

肺移植与肺减容术治疗终末期肺气肿的疗效分析

陈颖 陈静瑜 王振兴

(南京医科大学附属无锡市人民医院 肺移植中心, 江苏无锡 214023)

摘要: 目的 探讨肺移植和肺减容手术(LVRS)治疗终末期肺气肿患者的临床疗效及卫生经济学指标,为临床选择治疗方案提供参考。方法 回顾性分析自2002年9月至2008年8月无锡市人民医院61例终末期肺气肿患者行LVRS和肺移植术治疗的临床资料。根据手术方式不同将61例患者分为3组,LVRS组:39例,行单侧肺减容术;单肺移植术(SLTx)组:14例,行SLTx;双肺移植术(BLTx)组:8例,行BLTx。于围术期、术后6个月、1年和3年住院复查肺功能、血气分析指标、6 min步行距离(6-MWD)的改变,观察1年、3年生存率。并通过成本-效用分析进行卫生经济学评价。结果 术后6个月、1年和3年LVRS组、SLTx组和BLTx组FEV_{1.0}较术前分别改善75%、83%和49%,176%、162%和100%,260%、280%和198%;LVRS组、SLTx组和BLTx组FVC分别较术前改善21%、41%和40%,68%、73%和55%,82%、79%和89%;LVRS组、SLTx组和BLTx组6-MWD分别较术前增加75%、136%和111%,513%、677%和608%,762%、880%和741%。LVRS组、SLTx组和BLTx组患者1年、3年生存率分别为74.40%和58.90%,85.80%和64.30%,62.50%和50.00%。SLTx组随访3年的成本-效用比高于BLTx组(1 668.00 vs. 1 168.55, $P < 0.05$)和LVRS组(1 668.00 vs. 549.46, $P < 0.05$)。结论 SLTx、BLTx组术后各项功能指标较LVRS组明显改善。3年内成本-效用分析结果表明,LVRS组更经济、实惠。随着医疗技术的进步、移植医疗费用的降低、免疫抑制剂的国产化价格降低,肺移植总费用也随之降低,肺移植术将成为终末期肺气肿患者首选的外科治疗方法。

关键词: 终末期肺气肿; 肺减容术; 肺移植; 成本-效用

中图分类号: R655.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-4848 (2012)02-0141-04

Analysis of Clinical Outcomes of Lung Volume Reduction Surgery and Lung Transplantation on End-stage Emphysema CHEN Ying, CHEN Jing-yu, WANG Zhen-xing. (Department of Lung Transplantation, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, P.R. China)

Corresponding author: CHEN Jing-yu, Email: chenjy@wuxiph.com

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effects and health economics of lung volume reduction surgery (LVRS), single lung transplantation (SLTx) and bilateral lung transplantation (BLTx) for patients with end-stage emphysema. **Methods** A total of 61 patients with end-stage emphysema, including 39 patients who underwent LVRS (LVRS group), 14 patients who underwent SLTx (SLTx group), and 8 patients who underwent BLTx (BLTx group) from September 2002 to August 2008 in Wuxi People's Hospital, were analyzed retrospectively. Lung function, arterial blood gas analysis and 6-minute walk distance (6-MWD) were assessed before their surgery and 6 months, 1-year and 3-year after their surgery respectively. Their 1-year and 3-year survival rates were observed. Cost-effectiveness analyses were made from a health economics perspective. **Results** Compared with their preoperative results, their mean forced expiratory volume in 1 second (FEV_{1.0}) in LVRS group increased by 75%, 83% and 49% at 6 months, 1-year and 3-year postoperatively, by 176%, 162% and 100% in SLTx group, and by 260%, 280% and 198% in BLTx group respectively. Their mean forced vital capacity (FVC) in LVRS group increased by 21%, 41% and 40% at 6 months, 1-year and 3-year postoperatively, by 68%, 73% and 55% in SLTx group, and by 82%, 79% and 89% in BLTx group respectively. Their exercise endurance as measured by 6-MWD increased by 75%, 136% and 111% in LVRS group at 6 months, 1-year and 3-year postoperatively, by 513%, 677% and 608% in SLTx group, and by 762%, 880% and 741% in BLTx group respectively. The 1-year and 3-year survival rates after operation were 74.40% and 58.90% in LVRS group, 85.80% and 64.30% in SLTx

