

## 003 肺移植现状

重庆市 急救医疗中心 沈兴平综述 李宋审核  
第四人民医院

**摘要** 肺移植是脏器移植中开展得最晚, 并且是移植中最困难的项目。我国的一些医疗单位也在准备开展此项工作。本文对肺移植的发展进行了综述。

**关键词** 单侧肺移植 双侧肺移植 排异反应 环孢菌素A

50年代和60年代初, 学者们在动物模型上进行了单侧肺移植和心肺移植, 然而, 存活期较短, 此与去除神经所致的呼吸深度和频率的紊乱有关。其后, Castenada等用灵长类动物研究证实, 神经分布对正常呼吸并非必要, 并且用同种自体肺移植可获得较长的存活期。自Hardy等(1963年)开创第1例人体肺移植以来, 直至80年代, 肺移植效果仍不甚理想。Meshalkin等(1964年)给哮喘病人进行了肺移植, 移植后患者的症状虽无改善, 但证明肺移植有可能成功。1963~1983年约对40例晚期肺疾病患者进行了肺移植。Derom等1968年对例23岁晚期硅肺的男性患者进行了右肺移植, 取得存活10个月的效果, 尽管后来死于慢性排异反应和脓毒血症, 但在肺移植的发展中,

仍是1个重要的里程碑。Shumway和Reitz等<sup>[1]</sup>1981年进行了11例心肺联合移植, 术后有3例分别于第4日和23日移植肺脱落, 但有8例存活期较长。截至1988年3月肺移植总数已达255例<sup>[2]</sup>。加拿大和美国学者成功地对肺纤维化患者进行了单侧肺移植, 存活期已超过4年<sup>[3]</sup>。然而, 单侧肺移植对于某些肺疾病, 如COPD、双肺脓毒血症等, 则不适用。1986年和1988年Dark等和Patterson等<sup>[4, 5]</sup>对实验动物的双肺移植作了大量的技术研究工作。Patterson等1988年对6例晚期COPD患者进行了双肺移植, 取得了令人鼓舞的成就。此后愈来愈引起人们的广泛的关注。

### 【供体肺的获得】<sup>[5~9]</sup>

供体肺的来源困难, 约10~15个适宜的供

上腺素等药物, 以及吸气肌训练等均能增强呼吸肌的肌力, 防治呼吸肌的疲劳。

### 参 考 文 献

- [1] Davies HW, et al. J Physiol London 1919, 53: 60~69
- [2] Roussos C. Chest 1985, 88 (suppl 2): 124S~131S
- [3] Roussos C, Macklem PT. Handbook of Physiology, Section 3. Vol 3. Part II. 2nd ed, Bethesda, Am Physiol Sci, 1986, 511~527
- [4] Roussos C, Aubier M, Adv Physiol Sci. Respiration, Vol 10. Budapest, 1980, 103~110
- [5] Aubier M, et al. J Appl Physiol 1981, 51: 499~508
- [6] Bigland-Ritchie B, et al. Clin Sci Mol Med 1978, 54: 609~614
- [7] Merton PA, et al. Physiological Mechanisms, London, Pitman, 1981, 120~126. (Ciba Fond Symp 82)

- 73: 308~316
- [9] Aldrich TK, Shander A. J Appl Physiol 1988, 61: 1077~1083
- [10] Jones DA, et al. Experimental Neurology 1979, 64: 401~413
- [11] Rochester DF, Arora NS. Med Clin North Am 1983, 67: 573~597
- [12] Merton PA. J Physiol 1954, 123: 553~564
- [13] Aubier M, et al. N Engl J Med 1981, 305: 249~252
- [14] Levine S, Henson D. J Appl Physiol 1988, 64: 672~680
- [15] Bellemave F, Grassino A. J Appl Physiol 1982, 53: 1190~1195
- [16] Roussos C, Macklem PT. J Appl Physiol 1977, 43: 189~197
- [17] Roussos C, et al. J Appl Physiol 1979, 46: 897~904
- [18] McGregor M, Becklake MR. J Clin Invest 1961, 40: 971~980
- [19] Wilson JR, et al. J Appl Physiol 1988, 64: 2333~2339
- [20] Lieberman DA, et al. J Appl Physiol 1988, 64: 2333~2339

