

再次肺移植治疗肺移植术后闭塞性细支气管炎综合征

蒋华驰 刘峰 郑明峰 吴波 毛文君 陈静瑜

【摘要】 目的 探讨再次肺移植治疗肺移植术后闭塞性细支气管炎综合征(BOS) 的疗效。方法 回顾性分析无锡市人民医院胸外科 7 例因肺移植术后 BOS 行再次肺移植的受者临床资料。其中男性 5 例,女性 2 例,中位年龄 45 岁(29 ~ 70 岁) ,原发病包括间质性肺炎 2 例、慢性阻塞性肺疾病 2 例、支气管扩张 1 例、原发性肺动脉高压 1 例、骨髓移植术后慢性闭塞性细支气管炎 1 例。首次肺移植术后 7 例患者均出现肺功能进行性下降,最终诊断为 BOS。再次肺移植术式为 5 例单肺移植和 2 例序贯式双肺移植,其中 1 例双肺移植和 1 例单肺移植在体外膜肺氧合辅助下完成。结果 1 例受者术中出血 2 000 mL,术后第 2 天出现急性肺水肿,于术后第 8 天因重症肺部感染死亡。1 例受者术中出現心跳骤停,于术后第 4 天因多器官功能衰竭死亡。其余 5 例受者手术过程顺利,术后恢复良好,均在术后 1 个月内出院。截至 2017 年 7 月,随访半年以上的 4 例受者肺功能检测一秒用力呼气容积分别为 2. 0、1. 8、1. 8、2. 5 L,分别占术后基线值 92. 3%、91. 1%、89. 1%、92. 1%,生活质量明显改善,日常活动不受限。结论 再次肺移植是治疗肺移植术后 BOS 的有效方法,但受者选择标准、手术方式、影响术后生存的危险因素等关键问题仍需进一步研究。

【关键词】 再次肺移植; 闭塞性细支气管炎综合征; 肺功能

Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after primary lung transplantation
Jiang Huachi , Liu Feng , Zheng Mingfeng , Wu Bo , Mao Wenjun , Chen Jingyu. Department of General Thoracic Surgery , Lung Transplantation Group , Wuxi People's Hospital , Nanjing Medical University , Wuxi 214023 , China

Corresponding author: Chen Jingyu , Email: chenjingyu333@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the outcome of lung retransplantation for recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after primary lung transplantation. **Methods** Lung retransplantations were performed for 7 recipients with BOS after primary transplantation in Wuxi People's Hospital. The primary diseases were diagnosed with end-stage pulmonary diseases , in which there were 2 interstitial pneumonia , 1 bronchiectasis , 1 pulmonary hypertension , 1 BOS following hematopoietic cell transplantation and 2 chronic obstructive pulmonary disease. These recipients with gradual decline in pulmonary function after first lung transplant received lung retransplantations for BOS. Two recipients received bilateral sequence lung transplantation and one of which was under extracorporeal membrane oxygenation support. Five recipients received single lung transplantation and one of which was under extracorporeal membrane oxygenation support. **Results** The course of operations were smooth. Case 1 died of infection on postoperative day 8 and case 2 died of multiple organ failure resulting from post-resuscitation syndrome on the fourth day after operation. The remaining 5 recipients recovered well during the follow-up until July 2017 and the pulmonary function was improved significantly. **Conclusion** Lung retransplantation is an important therapeutic strategy in treating BOS following initial transplant and more important issues like selection criteria of recipient , surgical method and risk factors for postoperation survival still need further research.

【Key words】 Lung retransplantation; Bronchiolitis obliterans syndrome; Pulmonary function

DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2017. 04. 006

基金项目: 江苏省无锡科教强卫工程青年医学重点人才项目(QNRC2016193)

作者单位: 214023 无锡, 南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科

通信作者: 陈静瑜, Email: chenjingyu333@sina.com

肺移植是目前公认治疗终末期肺病的有效方式,闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)是肺移植术后远期的主要并发症,直接影响受者生存率^[1]。随着他克莫司等免疫抑制剂以及阿奇霉素的应用,受者短期生存率有所提高,但对BOS疗效仍不理想,再次肺移植是BOS唯一有效的治疗方式。本研究回顾性分析无锡市人民医院胸外科因BOS接受再次肺移植的7例受者临床资料,探讨再次肺移植治疗肺移植术后BOS的疗效。

1 资料与方法

1.1 受者资料

7例受者中男性5例,女性2例,中位年龄45岁(29~70岁)。首次肺移植术后出现胸闷、气喘,监测肺功能发现一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)进行性下降,同时排除支气管吻合口狭窄、急性排斥反应等影响肺功能的疾病,结合高分辨CT结果,参照国际心肺移植协会临床实践指南标准^[2],均诊断为BOS。

