

# Fontan 循环的新时代——远期淋巴系统并发症研究进展

杜楚豪 董捷 董硕 刘顺 徐海涛 孙阳雪 李守军 杨克明 闫军

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院小儿外科中心, 北京 100037)

**【摘要】** 全腔静脉-肺动脉连接术 (Fontan 姑息手术) 挽救了大量单心室结构患儿的生命。然而, 术后远期淋巴系统并发症严重影响着患者的预后。现回顾既往相关文献, 总结 Fontan 术后患者淋巴系统并发症的自然病程、病理生理、临床表现、诊断和治疗管理。

**【关键词】** Fontan 循环; 淋巴系统并发症; 塑性性支气管炎; 蛋白丢失性肠病; 淋巴管介入治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.003

## New Era of Fontan Circulation—Research Progress in Long-Term Lymphatic System Complications

DU Chuhao, DONG Jie, DONG Shuo, LIU Shun, XU Haitao, SUN Yangxue, LI Shoujun, YANG Keming, YAN Jun

(Department of Pediatric Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Total cavopulmonary connection (Fontan procedure) has saved the lives of a large number of children with single ventricle, in which a biventricular repair is not possible. However, postoperative long-term lymphatic system complications seriously affect the prognosis of patients. This article reviews the previous literature and summarizes the natural history, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and management of lymphatic system complications in patients with Fontan circulation.

**【Keywords】** Fontan circulation; Lymphatic system complications; Plastic bronchitis; Protein-losing enteropathy; Lymphatic interventional therapy

1968 年被 Francis Fontan 首次介绍的 Fontan 手术已经历了近 55 年的发展, 挽救了大量单心室结构患儿的生命。起初它被应用于三尖瓣闭锁, 到现在, 已被广泛用于所有类型单心室结构患儿的治疗, 包括左或右心室的发育不良或缺失。经过手术技术、患者选择和围手术期管理的改善, Fontan 患者的生存率已显著提高, 1990 年 Fontan 术后 10 年生存率为 79%, 而在 2015 年, 此数据已达到 95% ~ 98%<sup>[1]</sup>。目前, 全球 Fontan 患者人数约为 70 000 例, 并且在下一个十年, 此数据可能会翻倍。到 2025 年, 预估 Fontan 患者的平均年龄为 23 岁<sup>[2-3]</sup>。

随着越来越多的 Fontan 患者进入成年阶段, 关注点逐渐从提高手术存活率到改善 Fontan 患者远期生活质量。与此同时, 严重影响患者生活的远期并发症开始成为 Fontan 患者管理的重点内容, 包括 Fontan 循环衰竭、心室功能障碍、房室瓣反流和心律失常等心脏相关并发症, 以及心外并发症。其中塑性性支气管炎 (plastic bronchitis, PB) 和蛋白丢失性肠病 (protein-

losing enteropathy, PLE) 是极具毁灭性和挑战性的淋巴系统并发症, 死亡率高, 41% 的 Fontan 患者行心脏移植手术是由于 PB 或 PLE<sup>[4]</sup>, 其对 Fontan 患者远期结局的影响被低估, 该并发症急需得到更多重视。现综述 PB 和 PLE 的自然病程、病理生理、临床表现、诊断和治疗管理。

### 1 概述

#### 1.1 PB

PB 被定义为一种肺淋巴疾病, 其特征是蛋白性物质渗漏到气道, 导致发作性咳痰或支气管镜下可见支气管管型, 与呼吸窘迫、气喘或严重的气道阻塞有关<sup>[5]</sup>。PB 在 Fontan 循环患者中的发生率为 8% ~ 14%<sup>[6-7]</sup>。尽管有 PB 在 Fontan 术后早期发生的案例, 但中位发病时间为术后 2 ~ 3 年<sup>[8]</sup>, 很少在成人时期发病<sup>[6]</sup>。与更高的 PB 发生率相关的因素有术后乳糜胸、既往上腔静脉-肺动脉吻合术或 Fontan 术后胸腔管引流时间较长、术后腹水病史<sup>[9]</sup>。

基金项目: 中国医学科学院临床与转化医学研究基金 (2020-I2M-C&T-B-060)

