

173 COPD 患者的肺移植术

南京军区南京总医院 施毅综述 康晓明审校

摘要 本文综述了 COPD 肺移植的进展、适应症、供者选择、免疫抑制剂治疗和排异反应等。

创始于 1963 年的人类肺移植术, 从 80 年代后期开始出现突破性进展, 长期存活的报道不断增多, 已成为终末期肺病的有效治疗方法^[1,2]。本文对目前 COPD 患者的肺移植状况作一综述。

一、COPD 肺移植的进展

1974 年首次报道了肺移植在 COPD 治疗中的应用。但 9 例行单肺移植的 COPD 患者仅 1 例生存期超过 1 个月。死亡原因主要是由于有较高顺应性的自体肺过度充气并挤压移植肺, 移植肺血管阻力较低而又接受大部分血流灌注, 从而导致严重的通气/灌注 (\dot{V}/\dot{Q}) 比例失衡。因此, COPD 患者不宜行单肺移植^[1,3,4]。1981 年后, 随着心肺移植的进展, 对 COPD 患者多采用心肺联合移植, 可避免 \dot{V}/\dot{Q} 比例失衡^[5,6]。随后, 又进一步发展了双肺移植, 免除了不必要的心脏移植^[3,7]。但双肺移植的气道并发症很高, 并有心脏去神经支配的副作用^[8,9]。因此, 心肺和双肺移植仅限于 50 岁以下的患者, 但这却使许多 COPD 患者失去了肺移植的机会^[6]。

近年来, 随着移植技术的进步, 单肺移植导致 COPD 患者严重 \dot{V}/\dot{Q} 比例失衡似可以避免, 只要没有感染、排异反应等并发症, 就不会出现明显的 \dot{V}/\dot{Q} 比例失衡^[3,4]。1988 年, Mal 等^[11]首先将单肺移植用于 COPD 患者, 并获得良好疗效。单肺移植具有以下优点: ①可用于年龄较大的患者; ②技术操作简单, 通常不需要体外循环; ③供体心和双肺可同时供给多个受者, 扩展了供体来源; ④术后气道并发症明显降低; ⑤当一侧肺移植失败后可在

本应行双肺移植又无法入选的 COPD 患者, 开始采用单肺移植。最近, 又对双肺移植手术进行改进, 采用连续的双侧单肺移植, 其手术死亡率和并发症明显下降, 已可与单肺移植相媲美^[7,10]。

二、适应症 (受者的选择)

目前, 可进行肺移植的 COPD 包括肺气肿 (特发性与 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏者)、支气管扩张症、囊性纤维化、肺嗜酸性肉芽肿、闭塞性细支气管炎、淋巴管平滑肌瘤病等^[3,7,8], 其中以肺气肿最为多见。除肺外, 受者应没有其它器官不可逆的功能紊乱。心肺和双肺移植者的年龄须小于 50 岁, 但最近标准有所放宽; 而单肺移植则用于 50 岁以上的患者, 但广泛支气管扩张患者例外, 原因是有引起移植肺感染的危险^[3,4]。

COPD 肺移植的选择标准通常为那些运动耐量明显受限、预计生存期较短、依赖氧的患者^[7]。均有重度的肺功能和动脉血气异常。Patterson 等^[6,7]报道双肺移植术前患者肺功能 (占预计值) 平均为: VC $49.1 \pm 8.7\%$, FEV₁ $20.2 \pm 8.2\%$, TLC 145% ; 动脉血气为: PaO₂ 9.85 ± 1.80 kPa, PaCO₂ 5.53 ± 0.64 kPa; 6min 步行距离为 320m; 患者均须经鼻导管氧疗, 氧流量 2~6L/min。单肺移植术前患者肺功能为: VC $49.8 \pm 13.1\%$, FEV₁ $19.5 \pm 8.5\%$, FRC $170 \sim 210\%$; 动脉血气为: PaO₂ 10.7 ± 4.0 kPa, PaCO₂ 6.49 ± 1.49 kPa; 6min 步行距离为 330m。而 Mal 等^[11]报道的单肺移植患者术前 PaO₂ 仅 4.7~7.7 kPa, PaCO₂ 高达 6.1~8.0 kPa, 静息时有严重的呼吸困难, 步行距离小于 20m。此外, 患者术前应停止全身应用皮质激素, 以防止其影响吻合口愈合。

