

综 述

001 肺移植的研究进展

湖北医科大学第一附属医院胸外科(武汉 430060) 陈克能 伏雅莉* 师晓天** 综述 程邦昌 审校

摘 要 人肺移植已成为治疗各种晚期肺病肺功衰的有效手段。随着供肺处理、保存、手术技术、免疫抑制治疗、感染的防治、以及对排异监视水平的不断提高,肺移植术后患者的存活率不断增加,死亡率及药物的使用不断减少,气道并发症已大大减少。这些进展拓宽了肺移植术的适应证,同时也使供肺缺乏成为突出问题,长期存活者中闭塞性细支气管炎的发病率为20%~50%,成为移植术后1年内死亡的主要原因,也是限制肺移植长期成功的主要障碍。

关键词 肺移植术;研究进展

1963年Hardy进行了人肺移植(LT)的首次尝试^[1],1983年成功。现已成为治疗各种晚期肺疾病肺功能衰竭的有效手段。本文就LT的进展及限制其广泛应用的主要问题综述如下。

1 适应证

1.1 关于病种 肺功能不可逆性的、进行性恶化的晚期肺疾病患者,预计经内、外科治疗后生存期少于12~18个月者。包括 α -1抗糜蛋白酶缺乏在内的肺气肿;肺囊性纤维化;继发性/原发性肺动脉高压;特发性肺纤维化;闭塞性细支气管炎;嗜伊红肉芽肿;多发性脉管源性肌瘤;结节病;肺不张等^[2-6]。

1.2 关于受者 无其它系统疾病;对药物治疗仍有反应;无免疫抑制剂禁忌;心理稳定近期无酗酒;需要时能携氧走动;戒烟>6个月;强的松逐渐减量至<20mg;单肺移植(SLT)年龄>65岁;双肺移植(BLT)年龄<60岁。肝、肾功能不全、HIV阳性、有耐药芽胞菌/分枝杆菌感染者为禁忌证;不配合治疗/患精神病/药物、酒精成瘾者不宜行LT;有多系统疾病的患者应持慎重态度;癌症患者至少有1年的无癌生存

期;持续性的高血压患者是相对禁忌证^[2-6]。

1.3 关于单双侧 SLT可用于多数肺疾病,但慢性感染尤其是囊性纤维化是SLT禁忌证。余肺已有的感染及术后免疫抑制剂的应用,增加了移植肺(IL)感染的机率,是SLT失败的主因。选SLT主要是从供体来源不足考虑的。BLT者闭塞性细支气管炎(OB)发生率低,生存期长。SLT的早期死亡率及围手术期应激较BLT少,但这种差异已经和正在逐渐缩小,对年轻患者更主张选BLT。此外,慢性阻塞性肺疾病(COPD)的某些亚型采用BLT疗效更佳。巨疱型疾病SLT术后易发生天然肺疝及纵膈移位。尽管SLT在治疗肺高压中取得了优异的成绩,许多中心仍倾向于采用BLT,以减少肺高压危象所致的早期血液动力学不稳定,并提高对后继OB的耐受性。通过同位素扫描显示患者天然肺通气/血流比值对肺生理状况进行评估,结合既往因剖胸术或胸膜固定术引起的胸膜粘连决定LT的左右侧。对无胸膜粘连者通过此检查可确定出双侧肺功能降低的差异,以便择定LT的实施侧^[2-7]。

1.4 关于供体 日益增长的供肺需求放松了

* 北京医科大学(100037)

** 河南省安阳市肿瘤医院(455001)

某些标准。一般来讲,年龄 <55 岁;ABO血型相容;胸片清晰、大小合适;吸烟量 ≤ 20 支/天;无胸部外伤;插管时间延长时培养无革兰氏细菌感染;继往无心/肺手术史;吸纯氧时动脉氧张力 ≥ 40 kPa;氧合作用正常;支气管镜检(FOB)无吸入。由于肺对脑死亡较敏感。误吸、脑死亡前通气时间的延长、外伤对肺的直接损害、血液动力学的不稳定、体液重新分布等,使得尽管处理良好的供体不能发挥应有的作用。合适的供肺仍不到其它实质性器官的25%。由肺水肿、肺部小挫伤所致的浸润肺或临界肺已成功地用于移植,分泌物吸除后粘膜表现正常的肺也可使用。对于临界供肺,使用BLT更安全。少数情况下肺实质的损害可局限在一侧,尽管氧合作用极差,但对侧肺仍可作为供肺用于LT^[8,9]。在获取多器官过程中,若对侧肺适于LT则夹闭受损侧肺的肺动脉可明显提高对侧肺的氧合作用。此外,已有作者开始探讨肺叶LT并已获成功。

