

## • 肺移植 •

# 肺移植术后急性排斥的诊断和治疗

区颂雷 陈玉平 张志泰 胡燕生 宋飞强 李 昕

**摘 要** 报告1例单侧(左侧)肺移植术后急性排斥的诊断及处理体会。受者的原发病为肺结节病(终末期)。术后第7、12、28、88天及17个月时共5次出现急性排斥症状,后两次行纤维支气管镜肺活检(TBLB),组织学检查示分别有Ⅳ及Ⅲ级急性排斥病理改变,用甲基泼尼松龙(MP)冲击治疗逆转。认为排斥应与感染鉴别,一般排斥时体温升高不超过1℃,可行诊断性治疗;TBLB虽可明确诊断,但有一定的局限性。

**关键词** 肺/移植 排斥反应,急性 诊断

**Diagnosis and treatment of acute rejection after lung transplantation** Ou Songlei, Chen Yuping, Zhang Zhitai, et al. Department of Thoracic Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100029

**Abstract** The diagnosis and management of acute rejection in one case undergoing left single lung transplantation for the treatment of pulmonary sarcoidosis was reported. Acute rejection occurred on the 7, 12, 28 and 88th day and 17th month after the operation. In the last two episodes the diagnosis was confirmed by transbronchial lung biopsies with Ⅳ and Ⅲ histological changes. Symptom subsided rapidly after the treatment with methyl prednisolone given intravenously. It was considered that the rejection should be differentiated from infection.

**Key words** Lung/transplantation Rejection, acute Diagnosis

1995年2月23日我院成功施行1例左侧单肺移植,术后半年内的情况已做了报道<sup>[1]</sup>,现患者存活已超过2年。肺移植术后的免疫治疗、排斥反应的诊断和处理是受者能否长期存活的关键。急性排斥反应病情进展快,如未及时发现及治疗有生命危险。现报告本例1年多来排斥反应的表现及治疗体会。

## 临床资料

### 一、一般情况

患者,男,47岁,因肺纤维化、肺功能不断恶化,于1995年2月23日行左侧单肺移植,原发病为终末期结节病,继发肺纤维化。

患者术后有血胸,第10天至3个月时出现药物副作用,双手震颤、高血压及糖尿病,经药物治疗半年后痊愈。术后第11个月及13个月时经纤维支气管镜肺活检(TBLB),发现移植肺有结节病复发,但无症状,胸片阴性,此为结节病肺移植后常见的情况,预后良好。术后13个月左季肋部胸壁结核混合感染,给抗结核药,切开引流,伤口3个月后愈合。

患者目前总的生活质量尚好,担任轻工作。肺功能检查:动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)为11.9kPa,动脉氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)为0.969,第1秒钟用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)为预计值的66%,肺一氧化碳弥散量(DLCO)为预计值的70%,肺动脉压术前6.8/3.4kPa,现已正常。各项检查较术前明显好转,大部分指标已在正常范围内。胸片见右肺纤维化病变如旧,左侧移植肺未见异常。

### 二、免疫抑制剂的应用和排斥反应

嘌呤(Aza)100mg,术间在开放肺循环前数分钟静脉注射甲基泼尼松龙(MP)480mg,术后6小时在血液动力学稳定,检查肝、肾功能正常后给环孢素A(CsA)100mg 静脉滴注。

2. 术后至今:一直为三联用药,术后每天MP 125mg 静脉滴注,能进食后改口服泼尼松(Pred)10mg,每天3次,后约每2周减5mg,至5mg/d。在每次MP冲击治疗后,恢复使用Pred,用量10mg,每天3次,以后再减量;Aza 75~100mg/d,维持WBC计数 $>5 \times 10^9/L$ ,WBC过低时减量或停药;CsA术后2天125mg 静脉滴注,每天2次,第3天改口服100~250mg,每天2次,根据血CsA浓度(高效液相色谱法测定)调整剂量,开始维持浓度在500~700 $\mu g/L$ ,数周后维持在200~300 $\mu g/L$ ,术后1年时为100mg,每天2次,长期维持。后因胸壁结核,服用利福平,血CsA浓度降至50 $\mu g/L$ ,不得已重新加大CsA和Aza的剂量。停用利福平后恢复原剂量。现用CsA胶囊(Neoral)。