group, and 62.50% and 50.00% in BLTx group respectively. The three years' cost utility of SLTx group was significantly higher than that of BLTx group (1 668.00 vs. 1 168.55, $P < 0.05$) and LVRS group (1 668.00 vs. 549.46, $P < 0.05$).
Conclusion SLTx and BLTx are better than LVRS in improving patients' lung function and exercise endurance for end-stage emphysema patients. LVRS is more cost-effective than SLTx and BLTx in the early postoperative period. With the development of medical technology and decreased expenses of lung transplantation and immunosuppressive agents, lung transplantation will become the first surgical choice for end-stage emphysema patients.

Key words: End-stage emphysema; Lung volume reduction surgery; Lung transplantation; Cost-utility

Foundation item: Project of the National "Eleventh-Five Year" Research Program of China (2008BAI160B05)

肺气肿是一种在全世界范围内发病率及病死率不断增长、且严重威胁人体健康的疾病,重度肺气肿患者5年生存率仅为25%左右^[1],目前尚缺少治疗该病的有效内科手段。肺减容术(LVRS)和肺移植术被认为是能有效改善该类患者肺功能、运动耐力及生活质量的外科手段^[2]。自2002年9月至2008年8月,我院肺移植中心对61例终末期肺气肿患者行LVRS和肺移植术治疗,对行LVRS、单侧肺移植术(SLTx)和双侧肺移植术(BLTx)患者术前、术后肺功能、血气分析指标和心功能的变化进行了观察,并通过3年随访结果了解3种手术方式患者的生存率,运用成本-效用分析进行卫生经济学评价,为临床医师和患者选择治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料和分组

本组共61例终末期肺气肿患者,根据手术方式不同分为3组,LVRS组:39例,行单侧肺减容术;SLTx组:14例,行SLTx;BLTx组:8例,行BLTx。3组患者术前均行胸部高分辨CT(HRCT)、肺通气-灌注核素扫描(ECT)、肺功能[第1秒用力呼气量(FEV_{1.0})、最大肺活量(FVC)]、动脉血气分析[动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)]和6 min步行距离(6-MWD)检查(其中SLTx组2例、BLTx组1例、LVRS组2例患者因一般情况较差,术前未行肺功能检查)。3组患者术前临床资料见表1。

表1 3组患者术前临床资料($\bar{X} \pm s$)

临床资料	LVRS (n=39)	SLTx (n=14)	BLTx (n=8)
年龄(岁)	65.12 ± 4.32	62.23 ± 3.34	54.11 ± 5.21
男/女(例)	35/4	12/2	7/1
FEV _{1.0} (L)	0.72 ± 0.26	0.48 ± 0.12	0.51 ± 0.13
FEV _{1.0} (% 预测值)	25.56 ± 7.31	18.45 ± 3.94	16.43 ± 4.59
FVC (L)	2.25 ± 0.82	1.70 ± 0.60	1.80 ± 0.79
FVC _{1.0} (% 预测值)	63.23 ± 19.10	47.36 ± 12.32	50.34 ± 17.11
PaO ₂ (mm Hg)	62.00 ± 10.00	52.00 ± 9.00	55.00 ± 8.00
PaCO ₂ (mm Hg)	42.00 ± 8.00	48.00 ± 10.00	48.00 ± 10.00
6-MWD (m)	132.30 ± 25.10	53.80 ± 16.90	61.70 ± 23.40

1.2 方法

1.2.1 手术方法 LVRS:经胸后外侧切口径路行电视胸腔镜或电视胸腔镜辅助小切口单侧LVRS。术中使用进口直线切割缝合器切除CT、ECT所显示的靶区,同时切除术中所见肺气肿严重的区域(单肺通气不萎陷处)。

