

加拿大多伦多肺移植新进展(附视频)

Thomas K. Waddell

【关键词】 肺移植; 多伦多; 禁忌证; 体外膜肺氧合; 离体肺灌注; 供者; 视频

New development of Toronto lung transplant program (video) Thomas K. Waddell. Division of Thoracic Surgery, Toronto General Hospital, Toronto ON M5G 2N2, Canada

Corresponding author: Thomas K. Waddell, Email: tom.waddell@uhn.on.ca

【Key words】 Lung transplantation; Toronto; Contraindications; *ex vivo* lung perfusion; ECMO; Donors; Video

(编者按: 本文根据 Waddell 教授在 2010 年第 5 届全国心肺移植高级研讨会上讲课内容归纳整理)

自 1983 年多伦多总院肺移植团队完成世界上第 1 例成功的肺移植以来, 该院肺移植中心每年(1983 年至 2008 年 5 月)的手术例数稳步增长, 受者术后病死率明显下降。肺移植手术适应证的前三项疾病分别为慢性阻塞性肺疾病(33%)、特发性肺间质纤维化(31%)和囊性纤维化(22%), 这类疾病患者的总体中位存活时间达 6.9 年, 而国际心肺移植学会的统计肺移植受者总体中位存活时间只有 5.3 年(1994 年 1 月至 2008 年 6 月)^[1]。

1 手术禁忌证的突破

既往认为肺移植禁忌证包括多重耐药菌群定植、恶性肿瘤、胸部手术史、心血管疾病、再次移植、呼吸机依赖和年龄等^[2]。然而, 由于多伦多肺移植团队敢于挑战极限, 在诸多禁忌证方面采取相应对策, 目前的手术适应证已明显放宽。

(1) 多重耐药菌群定植: 开展肺移植的早期阶段, 感染性疾病是肺移植的绝对禁忌证, 随着技术的进步, 这一类疾病也逐渐纳入肺移植适应证。例如目前在囊性纤维化患者已常规开展肺移植治疗, 而且其远期存活率不低。其他如假单胞菌属、抗甲氧西林金黄色葡萄球菌、结核、真菌甚至洋葱伯克霍尔德菌感染患者, 多伦多肺移植团队已有多例成功的案例。

(2) 恶性肿瘤: 恶性肿瘤活动期一向是肺移植手术禁忌证, 然而, 在原发性肺癌(如细支气管肺泡癌)和肺部转移肿瘤(如转移性平滑肌肉瘤)^[3]方面, 多伦多肺移植团队都有新的突破。经过努力, 细支气管肺泡癌患者肺移植术后远期存活率接近国际心肺移植学会统计的平均水平, 对于 Ia 期肺癌患者, 甚至高于平均水平。

(3) 再次移植: 这类受者一般预后较差, 然而, 随着移植技术的发展及合适患者的选择, 再次移植受者的预后已有明显改善。尽管如此, 对于急性原发性移植植物衰竭患者而言, 预后仍不容乐观^[4]。我们认为, 再次移植的适应证可包括慢性移植植物衰竭, 但一般状况稳定并除外其他脏器衰竭。

其他如胸部手术史及合并心血管疾病等的受者, 尽管相对风险较大, 但若早期、及时干预, 其肺移植后受者预后仍在可控范围内。

2 肺移植过渡桥梁——Novalung®

鉴于体外膜肺氧合(ECMO)的诸多并发症, 德国学者研制出新型膜氧合装置——Novalung®, 且已在欧洲及北美成功应用于临床^[5]。这一装置如同小型的 ECMO, 其特点是管道流量大(0.5~4.5 L/min)、血流阻抗小(1.5 L/min 时仅 6 mm Hg 或 0.798 kPa)、激活全血凝血时间维持在 120~140 s、使用时间长, 而且仅依靠心脏泵血, 因此无需体外人工血泵, 对血细胞的损伤也较 ECMO 小。它有 3 种模式, 第 1 种是动-静脉通路, 可改善高碳酸血症; 第 2 种是静-静脉通路, 可改善低氧血症; 倘若患者血流动力学不稳定, 则可采用第 3 种模式即静-动脉通路, 兼有以上两者优点。除第 1 种无需泵压外, 后两种需低泵

