

## · 文献综述 ·

# 肺 移 植 研 究 进 展

张石江综述 高 声甫 周采璋审校

肺移植 (lung transplantation, LTx) 是治疗终末期肺疾病的唯一方法。1951年, Juvenelle 等首次获得犬肺植入长期存活的成功; 1963年, Hardy 首次施行了人类同种异体肺移植, 在此后的 20年中, 各国学者经过不懈的努力共施行 LTx 40例, 除了 2例分别存活 6个月、10个月, 其余患者平均存活 8.5 d 直至 80年代初环孢素问世, Cooper 等才于 1983年首次获得了 LTx 长期存活的成功。自 1985年起, 世界 LTx 的例数以每两年翻一番的速度迅速发展, 长期生存率也不断提高。直至 1994年 3月为止, 全世界 101个中心行单肺移植共 1 943例, 71个中心行双侧肺移植共 943例, 而且 1年存活率分别为 68% 和 65%<sup>[1]</sup>。这主要归功于 LTx 在供体肺保存、外科技术和免疫治疗三个方面都有较大的改进。本文仅就肺移植 (不包括心肺联合移植) 的研究进展进行综合评述\*。

## 1 供受体选择标准及手术指征

肺的供体源较少, 在美国适于心脏移植的供体中仅有 20% ~ 23% 的供体肺适于 LTx。各国移植中心采用的肺供体标准有六条<sup>[2]</sup>: ① 年龄 < 55岁; ② 胸部 X线片正常; ③ 机械通气 5 min, 在 PEEP 0.49 kPa  $\text{FiO}_2$  1.0的条件下,  $\text{PaO}_2$  为 40 kPa; ④ 气管镜检查无脓性分泌物和误吸异物; ⑤ 无严重胸外伤或肺挫伤史; ⑥ 取肺侧的胸部未做过外科手术。而这六条标准并非绝对条件, 在许多医学中心已不将正常胸部 X线片作为肺供体选择的绝对标准, 因为在许多脑死亡患者中常常可有肺间质性水肿的 X光表现; 而许多有盘状肺不张的患者通过加大呼吸机潮气量至 10~15 ml/kg, 即可消除肺不张<sup>[3]</sup>。气管内有无脓性分泌物固然是选择肺供体的重要条件, 但气管内分泌物培养阳性并不能排除做肺供体的资格。根据斯坦福大学和匹兹堡大学的报告, 心肺供体及肺供体中细菌培养阳性率竟高达 80%<sup>[4, 5]</sup>。

限制性病变、肺阻塞性病变、肺感染性病变和肺血管性病变。理想的肺移植受体选择标准有十条<sup>[6]</sup>: ① 终末期肺病进行性发展, 仅可存活 1~1.5年; ② 除肺以外其它系统无严重病变; ③ 无严重的冠心病; ④ 无右心衰 (三尖瓣返流、腹水、肝肿大、右心室收缩力不足)  $\text{EF}_{\text{RV}} > 25\%$ ; ⑤ 能够来到移植中心并维持 3~6个月; ⑥ 药物治疗可缓解症状; ⑦ 无应用免疫抑制剂禁忌证; ⑧ 精神状态稳定, 无酗酒史、吸毒史或精神病史; ⑨ 能够自行走动或吸氧活动; ⑩ 无全身应用激素。受体的年龄通常最好 < 60岁, 但近二年随着临床经验不断丰富, 受体年龄已扩大为 65岁或更大, 这主要根据受体的全身状况而定。尤其对于适于单肺移植而无需体外循环的受体, 因其手术较为简单而死亡率较低, 受体年龄可更为放宽<sup>[7]</sup>。

供受体之间肺大小的匹配 (size matching) 在 LTx 早期并无明确标准, 通常根据患者的身高、体重、剑突水平的胸围及胸骨长度而定。Noircler 等<sup>[8]</sup>对 90例患者施行了 LTx, 认为成人的肺匹配仅需根据乳房下平面的胸围即可; 对 > 6岁患儿的匹配在年龄上允许  $\pm 2$  岁, 以便支气管吻合时口径相差不致太大。体重匹配对成人而言无太大意义, 在 LTx 后的前半年受体体重常会增加 40% 而无胸围的改变。当然, 如果供体肺过大, 则会造成关胸困难或术后纵隔过度移位而影响循环状况, 因而可采用缝合器切除肺外侧带; 在吻合支气管时也可作支气管膜部的楔形切口, 以扩大支气管口径, 以此和较大口径的支气管匹配。

LTx 的手术指征对单肺移植 (single lung transplantation, SLTx)、双肺移植 (double lung transplantation, DLTx) 和肺叶移植 (lobar lung transplantation, LLTx) 而言, 则不尽相同。根据国际心肺移植协会 1994年的 11次正式统计报告, 适于 SLTx 的病变主要为肺气肿 (41.%)、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症

