

## • 专家论坛 •

## 心肺联合移植现状

陈志高, 黄洁, 胡盛寿 (北京协和医学院, 中国医学科学院, 国家心脏病中心, 阜外医院心脏移植中心, 北京 100037)

## 1 概述

1981 年 Reitz 等<sup>[1]</sup>对 1 例肺动脉高压患者进行了世界上第一例心肺联合移植。根据国际心肺移植协会 (ISHLT) 2014 年最新发布的统计数据, 截止 2012 年, 全世界共进行心肺联合移植 4 458 例, 其中成人心肺联合移植 3 750 例<sup>[2-4]</sup>。20 世纪 90 年代至 21 世纪初, 心肺联合移植数量呈逐年递减趋势, 2003 年心肺移植数量 (95 例) 较 1989 年 (287 例) 下降了 67%, 此后至 2012 年, 数量稳定在 100 例 / 年左右。与此同时, 单独心脏移植和单独肺移植的数量逐年升高, 1989 年至 2012 年, 肺移植由 410 例 / 年升高至 7 624 例 / 年, 心脏移植由 3 823 例 / 年升高至 4 196 例 / 年。心肺联合移植数量的减少与单独心肺移植数量的增加有关。

中国心脏移植科学注册中心的数据表明, 我国心脏移植总数在近 5 年稳步上升, 2007 年至 2009 年平均每年 84 例, 2011 年至 2012 年平均每年 160 例, 2013 年至 2014 年平均每年达到 232 例以上。近 5 年心脏移植平均院内存活率在 90% 左右。全国最大的心脏移植中心阜外医院心脏移植总数为 450 余例, 其中 1、3、5、7 年存活率分别达到 95.2%、92.2%、89.0% 和 83.1%。此外, 2014 年我国其他 2 家心脏移植中心的年手术量也步入世界先进的心脏移植中心行列。中国肺移植科学注册中心的数据表明, 从 1978 年至 2013 年全国共完成肺移植 426 例。全国最大的肺移植中心无锡市人民医院肺移植总数为 235 例, 其中 1、5 年存活率分别为 80.2% 和 45.7%。单中心数量和质量都步入世界先进的肺移植中心行列。近几年, 我国心脏移植和

肺移植数量和生存质量不断提高, 为心脏与其他实体器官的联合移植提供了机会, 但仅见个案报道。自 2010 年我国建立心脏移植注册系统以来, 全国有 12 家移植中心实时和回顾性上报共 16 例心肺联合移植。

## 2 适应证

2014 年 ISHLT 报告对心肺联合移植进行了病因学分析<sup>[2-4]</sup>。成人患者病因依次为: 先天性疾病占 36%, 特发性肺动脉高压占 27%, 囊性纤维化占 14%, 慢性阻塞性肺疾病占 6%, 获得性心脏病占 5%, 特发性肺纤维化占 4%, 结节病占 2%, 再移植占 2%, 其他 (癌症、淋巴管平滑肌瘤、支气管扩张) 占 5%。儿童患者病因依次为: 囊性纤维化占 28%, 特发性肺动脉高压占 24%, 非艾森曼格综合征的先天性心脏病占 22%, 艾森曼格综合征占 12%。获得性心肌病占 4%, 特发性肺纤维化占 2%, 肺移植术后闭塞性细支气管炎占 2%, 其他 (支气管扩张、 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏、非移植后闭塞性细支气管炎) 占 4%。

心肺联合移植是同时累及心脏和肺的疾病在终末期的治疗手段, 当患者因心肺疾病且预期生存不超过 2 年时, 可考虑心肺联合移植, 否则患者将无法从中获益<sup>[5]</sup>。目前 ISHLT 尚无明确的心肺联合移植适应证。Toyoda 等<sup>[6]</sup>认为先天性心脏病是心肺联合移植最常见的适应证, 包括合并肺动脉高压及全心衰竭的大动脉转位、合并肺动脉高压的 Shone 综合征、艾森曼格综合征、多脾综合征等, 同时提出由于复杂性先天性心脏病既往可能进行了多次手术及其他侵入性治疗, 心肺移植手术难度较大, 应该由有经验的医师来实施。Olland 等<sup>[7]</sup>认为对于原发性肺动脉高压合并右心衰竭及中度

