

## 肺移植与 Cooper 教授的贡献

刘德若 鲍 彤

(中日友好医院 胸外科, 北京 100029)

中图分类号: R655.3 文献标识码: A 文章编号: 1001-0025(2003)05-0311-02

## 1 肺移植的历史

肺移植的历史可以追溯到 60 a 前。最初是在动物身上行单肺移植, 因此早期的肺移植研究集中于单肺, 质量好的一个肺即可维持正常生活。二十世纪四十年代, 俄罗斯著名的生理学家里梅沃夫开始做肺移植的动物试验, 1946 年开创了肺移植的先河。1963 年哈迪医生开展了世界上第一例人体肺移植, 术后接受肺移植的患者只存活了 18 d。但他的工作却为人类肺移植做出了巨大贡献。随后世界各地医疗机构陆续开展了肺移植, 至上世纪七十年代末共做了 38 例患者, 且多为六十年代开展。七十年代后手术例数明显减少, 主要原因是没有 1 例长期存活, 只有 1 例患者出院, 但出院 2 周后再次入院, 存活时间仅为 6 个月。38 例患者中只有 9 例存活 > 14 d。所有患者均死于支气管吻合口并发症。最后 1 例是 1978 年由 Cooper 教授和他的同事一起完成的。直到八十年代中期, Cooper 教授找到了解决支气管吻合口裂开的方法后, 肺移植才真正在临床上开展并取得了成功。

## 2 预防肺移植并发症的研究

支气管吻合口并发症发生的原因很多, 首先应考虑排斥反应, 其次高度怀疑抗排斥反应药物对支气管吻合的影响。此外还有供体质量差等因素。例如移植肺时切断支气管, 同时亦切断支气管动脉, 而术中支气管动脉不吻合, 使得支气管吻合口供血较差。Cooper 高度怀疑免疫抑制剂导致吻合口裂开。

鉴于以上原因, Cooper 开展了一系列动物试验。将狗的肺切掉后再吻合(原位移植), 这种移植除了技术上的原因外, 不存在其他(如排斥反应)方面的问题。实验中一半狗不应用抗排斥制剂(当然也不需要), 另一半给予跟人一样的抗排斥制剂。大剂量激素(强的松)实验发现, 应用抗排斥制剂的狗, 其支气管吻合口出现与人类肺移植同样的问题, 而未应用抗排斥反应制剂的动物, 支气管吻合口一期愈合, 只是吻合口处有部分狭窄, 考虑与供血不足有关。当时另一组动物实验中用带蒂大网膜包裹

吻合口, 术后第 2 周应用小剂量的抗排斥反应制剂(强的松), 发现吻合口愈合非常满意。同时, 新的抗排斥反应制剂——环孢菌素 A 也应用于临床, 从而避免术后早期使用大剂量激素。这为人类肺移植技术带来了新的开端。

## 3 肺移植的适应证

1983 年, Cooper 进行了 1978 年后的第 1 例人体肺移植。此时已经有了 44 例失败的经验。那么, 选择什么条件的患者进行肺移植呢?

此前多数是应用呼吸机的住院患者, 同时有多脏器衰竭, 此种患者预后很差。因此他们首先考虑给肺纤维化的患者行肺移植。这些患者如果形成氧气依赖, 吸氧条件下即使稍微活动,  $\text{SaO}_2$  下降明显, 因此这种患者的肺实际上对生存已无意义。应当在这些患者需要住院应用呼吸机治疗前进行肺移植, 否则就很难保证患者术后存活。Cooper 做的第 1 例成功肺移植患者, 脱离了多年来的氧气依赖。但是, 术后 3 周仍需两个护士搀扶行走, 生活质量很差。3 个月后明显好转, 工作了 6 a。这些患者的心理因素对手术成功及术后康复非常重要。Cooper 开始对患者进行术前指导, 提高患者术前活动强度, 这至少需要几个月的时间来锻炼。同时增强患者战胜疾病的信心, 解除心理疑虑, 再考虑进行肺移植。这类术前准备成为常规, 而且在随后进行的肺移植手术中起了重要作用。第 2 例也是肺纤维化患者, 行左肺移植, 手术很成功。

随后, Cooper 开始考虑为肺气肿和肺囊性纤维化患者进行肺移植, 但当时 Cooper 认为这类患者只能行双肺移植。因为此种患者单肺移植后, 另一侧肺感染供体肺或对供体肺产生很大压力。因此, 斯坦福大学行心肺联合移植来治疗肺动脉高压患者, Cooper 也为几例肺功能较差的患者行心肺联合移植, 但很快发现没有必要因双肺移植而同时移植心脏。他创立了一种双肺移植方法, 术中先行气管吻合, 再吻合两侧肺动脉, 两侧肺静脉。这是非常复杂的手术过程, 术中还需体外循环。1986 年 11 月, 他为 1 例严重肺气肿女性患者做了第 1 例双肺移植。术前患者需

