术后较易发生 PGD,有学者报道将 IPAH 或肺动脉收缩压 > 60 mmHg 确定为 PGD 显著和独立的风险因子<sup>[12]</sup>。PGD 是肺移植术后早期最主要的发病和死亡原因,并且可能影响移植物长期功能。确切病因不明,移植肺在术中再灌注期间,高肺动脉压力相关的剪切力增加可能起一定作用。另外,IPAH 移植术后右心室后负荷即刻降低,而左心室舒张功能不能立即改善,因此术后早期很容易出现血流动力学障碍以及急性左心衰。为此,本研究对所有 5 例患者术中常规采用 ECMO,并且选择性地对其中 4 例延长术后 ECMO 使用,以此安全度过围术期,取得了较好效果。可见 IPAH 患者围术期常规应用 ECMO 支持技术不失为一种安全有效的方法。

IPAH 术后虽然有短暂的高风险期,但是长期生存数据较好。本组 5 例 IPAH 肺移植受者均能够长期存活,随访情况良好。

综上所述,肺移植仍然是目前 IPAH 唯一的治疗选择。双肺移植是 IPAH 当前首选的手术方法。围术期常规应用 ECMO 支持技术,可大大提高手术的安全性。

#### [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[J].中华医学杂志,2004,84

(17):1416-1417

- [2] D'Alonzo G, Barst R, Ayress M, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension Results from a national prospective registry [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115:343-349
- [3] Nazzareno G, Marius M, Hoeper, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493-2537
- [4] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update: a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(7): 745-755
- [5] Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, et al. Single-versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(2): 397-402
- [6] Bando K, Armitage JM, Paradis IL, et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 108(6): 1056-1065
- [7] Conte JV, Borja MJ, Patel CB, et al. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5): 1673-1679
- [8] Franke U, Wiebe K, Harringer W, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 18(4): 447-452
- [9] Arpad P, Georg L Heinz S, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension [J]. *Eur J Cardio thorac Surg*, 2002, 21(5): 858-863
- [10] 胡春晓,王谦,张建余,等.体外膜肺氧合转流在肺移植术中的应用[J].山东医药,2010,50(27):43-44
- [11] 朱幸汎,陈静瑜,郑明峰,等.体外膜肺氧合在原发性及继发性肺动脉高压肺移植中的应用[J].中华器官移植杂志,2010,31(8):463-465
- [12] Kuntz CL, Hadjilias D, Ahya VN et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study [J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(6): 819-830

[收稿日期] 2013-12-19