

肺移植四十年进展

龚勇泉 综述 李劲松 王建军 审校

【摘要】 肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。本文就肺移植的发展概况、手术方式、适应证以及并发症的防治进展进行了综述。

【关键词】 肺移植术；适应证；并发症

肺脏移植是大器官移植中最后进行实验移植术研究的,临床肺移植的进展也落后于其它器官。肺移植是许多终末期肺病的唯一治疗手段。随着肺保存质量的提高、外科技术的改进、免疫抑制剂的发展等,四十年来,肺移植获得了较大的进展,肺移植患者的生活质量得到了明显改善。但是,供体的缺乏,移植后排斥反应、闭塞性细支气管炎仍然是影响肺移植数量及移植后患者长期生存的主要问题。

1 发展概况

1963 年,美国第 1 例临床肺移植手术成功,但患者仅生存 18 天^[1]。此后 20 年全世界共报道人肺移植 40 例,其中仅 1 例生存 10 个月。1983 年,多伦多小组为 1 例肺纤维化患者进行了肺移植手术,获得长期生存。此后,肺移植有了快速的发展。截止目前,全世界施行了约 15,000 例肺移植手术,平均每年 1400 例^[2]。肺移植的 1 年、3 年、5 年、10 年生存率分别为 88.2%、77.1%、52.9% 和 20.9%^[3]。1979 年辛育龄等进行了 2 例肺移植手术,为国内先例,但均因严重排斥反应而失败。1995 年,陈玉平成功完成了我国第 1 例长期生存的左单肺移植手术。据不完全统计,至 2001 年底我国大陆共进行了临床肺移植 13 例次,患者最长存活 7 年。

2 供体和受体的选择标准

从 1990 年代至今,供体选择的基本标准没有多大变化。为了减少术后移植肺感染和心、肺功能衰竭,对理想供体的要求也较多。①年龄小于 55 岁;②无吸烟

史和心、肺疾病史;③心功能正常;④ PEEP 5cmH₂O 吸入氧浓度小于 40% 时动脉氧分压大于 100mmHg,吸入氧浓度为 100% 时动脉氧分压大于 300mmHg;⑤潮气量 15ml/kg,吸气末静息气道压小于 20cmH₂O;⑥考虑到院内感染,机械通气 7 天以上者一般不适于作供体;⑦胸部影像学检查正常,肺野清晰;⑧纤支镜检查正常,无脓痰,但有革兰氏阳性细菌并不影响供肺的使用;⑨供体与受体 ABO 血型相同,一般不作 HLA 相容性检测;⑩供体肺与受体的胸腔大小基本匹配,供肺不超过受体肺的 1.5 倍,供体肺过大可压迫心脏并导致肺不张,可以用包括肺叶切除或用缝合器做非解剖部位切除等方法缩小供肺以与胸腔适应,供体过小容易形成胸内残腔和肺损伤。

肺移植供体的缺乏在器官移植中更为显著^[4]。有放宽供体选择标准,使用边缘供体(marginal donor organs)获得较好移植肺功能和生存结果的报道^[5]。Steen 等^[6]成功进行了 1 例无心跳供肺肺移植,术后患者获得了较好的肺功能。尸体供体存在如热缺血时间的安全范围、肺保存、肺循环血栓形成等问题需要解决。活体肺叶移植为危重患者和儿童患者提供了合适的供体^[7]。异种供肺移植目前仍处于实验研究阶段^[8]。

肺移植手术适用于不可逆性终末期肺病预计寿命不超过 12~28 个月、日常活动明显受限、心功能良好、心理状况比较满意的患者^[9]。在移植患者中,梗阻性肺气肿所占比例最大,主要原因为肺气肿是一种常见病,患者能在等待中生存更长时间;囊性纤维化病情进展较快,患者多在等待移植中死亡。由于前列腺素 E₁(PGE₁)的应用,肺动脉高压在移植中所占的比例明显降低,但药物治疗不佳的严重肺动脉高压患者仍需进行肺移植手术^[10]。随着器官移植的进步,儿童肺移植逐年增多^[11]。老年及依赖呼吸机的患者接受肺移植者亦在增加。

