

肺移植进展与思考

侯生才 苗劲柏

一、概述

肺移植术是目前终末期肺疾病可选择的唯一有效方法,已成为当今器官移植领域和普胸外科界最有潜力的课题之一。目前全世界共完成单、双肺移植20 000多例,且每年以1 500~2 000例的速度增长。我国肺移植起步很早,始于1979年,成功于1995年北京安贞医院完成第一例单肺移植,1998年又完成了序贯式双肺移植,此后发展迅速,据不完全统计,至今国内至少已经有25家医院先后开展了肺移植,共完成200余例手术。我院2005年至今共完成20例。目前,国内有肺移植患者存活三年以上的医院十多家,术后患者肺功能明显提高,生活质量明显改善。相信我国的肺移植必将与其他器官移植一样,随着我国的经济发展、医疗条件及人们思想观念的进步,在新世纪迎来一个快速发展的阶段。

二、外科手术的发展与现状

肺移植的成功开展始终伴随着外科技术的进步。支气管吻合口并发症是研究早期肺移植后死亡的主要原因,多伦多肺移植组发现生存超过2周的肺移植患者大多数死于支气管吻合口瘘,经研究证实大量激素的使用严重影响支气管愈合。而Veit等证实了供肺支气管的长度与支气管吻合的合并症有直接的关系,缩短供肺支气管可以减少合并症,匙状吻合或在吻合口处用一个静脉片可以防治血管吻合口狭窄,进而又证实套入式支气管吻合可以减少缺血性支气管合并症;同时应用带蒂大网膜包绕支气管吻合口改善支气管血运供应,促进吻合口愈合。此时新的抗排斥反应抑制剂环孢霉素A(CsA)也开始应用于临床,进一步减少了激素使用量。此后支气管吻合口的问题不再是外科医师的“噩梦”,目前支气管吻合通常使用3-0~4-0 polypropylene线端端缝合,然后用周围组织加以包埋。

相比较血管吻合进展较为顺利,目前研究认为血管吻合遵循无创伤原则,要保证吻合口无张力、无扭转,边缘整齐。心房袖与肺静脉可用4-0~5-0 polypropylene线内膜对内膜缝合,避免损伤血管内膜,肺动脉直接外翻全层缝合即可。

修肺过程中处理上腔静脉时,要注意保护上肺静脉,如果心房袖不够,可用心包环形缝合替代^[1]。这种支气管和血管的吻合方法是目前最为常用的方式。而术中和术后体外人工膜肺(ECOM)的应用提高了手术的安全性,上海胸科医院报道了5例植入一侧肺后应用 ECOM明显减低了移植另一肺过程中的肺水肿^[2]。

我院也采用上述的方法,完成肺移植 20余例,无一例出现支气管痿。结合自身的经验,我们认为必须重视围手术期处理,一方面加强营养支持和全身脏器功能的维护,另一方面要控制激素用量,特别是对于肺纤维化患者。在吻合过程中应减少对支气管,特别是膜部的暴力牵拉,同时要注意局部减低张力。而肺血管的吻合,除了上述国内外经验之外,还必须强调术中个体化处理。体现在受体和供体局部解剖对应合适、吻合张力和应力适度,这要求必须预留足够的供体心房袖和肺动脉。而术中经食管超声非常有益,可以明确观察到肺动、静脉血流情况,我们认为肺动脉吻合直径 $>0.8\text{ cm}$ 是有益的。

然而有必要提出,肺移植手术成功与否的问题不仅仅是单纯外科手术技术的问题,取得目前的成功也不仅仅来自于局部处理的进步。实际上得益于医疗整体水平和认识的提高,普胸外科围手术期处理、肺切除术前肺康复治疗、胸部物理治疗、呼吸监护与治疗以及免疫抑制药物的研发等诸多方面近年来发展迅速,使人们在提高手术技术的同时,加强了肺移植患者的综合治疗,包括术前机体状态的支持、肺康复和物理治疗、术后呼吸机的调控、肺水肿的控制、免疫抑制药物的合理化应用等,才使这一困扰外科界近半个世纪的难题得以解决。但是由于国内目前医疗水平极不平衡,因此尽管近年肺移植手术有量的提高,但在质上还远不够。主要体现在缺乏相应的围手术期、术中、术后等诸多规范,致使远期生存率低。

1. 原发性移植肺功能丧失(PGD)和移植术后的排斥问题: PGD以往称之为缺血再灌注损伤或原发性移植肺衰竭^[3],其临床症状标志是顽固性低氧和胸部影像学显示的弥漫性肺浸润,是肺移植术后早期死亡的主要原因之一,10%~25%的肺移植患者发生 PGD。发生 PGD的患者在术后 30 d内死亡率是无 PGD的 8倍以上。2005年国际心肺移植工作小组 (ISHLT)^[4]提出了 PGD分级标准,这项标准是基于 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值 (P/F)和胸部影像学肺浸润显示肺水肿程度设计。Prekker等^[5]认为 P/F早期的变化趋势可以预测移植术后 90 d内的病死率。