通信作者: 闫军, E-mail: Duchuhao23@163.com

## 1.2 PLE

PLE 是一种肠道蛋白丢失的疾病,可导致低白蛋白血症、淋巴细胞减少、低丙种球蛋白血症和凝血因子的丧失。据报道<sup>[10-12]</sup>,Fontan 术后的 PLE 发生率为 3%~13%。据 ANZFR 研究<sup>[11]</sup>报道,Fontan 术后发生 PLE 的中位时间为 5 年,大多数病例出现在 Fontan 术后的 10 年内。ANZFR 研究中,发展为 PB 或 PLE 的危险因素有膈神经麻痹、心律失常、Fontan 通路狭窄、无开窗<sup>[13]</sup>、主心室为右心室伴左心发育不全综合征、Fontan 手术年龄较大和术后胸腔积液时间延长<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[11]</sup>报道,PLE 诊断后 5 年的生存率为 50%。来自梅奥诊所更新的数据显示,PLE 诊断后 5 年和 10 年的生存率分别为 88% 和 72%<sup>[14]</sup>。较低的生存率与以下因素有关:较高的 Fontan 肺动脉压力[平均超过 15 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)]、较高的肺血管阻力、心室功能降低(射血分数 < 55%)、较低的心脏指数、较低的混合静脉血氧饱和度和诊断时纽约心功能分级 > II 级<sup>[14]</sup>。脓毒症是该报道的系列病例中最常见的死亡原因,反映了与 PLE 相关的免疫缺陷。此外,心室形态与生存率无关<sup>[14]</sup>。

## 2 病理生理

PB 和 PLE 确切的病理生理机制尚不清楚,目前广泛认可的机制是慢性静脉压升高相关的淋巴功能不全。淋巴管系统作为一个单向的运输系统,收集全身淋巴液。淋巴管的收缩促进淋巴液向前流动,同时腔内瓣膜防止反流,最终于胸部和颈部汇入体循环。然而,Fontan 循环患者的中心静脉压持续升高,淋巴循环后负荷增加,淋巴管压力升高,收缩能力减低,瓣膜功能不全。淋巴管异常侧支形成,促进高压淋巴液流入低压腔——气道和肠道。

富含蛋白质的淋巴液进入气道,并发于呼吸道感染或继发于个体炎症反应异常的气道内炎症反应,导致纤维蛋白在淋巴内交联,使气道内形成坚固的橡胶样管型,引起 PB<sup>[15]</sup>。当富含蛋白质的淋巴液溢出到低压肠道,引起肠道蛋白丢失,导致 PLE 的发生。

几个因素会加剧气道和肠道淋巴液的溢出。(1) 淋巴系统解剖结构的多样性:部分患者存在更多的靠近肠道或气道的淋巴通道和减压通路,当出现静脉压升高或淋巴充血时,淋巴液向低压通道溢出,这可能解释了为什么具有相同程度静脉压升高的患者中,只有部分患者发展为 PB 或 PLE<sup>[14]</sup>。(2) 解剖梗阻或心功能障碍:导致静脉压进一步升高<sup>[16]</sup>。(3) 肠黏膜灌注改变:与慢性心力衰竭相同,Fontan 患者的慢性心输出量的减低可导致全身血管阻力持续升高,血流再分配。这将导致肠黏膜血液灌注的减低,改变肠细胞膜

通透性<sup>[17]</sup>。(4) 慢性心输出量减低引起的促炎状态:可能改变肠细胞膜通透性,易导致 PLE<sup>[18]</sup>。(5) 肠道上皮细胞的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)减少:HSPG 为一种存在于肠上皮细胞膜中的蛋白质,通常有助于肠内蛋白质运输,其缺失不但可直接导致蛋白质泄漏,还可使肠道更易受促炎细胞因子和静脉压升高的影响<sup>[19]</sup>。

## 3 临床表现

### 3.1 PB

PB 最初症状隐匿,主要表现为咳嗽、咳痰,随后可伴呼吸困难、体温升高、低氧血症伴血氧饱和度降低,逐渐出现气道阻塞,最终导致急性呼吸衰竭。痰液浓稠,且其中有支气管铸型的形成<sup>[20]</sup>。支气管铸型均有炎性细胞成分,大部分含有纤维蛋白,约一半患者细菌学检查阳性<sup>[20]</sup>。部分患者可出现免疫紊乱,如 CD4/CD8 T 淋巴细胞计数减少和 IgG1 缺乏<sup>[20]</sup>。

