

术前肺动脉舒张压对特发性肺纤维化患者 双肺移植术后原发性移植物失功的预测价值

张锋 许红阳 姜淑云 李家琼 陆顺梅 王大鹏 臧芝栋 潘红 陈静瑜

214023 江苏无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院重症医学科(张锋、许红阳、姜淑云、王大鹏、臧芝栋、潘红),麻醉科(陆顺梅),胸外科(陈静瑜);221009 江苏徐州,徐州市中心医院重症医学科(李家琼)

通讯作者:许红阳,Email:xhy1912@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.011

【摘要】 目的 分析特发性肺纤维化(IPF)患者双肺移植术后发生原发性移植物失功(PGD)的危险因素,探讨其对术后 PGD 的预测价值。**方法** 采用回顾性分析方法,选择 2014 年 6 月至 2017 年 3 月在南京医科大学附属无锡市人民医院行双肺移植术的 58 例 IPF 患者为研究对象。终点事件为移植术后 3 d 内发生 3 级 PGD,将患者分为 PGD 组和非 PGD 组。收集患者性别、年龄、体质指数(BMI)、基础疾病、术前 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP),术中和术后肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉舒张压(PADP)、平均肺动脉压(mPAP),手术时间,术中和术后输血情况,术中是否应用体外膜肺氧合(ECMO),术后是否进行血液净化治疗,以及术后 3 d 内休克的发生情况等。比较两组患者手术相关指标的差异,采用二分类 logistic 回归分析寻找 PGD 的独立预测因子;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估患者术前 PADP 对术后发生 3 级 PGD 的预测价值。**结果** 58 例接受肺移植患者中有 6 例因部分重要资料缺失予以剔除,最终共 52 例患者纳入分析。术后诊断为 3 级 PGD 患者 17 例,病死率 47.06%;非 PGD 组 35 例,病死率 8.57%。PGD 组患者术前 PADP 和 mPAP、术后悬浮红细胞用量及术中和术后总输血量均明显高于非 PGD 组[术前 PADP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 33.7 ± 10.5 比 25.3 ± 10.1 ,术前 mPAP(mmHg): 40.4 ± 14.1 比 32.8 ± 11.1 ,术后悬浮红细胞用量(mL): 700(300, 1 500) 比 300(300, 500),术中和术后总输血量(mL): 2 250(1 850, 4 275) 比 1 800(1 550, 2 800),均 $P < 0.05$];而两组患者性别、年龄、BMI、基础疾病、术前 NT-proBNP,术中和术后 PASP、术后 PADP 和 mPAP,手术时间,术中血浆、悬浮红细胞用量和总输血量,术后血浆用量、总输血量,术中和术后总血浆、总悬浮红细胞用量,术中应用 ECMO,术后进行血液净化治疗,以及术后休克发生情况差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。二分类 logistic 回归分析显示,术前 PADP 为肺移植术后发生 3 级 PGD 的独立危险因素[优势比(OR)=1.084, 95% 可信区间(95%CI)=1.016~1.156, $P=0.015$]。ROC 曲线分析显示,术前 PADP 预测肺移植术后发生 3 级 PGD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.728;当截断值为 36 mmHg 时,敏感度为 47.1%,特异度为 91.4%。**结论** 双肺移植术后发生 3 级 PGD 的 IPF 患者术前 PADP 较未发生 PGD 患者更高,术前 PADP 高者术后发生 3 级 PGD 的风险更高,术前 PADP 是预测肺移植术后是否发生 3 级 PGD 的一项有效指标。

【关键词】 肺纤维化,特发性; 移植物失功,原发性; 肺移植术; 肺动脉舒张压

基金项目:江苏省第四期“333 工程”科研项目(BRA2013026)

Value of preoperative pulmonary artery diastolic pressure on predicting primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis Zhang Feng, Xu Hongyang, Jiang Shuyun, Li Jiaqiong, Lu Shunmei, Wang Dapeng, Zang Zhidong, Pan Hong, Chen Jingyu

Department of Critical Care Medicine, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China (Zhang F, Xu HY, Jiang SY, Wang DP, Zang ZD, Pan H); Department of Anesthesiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China (Lu SM); Department of Thoracic Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China (Chen JY); Department of Critical Care Medicine, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu, China (Li JQ)