体肺中,只有1个可用于移植。受选者一般应具备以下条件:①胸片清晰;②有相应的ABO血型、淋巴细胞能交叉配伍;③胸廓大小适宜。特别是肺气肿的受者,供体肺的大小有时很难估计,只有供体肺在垂直高度、横径和胸腔周围长度小于受体胸腔的20%以下方可采用。但有的作者发现,有时供体肺移植前,虽明显小于受者胸廓,但移植后胸部大小、形状可迅速趋于正常;④供肺者年龄应在50岁以下,无吸烟史。此外,死前人工通气应在10日内,供体肺术前应有良好的气体交换能力,即氧为100%或呼气末正压(PEEP)5cm H<sub>2</sub>O时,PaO<sub>2</sub>应超过39.9kPa。供体肺经支气管镜检,需无脓性分泌物。为了选用适当的抗菌素,需做支气管内的细菌培养。凡符合上述条件者,才可考虑用于移植。目前由于适宜的供体肺缺乏,故推广肺移植存在一定困难。

### 【供体肺的保存】<sup>[7~9]</sup>

1984年以来,Pittsburgh大学采用体外心肺自体灌注,使肺脏保存时间达到6小时。英国Papworth医院采用含有供者血液、林格氏液、低盐蛋白、甘露醇、肝素及前列腺素的肺保存液,进行动脉灌注,使肺脏保存时间达到4小时。日本藤村重人等最近采用类似细胞内液的高钾溶液,根据电解质的比例,组成类似细胞内、外液的保存液,可使肺保存48~96小时,从而提高移植肺的使用率和存活率。

### 【术后并发症及其诊治】<sup>[7,10~13]</sup>

最常见的术后并发症为:早期呼吸衰竭,可导致死亡;植体排异反应;支气管吻合口并发症;肺部感染。

1. 呼吸衰竭 术后早期呼吸衰竭是最常见的死亡原因。植体肺保存不良,长期缺氧使毛细血管通透性增加,引起肺水肿;手术操作不细致,淋巴管被破坏,这些因素均可导致术后呼吸衰竭。因此提高术者手术技巧,避免淋巴管损伤,术后密切观察病情变化,合理应用免疫抑制剂和抗菌素等,对肺移植的成功有重要意义。

### 2. 排异反应的诊断和治疗 肺移植发生

排异反应可导致移植肺脱落,引起患者死亡。因此,排异反应早期诊断非常重要,其诊断主要靠临床表现、胸部X线和实验室检查的综合判断。较典型的表现:体温上升,低氧血症,以及胸片示肺基底部浸润病变,或有肺门向肺野扩散的阴影。白细胞计数通常正常。Griffith推荐,用连续胸片和支气管肺泡灌洗液检查方法以排除感染。排除感染后,采用甲基强的松龙试验治疗,可能对抵制肺排异反应有益。对于顽固肺浸润或可疑肺感染而不能确诊者,可考虑开胸肺活检。

自从免疫抑制剂环孢菌素A(CyA)问世以来,心肺移植效果完全改变,显示极为光明的前景。CyA的作用机理是,抑制白细胞介素-2(IL-2)产生和辅助T淋巴细胞的功能。80年代以来,由于CyA用于心肺移植,而使主要并发症(排异和感染)的发生率和死亡率降低50%。术后早期应用类固醇,是支气管吻合口损伤和裂开的主要危险因素,而CyA有助于控制排异反应,较大幅度地减少了类固醇的用量。免疫抑制剂的一般使用方法:术前口服CyA 300mg;静脉滴注硫唑嘌呤2mg/kg;术后使用CyA的同时,加用其它免疫抑制剂,如抗淋巴母细胞球蛋白(MAGS)和硫唑嘌呤。CyA用法为口服300mg bid,使血浆浓度达150~200ng/L。硫唑嘌呤每日口服量为1~2mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。MAGS为持续静脉给药,按每日10~20mg/kg,约7~14天,直到CyA达到适当的血浆浓度为止。自第2~3周开始,可口服强的松龙,0.5mg/kg qd。如疑有排异反应时,可每日静脉给甲基去氢氢化可的松500~1000mg连续3天。在防治排异反应中,CyA的毒性作用亦不容忽视。新近发现,CyA剂量超过10mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>时,患者普遍发生毒性反应,包括中、重度高血压和肾毒性。Griffith将CyA减至5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,则可减少肾毒性,并可减少感染的发生率。用放射免疫分析法测定血中CyA的含量,有助于监测药物的用量,减少其对肾脏的毒性作用。