2 LT技术

2.1 取肺与保存 在不影响心脏作为移植供体的情况下,取双肺用于LT已成为标准方法,双肺一分为二用于不同的患者,增大了供肺储库,降低了供肺成本。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氏液注入主肺动脉,取肺前通入100%的氧气,转运时使肺膨胀至全肺容量的2/3左右。保存肺的技术已经并正在继续改善。6小时的冷缺血已获成功,但10小时以上就与相应的早、晚期功能不全相关^[10]。培养液中加入各种无氧游离基清除剂,包括去铁胺、二甲基硫脲、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶,以及通过白细胞消耗法或白细胞游走、结合抑制剂改良再灌注环境等方法在各种实验模型上均显示能增进IL的功能^[8-11],这些新进展更延长了供肺缺血时间,促进了LT的发展,使包括无心跳尸体在内的供肺库存化成为可能。

2.2 LT 近10年中LT有较大进展,对受体的监测包括肺动脉及外周动脉插管、脉搏血氧计、及呼气末CO₂。经食管回声心电图可连续

监测右心室的功能以便确定是否施行体外循环(CPB)。还应监测跨心房或跨肺动脉吻合口各指标的变化,只要可能可随时置入双腔气管插管,对气道过窄不能置入双腔管者,可利用FOB引导注入支气管粘膜阻滞剂,或者在肺萎陷时通过CPB进行。心肺转流适用于婴儿、儿童及青年BLT SLT则经后外侧剖胸切口进行,患者的体位应便于接近同侧股血管。尽管最初的BLT系在CPB下按en bloc方式经胸骨正中切口完成的,但与出血及后纵隔暴露不佳相关的并发症及死亡率均相当高。此外,由于移植侧肺循环远端的灌注较差,因而气道并发症也很多。鉴于同侧主支气管血供较好,多采用行双侧支气管吻合的改良方案。此后采用双侧前外侧剖胸+胸骨正中切开的续贯性BLT。该技术可使无肺动脉高压者无需CPB即能完成,大大降低了手术并发症率及死亡率,尤其对囊性纤维化患者更为显著。开胸游离同侧主肺动脉,试验性的夹闭肺动脉使肺动脉压明显增高,心输出量及体循环血压降低,回声心电图证明有可能发生右心衰。使用肺血管扩张剂,如PGE-1/NO及增强心肌收缩力的药物;若右心室功能尚好,结扎肺动脉前即可建立CPB。右SLT/BLT时,很易行右心房及升主动脉插管,但左SLT中大多数受者更易行降主动脉及主肺动脉插管,股动脉内插管也可作为替代方案。受体肺切除术时肺动脉的切断选在上叶分支水平以上;肺静脉的切断应在尽可能远端,以保留足够的长度与心房吻合;在上肺叶管口的水平离断支气管。囊性纤维化及Eisenmenger综合征的患者,其支气管动脉明显扩张,若控制不当会造成大量失血。环状打开围绕肺静脉的心包,以便在左心房吻合时于近左心房处置入器械。

支气管吻合标志着供肺植入,供肺在近上叶管口处分成两环,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。此“望远镜式”吻合由Veith首先在实验模型上采用^[12],由Calhoon用于临床^[13]。有学者认为

网膜包裹吻合口可有效预防气道并发症,望远镜式吻合可省去该操作^[14],但许多作者仍以支气管周围组织或心包包绕吻合口。肺动脉吻合采用不吸收的单纤维线连续缝合,须避免肺动脉结扎;左心房吻合也采用不吸收的单纤维线连续缝合,充分游离左心房便于近侧钳夹。排气后完成最后的吻合,依次松开肺动脉钳和左心房钳,建立 IL 的通气。BLT 切除另侧肺前,应确信 IL 无出血,并停止操作观察 5~10 分钟。另侧 LT 同前。IL 对肺水肿的形成相当敏感,术中应避免肺动脉高压。对植入的肺给以 0.677~1.33kPa 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。出现肺动脉高压、血液动力学不稳定或气体交换不足时,则应启动 CPB,于吻合结束证实无出血后切断 CPB。仔细逐级检查血管吻合口,尤其应注意心房吻合口。由于 IL 易于发生水肿,对肺静脉阻断的耐受性差,若不尽早纠正,则可造成早期 IL 不可逆性的功能障碍^[15]。当 IL 的血循环重新建立后应避免过度操作,尽可能减少心房吻合口扭曲、打折及对肺实质的损害。

