

肺移植治疗慢性阻塞性肺疾病

温州医学院附属第一医院(温州 325000) 叶 氏 陈少贤

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),是以慢性气流阻塞或慢性气流受限且其可逆性不大为特征的一组肺部疾病的总称。发病率和病死率均较高。虽然近年来随着基础医学等学科的迅猛发展,重症呼吸监护病房(RICU)的建立和机械通气技术的提高,但终末期 COPD 尚无有效的治疗方法。鉴于器官移植的技术日臻完善及新的免疫抑制药如环孢素的应用,肺移植为 COPD 的治疗开辟了一个新的领域。

1963~1972 年,共有 36 例患者施行了肺移植术,但疗效欠佳。主要原因是大部分患者移植前一般情况极差,移植技术尚未完善,新的免疫抑制剂尚未发现,呼吸衰竭,肺炎,排斥反应及呼吸道并发症为主要致死原因。

单侧肺移植(single lung transplantation, SLT)治疗阻塞性肺疾病时,由于使健侧肺过度通气反而压迫移植肺,进而使移植肺的灌气减少而影响通气/灌注比值^[3]。但 SLT 治疗肺纤维化时,由于剩余的纤维化肺静态顺应性低,血管阻力高,因而有利于移植肺的通气和灌注,保留的肺和移植肺之间无不良的相互作用,取得了较满意的疗效。1970 年 Betes 提出双侧肺移植(bilateral lung transplantation, BLT)可平衡肺的通气和灌注,早期疗效令人满意^[4]。近年来,BLT 的手术标准、方法已达规范化,为治疗 COPD 提供成功的经验。

1 肺移植的适应证和禁忌证^[5~7]

下列疾病患者可考虑做肺移植术:① α_1 抗胰蛋白酶缺乏症致肺气肿者,此类患者大多年龄较轻,体质较好,可承受手术,是肺移植的较好人选。②COPD 患者。③特发性肺间质纤维化。④肺囊性纤维化。⑤原发性肺动脉高压。⑥先天性心脏病,此类患者为心肺联合移植;⑦再移植。

目前常用的入选标准为:①年龄:BLT50~55 岁,SLT60~65 岁。②临床和生理上有严重病变。③内科治疗无效或未能获得治疗者。④预计生存期 $<2\sim3$ 年。⑤患者不卧床且有康复能力者。⑥营养状态较好,其体重为标准体重的 80%~120%。⑦有良好的心理状态及支持系统(support system)。⑧有足够的手术和术后经济来源。

排除标准:①急性病变或临床状态不稳定。②未控制的未经治疗的肺或肺外感染。③未经治疗的肿瘤,或肿瘤治疗后 2 年以内,而恶性黑色素瘤、乳腺癌、直肠癌则需更长时间。④其他生命器官有明显功能障碍,特别是肝、肾、中枢神经系统。⑤有明显的冠心病或左心功能不全。⑥主动吸烟者。⑦药物或酒精依赖者。⑧无法解决的心理问题或不遵医嘱者。对以前曾做过心胸外科手术,胸膜固定术,胸膜切除术等手术的患者,会增加肺移植手术的难度及风险,在选择病例时应慎重考虑^[8]。但单纯气胸用闭式引流治疗,开胸肺活检,无并发症的肺叶切除术通常不会影响肺移植术,但对较复杂的病例必须区别对待。对以前曾做过胸腔手术,仅很少一部分患者

合,肺移植前几年内应停用皮质激素。但近年来由于手术技术的发展,移植前皮质激素治疗已不会使呼吸道的并发症发生率增加,因此如需维持临床状态的稳定,允许移植前用强的松剂量为 $0.2\sim0.3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 维持。对恶性肿瘤,大多数学者建议治疗 2 年以上才能行肺移植手术,如果是恶性黑色素瘤、乳房癌、直肠癌,则可以需更长时间。对冠心病患者需做冠脉造影术,若冠状动脉内径减少 50% 以上,经血管成形术后至少一根以上冠状动脉不能改善者则不能行肺移植术^[9]。