肺移植术:患者右侧卧位,经左侧第5肋间腋下切口进胸。解剖肺门结构后用两把Satinski钳分别夹闭肺动脉根部和肺静脉左心房袖(在左心房处尽量靠近心脏侧夹闭,以不影响右侧回流、并留有足够宽的左心房边缘供吻合为准);自下向上于上、下肺静脉开口水平剪下肺静脉;结扎肺动脉第1支,并在其远端切断肺动脉;距左主支气管开口近端2个软骨环处切断左主支气管,移走病肺。然后,将表面覆盖冰屑的供肺放入胸腔。用4-0可吸收线连续缝合支气管膜样部,间断套叠缝合软骨部吻合支气管。用5-0 Prolene线连续外翻吻合肺动脉,4-0 Prolene线吻合肺静脉(左心房袖-心房袖)。在静脉吻合口打结前,开放肺动脉,自静脉吻合口排气。双肺移植操作与单肺移植类似。肺移植供肺的获取、灌注保存技术、术后住重症监护室(ICU)进行监测和治疗的具体方法见参考文献[3-6]。

1.2.2 观察指标 于围术期、术后6个月、1年和3年住院复查肺功能、血气分析、6-MWD的改变,观察1年、3年生存率。

1.2.3 成本-效用分析 采用问卷调查的方法进行成本-效用分析,问卷内容为WHOQOL-BRIEF量表简表^[7],量表领域得分通过计算其所属条目的平均分再乘以4得出,领域得分越高,生活质量越高。同时计算3年内医疗总费用(包括住院手术费用、3年内复查及治疗费用,肺移植组包括使用免疫抑制剂费用)。

1.3 统计学分析

用SPSS17.0统计软件进行统计处理。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{X} \pm s$)表示;统计学方法采用单

因素方差分析,两组间比较用LSD检验;卫生经济学评价采用成本效用分析。

2 结果

2.1 肺功能检测结果

术后6个月、1年和3年LVRS组(75%、83%、49%)、SLTx组(176%、162%、100%)和BLTx组(260%、280%、198%)FEV_{1.0}均较术前增高;术后6个月、1年、3年LVRS组(21%、41%、40%)、SLTx组(68%、73%、55%)和BLTx组(82%、79%、89%)FVC均较术前增高;BLTx组肺功能改善优于其它两组($P < 0.05$),见表2。

表2 3组患者术后肺功能检测结果(L, $\bar{X} \pm s$)

肺功能	时间	LVRS组	SLTx组	BLTx组	F值	P值
FEV _{1.0}	术后6个月	1.26±0.21	1.32±0.15	1.84±0.13	4.035	0.029
	术后1年	1.32±0.18	1.26±0.12	1.94±0.15	16.390	0.012
	术后3年	1.07±0.20	0.96±0.15	1.52±0.10	22.470	0.023
FVC	术后6个月	2.72±0.80	2.86±0.60	3.33±0.72	5.700	0.039
	术后1年	3.17±0.76	2.94±0.45	3.28±0.80	3.741	0.032
	术后3年	3.15±0.60	2.64±0.71	3.46±0.70	6.923	0.042

2.2 血气分析指标检测结果

3组血气指标均较术前有所好转,在不吸氧的情况下,BLTx组血气指标改善优于SLTx组和LVRS组($P < 0.05$),见表3。

表3 3组血气分析指标检测结果(mm Hg, $\bar{X} \pm s$)

血气指标	时间	LVRS组	SLTx组	BLTx组	F值	P值
PaO ₂	术后6个月	73.00±8.00	78.00±9.00	88.00±7.00	11.200	0.020
	术后1年	76.00±8.00	76.00±8.00	91.00±7.00	1.608	0.049
	术后3年	68.00±9.00	74.00±8.00	85.00±8.00	2.560	0.001
PaCO ₂	术后6个月	38.00±8.00	40.00±9.00	37.00±7.00	5.416	0.017
	术后1年	38.00±6.00	41.00±9.00	38.00±7.00	0.752	0.120
	术后3年	37.00±8.00	38.00±8.00	37.00±6.00	2.063	0.312

注:3组均为不吸氧情况下

2.3 6-MWD检测结果

术后6个月、1年和3年LVRS组(75%、136%、111%)、SLTx组(513%、677%、608%)和BLTx组(762%、880%、741%)6-MWD均较术前增加,见表4。

表4 3组6-MWD检测结果(m, $\bar{X} \pm s$)