3 移植后处理

3.1 一般处理 术后呼吸器的管理取决于肺移植的类型(SLT/BLT)及原发疾病。限制性肺病或肺血管病,开始使用 0.677~1.33kPa 的终末呼气压、10~15ml/kg 体重的潮气量,以免高气道内压进一步影响支气管粘膜的血供;低潮气量及流速率使气道压峰值<3.92kPa。COPD 行 SLT 后,保持呼气末压为 0、低潮气量以免余侧肺过度膨胀导致肺疝、纵隔移位、及血液动力学的损害。调整呼吸器仍不能纠正这些问题时,应采用双腔气管插管独立通气。有时需行余肺减积术。致 IL 水肿的因素包括缺血及再灌注损伤使大血管及微血管的内皮细胞通透性增加;肺淋巴管的完全离断减少了血管外液体的转运。为减少水肿的发生应慎重输液,选用增强心肌收缩及升压的药物以维持心输出量及体循环血压。采用肾小管曲部利尿剂增加排尿量。早期胸片显示间质水肿及肺门周围浸

润;早期肺泡-动脉氧梯度大于 200 托,术后 24 小时这一梯度常小于 80 托,过长的缺血和过大的肺泡-动脉氧梯度差常提示预后较差。肺纤维化 SLT 后患者气体交换较差、持续时间较长。除肺动脉高压患者外,应尽量撤除机械呼吸。肺高压 SLT 者,约 90%~95% 的心输出量转向 IL^[16],任何增加 IL 血管阻抗的因素,都会对 LT 后较弱的右心室功能产生重要影响。维持高度镇静及肌肉松弛状态,可限制肺动脉高压危象发生的强度及频率,LT 后 48~72 小后可撤除镇静剂,并试撤除呼吸机。COPD 术后可在 3 天内拔管,而限制性肺病患者常需延长人工呼吸通气时间,多于术后 10 天停止吸氧。

早期非排异反应的 IL 功能不良表现为持续性边缘换气,或不到 10% 的肺感染,肺组织学检查显示肺泡弥漫性破坏,尽管这些改变通常与缺血/再灌注损伤相关,但必须与技术上的原因如心房吻合口阻塞区别,静脉水平阻塞所致的 IL 功能障碍多为不可逆的。IL 功能障碍经传统支持疗法常能获得较好的远期疗效。术后早期偶尔需要体外膜式氧合,尤其在肺高压患者出现明显的 IL 功能障碍时更为需要。IL 功能障碍更常见于肺高压或纤维化 SLT 的患者。因 IL 持续性无功能而需再次移植手术的情况罕见,在美国器官分配部门按时间先后为等待移植者分配同种异体肺也限制了再移植的可能性。

3.2 FOB FOB 旨在检查吻合口并保证气道的通畅;去除气道内的血块及分泌物。出手术室前及拔管前均应行 FOB。支气管冲洗及保护性支气管灌洗有助于寻找 IL 功能障碍的感染性原因并指导抗生素的选用;术后应定期行 FOB 肺活检以鉴别肺功能障碍是排异反应或其它病因(如感染、前期肺损伤等)。FOB 活检诊断急性排异反应的灵敏度为 72%~94%,特异性为 90%~100%^[17],排异反应的局灶特性,限制了 FOB 活检的灵敏度,取样时加大活检数可提高灵敏度。在治疗排异暴发后 2~4 周行 FOB 活检尚能反映组织对治疗的反应。

