

我国肺移植的发展现状 : 问题与反思

王兴安 姜格宁

发展很快、差距很大,是近年来国内肺移植给人的总体印象。截至 2015 年底,全国肺移植例数累计 734 例,2015 全年 149 例,比 2007 年低谷期的 13 例增加了 10 倍^[1]。但同时我们也应看到,国内肺移植不仅数量上与庞大的人口基数极不相称,而且供肺利用率极低,围手术期医疗与国际先进水平相比还存在很大差距。在绝大多数临床学科已经达到或接近国际先进水平的大背景下,国内外肺移植发展的巨大差距值得我们反思。

1 国际肺移植的发展现状

截至 2014 年 6 月,国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)登记的成人肺移植已累计 51 440 例,年手术量稳步攀升,2013 年度 3 893 例,较 10 年前增加 1 倍^[2]。肺移植已经成为终末期肺病确切的、成熟的治疗方法。供肺短缺、原发性移植肺功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)近 10 年来有不同程度的改善^[2-4],肺移植手术环节最为稳定,术式变化不大,慢性排斥反应仍是严重影响远期生存和移植肺功能的主要因素,但治疗进展不大。

1.1 供肺短缺 理想供肺标准在临床上其实早已不被严格遵守,为扩大数量,边缘供肺的底线被一再突破。这可能是 ISHLT 登记的手术量得以逐年攀升的一个重要原因。2001 年之后,体外肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)技术兴起,临床应用结果显示, EVLP 可通过缓解肺水肿、促进肺不张区域复张、抗炎和促进排痰等措施,明显改善边缘供肺或原本要丢弃的不合格供肺的质量,使其达到要求后用于肺移植,并取得与理想供肺接近的效果^[3-4]。EVLP 不仅可增加脑死亡供者(brain death donors, DBD)供肺利用率,还能扩展心脏死亡供者(circulatory death donors, DCD)供肺来源,供肺短缺将有望得到明显缓解。

1.2 PGD PGD 是肺移植术后医疗最核心的难题,其

他并发症多与之关联。近 10 年来,边缘供肺的广泛使用和受者状况的变化都增加了 PGD 的防治压力。肺移植受者年龄上限从 65 岁调至 75 岁,重病患者比例也明显升高^[2-4]。美国从 2005 年开始实施的“供肺配给评分”使一些病情较重、发展较快的患者得以优先手术^[5]。在其他国家,挽救重病患者同样有临床上的现实需求^[6]。供、受者两方面的不利因素使当前肺移植中 PGD 及其他并发症的风险明显高于其他历史时期,但围手术期医疗的整体进步很大程度上抵消了这些不利影响。ISHLT 生存曲线分析结果显示,2009—2013 年肺移植术后 2 年生存率仍较 1999—2008 年略有提升,远期生存率则无差异^[2]。需要指出的是,PGD 主因——再灌注损伤的防治措施并无大的进展。一氧化氮、表面活性物质、C1 酯酶等在动物实验中有效的方法,在临床试验中并未取得令人振奋的结果^[3]。

1.3 手术方式 近年来没有太大变化。多数情况下双肺移植较单肺移植有明显的生存优势,近 10 年 ISHLT 统计的单肺移植基本稳定在每年 900 例左右,增加的部分几乎全部为双肺移植^[2]。

1.4 慢性排斥 可引起不可逆阻塞性通气障碍,称为闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)。根据肺功能下降幅度分级诊断,成年受者在肺移植术后 5 年内发生 BOS 的比例约 50%,术后 10 年内则高达 76%^[2-4]。免疫抑制治疗方式变化不大。在 8 个较常用的维持治疗方案中,他克莫司+吗替麦考酚酯+糖皮质激素三联方案使用比例相对最高,术后第 1 年约 55%、第 5 年约 45%,他克莫司+硫唑嘌呤+糖皮质激素方案次之,术后第 1、5 年使用比例约为 20%^[2]。术后早期增加引导治疗(单或多克隆抗体)理论上可强化免疫抑制效果,但实际效果不尽如人意,在受者生存超过 2 年后才有微弱的生存率优势。近 10 年有 50%~70%受者加用引导治疗,约 40%的受者使用白细胞介素 2 拮抗剂^[2]。尽管治疗上没有大的进展,但学界对慢性排斥的认知正不断加深。近期研究结果显示,部分诊断 BOS 的患者经阿奇霉素治疗后肺功能改善超过 10%,且有一类限

