

# 肺移植的近况及展望

## The current status and outlook of the lung transplantation

张 涛 洪文娟 洪志鹏

【关键词】 肺移植; 终末期肺病

中图分类号: R617

文献标识码: A

近年来随着肺移植基础研究领域的不断发展,在临床应用也日渐广泛,现就肺移植研究的基本状况综述如下。

### 一、供肺的选择及保存

1. 供体选择: 供者无肺部疾病、严重胸部外伤及胸部手术史,无肺部和全身感染;供肺吸入氧浓度( $FiO_2$ )为0.4时, $PaO_2$ 应大于13.3 kPa;当吸入氧浓度( $FiO_2$ )为1.0时, $PaO_2$ 应大于33.3 kPa。当潮气量为15 ml/kg时,吸气压峰值应小于30 cmH<sub>2</sub>O;支气管镜检查正常;甲、乙、丙型肝炎阴性,HIV阴性。

供体与受体的匹配 ABO 血型相容、HLA 配型相容、身高和体重差别 $\pm 20\%$ 、胸廓大小差别控制在 $\pm 10\%$ 范围内,供受体肺体积尽量相当。

由于供体的短缺,有研究表明55岁以上者可考虑为供体<sup>[1]</sup>,边缘性供体、活体肺供体、心脏停跳肺或肺叶供体均已用于临床。有人采用心跳停止15 min内的无心跳尸体的供肺进行肺移植研究,结果接受肺移植的5例患者出院,生存时间为2~13个月以上,提示无心跳尸体肺是肺移植供体的又一来源<sup>[2]</sup>。

2. 供肺保存: 理想的肺保存液和保存方法应能够达到减轻或防范缺血再灌注损伤、改善受体呼吸功能、保持供肺功能的目的。

目前细胞内液即高钾低钠型保存液,可通过降低细胞膜的离子化学梯度,防止细胞水肿,抑制钠离子-钾离子-ATP酶活性而保存能量。其中EC液和UW液是细胞内液型的代表。

细胞外液型即低钾高钠型保存液,主要有Perfadex、LPD、ETK液、Kerb's液、肝素血、Wallwork's液、Celsior液等。Muller等<sup>[3]</sup>经动物和临床研究发现,LPD液在移植后肺功能、细胞能量和肺上皮细胞形态学方面好于EC液。目前临床肺保存安全时限为6~8 h,由于高钾灌注液可引起血管收缩,导致灌注压升高和灌注不均,加重缺血再灌注损伤,临床现今多使用低钾右旋糖酐灌注液,其在肺血管内有更好的分布,所含的葡萄糖可以增加能量储备,可提高移植肺功能。

3. 灌注方法: 有顺行灌注、逆行灌注、顺行加逆行联合灌注以及后期再灌注。Struber等<sup>[4]</sup>证实逆行灌注比肺动脉顺行灌注移植肺的氧合功能要好,两组均有表面活性物质功能损害,但肺动脉灌注组更明显。研究已证明肺移植前再次肺动脉灌注较单次肺动脉灌注可明显减轻肺内皮细胞和肺泡细胞的损伤,而且进一步冲洗清除了氧自由基、激活的炎性细胞和补体等细胞毒性成分等<sup>[5]</sup>。

4. 灌注温度: 有实验证明10℃比4℃能获得更好的效果,但大多数仍采用4℃进行灌注和保存<sup>[6]</sup>。

### 二、手术方式

1. 单肺移植术: 用于心脏功能好的终末期肺病患者,一般成人单肺移植无需体外循环,儿童肺移植和肺叶移植的患者则要在体外循环下完成。

2. 序贯双肺移植术: 切除所有病肺组织,用于纤维化性肺病、阻塞性肺疾病、脓毒症性肺病包括支

气管扩张患者的慢性肺部感染、肺血管疾病。就受体而言,一次双肺移植比两次单肺移植节省开支,更重要的是其效果优于单肺移植,

双肺移植者具有正常生理功能的支气管肺泡数量远多于单肺移植者,因此抵御闭塞性细支气管炎综合征的能力更强。

3. 心肺联合移植术:针对有心脏病的肺动脉高压症患者,具有操作简单、保留了冠状动脉支气管侧枝的优点,缺点在于对器官的需求量大。

4. 活体肺移植术或双侧肺叶移植术:在供体短缺的情况下,肺叶移植为一种挽救性措施。活体肺移植需要选择两个健康的供体,两个供体分别行左下肺叶、右下肺叶切取,分别移植到受体左右肺。

活体器官避免了脑死亡以及通气对肺的损伤,而且缺血时间短。由于成人肺叶的肺泡数目已不能增加,如果移植为小儿,患者胸腔发育增大,成人的肺叶只能以过度膨胀来适应胸廓的发育,其结果是发生肺气肿<sup>[7]</sup>。

