

·临床研究·

# 临床肺移植发展及适应症选择

宋言峰 唐志德

河南省胸科医院胸外科 郑州市 450003

**摘要** 目的 总结分析世界临床肺移植的发展过程及存在问题,使临床肺移植的开展更适合我国国情。**方法** 查阅了20余年的肺移植中外文献,并结合自己的临床实践进行分析。**结果** 目前国际上已经取得了肺移植一整套成熟的肺移植方法,但是仍有很多问题需要解决,如肺保护,特异性免疫耐受等,对于我国,应尽快建立器官捐献法。**结论** 目前在我国可选择合适病人进行肺移植,但需加强肺移植的基础研究。

**关键词** 肺移植 适应症 发展史

自1983年首例人的肺移植获得成功以来(多伦多肺移植组,1986年),肺移植已取得长期长足发展,并在世界范围内成功地用于临床,供体和受体选择的完善,移植技术的发展,更有效的免疫抑制方案以及新的抗生素疗法的应用使移植结果有明显的提高。

目前,手术死亡率为10%,1年和2年生存率分别为80%和70%。然而,仍存在不少问题,最主要的慢性排斥反应,在肺移植表现为闭塞性细支气管炎炎。现分述如下:

## 1 发展史

Hardy于1963年报道了首例人体肺移植,病人于18d后死亡<sup>[1]</sup>。无论如何,这个短期的成功,不仅表明手术技术的可行性,而且在世界范围内掀起了对肺移植的关注。

在随后的15年中,世界各地完成了约40例临床肺移植,无一例成功。只有一例23岁的患者,真正出了院<sup>[2]</sup>(Derom等1971),该病人在移植后8个月离开医院,但在随后短期内死于慢性排斥反应,脓毒血症和支气管狭窄。那时,多数病人死于移植后2周内,死亡原因是移植肺功能衰竭,脓毒血症或排斥反应。2周后最常见的原因因为支气管口裂开。支气管吻合口裂开使当时的许多外科实验室对其产生兴趣。

Lima等<sup>[3]</sup>(1981)在多伦多与J. D. Cooper一起研究发现,大量的类固醇疗法 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,不利于支气管吻合口的愈合。同时他们还发现,用带提大网膜供体缺血的支气管在数天内即有血管再生<sup>[4]</sup>(Morgan 1983),起到保护吻合口的作用。同时,他们还发现环孢霉素可以代替激素用于

免疫抑制,且对支气管口的愈合无任何副作用<sup>[5]</sup>(Goldberg 1983)。在此实验研究的基础上,以J. D. Cooper领导的多伦多大学肺移植小组于1983年开始临床肺移植工作。

他们认为,影响临床肺移植的成功的最后障碍是选择满意的病例,晚期肺纤维呼吸衰竭是单肺移植的最佳适应症,经过认真选择受体和供体,并对每一例移植均采用大网膜包裹支气管,围手术早期避免使用类固醇药物,他们在一位58岁的非特发性肺纤维化男性身上实施肺移植成功(多伦多肺移植组,1986)。

随着整体双肺移植实验<sup>[6]</sup>(Dark 1986)和临床<sup>[7]</sup>(Patterson 1988)研究的进展,不适合单肺移植者可行双肺移植,但技术上过于复杂。Pasque等在1990年报告了简化的序贯式同期双肺移植,即前胸横切口能够保证良好的暴露和安全分离胸膜粘连;两种同期顺序地切除和置换常可避免体外循环,供体两肺支气管长度的缩短,减少了支气管吻合口并发症的发生,而且手术死亡和并发症发生率均可与单肺移植媲美。

经过近20年的发展,肺移植在欧美等发达国家已真正成为某些晚期肺部疾病有效的治疗手段。到目前为止,国外已成功开展肺移植10余年;其生存率也大大提高;同时在美国每年要求作肺移植的病人数逐年增加,1991年新登记要求作肺移植的有954人。国际心肺移植登记处报道,自进入90年代以来,单肺及双肺移植呈持续上升状态,单肺移植以450—500例/年,双肺移植以300例/年的速度递增;到1998年3月1日的统计,全世界共有150个单位,做肺移植8055例次(单肺移植4777例次,双肺移植3278例次)。美国做的肺移