移植肺患者的选择^[10]:供肺者年龄应 <50 岁,无严重吸烟史,用 PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$,吸入氧浓度 100% 机械通气时,其 PaO_2 可达 300mmHg 。胸 X 线显示二肺清晰,纤维支气管镜检查确无脓性分泌物,同时取到痰标本进行革兰染色以指导受肺者抗生素应用。术前对供、受肺者应做 ABO 血型检查以使二者保持组织相容一致。同时供肺者肺的垂直高度应小于受肺者的 $5\sim7\text{cm}$ 。

2 手术的技术问题^[11,12]

2.1 体外循环(cardiopulmonary bypass) 对心肺联合移植,整体双肺移植往往需行体外循环来维持血流动力学稳定。术前评价患者的运动耐量、动脉血氧饱和度和左心功能可以预计是否需要体外循环。但体外循环有以下缺点,如缺血时间延长,术后肺功能不全发生率增加,术中、术后出血发生率较高等。近年来在手术前采用抑肽酶预防出血,术中、术后出血并发病有所减少。

2.2 外科手术 ①单肺移植:SLT 较简单,需做支气管干、肺动脉,含肺静脉的左心房吻合。②双肺移植:a 双侧连续肺移植(bilateral sequential lung transplantation, BSLT),大多数医院采用此方法,经前面横切胸骨,进行连续两次单肺移植;b 整体双肺移植(en bloc double lung transplantation),为少数医院采用的方法,需体外循环,经中线切胸骨,行整体双肺移植,吻合肺动脉、气管、左心房(肺静脉);c 心肺移植(heart-lung transplantation, HLT),经中线胸骨切开,吻合气管、主动脉和左心房(包括上、下腔静脉)。

免疫抑制剂的应用^[13]:为了预防肺和心肺移植排斥反应,术前,应口服环孢素(cyclosporin)300mg 和硫唑嘌呤(azathioprine)2mg/kg。术后免疫抑制剂包括环孢素,明尼苏达抗淋巴细胞球蛋白(Minnesota antilymphoblast globulin, MALS)和硫唑嘌呤。环孢素口服,每天 2 次,用放射性免疫法测定其血浆浓度达 $150\sim200\text{mg/L}$ 。硫唑嘌呤每天 1 次,剂量为 $1\sim2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。MALS 用 $10\sim20\text{mg}/\text{kg}$ 每天 1 次,静脉滴注 7~14 天,直至环孢素达到适当血浆浓度为止。强的松口服 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 每天 1 次,共 2~3 周。如疑有排斥反应,则用冲击剂量的甲基强的松龙 $500\sim1000\text{mg}$ 静脉应用,每天 1 次,共 3 天。排斥反应的诊断主要依据为临床表现,放射学及实验室检查结

括环孢素, 强的松及硫唑嘌呤, 强的松在开始 6 个月期间逐渐减量以使环孢素的血浆浓度在 $75 \sim 125 \text{ ng/L}$ 之间, 强的松减至 12.5 mg/d 。

尽管采取上述措施, 但排斥反应仍较常见, 近年来尚有以下方面的进展: ①采用溶细胞疗法, 使供体淋巴细胞减少, 药物有 Muromonab-CDS, MAGS, 它们可降低早期排斥 (不超过 90 天) 的发生率, 但似乎无长期作用。②FK506 是一种新型免疫抑制剂, 许多方面及毒性作用与环孢素相似。③全身淋巴组织放射治疗: 急性排斥用甲基强的松龙治疗无效时, 可选用低剂量全身淋巴组织照射 (total lymphoid irradiation, TLI), 用 6 MeV 直线加速器, 每次照射量 80 cGy , 每日 2 次, 总量 800 cGy 。

疗效的评价: Mal 等^[13] SLT 治疗 20 例 COPD 患者, 16 例患者存活在 6 个月以上。目前 1 年和 2 年的实际存活率分别达 75% 和 70%, 4 例患者在围手术期死亡, 2 例患者分别在术后 9 个月和 15 个月死亡。移植前这些患者的肺功能呈严重性阻塞性障碍, FEV1 为预计值的 $(17 \pm 6)\%$, PaO_2 为 $(51 \pm 10) \text{ mmHg}$, PaCO_2 为 $(49 \pm 11) \text{ mmHg}$, 6min 步行距离为 $(99 \pm 84) \text{ m}$ 。术后肺功能有明显改善, 术后 3 个月 FEV1 可达预计值 $(53 \pm 13)\%$, PaO_2 为 $(81 \pm 3) \text{ mmHg}$, PaCO_2 为 $(39 \pm 3) \text{ mmHg}$ 。6 个月后 6min 内步行距离达 $(587 \pm 147) \text{ m}$ 。

