

• 综述 •

单肺移植与双肺移植

郑顺利

1963年Hardy等^[1]开展了世界上第1例人单肺移植(single lung transplantation)手术,术后患者仅存活18 d。1963年至1983年的20年间,由于气管吻合口血供不良及肺作为开放器官的感染问题和术后器官排斥等问题,全世界近40例肺移植患者均未长期存活。随着新一代抗排斥药物环孢素A(CsA)等的应用,多伦多总医院肺移植组的Cooper等^[2]和Patterson等^[3]分别于1983年和1986年成功开展了人类第1例长期存活的单肺移植术和双肺移植术(double lung transplantation)。自此肺移植术的适应证越来越广泛,已成为治疗终末期肺疾病的最有效方法,在世界许多治疗中心作为一种常规手术。据2005年第22届国际心肺移植学会登记处资料,截至2004年6月,全世界已经登记在册的心肺联合移植手术3 154例,肺移植手术19 296例。对1994年1月至2003年6月所有肺移植患者术后生存率的统计发现,术后1、3、5、10年的生存率分别为76%、60%、49%和24%,移植后其肺功能可以满足患者的一般生活和工作需求,但在手术适应证、手术方式的选择及如何延长术后患者生存时间等方面仍存在争议^[4]。

从第1例肺移植成功到2005年,肺移植的手术适应证已从终末期的肺纤维化和肺气肿发展到感染性肺疾病和肺动脉高压等,肺移植受者的选择也从病情比较稳定的患者发展到术前需要呼吸机维持或伴有其他器官疾病(如冠状动脉粥样硬化性心脏病或肝功能不全)的患者,肺移植者的年龄也放宽到65岁甚至更老。现在肺移植的手术适应证主要有:①肺气肿/慢性阻塞性肺疾病(COPD);② α_1 抗胰蛋白酶缺乏症所致的肺气肿;③特发性肺间质纤维化;④肺囊性纤维化;⑤原发性肺动脉高压;⑥其他疾病如艾森曼格综合征

(Eisenmenger syndrom)、支气管扩张、结节病等。其中终末期阻塞性肺气肿是肺移植最常见的手术指征,占单肺移植的53%,占双肺移植的23%^[4]。

肺移植的手术方法有单肺移植、双肺移植、心肺联合移植(heart-lung transplantation)和活体肺叶移植等,具体采用何种术式没有绝对统一的标准,主要根据医师的经验及供体情况而定。不过,对于先天性心脏病导致的肺部病变如艾森曼格综合征,需选择采取单纯肺移植同时心脏修补或心肺联合移植;对于支气管扩张和终末期囊性纤维化这一类慢性肺化脓性病变,一般选择双肺移植而不是单肺移植,主要是考虑到受者术后长期的免疫抑制治疗可加重原肺部化脓性病变;但对于肺气肿/COPD、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症、特发性肺纤维化、原发性肺动脉高压等,该行单肺还是双肺移植则存在争议,不同的医师按照自己的经验和习惯选择不同的方法。

双肺移植作为终末期肺气肿的一种治疗方法,是由心肺联合移植发展而来的,开始为整块的双肺移植(en bloc double lung transplantation),只有1个在主气管水平的气管吻合口^[3],但气管吻合口的并发症发生率高。1990年Pasque等^[5]首次提出了双侧序贯式单肺移植(bilateral sequential lung transplantation, BSLT)的双肺移植方法,大大降低了气管吻合口并发症的发生率,同时提高了患者的术后生存率,BSLT很快就成为标准的双肺移植方法,且至今该法变化不大。与心肺联合移植相比,双肺移植的优点在于供体的心脏还可以用于另外一个急需心脏移植的患者。单肺移植在取得与双肺移植相近的短期生存率的同时,还可以将另一侧肺用于另一个需要肺移植的患者,对于目前供体短缺的状况很有意义,而且单肺移植还具有手术较简单、操作时间较短及供肺冷缺血时间短等优点。但是很