(ALA, 16.6%), 特发性肺纤维化 (IPF, 17%) 原发性肺动脉高压 (PPH, 10.1%), 艾森曼格综合征和 COPD 等, 而对 PPH 则主张施行右肺 SLTx 为佳, 并且这方面的经验并不多。DLTx 主要适用于肺囊性纤维化 (CF, 38.1%), 晚期 COPD (14.3%), AIA (14.7%), PPH (9.3%) 和其它。支气管扩张和终末期 CF 这一类慢性肺化脓性病变, 则为 SLTx 的主要禁忌证; 而适于行 DLTx, 这主要考虑到受体术后长期的免疫抑制治疗可加重肺部化脓性病变。我国辛氏在 1979 年为两名晚期肺结核患者施行 SLTx, 分别于术后第 7 天和第 12 天失败, 很可能与病例的选择及术后大量应用激素有关。LLTx 是 90 年代新出现的 LTx 形式, 其手术指征通常与 SLTx 或 DLTx 相似, 主要应用于儿童受体, 目前尚无丰富的经验<sup>[9, 10]</sup>。

## 2 肺移植的外科技术

肺移植手术包括 SLTx、DLTx 和 LLTx。目前, 完整的双肺移植 (enbloc DLTx) 几乎已经淘汰, 因这种手术的操作复杂, 并且必须应用体外循环, 致使手术并发症较多, 死亡率亦高<sup>[11]</sup>。绝大多数学者倾向于采用双侧序贯单肺移植 (bilateral sequential single lung transplantation, BSSLTx) 的方法来做 DLTx, 这种手术是经横断胸骨双侧开胸切口施行, 使 DLTx 手术相当于左、右两侧胸腔的 SLTx。因此, 本节主要讨论 SLTx 的手术技术及术中相关的问题。与全身其它器官移植不同, LTx 的麻醉插管、麻醉管理及麻醉与手术的配合, 是决定手术成败和术后移植肺状况的关键因素之一。LTx 的麻醉插管, 除左肺移植外均采用双腔管麻醉, 双腔管因各自的管径较小 (41 F 仅 6.5 mm $\Phi$ ), 在做单肺麻醉常因脓痰抽吸困难而致通气不足、高碳酸血症或缺氧, 增加了应用心肺转流 (CPB) 的机会。最近, Soberman 等<sup>[12]</sup>采用特制的气管插管成功地使 BSSLTx 进行单管插管麻醉, 这种插管的侧壁夹层内有一活动的支气管阻塞气囊 (bronchial blocker, BB)。将此单腔管直接插入左主支气管后进行左肺通气, 可行右肺移植; 当右肺移植完成后将插管拔至主气管内, 同时将活动的 BB 向下插到左主支气管开口, 充气后气囊膨胀堵塞左主支气管, 此时可行左肺移植。

持, 这是近年来研究的热点之一。至今尚无统一的标准来判定肺移植术中是否需要应用 CPB。Hirt 等在术中插入热稀释导管至对侧肺动脉内, 阻断一侧肺动脉后测定心脏指数 (CI)、肺动脉压 (PAP) 和肺血管阻力 (PVR), 并与术前的导管资料比较。作者认为阻断一侧肺动脉后, 如果 CI 减少  $> 1.5 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$  则为应用 CPB 的指征, 而 PAP 的升高多少则不足为据<sup>[13]</sup>。此外, 受体原有的肺部疾病及肺移植的方式也影响到 CPB 的应用。近二年的研究认为, 阻塞性肺病 (OPD) 行 SLTx 时很少需要 CPB; 限制性肺病 (RPD) 行 SLTx 时约有 30% 患者需要 CPB, 而对于行 DLTx 的受体, 术前的预测指标意义不大, 主要根据术中受体的心肺功能状况而定<sup>[14, 15]</sup>。