但局部吸入激素仍可使用^[7]。

三、供者的选择

供者选择标准各家不一,但均相当严格:年龄 $\leq 45 \sim 50$ 岁,X线胸片清晰,动脉血气正常(在 FiO_2 1.0, PEEP 0.49 kPa时, $\text{PaO}_2 \geq 40 \sim 46.7$ kPa),供肺与受体大小相匹配,ABO血型与受体一致,纤支镜下无脓性分泌物^[3,7]。

供肺的选择十分关键。COPD患者均有巨大的胸腔,应提供与之相匹配的供肺,这可通过供者的性别、身高和年龄计算其预计肺容量,并与受者已知的预计肺容量相比较而得出。对心肺和双肺移植来说,供肺应适合于受体肺的预计高度和理想重量,即供者X线胸片上测定的胸横径和周径应大致等于或略小于受者,肺垂直高度大于受体肺 $5 \sim 7\text{cm}$ ^[3,7]。如果采用单肺移植,则取较大的供肺效果更好,通常预计肺容量供者大于受者 $1 \sim 2\text{L}$,这种肺很容易容纳受者的巨大胸腔内,并有助于减少术后的纵隔摆动^[6,7]。

四、移植手术及结果

(一)心肺联合移植 其移植方法为气管-右心房-升主动脉吻合术。目前已有100例COPD患者实施了心肺移植术,包括55例囊性纤维化和36例肺气肿,其中67例目前仍生存,生存率1年为62%,5年为60%。Stanford移植组报道的生存率1年为73%,3年为65%,移植后患者运动时气体交换和通气功能基本正常^[7,12]。心肺移植早期,生存者中50%以上发生闭塞性细支气管炎,且往往是致命的。随着免疫治疗的进展及严密监测排异反应,其发病率已降至20%。McCarthy等^[12]认为,闭塞性细支气管炎是由排异反应或感染引起肺损伤而产生的一种免疫相关性疾病,即机体对损伤产生修复反应,形成纤维化,最终导致闭塞性细支气管炎。他们对近年来(1986~1989年)的心肺移植患者(A组)进行免疫抑制强化治疗,并与以往(1981~1986年)的病例(B组)相比较,闭塞性细支气管炎的发生率B组为62%,A组仅为20%,因此可认为

的患者B组有5例,A组则无1例。并且观察到某些患者治疗排异反应后,闭塞性细支气管炎随之消失。心肺移植的气道并发症极少见,但必须行体外循环,且最大的缺点是那些基本保存了右心功能的患者也需同时进行心脏移植^[6,7]。

(二)双肺移植 早期的移植方法为气管-左心房-肺动脉吻合术。但气管吻合术的气道并发症(裂开和狭窄)高达25%~50%。此后对这一技术进行改进,采用双侧支气管吻合术,保存隆突下血管到自体近端支气管的分支,缩短有缺血危险的供体气道长度,降低了气道吻合口的并发症。但仍须进行体外循环^[7,13]。近来采用连续的双侧单肺移植,即在进行一侧肺移植时,对侧自体肺尚能进行气体交换,而移植的肺在另一侧移植时,即可进行气体交换,又可减少右心后负荷,以保证手术顺利进行,术中可酌情辅以部分体外循环,均无死亡及并发症^[2,7]。双肺移植后患者胸片很快恢复至接近正常,肺功能和动脉血气明显改善,6min步行距离增加且不需要吸氧^[3,6]。至1989年11月,已有73例患者进行双肺移植,其中36例为肺气肿,17例为囊性纤维化,这些患者中55%仍然生存。早期死亡原因包括气道裂开和败血症^[7]。