Corresponding author: Xu Hongyang, Email: xhy1912@aliyun.com

【Abstract】 Objective To analyze the value of the potential risk factors on predicting primary graft dysfunction (PGD) after bilateral lung transplantation for the patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** A retrospective study was conducted. Fifty-eight patients with IPF who underwent the bilateral lung transplantation admitted to Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from June 2014 to March 2017 were enrolled. The grade 3 PGD happened within 72 hours after transplantation was taken as the outcome event, and these patients were divided into PGD and non-PGD groups. The age, gender, body mass index (BMI), underlying disease, and N-terminal-probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) before operation, pulmonary artery systolic pressure (PASP), pulmonary artery diastolic pressure (PADP), and mean pulmonary artery pressure (mPAP) before and after operation,

duration of operation, the volume of blood transfusion during operation and postoperation, the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during the operation, blood purification treatment after operation, and shock within 3 days after operation were recorded. The differences of parameters mentioned above between the two groups were compared. The predictive factors of PGD were searched by binary logistic regression analysis, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to analyze the predictive value of preoperative PADP for grade 3 PGD after transplantation. **Results** Among 58 patients who underwent the bilateral lung transplantation, 52 patients were enrolled. The rest patients were excluded because of incomplete clinical data. There were 17 patients in the PGD group, with a mortality rate of 47.06%. The non-PGD group included 35 patients with a mortality rate of 8.57%. PADP and mPAP ahead of operation, the dosage of red cells suspension after the operation, and the total amount of blood transfusion during and after the operation in PGD group were significantly higher than those in non-PGD group [PADP ahead of operation (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 33.7 ± 10.5 vs. 25.3 ± 10.1 , mPAP ahead of operation (mmHg): 40.4 ± 14.1 vs. 32.8 ± 11.1 , the dosage of red cells suspension after the operation (mL): 700 (300, 1 500) vs. 300 (300, 500), the total amount of blood transfusion during and after the operation (mL): 2 250 (1 850, 4 275) vs. 1 800 (1 550, 2 800)], with statistically significant differences (all $P < 0.05$). There were no significant differences in age, gender, BMI, underlying disease, NT-proBNP before operation, PASP before and after operation, PADP and mPAP after operation, duration of operation, amount of plasma and red cells suspension as well as total amount of blood transfusion during operation, plasma amount and total amount of blood transfusion after operation, amount of plasma and red cells suspension during and after operation, use of ECMO during operation, blood purification treatment after operation, and shock after operation between the two groups (all $P > 0.05$). It was shown by binary logistic regression analysis that the preoperative PADP was the independent risk factor of grade 3 PGD after lung transplantation [odds ratio (OR) = 1.084, 95% confidence interval (95%CI) = 1.016–1.156, $P = 0.015$]. It was shown by ROC curve that the area under the ROC curve (AUC) of the PADP before operation for predicting the grade 3 PGD after lung transplantation was 0.728. When the cut-off value was 36 mmHg, the sensitivity was 47.1%, and the specificity was 91.4%. **Conclusions** Compared with the non-PGD group, the patients with higher preoperative PADP were more common in the PGD group, and the patients in the PGD group were more likely to be characterized by grade 3 PGD after lung transplantation. The preoperative PADP was an effective predictor of grade 3 PGD after lung transplantation.

【Key words】 Pulmonary fibrosis, idiopathic; Graft dysfunction, primary; Lung transplantation; Pulmonary artery diastolic pressure

Fund program: Fourth Phase of the “333” Project in Jiangsu Province (BRA2013026)