### 三、术后主要并发症研究进展

#### 1. 非感染性并发症

(1) 急性排斥反应:启动机制发生在移植后一段时间才被激活,常发生于肺移植术后几天至几周。临床表现为呼吸困难、体温升高、低氧血症、白细胞计数增高、乏力、运动耐量下降、听诊有喘鸣或吸气爆裂音,X线可见肺门阴影增大,或肺内出现大片云雾状阴影。经典处理方法是前3 d经静脉给予甲强龙(20 mg/kg),以后调整到维持剂量。淋巴细胞单抗(如ATGAM、OKT3)用于治疗复发和顽固性排斥。Iacono等<sup>[8]</sup>对肺移植患者接受环孢素吸入的影响进行随机研究,发现吸入环孢素可以延长患者生存期。

(2) 慢性排斥反应:发生于移植后几个月至几年,但启动机制可在移植即刻发生。多表现为细支气管闭塞综合征,是成人肺移植的主要死亡原因<sup>[9]</sup>。发病机理不清,可能与移植后早期炎症反应等有关<sup>[10]</sup>。目前尚缺乏有效的预防手段,治疗措施是再次肺移植,采用小剂量的阿奇霉素治疗有一定的改善作用<sup>[11]</sup>。

(3) 气道吻合口并发症:这是肺移植后吻合口并发症中最常见的部位,气管支气管吻合口裂开引发漏气、出血、坏死、感染等,患者多因呼吸衰竭或腐蚀血管大出血死亡。吻合口并发症的危险因素涉及缺血时间过长、供肺保存技术的好坏、术中休克或低血压减少支气管血液供应、排斥或感染、吻合口供血不足和应用激素等原因。近年来肺移植生存率已有稳定提高,但支气管吻合口并发症的情况在过去十多年来却没有明显的变化<sup>[12-13]</sup>。吻合口狭窄或软化的发生率为5%~14%,危险因素包括:①缺血气道损伤;②吻合口套叠;③支气管内膜感染<sup>[14]</sup>。吻合口狭窄或软化的临床表现呼吸功能减低、痰多和喘鸣,纤维支气管镜可明确诊断。局部气囊扩张、气道内支架、局部放疗、甚至行局部切除吻合或再移植等均是可采用的有效治疗措施。

(4) 血管吻合口并发症:此类并发症包括肺动脉狭窄和肺静脉/左心房袖血栓形成,前者表现气短、肺动脉高压、右心室功能不全和通气/血流比异常,确诊需要肺动脉造影证实;后者大的血栓可阻塞肺静脉流出道,导致严重的顽固性肺水肿,小的血栓引发体循环栓塞或脑血管意外,最终因移植肺衰竭、多器官衰竭、或系统抗凝后出血死亡,目前对血管吻合口的并发症缺乏标准的治疗指南。

(5) 肺损伤:首当其冲的是肺的缺血再灌注损伤,也是肺移植面对的固有的极为重要的危险因素。不同灌注的时间由不同的炎症细胞导致组织损伤,早期由供肺的肺泡巨噬细胞介导,灌注2 h后由受体的白细胞介导<sup>[15]</sup>。对肺缺血再灌注损伤的患者应给予保护性呼吸机支持、肌松、积极利尿和一氧化氮吸入等,在紧急性情况下可用ECMO<sup>[16]</sup>。

(6) 膈神经麻痹:造成患者仰卧位呼吸困难,甚至需要延长机械通气治疗时间或气管切开。

(7) 胃瘫、胃食管反流:手术中应注意不要损伤迷走神经。

(8) 肺癌:与普通人群相比,移植患者的肺癌高出20~25倍,发病率1.2~4.1%<sup>[17-19]</sup>。受免疫抑

胀(acute native lung hyperinflation, ANLH)和慢性自体肺过度膨胀(chronic native lung hyperinflation, CNLH)两类。ANLH的影像学表现为纵膈移位和同侧膈肌变平,增加了术后早期死亡的风险,晚期肺功能减退。移植术后早期拔管或停机有助于ANLH的防范。如果ANLH伴有严重的气体交换不足、血液动力学异常,可采用较高的呼吸频率和PEEP给予移植肺,以提高氧合;CNLH临床表现在COPD患者单肺移植术后数月甚至数年缓慢加重的进行性呼吸困难。移植肺受压,肺容积缩减手术对改善症状有一定帮助,但是处理的关键还在于慢性排斥、吻合口狭窄、感染等。纤维支气管镜活检和高清胸部CT或许能够分辨一些可能存在的病因<sup>[20-21]</sup>。