(三)单肺移植 经典的移植方法为左心房-肺动脉-支气管吻合术,其它还有支气管-肺动脉-左心房或肺静脉-支气管-肺动脉吻合术^[2]。3年中(至1990年1月),共有44例COPD患者进行了单肺移植,其中31例仍然存活。纵隔向移植侧摆动往往不出现在手术后早期,且可通过早期降低通气容量及采用呼气末正压,使之减少至最低程度^[4,7]。术后患者肺功能和动脉血气明显改善,步行距离增加而不需要吸氧^[11]。术后6周内可有移植肺低 \dot{V}/\dot{Q} 和自体肺高 \dot{V}/\dot{Q} 比值,但3个月后两肺趋于一致^[4,11]。比较COPD患者单肺和双肺移植长期随访结果,两组通气功能和运动耐量均无差异,但单肺移植的死亡率比双肺移植低得多。因此,对老年COPD患者而言,单肺移植

的益处远远超过了双肺移植^[7,10]。

五、免疫抑制治疗

环孢菌素 A 构成了所有肺移植免疫抑制治疗方案的基础。通常于手术后立即静注环孢菌素 A, 剂量以维持血浓度 275~325ng/ml 为准, 待患者能进食后改为口服; 同时静注 10~20mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的抗淋巴细胞球蛋白 7~10 天, 根据淋巴细胞绝对计数调整剂量; 口服或静注硫唑嘌呤 1~2mg·kg⁻¹·d⁻¹, 以白细胞计数大于 3.5×10⁹/L 为准。术后早期尽量不用皮质激素, 待术后 2~3 周, 经纤支镜证实吻合口愈合后, 给予强的松 0.5mg·kg⁻¹·d⁻¹ 口服, 6 个月后改为 0.5mg/kg, 隔日口服。如果出现急性排异反应, 连用 3 天冲击剂量 (0.5~1.0g/d) 的甲基强的松龙, 多可成功地控制^[1,3,6,7]。也有作者在术后早期应用低剂量皮质激素, 没有发生气道并发症; 或应用单克隆抗体 OKT₃, 也可获得满意的疗效^[12,15]。

六、排异反应

肺移植术后急性排异反应的临床表现有: 发热、咳嗽和呼吸困难, 移植肺底部可闻及捻发音, 白细胞计数升高, FEV₁ 下降, 低氧血症及 X 线胸片显示浸润性病灶^[3,5,7]。但这些表现是非特异性的, 最可靠的诊断方法是反复经纤支镜活检行病理检查, 其敏感性高达 84%, 而 X 线胸片仅为 33%。如不能行纤支镜检查, 可静注冲击剂量甲基强的松龙, 如获得满意临床反应, 也可作为排异反应的诊断标准^[5,7,12]。支气管肺泡灌洗对排异反应的诊断作用很小, 但有助于除外机会性感染^[7]。

闭塞性细支气管炎是慢性排异反应的一种表现, 最初认为仅见于心肺联合移植术后, 现认为亦可见于单肺及双肺移植术后, 发病率类似于心肺移植术。免疫抑制剂强化治疗可降低其发病率及阻止病变的进展, 而有效的治疗方法是进行再移植, 但复发率很高^[7,12]。

参 考 文 献

- 1 Mal H et al. Am Rev Respir Dis, 1989; 140(3): 797~802
- 2 石世青. 中华器官移植杂志, 1991; 12(4): 148~151
- 3 Cooper JD et al. Am Rev Respir Dis, 1989; 139(2): 303~307
- 4 Trulock EP et al. Chest, 1989; 96(4): 738~742
- 5 Higenbottam T, Wallwork J. Postgrad Med J, 1988; 64 (suppl 4): 120~124
- 6 Patterson GA et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991; 101 (4): 623~632
- 7 Patterson GA. Clin Chest Med, 1990; 11(3): 547~554
- 8 Patterson GA et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 99 (1): 14~21
- 9 Schaeffers HJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 99 (1): 22~29
- 10 Cooper JD. Chest, 1989; 96(4): 707~708
- 11 Mal H et al. Am Rev Respir Dis, 1989; 139(4, part 2): A268
- 12 McCarthy PM et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 99 (1): 54~60
- 13 McGregor CGA et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989; 98(3): 350~354
- 14 Raffin TA et al. Am Rev Respir Dis, 1989; 139(2): 301~302
- 15 Schreinemakers HHJ et al. Ann Thorac Surg, 1990; 49 (1): 44~52

欢迎订阅
《国外医学呼吸系统分册》