3.3 免疫抑制治疗 环孢素(Cyclosporine)为主要的治疗药物,常用 Cyclosporine 或 Tacrolimus + Azathioprine + Prednisone,即硫唑嘌呤及强的松维持,诱导早期免疫抑制的方案较多。最初认为移植术后早期使用皮质类固醇影响气道的愈合,最近的研究否定了这一观点,反而证明类固醇能促进气道愈合。通常于 IL 再灌注前立即给予 500~1000mg 甲基强的松琥珀酸钠,静脉内注射 Solu-Medrol(一种皮质醇)直到能口服强的松。可用 T-细胞裂解法诱导免疫抑制,最常用的商品化的药物包括 ATGAM、多克隆抗胸腺细胞制剂、OKT-3、鼠源性单克隆抗体。T-细胞疗法可使环孢素的初始剂量减少,从而减少了与之相关的肾功能障碍的发生。缺点是增加了巨细胞病毒(CMV)感染率及淋巴细胞分化异常,采用 OKT-3 治疗较用多克隆抗胸腺细胞制剂更易产生这些并发症。术前、术后给予硫唑嘌呤 2mg/kg 可使白细胞计数小于 $6 \times 10^9/L$ 。术后环孢素 3~4mg/小时静脉注射,并根据全血的放免检测使其浓度维持在 400~500ng/ml;或使用高效液相色谱仪检测维持 250~300mg/ml 的血浓度。当口服能维持适当的血药浓度时,静脉用药就应逐渐减量。囊性纤维化的患者维持适宜血药浓度的口服剂量很高,若联合红霉素、酮康唑等能延缓环孢素代谢的药物则能使其剂量降低。

4 并发症

4.1 排异 早期排异的诊断包括体温升高(升高 0.5℃ 即有意义);表现为 PaO_2 下降、 FEV_1 降低的气体交换障碍;胸片显示浸润征象。4~6 周后的排斥反应常有 X 线片异常表现,此后发生的排斥反应 X 线片多无明显表现^[18]。SLT 发生排异时,核素扫描显示 IL 血流量下降。FOB 检查或冲洗可排除感染。急性排异反应静脉注射 Solu-Medrol(500~1000mg)可使气体交换、肺功能指标、X 线片表现均得以改善。连续静脉注射 Solu-Medrol(250~500mg)2 天后改为强的松并逐渐减量。许多移植中心用类固醇治疗无症状而活检证实存在排斥反应的患者。持续性排异反应应加大类固醇的用量,

或选用多克隆抗胸腺细胞球蛋白或 OKT-3 行 T-细胞裂解疗法。临床急性排异反应几乎都发生在移植后 1 个月,60%~70% 活检证实的排异反应也发生在术后 1 个月内^[17,18]。因此,绝大多数急性排异反应发生于移植术后头 3 个月内。

4.2 感染性并发症 细菌、真菌及病毒感染是 LT 最常见并发症及致死原因。多数感染累及 IL。革兰氏阴性细菌肺炎为最常见的并发症,细菌感染是 LT 后的首发生感染,这些感染在移植时以隐匿的方式存在于供肺中,细菌性肺炎的风险贯穿于 LT 后全过程。晚期细菌性感染常与 OB 综合征的发生相关。一个最常见的感染途径可能来自供肺,在 75%~97% 的供肺支气管冲洗液中至少发现一种细菌^[19],这些细菌常导致以后的侵袭性感染。基于供肺冲洗液的革兰氏染色及培养结果选用抗菌素,已减少了细菌性感染的发生率及严重性。对感染性肺病患者如囊性纤维化,其致病菌最常源于受者的气道及腔窦,应对受者的痰液培养并行药敏试验。有广谱耐药的假单孢菌时,其感染性并发症的发生率更高,存活者 OB 发生更早、更频繁^[20],一些移植中心认为有此类菌定植者为 LT 的禁忌。

CMV 是最常见的继发性致病原,CMV 的表现从无症状的携带者、CMV 综合征至到 CMV 肺炎轻重不一。免疫抑制治疗可激活受者体内的 CMV;随供者的气道或血液传染;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%^[21]。相反,血清型阴性的患者接受血清型阴性者的供肺 CMV 感染率少于 10%。尽管其严重性及致死率小于血清型阴性的患者接受血清型阳性的供肺,移植前血清型阳性的患者,绝大多数发生 CMV 感染。纵然在漫长的等待 LT 时已跨越了 CMV 障碍,但在可能的情况下供体与受体间应做 CMV 匹配。最初的临床资料提示避免供受体间的错配具有生存优势,但有人持反对意见。与多克隆抗胸腺细胞球蛋白相比,细胞裂解疗法尤其是 OKT-3 显著增加了

CMV 的发生率及严重性。除了 CMV 匹配, CMV 感染的预防还包括各种抗病毒剂的使用。虽已降低了 CMV 的发病率、严重性、死亡率,但仍无一较公认的方案,且增加了 LT 成本。CMV 多发生在术后 14~100 天,诊断的建立常需 FOB 支气管-肺泡灌洗及活检。依据包括支气管-肺泡灌洗液中 CMV+、免疫学+及细胞学证据。CMV 常与病毒性/细菌性/排斥性肺炎合并存在。

