

# 国内肺移植评述 (1979—2009 年)

高 文, 王兴安

(同济大学附属肺科医院胸外科, 上海 200433)

【关键词】肺移植; 术后并发症; 综述

【中图分类号】R 655 【文献标识码】A 【文章编号】1008-0392(2009)04-0005-07

国内肺移植起步于改革开放之初, 经几代同行的努力, 技术上已趋成熟。回顾 30 年来的发展历程、比较研究国内外肺移植的发展现状将有助于国内肺移植的进一步发展。

## 1 国内肺移植发展历程

国内肺移植的发展大致可分为 3 个阶段。1979 年北京中日友好医院辛育龄等首次尝试临床单肺移植术, 1979 至 1995 年的这段时期可称为第一阶段。在临床肺移植沉寂的 16 年中, 肺移植动物实验研究并未中断过, 这一时期的动物实验为临床开展肺移植做了技术上的准备。1995 年 2 月 23 日, 北京安贞医院陈玉平等为 1 例 48 岁男性患者施行左单肺移植术, 术后存活 5 年 11 个月<sup>[1-2]</sup>。1998 年 1 月 20 日, 陈玉平等又在体外循环 (心脏不停跳) 支持下为 1 例 30 岁男性原发性肺动脉高压患者施行双肺移植术, 术后生存 4 年 7 个月<sup>[2-3]</sup>。此后陆续有多家医院开展肺移植, 尤其在 2002 年前后, 肺移植的报道迅速增多。1995 至 2006 年, 至少有 32 家医院报道了大约 50 例肺移植, 为第二阶段。2007 年国内推行器官移植准入制度, 通过并实施了由国务院制定的《中华人民共和国器官移植条例》。首批 5 家医院被评定为临床肺移植准入机构: 北京安贞医院、同济大学附属肺科医院、上海市胸科医院、无锡市胸科医院、福建协和医院。从 2007 年起, 国内肺移植发展进入“规范阶段”。截至 2009 年 3 月, 国内肺移植总计约 150 例, 其中准入制度实施

后新增例数约 60 例。

过去 30 年, 也是国外肺移植迅速发展的时期。1983 年加拿大 Toronto 大学单肺移植术的成功, 标志着肺移植正式进入临床应用阶段。国际心肺移植协会 (The International Society for Heart & Lung Transplantation ISHLT) 登记的肺移植例数在 1985 年仅为 14 例, 而在 2005 年达到历史最高的 2 196 例。从 1988 年起, 术后生存率明显提高。在对术后 1、5 年死亡危险因素的回归分析中, 移植年代仍然是一个显著的独立影响因素, 提示肺移植术后医疗在持续改善。尤其是 2000 年之后, 手术早期医疗的改善非常明显。ISHLT 对比 1995 至 1999 年与 2000 年后的两个时期, 1 年生存率从 74% 增至 81%, 5 年生存率从 47% 增至 54%<sup>[4]</sup>。

对比 30 年来的发展历程可以看出, 国内外肺移植存在显著差距。落后的原因肯定是多方面的, 除了显而易见的经济发展水平之外, 至少在手术技艺和术后医疗等方面, 改革开放之初的国内胸外科界同国外先进水平之间还有较大差距。当前, 国内肺移植技术已经成熟, 经济发展和终末期肺病患者的增多也产生了对肺移植的现实需求。因此, 国内肺移植预计将进入快速发展的时期。

## 2 国内肺移植的宏观管理

国内每年器官移植量逾万例, 在世界上仅次于美国。但是, 由于缺乏一套完整的宏观管理体系, 国内器官移植很难达到有序、高效的运作状态。美国

建立了当前全球最完善的器官移植体系,从公众教育、捐献意愿登记、移植等候登记,到确认捐献者脑死亡、获取器官、器官配给、移植等候者遴选,尽管涉及的机构和人员众多,但在一套既定的法律和制度引导下,整个运作过程可有序、有效展开。同时,一些研究机构则根据体系运作中出现的问题,不断提出改进方案。美国经验对于我国建立器官移植体系具有借鉴价值。

构建器官移植的宏观管理体系是一个庞大的系统工程,与肺移植相关的技术层面问题主要有以下几个方面。

### 2.1 肺移植中心的数量与活跃度

2007年器官移植准入制度的实施和相关法规的出台,是国内器官移植规范发展的开始。此前,国内已开展肺移植的医院超过 32家,2007年之后限为 5家,2009年增至 27家。现阶段国内每年肺移植量仅约 30例,国内各中心的每年移植量大多数没有超过 10例,按 ISHLT报告的中心分布特点来看,近期尚无继续增加肺移植中心数量的必要。根据 ISHLT的统计分析,一个中心的每年肺移植量是 1年死亡率的重要影响因素<sup>[4]</sup>。为了保证移植质量、促进国内肺移植的健康发展,有必要对新入选的机构、每年肺移植量极低的机构进行质量监督和培训。

国内每年肝、肾、心脏移植的数量庞大,每年 20~30例肺移植量显得微乎其微。尽管肺移植在总体落后于其他脏器移植,但即使把这个差异算在内,国内开展肺移植的活跃度也是奇低的。参考其他实体脏器移植,阻碍国内肺移植扩展的主要因素不是费用过高,也不是需求不足,而是知晓度不高。因此,应该扩大宣传力度,让更多的人知道肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。

