

国际肺移植临床研究热点和亚洲肺移植发展现状

岳冰清 陈静瑜

【摘要】 重点概述首届国际肺移植论坛有关肺移植的临床研究热点和亚洲肺移植发展现状,包括 HCV 阳性供者供肺应用、肺移植术后并发症的处理、意大利心脏死亡器官捐献经验分享以及亚洲不同地区肺移植经验介绍等。通过国内外专家的经验交流,促进中国肺移植事业与国际接轨并不断发展。

【关键词】 肺移植; 供者; 并发症; 管理

Summary of the First Wuxi International Lung Transplantation Conference Yue Bingqing , Chen Jingyu. Lung Transplantation Center , Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University , Wuxi 214023 , China

Corresponding author: Chen Jingyu , Email: chenjy@wuxiph.com

【Abstract】 This paper presents a summary of up-to-date knowledge of the First Wuxi International Lung Transplantation Conference. Recent advancement of lung transplantation and current situation of lung transplantation in Asia are introduced , including the application of donor lung from HCV infected donor , the management of complications after lung transplantation , experience sharing of lung transplantation with donor lung from donation after cardiac death in Italy and different parts of Asia , and so on. The exchange of experience of experts at home and abroad promotes the continuous development of lung transplantation in China and to be in line with international standards.

【Key words】 Lung transplantation; Donor; Complication; Management

2019 年 11 月 1 日至 2 日,首届国际肺移植论坛在无锡召开。来自美国、意大利、日本、韩国、中国大陆、中国香港和中国台湾等多个国家和地区的胸心外科专家,围绕“肺移植临床研究热点和亚洲肺移植发展现状”这一主题展开充分研讨,旨在促进中国肺移植事业与国际接轨并不断发展。现就本次会议热点内容总结如下。

1 HCV 阳性供者供肺移植

目前,全球约有 1.3 亿丙型肝炎患者,占世界人口总数的 3%,其中美国约有 350 万慢性丙型肝炎患者。关于丙型肝炎供者供器官能否用于移植,一直存在争议。近年来,随着治疗方案不断改进,尤其是新一代直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)的使用,丙型肝炎成为一种可治愈的

疾病。在肝、肾等实体器官移植中,已有使用 HCV 阳性供者供器官联合 DAA 治疗成功的案例报道,但目前关于 HCV 阳性供者供肺能否用于移植仍有许多未知因素。

美国克利夫兰医学中心肺移植中心主任 Budev 教授介绍了目前美国 HCV 阳性供者供肺应用情况。美国因阿片类药物成瘾死亡的人数较多,这类人群由于共用注射器针头等原因导致丙型肝炎患病率较高,但作为潜在捐献者相对年轻且肺功能良好。2001 年 Carreno 等^[1]报道 3 例 HCV 阳性供者供肺移植,受者均在移植后 1 年内死亡。1994 年至 2011 年美国器官资源共享网络数据显示,接受 HCV 阴性供者供肺移植的受者中位生存期为 5.1 年,而接受 HCV 阳性供者供肺移植的受者中位生存期仅 1.3 年,差异有统计学意义^[2]。但 2016 年 D'Ambrosio 等^[3]报道 3 例接受 HCV 阳性供者供肺移植的受者,使用以索非布韦为基础的丙型肝炎治疗方案后,均获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)。Khan 等^[4]使用 DAA 治疗 1 例接受 HCV 阳性供者

供肺移植的受者,停药12周后SVR为100%。此外,Mansour等^[5]通过单中心回顾性分析研究器官移植受者DAA治疗与免疫抑制剂相互作用,未发现明显的免疫抑制水平改变,但该研究对象中仅包含1例肺移植受者。

近年来,随着HCV阳性供者供器官安全应用于移植的报道不断增多,2017年美国移植协会指南和共识中提出了HCV阳性供者供器官移植给HCV阴性受者的相关建议。2018年,Abdelbasit等^[6]报道5例接受HCV阳性供者供肺移植的受者术后第24至94天予DAA治疗,所有受者均顺利完成治疗且无明显不良反应,均获得SVR,随访9~12个月均存活。Woolley等^[7]研究纳入36例肺移植和8例心脏移植受者,其中3例在接受HCV阳性供者供器官移植后数小时内即开始DAA治疗并持续4周,随访6个月受者均存活,移植肝功能均正常,HCV检测均为阴性。