多移植中心还是推荐采用双肺移植,究其原因主要包括以下 5 个方面。

一、生存时间

延长生存时间是所有器官移植的第一目标,肺移植也不例外。有学者认为,单肺移植只需吻合一侧肺的气管和血管,手术时间较短,而且较少需要体外循环辅助手术,所以手术并发症发生率较低。还有不少学者认为两种手术方法的早期病死率无明显差别^[6]。但有研究显示双肺移植的术后 60 d 病死率低于单肺移植^[7],可能由于单肺移植患者自身的肺与移植肺的顺应性存在明显差别。而 2005 年第 22 届国际心肺移植学会登记处资料显示,单肺移植与双肺移植术后 1 年内的病死率相似^[4]。

虽有报道^[6]显示单肺移植与双肺移植术后的中、长期生存率的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05),但不少报道显示双肺移植术后 1~4 年的生存率明显高于单肺移植^[7],也有报道显示双肺移植术后 5 年及以上生存率明显优于单肺移植^[8-9]。Meyer 等^[10]对 2 260 例肺移植患者进行统计后发现, ≤ 60 岁的 BSLT 患者的中、长期生存率明显高于单肺移植患者,而 > 60 岁的患者情况刚好相反。2005 年第 22 届国际心肺移植学会登记处对 1994 年 1 月至 2003 年 6 月的 13 462 例肺移植患者的统计资料显示,从术后第 1 年开始,双肺移植的术后生存率明显高于单肺移植^[4]。由上述资料可见,双肺移植的术后中、长期生存率明显高于单肺移植。但另有观点认为,绝大部分接受双肺移植的患者都比较年轻而且术前一般情况较好^[4-6],所以不能简单地就此判断不同手术方法的预后。

现在普遍接受的是, ≤ 60 岁的患者,应采用双肺移植;而 > 60 岁的患者,应采用单肺移植^[10]。Fischer 等^[11]发现, > 60 岁患者单肺移植术后的呼吸机通气时间和重症监护病房(ICU)入住时间明显短于双肺移植,且术后 1 年生存率明显高于双肺移植。

二、术后肺功能和生存质量

肺移植受者术后的生存质量也是一个值得考虑的问题,肺移植术后患者的肺功能改善是生存质量提高的保证,无论是单肺还是双肺移植,肺移植受者术后的肺功能均较术前明显改善^[12-13]。推崇双肺移植的学者认为,双肺移植术后由于患者

有两个相对健康的肺组织,所以当术后发生排斥反应和闭塞性小支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)引起肺功能下降时,该类患者就拥有更多的肺功能储备^[13],有利于延长患者生命。Anyanwu 等^[14]问卷调查后发现,双肺移植术后的生活质量明显优于单肺移植。也有学者发现双肺移植术后的 BOS 发生率低于单肺移植术后^[15]。但支持单肺移植的学者认为,虽然有证据显示双肺移植术后的一秒钟用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)和动脉血氧分压(PaO₂)等呼吸功能指标均较单肺移植好,但是否能够延长患者术后生存时间尚不确定^[8]。

术后活动能力方面,不少研究显示双肺移植术后的 6 min 步行距离(6MWD)结果明显优于单肺移植^[16]。但同样存在的问题是,双肺移植受者往往比较年轻,术前的一般情况也比较好,而且由于供体来源不足,估计无法等到两个供肺的个体而选择一些一般情况较差的供肺行单肺移植,所以双肺移植受者术后的活动能力优于单肺移植受者不足为奇。也有学者^[12]对肺移植受者术后的呼吸功能和生活质量进行调查后发现,除了 FEV₁ 外,双肺移植与单肺移植术后 6MWD 和生活质量的差异均无统计学意义。