术后第7、12、28、88天及17个月时共5次患者诉呼吸困难、乏力、咳嗽,痰不多,体温较基础升高0.5~1℃;听诊左肺有少量啰音或无啰音, SaO<sub>2</sub>下降很少(2%~4%),WBC计数及分类正常。胸片在第2次时发现胸水较手术早期时似有增加,第3次时在左下肺有小片阴影,临床考虑为急性排斥。在第66天曾常规行TBLB,结果正常。第89天行TBLB,肺组织学上排斥改变已达最严重的Ⅳ级。第17个月的TBLB提示Ⅲ级排斥反应。这5次均用MP 480mg 静脉滴注,每天2次,共用3天,每次第1次给药后数小时症状即迅速消失。

术后100天时患者发热,气短,咳嗽,少痰,MP冲击治疗后,体温下降,但不久又上升,TBLB未发现排斥。因短期内频繁发热,考虑顽固排斥,但不能除外感染,抗生素使用数天后加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)400mg/d 静脉滴注5天,症状消失,112天时复查TBLB阴性。术后第380天再次发热,体温38~39℃,伴胸紧、憋气,TBLB未见急性排斥表现,后来证实为左胸壁结核混合感染所致,经切开引流及用抗结核药后体温下降。

排斥发生前,免疫抑制剂的用量及CsA血浓度均无明显改变,也无明显的诱因,痰培养无致病菌生长。

## 讨 论

三联用药,有的中心在术后早期加用ATG,或用FK506替代CsA,据报道能减少排斥反应的发生率<sup>[2]</sup>。即使如此,术后急性排斥的发生仍难以避免,有的在术后数天即出现。随时间推移,急性排斥发生的次数也逐渐减少。从TBLB组织学改变看急性排斥多出现在术后1~2年。最近Toronto医院报告了其长期随访结果,直至术后4年,TBLB仍可见到有急性排斥Ⅱ级病理改变的病例(9.8%),但5~7年的未再见到<sup>[3]</sup>。

急性排斥目前缺乏简单可靠的诊断方法,术后早期的呼吸困难多由手术、移植肺再灌注损伤或淋巴引流等引起,通过检查一般可明确诊断,以后主要与排斥和感染有关,两者的鉴别有时很困难,这也是肺移植术困难的原因之一。急性排斥常见的典型症状有发热(常见较基础体温上升0.5~1℃)、咳嗽、胸紧、食欲减退、周身不适等,似感冒,可能有呼吸困难感觉,可有肺部啰音,肺功能降低, PaO<sub>2</sub>下降超过1.33kPa, EFV<sub>1</sub>下降超过10%,部分胸片可有胸水或浸润性阴影<sup>[4]</sup>,但这些都不是特异性的,非典型的肺部炎症,包括霉菌及病毒感染也有类似表现。目前能明确急诊排斥诊断的方法是TBLB,主要病理改变是小血管周围、肺泡间隔及肺实质的单核细胞浸润。TBLB虽可明确诊断,但有多种情况因病理学改变与排斥类似,使TBLB鉴别诊断困难,包括:(1)血管周围的非特异性单核细胞浸润;(2)对支气管旁正常附有的淋巴组织过度解释为异常;(3)组织嗜酸性细胞浸润;(4)原发病变在移植肺中的复发;(5)机化性肺炎;(6)与E-B病毒有关的淋巴细胞增生紊乱等<sup>[5]</sup>。若取材点少或取材组织不含小血管或气管,对排斥诊断帮助亦不大。近来还发现,TBLB的病理结果与患者的临床表现不一定相符,Ⅱ级急性排斥可以没有临床症状。另外,由于TBLB为有创检查,有出血、气胸等并发症,也使其应用受到一定限制。临床上较常用的病理学试验性检查,在怀疑为急性排斥

