

肺移植现状与未来

Status and Future of Lung Transplantation

张志泰 (首都医科大学附属北京安贞医院 100029)

ZHANG Zhi-tai



张志泰 (1946-), 男, 主任医师, 教授, 主要从事胸部疾病研究, 重点: 肺移植、肺癌综合治疗、肺部先天性疾病治疗。国家医师资格考试命题审题委员、中华医学会器官移植学分会第四届委员、中华医学会医疗事故技术鉴定专家、

1 历史概况

1983年11月7号 Cooper为一位58岁男性终末期肺纤维化患者做了右肺移植,六周后病人出院恢复正常生活,6年半后不幸死于肾功能衰竭。1983到1985年Cooper领导的多伦多肺移植组共报告了7例单肺移植,5例存活。

随着单肺移植经验的增加,使用单肺移植技术分别移植每一侧肺,使双肺移植变得简单而安全。横断胸骨的双侧开胸,可以相继切除和植入每一侧肺,多数情况下不需要体外循环,就是使用体外循环也只是短时间的部分转流,不需要缺血性的心停跳。目前双侧单肺移植技术已被普遍采用。

在双肺移植技术改进的同时,1988年巴黎的Mal和Andteassian为慢性阻塞性肺部疾病(COPD)患者做了许多单肺移植,其后很短时间内慢性阻塞性肺病就成为单肺移植的适应证。另外,应用肺移植治疗原发肺动脉高压或艾森门格综合征同时修补内心畸形也取得成功,肺移植减轻右室后负荷后可以促进心室功能的恢复,移植肺接受超过80%的血流灌注而没有不利影响。

1989年后肺移植例数迅速增加,1994年起基本稳定在每年1500余例。自从国际心肺移植协会(ISHLT)登记以来,已经登记了19296例肺移植,平均一年存活率76%,三年存活率60%,五年存活率49%,十年存活率24%^[1]。

我国大陆肺移植起步很早,1979年北京结核病研究所辛育龄教授就为2例肺结核患者行肺移植,因急性排斥及感染无法控制,分别于术后7及12天把移植肺切除。同期在中国进行肺移植的还有上海市第一结核病防治院丁嘉安教授,报告了58只狗的左肺移植实验结果。

1995年2月23号首都医科大学附属北京安贞医院为一终末期结节病肺纤维化患者行左单肺移植,术后存活5年

10月余,成为我国首例成功的肺移植。1998年1月20号首都医科大学北京安贞医院又为一原发性肺动脉高压患者在体外循环下行双侧单肺移植,术后存活4年3月余,成为我国首例成功的双肺移植。迄今为止,首都医科大学北京安贞医院共完成了16例肺移植,其中单肺移植9例,存活4例,双肺移植7例,存活4例。现在存活的患者在术后三年时登上长城,恢复工作,生活质量满意。

2 手术适应证及术式

到2004年COPD已经成为肺移植的主要指征,占有肺移植的38%,特发性肺纤维化(IPF)占17%,囊性纤维化(CF)占17%,抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿(1A)占9%,原发肺动脉高压(PPH)占4%,以上五种疾病占全部肺移植的85%。

我国目前完成的肺移植中COPD占多数,其它适应证也有成功病例,但是数量还不多,尤其先天性心脏病继发肺动脉高压患者数量很多,但是肺移植成功的病例尚少。

在过去的10年中,各种适应证双侧单肺移植数量都有增加,2003年双侧单肺移植是A1A、PPH、CF的最常用手术术式。单肺移植仍然是COPD和IPF的主要手术术式,但是双侧单肺移植也已经在增加,1993到2003年双侧单肺移植几乎增加了一倍,COPD(从16%~38%),IPF(从17%~38%),这种趋势可能是由双侧单肺移植后较好的存活率、较好的肺功能、较少合并症和移植中心的喜好与经验及其他未知的因素引起的。

国内双侧单肺移植也已经在北京安贞医院等几家医院获得成功,但是数量尚不多,有待进一步发展。

3 器官来源及器官保护

供体器官短缺是持续存在的困难,增加公众捐献器官的意识极为重要,同时要改进尸体捐赠的策略,探

索新的方针。在Abu Dhabi召开的世界器官移植大会上代表们认为,各国都有相当数量的病人能够从器官移植中得到好处,除了移植这些病人没有别的选择,为此需要公众、政府、媒体、卫生专业人员和宗教领袖的共同努力,需要建立自愿基金来支持移植的研究和实践,宗教领袖以及道德规范委员会的参与和指导是这项风险事业的组成部分,会议建议各国政府在提供调节框架和经济支持、建立地区志愿者队伍和鼓励捐献器官及移植研究等方面发挥更大作用。

