

肺移植术的临床研究及应用进展

马 伟,孟 龙

(山东大学附属省立医院, 济南 250021)

关键词: 肺移植; 终末期肺病

中图分类号: R653.3 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2009)38-0110-02

肺移植术是治疗终末期肺病的惟一方法。近年来, 有关肺移植术的适应证和禁忌证、供体选取和保存、手术方式、并发症处理等的研究较多, 本手术的临床应用也日渐广泛。现综述如下。

1 适应证与禁忌证^[1]

1.1 适应证 ①肺阻塞性疾病: 主要包括慢性阻塞性肺气肿和 α -1抗胰蛋白酶缺乏症。②肺纤维化疾病: 包括间质性纤维化及特发性肺纤维化疾病。③肺感染性疾病: 包括结核毁损肺及双肺弥漫性支气管扩张进展为囊性纤维化。④肺血管疾病: 原发性肺动脉高压和/或合并心内畸形致艾森曼格综合征患者。⑤肺再移植患者。

1.2 禁忌证 ①左心功能不全, 射血分数 (LVEF) < 45%, 冠心病。②合并不可逆的肝肾病变, 特别是肾功能衰竭, 内生肌酐清除率 < 0.835 ml/s。③乙肝抗原 (+), 丙肝抗体 (+), HIV (+)。④除基底细胞癌、皮肤癌除可手术治疗效果又较好的外, 2 年内有恶性肿瘤病史者。⑤合并明显的肺外全身性疾病又无法治疗的。⑥合并不能治愈的活动性肺外感染。术前铜绿假单胞菌感染是肺移植的绝对禁忌证。

⑦患者及家属无法配合的。

1.3 相对禁忌证 近年来由于肺移植技术的进步和手术经验的积累, 一些过去认为是禁忌证的, 已成相对禁忌证。①骨质疏松症。治愈后可以行肺移植术。②严重的肌肉骨骼病, 如驼背等。③正在应用糖皮质激素者。手术时用量最好 ≤ 20 mg/d。④体质量 < 70% 或 > 130% 标准值者。术前应调整至标准体质量的 70% ~ 130%。⑤饮酒、抽烟者。禁烟、酒最少要 6 个月后方可行肺移植术。⑥结核病。治疗后疗效明显者可以行肺移植术。⑦长期使用呼吸机, 但是抗感染治疗效果较好者可以行肺移植术。⑧有真菌及非典型分支杆菌感染者在进行有效治疗后也可以手术。⑨曾一侧开胸或正中胸骨切开者进行肺移植比较困难, 但仍可开展手术。

2 供肺的选择及保存

2.1 供肺选择标准 ①供者年龄 < 55 岁, 既往无肺部疾病、胸部外伤及手术史; ②无全身性疾病、肿瘤和传染病等, CMV 抗体 (-), HIV (-), HBSAg (-); ③支气管镜检未见感染性分泌物。④胸片正常, 供肺大小、形态与受体肺相当。

⑤供肺有良好的换气功能储备 (复苏期间吸氧 FO_2 100%, PEEP 5 mmH₂O 时 PaO_2 即可 > 300 mmHg); ⑥供受体 ABO 血型相同者一般不需要 HLA 配型, 否则必须进行 HLA 配型确保移植后供受体不出现免疫排斥。

由于供体的短缺, 当前国外供体的标准已放宽, 边缘性供体、活体肺叶供体、劈开全肺分成上下肺叶供体和心脏停跳肺供体均已用于临床。

2.2 供肺保存

2.2.1 保存液和保存方法^[2] 目前临床肺保存安全时限为 6~8 h, 理想的肺保存液和保存方法能够达到减轻缺血再灌注损伤、改善移植肺功能、保持肺源功能的目的。目前有多种保存液和保存方法。最常见的保存液是细胞外液 Perfadex (LHD), 其次是 UW 液、改良的 EC 液、Celsior 溶液及 EC。国外研究证实 LHD 用于供肺保存可显著降低血管阻力, 维持较高的 PaO_2 。国内陈静瑜等^[3]报道应用改良低钾右旋糖酐液保存液可最长保存 12 h。