### 2.2 供肺的利用度

国内的移植器官主要来源于死刑犯的捐献,医院内脑死亡者的器官基本未被利用。2004年美国有超过 14 000个器官供者,其中死亡供者 7 152例,活供者 7 002例<sup>[5]</sup>。在供者器官日益紧缺的情况下,这种浪费应当引起重视。

国内一些机构已在提高供肺利用度方面做出尝试。华中科技大学同济器官移植研究所等机构于 2007年尝试 1例脑死亡供者的心、肺、肝、肾、骨髓

获取,其中供肺在无锡市胸科医院被成功用于肺移植<sup>[6]</sup>。大连大学附属新华医院的许凝等也报道了供者心、肺综合利用的情况<sup>[7]</sup>。

不过,如果要利用医院内脑死亡者的器官,则不但需要“脑死亡立法”等法律制度的完善,还需要建立与之相适应的研究、教育、协调、实施机构,这将是一个艰巨的工程。

### 2.3 肺移植病例的登记制度

尽管国内肺移植机构屈指可数,总例数也仅百余例,但是这些病例分散在各家机构,资料也不尽完整,甚至连总例数都是估计数值。国内肺移植刚刚起步,如果能建立一个类似 ISHLT的登记处,则可将几家机构的病例资源整合起来,促进国内肺移植的发展。由一个独立于肺移植中心的机构负责肺移植受者的病例登记和随访,不仅可以获得完整统一的病例资料,而且便于客观评估各中心的医疗质量,促进业内的良性竞争。

## 3 国内肺移植技术

国内肺移植技术在最近 10年进步最快。从“维普数据库”和“中国生物医学文献数据库”收录的 240余篇国内肺移植文献来看,2004年之前多为个案报道。近 5年来,较大样本的专题病例研究显著增多。

### 3.1 手术指征与术式选择

ISHLT对 1995至 2007年,19 792例肺移植受者的统计分析显示,作为手术指征的原发病依次为慢性阻塞性肺病、肺气肿 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 36%、特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 20%、囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 16%、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症 ( $\alpha 1$  antitrypsin deficiency, emphysema, AT Def) 7.6%、特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 3.5%、支气管扩张 2.8%、结节病 2.6%<sup>[4]</sup>。郑明峰等 2008年报道,无锡市胸科医院 2002年 9月至 2005年 12月共完成肺移植 30例,其中 COPD、肺气肿 12例、肺纤维化 10例、淋巴管肌瘤病 1例、矽肺 1例、支气管扩张伴囊肿 3例、Eisenmenger 综合征 3例<sup>[8]</sup>。同济大学附属肺科医院 2002至 2009年 3月共完成肺移植 30例,其中 COHD 有 22例。结合其他小样本报告,国内肺移植受者原

发病主要是 COPD和肺纤维化,  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶缺乏症几乎没有。

在术式选择上, 国内似乎更多倾向于单肺移植术。无锡市胸科医院 2005 年 12 月前完成的 30 例肺移植中, 单肺移植 23 例、体外循环下室间隔缺损修补后行右肺移植 3 例、非体外循环下序贯双肺移植 3 例, 体外循环下序贯双肺移植 1 例<sup>[8]</sup>。郑明峰等 2005 年报道 1 组 9 例肺气肿终末期患者, 其中单肺移植术 2 例、单肺移植 + 对侧肺减容术 5 例、序贯双肺移植 2 例。作者认为单肺移植可作为终末期肺气肿的常用术式, 单肺移植结合对侧肺减容术可以更好地利用供体, 避免对侧自体肺过度膨胀等术后并发症。对存在感染的终末期肺气肿患者应首选双肺移植<sup>[9]</sup>。南京市胸科医院、福建医科大学附属协和医院等数家医院也对单肺移植 + 对侧肺减容术治疗终末期 COPD 作了报道<sup>[10-11]</sup>。在同济大学附属肺科医院 2009 年 3 月前完成的 30 例肺移植中, 单肺移植术 28 例。其他一些医院的小样本报道或个案报道也以单肺移植术为主。上海市胸科医院在 2002 年 11 月至 2006 年 6 月, 完成的 16 例肺移植中, 单肺移植 7 例、双肺移植 9 例, 肺气肿双肺移植比例也较低<sup>[12-13]</sup>。

国外资料显示, 因明确的生存优势, 术式选择已明显倾向双肺移植术。1994 年以来, ISHLT 登记的单肺移植基本稳定在每年 600 例左右, 肺移植例数的增长主要来自双肺移植, 2006 年共报告 2 168 例肺移植, 其中双肺移植占 67%<sup>[4]</sup>。病种分类统计显示, COPD、PE、ATD<sup>e</sup> 患者接受双肺移植的比例均呈明显的逐年上升趋势, 而在 IPAH 患者中双肺移植也一直占绝对优势。双肺移植比例上升的动力在于生存率优势。ISHLT 对 1994 至 2006 年, 生存分析显示, 所有 19 448 例肺移植、9 384 例单肺移植、10 064 例双肺移植受者的术后半寿期 (half life) 分别为 5.2、4.5、6.2 年, 调整半寿期 (conditional half life, 仅计算活过 1 年的受者) 分别为 7.3、6.4、8.8 年, 统计学差异非常显著<sup>[4]</sup>。