LTx 手术方法根据术者的不同习惯而定, 通常 SLTx 多采用前外侧切口, 但需准备腹股沟皮肤及腹部皮肤 (在需游离大网膜时), 以便在需要时插管应用 CPB。由于左侧肺动脉及支气管较长, 肺静脉在左心房处很容易钳夹, 因此, 在行 SLTx 时尽量选择左侧<sup>[16-18]</sup>。而 DLTx 目前基本上采用胸骨横断双侧乳下横切口施行, 这种切口毋需作腹股沟的皮肤准备, 一旦需要 CPB 可立即经切口建立 CPB<sup>[19]</sup>。在吻合次序上则无定论, 肺静脉 (V)  $\rightarrow$  支气管 (B)  $\rightarrow$  肺动脉 (A), B  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  A, A  $\rightarrow$  B  $\rightarrow$  V 或 A  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  B 均可, 以前两种次序多用。虽然, 先吻合血管后吻合气管可以缩短肺缺血时间, 但对于有肺动脉高压的患者而言, 在无气道压力状况下, 恢复萎陷肺的再灌注, 易造成移植肺的肺水肿。因此, 对此类患者宜在肺静脉和支气管吻合完成后, 呼吸机 PEEP 0.981 kPa 条件下再完成肺动脉吻合。肺静脉吻合时, 将受体的部分左房壁和肺静脉残端用桑氏钳阻断, 从上下肺静脉分叉处纵形剪开, 并修剪形成袖状; 再将带有上下肺静脉的心房片与其做连续外翻缝合<sup>[20]</sup>。近来, 由于心肺供体的匮乏, 为了充分利用器官, 供体肺静脉不带有心房片, 则可做静脉与静脉的分别吻合, 但这种方法容易造成术后肺静脉栓塞, 故不常用<sup>[21]</sup>。肺动脉吻合也用连续外翻缝合, 但应注意两血管的对应位置 (供、受体肺动脉均应保留第 1 个分支残端作为标志), 以免扭曲。此外, 勿贪图术中操作方便而将肺动脉留得太长 (尤其在左侧), 这样在肺膨胀后可引起肺动脉的弯折而造成严重的后果<sup>[22]</sup>。支气管的吻合是 LTx 手

不过关,现在看来并非如此,而是源于缺乏有效的抗排异药物和早期大量应用激素,导致吻合口愈合不良,从而发生支气管吻合口撕裂和纵隔脓肿等严重并发症。为了增加吻合口处的血供,采用带蒂大网膜、带蒂肋间血管胸膜瓣,或带蒂乳房内动脉瓣和心包片等包绕吻合口,其中以带蒂大网膜包绕吻合口最常用。进入90年代以来,越来越多的学者认为,这种带蒂大网膜包绕的方法并不能增加吻合口的血供,但因进腹腔游离大网膜而造成的并发症却不少<sup>[23,24]</sup>。因此,目前许多中心已经不用支气管吻合口包绕的方法,甚至最早提倡这种方法的多伦多医院自1990年后也放弃大网膜包绕支气管吻合口,而采用望远镜吻合技术(telescope technique)。这种方法是将较细的支气管套入较粗的支气管内,重叠一个软骨环。在支气管膜部连续外翻缝合后,软骨部分的吻合缝合通常有三种:间断缝合、8字缝合和褥式缝合(双头针在较细支气管端分别由内向外缝,出针后以同样方式缝于较粗支气管端),所有缝针均在气管腔外打结。在采用望远镜吻合技术时,不宜将支气管周围软组织剥离得过多,以免吻合口发生缺血性坏死<sup>[25,26]</sup>。一旦支气管吻合完毕,在肺动脉开放之前必须用0.981 kPa PEEP通气,以防移植肺发生水肿。

### 3 肺移植的免疫治疗

80年代初,环孢素(CsA)的问世是促进LTx迅速发展的重要原因之一。虽然各中心的用药方案不同,但均以免疫三联为主,即CsA、硫唑嘌呤(Aza)和激素。附表显示五个心肺移植中心在LTx后的用药方案<sup>[27]</sup>。通常在术前1天或麻醉前4h,口服Aza 2 mg/kg和CsA 2~10 mg/kg,如果血清肌酐(Cr) > 170  $\mu$ mol/L,则可不用CsA,血清Cr为120~170  $\mu$ mol/L时应减少CsA药量。术中在移植肺再灌注前一次性静注甲基强的松龙(MP) 500~1 000 mg,术后采用CsA 4~20 mg/(kg·d)和Aza 1~2 mg/(kg·d);MP则125 mg/次,每隔8~12 h 1次,共3次。在术后1个月内应维持CsA血药浓度500  $\mu$ g/L,以后可维持在250~350  $\mu$ g/L水平,但在血Cr > 200  $\mu$ mol/L时应停用CsA而改用泼尼松(P)。Aza的用量应以白细胞计数 > 4  $\times 10^9$ /L为度。抗胸腺细胞球蛋白(ATG)在术后10 d内隔天1次,每次静注100 mg。在维持用药期间,仅仅在证实有排异反应时

附表 五个心肺移植中心的免疫治疗方案

医学中心	围术期用药	维持用药
Harefield	C, A, M, ATG	C, A
Papworth	C, A, M, ATG	C, A
Pittsburgh	C, A, M, ATG	C, P
Stanford	C, A, M, OKT3	C, A, P
Toronto	C, A, ALG	C, A, P