### 3.2 PLE

PLE 的主要临床表现为液体过载和低血清白蛋白,常伴随显著的病毒性感染,腹泻为其常见表现。液体过载常导致腹水和周围性水肿,累及面部和手足。低下的免疫功能使患者易于发生细菌或病毒感染。随着肠道蛋白质丢失的不断进展,患者出现营养缺陷。由于易于脱水和电解质耗竭,急性细菌性感染可能致命。

## 4 诊断

PB 的诊断往往依赖于痰液或支气管镜检查发现支气管铸型,此外 CT 和磁共振成像的淋巴管造影也对诊断有所帮助<sup>[20]</sup>。淋巴结内动态对比磁共振淋巴管造影(intralymph node-dynamic contrast magnetic resonance lymphangiography, IN-DCMRL)已经成为中央淋巴系统成像的标准方法。此方法不但操作相对简便,还有很好的时间和空间分辨率<sup>[8]</sup>。

PLE 的诊断应考虑以下几点。(1) 低白蛋白血症:血白蛋白 < 3.5 g/dL,总蛋白 < 6 g/dL;(2) 以下任何临床症状:水肿、腹胀或不适、腹泻或积液(腹水、胸腔或心包积液)<sup>[5]</sup>。此外,结合淋巴系统影像学辅助检查也十分重要,对于部分 PLE 患者,特别是胸导管闭塞患者,IN-DCMRL 可显示肝脏和十二指肠壁之间的淋巴管连接,并有淋巴液渗漏到十二指肠腔内<sup>[21]</sup>。

## 5 治疗管理

### 5.1 PB

PB 的治疗分为以下几个部分:(1) 针对 Fontan 循环的治疗;(2) 呼吸道管理;(3) 降低中心静脉压的药物治疗;(4) 抗炎药治疗;(5) 淋巴管介入治疗(选择性封堵或减压)。

### 5.1.1 针对 Fontan 循环的治疗

识别并治疗 Fontan 循环解剖异常是首要问题,可通过外科手术或心导管介入进行矫治,如外科 Fontan 手术退回或心导管介入进行开窗以及解除可能存在的肺动脉狭窄或上腔静脉狭窄。治疗收缩功能不全的药物应用于 Fontan 循环。醛固酮受体拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂<sup>[22]</sup>。

### 5.1.2 呼吸道管理

呼吸物理治疗是该治疗的一个组成部分。黏液溶解性药物(N-乙酰半胱氨酸、安溴索和高渗盐水)、皮质类固醇、辅助支气管扩张剂和抗生素用于促进支气管铸型破坏和疏散<sup>[20]</sup>。Heath 等<sup>[23]</sup>的研究显示,相比于无菌磷酸盐水治疗,吸入组织型纤溶酶原激活物能够显著降低支气管管型的重量,并增加纤维蛋白降解产物纤维蛋白 D-二聚体的形成。吸入肝素治疗虽然没有纤溶作用,但其显示出抗凝特性,防止纤维素铸型的形成。因此,该疗法适用于伴有纤维性支气管铸型的患者<sup>[24-26]</sup>。支气管镜可以同时进行诊断和治疗,慢性药物治疗后,仍有部分或完全的气道阻塞导致呼吸困难时,需要进行支气管镜清除气道管型<sup>[27]</sup>。

### 5.1.3 降低中心静脉压的药物治疗

利尿剂和降低肺动脉压的药物均有利于中心静脉压的降低。应用利尿剂的同时加用蛋白可加强利尿效果<sup>[28]</sup>。此外大剂量螺内酯不光有利尿作用,还有抗炎效果。降肺动脉压的药物可用波生坦和西地那非等<sup>[29]</sup>。Goldberg 等<sup>[30]</sup>报道了在 400 例患有 Fontan 循环的青少年中使用长效磷酸二酯酶 V 型抑制剂乌地那非的经验。值得祝贺的是,作者完成了一项期待已久的大型、前瞻性、多中心、安慰剂对照试验,但该试验显示峰值耗氧量(主要目标)仅有微小、不显著的改善,通气无氧阈值(次要目标)有多个显著但有限的改善。