终末期肺气肿累及双肺, 单、双肺移植术的优劣已判, 但单肺移植 + 对侧肺减容术的价值如何呢? 陈静瑜等 2005 年报道 1 例重度肺气肿患者, 单肺移植术后 7 天因对侧的气肿肺过度膨胀压迫移植肺, 行右侧胸腔镜辅助小切口肺减容术<sup>[14]</sup>。这可能是

此种术式的由来。即使施行单肺移植 + 对侧肺减容术, 患者状况也会因对侧肺气肿持续加重而恶化<sup>[10]</sup>。这种术式可看作是单、双肺移植术之间的折中, 从一个侧面反映出对双肺移植术安全性的担忧。但 ISHLT 的统计数据显示, 单、双肺移植术在术后第 1 年生存率上没有差异, 此后生存曲线开始分岔。从疗效和安全而言, 这类患者更应选择双肺移植术。

### 3.2 术后医疗与并发症

术后医疗的核心是防治并发症。肺移植术后并发症大致可分为免疫抑制为主因、肺移植手术为主因的并发症。前者包括免疫抑制相对不足引起的急性慢性排斥反应, 免疫抑制相对过度引起的感染和组织新生性疾病 (肿瘤等), 以及高血压、肾功能不全等免疫抑制剂副反应。手术为主因的并发症除了肺移植所特有的原发性移植肺功能障碍 (Primary graft dysfunction, PGD) 外, 还有一些普胸外科所共有的并发症, 如手术技术问题、肺栓塞等<sup>[15]</sup>。术后并发症是影响患者生存的最直接因素。

1995 至 2007 年的国内文献报道给人印象最深的并发症是手术技术问题、严重感染与急性排斥, 2007 年之后最突出的是感染和急性排斥。在这些问题上, 既有肺移植本身发展过程中共性的问题, 也有国内医疗机构新开展肺移植技术所特有的问题。

3.2.1 手术为主因的并发症 (1) 手术技术并发症: 1995 至 2007 年, 是国内肺移植发展的第二阶段, 开展机构众多, 且均处于起步阶段, 手术技术问题比较突出。报道较多的术后近期 ( $\leq 30$  d) 并发症有术后胸腔内出血, 心脏填塞、长时间漏气等<sup>[16-21]</sup>。尽管多数“肺移植 1 例报道”未提及手术技术并发症, 但实际发生例数应该高于已经报道的例数。2007 年之后, 无论是文献报道还是国内肺移植机构的信息交流都显示手术技术并发症已经明显减少。在国际上, 2000 年之后肺移植术后第 1 年生存率显著提高, 其中也有手术技术提高的贡献。不过, 手术技术并发症仍是一个不容忽视的问题。ISHLT 分析 1992 至 2007 年的肺移植 1 年内死亡病例, 手术技术并发症占总死因的 10.6%, 位居第 4。因此, 手术技术仍应作为质量评估和准入审查的一个重要指标。(2) PGD 在国外, PGD 是术后 30 d 最常见的并发症之一, 发生率大约在 11% ~ 57%。PGD 也是术后 30 d 的首要死因 (28.2%)。与远期的闭塞性细支气管炎

气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome BOS) 也有关联。鉴于 PGD 的重要性, ISHLT 专门组织了 PGD 工作组, 并于 2005 年发布了诊断标准和治疗建议<sup>[15]</sup>。国内文献搜索到 3 篇, 广州中山大学医学院附属第一医院 2006 年报道 5 例再移植肺水肿 (PGD), 上海市胸科医院 2006 年报道 3 例缺血再灌注损伤, 无锡市胸科医院 2008 年报道 PGD 致死 1 例<sup>[14 17-20]</sup>。国内使用的供肺质量较好可能是 PGD 报道不多的原因之一, 但并发症登记和报告不全肯定也是重要原因。(3) 肺栓塞: 肺栓塞是普胸外科的少见并发症, 但肺移植术后患者存在一些特有的危险因素, 例如供肺静脉内已形成的血栓未能在灌洗时清除、血管吻合口血栓形成等。无锡市胸科医院 2008 年报道术后肺栓塞致死 1 例<sup>[14]</sup>。上海市肺科医院 2007 年 1 例患者死于术后肺栓塞, 明确诱因是肺移植术中建立体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation ECMO) 时股动静脉插管、术后局部形成深静脉栓塞。大连大学附属新华医院的许凝等 2007 年报道, 1 例双肺移植受者术后右肺上叶静脉栓塞, 于术后第 9 天再次手术, 切除右肺上叶, 后痊愈出院<sup>[7]</sup>。肺移植术后肺栓塞的发生率可能高于其他普胸外科手术后, 而且有一部分是手术技术问题, 手术前后应该注意积极防治<sup>[15]</sup>。(4) 支气管吻合口并发症: 尽管有些支气管吻合口并发症继发于局部感染, 但起因与手术技术不无关系, 断端缺血或缝线等异物可为感染提供便利。支气管吻合口软化或不愈合的报道发生在术后近期的可能性最大。区颂雷等 2005 年报道, 1 例肺淋巴管平滑肌瘤病患者接受右单肺移植术, 术后发生严重的支气管吻合口和肺内毛霉菌感染, 治愈遗留移植肺支气管软化问题, 反复扩张治疗后病情趋稳<sup>[22]</sup>。倪斌等 2005 年报道, 1 例序贯双肺移植患者术后发生支气管吻合口不愈合, 并伴有肺部细菌和真菌混合感染, 术后第 29 天因气管内大出血而死<sup>[23]</sup>。