单纯疱疹肺炎感染形式同 CMV,但培养基、免疫学检查各不相同,可用 Acyclovir 治疗及预防。EB 病毒感染常有单核细胞增多、发热、腺病及咽炎。与 EB 病毒感染相关的 B-cell 淋巴组织增生性疾病可发生在任何器官,但以 IL 受累最多见。虽然治疗远未标准化,但免疫抑制剂用量的减少及 Acyclovir 的应用常能奏效。对浸润性生长的淋巴瘤给以化疗常能获得较好的疗效,遗憾的是也常见复发。

霉菌感染虽不常见,但病死率很高。多见于 LT 后 10 天至 2 月。常为念珠菌属在呼吸道的定植,而念珠菌性肺炎却不常见。长期应用广谱抗菌素者易有全身念珠菌病。虽然血管吻合口的感染罕见,但病死率非常高。白色念珠菌用氟康唑治疗多有效果,非白色念珠菌及其它抗药种属感染则以二性霉素 B 的静脉应用为好。曲霉菌属可定植在呼吸道引起腐蚀性气管支气管炎,或弥漫性的 IL/其它器官感染。对 FOB 灌洗液中发现该菌生长,而气道粘膜无腐蚀性溃疡者应严密观察,或投以伊曲康唑治疗。对进展性疾病的治疗多以二性霉素 B 加伊曲康唑治疗,虽然弥漫性感染常能致命,但早期治疗多能奏效。

术前常规应用抗生素者 85% 可发生卡氏肺囊虫性肺炎,多在 LT 6 后周发生。三甲氧苄氨嘧啶可以治疗这一并发症。虽然 LT 后 1 年是感染发生率最高峰,但也需长期的随访及治疗^[22]。

4.3 呼吸道并发症 早年 LT 后致命性的呼吸道并发症高,近期的综合报道 < 3%,吻合口的晚期狭窄 < 10%^[23]。其中囊性纤维化患者

发生该并发症的风险增高,其机制为脓性分泌物所致炎症效应及沿缝线的微小脓肿形成。早期经验认为网膜包裹吻合口至关重要,但近期有资料表明未必一定。有作者认为,术前禁用类固醇激素可避免这一并发症^[14,23],但近期的临床及实验表明术前应用此类药物并不增加甚或有预防呼吸道并发症的作用。缩短供体主支气管能降低缺血的发生。有人认为应用前列腺环素能改善支气管血循环及其愈合。也有作者已从技术上成功的完成支气管循环的重建,但该项操作对吻合口的愈合并未改善。FOB 检查是诊断的良好手段。吻合口哆裂很少见,再移植有较好的效果,BLT 者行并发症侧的供肺切除也能达到预期疗效。对不全哆开者严密观察及支持治疗能达到预期效果,但多有晚期狭窄发生。近端气道狭窄时肺功能检查显示流量下降。肉芽增生所致的继发性狭窄用激光治疗,也可用硬质支气管镜、气囊、及探条扩张。多数狭窄尤其气道软化者扩张后需放入支架,其中硅支架效果最好。

5 远期疗效

5.1 一般因素 LT 的远期存活不断改善,多数作者 SLT 1 年存活率已超过 90%,BLT 达 80%^[18,21,24]。COPD 疗效好于肺高压、肺纤维化、肺囊性纤维化。SLT 1 年内致死的因素包括对生命器官的支持不够(OR=3.45)、术前往院(OR=1.52)、男性(OR=1.41)。BLT 1 年死亡高危因素包括:术前 ICU(OR=2.91)、整块全肺移植(OR=2.14)、受体年龄 > 50(OR=2.460)。1990 年后肺移植疗效大为改善,早期死亡多为败血症、移植失败、心衰。1 年后的晚期死亡多为 OB、败血症、及恶性肿瘤。COPD 行 BLT 者 3 年以上的存活优于 SLT 者,这可能与双肺更能耐受 IL 慢性功能异常有关。虽然 5 年的存活率在 50%~60%,但仍需行更长期的随访。

5.2 肺功能及运动耐受 除肺动脉高压肺功能术前较好外,LT 后肺功能都大为改善,包括 FEV₁、MVV(最大通气量)、用力潮气量、气体弥散能力、及 PaO₂^[25]。改善的程度及时间依