PGD作为多种病理进程的结果,大量的研究需要围绕对肺移植过程中各个环节及其与 PGD的作用关系进行。缺血再灌注中氧离子激活产物是 PGD的始动因素。吸入一氧化氮作为 PGD预防的有效方法,可能促进了肺换气,但其预防性应用是否具有明确的意义还有待研究^[6-7]。细胞外灌注液总体上更有利于

的治疗,目前尚无严格、系统的临床试验评估这一策略,缺乏统一的标准。目前认为治疗模式类似于急性呼吸窘迫综合征(ARDS),我们中心亦采用这一方式,应用小潮气量低牵张通气可以避免机械性肺损伤,同时严格控制输液量和速度以减少毛细血管渗漏,效果良好。ECMO用于肺移植后顽固低氧,特别是伴有循环不稳定的患者^[8],对于严重 PGD患者,肺移植后不晚于 7 d时,ECMO应用具有明显意义^[7]。

急性细胞排斥(ACR)是肺移植术后常见的反应,最常出现在术后第 1年,约有 90%的患者术后有不同程度的 ACR发生^[9-10],诊断主要依赖于纤维支气管镜的病理活检。大量研究证实 ACR的发生次数和严重程度与后期的梗阻性细支气管炎综合征(BOS)发生率呈显著的正相关^[11-13]。ACR治疗的特点是对单一的大剂量激素冲击非常有效。慢性排斥反应是肺移植术后长期生存的主要障碍。来自 ISHLT 一组 1994年至 2006年超过 10 000例肺移植患者跟踪随访资料显示,2.5年内 25%、5.6年内 50%的患者发生闭塞性细支气管炎(OB)/BOS;同时,术后第 1年内因 BOS死亡患者<5%,1~3年为 27.6%,3~5年为 30%,而 5年后为 26.5%^[14]。OB/BOS的发生非常复杂,涉及依赖和非依赖同种免疫、自身免疫样通路等多种机制,涵盖免疫调节的肺组织损伤、非同种免疫的损伤机制、肺组织纤维化等。OB/BOS一旦诊断明确,这一进程就将持续进展,表现出对治疗的顽固抵抗,目前认为其可能原因在于纤维化导致的肺组织重塑^[15]。近年研究认为,外科医生的“第一线防御”地位异常重要,在移植过程中就应开始注意预防、减缓或消除不必要的异常重塑因素,减少移植手术相关性肺损伤(供体肺损伤、误吸、创伤、通气损伤、感染、缺血时间和再灌注损伤),因为这些损伤首先可以引起 PGD,而 PGD本身可能就是这一不断重复损伤重塑环路的始作俑者^[16]。

通常肺活量下降可以是肺移植患者慢性排斥的唯一表现,这在肺移植患者家庭中即可检测。因而在肺移植中心,有必要强调术后支气管镜检查的常规应用。我们的经验支持这一观点,这种检查在术后随访过程中应至少 2~4 个月进行一次,以有效监测排斥情况。对于免疫排斥的相关监测,是现阶段国内的一个工作弱点。肺移植术后缺乏系统的随访监测,而这一点已被国外研究证实具有明显效果。由于国内医疗整体环境的限制、医疗资源集中于大城市中心医院,因此具体如何实施还有待于政府与医疗机构共同探索。

2. 远期生存和预后:尽管肺移植术后存在感染、免疫排斥等诸多问题,但是作为终末期肺疾病患者唯一治疗有效的方法,绝大部分患者多能够获得症状的改善、生存质量和时间的提高,患者的整体机体状态和心理情感等方面可以达到一

与其他实质性脏器移植相比较,如心、肝、肾等的中位生存期在 10 年左右,肺移植的中位生存期仍是较低的,在 5 年左右。来自 2007 年 ISHLT 的资料显示,总体上 1 年生存率为 78%、3 年为 62%、5 年为 50%、10 年为 26%^[14-18],而与 1995 年至 1999 年相比,2000 年至 2005 年的 1 年和 5 年生存率均有提高,分别是 52% 和 81%、47% 和 74%。2005 年肺移植术开始使用新的肺分配系统 (lung allocation system, LAS), 这使肺移植的供体得到了更加合理的分配和使用,那些预计生存时间短、疾病进展快的患者等候肺移植的时间明显缩短。根据 ISHLT 2006 年的心肺移植指南^[19],肺移植受体的选择更加细化明确,包括了详细的入选和排除标准。最佳的合适人群是年龄不超过 65 岁且无其他严重合并症,同时具有良好的心理社会承受能力和经济条件者。绝对禁忌证包括肺外脏器功能不全、慢性活动性肝炎、艾滋病等。鉴于生存质量和预期生存的期望,必须认识到肺移植手术选择时机的重要性,合适的时间选择依赖于对存在疾病的认识和判断,对于特发性纤维化患者,由于进展速度较快,因此手术时间相对早,而慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 进展相对慢,所以手术可以延迟。通常在预计寿命 2~3 年比较合适,这既满足了术后预期生存的希望,又使患者有足够的时间等待合适的供体。

