

肺移植近期进展

综述

中山医科大学附属第一医院呼吸内科 (510080) 曾勉 谢灿茂 综述

肺移植已被公认是终末期肺疾患的一种治疗方法。自 1981 年 Reitz 等为 1 例原发性肺高压患者施行心肺移植手术获得成功后, 肺移植的发展进入了新的里程碑。近十年来肺移植临床应用显著增加, 开始由于气道吻合、排斥早期呼吸功能不全等问题使进展较缓慢, 随着肺保存质量的提高, 外科技术的改进, 排斥问题的解决, 肺移植得到较大发展, 提高了众多终末期肺疾病患者的生活质量和寿命延长。国际心肺移植学会报道, 心肺移植患者 1 年的存活率是 59.9% 和 3 年存活率 49%, 单肺移植 1 年存活率 73.1% 和 3 年存活率 62.7%, 双肺移植的存活率受施行手术方式影响, 双侧连续肺移植 (BSLT) 的患者比整体双肺移植者的存活机会高, 进行 BSLT 的病人存活率 1 年约 70%, 3 年 55%^[1]。

肺移植适应症和禁忌症

适应症 终末期肺疾病患者可选择单侧或双侧肺移植。伴有严重不易矫正的心脏病时可行心肺移植术。

1. 病例入选标准^[2] ①年龄在 65 岁以下, 没有明显肺外疾患; ②泼尼松每天用量不超过 15 mg; ③既往 5 年内无恶性疾患; ④移植前一般情况尚好, 胜任肺功能检查, 能理解和服从移植后的内科治疗; ⑤无吸烟、服违禁药或饮酒; 无明显精神病发作; ⑥有足够的经济资源, 支付移植费用。此外, 还要依病人的情况选择移植方式。

2. 肺移植指征^[3] ①单肺移植: 无肺部感染的肺实质性疾病 (如特发性肺纤维化, 肺气肿性疾病), 可治性先天性心脏病伴继发性肺动脉高压 (如房间隔缺损), 无严重心力衰竭的肺血管疾病。②双肺移植: 囊性肺纤维化, 严重慢性肺气肿, 可治性先天性心脏病继发性肺动脉高压 (如房间隔缺损), 无严重心力衰竭肺血管性疾病。③心肺移植: 肺实质性或血管性疾病伴严重右或左心功能不全, 不能矫正的先天性心脏病伴肺动脉高压。

禁忌症 出现以下情况不宜进行肺移植^[3]: ①肝功能不全或门脉高压; ②严重营养不良; ③既往的手术致胸膜广泛粘连; ④依赖机械通气 (无创性机械通气除外); ⑤气道存在耐药菌; ⑥肺曲霉菌病伴广泛的胸膜反应者。

技术问题

小时^[3,4]。Snell 等对 106 例肺和心肺移植者进行了研究分析, 移植器官平均缺血时间为 (5.38 ± 1.55) 小时, 经多变量 Cox 回归分析, 发现移植缺血时间与移植者生存率密切相关, 缺血时间超过 5 小时, 其生存率下降^[5]。因此, 应尽可能缩短移植器官的缺血时间。供肺切出后, 先用血管扩张剂如前列腺素 E_1 或前列环素灌输以对抗低温导致的肺血管收缩, 再用冷贮存液 “Euro-Collins” 冲洗, 然后冷藏于 $6 \sim 10^\circ\text{C}$ 的冰库^[3,5]。近期着重研究维持肺脏细胞容积稳定的贮存液成分, 贮存期由于缺氧, 肺细胞膜上的钠钾泵功能障碍改变了细胞内离子组成, 引起细胞渗透性肿胀, 若在贮存液中加入非渗透性底物 (如: 葡萄糖聚糖) 可减少这种水肿, 改善肺的保存质量^[6]; 实验模型提示肺保存期, 由于缺氧有氧化代谢降低, 若在贮存液中补充细胞能量代谢所需的底物, 使有氧代谢持续, 会提高供肺的质量, 因此有条件测定这些底物对提高肺的保存很重要^[7]。

目前普遍用前列环素或前列腺素 E_1 灌注供肺, 它具有舒血管、抗炎、保护细胞作用。除此之外, 几种提高肺保存和减少损伤的调节剂, 如抗炎药物、钙通道阻断剂、氧自由基消除剂等^[4], 尚在研究中。