时给 MP 冲击, 如反应良好, 症状迅速缓解可以确诊。不过, 在 MP 冲击后, 有半数患者组织学的改善大大晚于症状的改善<sup>[6]</sup>。

从本例表现看, 在术后 1 个月内先后出现 3 次发热(低热)、憋气, 第 2 次胸片移植侧胸水有增加, 第 3 次移植肺有小片状阴影, 无黄痰等感染表现, 痰涂片未发现病原体, WBC 计数及分类也正常, 临床高度怀疑排斥, 但因患者体弱, 无法进行 TBLB。我们的经验是先用抗生素治疗, 短期观察疗效, 若症状无改善, 可基本除外感染, 然后在抗生素的基础上(一般抗细菌、霉菌和病毒并用)加用 MP 冲击治疗。这三次激素冲击后症状均迅速好转, 很可能急性排斥的诊断正确。

第 100 天时患者出现发热, MP 冲击后热退, 不久又反复, TBLB 虽未发现排斥, 但临床上并不能排除排斥, 后在用抗生素的同时, 给 ATG 后发热方退, 病因不清, 感染、顽固性排斥或两者并存都有可能。380 天的这次体温较高, TBLB 阴性, 后证实发热为胸壁结核混合感染所致。但这两次在开始发热时很难确定其原因。

本例手术 2 个月后患者恢复良好, 第 66 天开始常规行 TBLB。最初在透视下进行, 纤维支气管镜和活检钳要严格消毒, 术者戴无菌手套, 将活检钳顺纤维支气管镜导入要取材的肺段支气管, 向周边推进直到胸壁, 然后回撤 1~2cm, 张开钳嘴再次推进少许取材, 上下叶共取 3~5 块, 术后患者可能有血痰。以后随技术熟练, TBLB 就不在透视下进行, 推入活检钳感到有阻力时回撤, 然后取材, 伴有呼吸困难时术中行经皮血氧饱和度监测, 用高频呼吸机给氧。

另外的诊断方法有支气管灌洗, 若灌洗液中发现病原体, 感染的诊断成立; 未找到病原体的, 还可进行灌洗液细胞成份分析,

在发生急性排斥时炎性细胞增多, 但缺乏特异性, 感染有时也可造成这种情况。因操作费时、复杂, 患者常不能耐受, 我们没有采用。其它还有通过检测外周血白细胞介素 6 水平、移植肺同位素显影、活检标本的免疫组织化学等方法来诊断急性排斥, 大都仅是临床初步试用, 例数少, 不成熟。

总之, 急性排斥诊断是较困难的, 需全面考虑。在本例的诊治中有几点体会可供参考: (1) 排斥时体温上升一般不超过 1℃, 没有高热; (2) 排斥的临床表现呈非特异性, 需除外肺感染, 我们在胸片检查阴性, WBC 计数正常的情况下给予抗生素治疗, 如症状不改善, 基本上可以定为排斥反应; (3) TBLB 虽可明确诊断, 但有前述一些缺点, 应用上有一定的局限性, 要慎重; (4) MP 静脉滴注是有效的试验性治疗, 但不能盲目使用, 因可能掩盖其他并发症的存在, 且在用 MP 后 Pred 又需加量, 易出现副作用。

## 参 考 文 献

- 1 陈玉平, 张志泰, 韩 玲, 等. 肺移植治疗肺纤维化一例报告. 中华外科杂志, 1996, 34:25.
- 2 Bartley PG, Ko B, Robert LH, et al. A prospective randomized of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. Transplantation, 1994, 57:845.
- 3 Kesten S, Chamberlain D, Maurer J. Yield of surveillance transbronchial biopsies performed beyond two years after lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 1996, 15:384.
- 4 Trulock EP. Management of lung transplant rejection. Chest, 1993, 103:1566.
- 5 Yousem SA. Immunology of Heart and Lung Transplantation. London: Edward Arnold, 1993:160.
- 6 Sibley RK, Berry GJ, Tazelaar HD, et al. The role of transbronchial biopsies in the management of lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 1993, 12:308.

(收稿: 1996-11-25 修回: 1997-03-25)