率超过 70%, 3 年存活率超过 50%, 5 年存活率超过 40%, 7 年存活率超过 30%。

亚洲地区肺移植相对落后。泰国 1993 年 2 月做成双肺移植。沙特阿拉伯报告至 1994 年行单肺移植 4 例。韩国曾行 2 例肺移植未成功。Takagi 1996 年调查<sup>[9]</sup> 亚洲 11 个国家及地区至 1995 年行肺移植的泰国 22 例, 香港 6 例, 此外还有以色列做过。中国台湾近年来发展很快, 1991 年 7 月 10 日首先为一矽肺患者行单肺移植, 术后半年因感染死亡; 1995 年 ~ 1999 年 5 月年共做 29 例次<sup>[10]</sup>。我国国内第一例肺称植手术在 1979 年开展, 因术后感染和排斥反应未长期存活<sup>[11]</sup>; 1995 年北京安贞医院对 1 例结节病并双侧特发性纤维化的病例实施左肺移植, 至今已有 5 年, 为目前我国单肺移植存活时间最长的一例<sup>[12]</sup>; 之后在广州, 福州, 上海等地相继开展, 均为单例报告; 1996 年, 北京中日友好医院分别和重庆, 唐山三地合作在 2 年时间内合作完成 3 例肺移植手术, 是目前国内报告病例数最多的一组; 但都因在肺保护, 肺移植排斥反应及围术期处理等方面经验不足, 没有获得长期存活。至 1999 年 11 月, 我国大陆共进行肺移植 17 例<sup>[13]</sup>。

## 2 手术适应症选择

2.1 肺供体的选择标准 年龄不超过 55 岁; 无肺部疾病史; 胸部影像学正常; 气体交换正常; 支气管镜检查正常; 乙型肝炎和 AIDS 检查阴性; 与受体 ABO 血型相同; 胸廓大小相同。

2.2 肺受体的选择标准 当前的统计显示肺移植 2 年存活率是 65% ~ 70%, 因此, 对预期寿命不到 2 年或生活质量非常差的患者要做高清晰度 CT。

2.3 心脏标准 用心电图、超声心动图、核素心室造影了解左右心室功能, 对 40 岁以上疑有冠状动脉疾病的患者要做多巴胺或多巴酚丁胺试验、超声心动图检查或冠状动脉造影。左室射血分数 (EF) 一定要正常或仅仅是轻度减低 (45%) 或大于 45%, 还应该进行血液动力学监测。

2.4 肝功能 对肺动脉高压和不同程度右心衰竭患者特别重要, 明显右心衰竭时转氨酶高、腹水和胆红素升高, 与肝脏受损害有关, 因为有肝瘀血和心源性肝硬化, 这将减低术后环孢素 (CSA) 治疗的耐受力。

2.5 肾功能 用 GFR 肌酐清除率来监测, 主要

肌酐清除率低于 30ml/min 将难以耐受移植, 使用 CSA 时就需要透析。

2.6 其它检查 全身血液学监测, 包括凝血因素, 生化监测包括甲状腺功能及其他器官系统有无影响移植术后生存或引起术后合并症的疾病。微生物学: 要作 CMV、EBV、VZV、HSV 血清学检查和血液寄生虫检查。免疫学: 为了了解供受体配型, 所有患者都作 ABO 血型配型, 也要作抗白血球抗体检查, HLA 配型好的患者长期存活率高。大便检查, 乳腺 (只限女性) 和脊柱 X 线片。胸片对决定手术方式是必要的, 如单肺移植常选损害严重的一侧; 感染病变要行双侧肺移植; 尽量避免移植胸膜增厚或曾做过手术的一侧, 以防止出血过多。