心肺旁路 (CPP) 单肺移植和连续双肺移植时, 供应被置换肺脏的肺动脉血流暂时中断, 如果病人血流动力学稳定, 气体交换正常, 那么肺移植无需心肺旁路。而心肺移植、整体双肺移植往往需行心肺旁路来维持血流动力学稳定^[3]。术前评价患者运动耐量、动脉血氧饱和度和右心功能可以预计是否需要心肺旁路^[8]。

心肺旁路有以下缺点: ①缺血时间延长; ②术后肺功能不全发生率增加; ③术中、术后出血发生率较高^[2,8]。100 例肺移植患者 (心肺、双肺和单肺移植) 的回顾性分析显示行心肺旁路的患者, 肺部浸润更严重, 动脉血氧分压/肺泡血氧分压 ($\text{PaO}_2/\text{P}_\text{A}\text{O}_2$) 比例下降, 气管插管时间延长; 而无心肺旁路的患者, 移植肺的功能改善较快, 存活率也提高^[9]。近年来在手术室采用抑肽酶预防出血, 术中、术后出血的并发症有所减少^[2]。

外科技术 ①单肺移植 (SLT) 是最简单的一种移植方式, 需作主支气管干、肺动脉、含肺静脉的左心房吻合。②双肺移植有 2 种方法^[2,3], 一种为双侧连续肺移植 (bilateral sequential lung transplantation, BSLT), 为

(en bloc double lung transplantation), 为少数医疗中心采用的方法, 需心肺旁路, 经中线切开胸骨, 行整体双肺移植, 吻合肺动脉、气管、左心房(肺静脉)。^③心肺移植(HLT)^[2, 3]经中线胸骨切开, 吻合气管、主动脉和右心房(包括上、下腔静脉)。^④活体双肺叶移植术(living-related donor bilateral lobar transplantation)^[2], 主要用于囊性肺纤维化患者。由于移植器官缺乏而采用的方法——从 2 个 ABO 相容的亲人身上各取一肺下叶进行移植。供肺必须有足够的支气管、肺动脉、肺静脉袖口与患者吻合, 不能钳夹和过多挤压供肺组织。据报道 1 年存活率达 66%, 与 HLT 和 BSLT 的效果相当^[8]。^⑤反位心肺移植术^[10], Rabago G 为 2 例患者进行反位心肺移植, 术后 2 例患者心肺功能正常。后两种方法是近期新开展的外科技术, 尚需进一步巩固和发展。

吻合并发症

血管吻合 各种移植方式血管吻合的并发症较少见, 但一旦出现可致血管破坏^[11], 移植失败。常见有血管吻合处阻塞, 因供肺血管过长扭结或缝合部位受限所致^[3], 包括肺动脉阻塞和肺静脉阻塞。当术后持续低氧血症和肺高压, 应怀疑肺动脉阻塞, 立即行数字灌注扫描、动脉造影明确诊断, 必要时再次手术。肺静脉阻塞可引起肺再灌注时暴发性肺水肿^[2], 经食管超声心动描记术、多普勒超声描记术检查可了解肺静脉的开放情况和血流特征。当出现严重肺水肿时, 需要再手术探查。

气道吻合 大气道的供血来自支气管动脉, 它是主动脉、肋间上动脉的分支, 当取出供肺时, 这些血管常受到破坏。移植后, 灌注供肺气道的血流来自含混合静脉血的肺循环, 因此这些气道对缺血相当敏感, 气道损伤常表现为吻合口破裂或狭窄。

心肺移植由于完好保留了供肺隆突周围起源于冠状动脉和肺动脉系统的支气管侧支循环, 气道并发症发生率^[13]; 而整体双肺移植吻合口周围侧支循环受到破坏, 气道并发症发生率较高。目前支气管吻合有端端吻合和小气道套入大气道使它们的软骨环重叠吻合^[14], 后者使缺血性气道并发症的发生率从 32% 降至 12%^[11]。加固气道吻合, 减少气道缺血和并发症的措施还有^[3]: ①移植者本身气道要尽量留长, 供肺气道要短, 宜在上叶 1~2 个软骨环内进行吻合; ②采用网膜固定术, 或用肋间肌的皮瓣或心包组织包裹气道, 以提供营养血管; ③气道血管再通手术, 保留供肺最大的支气管动脉, 与移植者的乳房内动脉连接^[15], 但该手术增加了移植术的复杂性, 而且使单肺或双肺缺血时间延