制性通气障碍的病例表现为肺泡纤维化而非小气道闭塞,故有学者提出慢性移植肺功能障碍“chronic lung allograft dysfunction”这个更为笼统的概念,涵盖慢性排斥反应和非免疫原因导致的肺损伤^[7]。

2 国内肺移植的问题和反思

国内曾有多家医院尝试开展肺移植,但发展为肺移植中心的屈指可数。2002—2006 年,至少有 32 家医院报告了肺移植成功的经验。2007 年我国推行器官移植准入制度后,取得肺移植资质的医院也有 20 多家。然而,到 2015 年底,活跃的肺移植中心已不足 5 家。国内数家肺移植中心报告的术后 1、3、5 年生存率已接近国际先进水平,但是从受者入院到康复出院的过程中,肺移植团队面临的并发症压力仍十分沉重,需全力以赴,远不及国外同行轻松^[8-10]。也正是由于这种压力,许多曾成功进行肺移植的医院浅尝辄止,导致肺移植总量低迷。

首先,问题不在手术本身。肺移植手术定型已有 20 余年,难度甚至低于一些肺癌根治术。在国外的肺移植中心,接受专科培训的年轻医师也在主刀肺移植。国内肺移植由最优秀的胸外科医师主刀,通常有国外进修学习的经历,在手术技术上至少不低于美欧平均水准。2002 年之后数十家医院开式肺移植成功,也说明手术不是阻碍国内肺移植发展的因素。其次,也不是物质条件所限。国内有肺移植资质的医院不缺先进设备和高档药物,免疫引导和维持治疗均采用国际最主流的方案^[8-10]。国内肺移植的问题主要体现在以下两个方面。

2.1 多学科团队协作

凡观摩过美国肺移植中心的医师,对他们的团队协作都有深刻印象。受者仿佛被置于一-条流水线上,每个环节都能得到最专业的医疗,且环环相扣。国外肺移植团队主要由全职肺移植内科医师、胸外科医师、专职护士、呼吸治疗师等组成。终末期肺病患者先由全科医师推荐至肺内科医师,疗效不佳时请肺移植内科医师评估,进而由包含胸外科医师的肺移植团队集体评估,符合条件者进入等候名单。术前过渡性治疗由肺内科医师负责,进入手术阶段后肺移植内科医师负责手术以外的所有围手术期医疗。团队中的护士负责协调检查、治疗和专科会诊事务,胸外科医师负责手术和支气管裂开、伤口不愈合等手术相关并发症的处理。受者康复出院后全科医师接手一般随访工作。国内肺移植团队由胸外科手术组演化而来,胸外科医师一专多能,仅在必要情况下寻求相关学科的协助。近年来,一些团队已有呼吸内科医师加盟,但分工仍远不如国外细致。肺移植基本上沿袭了其他胸外科手术的诊疗流程,

以胸外科医师为核心展开术前评估、手术和术后随访。术前过渡性治疗、围手术期呼吸康复治疗或被忽视,或不专业,围手术期风险相应升高。一些术后并发症为肺移植所特有,即使呼吸科、胸外科医师合作,处理起来往往也不如专职的肺移植内科医师专业。另外,国内在呼吸、康复治疗上也未专职化。终末期肺病患者因长期缺氧而活动减少,易伴发神经-肌肉功能不良。这类患者易发肺部感染,迅速恶化的缺氧状况及机械通气等治疗措施又使患者更加虚弱,感染难以控制,甚至继发真菌感染^[9]。国内在胸外、呼吸、重症医学等肺移植相关学科都接近或达到国际先进水平,如果能构建多学科肺移植团队,围手术期医疗水平会有较大提升。