Levine 等^[14] 报道 32 例阻塞性肺疾病 SLT 的结果, 其中 22 例随访 1 年以上, 10 例随访 2 年以上。对上述患者进行肺功能测定, 换气功能, 移植肺的通气和灌注的定量分析, 及踏车运动试验等。结果显示, 阻塞性通气障碍患者肺功能有明显改善。SLT 术后 3 个月 FEV1 由术前的 $(0.49 \pm 0.13) \text{ L}$ ($16 \pm 4\%$ 预计值) 提高到手术后的 $(1.71 \pm 0.43) \text{ L}$ ($57 \pm 12\%$ 预计值), FEV1/FVC 从术前的 0.30 ± 0.07 增加到 0.75 ± 0.09 , PaO_2 由术前的 $(58 \pm 10) \text{ mmHg}$ 升高到 $(86 \pm 13) \text{ mmHg}$ 。患者日常活动功能保持良好。

Cooper 等^[10] 报道 6 例 COPD 患者双肺移植的结果, 女 4 例, 男 2 例, 年龄 33~47 岁。其中 α_1 抗胰蛋白酶缺乏 3 例, 肺气肿, 闭塞性细支气管炎及嗜酸性细胞肉芽肿各 1 例。所有患者移植后 PaO_2 较术前明显升高, PaCO_2 则较术前下降。FVC 及 FEV1 术后均有明显改善。6min 步行试验, 自术前的 $(55.7 \pm 20.9) \text{ m/min}$ 增加至术后的 $(100.5 \pm 15.2) \text{ m/min}$; 所有患者已成功地存活了 5~15 个月, 研究认为 DLT 比心肺联合移植要受欢迎。因为当患者心功能可代偿或可恢复时, 则仅需 DLT, 可保存其本人的心脏, 从而避免因心脏移植导致的并发症, 而且供体的心脏可供应需心脏移植的患者。

3 移植后的并发症及处理^[16~19]

3.1 急性排斥反应 很常见, 患者表现为突发呼吸困难, 气体交换障碍, 肺功能严重下降, X 线示肺部浸润, 偶可见发热及白细胞增多。纤维支气管镜检查对诊断及治疗有重要价值, 可通过支气管肺泡灌洗 (BAL), 细胞刷检, 支气管肺活检确诊。无症状患者也可出现急性排斥证据, 但有时急性排斥的血管周围淋巴细胞浸润特征与感染时的表现相似, 此时要结合 BAL 检查及临床表现加以鉴别。急性排斥用甲基强的松龙冲击治疗, 1 g/d 静脉注射, 连用 3 天, 必要时加用多克隆

3.2 慢性排斥反应 肺移植后 6 个月后出现的排斥反应称慢性排斥反应, 是移植患者的主要死因, 表现为进行性呼吸道阻塞、咳嗽、呼吸困难、肺功能减退, 但胸 X 线片则清晰。病理上可见小支气管变形、狭窄、瘢痕形成, 故又称阻塞性细支气管炎, 纤维支气管镜检查可确诊。测定用力肺活量为 25% 和 75% 间的用力呼气流速 (FEF 25~75) 和 FEV1 有助于诊断, 前者能更敏感、更早期发现阻塞性细支气管炎的发生, 当 FEF 25~75 下降低于预计值的 70% 时可作出诊断。阻塞性细支气管炎可用甲基强的松龙冲击疗法或溶细胞疗法, 大多有效, 但常会复发。进行性阻塞性细支气管炎可导致肺移植失败, 此时可考虑再移植, 但疗效不如第一次, 故应慎重。再移植的指征是: ①原发移植血管功能衰竭。②出现呼吸道并发症。③进行性阻塞性细支气管炎。