以上的左心衰竭患者,应考虑进行心肺联合移植。Afshar 等<sup>[8]</sup>认为心肺联合移植的受体应尽量年轻,能够接受重症监护病房(ICU)治疗,供体缺血时间应尽量缩短。Goldstein 等<sup>[9]</sup>认为儿童患者右心功能能否恢复难以评价,需谨慎评估以寻找最好的治疗方案。

### 3 预后

根据 2014 ISHLT 心肺联合移植统计数据,1982 年至 2012 年成人心肺联合移植平均 1 年生存率为 69.1%,5 年生存率为 51.1%,10 年生存率为 43.2%<sup>[2-4]</sup>。随着手术技术和免疫抑制治疗水平的提高,近 30 年心肺联合移植患者生存率不断改善,1982 年至 1991 年手术的患者平均生存时间为 1.9 年,其中 1992 年至 2001 年手术的患者平均生存时间为 3.6 年,2002 年至 2012 年 6 月手术的患者平均生存时间为 5.6 年。心肺联合移植患者第一年病死率较高,术后已经存活 1 年的患者中半数可以存活 9 ~ 10 年。近 11 年不同病因患者术后的平均生存率有差别,表现为非艾森曼格综合征的先天性心脏病患者平均生存 3.6 年,术后已经存活 1 年的患者中,半数可以生存 13.6 年;艾森曼格综合征患者平均生存 5.5 年,术后已经存活 1 年的患者中,半数可以生存 11.4 年;特发性肺动脉高压患者平均生存 4.5 年,术后已经存活 1 年的患者中,半数可以生存 10.1 年。

根据 2014 ISHLT 心肺联合移植统计数据显示<sup>[2-4]</sup>,1982 年至 2012 年儿童心肺联合移植中,儿童患者 < 1 岁平均生存时间为 0.2 年,1 ~ 5 岁为 1.4 年,6 ~ 9 岁为 3.6 年,11 ~ 17 岁为 3.5 年;其中非艾森曼格综合征的先天性心脏病患儿( $n = 98$ )平均生存时间为 2.4 年,艾森曼格综合征患儿( $n = 51$ )为 2.6 年,特发性肺动脉高压( $n = 113$ )患儿为 4.7 年。随着手术技术和免疫抑制治疗水平的提高,近 30 年心肺联合移植患者生存率不断改善,1982 年至 1991 年手术的患者( $n = 182$ ),平均生存时间为 1.9 年,术后存活 1 年的患者中( $n = 100$ )半数可以生存 10.4 年;1990 年至 1996 年手术的患者( $n = 270$ ),平均生存时间为 3.1 年,术后存活

1 年的患者中( $n = 179$ ),半数可以生存 6.1 年;1997 年至 2003 年手术的患者( $n = 136$ )平均生存时间为 3.0 年,术后存活 1 年的患者中( $n = 82$ ),半数可以生存 13.8 年;2004 年至 2012 年 6 月手术的患者( $n = 88$ ),平均生存时间为 5.3 年,术后存活 1 年的患者中( $n = 66$ ),半数可以生存 8.5 年。

成人心肺联合移植近期(术后 0 ~ 30 天)主要死亡原因依次为<sup>[2-4]</sup>:移植物衰竭占 26.4%,手术相关占 21.9%,感染〔非巨细胞病毒(CMV)〕占 17.6%;远期(> 5 年)主要死亡原因依次为:感染(非 CMV)占 23.4%,阻塞性支气管炎占 22%,移植物衰竭占 13.8%。儿童心肺联合移植近期(术后 0 ~ 30 天)主要死亡原因依次为:移植物衰竭占 33.3%,手术相关占 21.6%,感染(非 CMV)占 15.7%;远期(> 5 年)主要死亡原因依次为:阻塞性支气管炎占 26.1%,感染(非 CMV)占 24.6%,移植物衰竭占 18.8%。可以看出成人、儿童在术后近期和远期死亡原因十分相似。移植物衰竭、阻塞性支气管炎、手术相关因素和感染成为威胁心肺联合移植患者术后长期生存的主要原因。

### 4 并发症

心肺联合移植术后并发症除了与单独心脏或单独肺移植所共有的并发症之外,尚有一些特殊并发症在心肺联合移植中较为常见。

#### 4.1 膈神经功能异常

膈神经功能异常是在手术操作过程中,低温、心包剥离及电刀切割过程中造成膈神经损伤所致。膈神经损伤在心肺联合移植患者中较单独肺移植更为常见。膈神经损伤将会延长患者术后机械辅助循环时间,延长 ICU 住院日,并增加术后气管切开风险。只有少数患者膈肌功能能够恢复<sup>[10-11]</sup>。