3 供体的保存

肺保存的方法目前临床应用最广的是单纯肺动脉灌注和低温浸泡相结合。肺灌注和保存的最佳温度现在仍然不很清楚,虽然有实验证明 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。常用的灌注液有 Euro-collins 液(EC)、UW 液和低钾右旋糖酐液(LPD)。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,加重了缺血再灌注损伤,因此目前多使用 LPD 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,提高移植肺功能^[12]。逆行灌注和顺行灌注结合能更好的保护供体肺。灌注液中加入氧自由基清除剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽等,有利于减轻再灌注损伤。PGE₁ 已被临床证实具有扩张肺微血管、抗血小板聚集和白细胞粘附的作用。

4 手术方式

肺移植的主要术式有单肺、双肺、心肺联合移植和活体肺叶移植。单肺移植的主要适应症为肺气肿,尤其是老年和身材较小的患者;肺动脉高压者也可行单肺移植,但行双肺移植更便于术后管理,也可进行心肺联合移植;囊性肺纤维化和支气管扩张需要行双肺移植手术;心肺联合移植的适应症为肺动脉高压、先心病及晚期肺病合并心功能不全。

活体肺叶移植为危重患者提供了治疗可能,分别从两个供体各取左、右下肺叶植入同一受体,美国南加利福尼亚大学移植组从 1993 年~2003 年总计完成了 123 例,效果理想^[13]。儿童患者活体供肺能比尸体供肺获得更好的肺功能^[14]。虽然还没有供体死亡的报道,但供体的并发症也不容忽视^[15]。

5 主要并发症

5.1 缺血再灌注损伤

虽然供体的保存切取技术有了很大提高,但仍然有 15%~20% 的肺移植患者出现缺血再灌注损伤(Ischemia Reperfusion Injury, IRI),由此引起的死亡所占比例高达 40%~60%。IRI 的发病机理仍不清楚,炎症细胞的聚集和血管内皮细胞的功能障碍可能起着很重要的作用。临床上表现为非心源性肺水肿和不明

原因的渐进性移植肺功能损害,大多于术后 72 小时内出现;治疗上需要呼吸机支持,严重的需要使用体外膜肺。由于 IRI 有增加急性排斥反应和闭塞性细支气管炎(Obliterative Bronchiolitis, OB)的危险,因此,预防缺血再灌注损伤具有重要意义^[16]。选择合适的供肺能减少 IRI,但因供体缺乏而很难达到。改善肺的保存能显著减少 IRI,使用低钾右旋糖酐灌注液、顺行和逆行灌注相结合以及灌注液中加入 PGE₁ 等,都取得了较好的效果。对于一氧化氮(NO)的应用有所争议。Fujino 等^[17]认为在切取供肺时吸入 NO 能改善早期移植肺功能。但 NO 具有双重效应,可与超氧阴离子反应产生毒性过氧酰硝酸盐,参与肺损伤过程。Valino 等^[18]的实验研究也表明吸入 NO 能损害肺功能。Meade 等^[19]临床观察表明吸入 NO 后肺的氧合功能、拔管时间、1 个月内死亡率与安慰剂组无差异。控制再灌注和过滤再灌注液白细胞相结合对预防 IRI 可能有效^[20]。内皮素受体拮抗剂、缺血预处理在动物实验已经证实能改善肺功能,但尚未见有临床报道。转基因技术的应用为减轻 IRI 提供了新的途径,并在动物实验中取得了一定的进展^[21]。

5.2 排斥反应

急性排斥反应是肺移植术后最常见的并发症,大多数在 1 年内至少发生 1 次^[22]。急性排斥反应是 OB 的主要危险因素之一,早期诊断急性排斥反应和改变免疫抑制策略对减少 OB 有重要意义^[23]。急性排斥反应的临床表现为呼吸困难、体温升高(升高 0.5℃ 有意义)、肺部浸润性改变、低氧血症、白细胞计数增高等,多发生在术后 5~7 天,但这些症状均无特异性;已有一些非侵袭方法如呼出气 NO 测定、肺核素扫描等,但在临床应用较少。诊断急性排斥反应的金标准是经支气管穿刺活检,1990 年建立了统一的组织学诊断标准,1995 年进行了修改,已被广泛采用。急性排斥反应以血管外周及间质单核细胞浸润为其特征,并有气道炎症改变;急、慢性排斥反应的鉴别以是否存在不可逆性的血管或气道嗜酸性透明改变为特征^[24]。但是否进行预防性经支气管穿刺活检监测排斥反应,尚无定论。