时间	LVRS组	SLTx组	BLTx组	F值	P值
术后6个月	231.50±23.20	329.80±16.00	531.80±21.80	5.460	0.012
术后1年	312.20±28.10	418.10±20.10	604.60±23.50	9.781	0.001
术后3年	279.10±20.50	381.10±18.50	518.90±25.00	20.682	0.021

2.4 死亡原因、病死率和生存率

术后随访期间LVRS组患者共死亡16例,死亡原因主要为肺部感染、呼吸衰竭、胸腔出血、心力衰竭和多器官功能衰竭;SLTx组患者共死亡5例,死亡原因主要为急性排斥反应、肺部感染和闭塞性细支气管炎;BLTx组患者共死亡4例,死亡原因主要为原发性移植物失功、支气管吻合口瘘、肺部感染、呼吸衰竭和闭塞性细支气管炎。3组患者的死亡情况见表5。LVRS组、SLTx组和BLTx组1年、3年生存率分别为74.40%和58.90%,85.80%和64.30%,62.50%和50.00%。

表5 3组患者的死亡情况[% (例)]

时间	LVRS组	SLTx组	BLTx组
< 3个月	5.13(2/39)	7.14(1/14)	12.50(1/8)
3~6个月	8.11(3/37)	0.00(0/13)	14.29(1/7)
7~12个月	14.71(5/34)	7.69(1/13)	16.67(1/6)
13个月~3年	20.69(6/29)	25.00(3/12)	20.00(1/5)

2.5 术后成本-效用分析结果

术后随访至第3年,共有31例患者填写了调查问卷,其中有效问卷31份(100%)。LVRS组17例,其中男15例,女2例,年龄(62±4)岁;SLTx组9例,其中男8例,女1例,年龄(58±3)岁;BLTx组5例,其中男4例,女1例,年龄(56±3)岁;3组患者的年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有较好的可比性。除了社会关系领域外,其它各领域得分3组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);SLTx组的成本-效用比(1 668.00)高于BLTx组(1 168.55)和LVRS组(549.46),即相当于每提高生存质量总得分1分,SLTx组需要花费的成本为1 668.00元,BLTx组1 168.55元、LVRS组则需要549.46元,见表6。

表6 3组患者量表各领域得分比较及成本-效用比

量表领域	LVRS组(n=17)	SLTx组(n=9)	BLTx组(n=5)	F值	P值
生理领域(分)	72.92±13.42	92.50±14.36	128.87±15.12	13.220	0.015
心理领域(分)	52.03±12.82	68.75±12.41	82.32±13.23	7.150	0.032
社会关系领域(分)	42.56±15.13	44.19±14.11	59.74±14.45	1.840	0.511
环境领域(分)	109.51±16.26	120.20±14.76	139.34±16.68	16.690	0.021
效用总分(分)	277.02±47.69	326.06±46.58	410.27±59.48	2.568	0.030
医疗总费用(元)	152 211.00±11 972.17	338 862.68±23 649.31	479 419.25±25 379.29	10.181	0.012
成本-效用比	549.46	1 668.00	1 168.55	26.130	0.022

3 讨论

1995年,Cooper等^[8]应用LVRS治疗重度肺气肿取得显著疗效,使LVRS得到医学界的广泛关注。目前多中心研究结果表明,LVRS可明显提高重度肺气肿患者的生活质量,改善呼吸困难^[9]。肺移植的出现是肺气肿治疗史上的一个飞跃,它第1次通过外科手段使终末期肺气肿患者的生活质量及预后得到长期改善。终末期肺气肿是肺移植的适应证,约占43.6%,由于免疫抑制剂及手术技术的进步,目前肺移植患者术后5年生存率已达45%以上^[10-11]。

目前国外学者将LVRS手术适应证简单概括为:

(1)严重桶状胸(2)非匀质肺气肿(3) $FEV_{1.0} > 20\%$ 预测值(4)年龄60~70岁^[12]。这样就扩大了手术适应证,让更多终末期肺气肿患者能接受手术治疗,延长生存期。国际肺移植指南^[13-14]中的肺移植手术适应证为(1)有高碳酸血症($PaCO_2$ 55 mm Hg)住院病史(2) $FEV_{1.0} < 25\%$ 预测值和肺一氧化碳弥散功能(DLCO) $< 20\%$,或匀质肺气肿(3)年龄 < 65 岁适合单肺移植,年龄 < 60 岁适合双肺移植。