我国尚无脑死亡法,器官移植供体来源异常紧张,缺乏统一管理和规章制度,尸体器官的质量难以保证,尤其是肺移植,误吸常常造成术后处理的困难及并发症,严重影响移植效果及生存率。因此尽快确立相应法规,依法施行器官移植是我国首要的任务。

供体选择标准目前包括年龄小于60岁,没有心肺疾病,没有吸烟史,吸入氧浓度(FiO_2)低于35%时,动脉氧分压(PaO_2)高于12 kPa (90 mmHg),或者吸入氧浓度100%时, PaO_2 高于35 kPa (260 mmHg),为了获得正常的动脉二氧化碳分压($PaCO_2$),每分通气量和气道压应该在正常范围内^[2]。

胸片是保证供肺质量的主要环节,不容忽视,肺实质内应该没有实变或挫伤,有广泛阴影的供肺不适合移植,我国个别单位不严格执行,而将病肺移植给受体,造成难以挽回的后果及影响,应该坚决杜绝。

供受体胸腔大致匹配是预防手术后心脏受压、肺不张或持续胸膜渗出的条件。有很多匹配的技术,包括测量胸片上胸廓的大小或外径,测量肺容量(根据身高和体重预测)。

供体必须进行传染病筛选,特别是乙型和丙型肝炎及人体免疫缺陷病毒抗体(HIV)的筛选,不应该使用HIV感染的高危供体,因为在新抗体产生之前可能会有早期感染的危险。受体的巨细胞病毒(CMV)状况用血清学方法检测,CMV阴性的受体只接受CMV阴性的供体,以减少手术后CMV感染的危险。

ABO血型要相容,不进行Rh配型。人白细胞抗原配型(HLAs),回顾性分析发现HLAs I型匹配不影响心肺移植的存活率,但是 II型(DR)匹配对存活率有影响^[3]。有淋巴细胞毒抗体出现的移植受体术后生存率

低,但是供受体淋巴细胞毒配型好的不影响存活率。

在摘取器官之前,供体肝素化(3 mg/kg),给予甲基强的松龙1 g,有利于肺保护;气管插管,彻底吸除气道分泌物,人工通气维持肺膨胀有利于充分肺灌洗;先用前列环素或前列腺素 E_1 ,使血管最大限度扩张,再用冷的液体灌洗肺动脉,也要使用肺表面冷却,才能达到最好的保护效果;最常用的保护液是细胞内液(高钾低钠)Euro-Collins液,最近的试验研究和初步临床经验显示低钾/右旋糖苷液(Perfadex)效果更好^[4]。灌洗压力要低、流量要大,因此管道要粗;植入前经肺静脉再次灌洗有好处;肺在膨胀状态保存,缺血时间可以达到8小时,当然早期失功能、晚期失功能(闭塞性细支气管炎)与缺血时间之间存在着相关性,尤其是使用老年供体时更明显。

亲属或非亲属活体肺叶移植,包括切除受体双肺和植入分别来自两个志愿者的左右肺下叶,好处是器官匹配较好、缺血时间短、可以增加供肺的来源,更重要的是这些器官不会受到脑死亡后所发生的损伤,因此产生失功能和排斥的机会少^[5]。供肺叶必须具有足够的结构——支气管、动静脉能够移植,而且不能损伤剩余的结构,可能需要保留一个肺动脉片,还要设计好保留右侧的中叶支气管。尽管供者肺功能将减少大约20%,但是供者的并发症并不高。植入肺叶一定要使用体外循环,并且相对简单,肺叶的一个静脉直接吻合到受体的上肺静脉,支气管和肺动脉需要稍稍修剪一下,很少发生吻合问题。持续漏气和渗液是手术后的特殊问题,因为移植肺很难将整个胸腔填满,需要长时间的引流,经常是数周,最好变换位置重新插管引流。