此外,协作机制也不够完善。我国已全面实行器官捐献制度,器官移植走上正轨,但同时也出现新的挑战。供者所在医院往往缺乏 DBD 管理的经验,难以有效保护供肺,现阶段的社会和文化因素给捐献过程带来许多不确定性,跨医院、跨地区协作机制尚不够畅通、高效,也给供肺转运造成很大的压力。凡此种种,造成目前供肺利用率低下、质量不高的局面^[1]。2013 年美国供肺利用率约 20%,而 2015 年我国全国可用于移植的捐献者为 2 766 例,供肺利用率仅约 5%^[1,11]。近年来,全国范围内的器官移植登记和协作网络初具规模,器官移植已家喻户晓,器官捐赠观念也开始被国民接受,有利于肺移植发展的大环境正在形成。随着协作机制的成熟,国内供肺的数量和质量都还有很大的提升空间。

如果说传统的胸外科手术类似个人竞技,那么肺移植就像团体赛。各司其职、紧密协作是一支球队制胜的关键,也是肺移植团队运作的核心。

2.2 学科前沿

从个人知识结构上看,中美肺移植医师之别在于博与专。中国胸外科医师一专多能,知识结构大多向肺内科、重症医学等相邻学科平面延伸,而美国则着力培养“医师-科学家(physician-scientist)”,知识结构向基础医学纵向延伸。应用型人才是高质量医疗的基石,但从学科发展的角度,也需要一定数量的创新型人才紧跟学科前沿,把新技术及时整合到诊疗方案中。未来肺移植领域胸外科医师或可参与并主导以下两个热点领域的研究。

2.2.1 体外肺支持 (extra corporeal lung support, ECLS) 技术

旨在提供类似透析之于肾移植的短期支持,主要有改良体外膜式氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 和 ECMO 微型化装置两个方向。30 年前 ECMO 即被用于成人肺移植术前过渡性支持,然而受者术后出现严重并发症,国内实践也遇到类似问题,此项

应用旋即停止^[6,12]。随机对照临床试验结果也显示,传统 ECMO 治疗成人呼吸功能衰竭的效果比机械通气更差。近十几年来,技术和策略改进让 ECMO 重新进入肺移植领域。Chiumello 等^[6]检索 2010—2014 年文献,筛选出 14 项 ECMO 作为肺移植过渡期治疗、样本量较大的临床研究,这些改良 ECMO 技术获得程度不同的效果:441 例成人患者过渡期病死率 10%~50%,肺移植后 1 年生存率 50%~90%。在众多改良技术中,“可走动(ambulatory)ECMO”最引人注目。成人 ECMO 效果不佳可能和大剂量镇静剂、卧床制动所致的肌肉功能不良有关,故反其道而行,让患者保持清醒和自主呼吸,接受康复训练和物理治疗^[3,13]。最近几项研究结果显示,这个 ECMO 策略让大多数呼吸功能衰竭急性发作的患者得以过渡到肺移植,与同级别重症患者相比,术后并发症发生率、病死率和住院天数等明显降低^[5,13-15]。ECMO 微型化装置有部分气体交换功能,不明显影响患者活动,目前较受关注的主要有体外 CO₂ 清除装置(extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R) 和肺动脉-左心房 Novalung 技术。ECCO₂R 包括一个静脉双腔插管、血泵和膜式气体交换器,清除 CO₂ 的效率由过膜气流速决定,为 90~100ml/min,但因血流速度慢,不能改善氧合^[16]。一项包含 20 例患者的临床研究结果显示,动脉血 CO₂ 分压(PaCO₂) 在 ECCO₂R 开始 2h 内从 109mmHg(70~146mmHg)(1mmHg=0.133kPa)降至 57mmHg(45~64 mmHg)($P < 0.0001$),95% 的患者过渡到肺移植,术后 1 年生存率 72%^[17]。Novalung 技术利用肺动脉-左心房之间的压力差,将病肺旁路化,可降低 PaCO₂、改善氧合和右心功能,需开胸置管,将低阻力膜式气体交换器置于体外^[16]。Patil 等^[18]最近报告 1 例特发性肺动脉高压伴发顽固右心功能不全,在 Novalung 技术协助下成功过渡到肺移植。

ECLS 技术正在深刻改变重症医学,也必将给肺移植围手术期医疗带来巨大影响,是我们需要密切关注的一个领域。需要指出的是,ECLS 团队同样应高度专业化,如果每年 ECMO 支持患者少于 6 例,病死率会明显升高^[9]。