肺移植术对终末期特发性肺纤维化 (IPF) 患者疗效确切^[1-3]; 有研究表明, 双肺移植术对 IPF 患者的疗效明显优于单肺移植术, 且能提高患者远期生存质量^[4-5]。约 10%~25% 的肺移植患者术后出现原发性移植植物失功 (PGD), 严重影响了患者的预后。PGD 是指在肺移植术后 72 h 内发生的一种急性非特异性肺损伤, 按照严重程度可分为 1~3 级, 其中 3 级 PGD 患者的术后早期病死率较高, 远期生活质量亦受到严重影响。因此, 研究肺移植患者的临床特点有助于在术前预测其术后 3 级 PGD 的发生风险。肺纤维化患者术前多伴有肺动脉高压 (PAH), 目前已知平均肺动脉压 (mPAP) 与肺纤维化患者病死率密切相关^[6]。对于多数 IPF 患者来说, 肺动脉收缩压 (PASP) 与肺动脉舒张压 (PADP) 均高于正常, 其中 PADP 代表能够反映肺动脉血管阻力的最低压力, 也可以在一定程度上反映左心功能, 且该参数易获取, 干扰因素少。回顾性分析本中心 2014 年 6 月至 2017 年 3 月行双肺移植术且随访资料完整的 52 例 IPF 患者的临床资料, 寻找有价值的 PGD 预测因子, 以进一步明确 IPF 患者术前 PADP 与术后 PGD 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象: 采用回顾性分析方法, 选择 2014 年 6 月至 2017 年 3 月在南京医科大学附属无锡市人民医院 58 例接受双肺移植术的 IPF 致呼吸衰竭患者, 所有患者术前均已排除手术禁忌证, 且均签署手术知情同意书。

1.1.1 纳入标准: ① 根据 2011 版 IPF 诊治指南^[7], 排除其他已知病因后确诊为 IPF; ② 手术方式不为横断胸骨双侧前胸切口序贯式双肺移植术^[8]。

1.1.2 排除标准: ① 非首次接受肺移植术; ② 既往有非肺脏器官移植史; ③ 同时接受 2 个或 2 个以上器官移植; ④ 重要随访资料缺失。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经医院医学伦理委员会批准 (2017-01-07), 所有治疗和监测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法: 患者均采用不横断胸骨双侧前胸切口序贯式双肺移植术。术后转入重症医学科 (ICU) 监护治疗, 常规实施预防移植术后排斥、预防微生物感染方案。

1.3 研究终点及分组: 在 PGD 分级中, 以 3 级 PGD 患者的细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、蛋白 C 等急

性肺损伤 (ALI) 血浆内标志物变化最大, 且预后最差^[9], 因此本研究将术后 3 d 内出现 3 级 PGD 设定为终点事件。按国际心肺移植协会 (ISHLT) 分级标准^[10], 综合术后肺水肿的临床特征、肺部浸润的影像学表现以及氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 200 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 诊断 PGD。根据诊断结果将研究对象分为 PGD 组与非 PGD 组。

1.4 观察指标: 收集患者性别、年龄、身高、体重、体质指数 (BMI)、基础疾病、术前 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP), 术前和术后 PASP、PADP、mPAP, 手术时间, 术中和术后输血情况, 术中是否应用体外膜肺氧合 (ECMO), 术后是否进行血液净化治疗, 以及术后 3 d 内休克的发生情况等。

1.5 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 两组间比较采用非参数检验; 分类资料整理为计数和百分比, 组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类 logistic 回归分析寻找 PGD 的独立预测因子; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 评估患者术前 PADP 对术后发生 3 级 PGD 的预测价值。所有检验均为双侧检验, 均设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体病例的临床特征: 58 例接受肺移植患者中, 有 6 例因部分重要资料缺失予以剔除, 最终共 52 例患者纳入分析, 其中男性 47 例, 女性 5 例; 年龄 19 ~ 70 岁, 平均 (52.5 ± 11.5) 岁; 术前合并冠心病 2 例、糖尿病 10 例。术后诊断为 3 级 PGD 患者 17 例, 经二次肺移植后好转 1 例, 死亡 8 例, 病死率 47.06%; 非 PGD 组 35 例, 死亡 3 例, 病死率 8.57%。平均手术时间 (6.9 ± 1.5) h, 术中应用 ECMO 41 例, 术中和术后总输血量 (悬浮少白红细胞和病毒灭活血浆) 为 [$1950(1663, 3238)$] mL, 18 例术后 3 d 内出现休克。

2.2 两组一般资料比较 (表 1): 两组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、基础疾病及术前 NT-proBNP 等比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 两组术前及术后肺动脉压比较 (表 2): PGD 组患者术前 PADP 和 mPAP 均明显高于非 PGD 组 (均 $P < 0.05$); 而两组术前 PASP 及术后各肺动脉压差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 一般资料在双肺移植术后是否发生 3 级 PGD 两组 IPF 患者间的比较

