

- [16] Halne S, Surcel HM. Cell mediated immunity to Chlamydia pneumoniae [J]. Scand J Infect Dis Suppl, 1997, 104[Suppl]: 18-21.
- [17] Cunningham AF, Johnston SL, Julius SA, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children [J]. Eur Respir J, 1998, 11(2): 345-349.
- [18] Heinemann M, Susa M, Simmacher U, et al. Growth of Chlamydia pneumoniae induces cytokine production and expression of CD 14 in a human monocyte cell line [J]. Infect Immun, 1996, 64(11): 4872-4875.
- [19] Wong KH, Skelton SK, Chan YK. Efficient culture of Chlamydia pneumoniae with cell lines derived from the human respiratory tract [J].

- Clin Microbiol, 1992 30(7): 1625-1630.
- [20] Moazed TG, Kuo CC, Grayston JT, et al. Evidence of systemic dissemination of Chlamydia pneumoniae via macrophages in the mouse [J]. Infect Dis, 1998, 177(5): 1322-1325.
- [21] Gieffers J, Solbach W, Maass M. In vitro susceptibility and eradication of Chlamydia pneumoniae cardiovascular strains from coronary artery endothelium and smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Drugs & Therapy, 2001, 15(3): 259-262.

收稿日期: 2004-02-10 修回日期: 2004-05-20

## 肺移植的研究进展

张 璟(综述), 洪志鹏(审校)  
(昆明医学院第一附属医院, 云南 昆明 650000)

关键词: 肺移植; 外科治疗; 分类; 免疫疗法

中图分类号: R563

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2004)07-0431-03

1963 年, Hardy 进行了人肺移植(lung transplantation, LT)的首次尝试<sup>[1]</sup>, 1981 年, Reitz 第一次成功进行了心肺移植<sup>[2]</sup>, 1983 年, Cooper 第一次成功进行了单侧肺移植<sup>[3]</sup>, 在之后十几年, 肺移植已成为一种治疗多种终末期肺部疾患的有效手段。其适应证主要是肺气肿、肺纤维化和肺动脉高压。

肺移植的分类与适应证、禁忌证<sup>[4-6]</sup>

1.1 病例入选标准 年龄在 65 岁以下, 没有明显肺外疾患; 泼尼松每天用量不超过 15mg; 既往 5 年内无恶性疾患; 移植前一般情况良好, 胜任肺功能检查, 能理解和服从移植后的内科治疗; 无吸烟、饮酒、服违禁药; 没有明显精神病发作; 有足够的经济来源, 支付移植费用。

1.2 分类与适应证

1.2.1 单肺移植术 65 岁以下无肺部感染的肺实质性疾病, 如特发性肺纤维化、肺气肿; 可治性先天性心脏病伴继发性肺动脉高压; 无严重心力衰竭的肺血管性疾病。

1.2.2 双肺移植术 60 岁以下囊性肺纤维化、严重慢性肺气肿、支气管扩张及无严重心力衰竭的肺血管性疾病。

1.2.3 心肺移植术 55 岁以下原发性肺动脉高压及不能矫正的各种先天性心脏病所致继发性肺动脉高压; 晚期肺实质性疾病合并心功能不全; Eisenmenger 综合征、原发性肺动脉高压继发严重心力衰竭、囊性肺纤维化或双侧支气管扩张所致肺脓毒性感染等。

1.2.4 活体肺叶移植术<sup>[7]</sup> 适用于儿童和体型较小的成人(体质量 20~50kg)终末期肺部疾患, 主要是囊性肺纤维化, 特别是在急性肺衰竭, 又没有合适的供体时, 常用肺叶为双侧下肺叶, 术后供体的 FEV<sub>1</sub>、用力潮气量平均下降约 20%。

1.3 禁忌证<sup>[8]</sup> 在以下情况不宜进行肺移植: 正在吸烟或吸毒或有不服从治疗的记录; 肝功能不全或门脉高压; 严重营养不良; 既往的手术致胸膜广泛粘连; 依赖机械通气(无创性机械通气除外); 呼吸道存在耐药菌; 肺曲霉菌病伴广泛的胸膜