支气管吻合口狭窄主要发生在术后远期 (> 30 d), 国内报道较多。北京安贞医院第一例双肺移植受者在术后 11 个月因支气管吻合口狭窄而接受刚性气管镜下的金属圆管扩张术, 左侧支气管吻合口直径维持在 8 ~ 10 mm 后未再扩张, 右侧扩张效果差, 后因反复炎症, 不得已行右全肺切除, 切

下的右肺及支气管壁均有结核病变<sup>[24]</sup>。同济大学附属肺科医院 2006 年报道 2 例支气管吻合口狭窄分别发生于术后 1、7 个月, 伴曲霉菌感染, 置入镍钛网状支架后症状改善<sup>[25]</sup>。无锡市胸科医院 2006 年报道, 24 例肺移植受者 (共 28 个吻合口) 中有 2 例发生吻合口狭窄 (左侧、双侧各 1 例), 采用活检钳取及微波凝固治疗 73 d 26 d 之后复发, 第 2 次治疗采用经支气管镜高频电刀切除及凝固局部肉芽组织, 彻底清除坏死组织, 治疗效果较理想, 随访无复发<sup>[26]</sup>。其他医院也报道了总计不低于 7 例的支气管吻合口狭窄, 有些采用射频消融等方法治疗<sup>[7 18-21]</sup>。

**3.2.2 免疫抑制治疗与排斥反应** 区颂雷等 1997 年报道, 国内第 1 例单肺移植术受者在术后第 7、12、28、88 d 和 17 个月时发生急性排斥, 最严重达 A4 级 (重度)<sup>[27]</sup>。此后的有关术后并发症的文献报道几乎都提到急性排斥反应。从 2007 年之后的文献来看, 急性排斥的程度和频次都较前减小。在国际上, 急性排斥总体上也呈下降趋势。在 2000 至 2005 年术后第 1 年, 急性排斥发生率为 40% ~ 51%; 在 2004 至 2007 年, 为 27% ~ 40%<sup>[14]</sup>。尽管急性排斥在第 1 年内常见, 但仅占小部分死亡原因。术后第 1 年死亡率为 22%, 急性排斥约占同期死因的 6.1%, 故推算肺移植受者在 1 年内死于急性排斥的比例约为 1.3%。国内尚无完整的较大样本统计数据, 但从已报道的文献来看, 急性排斥发生率、发生频次可能都明显高于 ISHLT 统计数据。

除了国内肺移植刚刚起步的原因外, 急性排斥高发的主要原因可能在于术后医疗的经验不足。在国外, 肺移植小组成员包括胸外科医师、内科医师、呼吸治疗师、胸部理疗师、护士等, 而国内主要由胸外科医师组成。免疫抑制和抗感染治疗是肺移植术后医疗中的两个重点, 感染与急性排斥常常互为因果。如果由一位熟知免疫抑制剂和抗生素药理的内科医师负责术后医疗 (比如精细调控血药浓度), 可能比胸外科医师包揽一切要更合适。

从文献报道及个人通讯了解的情况来看, 国内免疫抑制治疗方案基本上跟随国际方案, 1995 年第一例肺移植采用的是环孢素 A (CsA) + 硫唑嘌呤 (Aza) + 类固醇激素, 近年来他克莫司 (Tac) + 霉酚酸酯 (MMF) + 类固醇激素的三联使用较多, 有些

医院还辅以引导治疗,包括最新的赛尼哌( $\text{IL-2}$ R拮抗剂)<sup>[12 28-29]</sup>。免疫抑制治疗是整个肺移植技术中更新最快的部分,而且争议较多。目前对引导和维持治疗的方案都没有一致意见。引导治疗使用率在初期增长较快,2004年后基本稳定在50%左右。在提高生存率上,引导治疗可能仅在受者生存超过10年后方能体现出微弱优势。引导治疗的药物选择也存在争议,ISHLT的统计认为后来居上的 $\text{IL-2}$ R拮抗剂和 alemtuzumab (Campath)可显著降低急性排斥发生率,是否使用抗淋巴细胞球蛋白(ALG)抗胸腺细胞球蛋白(ATG)无差别,但来自华盛顿大学等的一些单中心资料则得出相反结论。维持治疗的作用毋庸置疑,争议仅在用药选择。钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)+嘌呤合成抑制剂+类固醇激素仍是最常用的三联方案,在术后1、5年的受者中使用率都超过75%。过去10年,CNI中 Tac 使用率上升、CsA下降,嘌呤合成抑制剂中 MMF 上升、AZA下降,但没有足够证据判断此消彼长的同类药在效果上孰优孰劣<sup>[15]</sup>。