参数	非 PGD 组 ($n=35$)	PGD 组 ($n=17$)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
男性 [例 (%)]	33 (94.29)	14 (82.35)	0.753	0.386
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	53.86 ± 9.43	49.82 ± 14.81	-1.027	0.316
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	169.14 ± 4.77	167.35 ± 5.86	-1.177	0.245
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	61.69 ± 11.40	62.59 ± 12.64	0.258	0.797
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	21.34 ± 3.31	22.23 ± 3.74	0.864	0.392
糖尿病 [例 (%)]	4 (11.43)	6 (35.29)	2.800	0.094
冠心病 [例 (%)]	2 (5.71)	0 (0)	0.056	0.813
NT-proBNP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	393 (109, 1065)	717 (139, 1854)	218.500	0.123

注: PGD 为原发性移植物流失, IPF 为特发性肺纤维化, BMI 为体质指数, NT-proBNP 为 N 端脑钠肽前体

表 2 术前及术后肺动脉压在双肺移植术后是否发生 3 级 PGD 两组 IPF 患者间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	非 PGD 组 ($n=35$)	PGD 组 ($n=17$)	t 值	P 值
术前 PASP (mmHg)	47.6 ± 15.5	54.0 ± 22.3	1.200	0.236
术前 PADP (mmHg)	25.3 ± 10.1	33.7 ± 10.5	2.781	0.008
术前 mPAP (mmHg)	32.8 ± 11.1	40.4 ± 14.1	2.100	0.041
术后 PASP (mmHg)	32.6 ± 10.5	33.6 ± 17.5	0.248	0.805
术后 PADP (mmHg)	19.2 ± 7.0	20.1 ± 10.2	0.358	0.722
术后 mPAP (mmHg)	23.7 ± 7.7	24.5 ± 12.1	0.274	0.785

注: PGD 为原发性移植物流失, IPF 为特发性肺纤维化, PASP 为肺动脉收缩压, PADP 为肺动脉舒张压, mPAP 为平均肺动脉压; $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$

2.4 两组输血情况比较 (表 3): PGD 组患者术后悬浮红细胞用量及术中和术后总输血量均明显大于非 PGD 组 (均 $P < 0.05$); 而两组术中血浆、悬浮红细胞用量和总输血量, 术后血浆用量、总输血量, 以及术中和术后总血浆、总悬浮红细胞用量差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 3 术中及术后输血情况在双肺移植术后是否发生 3 级 PGD 两组 IPF 患者间的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]

参数	非 PGD 组 ($n=35$)	PGD 组 ($n=17$)	t/U 值	P 值
术中血浆用量 (mL)	708.5 ± 342.9	850.2 ± 517.9	1.177	0.245
术中悬浮红细胞用量 (mL)	760.0 ± 278.9	941.2 ± 542.1	1.599	0.116
术中总输血量 (mL)	1469.3 ± 554.7	1732.6 ± 982.8	1.237	0.222
术后血浆用量 (mL)	0 (0, 350)	300 (0, 1225)	214.000	0.081
术后悬浮红细胞用量 (mL)	300 (300, 500)	700 (300, 1500)	197.500	0.046
术后总输血量 (mL)	300 (300, 850)	1000 (300, 2825)	212.000	0.092
总血浆用量 (mL)	800 (600, 1125)	1175 (725, 2200)	1.655	0.115
总悬浮红细胞用量 (mL)	1305.7 ± 797.8	1882.3 ± 1320.6	1.960	0.056
总输血量 (mL)	1800 (1550, 2800)	2250 (1850, 4275)	167.000	0.011

注: PGD 为原发性移植物流失, IPF 为特发性肺纤维化

2.5 两组其他手术相关参数比较 (表 4): 两组患者手术时间、术中应用 ECMO、术后进行血液净化治疗以及术后 3 d 发生休克情况差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 4 手术相关资料在双肺移植术后是否发生 3 级 PGD 两组 IPF 患者间的比较