G环孢素, P强的松, A硫唑嘌呤, ATG抗胸腺细胞球蛋白, M: 甲基强的松龙, ALG抗淋巴细胞球蛋白, OKT3淋巴细胞T3受体单克隆抗体

鉴于CsA的副反应较多,尤其是CsA的肾毒性限制了药物的剂量<sup>[28]</sup>。近年研制的新型免疫抑制剂FK506具有CsA同样的免疫抑制效果,但肾毒性很小,颇受青睐。在作用机理上FK506主要抑制T细胞,作用于受体结合与早基因(early gene)转录激活的环节,在细胞内与蛋白结合形成FKBP(FK506-binding protein)。根据结合的蛋白分子不同而分为FKBP12 13 25 59四种,前三种现已明确,可分布在全身各组织中,也可在T细胞内检出;但FKBP59的分布情况及是否存在于T细胞内,目前尚不清楚<sup>[29]</sup>。有报告在LTx后将CsA和FK506联合应用,在免疫抑制效果相同条件下,可减少CsA的用量,并因此而降低其副反应<sup>[30]</sup>。

### 4 参考文献

- Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, *et al*. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eleventh official report—1994. J Heart Lung Transplant, 1994; 13: 561
- Judson MA. Clinical aspects of lung transplantation. Clin Chest Med, 1993; 14: 335
- Egan TM. Selection and management of the lung donor. In: Kaye MP, O'Connell JB, eds. Heart and Lung Transplantation 2000. Austin: Landes Co, 1993: 25~30
- Harjula A, Starnes VA, Oyer PE, *et al*. Proper donor selection for heart-lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987; 94: 874
- Giffith BP, Zenati M. The pulmonary donor. Clin Chest Med, 1990; 11: 217
- Egan TM, Kaiser LR, Cooper JD. Lung transplantation. Curr Probl Surg, 1989; 26: 698
- Waters PF. Lung transplantation recipient selection.

- ing in lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 1992; 11: s203
- 9 Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994; 108: 403
- 10 Starnes VA, Lewiston NJ, Luikart HL, *et al.* Current trends in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 104: 1060
- 11 Patterson GA. Airway complications after double lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 99: 14
- 12 Soberman MS, Kraenzler EJ, Licina M, *et al.* Airway management during bilateral sequential lung transplantation for cystic fibrosis. Ann Thorac Surg, 1994; 58: 892
- 13 Hirt SW, Haverich A, Wahlers T, *et al.* Predictive criteria for the need of extracorporeal circulation in single-lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1992; 54: 676
- 14 de Hoyos A, Damajo W, Snell G, *et al.* Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 106: 787
- 15 Triantafyllou AN. Predictors, frequency, and indications for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults. Ann Thorac Surg, 1994; 57: 1248
- 16 Kshetty V R, Shumway SJ, Gauthier RL, *et al.* Technique of single-lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1993; 55: 1019
- 17 Calhoun JH, Grover FL, Gibbons W J, *et al.* Single lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991; 101 (5): 816
- 18 Wtters PF. Single lung transplant indications and technique. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 4 (2): 90
- 19 Esmore DS, Brown R, Buckland M, *et al.* Techniques and results in bilateral sequential single lung transplantation. J Card Surg, 1994; 9 (1): 1
- 20 Cooper JD. Lung transplantation. In: Baue AE, *et al.* (eds). Glenn's Thoracic & Cardiovascular Surgery, 5th Edition. Norwalk: Appleton & Lange, 1991; 441~457
- 21 LoCicero J, Shih SR, Zhao F, *et al.* Pulmonary venous anastomosis in lung transplantation without donor left atrium. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989; 97: 582
- 22 Griffith SP, Magee M J, Gonzalez IF, *et al.* Anastomotic pitfalls in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994; 107: 743
- 23 Khaghani A. Wrapping the anastomosis with omentum or an internal mammary artery pedicle does not improve bronchial healing after single lung transplantation: results of a randomized clinical trial. J Heart Lung Transplant, 1994; 13: 767
- 24 Miller JD, DeHoyos A. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 105: 247
- 25 Egan TM, Cooper JD. Surgical aspects of single lung transplantation. Clin Chest Med, 1990; 11: 195
- 26 Patterson GA. Bilateral lung transplantation: indication and technique. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 4: 95
- 27 Heritier F, Madden B, Hodson ME, *et al.* Lung allograft transplantation: indications, preoperative assessment and postoperative management. Eur Respir J, 1992; 5: 1262
- 28 Maurer JR. Therapeutic challenges following lung transplantation. Clin Chest Med, 1990; 11 (2): 279
- 29 Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Immunol Today, 1992; 13 (4): 136
- 30 Fukuse T, *et al.* Am Rev Respir Dis, 1992; 145: A302

(1995-02-07 收稿, 1995-09-23 修回)