移植1年之后,急性排斥发生率降低,但慢性排斥引起的 BOS和免疫抑制剂副反应开始凸显。1994至2007年17 443例肺移植受者在2.5年时发生 BOS的有27%,5.6年时升至51%,是影响移植功能的最常见的慢性并发症。比 BOS更严重的是免疫抑制剂副反应,术后1年、5年高血压发病率52.1%、85.3%,肾功能不全25.3%、37.0%,高脂血症22.2%、53.6%,糖尿病25.7%、35.5%,术后5年肿瘤发生率17%、10年时34%。这两方面的报道较少,与缺乏专职内科医师不无关系。

在肺移植受者长期免疫抑制治疗中,选择或更改方案、药量调整、副反应观察等都需要专门的知识 and 技能。同时,免疫抑制治疗是当前的研究热点,观念、药物的更新很快,也需要有人及时、全面的了解发展动态。因此,这方面的工作应该由精通移植免疫和药理的内科医师负责,而不应该由外科医师兼任。

**3.2.3 肺移植术后感染** 肺脏直接与外界病原微生物接触,因此肺移植术后感染非常常见。国内报道最多的是细菌和曲霉菌感染。与国外资料差异较大的是,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)的报道很少,有数例术后结核感染的报道。

国外研究显示,术后近、远期感染都以细菌感染

为主,最常见的病原菌都是革兰氏阴性菌。非 CMV 感染(主要是细菌感染)占术后30 d内死因的20.3%,仅次于 PGD,术后31 d至1年则上升为首要死因(36.4%),1年后成为紧随 BOS之后的致死因素<sup>[15]</sup>。国内报道最突出的并发症也是细菌感染。肖华龙等2007年报道,无锡市胸科医院12例肺移植受者在术后获取的下呼吸道气道分泌物标本,均可培养分离出多种致病菌,肺部感染普遍存在<sup>[30]</sup>。赵凤瑞等1997年报道的3例肺移植分别在术后9、43、48 d死于严重肺部感染<sup>[31]</sup>。郑明峰等2008年报道,30例肺移植术后早期死亡6例(20%),其中感染3例,PGD急性排斥、肺栓塞各1例。肺移植术后感染的特点是以顽固的铜绿假单胞菌、不动杆菌等革兰氏阴性菌感染最常见,往往耐多药,并可能混合真菌感染,死亡率高<sup>[32]</sup>。

真菌感染多发生在术后近期,侵袭性真菌感染预后差,侵蚀血管还可引起大出血。曲霉菌是真菌感染最常见的病原,其次是念珠菌,其他真菌很少见。Mehrad等(2001年)综合分析密歇根大学医学院133例肺移植及文献报道的资料,肺移植术后曲霉菌气道定殖、孤立性气管支气管炎、侵袭性肺炎的比例分别为26%、4%、5%,超过半数的诊断是在术后头6个月做出的,发生侵袭性肺炎者的治愈率约为41%<sup>[33]</sup>。曲霉菌感染的国内报道仅次于细菌感染。除了一些零星个案报道,国内也有针对曲霉菌感染的专题报道。上海市肺科医院谢博雄等2005年报道,4例术后痰培养发现曲霉菌,2例无临床症状,1例支气管吻合口侵袭性感染,另1例为自体肺严重浸润性曲霉菌肺部感染伴空洞形成<sup>[34]</sup>。广州呼吸疾病研究所肖东等2008年报道,2003年1月至2007年5月,进行的15例单/双肺移植受者中,5例(33%)术后发生曲霉菌感染,其中气道内曲霉菌寄生、孤立性曲霉菌性支气管炎和侵袭性曲霉菌性肺炎发生率分别为13%、6%和13%<sup>[35]</sup>。无锡市胸科医院朱雪芬等报告5例肺移植术后曲霉菌感染,死亡2例<sup>[36]</sup>。由于国内肺移植例数较少,目前还很难对曲霉菌感染感染发生情况做出比较和评价。但是,曲霉菌感染往往与过度使用抗生素有关,如何把握抗生素的合理使用也是术后医疗中的一个重点。

CMV感染是肺移植术后常见的病毒感染,绝

大多数发生在术后 1 年内,其中以术后 1~3 个月最为集中。CMV 感染常为亚临床感染,即使有临床表现也不具特异性,而现用检查方法的敏感性较低,因此在诊断上有时会有有一定的难度。由于诊断标准不同、所用 CMV 预防的种类和时间有异,文献报道的 CMV 感染发病率大约在 13%~75%,D+/R- 的患者为高危人群。CMV 感染(包括亚临床感染)与急性排斥关系密切,可能与 CMV 激活固有免疫有关,间接影响生存率。供者 CMV 血清学状态对生存的影响似乎最大。不管受者的 CMV 状态如何,移植后 5 年内生存显著较好的是从 CMV 血清学阴性供者的受者。肺移植后 CMV 感染的国内报道仅搜索到 1 例,且不是针对 CMV 的专题报道<sup>[37]</sup>。