虽然已有不少HCV阳性供者供器官移植成功的病例报道,但未来仍需大规模临床研究和长期随访数据进一步证明应用此类供器官的安全性和有效性。同时,对于HCV阳性供者供器官移植后DAA治疗时机、不良反应、耐药性以及免疫抑制剂相互作用等方面的争议,仍需更多研究来明确。

2 肺移植受者并发肺癌的治疗

导致肺移植受者发生肺癌的危险因素很多,除吸烟外,部分终末期肺病本身即为诱发肺癌的高危因素,如特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等。肺癌可能发生于移植肺或自体肺,可能是移植前即存在但未发现的潜在结节,也可能是移植后新发肺癌。对于全身状况较差的受者,肺移植术前明确肺部结节性质较为困难,可能由于肺功能较差而无法进行活检。此外,某些肺部疾病可能影响结节的影像学观察。

美国克利夫兰医学中心Ahmad教授介绍了并发肺癌的肺移植受者预后和治疗经验。1995年1月至2017年1月,该中心共有28例肺移植受者切除的自体肺中发现肺癌,占所有肺移植受者的1.8%,平均年龄为(63.5±5.9)岁;其中46%的患者原发病为IPF,54%为COPD;病理类型以腺癌多见,其次为鳞癌,处于IA期的患者最多。对这28例受者进行随访,中位随访时间678 d,10例出现肺癌复发,复发组和非复发组受者排斥反应发生率无明显差异,

但复发组受者总体生存时间较未复发组明显下降。对于并发肺癌的肺移植受者,目前尚无统一规范的治疗方法,应根据具体情况合理选择。肺癌治疗过程中,受者一般可耐受全身治疗,但会出现明显不良反应;如予手术或放疗等局部治疗,受者一般耐受性较好,但肿瘤进展会导致生存期明显下降。早期预后较好,晚期因接受化疗等全身治疗可能会对移植肺功能造成影响,因此应尽可能做到早发现、早治疗。对于肺移植术前肺部有可疑结节的高危受者,术后应注意严密随访。美国克利夫兰医学中心建议连续3个月行影像学检查严密随访,也可行正电子发射计算机断层显像检查,如有条件可行活检。

3 肺移植术后气道并发症的处理

肺移植术后气道并发症包括气道坏死、裂开、狭窄、软化 and 感染等,发病率高,且易反复发作。据统计,首次发生气道并发症的肺移植受者中35%治疗后会再次复发,复发者中70%会出现第3次复发。肺移植术后气道并发症病死率为2%~4%,早期发现并接受治疗者预后较好,1年生存率与无并发症受者相似,但未及时治疗者预后较差,1年生存率明显下降。美国克利夫兰医学中心Sethi教授介绍了肺移植术后支气管并发症治疗经验和一些观点。

肺移植术后气道并发症的发生主要与吻合口缺血和感染有关。造成吻合口缺血和感染的因素很多,包括:(1)供者和受者因素,如供者或受者机械通气时间延长,供受者身高不匹配等^[8]。(2)供肺保存因素,合理选择灌注液可极大降低肺移植术后气道并发症发生风险,如低钾右旋糖苷溶液可保存器官12 h,葡萄糖或前列腺素E可使保存时间延长至接近24 h,但冷缺血时间过长可能导致气道缺血加重。(3)手术因素,供肺获取过程中操作不当可能会导致气道损伤,影响术后愈合;移植过程中支气管吻合技术也可影响气道血供,供肺支气管保留过长可导致气管并发症发生风险增加;研究发现右侧支气管吻合口较其他位置吻合口并发症发生风险升高1倍以上,其中右侧中间支气管最容易发生狭窄,这可能与两侧肺血供不同有关^[9]。(4)术后低灌注,受者持续低血压或低心排血量可能会造成移植肺低灌注和支气管缺血,有研究报道发生气道并发症的受者中超过50%术后有严重低血压^[10]。(5)感染因素,吻合口感染可影响其愈合,感染可能来自于供肺内的定植菌,也可能是术后原发感染;吻合口真菌感染较为常见,术前对定植菌的积极管理和术后早

期预防可降低吻合口感染发生率。(6) 术后并发症,如原发性移植体失功或急性排斥反应等,均可能增加气道缺血的发生风险。(7) 术后药物因素,如西罗莫司会导致气管裂开发生率升高,在气管完全愈合前应避免使用;围手术期应用糖皮质激素对吻合口愈合的影响目前尚存在争议。

为了解决支气管缺血问题,部分学者尝试通过改进手术技术来增加支气管血供,如使用内乳动脉重建支气管动脉血运、使用网膜瓣或肋间肌瓣等加固吻合口。但目前尚无公认具有明确优势的吻合技术,一般支气管吻合首选端端吻合,对于直径不匹配的供受者支气管可采用套叠吻合。