病例1因间质性肺炎行首次双肺移植,术后3个月发生急性排斥反应,经糖皮质激素冲击治疗后好转,后出现胸闷、气喘进行性加重,需卧床吸氧。病例2因支气管扩张行首次双肺移植,术后出现咳嗽、胸闷、胸痛,活动耐量明显下降;同时合并胃食管反流疾病,考虑可能与首次肺移植术中迷走神经损伤和药物性胃轻瘫所致,经24 h食管pH检测及肺泡灌洗液中出现胆汁酸明确诊断;对于肺移植术后出现胃食管反流疾病,在之前的报道^[7-8]中均证实积极行胃底折叠术可延缓BOS的发生并可提高受者远期生存率,因此我们曾建议患者行该项手术,但患者由于各方面原因并未接受。病例3因原发性肺动脉高压行首次双肺移植,术后多次出现肺部感染,术后1年出现胸闷、气促伴呼吸困难,依赖无创通气。病例4既往因慢性粒细胞性白血病于外院行骨髓移植,术后出现BOS继而行双肺移植,首次肺移植术后3年因右侧气道吻合口狭窄行支气管支架植入术,同时伴胸闷、气喘,无法完成肺功能检测,依赖无创通气。病例5因慢性阻塞性肺疾病行首次右单肺移植,术后自行停用免疫抑制剂,出现胸闷、气喘伴呼吸困难,肺功能检查提示极重度通气功能障碍。病例6因间质性肺炎行首次左单肺移植。病例7因慢性阻塞性肺疾病行首次双肺移植,术后无明显诱因出现胸闷、气促加重,无法完成肺功能检测,日常活动受限。

1.2 供者资料

7例供者中5例为脑死亡供者,2例为心脏死亡供者。供、受者血型均相符。供者X线胸片示肺野清晰,纤维支气管镜检查无脓性分泌物,EB、CMV、HIV及HBV检测均为阴性,符合我院供者移植标准。供肺获取及灌注过程见文献[3]。

1.3 手术方式

手术方案均经医院伦理委员会审核通过。2例受者行序贯式双肺移植,5例受者行单肺移植,其中2例为对侧单肺移植;1例双肺移植和1例单肺移植在体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助下完成移植。手术切口均采取原切口,具体手术方式同首次移植^[4]。

1.4 术后管理

术后受者转运至ICU,气管插管机械通气,监测动脉血气以防止氧中毒。术后早期维持液体负平衡,防止肺水肿;应用他克莫司+吗替麦考酚酯+糖皮质激素预防排斥反应,监测他克莫司血药浓度谷值使之维持在10~15 μg/L;应用广谱抗生素预防细菌感染,应用伏立康唑、制菌霉素等预防真菌感染,同时应用更昔洛韦预防病毒感染。每日复查胸片,定期行支气管镜检查。

2 结果

7例受者术前均拟行双肺移植,但病例1、4、6、7在再次移植术中均发现胸腔广泛致密粘连;其中病例1切除原移植肺过程耗费较长时间,对侧供肺因冷缺血时间过长弃用;病例4、6、7因分离粘连过程中出血较多最终只能行单肺移植。病例5接受首次右单肺移植已12年,考虑有胸腔粘连可能,且术前肺通气灌注显像提示左肺通气、血流灌注明显较右侧差,因此行左单肺移植;术中见右侧胸腔紧密粘连,胸腔镜无法置入。病例2、3术中未见明显胸腔粘连,成功施行双肺移植。7例受者一般资料及术后转归见表1。

病例1术中出血2 000 mL,术后第2天拔除气管插管后出现急性肺水肿,再次行气管插管机械通气,予加强利尿等对症处理,生命体征平稳后呼吸机脱机拔管转入普通病房;患者气道内痰液积聚且无法自行咳出,痰培养为多耐药铜绿假单胞菌感染,抗感染治疗无效且合并多器官功能不全和弥散性血管内凝血,于术后第8天抢救无效死亡。病例2术中出现心跳骤停,予胸内心脏按压和ECMO辅助后恢复自主心律,但持续昏迷,脑功能严重受损,最终因多器官功能衰竭于术后第4天死亡。

表 1 7 例肺移植术后 BOS 患者临床资料

病例	性别	年龄(岁)	原发病	首次肺移植术式	两次肺移植间隔时间	再次肺移植术式	术后转归*
1	男	44	间质性肺炎	双肺移植	9 个月	左单肺移植	死亡
2	女	30	支气管扩张	双肺移植	2 年	双肺移植	死亡
3	女	29	原发性肺动脉高压	双肺移植	3 年	双肺移植	存活 30 个月
4	男	45	骨髓移植术后 BOS	双肺移植	5 年	右单肺移植	存活 16 个月
5	男	70	慢性阻塞性肺疾病	右单肺移植	12 年	左肺移植	存活 9 个月
6	男	58	间质性肺炎	左单肺移植	8 年	右单肺移植	存活 60 个月
7	男	62	慢性阻塞性肺疾病	双肺移植	3 年	右单肺移植	存活 1 个月