国外文献报道,肺移植组患者围术期病死率为9%~15%,而LVRS组为5.2%^[15],终末期肺气肿患者单肺移植术后1年、3年和5年生存率分别为88%、75%和59%,双肺移植术分别为92%、75%和56%^[16],而LVRS为90%、77%和39%。我们认为肺移植患者远期生存率优于LVRS患者。国外多中心非随机对照研究结果表明,肺移植术后患者肺功能、血气分析、心功能指标均优于LVRS^[17-19],我们的研究结果也与其相似,特别对于符合手术适应证的双肺移植患者,肺功能等指标改善程度更为明显。

有文献报道已成功地应用WHOQOL-BRIEF量表对肾移植患者与透析患者的生存质量进行评价^[20]。我们首次尝试用卫生经济学中的成本-效用指标来评价3种手术方式。虽然在3年中肺移植组医疗费用远远高于LVRS组,但在心理领域、生理领域、环境领域和量表总分方面有更好的表现。

我们的研究结果表明,虽然在成本-效用指标方面选择LVRS治疗终末期肺气肿可能更经济实惠,但肺移植术在肺功能、血气分析、心功能及术后生活质量改善程度方面均优于LVRS。我们相信随着医疗技术的进步、肺移植医疗费用的降低、免疫抑制剂的国产化价格降低,肺移植的总费用也随之会降低,从而使肺移植术成为治疗终末期肺气肿的最佳选择。

参考文献

- 1 Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(4): 393-405.
- 2 Cordova FC, Criner GJ. Surgery for chronic obstructive pulmonary disease: the place for lung volume reduction and transplantation. *Curr Opin Pulm Med*, 2001, 7(2): 93-104.
- 3 陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗特发性肺间质纤维化32例报告. *中华器官移植杂志*, 2010, 31(4): 213-215.
- 4 陈静瑜. 胸部微创技术在肺移植切口中的应用. *中国微创外科杂志*, 2006, 6(9): 648-649.
- 5 于坤, 黑飞龙, 李景文, 等. 两种体外膜式氧合支持系统的临床应用研究. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(1): 16-21.
- 6 蒲江涛, 刘伦旭. 肺移植手术中供肺保存液的研究现状. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2007, 14(3): 216-220.
- 7 都元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明. *现代康复*, 2000, 4(8): 1127-1129.
- 8 Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, *et al.* Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109(1): 106-119.
- 9 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, *et al.* A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003, 348(21): 2059-2073.
- 10 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(10): 1104-1118.
- 11 Christie JD, Edwards LB, Aurora P, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report-2008. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(9): 957-969.
- 12 Cano JR, Algar FJ, Cerezo F, *et al.* Results of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transplant Proc*, 2008, 40(9): 3073-3075.
- 13 Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, *et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(7): 745-755.
- 14 Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, 350(10): 1005-1012.
- 15 Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, *et al.* Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(1): 43-53.
- 16 Delgado M, Borro JM, De La Torre MM, *et al.* Lung transplantation as the first choice in emphysema. *Transplant Proc*, 2009, 41(6): 2207-2209.
- 17 Gaiassart HA, Trulock EP, Cooper JD, *et al.* Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 111(2): 296-307.
- 18 Gilbert S, Zheng B, Leader JK, *et al.* Computerized estimation of the lung volume removed during lung volume reduction surgery. *Acad Radiol*, 2006;13(11): 1379-1386.
- 19 Weder W, Tutic M, Bloch KE. Lung volume reduction surgery in non-heterogeneous emphysema. *Thorac Surg Clin*, 2009, 19(2): 193-199.
- 20 Bittencourt ZZ, Alves Filho G, Mazzali M, *et al.* Quality of life in renal transplant patients: impact of a functioning graft. *Rev Saude Publica*, 2004, 38(5): 732-734.

收稿日期: 2011-11-03

编辑 冯桂娟