2.2.2 EVLP 是最有望提高供肺利用率和质量的一项新技术,目前有三大分支:Lund 技术、Toronto 技术和 Hannover-Madrid 技术。EVLP 源于生理学研究中采用的孤立肺灌注模型,2000 年瑞典隆德大学 Steen 将其改良,模拟肺再灌注之后的生理状况,为首例 DCD 肺移植进行术前供肺评估^[19]。2005 年,Steen 等^[20]利用 Lund 技术将 1 例不达标供肺“再调理”(reconditioning)后成功用于肺移植。再调理包括:机械通气促进肺不张区域复张,

富含清蛋白的灌流液 Steen Solution™ 保持胶体渗透压、促进水肿液的吸收,抗生素控制感染,糖皮质激素抑制炎症反应,白细胞滤器降低炎症负荷等。灌流 1~2h 后初评,若达标则立即重新冷藏后移植,不达标但有望改善者则继续灌流,改善无望则丢弃。多伦多大学 Keshavjee 等在 2008 年及以后报告的研究中,将 EVLP 的重点进一步向再调理延伸,发展出 Toronto 技术。Toronto 技术灌流时间明显延长,人肺 EVLP 至少 3~4h,并大幅修改技术参数:灌流液不加红细胞以免溶血引发损害,灌流速度从 Lund 技术的 100%正常心输出量减至 40%以减少血管损伤和水肿,闭合肺动脉-左心房回路以维持左心房正压等^[19-21]。2012 年起见诸报道的 Hannover-Madrid 技术以便携、常温为特色,供肺不经冷藏,直接置于 Organ Care System™ Lung 系统(美国 TransMedics 公司),在转运中保持机械通气和正常体温^[19]。此系统采用改良低钾右旋糖酐液灌流,灌流液含红细胞和左心房开放似 Lund 技术,但低速灌流则取自 Toronto 技术。

3 种 EVLP 技术各有千秋,争议和有待完善之处还很多。不过,安全性和有效性已得到临床研究结果的证实^[22]。2013 年底,仅多伦多大学 EVLP 肺移植就超过 100 例,其他中心累计报告例数也有百余例^[19]。2011—2015 年,共有 4 项多中心临床试验在美欧展开,估计很快会有相关报道^[21-22]。在临床和动物实验研究中,EVLP 已经成为供肺保存、评估与再调理、修复、免疫调整的平台。

EVLP 技术国内应用前景很好。国内 DBD 供肺质量总体偏低,且 DCD 因更易被国人接受而有望成为供肺的重要来源。4 种 EVLP 系统目前均已商品化,Organ Care System™ Lung 是专为 Hannover-Madrid 技术设计的便携装置,XPS™(瑞典 XVIVO Perfusion 公司)基于 Toronto 技术开发且高度集成,Vivoline® LS1(瑞典 Vivoline Medical 公司)多为 Lund 技术采用,Lung Assist®(荷兰 Organ Assist 公司)有更多个性化调整空间,且特别设计了不可控 DCD 供肺的原位评估功能^[19]。

3 总结与展望

与国外相比,国内肺移植严重滞后,但并非存在不可逾越的鸿沟。国内许多大学附属医院的胸外、呼吸和重症医学水平已接近或达到国际先进水平,如果我们能发展专业化多学科团队、建立高效协作机制、紧跟发展前沿,那么围手术期医疗和供肺获取方面与国外的差距会迅速缩小,肺移植中心的数量也会很快增多。另外,DCD 肺移植较 DBD 在国内更有发展潜力,如果我们能参与到 EVLP 等相关研究中,凭借 DCD 肺移植数量优