目前,国内尚无肺移植术后原虫感染的报道,但有术后结核感染的报道。北京安贞医院报道的国内第 1 例单肺移植受者,术后 13 个月发生左胸壁结核感染、冷脓肿形成<sup>[38]</sup>。邵丰等 2008 年报道,南京市胸科医院 2004 年 7 月为 1 例 COPD 患者施行单肺移植术,术后因使用免疫抑制剂而反复出现肺结核菌等感染,抗结核等治疗加重肝损害。我国是结核高发地区之一,相对于欧美,术后结核感染的防治可能比较重要。由此引申的一个问题是,结核毁损肺可否成为肺移植指征。国际上尚无肺结核患者肺移植的报道。赵凤瑞等 1997 年报道的 3 例肺移植中有 1 例为结核,但 3 例均在 7 周内死于严重肺部感染。2006 年 5 月,无锡市胸科医院为 1 例双侧结核毁损肺患者施行双肺移植,截至报道时术后存活已超过 4 个月,心肺功能均恢复良好,生活质量明显改善<sup>[39]</sup>。在免疫抑制下结核可能复发与失控,因此活动性肺结核是否可以成为肺移植指征还有待商榷。

### 3.3 术后生存

ISHLT 公布的基准生存率分别为:3 个月 88%、1 年 78%、3 年 63%、5 年 51%、10 年 28%;总体半寿期 5.2 年,存活超过 1 年者的半寿期 7.3 年。无锡市胸科医院、同济大学附属肺科医院等较大中心报告的生存率与 ISHLT 数据较为接近。由于国内例数较少,任何与国际数据的比较都应该谨慎解读。至于生存质量,根据 ISHLT 的统计,在那些报告功能状态数据齐全的中心,超过 80% 的生存受者在 1、3、5、10 年报告没有活动受限,超过 35% 的受者在移植后 2.5 年仍在工作。包括个案报道在内的国内文

献基本上得出一致结论,术后肺功能和生活质量改善明显,伴肺动脉高压的终末期肺病患者术后肺动脉压明显降低<sup>[40-41]</sup>。

影响术后生存的因素大致可分为供者因素、受者术前情况、医方因素、术后并发症四大类。供者因素包括年龄、CMV 血清学状态、冷缺血时间等,但这方面的研究很少,仅有无锡市胸科医院的一篇报道,分析供肺感染情况<sup>[42]</sup>。医方因素包括术式选择、每年肺移植量、移植年代,由于国内缺乏统一的登记管理制度和例数少、起步晚,这方面的研究也基本是空白。不过,在另外两个方面,国内研究者已在积极探索。

受者的基础疾病和移植时临床状况影响第 1 年的死亡风险。除  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶缺乏症外,国内已开展 COPD、PE、CF、PAH 支气管扩张、结节病等终末期肺病患者的肺移植。PAH、IPF 术后 3 个月生存率低于 COPD、CF 患者,但 1 年后 COPD 和 IPF 的长期生存反而较其他病种的患者差,可能是年老和伴发病所致。尽管例数尚少,但国内也已经有针对性 PE、COPD 的病因分层研究<sup>[43]</sup>。近年来,年龄较老和风险更大的患者在 ISHLT 肺移植受者登记中所占比例增大,65 岁及以上者已占 3.7%。国内已成功为至少 5 例 65 岁以上患者、至少 6 例通气机依赖患者施行肺移植手术<sup>[44]</sup>。这些积极探索表明,国内肺移植已逐步跟上国际发展的脚步。

术后并发症是影响患者生存的最直接因素。术后前 30 d 移植植物衰竭、非 CMV 感染、心血管并发症和技术并发症占据大部分死因。第 1 年后,BOs 和非 CMV 感染成为最主要的死因。

## 4 展 望

国内肺移植经过 30 年的发展,特别是最近十年技术上已经成熟,国内的肺移植中心也初具规模,经历起步阶段之后走上了快速发展之路。但同时也应看到,国内肺移植同国际水平的差距还很大。

从宏观管理上讲,国内器官移植还没有形成全国协调的统一管理体系,各个中心基本上是各自为政。构建器官移植的宏观管理体系不能一蹴而就,但是建立肺移植病例的登记制度现在就可以开始,以便获得完整统一的肺移植病例资料。