注: BOS. 闭塞性细支气管炎综合征; *. 随访至 2017 年 7 月

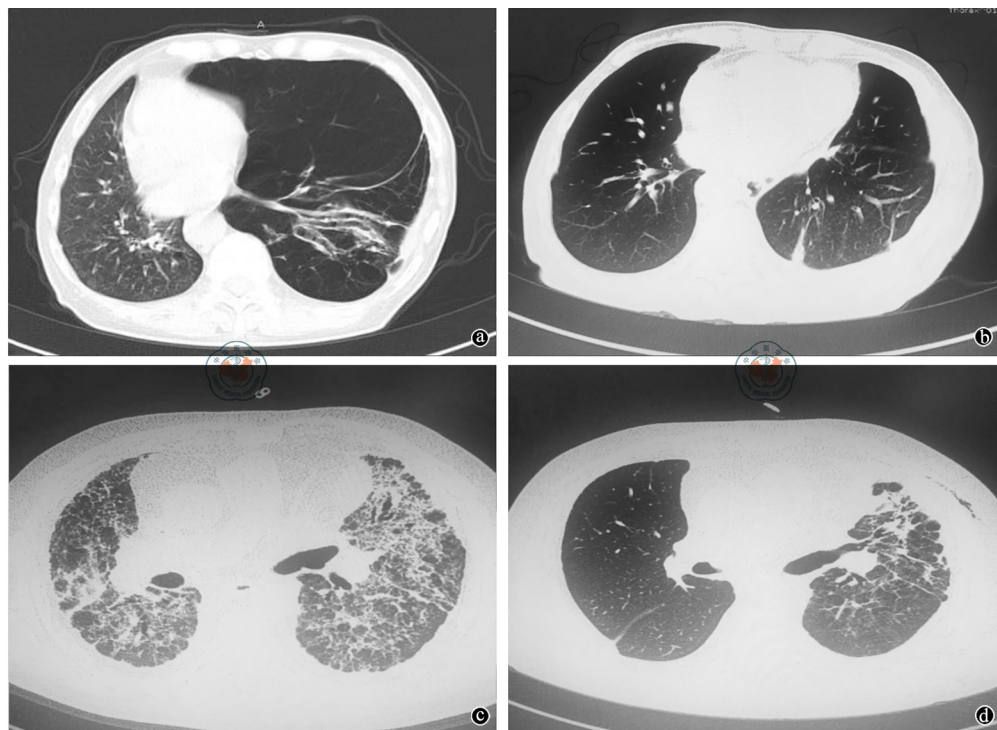
病例 3、4、5、6 手术过程顺利,均于术后 2 d 内脱机拔管,术后 1 个月内出院。术后半年检测肺功能,FEV1 分别为 2.0、1.8、1.8、2.5 L,分别占术后基线值(在没有应用支气管舒张剂的前提下,将肺移植术后 3 周后测得的两次最佳肺功能平均值作为基线值)92.3%、91.1%、89.1%、92.1%。截至 2017 年 7 月,上述 4 例受者分别存活 30、16、9、60 个月,术后生活质量明显改善,日常活动不受限。病例 7 手术过程顺利,术后第 2 天撤除 ECMO,术后第 3 天脱机拔管,术后第 28 天出院,截至 2017 年 7 月随访 1 个月,恢复良好。病例 3、4、6 因术前胸部 CT 缺失无法对比,病例 5、7 术前和术后肺部 CT 对比见图 1。

3 讨论

近年来,随着手术技术、肺灌注液、免疫抑制剂等不断进步,肺移植受者累积生存率明显提高,但是慢

性肺移植物失功(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)仍然是导致肺移植受者术后远期死亡的主要原因^[5]。BOS 是 CLAD 的主要表现^[6],通常需要经肺功能、影像学和组织病理学检查来诊断。肺活检虽然是诊断 BOS 的金标准,但由于 BOS 病灶散在分布,支气管镜活检缺乏敏感性,开胸活检更不现实,因此肺移植术后定期复查肺功能尤为重要。

BOS 的发病机制尤为复杂,包括免疫因素(急性排斥反应、供受者 HLA 不匹配等)和非免疫因素(细菌或病毒感染、原发病、手术方式、胃食管反流病等)^[5],对危险因素进行积极干预可以延缓 BOS 的发生。本研究中 5 例受者存在较为典型的危险因素:病例 1 术后早期发生急性排斥反应,病例 2 术后发生胃食管反流病,病例 3 术后反复出现肺部感染,病例 4 曾接受骨髓移植,病例 5 术后自行停用免疫抑制剂;病例 6、7 发病原因不明,可能与免疫应答有关。