术前原发疾病的不同及 SLT/BLT 而有所不同。BLT 者好于 SLT 者,其预期弥散能力分别可达 75%、60%。COPD 及肺动脉高压术后通气功能常在 3 个月内达到高峰,而纤维化的患者则慢得多,这或许与 IL 再适应肺纤维化的胸腔有关。虽然 SLT、BLT 的肺功能有较大的差异,但对二者的运动实验参数知之甚少。术后 6 分钟行走试验 BLT 稍好于 SLT,最大氧耗、最大工作通气峰值、缺氧极限于 LT 后明显改观,但仍大大低于正常值。持续性运动试验异常与肌肉慢性萎缩及心血管储备降低有关。肺动脉高压术后 3 年中肺血管阻力、肺动脉压力的降低改善了右心室功能,LT 后早期右心射血分数增大伴有室间隔右移,某些伴有室壁变薄的心室形态恢复发生于术后数月之内。虽然 LT 前严重的右心功能不全是心肺移植的指征,但单纯 LT 后右心功能及血流动力学的改善表明肺动脉高压者 LT 是更佳的选择^[16]。

5.3 慢性排异反应 - 动脉(OB) 慢性 IL 功能异常是影响 LT 远期疗效的主要因素。生理学角度 OB 表现为 FEV₁ 下降为特征的通气受限,组织学表现为粘膜下层出现不可逆的嗜酸性瘢痕组织将小气道部分或完全阻塞。生理变化与 FOB 或剖胸活检的组织学发现并不一致,某些不能以非慢性排异反应解释者,组织学可无 OB 表现;同样有组织学 OB 者或许没有 IL 功能异常的临床表现。常以当时的 FEV₁ 与术后最好的 FEV₁ 之比对慢性 IL 功能异常进行分级,临床分期则是以组织学是否出现 OB 为依据^[26]。临床及实验证明 OB 的病因包括感染尤其是 CMV、有毒气体吸入、LT 后粘膜清除功能障碍所致的慢性异物暴露。虽然粘膜上皮的免疫机制损害是 OB 发生的重要因素,但感染、有毒因子或许是它的诱因。在长期生存者中 OB 的发生为 20%~50%,但有 OB 早在 LT 后两个月的报告。有报告术后 3 年以上者 OB 的发生率 >50%。预防包括持续免疫抑制治疗、积极防治急性排异反应与感染尤其是 MCV。但究竟何种方法在防治 OB 中是最重要的仍然不甚明了。OB 的治疗依靠大剂量类

固醇及抗胸腺免疫治疗。绝大多数能够维持较稳定的肺功能,但显著改善者则是少数,且有 >50% 的复发。大剂量的免疫抑制治疗所致的感染及进行性的肺功能衰竭是术后 2 年以上存活者的常见死因。对 OB 已开始行再移植术,但其疗效差于首次,1、2 年存活率分别为 40%、31%^[27]。再移植术后第 1 年常见的死因是感染,1 年后常见死因为 OB,虽然再移植也有个别疗效较好,但再移植者早期 OB 的发生率上升。由于疗效较差且供肺紧张,有些作者对再移植提出了疑义。

6 展望

LT 已发展为一种治疗各种原因引起的肺功衰的有效手段。随着具有良好 IL 功能及较少移植并发症的远期生存的进一步改善,待 LT 者的数量将远远超过供体的来源,这将促使人们考虑家庭供体的来源,及更好的处理脑死亡的那些供体。这虽然能够解决一部分问题,但仍然不能彻底的根除这一问题。实验研究已开始探讨心脏停跳的尸体肺的应用。异种 TL 的研究将仍给 TL 带来希望。但是在此之前必须提高我们改善供体的功能、调节受体免疫系统的能力。与其它实体器官异种移植相比异种 LT 的免疫障碍或许会小些。为了更好的、更充分的发挥业已有限的供肺,应加大对 OB 发生机制及早期诊断的研究力度,探索更有效的预防及治疗措施。为解决供肺严重短缺的问题,有作者已开始对肺纤维化的患者施行双侧活体肺叶 LT,常用肺叶为双侧下肺叶,供体的 FEV₁、用力潮气量平均下降约 20%。术前行 ABO 血型及白细胞 HLA 抗原的匹配,受、供体间的身材匹配差异使该项技术只限制在儿童及体形较小的成人。短期比较发现排异反应及移植植物功能与尸体肺移植相类似。虽然该手术可作为对那些肺功能失代偿需机械呼吸正在等待 LT 患者的抢救性措施,但广泛应用尚有待进一步的远期随访^[27]。