#### 4.2 胃肌瘫痪

该并发症是由于在后纵隔进行手术操作损伤迷走神经所致。由于解剖结构特点,心肺联合移植手术更容易对该部位造成损伤。胃肌瘫痪带来了误吸和胃食管反流病高风险,并影响营养物质和药物的吸收利用。误吸能够造成肺损伤并导致移植物衰竭,胃食管反流病参与慢性肺排异反应的进展<sup>[12-13]</sup>。

### 4.3 乳糜胸

乳糜胸是由于手术操作过程中对胸导管和胸部淋巴管造成损伤所致。先天性心脏病患者淋巴管发育畸形加重了这一风险<sup>[14]</sup>。

## 5 进展与展望

### 5.1 无创性排异反应的监测手段

心肺联合移植后由排异反应所引起的阻塞性支气管炎是患者死亡的重要原因,所以术后排斥反应监测应该以肺为主。经支气管镜肺活检仍然是“金标准”<sup>[15]</sup>。美国心脏病学会《循环杂志》在一篇文章中提到,虽然心肌心内膜活检仍然为心脏受体排异监测的“金标准”,但同时也带来了风险、不适感和高花费<sup>[16]</sup>。近年来,无创排异监测手段的研究,为排异监测提供了新的可能方向。2010 年 ISHLT 心脏移植围手术期指南已经将远程起搏器非侵入性记录受体心脏心电图和无创的基因表达谱技术(Allomap)列入 II a 类推荐(与心肌心内膜活检推荐等级相同)<sup>[17]</sup>。Bueno de Camargo<sup>[18]</sup>在接受肺移植患者中进行了小规模临床研究( $n = 18$ ),证实细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 和血管内皮细胞生长因子(VEGF)在血清中的水平与排异反应严重程度平行。Patel<sup>[16]</sup>对 98 例接受心脏移植患者血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平与急性排异反应研究时发现,高度敏感的 cTnI 在节点为  $< 15 \text{ ng/L}$  时,阴性预测值高达 99%,基本可以除外急性排异反应。但 2010 年 ISHLT 围手术期指南仍然不推荐将 cTnI、炎症反应标志物等作为排异反应监测指标。无创监测手段仍需进一步研究。

### 5.2 体外膜肺氧合(ECMO)技术在供体器官获得中的应用

器官短缺是世界范围内制约移植发展的主要问题<sup>[19]</sup>。心脏死亡供者(DCD)已经成为移植器官的重要来源<sup>[20]</sup>。Lazzeri<sup>[21]</sup>在一项调查中提到 ECMO 技术在 DCD 中的应用,使供体数量增多了 20% ~ 25%。此外,ECMO 技术在脑死亡供者(DBD)的转运也发挥了作用,避免了 DBD 向 DCD 的转变。何涓等<sup>[22-23]</sup>通过 ECMO 技术将 8 例潜在的有心脏死亡风险的器官捐赠供者安全转运至有移植资质的

医院并成功进行了器官捐赠。目前 ECMO 技术在心肺移植领域应用仍然较少,且缺乏是否应用与受者生存情况的研究。

## 6 结 语

ISHLT 虽然每年均会对世界范围内心肺联合移植进行病因学分析,但仍然缺乏国际公认的心肺联合移植适应证,需要全世界心肺移植领域专家进行更为全面和细化的研究,以指导心肺联合移植的发展。

## 参考文献

- [1] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease [J]. N Engl J Med, 1982, 306 (10): 557-564.
- [2] The International Society for Heart/Lung Transplantation. Overall Heart/Lung Transplantation Statistics 2014 [EB/OL]. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
- [3] The International Society for Heart/Lung Transplantation. Adult Heart/Lung Transplantation Statistics 2014 [EB/OL]. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
- [4] The International Society for Heart/Lung Transplantation. Pediatric Heart/Lung Transplantation Statistics 2014 [EB/OL]. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
- [5] Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2013; focus theme: age [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32 (10): 989-997.
- [6] Toyoda Y, Toyoda Y. Heart-lung transplantation: adult indications and outcomes [J]. J Thorac Dis, 2014, 6 (8): 1138-1142.
- [7] Olland A, Falcoz PE, Canuet M, et al. Should we perform bilateral-lung or heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17 (1): 166-170.
- [8] Afshar K, Weill D, Valentine V, et al. Comparison of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: analysis of the UNOS database [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28: S310.
- [9] Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, et al. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an 18-year experience [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (10): 1148-1152.
- [10] Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D, et al. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation [J].