2 肺移植的供肺选择和处理

2.1 供肺选择 供肺选择遵从以下标准<sup>[2]</sup>: ABO 血型相同, 目前国际上公认肺移植 HLA 配型可以不完全一致; 年龄 < 50 岁, 既往无原发性肺部疾病及胸部手术史; 血气交换正常, 吸入氧浓度比值(FiO<sub>2</sub>) > 1.0, 呼气末正压(PEEP) > 0.68mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 时, PaO<sub>2</sub> ≥ 301mmHg; 支气管镜检查: 支气管树结构正常, 无脓性分泌物及血液或胃内容物; 没有胸部创伤或肺挫伤; 供肺的一侧既往没有手术史; 系列胸片正常, 胸腔横径与纵径相匹配。

2.2 供肺的处理

2.2.1 供肺大小的处理 供肺大小是否匹配很重要, 一般来说肺总量(TLC)要适合受体<sup>[9]</sup>, 把太大的肺放入胸腔影响静脉回流, 也会使移植肺膨胀不全, 还会减弱手术后早期排除分泌物的能力, 供肺不要超过受体肺的 1.5 倍, 大的供肺经过处理可以适应小的胸腔<sup>[10]</sup>, 可以用包括肺叶切除或用缝合器做非解剖部位的切除等各种方法来缩小, 包括中叶和舌段切除; 植入过小的肺不仅要留有胸膜残腔的危险, 也可能只提供了很少的肺血管床, 过度膨胀的小肺可导致肺损伤。

2.2.2 供肺的灌洗与保存 供肺大多采用经主肺动脉灌注的改良 4℃ Euro-Collins 液法: 全身肝素化后, 将 500mg 前列腺素 E-1 直接注入肺动脉, 在 4℃ 将改良 Euro-Collins 液注入主肺动脉, 理想的灌注压应保持在 15~20mmHg, 以保证灌注液在肺实质内的均匀分布, 但陈长志<sup>[11]</sup>等在动物实验中发现, 经左心耳逆行灌注冲洗肺的效果要优于经肺动脉的顺行灌注。灌洗时继续用 12 次/min, 15mL/kg 的潮气量通气, 并用 6~8cmH<sub>2</sub>O 的呼气末正压, 取肺前通入 100% 的氧气, 使肺膨胀至全肺容量的 2/3 左右, 摘肺后把被动充气的肺浸入 4℃ Euro-Collins 液转运。目前肺的保存温度多用 4℃, 但 Date 等<sup>[12]</sup>研究后认为, 10℃ 比 4℃ 保存的肺功能要好, 而临床实践中在消毒袋中装冰保存的肺通常是 7℃, 保存液直接与肺接触, 可以达到缺血时间 6~8h 的效果。

3 肺移植的手术方式和注意事项

3.1 单肺移植术 一般由第 5 肋间向移植侧切开, 当显露肺静脉及主支气管后, 可夹闭肺动脉以检测肺切除后对循环及

房吻合;在上肺叶管口的水平离断支气管。肺切除后,植入供肺,经典吻合顺序是左心房-肺动脉-支气管。支气管吻合标志着供肺植入,目前在欧美应用较广的是 Calhoun 等<sup>[13]</sup>的“望远镜”式套入吻合法:供肺在上肺叶管口分成两环,支气管膜部用可吸收、单纤维线连续缝合;软骨部用改良水平褥式缝合将较小支气管套入较大的支气管内约 1~2 环。

**3.2 双肺移植术** 经典的整体双肺移植是劈开胸骨整块植入双肺,需要完全体外循环才能完成的复杂手术;而另一种是双侧单肺连续移植,即横断胸骨,双侧开胸切口进行连续两次单肺移植。双侧单肺连续移植除具有原整体双肺移植肺功能改善好的优点外,还具有:不需体外循环,术中心脏不停跳;没有纵隔解剖游离,减少术后出血和神经损伤;支气管吻合易行,并发症明显减少等优点。目前,双侧单肺连续移植已逐渐取代了整体双肺移植<sup>[14]</sup>。

**3.3 心肺移植术** 在体外循环下进行,经正中线劈开胸骨,经主动脉、上下腔静脉插管,充分肝素化后,首先切除心脏,依次切除左肺、右肺,剥离气管分叉,保留隆凸以上的气管软骨,随后供体器官整体植入受体胸腔,先吻合气管,再连续吻合上、下腔静脉,最后连续吻合升主动脉,操作过程中要确保供心的窦房结不受损伤。