## 3 肺移植适应症

近年来肺称植适应证不断扩大, 根据 1998 年 3 月全世纪最新统计, 在所有单肺及双肺移植中肺气肿分别占 44.1% 及 18.2%, 特发性肺纤维化 20.9% 及 7.5%,  $\alpha_1$  抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿 11.1% 及 10.5%, 原发性肺动脉高压 5.2% 及 10.2%, 其它疾病 13.7% 及 17.7%, 肺再移植 3.0% 及 2.2%, 肺囊性纤维化 2.0% 及 33.6%。此外还有艾森门格综合征、支气管扩张、肺大疱、结节病、肺动静脉瘘、矽肺、肺动脉栓塞、ARDS 等, 各类疾病的肺移植适应证及选择标准不完全相同。

## 4 肺移植的禁忌症

4.1 绝对禁忌症 ①正在吸烟或吸毒或有不服从治疗的记录是移植的禁忌症。②2 年内有除皮肤基底细胞和鳞状细胞癌以外的恶性肿瘤也是移植的绝对禁忌症。在一些特殊情况下, 如肺癌本身可以根治, 但因为肺气肿, 肺功能不能忍受肺癌根治手术, 可在切除肺癌同时行肺移植术。③HIV 阳性, 乙型肝炎抗原阳性, 组织活检证实的丙型肝炎均为禁忌证。④进展性的神经肌肉疾病也是肺移植的绝对禁忌症。

4.2 相对禁忌症 某些特殊情况会增加移植的危险, 因此不适合移植。①以前曾做过胸部大手术被认为是移植的一大困难, 尤其是需要体外循环的移植手术, 肝素化可能造成危及生命的大出血, 尤其是心肺联合移植出血可能极多, 是公认的手术死亡原因, 所以既往开胸中是心肺联合移植

相对较局限,既往做过开胸手术可以考虑移植。  
②全身激素用量只要不超过每日 20mg 就可以考虑移植手术。③一般来说依靠机械通气的患者不是理想的移植对象,不过如果患者以前已经确定适合移植,并已列入等候名单,病情发展到需要机械通气时只要没有明显的禁忌证发生,还是可以考虑移植。但尚未进行移植评估就已经需要呼吸支持的患者不适合移植。④真菌或非典型真菌不是绝对禁忌证,要具体分析,当做单肺移植时要特别小心,如果可能要在术前根治。⑤结核病是全身性疾病,一般不适于肺移植,因为术后长期应用免疫抑制剂结核病易复发。但文献上有肺结核被误诊而行肺移植,或肺结核需行全肺切除但肺功能不允许而行肺移植,及在肺移植后出现结核并发症治愈的报道,因此充分治疗的肺结核不是肺移植的禁忌证。⑥有症状的骨质疏松症是肺移植的相对禁忌证,无论患者是否有症状都应该进行骨密度的客观测定。影响到胸廓及脊柱后突的严重骨骼肌肉疾病是肺移植的相对禁忌证。⑦营养状况也非常重要,体重应该不低于标准体重的 70%,不高于标准体重的 130%。而高血压、糖尿病、消化性溃疡患者应该积极治疗,控制病情。

## 5 手术方式的选择

根据具体情况为患者选择适当的手术方式,主要考虑几个问题:首先,手术要有高度的安全性,患者能耐受手术,其次,选择能够最大限度恢复心肺功能的手术。

5.1 单肺移植(SLT)是治疗 IPF 和其他少见疾病,如闭塞性细支气管炎的最好术式。也是气道梗阻性疾病,如先天性  $\alpha_1$  抗胰蛋白酶缺乏症引起的肺气肿, COPD 引起的支气管炎及肺气肿的有效治疗方法。单肺移植还是某些肺动脉高压,象原发肺动脉高压和直接由心内畸形(ASD、VSD、PDA 等)引起的艾森门格综合征的有效治疗方法。单纯移植年龄限制是 65 岁。

5.2 双侧单肺移植(BSLT)已经代替了气道和心脏合并症极高的整块肺移植。这种术式适合于化脓性肺部疾病,囊性纤维化和支气管扩张患者最适合作双侧单肺移植。有很多资料表明双侧移植已经成为肺动脉高压的手术方式,还有人认为双侧肺移植可以代替治疗小儿肺气肿的单肺移植。由于手术创伤大,年龄在 60 岁以上的患者不