气管缺血坏死常发生于肺移植术后早期愈合阶段,严重气道缺血可导致气管裂开。据报道肺移植术后气管裂开发生率为1%~10%,病死率很高;CT检查敏感度可达100%,特异度为94%,支气管镜检查是诊断金标准。轻度气管黏膜坏死可采取保守治疗,如减少糖皮质激素剂量、给予预防性抗真菌治疗等,定期行支气管镜检查;对于严重坏死,可经支气管镜行介入治疗,放置自膨胀金属支架。

吻合口狭窄分为2种类型:位于吻合口部位及周围2 cm以内的气管狭窄为中心气道狭窄(central airway stricture, CAS);位于吻合口远端的气道狭窄为远端气道狭窄,可同时伴或不伴CAS,发生率为2.5%~3.0%,最常见于中间支气管,可导致完全狭窄或中间支气管消失综合征,确诊后受者平均生存期约25个月。目前治疗吻合口狭窄主要根据狭窄部位和临床表现,采用介入治疗如球囊扩张、支架置入、局部用药、激光、电灼、氩等离子体凝固术以及冷冻治疗等,少数狭窄严重的受者需行手术治疗或再次肺移植。

气管软化是指由于气管缺乏软骨支撑,在呼气时管腔变细超过50%。肺功能检查可发现第一秒用力呼气容积、用力呼气流量下降,也可进行动态吸气-呼气CT扫描,支气管镜检查是诊断金标准。气管软化的保守治疗主要为无创正压通气,严重者可考虑行介入治疗,首选可拆卸的硅胶支架,极严重者需手术切除软化部位,行气管成形术等。一般支架最长放置时间为1年,如受者情况较好,可每3个月进行1次支气管镜检查;如发现支架移位或有肉芽组织增生,则需每月行支气管镜检查。

目前肺移植术后气道并发症相关研究有限,缺乏对危险因素的深入研究,许多治疗方法尚存在争议,临床上应注意避免可能导致气道并发症的危险

因素,术后做到早预防、早治疗。未来需要更多基础和临床研究探索预防和治疗气道并发症的有效方法,改进支架材质,实现个体化治疗。

4 心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD) 供肺移植经验

意大利米兰移植中心Palleschi教授介绍了意大利DCD供肺移植经验。目前很多国家都面临供器官短缺的困境,使用DCD供肺可以扩大供器官库,降低患者在等待移植过程中的死亡率。在意大利,患者心脏骤停后需要20 min的非接触期才能合法宣布死亡,这对器官功能维护提出了巨大挑战,但与腹部器官相比,肺对缺氧的耐受性相对较好。Palleschi教授等^[11]报道了5例DCD供肺获取,在腹腔常温区域灌注期间给予肺部保护性通气(6 mL/kg,吸入氧浓度100%),取出供肺后使用体外肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)系统进行评估,有3例可用并成功进行肺移植手术,术后1年受者均存活且移植肺功能良好。对于存在长时间非接触期的DCD供肺移植,这也许是一种值得推广的办法。

5 中国肺移植发展现状

1979年,辛育龄教授为一例31岁肺结核患者实施了中国首例肺移植,但因急性排斥反应于术后7 d切除移植肺。1995年,陈玉平教授为1例终末期肺纤维化患者进行了左单肺移植,术后存活5年,这是我国首例成功的单肺移植。1998年,陈玉平教授又成功进行了我国第1例双肺移植。由于术后死亡率高,1998年至2002年我国肺移植工作几乎停滞。2002年,陈静瑜教授在无锡市人民医院成立肺移植中心,我国肺移植开始逐渐发展起来。自2015年以来,我国肺移植每年增长达数百例。2018年,全国共完成403例肺移植,其中单肺移植241例,双肺移植162例;60岁以上的肺移植受者占有受者近50%,原发病以IPF和COPD为主。此外,与国外情况不同的是,我国有一个特殊的肺移植受者群体——尘肺患者,虽然尘肺患者肺移植手术难度大,但预后较好,移植后1年生存率与淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis, LAM)肺移植受者类似,均接近90%。

2015年,我国开始实行DCD供肺移植,并建立了相应的政策法规。多个部门共同建立了人体捐献器官转运绿色通道,包括高铁、飞机和汽车联合转运,目前供肺转运时间一般为6~7 h。对于一些较