由于急性排斥反应和 OB 之间的关系,肺移植术后的免疫抑制治疗一直是人们关注的焦点,但临床上并没有统一的免疫抑制方案。使用抗淋巴细胞球蛋白进行诱导治疗能减少急性排斥反应发生率^[25]。由于 IL-2 受体拮抗剂给药方便,副作用小,继发性感染少见,许多移植中心倾向于将其作为诱导治疗的首选药物。

但据国际心肺移植登记处报告,2000 年 1 月至 2002 年 6 月,接受了诱导治疗的受体不足 50%^[26]。常用的维持治疗采用环孢霉素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)与糖皮质激素联合用药,或者合用抗淋巴细胞球蛋白^[27]。但用他克莫司取代 CsA,骁悉取代 Aza 的方案越来越多^[28]。

慢性排斥反应主要表现为慢性移植肺功能不全,发病机理尚不清楚,也无有效的预防措施,治疗主要采用大剂量糖皮质激素与抗淋巴细胞球蛋白。Carin 等^[29]报告,用他克莫司取代 CsA 后能稳定移植肺功能,但仅有少数获得改善,有效的治疗措施是再次肺移植。Brugiere 等^[30]观察 15 例再次肺移植患者,效果良好。

基因治疗是有可能解决排斥反应的方法之一。通过基因载体的改进,可以降低其毒副作用,同时提高转染效率,控制转入基因表达的部位和时间;寻找合适的基因目标,降低移植后的器官损伤和快速细胞死亡,诱导免疫耐受并减少慢性排斥反应。但距这些目标的实现还有很长的距离。

5.3 感染

感染是肺移植后常见的并发症和死亡原因。感染部位主要发生在下呼吸道,原因与呼吸道与空气直接接触、淋巴回流障碍及免疫抑制药物的应用等有关;病原体包括细菌、霉菌、病毒,以细菌性肺炎最为常见,绝大多数经静脉给予抗生素治疗能够迅速治愈。巨细胞病毒感染 13%~75% 的受体;在患者抗体阴性、而供体阳性时危险性更大,此时主张预防性应用更昔洛韦与抗 CMV 免疫球蛋白^[31];对于已感染的患者应加大更昔洛韦用量,维持口服给药能降低复发。真菌感染多为霉菌和白色念珠菌,常和其它感染合并存在,诊断困难^[32]。肺曲霉菌感染用两性霉素治疗,白色念珠菌感染应联用氟康唑,经全身及呼吸道吸入局部给药;是否采用预防性用药,目前仍存在争议^[33]。

6 肺移植展望

供体的缺乏是制约所有器官移植发展的主要问题,实现异种移植将彻底解决供体的缺乏。探索延长肺保存的方法,可以从远处获得更多供体器官。慢性排斥反应是影响心肺移植患者长期生存的主要原因,需要进一步研究以明确其发病机理,开发更特异有效的防治药物,但解决排斥反应的最终途径是诱导形成免疫耐受。我国的肺移植与国外先进水平尚存在很大差距,

制定脑死亡法,确定脑死亡标准并得到社会的认可,可以增加供体的来源和质量。随着经济的发展、医疗条件和人们思想观念的进步,相信这种差距会逐渐缩小。

参 考 文 献

- Hardy JD, Wobb WR, Dalton ML Jr, et al. JAMA, 1963, 186: 1065.
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. J Heart Lung transplant, 2002, 21: 950 - 970.
- Wolfe RA, Webb RL, Dickinson DM, et al. Transplantation, 2003, 3 (suppl 4): 103 - 113.
- Jonathan B. Orens, MD, Annette Boehler, et al. J Heart Lung Transplant, 2003, 22: 1183 - 1200.
- Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, et al. J Heart Lung Transplant, 2000, 19: 1199 - 204.
- Steen S, Sjöberg T, Pierrel, et al. Lancet, 2001, 357(9259): 825.
- Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(1): 114 - 22.
- Waddell TK, Peterson MD. Chest Surg Clin N Am, 2003, 13(3): 559 - 76.
- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. J Heart Lung Transplant, 1998, 17: 703.
- Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 45 (2): 115 - 28.
- Boucek MM, Faro A, Novick RJ, et al. J Heart Lung transplant, 2001, 20: 39 - 52.
- Paik HC, Hoffmann SC, Egan TM. Transplantation, 2003, 75(4): 439 - 444.
- Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(1): 114 - 22.
- Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, et al. Ann Thorac Surg, 1999, 68: 2279 - 2283.
- Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120: 909 - 915.
- Fiser SM, Tribble CG, Long SM, et al. Ann Thorac Surg, 2002, 73: 1041 - 1047.
- Fujino S, Nagahiro I, Triantafillou AN, et al. Ann Thorac Surg, 1997, 63: 1383 - 1390.
- Valino F, Casals C, Guerrero R, et al. Transplantation, 2004, 77(6): 812 - 8.
- Meade MO, Granton JT, Matte - Martyn EP, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(11): 1483 - 9.
- Ardehali A, Laks H, Russell H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6): 1929 - 34.
- Tagawa T, Kozower BD, Kanaan SA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(4): 1147 - 54.
- Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, et al. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 1062 - 1067.
- Sharples LD, McNeil K, Stewart S, et al. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 271 - 281.

