

肺移植和人工肺研究进展: 来自 第 90届美国胸外科学会年会

卫栋 陈静瑜

【关键词】 肺移植; 缺血再灌注损伤; 闭塞性细支气管炎; 人工肺; 体外膜肺氧合

【Key words】 Lung transplantation; Ischemic reperfusion injury; Bronchitis obliterans; Artificial lung; Extracorporeal membrane oxygenation

2010年 5月 1日至 5日, 第 90届美国胸外科学会 (American Association for Thoracic Surgery) 年会在加拿大多伦多召开。会议围绕众多主题展开, 肺移植相关内容穿插在多个主题中, 兹作归纳介绍, 以供我国肺移植同行参考。

1 肺移植围手术期管理和影响临床预后的因素

随着肺移植技术的逐渐成熟, 肺移植的各项管理水平、移植存活率、存活时间等均在不断改善, 对肺移植围手术期的管理要求也随之更高。在美国, 随着 2005年供肺分配系统的成立, 以及体外循环和各种高级生命支持装置的使用, 更多重病患者登上了等待移植名单的首位。这就要求临床医生必须进行准确的判断, 并确保待移植患者的合并症控制良好, 使其基础情况更适于移植。

来自华盛顿医学中心的报告分享了他们在肺移植围手术期管理的一系列经验。营养支持、身体功能恢复训练和控制感染毫无疑问是十分重要的, 这些因素对于需要机械通气的患者来说尤为重要, 能明显改善其预后。另外注意尽量让患者自身的咳嗽反射以及气管黏膜的清除功能发挥作用, 除了黏膜清除功能受损者, 其他患者都应该在肺移植术后尽早拔管, 避免由于过多使用人工吸痰对气道黏膜造成损伤。对于术后早期移植肺再灌注损伤的患者, 可以通过吸入一氧化氮来调节通气血流比例; 而对于重症患者, 则需要体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 的支持。所有的肺

移植患者, 即使是那些使用了体外循环的患者, 均不必要回复正常的灌注压, 而应该使灌注压力尽可能小。但这一要求在术前即有右心功能不全的患者中很难做到, 因为他们可能更需要容量的支持和较高的血压。一般来说, 只要保持动脉平均压在 50~60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 就可以保证正常的排尿、氧合水平和精神状态。对于需要补充血容量的患者, 大分子溶液可能会延长恢复的时间, 而红细胞悬液则最容易保持在血管内, 并且能够帮助氧气的输送。确实需要使用升压药物的患者可以选择垂体后叶素, 它仅提高体循环压力而不会造成肺动脉压力升高。小剂量的多巴胺可以提高肾灌注压, 而大剂量却会导致或加重室上性心动过速。当使用正性肌力药物时主张合用盐酸多巴酚丁胺, 它有促进肺泡液体清除的作用。一旦发生室上性心动过速, 必须快速控制, 发生的时间越长, 出现血栓的风险越大, 尽可能在需要抗凝处理之前恢复正常心律。胸腔引流管的管理在肺移植术后也很重要, 全肺切除受者易并发淋巴液渗漏, 因此拔除胸腔引流管之前必须确认胸腔引流液已经持续很少。

美国圣路易斯大学附属医院报道了一项 1000例成人肺移植的单中心研究, 研究对象按照 1988年 7月至 1993年 11月和 2005年 6月至 2009年 1月两个时间段分成早期组和晚期组。晚期组受者年龄 [(50±14) 岁比 (43±12) 岁] 增加, 原发病中纤维化增多 (31.5% 比 9.5%)。总体原发性移植物失功 (primary graft dysfunction, PGD) 的发生率为 22.1%, 两组间比较差异不明显 (23% 比 23.5%); 发生 PGD 的受者围手术期死亡率高于未发生 PGD 的受者 (12.6% 比 4.4%)。1988~1993年间室性心律失常

61.8%、87.8%; 5年 BO 的发生率从早期组的 75.7% 降至晚期组的 56.5%, 而 5 年受者存活率则由 49.6% 提高到 62.1%。值得注意的是发生 PGD 的受者 1、5、10 年存活率均较未发生 PGD 受者降低 (72.5% 比 87.1%、43.9% 比 59.8%、18.7% 比 35.7%), 而 BO 的发生率则明显升高 (22% 比 14.6%、72.5% 比 59.3%、91.5% 比 86.9%)。该报告总结虽然 5 年受者存活率有所提高, 但是由于 BO 的发生, 受者远期存活率仍然有限, PGD 的发生也与 BO 密切相关。所以, 进一步研究 PGD 和 BO 的防治是提高肺移植远期存活率的关键。

通常我们认为双肺移植相对于单肺移植来说, 对于延长存活期总是有益的, 但一项根据美国器官分配联合网络 (United Network of Organ Sharing UNOS) 的数据分析显示双肺移植并未提高 65 岁以上患者的存活率。这项研究分析了 2000 年至 2009 年在美国注册登记的 7743 例肺移植受者资料, 其中 762 例为 65 岁以上受者。65 岁以上受者平均存活时间 1194 d (四分位间距: 383-2108), 明显短于 65 岁以下患者 1874 d 的存活期 (四分位间距: 596-3300)。在 65 岁以下组中双肺移植效果好于单肺移植 (平均存活时间为 2229 d 比 1717 d), 慢性阻塞性肺疾病患者效果好于特发性肺间质纤维化患者 (平均存活时间为 1976 d 比 1694 d)。相反在 65 岁以上组中, 慢性阻塞性肺疾病患者与特发性肺间质纤维化患者存活时间无明显差异 (1176 d 比 1427 d), 而且该组患者采用双肺移植后的存活时间并未较单肺移植者延长。统计分析显示年龄是唯一与存活时间显著相关的因素, 因而在高龄患者中, 年龄是较原发病和手术方法更能显著影响受者预后的因素。