**3.4 活体肺叶移植术** 从与患者 ABO 血型相容的亲属身上取一肺叶进行移植,使用较多的是双肺下叶。要求供者肺叶比受者肺叶大,以适应肺叶移植受者胸腔;必须有足够的支气管、肺动脉、肺静脉袖口与患者吻合,术中注意不能钳夹和过多挤压肺组织<sup>[6]</sup>。

**3.5 注意事项** 在肺移植的过程中,为了保证术后的肺功能,有一些事项需要注意<sup>[11]</sup>:在修剪供肺的肺静脉时,尽量保留一些与其相连的左心房组织,同时对受者的左心房切口相应做大些,一般做在上、下肺静脉根部的中间,并剪开与其相连的肺静脉壁,这样可明显扩大吻合口,并利用一部分肺静脉壁作吻合,可有效避免术后吻合口狭窄;供肺的肺动脉必须裁剪适宜,如切除太多,可产生吻合口张力和缩窄,但如保留太多则产生扭曲,为避免连续吻合产生缩窄,可先做两针对侧壁缝合,即可做牵引,又可使吻合口对合整齐;移植肺对肺水肿的形成相当敏感,术中应避免肺动脉高压,对植入的肺给予 5.015~10mmHg 呼气末正压有利于气体交换,肺血管扩张剂及降低心肌收缩力的药物也有一定作用。

#### 4 肺移植的免疫抑制治疗

**4.1 免疫药物治疗** 免疫抑制对于整个移植治疗过程始终是一个根本要素。肺移植术后多用环孢菌素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)、皮质类固醇三类药物进行免疫抑制。通常先给患者注射 4d 抗胸腺细胞球蛋白,每天 1.5mg/kg。术后第 1d 静脉注射 CsA,首剂 1~2mg/kg,以后按血清浓度调节剂量。激素可早期应用,移植器官再灌注以前可给予 500mg 甲基强的松龙,以后每 12h 给予 125mg,共 3 次,再以后可以口服强的松维持,开始时 0.5mg/kg,每天分 2 次口服。硫唑嘌呤术前可口服,剂量 5mg/kg,术后 1~2mg/kg,但应注意使患者 WBC 计数在  $6 \times 10^9/L$ 。由于 CsA 的肾毒性作用,临床上又提出了四联用药方案:术后 1 周使用强的松和 Aza,必要时加用抗鼠淋巴

**4.2 免疫药物监测** Aza 有潜在的危险性,在应用 Aza 的前 8 周内,包括血小板在内的血常规,至少每周查 1 次;CsA 是目前最有效的免疫抑制剂,监测 CsA 一方面是由于 CsA 吸收、代谢、清除等变异性大,另一方面在于药物水平与毒副作用的关系明确。目前使用较多药物监测方法:高效液相色谱法、放射免疫分析法、荧光偏振免疫法。

#### 5 术后随访

肺移植或心肺移植术后患者的随访没有大的区别,主要有:肺功能检查、影像学检查及支气管镜检查。

**5.1 肺功能检查** 利用血气分析判断肺功能情况可以早期发现并发症,还可通过呼吸量测定、通气流量曲线、肺容量描记术及 CO 肺弥散容量测定来检查肺功能。病毒感染时,CO 肺弥散监测灵敏度上升;产生排斥反应时,灵敏度下降;在早期的急性或慢性排斥反应,通过  $FEV_1$ 、MEF50 测定可以发现存在周围气道阻塞。在细菌性肺炎早期,动脉与肺泡氧浓度差将增大,通过肺功能检查还可确诊阻塞性支气管炎。

**5.2 影像学检查** X 线检查是很有价值的,尽管不能确诊但可以较早提示局部病变,所以,尽管有肺功能检查及支气管镜检查,X 线检查仍是不可取代的,必要时可用 CT 及 MRI 技术来检查。

**5.3 支气管镜检查(FOB)** FOB 是一种常规检查手段,可以对病变做出实质性的解释,FOB 肺活检可以鉴别肺功能障碍是排斥反应或其他病因(感染、前期肺损伤等)。FOB 肺活检诊断急性排斥反应的灵敏度为 72%~94%,特异度为 90%~100%<sup>[15]</sup>。