24. Yousem SA, Berry CJ, Cagle PT, et al. J Heart Lung Transplant, 1996, 15: 1 - 15.
25. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. J Heart Lung Transplant, 2001, 20: 1282 - 1290.
26. Elbert P, Trulock, MD, Leah B, et al. J Heart Lung Transplant, 2003, 22: 625 - 635.
27. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al. Ann Thorac Surg, 1992, 54: 846.
28. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al: J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 950.
29. Cairn J, Yek T, Banner NR, et al. J Heart Lung Transplant, 2003, 22 (1): 50 - 7.
30. Brugiere O, Thabut G, Castier Y, et al. Chest, 2003, 123(6): 1832 - 7.
31. Weill D, Lock BJ, Wewers DL, et al. Am J Transplant, 2003, 3(4): 492 - 6.
32. Colomba C, Antinori S. Recenti Prog Med, 2003, 94(11): 516 - 28.
33. Bag R. Curr Opin Pulm Med, 2003; 9(3): 193 - 8.

糖尿病尿毒症患者的肾脏替代疗法

王丽 综述

【摘要】 糖尿病引起的终末期肾病患者逐渐增加,在许多国家是患者接受透析治疗的第一位病因。糖尿病患者血液透析用血管通路的建立与管理较为困难,透析过程中也易发生低血压等并发症;腹膜透析存在腹膜渗透性增加、超滤作用丧失和腹膜纤维化等问题。肾移植是糖尿病终末期肾病患者的首选治疗方法,其生存率和临床康复情况比腹膜透析和血液透析好。

【关键词】 糖尿病;终末期肾病;血液透析;腹膜透析;肾移植

随着糖尿病发病率的升高,糖尿病肾病患者也不断增多,在发达国家,糖尿病终末期肾病已成为肾脏替代治疗的主要原因,也是透析治疗的第一位原因^[1]。糖尿病终末期肾病在我国也明显增加,据 1999 年全国透析移植登记报告,在血液透析患者中占 13.5%,居第二位。

2 型糖尿病是一种慢性退行性疾病,随着年龄的增加,其发生机会会增加,因此作为人口老龄化的结果,2 型糖尿病的发生率在不断升高。同时,随着医疗技术的进步,延缓了糖尿病肾病进入终末期的时间,也使患者以老年人较多。

1 开始透析的时机

终末期肾病通常在肾小球滤过率(GFR)为 10~15ml/min 时开始透析治疗。关于糖尿病终末期肾病患者开始肾替代治疗的时机,目前尚无统一的严格标准,

开始透析的最佳时机尚未确定。糖尿病是全身代谢性疾病,发展到终末期肾病时,往往已有严重的其他系统并发症,尤其是心血管并发症。患者的水钠潴留、贫血及全身中毒症状更为显著,尿毒症症状出现更早。糖尿病肾病患者由于蛋白质合成障碍,肌肉总量下降,血清肌酐值可较非糖尿病患者低,血肌酐水平往往不能准确反应疾病的严重程度。因此,糖尿病终末期肾病患者应更早的接受肾脏替代治疗,以避免发生危及生命的并发症和加重视网膜病变。由于患者的血管条件较差,建立血管内瘘的时间也应提前,一般应在 GFR25ml/min 时开始做内瘘,不低于 15ml/min 时开始透析。而一旦患者出现容量负荷过多使血压难以控制,或出现厌食、消瘦加重、严重呕吐等症状时,即应开始透析。

2 替代治疗方式的选择

糖尿病引起的损害涉及多系统、多脏器。糖尿病终末期肾病患者目前可供选择的治疗方式有三种,即移植(肾移植、胰肾联合移植或胰岛细胞移植),腹膜透析