由于国内成功开展肺移植整体较晚,因此目前尚无大规模远期生存报道。北京朝阳医院肺移植中心目前的 1 年生存率为 83.3%、2 年为 75%、3 年为 50%,围手术期死亡率为 20%,好于国内报道的 1 年生存率约为 50%,围手术期死亡率为 34.39%^[20]。这一方面可能是由于后者包括了一部分肺动脉高压合并艾森曼格综合征患者,另一方面也可能与我们采用了围手术期综合治疗策略有关。慢性排斥依然是影响生存的主要问题。对于慢性排斥的早期发现非常重要,早期干预可以显著影响预后,这一点对于国内尤为重要,限于各方面原因,现阶段缺乏适合国人的系统随访流程和制度,这在一定程度上是我国肺移植远期生存,特别是 3 年以上生存率低于国外的原因。

根据目前国内外基础研究和临床报道,OB/BOS 是肺移植手术生存和预后的主要障碍,免疫抑制多年来始终是一个难点。在不断深入探讨免疫机制和标记物、研发新药物的同时,进一步评估目前和以后应用的免疫抑制药物有效性的多中心研究,一方面必须克服同种患者中区域间、不同中心间的差异,另一方面也要强调不同种属人群的个体化不同。预计将来的治疗策略应该包括减缓和阻断移植术后肺组织损伤-异常重塑的目的,损伤的起始是在供肺获取,其后经过移植手术过程及急性排斥、慢性排斥。因此,对于移植小组来讲,每一步治疗都参与了免疫和非免疫进程,影响总体预后。这一方面国内研究严重不足,主要是缺乏多中

临床和基础工作。通过多中心的联合研究可以制定适合国人的肺移植注册标准、围手术期处理规范、术中处理和术后支持规范以及系统随访监测等,以解决严重限制国内学科发展的关节。所幸目前国内各家医疗中心已经意识到了相关问题,并开始着手研究,北京朝阳医院肺移植中心和北京安贞医院、卫生部中日友好医院已经联合对这一领域的相关问题进行探讨。相信在将来会有更大规模的中心协作,推动我国肺移植更上一个台阶。

参 考 文 献

- [1] Casula RP, Stoica SC, Wallwork J, et al. Pulmonary vein augmentation for single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(4): 1373—1374
- [2] 施建新, 高成新, 秦元, 等. 7例序贯式双肺移植临床总结. *中华胸心血管外科杂志*, 2006 22(3): 169—170
- [3] Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(11): 1312—1316
- [4] 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 Heart Lung Transplant* 2005; 24(10): 1454—1459
- [5] Prekker ME, Herrington CS, Herz MJ, et al. Early Trends in PaO_2 / fraction of inspired oxygen ratio predict outcome in lung transplant recipients with severe primary graft dysfunction. *Chest* 2007; 132(3): 991—997
- [6] Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11): 1483—1489
- [7] Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(10): 1489—1500
- [8] Fiser SM, Kron IL, McLendon Long S, et al. Early intervention after severe oxygenation index elevation improves survival following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(6): 631—636
- [9] Arcasoy SM. Medical complications and management of lung transplant recipients. *Respir Care Clin N Am* 2004; 10(4): 505—529.
- [10] Bando K, Paradis IL, Komatsu K, et al. Analysis of time dependent risks for infection, rejection and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 49—57
- [11] Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297—310
- [12] Bando K, Paradis IL, Similo S, et al. Obliterative bronchitis after lung and heart lung transplantation: An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(1): 4—13
- [13] Ginges RE, Tu, I, Berry GJ, et al. Risk factors for the development of obliterative bronchitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15(12): 1200—1208
- [14] Triblock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(8): 782—795
- [15] Sato M, Liu M, Anzaku M, et al. Allograft airway fibrosis in the pulmonary milieu: a disorder of tissue remodeling. *Am J Transplant* 2008; 8(3): 517—528.
- [16] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia reperfusion induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 490—511
- [17] Rutherford RM, Fisher AJ, Hilton C, et al. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(5): 1099—1104.

- [19] 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 Heart Lung Transplant. 2006; 25(7): 745-755.
- [20] 陆明华, 陈静宇, 郑明峰, 等. 32例肺移植受者选择和死亡原因分析. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006 5(3): 211-212.

(收稿日期: 2009-11-03)

(本文编辑: 姜峰)

本文文献标引格式: 侯生才, 苗劲柏. 肺移植进展与思考[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(11): 1779-1784