- J Heart Lung Transplant, 2004, 23 (1): 105–109.
- [11] Sheridan PH Jr, Cheriyan A, Doud J, et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation. The Loyola University Lung Transplant Group [J]. J Heart Lung Transplant, 1995, 14 (4): 684–691.
- [12] Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, et al. Gastroparesis after lung transplantation. Potential role in postoperative respiratory complications [J]. Chest, 1995, 108 (6): 1602–1607.
- [13] Sodhi SS, Guo JP, Maurer AH, et al. Gastroparesis after combined heart and lung transplantation [J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 34 (1): 34–39.
- [14] Ziedalski TM, Raffin TA, Sze DY, et al. Chylothorax after heart/lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23 (5): 627–631.
- [15] Jain R, Hachem RR, Morrell MR, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (5): 531–537.
- [16] Patel PC, Hill DA, Ayers CR, et al. High-sensitivity cardiac troponin I assay to screen for acute rejection in patients with heart transplant [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7 (3): 463–469.
- [17] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (8): 914–956.
- [18] Bueno de Camargo PC, Afonso JE Jr, Samano MN, et al. Cytokine levels in pleural fluid as markers of acute rejection after lung transplantation [J]. J Bras Pneumol, 2014, 40 (4): 425–428.
- [19] Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2003, 9 (7): 651–663.
- [20] Abt PL, Fisher CA, Singhal AK. Donation after cardiac death in the US: history and use [J]. J Am Coll Surg, 2006, 203 (2): 208–225.
- [21] Lazzeri C, Bonizzoli M, Valente S, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in donation after circulatory death [J]. Minerva Anestesiol, 2014, 80 (11): 1217–1227.
- [22] 何涓, 李鹏, 屠伟峰. 体外膜肺氧合用于潜在心脏死亡供者的院间转运[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34 (12): 737–739.
- [23] 何涓, 屠伟峰. 体外膜肺氧合在 1 例潜在心死亡供者院间转运中的应用[JCD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (3): 162–164.

(收稿日期: 2014–11–04)

陈志高, 黄洁, 胡盛寿. 心肺联合移植现状[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (6): 336–339.

## • 国外医学之窗 •

### 肝肾联合移植术后排斥反应的发生率及其影响

通常认为由于肝脏具有免疫调节作用, 可以保护肝肾联合移植 (SLK) 的患者, 减少肾脏排斥反应的发生, 所以此类患者免疫抑制剂强度可以低于单纯肾移植的患者, 但支持上述结论的临床数据目前还很少, 据此, 美国西北大学的学者回顾性分析了单中心的 SLK 病例。1998 年 1 月至 2010 年 6 月行 SLK、接受长期随访的 140 例成人患者纳入研究, 分析排斥反应的发生率及种类、移植物功能以及移植物和患者的存活情况。结果发现, 移植肾急性细胞性排斥反应、抗体介导性排斥反应和慢性排斥反应的发生率分别为 6.4% (9 例)、1.4% (2 例) 和 0.7% (1 例), 另有 16 例患者 (11.4%) 移植肾发生交界性急性排斥反应; 而移植肝脏急性细胞性排斥反应发生率为 11.4% (16 例)、慢性排斥反应发生率为 2.9% (4 例)。患者移植术后 1、3 及 5 年生存率分别为 86.4%、78.0% 和 74.0%。移植肾脏或肝脏发生排斥反应的患者生存率与未发生组并无明显差异。但发生肾脏急性排斥反应的患者在术后不同时间点的肾小球滤过率 (GFR) 均低于未发生组 ( $P = 0.003$ )。研究结果提示, 该中心 SLK 患者术后肾脏各类排斥反应的发生率约为 20%, 可导致移植肾功能恶化, 提示肝脏可能对同种异体免疫并未产生完全的保护。对 SLK 患者应该采用类似于单纯肾移植的严密监测及治疗策略, 同时期待今后会有相关的前瞻性研究。

郑卫萍, 编译自 [J Hepatol], 2014–09–04. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25195555>