参 考 文 献

1 Hardy JD, et al. JAMA, 1963; 186: 1065~1074

(下转第 13 页)

酶活性的目的。②开发出诱导端粒酶 DNA 碱基改变的 药物使端粒酶发生突变而失活或体外生成突变型端粒酶输入体内与野生型端粒酶竞争以及抑制其活性。③针对端粒酶的 结合蛋白成份进行阻断和破坏,从而抑制端粒酶的活性。

虽然端粒酶抑制剂有可能成为一类特异性高、副作用小的理想抗肿瘤药物,但尚处于设想和探索阶段,况且端粒酶的蛋白成份尚未提纯,要付诸实施需做大量的工作。此外,端粒酶阳性的少部分肺癌细胞端粒并不缩短,这种情况下端粒抑制剂是否有效也有待于证实,而且是否还有维持端粒长度不变的其他途径也有待于排除。

参 考 文 献

- Blackburn EH. Ann Rev Biochem, 1984;53:163~194
- Zakian VA. Ann Rev Genet, 1989;23:579~604
- Williamson JR. Ann Rev Biophys Biomol Struct, 1994; 23: 703~730
- Sundell LL, Zakian VA. Cell, 1993;75:729~739
- Harley CB. Mutat Res, 1991;256:271~282
- Delange T, et al. Mol Cell Biol, 1990;10:518~527
- Greider CW. Bio Essays, 1990;12:363~369
- Morin GB. Cell, 1989;59(3):521~529
- Greider CW, Blackburn EH. Nature, 1989;337:331~337
- Yu GL, et al. Nature, 1990;344:126~132
- Greider GN, Blackburn EH. Cell, 1985;43:405~413
- Blackburn EH. Ann Rev Biochem, 1992;61:113~129
- Levis RW, Ganesan R. Cell, 1993;75:1083~1093
- Shampay J, et al. Nature, 1984;310:154~157
- Modrich P. Repir M. Science, 1994;266:1959~1960
- Law B, et al. Cancer Genet Cytogenet, 1992;59:111~118
- Shiotani Y, et al. Lung Cancer, 1994;11:29~41
- Hiyama K, et al. Oncogene, 1995;10:937~944
- Counter CM, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1994;91:2900~2908
- Soder AI, et al. Oncogene, 1997;14:1013~1021
- Nelson NJ. J Natl Cancer Inst, 1996;88:1021~1023
- Hiyama K, et al. J Natl Cancer Inst, 1995;87:895~902
- Rhyu MS. Telomers. J National Cancer Institute, 1995;87: 884~894
- Schwartz HS, et al. Cancer, 1995;75:1094~1099
- Adamson DJ, et al. Cancer Genet Cytogenet, 1992;61:204~206
- (上接第6页)
- Aoe M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112:94~102
- Sundaresan RS, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112: 1485~1495
- Okabo K, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113:1~9
- Hanuda M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112:85~93
- Davis RD, et al. Ann Thorac Surg, 1994;58:1327~1335
- Hayden A, et al. Transplantation, 1993;55:1048~1050
- Sundaresan RS, et al. Ann Thorac Surg, 1993;56:1409~1413
- Delima NF, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112: 111~116
- Kroshus TJ, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;114: 195~202
- Bavaria JE, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113: 520~528
- Veith FJ, et al. Ann Surg, 1970;171:553~558
- Calhoun JH, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991;101: 816~825
- Miller J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993;105:247~252
- Griffith B, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;107:743~754
- Lee J, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112:103~110
- Trulock EP. Chest, 1993;103:1566~1576
- Couetil JPA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113: 529~537
- Keenan RJ, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997;113: 335~341
- Cooper JD, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;107: 460~471
- Low DE, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993;106:614~621
- Shennib H, et al. Ann Thorac Surg, 1994;57:506~511
- Inui K, et al. Ann Thorac Surg, 1993;55:464~469
- Ross D, et al. Chest, 1993;103:46~53
- Levy R, et al. J Heart Lung Transplant, 1993;12:27~33
- Novick R, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;107:755~763
- Starnes VA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;112: 1284~1291