2 有关缺血再灌注损伤和 BO 机制的研究

肺移植相关基础研究的热点仍然集中在缺血再灌注损伤和 BO 两个方面, 两者分别是影响肺移植近期和远期存活率的主要原因。这些研究主要集中在针对某一靶点的研究, 通过对这些靶点的研究, 有望进一步在靶向治疗上获得新的突破。

腺苷酸受体在缺血再灌注损伤中有促炎与抗炎两方面的作用, 之前已证实 A₂A 腺苷酸受体在肺再灌注损伤中有抗炎作用, 维吉尼亚大学的 Farshad 等进一步研究发现 A₂B 腺苷酸受体具有促炎作用。实验采用存活小鼠肺移植模型 (C57BL/6 WT 鼠)

灌注 2 h 组; 另设第 3 组为 A₂B 受体基因敲除组, 也经缺血 1 h 再灌注 2 h 处理。灌注末期, 通过体外缓冲系统估计肺功能, 根据支气管肺泡灌洗液中促炎因子水平和肺组织中髓过氧化物酶水平评价肺部炎症反应。最后得出结论, 在敲除了 A₂B 受体基因的小鼠中, 在肺缺血再灌注损伤时能表现出更好的防御功能, A₂B 受体通过提高促炎因子水平和增加中性粒细胞渗透作用加重了肺缺血再灌注损伤。除了以上的研究, 同样来自该大学的 Zha 等人根据血管外的纤维蛋白可以激活炎症反应促使肺功能受损, 而假设纤溶酶原活化因子敲除的小鼠的肺再灌注损伤将更为严重。该实验分组与前一个实验相同, 评价肺功能和炎症反应的方法也相似, 另外通过依文斯蓝造影评价肺血管渗透性, 通过明胶酶谱法和纤维蛋白酶谱法分别测定基质金属蛋白酶 -2、基质金属蛋白酶 -9、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂和纤溶酶原活化因子水平。最后得出结论, 纤溶酶原活化因子的敲除可以抑制基质金属蛋白酶 -9 和内皮细胞黏附分子的表达以及抑制血管内中性粒细胞渗出, 肺缺血再灌注损伤可明显降低。

BO 一直都是影响肺移植长期存活率的严重并发症, 并且至今没有相应的治疗手段。内皮素 -1 是肺血管内皮细胞分泌的一种促有丝分裂和促纤维化的因子, 一般认为它参与移植肺失功的病理生理过程, 但尚不清楚内皮素 -1 是否参与 BO 的病理生理过程。来自维也纳的 Salama 等人通过测定 30 例证实发生 BO 与 30 例未发生 BO 患者的血清和支气管肺泡灌洗液中内皮素 -1 的浓度发现, BO 组的血清和支气管肺泡灌洗液中内皮素 -1 的含量均明显升高。因此推测内皮素 -1 的升高与 BO 的发生有关, 它可能参与诱导纤维化及增加肺血管阻力。对血清及支气管肺泡灌洗液中内皮素 -1 含量进行测定可能对 BO 的诊断和监测有帮助。

3 人工肺技术进展

在美国, 估计共有 1600 万慢性肺疾病患者, 这些患者中每年将有 10 万人死于肺疾病, 只有不到 1100 例患者能够进行肺移植。药物治疗是这类疾病初期的标准治疗策略, 但随着疾病进展, 临床上更多的还是使用长期机械通气。后者的弊端导致许多患者需要借助于人工肺维持呼吸功能。

外动静脉二氧化碳清除系统以及静脉内氧合器,都是为了在肺功能恢复过程中,既能保持接近正常的动脉血气,又能采取低损伤的通气策略,但同时患者一旦接受了这些治疗,也意味着失去了活动能力。而并行人工肺(Paracorporeal artificial lung, PAL)可以给予患者足够用来步行的呼吸支持,让人们重新确定对急、慢性呼吸衰竭的治疗目标。PAL在正常绵羊和急性呼吸窘迫综合征动物模型的实验中成功达到了全部气体交换的目标,但是临床试验还无法进行,还需要等到其生物学和血流动力学相容性与人体一致。PAL有希望用于长期的呼吸支持(数月),但有很多障碍需要克服,包括必须能够维持患者合适的血压、减少血细胞损伤、抗凝和减少免疫反应。

ECMO技术同样也在发展,来自马里兰医学院的

Kor等人尝试了一种新型的双腔单导管ECMO装置,这种导管经右锁骨下插入右颈内静脉,导管沿上腔静脉插入右心房,顶部开口位于下腔静脉,静脉血由此引至体外氧合后经过导管的另一腔返回体内,由位于上腔静脉右心房开口处的开口回到心脏。Kon等人对10例终末期肺疾病患者应用了这种ECMO,平均使用了20(9~59)d使用中的流量为3.5 L/min。最终4例好转出院,2例接受了肺移植后好转出院,2例死于感染,死于肾功能衰竭和中风各1例。在ECMO治疗期间,6例存活患者中4例能够拔管并进行床边活动,有1例接受了全部的心肺功能康复训练。我们可以看到,得益于其只有一根颈内静脉导管,患者能够尽早进行活动和恢复训练,甚至可以设想将其用于更早期的急性肺疾病患者。



第90届美国胸外科学会年会会议现场

(收稿日期:2010-07-09)

(本文编辑:沈敏)

本文文献引用格式:卫栋,陈静瑜.肺移植和人工肺研究进展:来自第90届美国胸外科学会年会[J/CD].中华移植杂志:电子版,2010 4(3):235-237.