压维持。这种装置多应用于等待移植名单上的危重患者,可改善其高碳酸或低氧状态,使之安全过渡到肺移植,因此可大大降低肺移植受者在等待移植期间的病死率。

3 器官短缺的应对策略

在一份加拿大安大略省 1991—2009 年器官移植统计数据的报告中,我们可以发现,如今的移植总量和等待移植人数较 20 年前已翻了一番,然而,每年的供者数量却无多大改观,因此,器官短缺造成的移植危机可谓日趋严重。肺移植的情势同样不容乐观。在应对移植危机方面,多伦多肺移植团队有着自己独到的应对策略^[6]。

(1) 地域性扩展:加拿大人口有限,供者来源并不丰富,针对此点,加拿大政府联合美国政府采取了一项“北美合作”的策略,如此,加拿大将供肺来源扩大到了美国加利福尼亚和阿拉斯加等地。

(2) 边缘性供者:随着医学技术的进步,临床能够应对许多术后可能发生的并发症,因此,边缘性供者也越来越多应用于肺移植,而效果比想象中的好。

(3) 尺寸匹配:若供肺偏大,可考虑肺叶移植或移植后肺减容术,最大限度地减少因供受者尺寸不匹配而取消移植的情况发生。

(4) 心死亡供者:由于法律体系的完善,部分心死亡患者经诊断亦可进入捐献程序,增加了供者来源。多伦多总院肺移植中心已有多例成功的病例,而且这些受者的预后良好。

(5) 供肺离体评估和处理:既往在供肺取下后随即评估,并作出是否采用的判断,如可用于肺移植则经低温保存(cold static preservation)进一步处理。然而,这种评估程序对于肺功能的估计不充分,大量的供肺因此被弃用。因此,研究者们对其进行了改进,采取在取下供肺后立即进行低温保存,再进行肺功能离体评估。这种方法亦适用于心死亡供者,只有那些完全不适合移植的供者被排除在外。在多伦多,研究者们发明了一种新的供肺离体评估和处理的方法,极大地减少了弃用供肺的数量。这种新技术叫做离体肺灌注(*ex vivo* lung perfusion)系统^[7],它类似于体外循环装置,增加了一条去氧合通路,去氧合的气体包含 86% 的氮气、8% 的二氧化碳和 6% 的氧气。在装置中流转的不是血液,而是自主研发的

灌注液——Acellular Steen 液。实验研究表明在低温保存后采用离体肺灌注,不仅可延长供肺保存时间,而且能减少由冷缺血造成的肺损伤。在大量实验基础上,多伦多肺移植团队开展了人类离体肺灌注的研究,尽管总灌注保存时间比较长,达 6~17 h,然而,经过灌注保存之后,肺功能不仅没有下降,甚至较供肺刚取下时还有明显提高。加上使用 IL-10 对“损伤肺”进行基因治疗,并利用基因芯片检测供肺的多细胞因子 mRNA 表达水平,从而预测患者肺移植术后的存活情况。研究表明,使用经离体肺灌注处理的部分既往被认为是“不合格”供肺的受者,其远期存活率与常规肺移植后存活率差异无统计学意义($P = 0.68$)。不难发现,低温保存结合离体肺灌注更有利于供肺的保存,可减少肺损伤,改善受者术后存活率。这项技术在多伦多总院已成功应用于临床,其他器官移植如肝移植、肾移植等均能借鉴此技术。相信这一技术在未来必将把肺移植带入一个新纪元。

参考文献

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplantation report—2010 [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(10): 782-795.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report—2001 [J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20(8): 805-815.
- Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D, et al. Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(7): 912-915.
- Scully BB, Zafar F, Schecter MG, et al. Lung retransplantation in children: appropriate when selectively applied [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(2): 574-579.
- Fischer S, Hoepfer MM, Tomaszek S, et al. Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the initial Hannover experience [J]. ASAIO J, 2007, 53(2): 168-170.
- Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, et al. Marginal donor lungs: a reassessment [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123(3): 421-427, 427-428.
- Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques—non-heart-beating donor lung retrieval and *ex vivo* donor lung perfusion [J]. Thorac Surg Clin, 2009, 19(2): 261-274.

(收稿日期: 2011-03-18)

(本文整理: 陈静瑜)

(本文编辑: 沈敏 蒋婉洁)