免疫抑制疗法

传统的免疫抑制疗法由硫唑嘌呤、皮质类固醇和环孢素联合组成, 采用 3 联疗法, 对预防肺和心肺移植排斥自 1981 年以来已取得满意效果, 但急性排斥仍很常见, 慢性排斥表现为细支气管炎性阻塞是晚期发病和死亡的主要原因。

出现异体排斥, 除了用甲泼尼龙(MP), 或用环磷酰胺(CTX)等细胞毒药物外, 还有以下几方面的进展: ①采用溶细胞疗法, 使供体淋巴细胞减少, 药物有 muromonab-CD 3, 明尼苏达(minnesota)抗淋巴细胞球蛋白, 兔抗胸腺细胞球蛋白等, 它们可降低早期排斥(不超过 90 天)的发生率, 但似乎无长期作用^[16], 且对感染发生率的影响报道不一; ②FK 506 是一种新型的免疫抑制剂^[17], 许多方面与环孢素相似, 已用于人类实体器官移植, 少数人体肺移植, 其毒性作用与环孢素相似, 常见的急性毒性作用是肾功能衰竭和神经系统后遗症。③全身淋巴组织放射治疗^[18], 急性排斥用大剂量甲泼尼龙治疗无效时, 可选用低剂量全身淋巴组织照射(total lymphoid irradiation TLI), 用 6 MeV 直线加速器, 每次照射量 80 cGy, 每周 2 次, 总量 800 cGy; Vincent 报道了 6 例肺移植患者出现顽固性异体排斥, 大剂量激素治疗无效而采用 TLI 治疗, 结果 TLI 有效地降低了异体排斥的发作次数和程度, 寿命延长。因此认为 TLI 是一种有效的免疫抑制疗法, 有可能成为治疗难治性急慢性排斥的一种补救措施。

手术后问题

急性排斥的诊断和治疗 移植后急性排斥很常见, 在最初 30 天内每例患者平均发作 1.2 例次, 表现为突发呼吸困难, 气体交换障碍, 肺功能严重下降, X 线显示肺部浸润; 偶而出现发热和白细胞增多, 这时需排除感染的可能。常规纤维支气管镜监测, 对这些病人的诊断和治疗有重要的价值, 通过支气管肺泡灌洗(BAL), 细胞刷检, 支气管肺活组织检查可确诊排斥或感染, 无症状患者也可以发现急性排斥的证据, 但有时急性排斥的血管周围淋巴细胞浸润特征与感染时所表现的很相似, 这时要结合 BAL 检查及临床表现加以鉴别。

最近有人提出支气管肺泡灌洗液(BALF)的细胞计数流变分析对诊断急性排斥有价值^[19], 他们研究发现肺移植者的 BALF 中分化群(CD 4⁺)淋巴细胞明显减少, 无排斥时, 大多数 CD 4⁺淋巴细胞能表达 IL-2 受体; 出现急性排斥时, BALF 中 CD 8⁺淋巴细胞增加。也有人提出测定肺移植患者血清中能提示急性排斥

需进一步研究。

急性排斥用甲泼尼龙治疗, 1 g/d 静脉注射, 连用 3 日, 几乎所有病人都有效, 必要时加用多克隆或单克隆抗 T 细胞抗体治疗; 但追踪支气管活检发现残留的浸润灶与排斥缓解时或进展时表现一致^[3]; 急性排斥反复发作可能是细支气管炎性阻塞发生的预兆, 可试用 TLI 治疗^[18]。

感 染

1. 危险因素 感染是肺移植后致死的一个重要原因。国际心肺移植学会报道^[1], 肺移植的死亡病例中感染占 40%。易感因素有: ①失去神经支配, 粘膜纤毛清除功能障碍; ②手术时肺门剥离, 使淋巴系统受干扰妨碍了免疫应答细胞的正常移行; ③必需的免疫抑制治疗。

2. 细菌性肺炎 细菌性肺炎占肺移植所有感染的 32%, 病原菌不仅来自供肺, 也来自患者本身的上呼吸道(如寄生在囊性肺纤维化囊内的病菌)。Low 报道 97% 的供肺支气管灌洗液培养出葡萄球菌属、肠杆菌属、不动杆菌属和念珠菌属^[20], 当供肺和患者都分离出同一病菌时, 临床患肺炎的发生率为 50%, 出现气道并发症者易发生细菌感染。因此, 术后应针对供体可能存在或已证实存在的病原菌采用预防性抗生素治疗。当疑有细菌性肺炎时, 行纤维支气管镜检查, 通过支气管肺泡灌洗或细胞刷检明确诊断。