所以,只有选择年龄、术前一般情况相似的单肺移植和双肺移植受者进行前瞻性研究才具有说服力。

三、手术操作和术中、术后的管理

虽然单肺移植与双肺移植受者的术后早期生存率相似,并且双肺移植的术后中长期生存率高于单肺移植,但是单肺移植以其手术较简单、需要体外循环辅助手术的可能性更小、手术操作时间和麻醉时间较短、术中出血量较少、术中较易管理以及供体缺血时间短等优点,令一些移植中心更愿意采用。此外,单肺移植由于只有 1 个支气管吻合口,所以支气管吻合口的并发症发生率也较双肺移植低。

选择哪一侧进行单肺移植的一般原则是:双侧病变有轻有重,切除病重侧,以保留较多肺功能;双侧轻重相似的,移植右侧,因右肺体积较大;一侧有胸膜肥厚或曾行开胸手术者,肺切除困难,出血也多,最好避免行该侧肺移植术。

对于肺动脉高压患者,过去都采用心肺联合移

植,现在认为肺移植术后原来肺动脉高压的病因消失,右心的改变也会慢慢恢复,故多采用单肺或双肺移植,仅在少数情况下需要心肺联合移植^[17]。但到底采用单肺还是双肺移植存在争议。有学者认为,单肺移植术后一旦移植肺发生感染或排斥反应,肺顺应性降低,肺血管阻力比自体肺低,易导致气血失衡,产生低氧血症,而此类患者术前无缺氧,故无法耐受术后缺氧。不过 Sundaresan^[17]根据其所在华盛顿大学外科中心的资料发现,行双肺移植与单肺移植的肺动脉高压患者术后的短期生存时间的差异无统计学意义。不少学者认为,对于肺动脉高压患者,单肺移植术后由于血流更多地流向移植肺,而患者自体肺的血流负荷减轻,使该侧肺的病变可以得到缓慢恢复;当出现移植肺失去功能时,患者的自体肺尚能维持生命^[18]。

对于肺气肿患者,现在多数学者支持行双肺移植。由于肺气肿患者胸腔远远大于正常,很难找到足够大的单肺供体。但是若采用双肺移植,即使供体的胸腔小于受体的,也不用担心由于供体肺与受体本身肺之间的顺应性差异导致原肺气肿的肺过度膨胀、肺大疱形成甚至气胸等问题,可以缩短肺气肿患者等待供体肺的时间。同时双肺移植也可以使用所谓的边缘肺(单用供体的1侧肺不足以给肺移植患者提供足够的肺功能,或者是年纪较大的供体的肺)^[9]。Cassivi等^[9]还认为,双肺移植虽然手术时间较单肺移植长,但术后并发症并不会增多。Szeto等^[19]发现,BSLT术中应用体外循环并不会对术后早期肺功能和生存率产生影响。

四、急、慢性并发症的发生率

有学者^[20]对少量病例进行统计后认为,单肺移植后自体肺本身的感染或过度膨胀等并发症并不会影响对侧肺或其术后生存率。但大量资料表明,肺气肿患者的单肺移植导致了高度顺应性的患侧肺与正常顺应性的供肺之间存在力学差异,这种差异可能导致急、慢性并发症,这种情况在双肺移植中很少见。由于在肺气肿组织内发生慢性扩张和大泡形成,这些患者发生气胸的可能性也较高,特别是在使用呼吸机引起的气道高压时更容易发生。患侧肺急性过度膨胀可发生气胸和纵隔移位压迫心脏,导致通气/血流(V/Q)及血流动力学的改变。因此大多数学者认为双肺移植的术

后管理较单肺移植更简单^[9]。

单肺移植术后过度膨胀的自体肺还会缓慢地导致移植肺萎缩,有学者^[21]建议在行单肺移植的同时行对侧肺减容术。另外,肺移植成功率不高的主要原因之一是肺部感染,有学者认为单肺移植术后自体肺的感染会增加对侧肺感染的概率,但也有学者认为单肺移植术后肺部感染的发生率并不比双肺移植高^[22]。还有报道^[6]显示单肺移植术后闭塞性小支气管炎综合征的发生率明显高于双肺移植。