(10) 其它:主要有上呼吸道阻塞、出血、心律失常、呼吸心跳骤停和气胸等。

## 2. 感染性并发症

感染对肺移植的转归具有重要影响,是术后并发症和死亡的主要原因之一。因为患者从生存环境中直接吸入各种各样的微生物,再置入肺的神经支配缺乏使移植肺原本固有的“清道夫”机制损伤,以及免疫抑制剂导致感染的易感性增加。感染的微生物广泛,临床上常见的有绿脓杆菌、巨细胞病毒、社区获得性呼吸道病毒和曲霉菌。预防性抗微生物治疗大大降低了感染并发症的发生。

(1) 细菌感染 术后第1个月细菌性肺炎的风险最高,6个月后下降。常见的致病菌有铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*)、洋葱伯克霍尔德菌(*burkholderia cepacia*)、衣原体肺炎(*chlamydia pneumoniae*)、分支杆菌(*mycobacterium species*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、粪肠球菌(*enterococcus faecalis*)、表皮葡萄球菌(*staphylococcus epidermidis*)、肺炎杆菌(*klebsiella pneumoniae*)等,常规给予抗生素治疗,绝大多数的肺炎能够迅速得以治愈。菌血症可导致术后死亡率上升,多种耐药增加了治疗的难度。

(2) 真菌感染 系统性真菌感染见于支气管吻合口、气管支气管树、侵袭肺炎或弥漫性感染。曲霉菌感染是术后常见的真菌感染,其中烟曲菌(*aspergillus fumigatus*)最多,黄曲菌(*aspergillus flavus*)不到2%。支气管镜检有助诊断,术后早期应用两性霉素B或脂质体两性霉素雾化吸入对于真菌感染起到一定的预防作用。

侵袭性念珠菌(*candida*)感染包括念珠菌血症、纵隔炎和吻合口感染坏死,提前抗真菌治疗可防止气道良性了念珠菌感染发展为致死性感染。

器官移植对接合菌(*zygomycetes*)所致的接合菌病(*zygomycosis*)的感染具有促进作用。

尖端赛多孢子菌(*scedosporium apiospermum*)即波氏假阿利什菌(*pseudallescheria boydii*)的无性型,是一种顽固的条件致病菌,在土壤、污水、腐物等受污染的环境中广泛存在,与免疫不全的高死亡率有关,三唑类当中,推荐伏立康唑(*voriconazole*)作为初始治疗。

镰刀菌病(*fusariosis*)是一个大属丝状真菌镰刀菌(*fusarium*)如腐皮镰刀菌(*fusarium solani*)、再育镰刀菌(*fusarium proliferatum*)引起的肺移植后综合症,伏立康唑单独或联合两性霉素B治疗有效。

在5种抗真菌药物中,耐药率由高到低依次为伊曲康唑(12.7%)、氟康唑(9.8%)、伏立康唑(7.5%)、氟胞嘧啶(1.8%)和两性霉素B(1.0%)。

(3) 病毒感染 巨细胞病毒是肺移植后重要的病原体,和人类其它疱疹病毒科一样,有较长的潜伏期,一般在移植后2周至3个月期间发生,支气管肺泡灌洗及纤维支镜活检可确诊,采用更昔洛韦5 mg/kg治疗。

移植后治疗的权衡范围应扩大到预防工作,预测不同应对策略,包括疫苗、药物预防或“先发制人”提前药物治疗的有效性<sup>[22-24]</sup>。例如:根据巨细胞病毒血清检查结果选择合适的供体和受体,预防性应用巨细胞免疫球蛋白和更昔洛韦,取的较好的效果<sup>[29]</sup>。

## 四 展望

回顾过去近30年的历程,肺移植走过了实验、研究和实际应用三个阶段,今天已经成为治疗终末期

国内肺移植水平同国际相比还有相当的差距,还有许多未知的领域值得探索,更需要多学科间的合作。病人的选择、外科技术的提高和围绕手术期间的管理水平仍然是肺移植领域发展的核心。等候肺移植的潜在患者不断增加,供肺短缺的问题日现突出,是制约国内肺移植发展的重要因素之一,与数以万计苦苦等候各种捐赠器官的患者一样,干细胞移植、克隆技术、异种器官替代、无心跳供体的应用(donors of cardiac determinant of death, DCDD)、人工心脏及人工肺技术的成熟,将会给急需等待肺和其它器官移植的患者带来福音。

面对挑战,移植前期供肺的条件与移植后的功能密不可分,故需要发展更好的评价供肺质量的体系,以选好移植肺。除增加可用于移植的器官外,移植后期更需要降低炎症、感染、免疫介导的移植肺破坏。此外,还需增强异体肺在受体的耐受力,以期提高移植效率。