仍然有一些患者需要心肺联合移植,如某些患有限制性或阻塞性肺病合并心脏疾病,如危及生命的心律不齐,冠状动脉疾病等的年轻患者,适合作心肺联合移植。因为手术大且危险,适合心肺联合移植的供体也十分短缺,55 岁以上的患者就不考虑心肺联合移植了。

5.4 活体供肺:使用于儿童和体质量较小的成人的终末期肺疾病,主要是囊性肺纤维化患者,特别是在急性肺衰竭,又没有合适的供体,亲属活体供肺不失为一种有效的方法。

## 6 临床肺移植存在问题

虽然目前肺移植在全世界已取得了比较满意的效果,但是仍有很多问题需要去探讨。

6.1 肺移植的基础研究仍待完善 排斥反应:环孢霉素的出现使得大多数器官移植的手术成功率和成活率明显提高,特别是 FK506 的问世,更使得病人的超急性和急性排斥反应得到了控制,围术期病人的安全性大大提高。但迄今为止,接受胸部器官移植后的全部病人及接受其他器官移植后的大多数病人,必须终身服用多种非特异性的免疫抑制剂,以维持移植器官的存活。使用这些非特异性的免疫抑制剂,不但不能很好地控制慢性排斥反应(闭塞性细支气管炎)的发生,而且还会造成病人多脏器的中毒反应,并且易患感染和肿瘤。诱导受体对供体器官特异性的移植耐受(Donor-Specific Transplantation Tolerance, DSTT),被认为是解决上述难题的唯一途径。目前,关于 DSTT 的研究,是器官移植领域中最热门的课题之一。一旦成功,便可使移植术后病人摒弃目前应用的,副作用颇多的免疫抑制治疗方案,而获长期存活,由于 DSTT 形成后,可不再使用昂贵的,非特异性的免疫抑制剂,因而可使医疗花费大幅度下降,所以,它对我国胸、部器官移植普及和发展,具有重要意义。

1953 年便观察到,致死照射的小鼠在成功进行异基因骨髓移植后,受体的血细胞(包括淋巴细胞)逐渐由供体的造血干细胞提供,这种血细胞完全来源于共体的嵌合体,称为完全造血嵌合体。这种嵌合体形成后,小鼠可以接受供体的任何器官而不会排斥。但由于所需的预处理方法为致死量照射,而且还发生移植物抗宿主反应(VGHD),所以,无法将其与器官移植并用。

造血嵌合体,也与完全造血嵌合体一样,可完全接受供体的组织器官移植物而不会排斥,而且还可避免 GVHD 的发生,从理论上证明了稳定的混合造血嵌合体,既现在称谓的混合异基因嵌合体是诱导移植耐受最可靠的方法。但由于该方法要对受体进行的预处理是致死的照射,所以,仍不能用于临床,此后不仅便有多篇在鼠类动物体内用中等剂量照射及化疗的预处理法。

1995 年美国 Havard 大学移植中心便在灵长类动物体内建立了混合造血嵌合体,使这种方法有了临床应用的希望。不足之处,他们用的预处理方法需要提前一周时间开始诱导。由于目前供体来源的突然性,而使这种方法不能用于临床实践中。

因此,许多在动物体内行之有效的耐受诱导措施,对人类免疫系统却不能获得理想的诱导效果。另外,在实验动物中有效的耐受诱导预处理方法对人的副作用较大,病人难以承受,加之伦理道德的限制,使临床移植耐受的研究难以广泛开展。然而在临床上,一些因各种原因偶尔停药的病人,并没有发生移植物排斥。这证明,应用临床常规抗移植排斥措施的病人,实际上已建立了免疫耐受状态。

除了临床常用的免疫抑制药物和抗体外,也有人将抗粘附分子 ICAM-1 的单抗用于临床肾移植的研究,可以预防肾移植的早期排斥反应而没有明显的副作用<sup>[15]</sup>。