参数	非 PGD 组 (n=35)	PGD 组 (n=17)	t/ χ^2 值	P 值
手术时间(h, $\bar{x} \pm s$)	6.70 $\pm$ 1.34	7.17 $\pm$ 1.72	1.096	0.278
术中应用 ECMO [例(%)]	25 (71.43)	16 (94.12)	2.302	0.129
术后血液净化治疗 [例(%)]	1 (2.86)	2 (11.76)	1.670	0.196
术后休克 [例(%)]	9 (25.71)	9 (52.94)	3.748	0.053

注: PGD 为原发性移植植物失功, IPF 为特发性肺纤维化, ECMO 为体外膜肺氧合

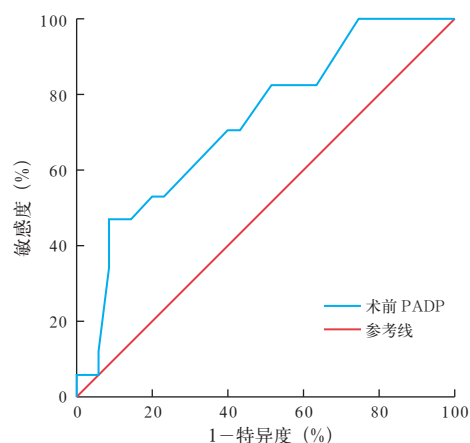
2.6 二分类 logistic 回归分析(表 5): 将两组比较差异有统计学意义的指标纳入二分类 logistic 回归分析, 结果显示, 术前 PADP 为肺移植术后发生 3 级 PGD 的独立危险因素 ($P=0.015$); 而术前 mPAP、术后悬浮红细胞用量、术中和术后总输血量对术后 3 级 PGD 的发生均无预测价值 (均 $P>0.05$)。

表 5 IPF 患者双肺移植术后发生 3 级 PGD 危险因素的 二分类 logistic 回归分析

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
术前 PADP	1.084	1.016 ~ 1.156	0.015
术前 mPAP	1.053	0.999 ~ 1.110	0.055
术后悬浮红细胞用量	1.010	1.001 ~ 1.021	0.051
术中和术后总输血量	1.000	1.000 ~ 1.001	0.068

注: IPF 为特发性肺纤维化, PGD 为原发性移植植物失功, PADP 为肺动脉舒张压, mPAP 为平均肺动脉压, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.7 ROC 曲线分析(图 1): 术前 PADP 预测肺移植术后发生 3 级 PGD 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.728 [95% 可信区间 (95%CI) = 0.584 ~ 0.872, $P=0.008$]; 截断值为 36 mmHg 时, 敏感度 47.1%, 特异度 91.4%, 提示术前 PADP 是预测术后发生 3 级 PGD 的有效指标。



注: PADP 为肺动脉舒张压, IPF 为特发性肺纤维化, PGD 为原发性移植植物失功, ROC 为受试者工作特征曲线

图 1 术前 PADP 预测 IPF 患者双肺移植术后发生 3 级 PGD 的 ROC 曲线

3 讨论

肺移植术是治疗多种终末期肺脏及肺血管疾病的最终选择, 且多年临床研究证实其对部分病种疗效明显。近年来肺移植发展迅速, 已受到越来越多的认可。IPF 患者病因不明, 肺部实质出现炎症, 逐渐进展为肺间质纤维化, 药物治疗效果差, 最终出现严重的持续性低氧血症, 导致死亡^[11]。对肺纤维化患者进行肺移植术, 不仅可延长其存活期, 亦可提高生活质量。但 IPF 患者肺移植术后早期病死率明显高于其他患者^[12], 原因尚未明确。

肺纤维化患者多伴有 PAH^[13], 研究表明, PAH 与肺纤维化患者病死率密切相关^[6]。近 50% 肺移植术后短期内死亡患者归因于 PGD, 即使是幸存的 PGD 患者, 其术后 1 年死亡风险也明显增高^[14]。因此, PGD 对肺移植术后患者早期病死率有重要影响, 研究肺纤维化患者肺移植术前肺动脉压与术后 PGD 之间的关系, 不仅有助于明确肺动脉压对 PGD 的影响程度, 而且有利于受者术前病情的全面评估, 从而提高移植术后存活率。