注: a 和 b. 病例 5 术前、术后 CT 影像; c 和 d. 病例 7 术前、术后 CT 影像

图 1 病例 5 和病例 7 再次肺移植术前、术后 CT 对比

再次肺移植是目前治疗肺移植术后 BOS 唯一有效方式。Lindstedt 等^[9]对 75 例接受再次肺移植的受者进行回顾性分析发现,因 BOS 再次移植的受者 1 年生存率达 85.4%,5 年生存率达 56.1%,术后生存率接近首次接受肺移植的受者。Verleden 等^[10]一项回顾性分析结果显示,因 BOS 接受再次肺移植的受者远期存活较好,中位生存时间可达 5.3 年。

再次肺移植手术方式一直存在争议,有报道称对于首次为单肺移植的受者,再次移植时选择对侧单肺移植优于同侧单肺移植^[11],可能与首次肺移植后胸腔粘连、胸壁畸形受损有关。也有研究认为,切除首次移植肺可以减轻免疫应答。但上述两种观点都缺乏大样本临床数据支持。对于因 BOS 再次肺移植的手术方式国内报道仅 4 例,包括 2 例对侧单肺移植、1 例同侧单肺移植和 1 例双肺移植^[12-14],截至文献发表时 4 例受者恢复情况均良好。根据既往肺移植临床经验,双肺移植疗效优于单肺移植,我们推测这对于再次肺移植仍然适用。本研究中 7 例受者术前均拟行双肺移植,但最终仅 2 例受者成功施行。因此,由于再次肺移植受者病情复杂,需要根据具体情况决定手术方式,以避免术中出血过多或供肺浪费。

供肺短缺始终限制肺移植的发展,再次移植也面临如何分配供器官的伦理问题。Tong 等^[15]一项包含 5 563 名社会调查对象的荟萃分析结果表明,绝大多数人认为应该将供器官应用于获益最大的受者。随着再次肺移植术后存活率提高并接近首次肺移植,本着公平原则,等待再次移植的受者不应被区别对待。最近有研究表明,影响再次肺移植 1 年和 5 年生存率的共同危险因素包括:供者和受者年龄、移植后 ICU 治疗时间、首次术式为双肺移植,此外受者体质指数以及原发病为慢性阻塞性肺疾病也影响其再次肺移植 5 年生存率^[16]。因此,对于再次肺移植受者,我们会优先选择年轻、体质指数适中者,其他则参照首次肺移植受者选择标准^[17]。

本研究 7 例受者中 5 例治疗效果良好,最长已存活 5 年,可见再次肺移植治疗 BOS 具有良好的应用前景,但再次肺移植受者选择标准、手术方式、影响术后生存的危险因素以及是否更容易发生 BOS

等关键问题,仍需多中心、大样本研究进一步探讨。

参 考 文 献

- Verleden SE, Sacreas A, Vos R, et al. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation [J]. *Chest*, 2016, 150(1): 219-225.
- Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1479-1503.
- 毛文君, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 棉子糖低钾右旋糖酐液在临床肺移植中的应用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2012, 33(5): 275-279.
- 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 不横断胸骨双侧前胸切口双肺移植 [J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27(2): 72-74.
- Hayes D Jr. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6: 92.
- Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(2): 127-133.
- Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2003, 17(4): 363-368.
- Cantu E 3rd, Appel JZ 3rd, Hartwig MG, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(4): 1142-1151.
- Lindstedt S, Dellgren G, Iversen M, et al. Pulmonary retransplantation in the Nordic countries [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(5): 1781-1787.
- Verleden SE, Todd JL, Sato M, et al. Impact of CLAD phenotype on survival after lung retransplantation: A multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(8): 2223-2230.
- Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 114-120.
- 王海峰, 姜格宁, 丁嘉安, 等. 再次单肺移植治疗移植肺闭塞性细支气管炎一例 [J]. *中华器官移植杂志*, 2010, 31(7): 442-443.
- 李惠, 王国彬, 陈红娟, 等. 对侧单肺再移植一例报告 [J]. *中华移植杂志: 电子版*, 2012, 6(1): 35-37.
- 徐鑫, 陈汉章, 韦兵, 等. 再次肺移植治疗首次单肺移植后移植肺功能丧失二例 [J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(6): 374-375.
- Tong A, Howard K, Jan S, et al. Community preferences for the allocation of solid organs for transplantation: a systematic review [J]. *Transplantation*, 2010, 89(7): 796-805.
- Hayanga JA, Yang J, Aboagye J, et al. Risk factors associated with lung retransplantation: evaluation of a nationwide registry over a quarter century [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(5): 1742-1746.
- Whitson BA, Hayes D Jr. Indications and outcomes in adult lung transplantation [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(8): 1018-1023.

(收稿日期: 2017-07-25)

(本文编辑: 鲍夏茜)