3.3 感染 感染是肺移植后一个主要死因。据报道, 肺移植死亡患者中, 感染占 40%。其易感因素有: ①手术时肺门剥离, 使淋巴系统受干扰, 妨碍了免疫应答细胞正常移行。②失去神经支配, 导致粘膜纤毛清除功能障碍。③免疫抑制剂的应用。病原菌有细菌, 巨细胞病毒 (CMV), 霉菌及卡氏肺囊虫等。细菌性肺炎占肺移植后感染的 32%, 出现呼吸道并发症易发生细菌感染, 病原菌不仅来自供肺, 也可来自患者本身的上呼吸道。当供肺和患者均分离出同一细菌时, 临床肺炎发生率为 50%。故术后应针对可能存在或已证实存在的病原采用预防性抗生素治疗。CMV 感染是肺移植患者最严重的病毒感染, 与病死率增加, 呼吸道双重感染和慢性排斥反应有关。本病一般发生在移植后 4 周, 血清 CMV 阴性者接受血清阳性捐者的器官, 危险性最高。血清 CMV 阳性者危险性也增加。霉菌主要侵袭局部坏死的支气管吻合处, 而卡氏肺囊虫肺炎发生在移植后 4 个月内, 以灶性渗出为主要表现。

其他并发症尚有多器官功能衰竭、出血、心血管病变及其他胸部并发症等。

4 展望

随着肺移植方法的日趋完善, 外科技术的改进, 新的免疫抑制方法的应用使排斥反应的解决, 肺保存质量的提高, 近年来肺移植已得到了较大的发展和应用, 提高了终末期肺病患者生活质量和延长了生存时间, COPD 在尚无突破性治疗方法之前, 肺移植无疑是治疗本病一个有效的方法。

参考文献

- 1 Laforet EG. Surgical management of chronic obstructive lung disease. N Engl J Med. 1972; 287(4): 175-177
- 2 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 1986; 314(18): 1140-1145
- 3 Stevens PM, Johnson PC, Bell RL, et al. Regional ventilation and perfusion after lung transplantation in patients with emphysema. N Engl J Med. 1970; 282(5): 245-249
- 4 Bates DR. The other lung. N Engl J Med. 1970; 282(2): 277-279
- 5 Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, et al. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. Chest. 1990; 98(6): 1488-1494
- 6 Morison DL, Maurer JR, Grossman RF. Preoperative assessment for lung transplantation. Clin Chest Med. 1990; 11(2): 207-215
- 7 Trulock EP. Recipient Selection. Chest Surg Clin North Am. 1993; 3(1): 1-18
- 8 Deterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. Ann Thorac Surg. 1995; 60(1): 139-143

肺 栓 塞 的 诊 治 进 展

山东省益都卫生学校(262500) 刘淑琴 郭丽红 刘焕金
山东省益都中心医院 付 坤

肺栓塞是来自静脉系统或右心腔内栓子脱落或其他异物进入肺动脉,造成肺动脉栓塞,引起一系列病理生理改变的过程。

肺栓塞是心肺血管病中常见急症,其发病率在各国与不同人群差异较大,在美国因肺栓塞和深部静脉血栓形成住院者,超过250 000例,大约每年有500例死亡。因为其诊断较困难,故肺栓塞的真正患病率仍不清楚,但估计每年有650 000例。占肺部疾病的死亡原因中第3位。国外尸解资料统计肺栓塞总发病率为5%~14%,老年人中可达25%,心脏病患者高达30%~45%。国内资料报道尸检出率为3%,发病率随年龄增加而增加,成人发病率为15%~64%,80岁以上高达70%。

1 病 因

关于肺栓塞的诊断和治疗需要一个更规范化的方法。大量吸烟、高血压、口服第3代配方避孕药、激素替代疗法、肿瘤(其细胞产生凝血酶或者合成多种促凝物质)及外科手术(尤其在术后15~30天)都是肺栓塞的危险因素。

2 临床表现

肺栓塞的临床表现差异很大,与血栓大小、阻塞血管的范围、部位、发作急缓以及栓塞前心肺功能有关。小血管栓塞时可无任何症状或仅有短暂的呼吸困难,巨大血栓可出现急性心源性休克、室颤、心跳骤停而猝死。呼吸困难是最常见的症状。有69%~84%患者出现呼吸困难。多为突然发作,呼吸浅而速,频率可达40~50次/min。胸痛:见于60%~80%患者,小的周围性肺栓塞或肺梗死可引起胸膜纤维索性炎症,表现为胸膜性痛,呼吸咳嗽时加剧。大血管栓塞引起肺动脉急性扩张及冠状动脉缺血,似心绞痛。咯血:见于35%~40%患者,多在肺栓塞后出现,为鲜红色痰。晕厥:小血管栓塞时可有阵发性头晕,急性大血管栓塞因心排血量急剧降低致脑缺血,可出现晕厥。