五、前景

与其他器官移植一样,肺移植也存在着严重的供体不足问题。如果单肺移植能达到与双肺移植相似的效果,那么采用单肺移植就等于增加了供体数量。不过综合以上分析可见,从中、长期生存率来看,最新的资料偏向于支持双肺移植,近10年双肺移植的比例逐渐增加即说明这一点。2003年,全世界双肺移植的数量首次超过单肺移植,并成为治疗 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症所致的肺气肿和原发性肺动脉高压的首选^[4]。最早开展肺移植手术的多伦多总医院肺移植组的经验是,只有当另一侧供肺被其他单位使用或由于外伤等原因不能使用时才采用单肺移植,可见双肺移植已经是大势所趋。

同时,使用所谓的“边缘肺”,是增加供体肺来源的方法^[16]。Fischer等^[23]对年龄 ≥ 50 岁与年龄 < 50 岁的供者进行比较后发现,两组肺移植受者的术后短期和长期生存率相似。2005年第22届国际心肺移植学会登记处的统计资料显示,尽管肺移植供者的平均年龄还很年轻,但对高龄(> 50 岁)供肺的利用率已由1994年的8.2%上升至2003年的17.4%^[4]。但对于“边缘肺”,只能采用双肺移植。

我国的肺移植手术病例数少,尚无法提供两种移植方法孰优孰劣的资料。根据国外各移植中心的经验,刚开展肺移植时均先从单肺移植开始,慢慢过渡到双肺移植,然后再根据自己的经验和习惯偏向于采用某种术式。德国心脏中心现在一般采用双肺移植,而且常规为体外循环,这可能与他们本身是心脏中心,习惯应用体外循环有关。随着手术技术的提高和新型抗排斥药物的应用,肺移植的术后生存率逐年提高^[4, 13],相信肺移植

手术会取得越来越满意的效果。

参 考 文 献

- 1 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantations in man: report of the initial case. *JAMA*, 1963, 186:1065-1074.
- 2 Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med*, 1986, 314:1140-1145.
- 3 Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1988, 45:626-633.
- 4 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.
- 5 Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*, 1990, 49:785-791.
- 6 Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112:1485-1495.
- 7 Bavaria JE, Kotloff R, Palevsky H, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113:520-528.
- 8 Fischer S, Struber M, Haverich A. Current status of lung transplantation: patients, indications, techniques and outcome. *Med Klin (Munich)*, 2002, 97:137-143.
- 9 Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74:1663-1670.
- 10 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.
- 11 Fischer S, Meyer K, Tessmann R, et al. Outcome following single vs bilateral lung transplantation in recipients 60 years of age and older. *Transplant Proc*, 2005, 37:1369-1370.
- 12 Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, et al. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation: a 7-year comparison to functional outcome. *Chest*, 2005, 128:1371-1378.
- 13 Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112:1485-1495.
- 14 Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*, 2001, 56:218-222.
- 15 Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest*, 2002, 122:1168-1175.
- 16 Orens JB, Becker FS, Lynch JP 3rd, et al. Cardiopulmonary exercise testing following allogeneic lung transplantation for different underlying disease states. *Chest*, 1995, 107:144-149.
- 17 Sundaresan S. The impact of bronchiolitis obliterans on late morbidity and mortality after single and bilateral lung transplantation for pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 10:152-159.
- 18 O'Blenes SB, Fischer S, McIntyre B, et al. Hemodynamic unloading leads to regression of pulmonary vascular disease in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121:279-289.
- 19 Szeto WY, Kreisel D, Karakousis GC, et al. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124:241-249.
- 20 Weill D, Torres F, Hodges TN, et al. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18:1080-1087.
- 21 Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, et al. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16:752-757.
- 22 Mal H, Brugiere O, Sleiman C, et al. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19:220-223.
- 23 Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129:919-925.

(收稿日期:2006-02-05)

(本文编辑:闫鹏)