从肺移植技术本身而言,国内肺移植机构已经积累了一定的经验,要缩小差距,不仅需要加深

践,更需要及时、全面地掌握国际肺移植技术发展动向,在术式选择、免疫抑制治疗、并发症防治等方面不断地改进,提升总体效果。

## 【参考文献】

- [1] 陈玉平,张志泰,韩玲,等.肺移植治疗肺纤维化1例报告[J].中华外科杂志,1996 34(1): 25—28
- [2] 区颂雷,张志泰,陈玉平,等.2例肺移植病人长期生存分析[J].中华胸心血管外科杂志,2006 22(3): 171—172
- [3] 陈玉平,周其文.双肺移植治疗终末期原发性肺动脉高压[J].中华胸心血管外科杂志,1998 14(6): 321—323
- [4] Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008 [J]. J Heart Lung Transplant 2008 27(9): 957—969
- [5] Port FK, Merion RM, Goodrich NP, et al. Recent trends and results for organ donation and transplantation in the united states 2005 [J]. Am J Transplant 2006 6(5 Pt 2): 1095—1100
- [6] 叶书高,陈静瑜,刘峰.国际标准化脑死亡供肺获取1例[J].中国组织工程研究与临床康复,2008 12(40): 7998—8000
- [7] 许凝,陈静瑜,解强,等.不同受者同期分别接受同一供者的心、肺移植六例[J].中华器官移植杂志,2007 28(11): 675—677
- [8] 郑明峰,朱艳红,刘峰,等.肺移植术后早期死亡原因分析[J].中华医学杂志,2008 88(3): 165—167
- [9] 郑明峰,陈静瑜,刘峰,等.终末期肺气肿肺移植治疗术式的选择[J].中华外科杂志,2005 43(22): 1444—1446
- [10] 邵丰,许栋生,邹卫,等.右肺移植同期行左肺减容术1例[J].中国胸心血管外科临床杂志,2008 15(4): 297—298
- [11] 陈舒晨,林若柏,康明强,等.同种异体肺移植免疫抑制治疗2例报告[J].福建医科大学学报,2006 (6): 569—571
- [12] 曹克坚,高成新,秦元,等.肺移植术后免疫治疗方案的探讨[J].中华外科杂志,2007 45(12): 818—821
- [13] 施建新,高成新,秦元,等.7例序贯式双肺移植临床总结[J].中华胸心血管外科杂志,2006 22(3): 169—172
- [14] 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等.单肺移植结合对侧肺减容术治疗终末期肺气肿1例[J].中华结核和呼吸杂志,2004 27(7): 446—448
- [15] 丁嘉安,姜格宁.肺移植[M].上海:上海科学技术出版社,2008
- [16] 汪浩,姜格宁,丁嘉安,等.肺移植术后并发症(附17例报道)[J].中华胸心血管外科杂志,2007 23(6): 414—415
- [17] 杨骏,高成新,赵学维,等.同种异体肺移植围手术期X线片改变的临床意义及处理[J].上海医学,2006 29(7): 417—419
- [18] 康明强,林若柏,林培裘,等.三例肺移植的经验与教训[J].中华器官移植杂志,2007 28(10): 630—631
- [19] 林江波,康明强,陈舒晨,等.左肺移植联合右肺减容术围术期治疗体会[J].中国综合临床,2007 23(12): 1100—1102
- [20] 蓝日辉,曾庆思,何建行,等.终末期肺病肺移植术后并发症的影像学表现[J].中国医学影像技术,2006 22(5): 737—740
- [21] 许栋生,苏宜江,杨如松,等.右肺移植同期左肺减容术治疗终末期肺气肿的报告[J].临床肺科杂志,2005 10(3): 333—335
- [22] 区颂雷,张志泰,陈玉平,等.单肺移植治疗肺淋巴管平滑肌瘤病1例[J].中华胸心血管外科杂志,2005 21(3): 177—177
- [23] 倪斌,马海涛,秦涌,等.双肺移植术后呼吸道并发症的防治1例[J].中华器官移植杂志,2005 26(7): 433—434
- [24] 区颂雷,陈玉平,张志泰,等.双肺移植术后支气管吻合口狭窄的治疗体会[J].中华器官移植杂志,2002 23(5): 311—312
- [25] 贾向波,姜格宁,丁嘉安,等.肺移植术后气道吻合口狭窄的原因和治疗[J].中华器官移植杂志,2006 27(2): 84—85
- [26] 陆国础,陈静瑜,郑明峰,等.肺移植术后气道狭窄的诊断和治疗[J].中华器官移植杂志,2006 27(8): 476—477
- [27] 区颂雷,陈玉平.肺移植术后急性排斥的诊断和治疗[J].中华器官移植杂志,1997 18(3): 152—154
- [28] 陈舒晨,林若柏,康明强,等.同种异体肺移植免疫抑制治疗2例报告[J].福建医科大学学报,2006(6): 569—571
- [29] 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等.肺移植急性排斥反应的诊治:附3例报告[J].中华器官移植杂志,2004 25(6): 316—318

nuclear estrogen receptor related receptor alpha regulates cartilage formation in vitro implication of Sox9 [ J ]. *Endocrinology* 2007 148(3): 1195—1205

[ 6 ] Sonoda J, Laganà re J, Mehl R, et al. Nuclear receptor ERR alpha and coactivator PGC-1 beta are effectors of IFN-gamma induced host defense [ J ]. *Genes Dev* 2007 21(15): 1909—1920

[ 7 ] Cheung CP, Yu S, Wong KB, et al. Expression and functional study of estrogen receptor related receptors in human prostatic cells and tissues [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90(3): 1830—1844

[ 8 ] Teysseier C, Bianco S, Lanvin Q, et al. The orphan receptor ERR alpha interferes with steroid signaling [ J ]. *Nucleic Acids Res* 2008 36(16): 5350—5361