**5.4 其他** 最近有研究提出,支气管肺泡灌洗液(BALF)的细胞计数流变分析对诊断急性排斥有价值,支气管黏膜血流测定是一种较先进的无创性检查,动物实验已获成功,但临床尚未广泛应用。

#### 6 移植后并发症及处理

**6.1 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,体温升高(升高 0.5℃即有意义),有时有 WBC 增高,X 线胸片显示肺部浸润。4~6 周的排斥反应常有胸片异常表现,但此后发生的排斥反应胸片多无明显异常表现<sup>[16]</sup>。FOB 检查或冲洗可排除感染,加上活检基本可以确诊。处理:急性排斥用甲基强的松龙冲击治疗,每日 1g 静脉注射,连用 3d,一般症状即有明显好转,对于持续性排斥反应,可用抗胸腺细胞球蛋白或 OKT-3 行 T 细胞裂解治疗,也可选用全身淋巴组织放射治疗(TLI),用 6MeV 直线加速器,每次照射量 80cGy,每周 2 次,总量 800cGy,可以有效降低排斥反应的发作次数和强度。

**6.2 慢性排斥反应** 肺移植 6 个月后出现的排斥反应称慢性排斥,是移植患者的主要死因,表现为进行性呼吸道阻塞,病理上可见小呼吸道变形、狭窄、瘢痕形成,称为阻塞性细支气管炎(OB)。临床上主要表现为咳嗽、呼吸困难、肺功能减退而胸片清晰,FOB 检查可确诊。另外,测定用力肺活量 25%和 75%间的用力呼气流速(FEF25~75)和  $FEV_1$  亦有助于诊断,前者能更敏感、更早期发现阻塞性细支气管炎的发生,当 FEF25~75 下降低于预计值的 70%时可做出诊断。处理:可

行再移植。

### 6.3 感染

**6.3.1 危险因素** 感染是肺移植后致死的一个重要原因,在肺移植的死亡病例中,感染占 40%<sup>[18]</sup>。病原体不仅来自供肺,也来自患者本身的上呼吸道。其易感因素有: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;失去神经支配,黏膜纤毛清除功能障碍;免疫抑制剂的应用。

**6.3.2 细菌感染** 细菌性肺炎占肺移植所有感染的 32%,而当供肺和患者都分离出同一病菌时,发生率高达 50%。革兰阴性菌肺炎最为常见,这些感染以隐匿的方式存在于供肺中,在 75%~97% 的供肺支气管冲洗液中至少发现一种细菌<sup>[8]</sup>,细菌性肺炎的风险贯穿于肺移植后的全过程,晚期感染常与 OB 的发生相关。因此,术后应针对供体可能或已证实存在的病原菌采用预防性抗生素治疗,当疑有细菌性肺炎时,行 FOB 检查,通过支气管肺泡灌洗或细胞刷检明确诊断。

**6.3.3 巨细胞病毒(CMV)感染** 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有关<sup>[14]</sup>。CMV 血清型阴性的受者接受 CMV 血清型阳性的供肺,CMV 感染的风险最大,约为 90%<sup>[19]</sup>,而且,CMV 的表现从无症状的携带者、CMV 综合征到 CMV 肺炎轻重不一。典型的感染发生在移植后 4 周,X 线显示双肺模糊阴影,可为弥漫性或小结灶,另有一部分表现为局灶实变。CMV 感染的确诊同样需要 FOB 检查及支气管肺泡灌洗和活检来建立。术前 CMV 配型可大大降低感染发生率,而丙氧鸟苷治疗肺移植后 CMV 感染的成功也使其病死率明显降低。

**6.3.4 其他感染** 肺曲菌病、卡氏肺囊虫肺炎也是肺移植后常见的机会性支气管肺感染,曲菌主要侵袭局部坏死的支气管吻合处,卡氏肺囊虫肺炎以灶性渗出为表现,多发生在移植后 4 个月内<sup>[20]</sup>。霉菌感染虽不常见,但病死率很高,多见于肺移植后 10d 至 2 个月,白色念珠菌用氟康唑治疗效果较好,非白色念珠菌以二性霉素 B 的静脉应用为好。