3. 巨细胞病毒 (CMV) 感染 CMV 感染是肺移植患者最严重的病毒感染, 这种感染与病死率增加、呼吸道双重感染和慢性排斥发生有关^[3]。典型的感染发生在移植后 4 周, 但也有发生在 2 周的病例报道。血清 CMV 阴性患者接受血清阳性捐者的器官, 致感染、肺炎和死亡的危险性最高, 血清 CMV 阳性患者其危险性也增加。X 线显示双肺弥漫模糊阴影占 60%, 小灶性模糊阴影 33%, 局灶实变 7%^[21]。

4. 其它机会性病原体感染 肺曲菌病、卡氏肺囊虫肺炎也是肺移植后常见的机会性支气管肺感染, 仅次于 CMV 感染。曲菌主要侵袭局部坏死的支气管吻合处。卡氏肺囊虫肺炎以灶性渗出为表现, 多发生在移植后 4 个月内^[21]。

慢性排斥 肺移植 6 月后出现的排斥反应称慢性排斥, 是移植者死亡的主要原因。表现为进行性气道阻塞。病理上由于炎症过程导致小气道变形、狭窄、瘢痕形成, 称为阻塞性细支气管炎。慢性排斥主要表现咳嗽、呼吸困难, 肺功能减退而胸部 X 线清晰。纤维支气管镜检可确诊, 但经支气管活检对诊断慢性排斥的敏感性不如急性排斥。

测定用力肺活量 25% 和 75% 间的用力呼气流速 (FEF_{25~75}) 和第 1 秒用力呼气量 (FEV₁) 均可反映肺移植患者气道功能情况。FEF_{25~75} 比 FEV₁ 更灵敏, 更早发现阻塞性细支气管炎的发生。若排除感染或急性排斥, 可用生理学标准——FEF_{25~75} 下降低于预计值的 70% 作出阻塞性细支气管炎的诊断^[22]。

阻塞性细支气管炎采用一个疗程的甲泼尼龙冲击疗法, 或选用一个疗程的溶细胞疗法(如兔的抗胸腺细胞球蛋白), 大多数病人都有效, 但常有复发。

常常由于进行性阻塞性细支气管炎导致肺移植失败, 再移植是唯一的选择。但由于再移植的实际存活率不如第 1 次, 选择病人应慎重。再移植指征^[23]: ①原发移植器官功能衰竭; ②出现气道并发症; ③进行性阻塞性细支气管炎。

综上所述, 肺移植是终末期肺疾患一种公认的有效治疗手段, 随着病例的选择, 器官保存, 外科技技术, 免疫抑制疗法和术后监护等方面的改进, 大大提高了移植术的成功率。能使众多的病人得益, 但影响肺移植广泛开展的主要障碍是合适器官捐赠者的数量有限。

参 考 文 献

- 1 Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: tenth official report 1993. *J Heart Lung Transplant*, 1993; 12: 541~548
- 2 Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest*, 1996; 109 (3): 787~798
- 3 Rossi J, Bierman MI, Griffith BP. Recent progress in lung transplantation. *Current Opinion Critical Care*, 1995; 1: 77~83
- 4 Kirk AJ, Colquhoun IW, Dzok JH. Lung preservation: a review of current practice and future directions. *Ann Thorac Surg*, 1993; 56: 990~1000
- 5 Snell GL, Rabinov M, Griffiths A, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1996; 15 (2): 160~168
- 6 Steen S, Sjöberg T, Massi G, et al. Safe pulmonary preservation for 12 hours with low-potassium-dextran solution. *Ann Thorac Surg*, 1993; 55: 434~440
- 7 Weder W, Harper B, Shimokawa S, et al. Influence of intra-alveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 101: 1037~1043
- 8 deHoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993; 106: 787~796
- 9 Stames V, Barr M, Cohen R. Lobar transplantation: indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 108: 403~410
- 10 Rabago G, Copeland JG, Rosapepe F, et al. Heart-lung transplantation in situs inversus. *Ann Thorac Surg*, 1996; 62 (1): 296~298
- 11 Griffith BP, Magee MJ, Gonzalez IF, et al. Anastomotic pitfalls in lung

(上接第 276 页)

- transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107: 743~753
- 12 Sarsan MA, Yonan NA, Beton D, et al. Early pulmonary vein thrombosis after single lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 1993; 12: 17~19
- 13 Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, et al. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990; 99: 14~21
- 14 Judson MA. Clinical aspects of lung transplantation. Clin Chest Med. 1993; 14: 335~357
- 15 Daly RC, Tadjkarimi S, Khaghani S, et al. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. Ann Thorac Surg. 1993; 56: 885~892
- 16 Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al. Acute rejection of lung allografts with various immunosuppressive protocols. Ann Thorac Surg. 1992; 54: 846~851
- 17 Todo S, Fung JJ, Starzl TE, et al. Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506. Ann Surg. 1990; 212: 295~307
- 18 Valentine VG, Robbins RC, Wehner JH, et al. Total lymphoid irradiation for refractory acute rejection in heart-lung and lung allografts. Chest. 1996;

109 (5): 1184~1189

- 19 Crim C, Keller CA, Dunphy CH, et al. Flow cytometric analysis of lung lymphocytes in lung transplantation recipients. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153 (3): 1041~1046
- 20 Low DE, Kaiser LR, Haydock DA, et al. The donor lung: infectious and pathologic factors affecting outcome in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106: 614~621
- 21 Shreenivas R, Schulman LL, Berkmen YM, et al. Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation: clinical and radiographic findings. Radiology. 1996; 200 (2): 349~356
- 22 Patterson GM, Wilson S, Whang JL, et al. Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart-lung and double lung transplantation: a comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and force expiratory volume in one second. J Heart Lung Transplant. 1996; 15 (2): 175~181
- 23 Wekerle T, Klepetko W, Wisser W, et al. Lung retransplantation: institutional report a series of twenty patients. J Heart Lung Transplant. 1996; 15 (2): 182~189

(收稿日期 1997 年 10 月 5 日)

实践荟萃

有机磷农药中毒的配合抢救及护理

黑龙江拜泉县人民医院 (164700)

边丽辉 西凤瑜

我院自 1994~1996 年共收治急性有机磷中毒患儿 12 例。男 8 例, 女 4 例。年龄 2~13 岁。除 2 例口服中毒(欲自杀)外, 其余均为皮肤接触中毒。现将该组病人的临床抢救及护理介绍如下。

配合抢救及护理: 立即脱离中毒源, 彻底清除毒物。对 10 例皮肤接触中毒者, 让其迅速脱掉含有机磷农药的衣物, 并对其皮肤用温水反复冲洗。切忌用热水或酒精擦洗。2 例口服中毒者, 洗胃液用清水或 1:2000 高锰酸钾溶液。洗胃要彻底, 反复洗至水变清无蒜臭味为止。为了促使已进入消化道但尚未被吸收的有机磷农药加速排出体外, 应用 50% 硫酸镁或硫酸钠注射液 30~50 mL, 由胃管注入以导泻。忌用油类泻剂。迅速建立静脉通道, 及时给予足量的乙酰胆碱生理拮抗剂阿托品和胆碱酯酶复能剂解磷定。应用阿托品时

要早、快、足, 至达到阿托品化后逐渐减量。但是在静脉投给解磷定时, 输液速度过快可抑制呼吸。应予以重视。根据病情调节滴速。另外, 有机磷农药及其代谢产物主要经肾由尿排出, 故可根据患儿年龄给予适量的利尿剂。密切观察病人的生命体征, 注意患儿的意识、瞳孔、呼吸、脉搏、血压及皮肤等细微变化, 若发现异常或疑有合并症时应立即通知医生。肺水肿为有机磷中毒后常见的并发症之一, 中毒时, 支气管分泌物增加, 肺泡通透性增强, 患者常出现呼吸困难、烦躁不安、口唇发绀等症状, 应及时给予氧气吸入(湿化吸氧)。并控制输液量及速度。当患儿突然出现意识障碍、双侧瞳孔散大或不等, 呼吸节律突然改变等变化时则提示有脑水肿合并脑疝, 须及时进行脱水治疗多采用 20% 甘露醇、50% 葡萄糖液静注、静推呋塞米。还可予地塞米松, 局部降温。氧气吸入, 严格控制输液量。保持呼吸道通畅。有分泌物及时吸出, 患儿平卧时, 头应偏向一侧, 以防呕吐物或分泌物呛入气管造成窒息。抢救时护士应在床边仔细观察病情, 了解每一细微变化, 为医生正确诊断和治疗提供可靠的临床资料, 可大大提高治愈率。

(收稿日期 1997 年 9 月 10 日)