### 3. 支气管吻合的愈合 支气管吻合口的

不完全愈合是普遍存在的问题,1982年前,它是造成大多数单侧肺移植患者的主要死亡原因。由于支气管吻合口愈合失败,导致供体缺血,故最令人担忧。现在术中采用部分带蒂大网膜移入胸腔法,包裹气管吻合口,使其快速建立侧枝循环。由此,体循环血液能较快地供应供体的支气管,从而减少支气管吻合口裂开的危险性。但经过带蒂大网膜处理后,仍有部分病例气管或支气管吻合口裂开,并造成气管周围积气。大部分患者随支气管血供增加,可自行愈合;部分患者因循环不佳可造成狭窄,需要进行支气管扩张,术后安置大小适当的硅胶内管;另有部分患者吻合口处发生肉芽组织过度增生,需用钇激光烧灼。

**4. 肺部感染** 积极的诊治感染性并发症是移植成功的必要条件之一。肺感染的诊断方法包括:痰培养、气管吸引、支气管镜检查、支气管肺泡灌洗、经皮肺穿刺和开胸肺活检等。成功的细菌学检查可指导抗菌素的合理应用。

#### 【适应证】<sup>[4,7,15,19~21]</sup>

一般适应证:末期肺纤维化患者年龄<60岁,无其它全身疾患,无右心功能不全,移植后预计能存活12~18个月,患者营养状况良好,有对移植应激(Stress)的适应能力等。

双肺移植与心肺联合移植各有长处。Cooper等认为,下列情况进行双肺移植,优于心肺联合移植:诸如双肺有不可逆的病变、晚期的阻塞性肺疾病、感染性肺疾病晚期、双肺支气管扩张和囊性纤维化等病变,但右心功能尚可,且无不可逆的原发性肺动脉高压。Patterson等认为,原发性肺动脉高压患者在进行性右心室扩张发生以前,单侧或双侧肺移植也可使心功能恢复,从而可避免心肺联合移植,减少心脏移植后的急、慢性排异反应和严重冠状动脉疾病所致的危害。总之,为了提高移植成功率,应严格掌握适应证。

#### 【尚待解决的问题】<sup>[18]</sup>

肺移植虽已取得了很大进展,但仍存在许多问题有待解决。如延长供体肺的保存时间,对接受移植者条件的评估和准备,增进气管、支气管吻合口的愈合,预防排异反应的方法,改善排异反应的诊断和处理,对机会性感染和晚期继发性肺癌的防治等。随着医学科学的发展,相信以上问题会逐步得到解决。

#### 参 考 文 献

- [1] Reitz BA, et al. N Engl J Med 1982, 306: 557~564
- [2] Reitz BA. Chest 1988, 93: 450
- [3] Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med 1986, 314: 1140~1145
- [4] Dark JH, et al. Ann Thorac Surg 1986, 42: 394~398
- [5] Patterson GA, et al. Ann Thorac Surg 1988, 45: 626~633
- [6] Cooper JD, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93: 173~181
- [7] 藤村重文, 他. 日胸 1989, 48: 17~23
- [8] Hardesty RL, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93: 11
- [9] Hakin M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95: 74
- [10] Montefusco CM, et al. Surg Clin North Am 1986, 66: 503~515
- [11] Morgan E, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1983, 85: 134~139
- [12] Griffith BP, et al. Ann Thorac Surg 1985, 40: 488
- [13] Borel JF, et al. Immunology 1977, 32, 1 017~1 025
- [14] Van Buren CT. Surg Clin North Am 1986, 66: 435~449
- [15] Cooper JD, et al. Am Rev Respir Dis 1989, 139: 303~307
- [16] Morgan WE, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1983, 85: 134~139
- [17] Dubois P, et al. Ann Thorac Surg 1984, 38: 211~214
- [18] Lima O, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1982, 83: 418~421
- [19] Raffin TA. Am Rev Respir Dis 1989, 139: 301~302
- [20] Glanville AR, et al. Ann Intern Med 1987, 107: 300~304
- [21] Patterson GA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95: 70~74