[ 9 ] Liu D, Zhang Z, Teng CT. Estrogen related receptor gamma and peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha regulate estrogen related receptor alpha gene expression via a conserved multi-hormone response element [ J ]. *J Mol Endocrinol* 2005 34(2): 473—487

[ 10 ] Park YY, Ahn SW, Kim HJ, et al. An autoregulatory loop controlling orphan nuclear receptor DAX-1 gene expression by orphan nuclear receptor ERR gamma [ J ]. *Nucleic Acids Res* 2005 33(21): 6756—6768

[ 11 ] 高敏, 魏丽惠, 孙蓬明, 等. 雌孕激素对子宫内 膜癌细胞孤儿受体 ER $\alpha$  的调控作用 [ J ]. *北京大学学报: 医学版*, 2005 37(3): 281—283

[ 12 ] 孙蓬明, 魏丽惠, 高敏, 等. 雌激素受体相关受体在妇科恶性肿瘤细胞株中的表达 [ J ]. *中华妇产科杂志*, 2006 17(15): 351—354

[ 13 ] Jarzabek K, Koda M, Kozłowski L, et al. The significance of the expression of ERR alpha as a potential biomarker in breast cancer [ J ]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009 113(1—2): 127—133

[ 14 ] 高敏, 魏丽惠, 孙蓬明, 等. 子宫内 膜癌组织中雌激素受体相关受体亚型的表达及其意义 [ J ]. *中华妇产科杂志*, 2005 40(11): 756—760

[ 15 ] 高敏, 魏丽惠, 孙蓬明, 等. 雌激素受体相关受体  $\alpha$  和雌激素受体  $\alpha$  在子宫内 膜癌中的表达及临床意义 [ J ]. *北京大学学报: 医学版*, 2006 38(5): 463—465

[ 16 ] 孙蓬明, 魏丽惠, 高敏, 等. 雌激素受体相关受体  $\alpha$  过度表达对雌激素受体阴性的子宫内 膜癌细胞增值的影响 [ J ]. *中华妇产科杂志*, 2007 42(7): 408—411

[ 17 ] 高敏, 孙蓬明, 赵丹, 等. 17 $\beta$  雌二醇调控子宫内 膜癌细胞孤儿核受体 ER $\alpha$  表达的研究 [ J ]. *癌症*, 2006 25(5): 538—542

(上接第 11 页)

[ 30 ] 肖华龙, 强新晨, 张晓峰, 等. 肺移植受者痰标本细菌培养和药敏试验结果: 12 例特点分析 [ J ]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007 11(21): 4066—4069

[ 31 ] 赵凤瑞, 蒋耀光, 李乃斌, 等. 肺移植经验与教训: 附 3 例报告 [ J ]. *中华外科杂志*, 1997 35(10): 616—619

[ 32 ] 邵永丰, 张石江, 黄陈军, 等. 单肺移植治疗终末期肺病: 附 4 例报告 [ J ]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2007 27(11): 1284—1286

[ 33 ] Mehrad B, Pacocco G, Martínez FJ, et al. Spectrum of Aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature [ J ]. *Chest* 2004 119(1): 169—175

[ 34 ] 谢博雄, 姜格宁, 丁嘉安. 肺移植术后曲霉菌感染: 附 4 例报告和文献复习 [ J ]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005 21(4): 219—221

[ 35 ] 肖东, 何建行, 陈汉章, 等. 肺移植术后曲霉菌感染的分析 [ J ]. *广州医药*, 2008 39(2): 21—24

[ 36 ] 朱雪芬, 过晓伟, 许继伟. 肺移植术后曲霉菌感染的预防与护理 [ J ]. *中华护理杂志*, 2008 43(10): 887—888

[ 37 ] 曹家明, 高昕, 许世广. 单肺移植治疗晚期肺病 1 例 [ J ]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2006 13(1): 47—48

[ 38 ] 区雷镭, 陈玉平, 张志泰, 等. 肺移植术后的结核感染 1 例 [ J ]. *中华器官移植杂志*, 2000 21(3): 175—176

[ 39 ] 荆朝辉, 陈静瑜, 朱艳红, 等. 双肺移植治疗结核毁损肺 [ J ]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007 30(3): 217—219

[ 40 ] 朱艳红, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 单肺移植治疗伴有肺动脉高压的终末期肺病 [ J ]. *中国危重病急救医学*, 2007 19(7): 401—403

[ 41 ] 刘锦铭, 杨文兰, 姜格宁, 等. 肺移植对 5 例慢性阻塞性肺病患者肺功能的影响 [ J ]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005 28(8): 509—512

[ 42 ] 强新晨, 肖华龙, 周丽珍. 肺移植供体肺支气管分泌物细菌培养及药敏试验 [ J ]. *世界感染杂志*, 2005 5(6): 478—479

[ 43 ] 陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗肺纤维化 10 例临床分析 [ J ]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006 29(10): 694—697

[ 44 ] 何毅军, 朱艳红, 陈静瑜, 等. 呼吸机依赖受体肺移植术后撤机策略探讨: 附 6 例报告 [ J ]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2007 27(11): 1281—1283