2007年我国颁布实施了《人体器官移植条例》,为我国肺移植工作设立了基准,随着经济的发展、医疗条件及人们思想观念的进步,肺移植必将迎来缕缕新的曙光。

### 参 考 文 献

- 1 Dahlman S, Jeppsson A, Scherstn H, *et al.* Expanding the donor pool: Lung transplantation with donors 55 years and older [J]. *Transplantation Proceedings*, 2006, 38(8): 2691-2693.
- 2 Gmez P, Crdoba M, Ussetti P, *et al.* Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results [J]. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005, 24(8): 1098-1102.
- 3 Muller C, Bittmann I, Hatz R, *et al.* Improvement of lung preservation from experiment to clinical practice [J]. *Eur Surg Res*, 2002, 34(1): 77-82.
- 4 Strubber M, Hohlfeld JM, Kofidis T, *et al.* Surfactant function in lung transplantation after 24 hours of ischemia: advantage of retrograde flush perfusion for preservation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(1): 98-103.
- 5 Serrick CJ, Jamjoum A, Reis A, *et al.* Amelioration of pulmonary allograft injury by administering a second rinse solution [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(4): 1010-1016.
- 6 Kelly RF, Murar J, Hong Z, *et al.* Low potassium dextran lung preservation solution reduces reactive oxygen species production [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(6): 1705-1710.
- 7 Date H, Yamane M, Toyooka S, *et al.* Current status and potential of living-donor lobar lung transplantation [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(1): 1433-1439.
- 8 Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, *et al.* A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients [J]. *N Eng J Med*, 2006, 354(2): 141-150.
- 9 Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, *et al.* Lung transplantation: a 15-year single-center experience [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(1): 121-130.
- 10 Bharat A, Narayanan K, Street T, *et al.* Early post transplant inflammation promotes the development of alloimmunity and chronic human lung allograft rejection [J]. *Transplantation*, 2007, 83(2): 150-158.
- 11 Yates B, Murphy DM, Forrest IA, *et al.* Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 172(6): 772-775.
- 12 Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, *et al.* Impact of astomotic airway complications after lung transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(2): 401-409.
- 13 Orens JB, Shearon TH, Freudenburg RS, *et al.* Thoracic organ transplantation in the United States, 1995-2004 [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(5p2): 1188-1197.
- 14 Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, *et al.* Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation [J]. *Chest*, 2001, 120(6): 1894-1899.
- 15 Fiser SM, Tribble CG, Long SM, *et al.* Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(6): 1069-1075.
- 16 Kermeen FD, McNeil KD, Fraser JF, *et al.* Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant [J]. *J Heart Lung transplant*, 2007, 26(8): 850-856.
- 17 Arasoy SM, Hersh C, Christie JD, *et al.* Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(10): 1044-1053.

18 Collins J, Kegeroni FA, Lecomte J, *et al.* Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: frequency, clinical characteristics, and

- 20 Pochettino A , Kotloff RM , Rosengard BR , *et al.* Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediated-term results [J]. Ann Thorac Surg ,2000 ,70( 6) : 1813-1819.
- 21 Fitton TP , Bethea BT , Borja MC , *et al.* Pulmonary resection following lung transplantation [J]. Ann Thorac Surg ,2003 ,76( 5) : 1680-1685.
- 22 Valentine VG , Bonvillain BS , Gupta MR , *et al.* Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era [J]. J Heart Lung Transplant ,2008 ,27( 5) : 528-535.
- 23 Husain S , Chan KM , Palmer SM. *et al.* Bacteraemia in lung transplant recipients in the current era [J]. Am J Transplant ,2006 ,6( 12) : 3000-3007.
- 24 Herbrecht R , Kessler R , Kravanja C , *et al.* Successful treatment of *Fusarium proliferatum* pneumonia with posaconazole in a lung transplant recipient [J]. J Heart Lung Transplant ,2004 ,23( 12) : 1451-1454.
- 25 Gutierrez CA , Chaparro C , Krajden M , *et al.* Cytomegalovirus viremia in lung transplant recipients receiving ganciclovir and immune globulin [J]. Chest ,1998 ,113( 4) : 924-932.
- 26 Wittewr T , Franke UF , Fehreubach A , *et al.* Experimental lung transplantation: impact of preservation solution and route of deliver [J]. J Heart Lung Transplant ,2005 ,24( 8) : 1081-1090.
- 27 Linfert D , Chowdhry T , Rabb H. Lymphocytes and ischemia ia reperfusion injury [J]. Transplant Rev ( Orlando) ,2009 ,23( 1) : 1-10.
- 28 Ng CS , Wan S , Yim AP. Pulmonary ischemia-reperfusion injury: role of apoptosis [J]. Eur Respir J ,2005 ,25( 2) : 356-363.
- 29 Boehler A. The role of interleukin-10 in lung transplantation [J]. Transpl Immunol ,2002 ,9( 2) : 121-124.