为复杂的手术,我国也有所突破,例如漏斗胸患者肺移植同期行 NUSS 手术,艾森曼格综合征患者肺移植同期行心脏修补术,冠状动脉病变患者肺移植同期行冠状动脉血运重建术,房间隔、室间隔缺损患者先行介入封堵术后行肺移植等。近年来,我国儿童肺移植也快速发展,自 2007 年以来,无锡市人民医院共进行 12 例儿童肺移植,年龄最小者仅 8 岁,10 例儿童受者目前仍存活。当前,我国肺移植面临的挑战主要在于供肺保存技术和利用率有待提升,目前供肺利用率仅 5% 左右,与国外差距较大,供肺利用率低导致我国肺移植数量受限。未来需要各移植中心加强合作、共享技术,共同承担起供肺保存和维护的工作。

中国香港玛丽医院 Hsin 教授介绍了香港地区肺移植发展情况。截至 2019 年 10 月,香港地区共进行 76 例肺移植,其中单肺移植 7 例,双肺移植 69 例。受者平均年龄(49 ± 10)岁,原发病以 COPD 为主,几乎没有肺囊性纤维化和 α -1 抗胰蛋白酶缺乏的患者。受者平均存活时间为 12.72 年,1、5 和 10 年生存率分别为 86.1%、64.5% 和 54.6%,优于国际心肺移植学会(The International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)数据,可能与其对供、受者的谨慎选择和精心的围手术期管理有关。所有原发病中,LAM 肺移植受者预后最好。患者等待肺移植过程中病死率较高,目前尚未开展儿童肺移植和活体肺移植,未来香港地区将尝试进行 DCD 供肺移植和活体肺移植,并使用 EVLP 来挽救更多边缘供肺。

中国台湾长庚纪念医院 Chen 教授介绍了台湾地区肺移植发展情况。1991 年台湾地区进行了第 1 例单肺移植,1995 年成功进行了第 1 例双肺移植。2006 年以前,台湾地区依据登记先后顺序分配器官,2006 年成立了器官捐赠移植登记中心,将需要移植的患者分为紧急状态和一般状态,前者需行紧急肺移植,后者可维持治疗并在家等待。台湾地区每年约有 200 例器官捐献,但肺移植仅 10 例左右,供肺利用率仅 5%,受者 5 年生存率为 37%,明显低于其他实体器官移植受者,也低于 ISHLT 数据。近年来,台湾地区肺移植数量和受者预后均有所改善,2006 年以后的受者预后优于 2006 年以前。目前,台湾地区主要有 2 个中心进行肺移植(台大医院和长庚纪念医院),长庚纪念医院自 2016 年以来共完成 23 例肺移植,受者平均年龄为 60 岁,原发病主要为 IPF 和 COPD,尘肺 3 例。受

者平均住院时间为 40 d,术后 1、3 个月生存率分别为 95.6% 和 86.9%。

6 日本肺移植发展现状

日本东京大学医学院 Sato 教授介绍了日本的肺移植经验。1998 年,日本进行了第 1 例活体肺移植,2000 年进行了第 1 例脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)供肺移植。目前,日本尚未实行 DCD 供肺移植,也未开始使用 EVLP,因此供肺短缺形势较为严峻,患者等待 DBD 供肺移植时间约为 2.5~3 年。为降低患者等待肺移植过程中的病死率,日本尝试使用边缘供肺和活体供肺,并延长患者体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持时间。日本活体肺移植占肺移植总量的 1/3,活体肺移植无需等待,且供肺质量较好、缺血时间极短,但可能存在肺叶大小与受者胸腔不匹配的问题,因此活体肺移植更适合儿童或胸腔体积较小的成人患者。DBD 单肺移植中,原发病以特发性间质性肺炎和 LAM 最常见,其次为 COPD 和其他间质性肺炎;DBD 双肺移植中,原发病以肺动脉高压最常见;活体肺移植原发病多为造血干细胞移植后的肺部疾病,如闭塞性细支气管炎、特发性间质性肺疾病和肺动脉高压等。日本肺移植整体预后较好,各中心受者 5 年生存率几乎均 >70%,但仍面临严峻的供器官短缺问题。