Fang 等^[15] 研究表明, 术前 mPAP 高的 IPF 患者, 其术后发生 PGD 的风险更高。有研究者发现, 移植术后 PGD 患者在原有凝血功能异常和炎症基础上出现了进一步的血管内皮损伤、血小板活化及细胞黏附等改变^[16-18]。肺移植术后, 患者右心室后负荷快速下降, 引起肺血管血流快速增加, 对肺血管的剪切力增强, 从而导致肺毛细血管渗漏以及移植植物失功^[17, 19]。有研究表明, 在术后肺部血流重新灌注 10 min 内肺动脉压力水平对 PGD 的发生至关重要^[20]。另外, 对于 IPF 合并 PAH 患者, 长时间肺部血流受阻会导致左室废用性萎缩, 肺移植术后极易出现急性左心衰竭及严重肺水肿^[21], 这也是促发 PGD 的重要因素。

上述有关肺动脉压的研究中, 肺动脉压力水平均以 mPAP 表示, 但 mPAP 是由 PADP 与 PASP 计算而来, 仅代表肺动脉压的平均状态, 有关 PASP 或 PADP 与 PGD 之间关系的研究极少。Pérez-Terán 等^[22] 研究表明, PASP 与 3 级 PGD 的发生具有明显相关性。因此, 探寻单项确切指标与 PGD 之间的关系更有利于患者术前评估以及指导临床治疗。本研究收集了行双肺移植术且随访资料完整的 52 例 IPF 患者的临床数据, 探讨 PASP、PADP 及 mPAP 与 PGD 之间的关系。结果提示, 术前 PADP 是术后患者发生 3 级 PGD 的独立危险因素, 术前 mPAP 虽

在 PGD 与非 PGD 两组间差异有统计学意义,但对 PGD 没有预测性,而术前 PASP 在两组间差异无统计学意义;进一步 ROC 曲线分析显示,术前 PADP 对双肺移植术后发生 3 级 PGD 有很好的预测价值。因此,重视术前患者 PADP 监测,降低患者术前 PADP 水平,合理筛选受者以及确定最佳手术时机,有可能降低术后 PGD 的发生率,进而降低患者的术后短期病死率。

对 IPF 患者进行肺移植的具体术式一般分为两种,根据受者术前病情、术中麻醉耐受情况等综合因素决定患者行单肺移植或双肺移植。单肺移植手术创伤相对较小、手术时间短,缺血/再灌注(I/R)损伤程度轻;而双肺移植后两侧新肺更加匹配,特别是在均分左右肺动脉血流方面较单肺移植更有优势。IPF 患者首选何种术式尚无统一结论。早期研究表明,当受者年龄小于 60 岁时,单肺移植的短期及长期存活率均高于双肺移植,因此对于年轻的 IPF 患者不建议首选双肺移植^[23];但 Weiss 等^[24]则认为,对于高危 IPF 患者,双肺移植比单肺移植的优势更大。多中心研究也表明,IPF 患者行双肺移植的存活率更高、中位存活时间更长^[5, 25]。新近研究也显示,双肺移植患者术后肺功能改善及生活质量均优于单肺移植者,对于年轻特别是 PAH 患者应首选双肺移植^[4]。但也有研究表明,接受双肺移植的 IPF 患者较单肺移植者术后更易发生 PGD 而死亡^[26]。有关肺移植的研究大多是将两种术式患者合并后进行统计分析,本研究收集的病例均为双肺移植患者,减少了单肺移植对研究结果的潜在影响,结果更加接近双肺移植患者真实的临床特点。

外源性输注的血液中已存在的炎性介质及其诱发机体产生的炎性物质,通过破坏肺泡上皮细胞、肺毛细血管内皮细胞等结构而影响肺功能^[27]。研究表明,血管生成素 2(Ang-2)在介导大鼠输血相关性肺损伤发生过程中有重要作用,但具体机制尚待研究^[28]。Webert 和 Blajchman^[29]研究显示,对于每个接受输血治疗的患者来说,其输血相关性肺损伤的发生率为 0.04%~0.16%。本研究结果显示,PGD 组患者术中和术后总输血量、术后悬浮红细胞用量均明显高于非 PGD 组,提示肺移植患者术中和术后尽量控制输血有助于减少 PGD 的发生。当然,是否输血和输血量还与术中、术后有无大出血以及休克等因素密切相关。