由此可见,通过诱导移植耐受防止临床病人的肾移植排斥反应是完全可行的。问题的关键在于,如何选择安全可靠的预处理方案,以保证移植耐受的深度,并建立早期移植排斥的有效监测手段,来保证患者的安全。

6.2 肺保护问题 自多伦多组最早报告采用供肺萎陷表现降温保存进行单肺移植以来,临床保存技术已明显提高(Todd 等,1988)<sup>[16]</sup>。较早被用来降低肺脏温度并同时保护肺组织的灌洗液是林格氏液,欧洲柯林液(Euro-Collins EC)。近 10 年来,美国、英国、德国、法国及日本等各研究中心分别实验了改良的 EC 液,低钾右旋糖革液(Low Potassium Dextran, LPD)和威斯康星液(University of Wisconsin UW)灌洗肺脏,多数趋向为改良 EC 和 UW 液两种。这两种保存液是当前各研究中心广泛使用及不断改进的保存液。目前,已用于临床和处于实验阶段的保存液种类较多,可粗略地

细胞内液型的代表,均为高钾溶液;LPD 液是细胞外液型的代表,为低钾溶液。

各临床组的保存技术略有差别,但基本原则相同。Hopkinson 等调查了 125 个肺移植中心的临床肺保存经验,结果 86 个中心继续用 EC 液为灌洗液,其中 69%的中心加用前列腺素,32%的中心加用类固醇激素;15 个中心用 UW 液,其中 67%的中心加用前列腺素,47%的中心加用类固醇激素;9 个中心用 Papworth 液。用 EC 液的中心有 2/3 采取 0℃~5℃保存,1/3 的中心用 5℃~10℃,其中 1 个中心用 10℃~15℃。用 UW 液的中心在保存温度上 0℃~5℃和 5℃~10℃各占一半,保存时间 4h~12h,平均 UW 液 8h,EC 液 7h, Papworth 法 6h,系统冷却法 6h。对保存质量的满意率: UW 93%, EC 液 67%, Papworth 液 67%。保存方法采用肺动脉灌洗法,仅 1 个中心用系统冷却法。

由此看来,现各种临床使用的肺保护液之间各有优缺点,其主要表现在保存方法(系统冷却,单次肺动脉灌注,二次肺动脉灌注)和肺保存条件(温度,肺的供养和肺膨胀状态,保存液的 pH 值)以及相关附加药物(激素,前列腺素,氧自由基清除剂,钙离子拮抗剂,血小板激活因子,代谢底物)上。目前看来没有任何一种肺保护液在能弥补对方的不足,虽然有人在研究肺保存时间可长达 24h 的方法。

新近的研究多集中于无心跳供体(Non-beating Donor NHBD)的供肺利用,使之成为一种扩大供体来源的方式。1996 年,在兔离体血液灌注模型上研究 NHBD 发现,取自术前 7 分钟低氧灌注和 20~30min 的热缺血 NHBD 供肺,在 45min 再灌注期间,平均动脉压,肺血管阻力,气道顺应性和氧合功能与未缺血组基本相同。北卡罗来大学肺移植组的实验表明,在 1h 原位热缺血继以 4h 冷保存,1h 麻醉间隔后,获得自 NHBD 的供肺良好功能。

6.3 感染问题 术后感染的预防和治疗目前已取得进展。常规预防性地使用广谱抗生素,减少了细菌性感染的发生。

常规预防性地使用 acyclovir 减少了单纯疱疹感染,由于尽可能地根据 CMV 血清检查结果选择合适的供体和受体,并预防性地应用 ganciclovir,肺移植受体潜在性的致命性并发症巨细胞病毒感染已明显减少,但是即使如此,感染仍然是肺移