**6.4 支气管吻合口并发症** 肺移植早期,支气管吻合口并发症曾是移植失败的主要原因。吻合口狭窄较裂开多见,囊性肺纤维化发生率较高,其机制为脓性分泌物所致炎性效应及沿缝线的微小脓肿形成。近年来采用的有效预防措施有:缩短供体支气管的长度(降低缺血的发生),尽可能保留受体气管及周围组织(保护受体气管的血运);应用前列环素,改善支气管循环,促进吻合口愈合;采用供肺保存技术,提高肺及支气管组织的活性;实行有效的免疫抑制,降低肺排斥反应的强度和频率。处理:对于肉芽增生所致的继发性狭窄可用激光治疗,也可用硬质支气管镜、气囊及探条扩张,多数狭窄尤其呼吸道软化者扩张后需放入支架,以硅支架为最好,另外,狭窄部袖状切除也是可行的方法;吻合口裂开较少见,再移植有很好的效果,对不全裂开者严密观察及支持治疗一般能达预期效果,但易发生晚期狭窄。

### 7 预后和展望

**7.1 预后** 随着外科技术和术后治疗以及护理方法的改进,肺保存质量的提高,排斥问题的解决,肺移植的预后较前有了明显改善。据国际心肺移植学会报道<sup>[7]</sup>,心肺移植患者 1 年

恢复情况来评价预后:术后 6 个月,单肺移植患者可恢复至 2/3 的标准肺活量,双肺移植为 90%,心肺移植为 80%;最大肺活量,上述三者分别可恢复至 73%、79%、81%;氧摄取量的范围三者基本相同,为标准值的(68±15)%。

**7.2 展望** 随着预后的改善,待移植者的数量将远远超过供体的来源,实验研究已开始探讨心脏停跳的尸体肺的应用,动物实验已取得成功,活体肺叶移植术的范围正逐步增加,另外,异种肺移植的研究将给肺移植带来新的希望。

### 参考文献:

- [1] Blumenstock DA. The first transplantation of the lung in a human revisited [J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56(6): 1423.
- [2] 苏泽轩,于立新,黄洁夫.现代移植学[M].北京:人民卫生出版社,1998.498-527.
- [3] Dark JH. Lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1994, 26(3): 1708-1709.
- [4] Yuh DD, Robbins RC, Reetz BA, et al. Heart and heart-lung transplantation: an update [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 1996, 4(1): 4-13.
- [5] Selim M, Arcasoy M, Robert M, et al. Lung transplantation [J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(14): 1081-1091.
- [6] Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations [J]. *Chest*, 1996, 109(3): 787-798.
- [7] Starnis VA, Barr ML, Schenkel EA, et al. Experience with living donor lobar transplantation for indication other than cystic fibrosis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114(6): 907-912.
- [8] 张志泰,陈玉平.肺移植受体选择标准和适应证 [J]. *心肺血管病杂志*, 1999, 18(3): 235-238.
- [9] Winton TL. Lung transplantation: donor selection [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 4(2): 79-82.
- [10] Lloyd KS, Bamyard P, Holland VA, et al. Pulmonary function after heart-lung transplantation using large donor organs [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142(5): 1026-1029.
- [11] 陈长志,陆佩中.左肺移植的实验研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 1999, 19(5): 392-395.
- [12] Date H, Lima O, Matsumura A, et al. In a canine model, lung preservation at 10°C is superior to that at 4°C [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103(4): 773-780.
- [13] Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al. Single lung transplantation: alternative indications and technique [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101(5): 816.
- [14] Rossi J, Bieman MI, Griffith BP. Recent progress in lung transplantation [J]. *Curr Crit Care*, 1995, (1): 77-83.
- [15] Tullock EP. Management of lung transplant rejection [J]. *Chest*, 1993, 103(5): 1566-1576.
- [16] Couetil JP, Tokan MJ, Loumet DF, et al. Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(3): 529-537.
- [17] Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: tenth official report 1993 [J]. *J Heart Lung Transplantation*, 1993, 12(4): 541-548.
- [18] Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH, et al. Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(2): 335-341.
- [19] LowDE, Kaiser LR. The donor lung: infectious and pathologic factors affecting outcome in lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106(4): 614-621.
- [20] Shreenivas R, Schulman M, Berkmen YM, et al. Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation: clinical and radio