势也有望后来居上。

4 参考文献

- [1] 毛文君,陈静瑜. 中国肺移植面临的困难及对策[J/CD].中华胸部外科电子杂志,2016,3(1):1- 6.
- [2] Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. Lung transplantation using controlled donation after circulatory death donors: trials and tribulations [J]. J Heart Lung Transplant, 2016,35 (1): 146- 147.
- [3] Nathan S D. The future of lung transplantation[J]. Chest, 2015,147 (2):309- 316.
- [4] Yeung J C, Keshavjee S. Overview of clinical lung transplantation [J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2014,4(1):a015628.
- [5] Lehr C J, Zaas D W, Cheifetz I M, et al. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: walking while waiting[J]. Chest, 2015,147(5):1213- 1218.
- [6] Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review[J]. Crit Care, 2015(19):19.
- [7] Verleden G M, Raghu G, Meyer K C, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(2):127- 133.
- [8] 毛文君,陈静瑜,郑明峰,等. 肺移植 100 例临床分析[J].中华器官移植杂志,2013,34(1):28- 32.
- [9] 陈乾坤,姜格宁,何文新,等. 42 例肺移植单中心 8 年临床经验总结[J].中华胸心血管外科杂志,2011,27(10):594- 596.
- [10] 苗劲柏,侯生才,李辉,等. 肺移植手术 28 例[J].中华胸心血管外科杂志,2012,28(3):138- 140,151.
- [11] Valapour M, Skeans M A, Heubner B M, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: lung[J]. Am J Transplant, 2015,15(Suppl 2):S1- S28.
- [12] 毛文君,陈静瑜. 体外膜肺氧合在肺移植前支持过渡中的应用[J].器官移植,2011,2(4):209- 212,236.

- [13] Turner D A, Cheifetz I M, Rehder K J, et al. Active rehabilitation and physical therapy during extracorporeal membrane oxygenation while awaiting lung transplantation: a practical approach[J]. Crit Care Med, 2011,39(12):2593- 2598.
- [14] Inci I, Klinzing S, Schneider D, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: an institutional experience and literature review[J]. Transplantation, 2015,99(8):1667- 1671.
- [15] Hoopes C W, Kukreja J, Golden J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3):862- 868.
- [16] Reeb J, Olland A, Renaud S, et al. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks[J]. J Thorac Dis, 2016, 8 (Suppl 4):S353- S363.
- [17] Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, et al. Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life- threatening hypercapnia[J]. Transpl Int, 2015,28(3):297- 304.
- [18] Patil N P, Mohite P N, Reed A, et al. Modified technique using Novalung as bridge to transplant in pulmonary hypertension[J]. Ann Thorac Surg, 2015,99(2):719- 721.
- [19] Andreasson A S, Dark J H, Fisher A J. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation- - state of the art [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014,46(5):779- 788.
- [20] Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo[J]. Ann Thorac Surg, 2007,83(6):2191- 2194.
- [21] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, et al. Ex- vivo lung perfusion[J].Transpl Int, 2015, 28(6):643- 656.
- [22] Roman M A, Nair S, Tsui S, et al. Ex vivo lung perfusion: a comprehensive review of the development and exploration of future trends[J]. Transplantation, 2013, 96(6):509- 518.

本文转载自《中华外科杂志》2016 年第 54 卷第 12 期

《浙江医学》“病例讨论”栏目征稿

根据广大读者的建议,本刊开辟了“病例讨论”栏目,论文结构分为“病例摘要”和“讨论”两部分,以期通过对疑难、复杂或罕见病例的介绍和讨论,交流临床工作经验,帮助广大临床医师掌握科学的临床思维方式,提高各专科和多学科的综合分析判断能力,进而提高医疗水平。现特向广大临床医师征集相关病例,具体要求如下。

1 病例选择 (1)疑难病例,特别是涉及多学科、多领域的疑难病例;(2)诊断明确,但病情危重和(或)治疗棘手的病例;(3)临床较罕见的病例。以上病例均需最终获得明确诊断或成功治疗,且临床资料齐全,并能提供实验室、影像学 and (或)病理确诊依据。

2 写作格式和要求 (1)病历摘要:分段叙述患者的简要病史(包括主诉、现病史、既往史等)、入院后体检情况、辅助检查结果、入院后治疗方案及病情变化等内容;(2)讨论:分段记录各级或各科或各院医师对该病例的特点、诊断、鉴别诊断、进一步辅助检查和治疗方案等方面的分析,若为罕见病,则需介绍目前国内关于该病诊治方面的最新进展;(3)列出相关的国内外主要参考文献;(4)全文字数在 3 000 字左右。

3 投稿注意事项 投稿时请务必在稿件末页留下第一作者手机号码和电子邮箱地址,同时附上单位证明(证明该病例所有资料属实,无一稿两投,无涉及保密等情况)。