2.2.2 灌注及保存温度 有肺动脉逆行灌注^[4]和左房逆行灌注^[5]及二者合用等途径。有学者主张肺膨胀灌注较萎缩肺耐受时间更长, 但会发生术后原发移植肺失功^[6], 故目前主张中度膨胀灌注运输。肺动脉灌注之前常规应用血管扩张药物应用, 如前列腺素类 (PGE₁)、己酮苛刻碱 (Pentoxifylline)、谷胱甘肽、酶类抗氧化剂、NO 等^[7]。保存温度一般为 4℃。有研究报道 10℃ 保存供肺能改善移植肺功能^[8], 但此温度下肺代谢率较高, 需要较多的代谢底物, 并且温度超过 10℃ 时发生肺损伤可能较大, 故目前仍常规使用 4℃ 保存液^[9]。

3 肺移植术式

3.1 单肺移植术 目前应用较多, 大部分不用体外循环。
3.2 双侧单肺序贯式肺移植术 目前的双侧肺移植都用这种形式, 在双侧支气管处吻合气道, 一般可以不用体外循环。
3.3 心肺联合移植术 一次手术同时移植心肺, 也可行心及一侧肺移植。气道可在气管处吻合或双侧支气管分别吻合。因气管吻合并发症多, 目前主要采用后者。
3.4 整块双侧肺移植术 在体外循环下从气管处切下受者双侧肺组织再移植。仅用于部分儿童患者。
3.5 肺再移植术 移植肺生功能后再切除并移植。效果较

差。

3.6 活体肺叶移植术 近几年国外进展较快^[10]。一般指父母或亲友用活体肺叶作为全肺移植给小孩,也可用脑死亡者供肺。两个供体分别行左下肺叶、右下肺叶切取,分别移植到受体左右肺。国内近期亦有成功案例。

4 术后并发症及处理

4.1 肺缺血再灌注损伤(IR) 15%~20%的肺移植患者术后会出现缺血再灌注损伤,它是早期死亡和长期 ICU 监护的最常见原因。IR 的发病机理仍不清楚,炎症细胞的聚集和血管内皮细胞的功能障碍可能起着重要作用^[11]。IR 以非心源性肺水肿为典型表现,发生于肺移植的 12 h 内。对 IR 的患者应给予保护性呼吸机支持、积极利尿和 NO 吸入等。在紧急性情况下可用 ECMO^[12]。

4.2 急性排斥反应 急性排斥反应是肺移植术后最常见的并发症,大多数患者 1~3 次至少发生 1 次。临床表现为呼吸困难、体温升高(升高 0.5℃以上才有临床意义)、肺部浸润性改变、低氧血症、白细胞计数增高等,但均无特异性。诊断排斥反应的金标准是经支气管镜穿刺活检。经典处理方法是前 3 d 经静脉给予甲强龙(20 mg/kg),以后调整到维持剂量。淋巴细胞单抗(如 ATGAM、OKT3)用于治疗复发和顽固性排斥。肺移植术后的免疫抑制治疗目前多采用环孢素或他克莫司(FK506)、硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯(MMF)和皮质类固醇三联方案。也可在移植时和移植后前 2 个月每周给予白细胞介素(IL)2 受体拮抗剂进行溶细胞治疗。三联免疫抑制常在术前通过口服环孢素或 FK506 和静脉注射皮质类固醇开始。术后立即开始给予环孢素或 FK506。

4.3 感染 术后移植肺去神经化,咳嗽反射差,细菌容易繁殖。移植后早期发生的细菌感染是此期最常见的并发症,并且是此期的主要致死原因。巨细胞病毒性(CMV)疾病是最常见的术后感染性并发症,受体 CMV 阴性而供体 CMV 阳性者发生 CMV 感染的危险性最高,而在受体和供体均为阴性的移植通常见不到。对严重威胁生命的高危患者可给予预防性治疗:移植后 7~14 d 开始每天静脉给予更昔洛韦 5 mg/kg 连用 12 周。真菌感染可发生于移植后的早期和晚期。白色念珠菌最常见,对所有真菌感染都需要长期持续治疗。