随着床旁重症超声技术的广泛应用,临床医生

可从可视化角度对严重肺脏疾病进行实时诊断与评估^[30]。有研究表明,肺部超声评分(LUS)可对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺部通气面积的变化进行评估,评价病情轻重程度,从而预测患者的疾病走向和病死率^[31]。目前对于 PGD 的诊断标准仍采用 ISHLT 分级标准,床旁肺部超声简便易行,可重复性强,无放射性,能在短时间内监测患者肺部病变情况,可辅助评估 PGD 患者的肺水肿程度及疗效,但目前有关超声应用于肺移植术后的研究较少,其具体诊断价值尚需进一步研究证实。

ECMO 已成功应用于心搏骤停^[32]、暴发性心肌炎^[33]、人感染高致病性禽流感^[34]等急危重症的多个领域,在肺移植方面主要用于术中支持患者心肺功能,以减少甚至避免因机体缺氧所导致的器官功能损害。对于肺移植后出现的严重 PGD,ECMO 有不可替代的作用,对内科积极治疗无效的严重肺水肿,短期内应用不仅有助于快速纠正患者的缺氧状态,更为针对 PGD 的全面治疗赢得了宝贵的时间。因此,一旦发生 PGD,对其严重程度的评估、积极的内科治疗以及在恰当时间进行体外生命支持对降低该并发症的危害程度有重要作用。

本研究的局限性:① 本研究为单中心回顾性研究,样本量较小;② 术前对 PASP、PADP 等参数的监测受药物、患者个体心肺功能等多种因素的影响,可能有潜在偏差;③ 在漂浮导管置入时没有同时监测并记录患者的肺毛细血管楔压、心排血量等血流动力学参数。因此,本研究结果和分析仍难以完全揭示肺动脉压与 PGD 之间的复杂关系,仍需多中心大样本研究进一步证实。

综上,双肺移植术后发生 3 级 PGD 的 IPF 患者术前 PADP 较未发生 PGD 患者更高;术前 PADP 高者术后发生 3 级 PGD 的风险更高;术前对患者 PADP 进行监测评估,有助于恰当选择手术时机以及预测术后 PGD 的发生风险。

参考文献

- [1] Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126 (2): 469-475. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00600-7.
- [2] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease [J]. Lancet, 1998, 351 (9095): 24-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06405-2.
- [3] Alalawi R, Whelan T, Bajwa RS, et al. Lung transplantation and interstitial lung disease [J]. Curr Opin Pulm Med, 2005, 11 (5): 461-466. DOI: 10.1097/01.mcp.0000175520.41729.4e.
- [4] 孙敏,李慧星,谢于峰,等.单肺与双肺移植治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):