## 7 展望

经文献分析,整体看来,亚洲的肺移植相对落后。Takagi 1996 年调查亚洲 1 个国家及地区至 1995 年行肺移植的有泰国 22 例,香港 3 例,1995 年~1999 年 5 月年共做 29 例次<sup>[10]</sup>。而 1998 年 3 月 1 日的统计,全世界共有 150 个单位,做肺移植 8055 例次(单肺移植 4888 例次,双肺移植 3278 例次),由此可见水平相差甚大。其主要原因我认为最主要的是由于受经济因素的制约,数年前美国统计做 1 例肺移植,手术本身要支付 24 万美元,是几种大器官移植中费用最高的。到 1998 年在美国一个恢复最顺利的单肺移植手术也仍然要支付 13 万美元,病人术后还要长期应用免疫抑制剂。国内安贞医院根据他们的经验进行估算,每例病人大约需二十万元人民币,虽然只有西方国家花费的十分之一,但对于中国国民来说,仍是天文数字。

因此很多有条件开展肺移植的国内大医院也由此不得不放慢了肺移植的计划。但是,经济因素,也并非唯一的因素,日本是世界上第二大经济强国,然而他们的国家的各种移植发展均很迟缓,其主要原因在于他们的传统文化观念,正和亚洲其他国家,民族一样,众多民众一直未能接受脑死亡的观念,他们认为只有心跳呼吸停止才算是死亡。1981 年美国总统一研究医学生物学伦理和行为委员会通过了确定死亡的医学、法律和伦理报告<sup>[17]</sup>,很快美国所有州都接受了这个报告确定的诊断死亡的统一标准“一个人无论是循环呼吸功能不可恢复的停止了或是脑子包括脑干的功能不可恢复的停止了,就是死亡,应该宣布死亡”。1983 年脑死亡原则已经基本完善,西方国家普遍接受脑死亡原则,并制定了相应的法律。有了法律的支持,美国才得以使肺移植普遍开展,甚至出现了从体缺乏,有些患者在等待供体过程中死亡的现象。

我国目前尚无“脑死亡”立法,无法象西方国家那样,在判定脑死亡后在有呼吸、心跳的情况下摘取供肺,即无法获得有血流灌注的供肺,只能使用呼吸、心跳停止后的尸体肺,供肺的质量没有保障,一些术前必要的检查也无法进行,影响术后处理及效果。但是在全国第 5 次器官移植会议上,左澍良说,将要讨论脑死立法,同时,我国的医疗

## 参考文献

- Hardy JD: Lung homotransplantation in man. JAMA 186: 1065-1963
- Derom F et al: Ten—month survival after lung homotransplantation in man. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1993; 55: 1453
- Lima O et al: Effects of methylpredisalone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1981; 82: 211
- Morgan WE et al: Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1983; 85: 139
- Goldberg M et al: A comprison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung transplantation. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1983; 85: 821
- Dark JH et al: Experimental en—bloc double-lung transplantation Ann Thorac Surg. 1986; 42: 394
- Patterson GA et al: Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1988; 45: 626
- The Registry of the International Society for Heart and lung Transplantation: Fifteenth Official Report-1998. J Heart and lung Transplant. 1998; 17: 656-668
- Tagaki H. Organ transplants still too few in Japan and Asian countries. Transplant Proceed. 1997; 29: 1580
- Shu-Hsun Chu. National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Developments in Transplantaiton in Taiwan. The Transplantation Society 17 World Congress. 1998, (电子版)12-17
- 辛育龄,蔡廉甫,胡启邦,等.人体肺移植 1 例报告.中华外科杂志,1979; 17: 323
- 辛育龄,蔡廉甫,赵志文,等.第 2 例人体肺移植的临床报告.中华器官移植杂志,1981; (2): 4
- 张志泰,陈玉平.肺移植发展史及近况.心肺血管病杂志,2000; 19(1): 78
- Ildstad ST, et al. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts. Nature. 1984; 307: 168
- Hourmant M, Mauff BL, Meur YL, et al. Administration of an anti-CD 11 a monoclonal antibody in recipients of kidney transplantation (a pilot study). Transplantation. 1994; 58: 377-380
- Todd TR et al: Separate extraction of Cardiac and Pulmonary grafts from a single organ donor. Ann Thorac Surg. 1988; 46: 356
- Guidelines for the determination of death. A report of the Medical Consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the study of ethical problems in