7 韩国肺移植发展现状

韩国于 1996 年进行了第 1 例单肺移植,2000 年进行了第 1 例双肺移植,2017 年进行了第 1 例活体肺移植。50~64 岁的肺移植受者数量最多,原发病以肺纤维化最为常见,受者 5 年生存率约为 50%。韩国首尔峨山医学中心 Kim 教授介绍了该院 117 例肺移植情况:儿童肺移植 18 例,原发病以造血干细胞移植后非感染性肺部并发症为主,其中 2 例行心肺联合移植,8 例行肺叶移植或供者肺叶修剪至合适大小后的肺移植术,术后 3 例儿童受者因出血和移植物失功死亡。该团队一项回顾性研究共纳入 2008 年至 2017 年 70 例肺移植受者,术后 1、3 和 5 年生存率分别为 75.5%、67.6% 和 61.8%,预后相对较好;术后 1 年内 14 例受者死亡,其中 78.6% 死因为感染;接受与未接受 ECMO 辅助的成人肺移植受者生存期无明显差异;8 例受者术后发生慢性移植肺失功,平均发生时间为术后(3.3 ± 2.8)年^[12]。

目前,韩国仅少数几个医学中心能开展肺移植,同样面临供肺短缺的困境,患者平均等待时间为 717 d。鼓励器官捐献、提高供肺利用率、增加活体肺移植数量及开展 DCD 供肺移植是韩国肺移植未来发展的方向。

8 结语

各国肺移植现状都有其自身特点,面临着不同的挑战,还有许多问题需要共同探索和研究。在会议结尾的讨论部分,各国专家就如何解决供器官短缺的问题进行交流,主要有以下建议:(1) 加强新技术的交流,例如以此论坛为契机,分享经验、共同学习,有学者建议可录制有资质、高质量的视频帮助年轻医护人员学习肺移植相关知识,使更多的国家能开展肺移植;(2) 建立供者管理团队,使供者筛选和管理标准化,以保证供器官质量;(3) 建立 EVLP 系统,提高供肺利用率;(4) 增强国民捐献意识,扩大宣传。未来也希望国内移植中心加强交流、互帮互助、砥砺前行,以推动我国肺移植事业继续前进。

参 考 文 献

- 1 Carreno MC , Piedad UG , Maite L , et al. Hepatitis C virus infection after lung transplantation: dim prognosis [J]. J Heart Lung Transplant , 2001 , 20(2) : 224.
- 2 Englum BR , Ganapathi AM , Speicher PJ , et al. Impact of donor and recipient hepatitis C status in lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant , 2016 , 35(2) : 228-235.
- 3 D'Ambrosio R , Aghemo A , Rossetti V , et al. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature [J]. Liver Int , 2016 , 36(11) : 1585-1589.
- 4 Khan B , Singer LG , Lilly LB , et al. Successful lung transplantation from hepatitis C positive donor to seronegative recipient [J]. Am J Transplant , 2017 , 17(4) : 1129-1131.
- 5 Mansour M , Hill L , Kerr J. Safety and effectiveness of direct acting antivirals for treatment of hepatitis C virus in patients with solid organ transplantation [J]. Transpl Infect Dis , 2018 , 20(6) : e12972.
- 6 Abdelbasit A , Hirji A , Halloran K , et al. Lung transplantation from hepatitis C viremic donors to uninfected recipients [J]. Am J Respir Crit Care Med , 2018 , 197(11) : 1492-1496.
- 7 Woolley AE , Singh SK , Goldberg HJ , et al. Heart and lung transplants from HCV-infected donors to uninfected recipients [J]. N Engl J Med , 2019 , 380(17) : 1606-1617.
- 8 Van De Wauwer C , Van Raemdonck D , Verleden GM , et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation [J]. Eur J Cardiothorac Surg , 2007 , 31(4) : 703-710.
- 9 Yserbyt J , Doooms C , Vos R , et al. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors , treatment modalities and outcome—a single-centre experience [J]. Eur J Cardiothorac Surg , 2016 , 49(1) : e1-e8.
- 10 Patterson GA , Todd TR , Cooper JD , et al. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group [J]. J Thorac Cardiovasc Surg , 1990 , 99(1) : 14-20.
- 11 Palleschi A , Tosi D , Rosso L , et al. Successful preservation and transplant of warm ischaemic lungs from controlled donors after circulatory death by prolonged in situ ventilation during normothermic regional perfusion of abdominal organs [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg , 2019 , 29(5) : 699-705.
- 12 Jo KW , Hong SB , Kim DK , et al. Long-Term outcomes of adult lung transplantation recipients: a single-center experience in South Korea [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul) , 2019 , 82(4) : 348-356.

(收稿日期: 2019-12-09)

(本文编辑: 鲍夏茜)

岳冰清,陈静瑜. 国际肺移植临床研究热点和亚洲肺移植发展现状[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2020 , 14(2) : 87-91.