- 444-449. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.008.
- Sun M, Li HX, Xie YF, et al. Outcomes after single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39 (6): 444-449. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.008.
- [5] ten Klooster L, Nossent GD, Kwakkel-van Erp JM, et al. Ten-year survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation [J]. Lung, 2015, 193 (6): 919-926. DOI: 10.1007/s00408-015-9794-7.
- [6] Patel NM, Lederer DJ, Boreczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2007, 132 (3): 998-1006. DOI: 10.1378/chest.06-3087.
- [7] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [8] 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 不横断胸骨双侧前胸切口双肺移植 [J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27 (2): 72-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.02.003.
- Chen JY, Zheng MF, He YJ, et al. Bilateral sequential lung transplantation through bilateral anterolateral thoracotomy without sternal division [J]. Chin J Organ Transplant, 2006, 27 (2): 72-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.02.003.
- [9] Christie JD, Bellamy S, Ware LB, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (11): 1231-1239. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.013.
- [10] Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24 (10): 1454-1459. DOI: 10.1016/j.healun.2004.11.049.
- [11] 杨航, 周敏, 陈静瑜, 等. 肺移植受者的选择 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (5): 296-301. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.09.
- Yang H, Zhou M, Chen JY, et al. The selection of lung transplant candidates [J/CD]. Pract J Organ Transplant, 2016, 4 (5): 296-301. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.09.
- [12] Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008 [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27 (9): 957-969. DOI: 10.1016/j.healun.2008.07.018.
- [13] Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant [J]. Eur Respir J, 2007, 30 (4): 715-721. DOI: 10.1183/09031936.00107206.
- [14] Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 (11): 1312-1316. DOI: 10.1164/rccm.200409-1243OC.
- [15] Fang A, Studer S, Kawut SM, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2011, 139 (4): 782-787. DOI: 10.1378/chest.09-2806.
- [16] Christie JD, Robinson N, Ware LB, et al. Association of protein C and type 1 plasminogen activator inhibitor with primary graft dysfunction [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (1): 69-74. DOI: 10.1164/rccm.200606-8270C.
- [17] Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, et al. Plasma intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2007, 7 (11): 2573-2578. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01981.x.
- [18] Kawut SM, Okun J, Shimbo D, et al. Soluble p-selectin and the risk of primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. Chest, 2009, 136 (1): 237-244. DOI: 10.1378/chest.08-2697.
- [19] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (4): 490-511. DOI: 10.1164/rccm.200207-670SO.
- [20] Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, et al. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116 (6): 932-942. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70043-1.
- [21] Kamler M, Herold U, Piotrowski J, et al. Severe left ventricular failure after double lung transplantation: pathophysiology and management [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23 (1): 139-142. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00031-7.
- [22] Pérez-Terán P, Roca O, Rodríguez-Palomares J, et al. Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (11): 1423-1429. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.026.
- [23] Meyer DM, Edwards LB, Torres F, et al. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79 (3): 950-957; discussion 957-958. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.076.
- [24] Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, et al. Survival after single versus bilateral lung transplantation for high-risk patients with pulmonary fibrosis [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88 (5): 1616-1625; discussion 1625-1626. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.044.
- [25] Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, et al. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need [J]. JAMA, 2015, 313 (9): 936-948. DOI: 10.1001/jama.2015.1175.
- [26] Thabut G, Christie JD, Ravaut P, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Ann Intern Med, 2009, 151 (11): 767-774. DOI: 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00004.
- [27] Pararajasingam R, Nicholson ML, Bell PR, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema in vascular surgery [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1999, 17 (2): 93-105. DOI: 10.1053/ejvs.1998.0750.
- [28] 龚艳杰, 魏明, 涂玲, 等. 输血相关急性肺损伤对大鼠血浆和肺组织血管生成素-2 表达的影响 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- Gong YJ, Wei M, Tu L, et al. Expression of angiopoietin-2 in plasma and lung tissue of rats with transfusion-related acute lung injury [J]. Chin J Lab Pathol, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- [29] Weibert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury [J]. Transfus Med Rev, 2003, 17 (4): 252-262. DOI: 10.1016/S0887-7963(03)00039-7.
- [30] 马欢, 魏丹丹, 何健卓, 等. 肺脏超声在重症加强治疗病房中的应用进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 222-224. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.52.
- Ma H, Wei DD, He JZ, et al. The progress of application with lung ultrasound in ICU [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 222-224. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.52.
- [31] 李莲花, 杨倩, 李黎明, 等. 肺部超声评分评估急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (7): 579-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.008.
- Li LH, Yang Q, Li LM, et al. The value of lung ultrasound score on evaluating clinical severity and prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (7): 579-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.008.
- [32] 谢文林, 朱良梅, 陈岚, 等. 急诊科实施体外膜肺氧合救治心搏骤停患者的经验浅析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 430-431. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.028.
- Xie WL, Zhu LM, Chen L, et al. Analysis of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of patients successfully resuscitated from cardiac arrest in emergency department [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 430-431. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.028.
- [33] 杨婷, 陈妙莲, 梁宏开, 等. 体外膜肺氧合治疗重症登革热合并暴发性心肌炎 1 例报告 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 317-318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.022.
- Yang T, Chen ML, Liang HK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of fulminant myocarditis in patient suffering from dengue fever: a report of 1 case [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 317-318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.022.
- [34] 王迪芬, 刘颖, 唐艳, 等. 体外膜肺氧合在救治人感染高致病性禽流感过程中并发症的防治 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 380-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.017.
- Wang DF, Liu Y, Tang Y, et al. Preventive effect of extracorporeal membrane oxygenation on complication during treatment of human infections with highly pathogenic avian influenza [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 380-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.017.

(收稿日期: 2017-03-22)