临床体征:可出现窦性心动过速,肺动脉瓣区第二心音亢进,肺动脉瓣区响亮的收缩期杂音或舒张期杂音,心前区可闻第三心音或第四心音,奔马律、期前收缩、房扑或室颤。栓塞较大动脉可有急性肺原性心脏病体征:右心浊音界扩大,三尖瓣闻及收缩期杂音,颈静脉怒张,肝大等右心衰竭表现。肺部表现:因缺氧及神经反射致呼吸急促,小支气管反射痉挛、水

肿及肺不张,可出现哮鸣音。当累及胸膜引起胸膜炎时可有胸膜摩擦音或胸腔积液体征。

3 检查诊断

准确发现肺栓塞仍很困难,误诊和漏诊常见。

3.1 对照性肺血管造影仍然是诊断肺栓塞的“金标准”它能反映肺动脉阻塞的准确部位和阻塞程度,并可测定肺血流动力学和心脏功能,了解右室、右房、肺动脉压力、肺楔压和心排出量。但不能诊断血管内径 $\leq 0.2\text{mm}$ 细血管的病变。造影异常所见有:①血管腔内充盈缺损。②肺动脉截断现象。③某一肺区血流减少,动脉远端无血流灌注,表现为“剪枝征”。④肺血流不对称,栓子不完全阻塞,造影剂充盈迟缓。判断方法:①和②可诊断肺栓塞。③在肺栓塞时常见,但无特异性。③和④也可见于慢性肺部疾患或充血性心力衰竭。肺动脉造影有一定的危险性,致命性并发症发生率为0.01%~0.5%,检查时使肺动脉压力一时性升高,且需一定设备和技术,故限制了广泛应用。

3.2 肺灌注扫描仍然是最有用的影像学检查 肺灌注扫描常用的核素有 ^{131}I 、 ^{113}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{87}Sr 、 ^{14}C ,用同位素标记的人血清白蛋白静脉注射后进行肺扫描,如果肺动脉被栓塞,该动脉所供应区出现放射性缺损,肺栓塞血管直径为2.1~3.0mm,其阳性率可达92%, $\geq 3\text{mm}$ 者不能肯定。肺扫描操作简便、安全、敏感性高,又可反复进行,在不肯定诊断时可做为选择性血管造影的参考。肺扫描或肺血管造影以及有对照剂的胸部螺旋CT最适合于近端肺血管的检查,但如果患者为临床上高度可疑而CT检查结果正常,这时应行主要针对远端肺血管对照性肺血管扫描。这对于区分出那些未被胸部螺旋CT发现的细小远端肺血管栓塞是很重要的。

3.3 另一个新的有前途的方法是钆增强的磁共振肺血管扫描 肺栓塞的患者约40%都有右心室异常。经胸超声心动图检查,对于临床上高度怀疑具有多发性肺栓塞的严重患者具有极其有用的价值。此外,D-二聚体酶联免疫吸附试验及静脉超声血流图可能有用。

3.4 其他尚有血气分析检查 肺动脉栓塞后不仅通气比例失调,通气功能、弥散功能也降低,肺动脉高压使动静脉吻合支开放产生肺内右向左分流,故 PaO_2 下降。 PaCO_2 正常或降低。有人认为 $\text{PaO}_2 \geq 90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),可除外肺

10 Cooper JD, Pateson GA, Grossman R et al. Double lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis. 1989; 139 (2): 303-307
11 Ktloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis. Chest. 1996; 109(3): 787-798
12 de Hoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106(5): 787-796
13 Mal H, Sleiman C, Jibrak G, et al. Functional results of single-lung trans-

14 Levine SM, Anzueto A, Peters JL et al. Medium term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150(2): 398-402
15 Bando K, Paradis IL, Similo S, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110(1): 4-14
16 Levine SM, Bryan CL. Bronchiolitis obliterans in lung transplant recipients. The "thorn in the side" of lung transplantation. Chest. 1995; 107 (4): 894-897