### 5.1.4 抗炎药治疗

炎症反应被认为与异常淋巴管增生和气管管型的形成有关,吸入糖皮质激素可减轻炎症反应<sup>[15,31]</sup>。有研究<sup>[31-32]</sup>报道,免疫抑制剂西罗莫司成功用于乳糜胸的治疗和肺功能的稳定。异常 mTOR 信号通路的激活会引起细胞生长和淋巴管生成的失调,后者可造成阻塞性乳糜性积液和呼吸衰竭<sup>[31-32]</sup>。而西罗莫司为 mTOR 通路抑制剂,在多种药物难治的顽固性 PB 的治疗中也有成功的报道<sup>[31-32]</sup>。

### 5.1.5 淋巴管介入治疗

选择性异常淋巴管和介入淋巴管减压封堵是近年新兴的有效治疗方法。前者通过选择性淋巴管封

堵来减少淋巴液的渗出;后者通过解除淋巴管梗阻,促进淋巴回流,减少淋巴液的渗出。据报道<sup>[33]</sup>,经皮经腹导管肺淋巴管栓塞是一种安全和有效的治疗 PB 急性表现的方法。当难以定位细小淋巴管或封堵失败时,完全封堵胸导管也是一种选择<sup>[31,34]</sup>。费城儿童医院的 Dori 等<sup>[8]</sup>发表在 *Circulation* 上的最大病例数报道中,18 例 PB 患者,17 例进行了淋巴介入,其中包括选择性肺淋巴管栓塞、完全胸导管栓塞和介入支架排除逆行肺淋巴液回流,大部分患者效果良好,最常见的并发症为短暂腹痛和短暂低血压。中位随访时间为 315 d(45 ~ 770 d),88% (15/17) 的患者有显著的症状改善。然而,其中 1 例全腔术后患者在症状改善后,由于支气管铸型的复发,于栓塞术后 5 个月再次行肺淋巴管栓塞术,并最终由于严重的心室功能不全,接受了心脏移植。

## 5.2 PLE

由于 PLE 与 PB 的发病机制类似,治疗方法大致相同,解决 Fontan 解剖引起的血流动力学异常、淋巴管减压和异常淋巴管选择性封堵、降低肺阻力和减轻炎症反应仍是治疗的主要思路。两种疾病不同之处在于 PB 为淋巴液渗出至呼吸道,而 PLE 为淋巴液渗出至肠道。因此前者治疗需加入呼吸道祛痰体疗,而后者治疗的特异性在于消化系统的管理。有研究<sup>[13]</sup>显示,布地奈德和肺血管扩张剂联合应用可以改善 PLE 患者的生存率。

营养支持是 PLE 治疗的重要方面。为减少肠道淋巴液的生成,同时纠正肠道蛋白质丢失引起的营养不良,患者应高蛋白低脂,结合中链甘油三酯饮食,后者可直接入血,不增加淋巴液的生成。由于 PLE 患者肠道上皮细胞的 HSPG 减少,导致蛋白质渗漏增加。皮下注射肝素有助于维持基膜完整性,尽管一些研究证明了其应用的益处<sup>[35]</sup>,也有研究否认其有效性<sup>[13]</sup>。此外,肝素也可影响骨骼发育。

Cedars 等<sup>[36]</sup>已尝试左心机械辅助来帮助循环衰竭的 Fontan 患者延续生命或桥接到心脏移植,90.2% 的患者在安装左心辅助装置 1 年后死亡或行心脏移植。右心机械辅助治疗目前尚不成熟,并未在临床中应用,但作为一种潜在的治疗方法,未来可能深刻改变 Fontan 单心室患者的自然病程。

## 6 总结

本综述回顾了罕见但严重影响 Fontan 患者远期生活质量的术后淋巴系统并发症:PB 和 PLE,其发生机制与慢性静脉压升高和全身炎症反应有关,诊断后预后差。当前多种治疗方法具有新进展,但由于药物治疗效果的局限性和新兴介入淋巴系统封堵未知的