4.4 慢性移植体失功(PGD)和细支气管阻塞综合征(BOS)

PGD 是组织学上以细支气管阻塞为特征的临床病理综合征,属于慢性排斥反应,发病机理不清,也没有有效的预防手段,有效的治疗措施是再次肺移植。临床表现为移植后 3 个月或更长时间排除支气管肺感染原因出现的进行性严重呼吸困难。BOS 是成人肺移植的主要死亡原因^[13]。供体年龄增加和缺血时间的增加均和 BOS 的发展呈正相关。笔者认为 BOS 亦可能与支气管动脉未重建使供肺支气管缺血及免疫系统排斥有关。已证实 HLA-抗体的存在可预示 BOS 的进展,进一步的研究发现这一抗体的存在早于 BOS 的进展^[14],所以有目的的进行早期干预,提高免疫耐受是减轻慢

性排斥的最有前景的方法。

4.5 吻合口狭窄 包括支气管及肺血管吻合口狭窄。此多与手术技巧等有关,可行支架内置入、狭窄处袖式切除等解决。

参考文献:

- [1] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: the twentieth official report-2001[J]. J Heart Lung Transplant 2001; 20(8): 805-815.
- [2] Shigemura N, Bhana J, Nguyen D, et al. Pitfalls in donor lung procurement: how should the procedure be taught to transplant trainees[J]. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138(2): 486-490.
- [3] 陈静瑜,胡春晓,朱乾坤,等.改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察[J].中华医学杂志,2004; 84(6): 1416-1417.
- [4] Fiser SM, Kron IL, Long SM, et al. Controlled Perfusion decreases reperfusion injury after high-flow reperfusion[J]. J Heart Lung Transplant 2002; 21(6): 687.
- [5] Witwer T, Franke UF, Fehreback A, et al. Experimental lung transplantation: impact of preservation solution and route of delivery[J]. J Heart Lung Transplant 2005; 24(8): 1081-1090.
- [6] Patel MR, Laubach VE, Tribble CG, et al. Hyperinflation during lung preservation and increased reperfusion injury[J]. J Surg Res 2005; 123(1): 134-138.
- [7] Jheon S, Lee YM, Sung SW, et al. Pulmonary preservation effect of nitroglycerine in isolated rat lung reperfusion model[J]. Transplant Proc 2004; 36(7): 1933-1935.
- [8] Osaragi T, Nagahiro M, Yaguchi N, et al. Optimal temperature of graft preservation after ex vivo gene transfer in lung isografts[J]. Acta Med Okayama 2008; 62(5): 297-302.
- [9] Divisi D, Monagna P, Jegaden Q, et al. Lung transplantation by continuous perfusion in an experimental autotransplant animal model[J]. Thorac Cardiovasc Surg 2002; 50(5): 301-305.
- [10] Date H, Yamane M, Toyooka S, et al. Current status and potential of living donor lobar lung transplantation[J]. Front Biosci 2008; 13(1): 1433-1439.
- [11] Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes and ischemic reperfusion injury[J]. Transplant Rev (Orlando) 2009; 23(1): 1-10.
- [12] Kemezis FD, McNeil KD, Fraser JF, et al. Resolution of severe ischemic reperfusion injury post lung transplantation after administration of endobronchial surfactant[J]. J Heart Lung Transplant 2007; 26(8): 850-856.
- [13] Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Lung transplantation: a 15-year single center experience[J]. Clin Transplant 2007; 21: 121-130.
- [14] Brugère Q, Thabut G, Pretopiani M, et al. Immunohistochemical study of HLA-G expression in lung transplant recipients[J]. Am J Transplant 2009; 9(6): 1427-1438.

(收稿日期: 2009-08-25)