成功率只有 70%，而单肺移植成功率 90%。Cooper 认为手术成功率还应该提高，并开始尝试用各种方法行单肺移植。

Cooper 在实验室发现，原发性肺动脉高压仅行单肺移植即可解决问题，无需行心肺联合移植。同时发现单肺移植对肺气肿患者非常有效，连续 45 例肺气肿患者单肺移植无一例死亡。同时，Cooper 发明了分次顺序手术移植双肺，即做完一侧再做另一侧，称为顺序式双肺移植。这种手术方法并不一定需要体外循环，右肺移植时，左肺还可以正常工作。这种手术就像单肺移植一样，有了很高的成功率。第 1 例肺气肿双肺顺序移植患者术后生活正常。第 1 例肺表纤维化行双肺顺序肺移植患者术后 6 周恢复很好，而且肺气肿患者行双肺移植后，术前、后胸片对比发现，术后胸腔明显缩小，这使 Cooper 产生了肺气肿减容设想。慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是最好的单肺移植适应证。移植一侧肺则移植侧膈肌上抬，胸廓恢复原来大小，纵隔向移植侧移位，提高了未移植侧的肺功能，等于给对侧肺做了肺减容。

开展肺移植成功率最高的依次为肺气肿单肺移植、囊性纤维化单肺移植、肺气肿双肺移植和囊性纤维化双肺移植。以前 Cooper 对机械通气患者一般不做肺移植，因为成功率很低。但随着经验的积累，他认为这种患者的肺移植也是可行的。第 1 例机械通气的肺移植患者手术也非常成功，术后恢复正常生活。

#### 4 手术切口及步骤

过去 Cooper 行双肺移植时取胸骨正中切口，现在他进行了改良，取两侧第 4 肋间前外侧切口，保留胸骨完整，将肋软骨撑开，扩大手术视野。如果手术时显露不好，可将胸骨横断。

手术步骤：手术时先行支气管吻合，其次是吻合肺动脉，然后是吻合心房（带有完整肺静脉开口的心房袖），它不影响心脏用作移植供体。支气管吻合口应用少量局部的脂肪组织或胸膜加固一下即可。多年来采用大网膜包绕吻合口，早期应用这种方法是为了促进吻合口愈合，增加手术成功率。但随着经验的增加，术后处理并发症技术的提高，供体肺保存技术的提高以及术前受体肺功能的锻炼，大网膜包绕吻合口已不再需要，术后支气管吻合口的并发症也越来越少。

#### 5 手术预后及并发症

在 Cooper 工作的移植中心，到目前大约开展了 550 例成人肺移植。其中 250 例为双肺移植。其中最常见的患者为 COPD，其余主要是肺囊性纤维化、肺纤维化及肺动脉高压。过去单肺移植较多，现在双肺移植越来越多。

肺囊性纤维化患者应行双肺移植，而肺纤维化，肺动脉高压及肺气肿患者，单肺移植就很满意，但是 Cooper 发现双肺移植要比单肺移植长期效果好。Cooper 做的前 500 例患者，5 a 及 10 a 生存率分别为 50% 和 25%，1 a 生存率 84%，住院生存率 94%。多数术后死亡主要是排异反应或感染，发生感染多由应用大量免疫抑制剂引起。因此说排异反应以及相关的并发症仍然是肺移植存活的最大障碍。双肺移植的 5 a 生存率要比单肺移植好。肺纤维化患者效果稍差，但各病种之间没有显著差异。很多国家都是由呼吸科医生和麻醉师完成术后管理，但外科医生必须了解肺的呼吸动力学知识，包括术后管理呼吸机应用和免疫制剂应用。

(1) 吻合口并发症。现在肺移植术后的吻合口并发症通常并不致命，主要是狭窄，但可能需要扩张或放置气道内支架。同气道并发症相关的死亡率低于 5%。(2) 慢性排斥，也就是闭塞性细支气管炎综合征。是由慢性排斥反应引起的，其发生时主要是  $FEV_1$  降低，术后  $FEV_1$  低于基线值 80%，就可以认为是慢性排斥发生。(3) 小气道阻塞引起肺纤维化加重，病理表现为交错纤维组织增生阻塞小气道。手术的病例仅 20% 术后没发生阻塞性支气管炎。

术后并发症的发生与供肺质量有很大关系。理想的供体要求有非常好的氧交换情况：在 100% 纯氧、5  $\text{CmH}_2\text{O}$  个 PEEP 压力下，氧分压  $\geq 300 \text{ mmHg}$ ；供体术前胸部 X 线片清晰，支气管镜检查没有发现感染、肺挫伤及误吸。遗憾的是每 6~7 个供体才能有一个理想供体。目前因为合适供体很少，所以患者等待肺移植的时间越来越长。10 a 前美国在术前要等待 1~2 个月，现在平均等待时间达 2 a 之久。

目前在 Cooper 的移植中心有很好的手术技术，对供体保存也有很多经验。常规吸入 NO 可简化术后处理，而且免疫抑制剂的应用也有了很大改善。但现在还有很多未解决的问题：(1) 与受体相比，供体明显不足。因此，受体等待手术时间很长，很多患者在等待过程中死亡。(2) 术后早期肺功能的情况还不是很理想，可能是由于再灌注损伤引起，可应用术前吸入 NO 帮助缓解。(3) 慢性排斥反应，但是肺移植毕竟还是取得了术后早期非常满意的效果。Cooper 认为不久的将来，异种之间的肺移植可能解决供体不足问题。另外，此后的 10 a 中，慢性排斥反应将会解决，至少可以达到治疗后明显好转。

目前美国肺移植手术已经做了上万例，并且 1/3 以上的是 COPD 患者，由此可见，肺移植是治疗终末肺气肿的最有效的外科方法。相信在不久的将来，随着经济的发展、全社会对肺移植认识的提高、肺移植技术水平的进步，肺移植也会在中国获得成功。