远期结果,内科治疗尚无法代替心脏移植。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al. 40-year follow-up after the Fontan operation; long-term outcomes of 1,052 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15):1700-1710.
- [2] Jacobs JP, Mayer JE Jr, Mavroudis C, et al. The Society of Thoracic Surgeons congenital heart surgery database: 2017 update on outcomes and quality[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(3):699-709.
- [3] Schilling C, Dalziel K, Nunn R, et al. The Fontan epidemic: population projections from the Australia and New Zealand Fontan Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219:14-19.
- [4] Griffiths ER, Lambert LM, Ou Z, et al. Fontan-associated liver disease after heart transplant[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(2):e14435.
- [5] Alsaied T, Rathod RH, Aboulhosn JA, et al. Reaching consensus for unified medical language in Fontan care[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5):3894-3905.
- [6] Caruthers RL, Kempa M, Loo A, et al. Demographic characteristics and estimated prevalence of Fontan-associated plastic bronchitis[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(2):256-261.
- [7] Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4):970-977.
- [8] Dori Y, Keller MS, Rome JJ, et al. Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow as treatment of plastic bronchitis in patients with congenital heart disease[J]. *Circulation*, 2016, 133(12):1160-1170.
- [9] Schumacher KR, Singh TP, Kuebler J, et al. Risk factors and outcome of Fontan-associated plastic bronchitis: a case-control study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2):e000865.
- [10] Sharma VJ, Iyengar AJ, Zannino D, et al. Protein-losing enteropathy and plastic bronchitis after the Fontan procedure[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(6):2158-2165. e4.
- [11] Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation; an international multicenter study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(5):1063-1073.
- [12] Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(3):672-680.
- [13] Schleiger A, Ovrutski S, Peters B, et al. Treatment strategies for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(5):698-709.
- [14] John AS, Johnson JA, Khan M, et al. Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1):54-62.
- [15] Raciz J, Mane G, Ford M, et al. Immunophenotyping and protein profiling of Fontan-associated plastic bronchitis airway casts[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(2):98-107.
- [16] Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, et al. Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(4):584-589.
- [17] Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(6):672-674.
- [18] Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(2):695-700.
- [19] Lencer WI. Patching a leaky intestine[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):526-528.
- [20] Ntiamoah P, Mukhopadhyay S, Ghosh S, et al. Recycling plastic; diagnosis and management of plastic bronchitis among adults[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(161):210096.
- [21] Smith CL, Liu M, Saravanan M, et al. Liver lymphatic anatomy and role in systemic lymphatic disease[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1):112-121.
- [22] Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-associated liver disease: proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25):3173-3194.
- [23] Heath L, Ling S, Raciz J, et al. Prospective, longitudinal study of plastic bronchitis cast pathology and responsiveness to tissue plasminogen activator[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(8):1182-1189.
- [24] Rubin BK. Plastic bronchitis[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3):405-408.
- [25] Eason DE, Cox K, Moskowitz WB. Aerosolised heparin in the treatment of Fontan-related plastic bronchitis[J]. *Cardiol Young*, 2014, 24(1):140-142.
- [26] Palyga-Bysiecka I, Polewczyk AM, Polewczyk M, et al. Plastic bronchitis—A serious rare complication affecting children only after Fontan procedure? [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1):44.
- [27] Lis G, Cichocka-Jarosz E, Jedynak-Wasowicz U, et al. Add-on treatment with nebulized hypertonic saline in a child with plastic bronchitis after the Glenn procedure[J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(1):82-85.
- [28] Okano S, Sugimoto M, Takase M, et al. Effectiveness of high-dose spironolactone therapy in a patient with recurrent protein-losing enteropathy after the Fontan procedure[J]. *Intern Med*, 2016, 55(12):1611-1614.
- [29] Uzun O, Wong JK, Bhole V, et al. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6):e39-e40.
- [30] Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, et al. Results of the FUEL trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(8):641-651.
- [31] Shah A, Donovan J, Marino P, et al. A lesson in plasticity: a 74-year-old man with plastic bronchitis[J]. *Thorax*, 2017, 72(11):1055-1057.
- [32] Moua T, Olson EJ, Jean HC, et al. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangioleiomyomatosis with sirolimus therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(4):389-390.
- [33] Itkin MG, McCormack FX, Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic bronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(10):1689-1696.
- [34] Shah SS, Drinkwater DC, Christian KG, et al. Plastic bronchitis: is thoracic duct ligation a real surgical option? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6):2281-2283.
- [35] Kelly B, Mohanakumar S, Hjortdal VE. Diagnosis and management of lymphatic disorders in congenital heart disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(12):164.
- [36] Cedars A, Kutty S, Danford D, et al. Systemic ventricular assist device support in Fontan patients: a report by ACTION[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(5):368-376.

收稿日期:2023-05-14