国内活体肺叶移植,尚未获得成功,有待进一步努力。

4 手术技术

一般来说单肺移植选择肺功能差的一侧移植,除非这一侧以前做过手术,切除肺功能较好的一侧肺很不利,可能需要体外循环。用标准的开胸切口,对侧单肺通气,试阻肺动脉,几乎所有肺气肿患者和大多数纤维化患者能够耐受单肺麻醉。血液动力学不稳定,特别是右心功能不全,或 $PaCO_2$ 升高时是使用体外循环的指

学习提纲

1. 掌握肺移植的四个主要适应证。
2. 熟悉肺移植供体标准。
3. 了解低钾 / 右旋糖酐肺保护液效果较好，前列腺素扩张肺血管、肺动脉灌注、肺静脉逆灌、肺表面降温有利于肺保护。
4. 了解单肺移植技术重点。
5. 了解免疫抑制剂的联合使用，控制急性排斥的发生。
6. 了解术后处理基本原则，控制感染，预防慢性排斥。

征。如果试阻10分钟后病人情况稳定，就进行心包外全肺切除，结扎血管结构，并从纵隔边上切断支气管，游离出一段肺动脉以便夹闭和吻合，在肺静脉周围切开心包，游离肺静脉，夹上侧壁钳，制成左房袖。

“短供体支气管”技术，将支气管修剪到尽可能靠近肺实质，这样肺动脉可以给支气管供血，适当修剪供体的肺动脉和左房袖，然后吻合支气管，常规使用聚丙烯缝线连续缝合膜状部，前壁间断或8字缝合，为避免一个缺血的软骨环留在气道内，引起随后的支气管狭窄，可以将供体支气管套在受体支气管外面。小心地使两个断端对位，可以使支气管并发症减少到低于3%。裂开已经很少见，没有必要用大网膜、心包或肋间肌包绕吻合口，不过要常规用支气管周围组织包绕。

相应的供肺心房袖与受体吻合，肺动脉对端吻合，完成植入。部分开放肺动脉阻断钳排气，并在最后缝合心房吻合时排除气体和血液。将测压管送入肺动脉，小心测量肺动脉压，在恢复循环的前10至15分钟控制肺动脉压不要超过20 mmHg (2.7 kPa)，这时缓慢通气，促进肺血管床的各个部分都得到灌注，在压力控制恢复灌注后完全撤除阻断钳，肺也开始完全通气，使用5 cmPEEP。

双侧单肺移植的步骤都是上述步骤的重复，经第四或第五肋间的“蛤壳”切口，横断胸骨，可以非常满意的显露整个胸腔，非常容易处理粘连，相继切除并植入肺。但是需要娴熟的麻醉，交替使用单肺通气，还常常出现血液动力学不稳定。在移植第二侧肺时，第一侧肺接受全部肺血流，如果在做第二侧时心脏受到挤压，移植肺就会受到肥厚的右心和断续升高的左房压的双重影响。先移植的一侧尽管缺血时间短，但是常常出现再灌注损伤的表现。可以选择使用体外循环切除和植入，气道处理很直接，再灌注也可以控制向整个肺血管床灌注。当胸腔插管困难时（常常是因为患者小）和进行肺叶移植时当然需要使用体外循环。

如果没有胸膜粘连，如肺气肿患者，可以分别使用两个前外侧切口，或胸骨正中劈开，都可以进行双侧单肺移植，这些入路疼痛轻，很少出现“蛤壳”切口的胸骨不稳定情况^[6]。

5 术后处理及并发症

免疫抑制治疗常用环孢素、硫唑嘌呤、激素或他克莫司、骁悉、激素联合用药，效果肯定，近年来变化不大。

大约有10%~15%的肺移植患者术后出现肺水肿，伴有低氧血症和不适。多数情况下是蛋白质性肺水肿，同时胸膜腔内也有类似液体漏出，发病机制可能是内皮损伤，从供体就开始了，并且由于受体白细胞相互作用和随后的自由基介导损伤而恶化，可能发展为成人呼吸困难综合征。但是可以预防，注意压力控制再灌注；吸入20 ppm剂量的一氧化氮（NO），同时使用PEEP；使用中性粒细胞活性调节剂，如己酮可可豆碱（Pentoxifylline）；控制液量、避免输血等措施可以改善所有的损伤，大多数患者经过这些处理能够度过急性期。

一旦气肿性患者发生再灌注损伤，情况就比较复杂，自体肺过度膨胀本身缩减了或者说压迫了供肺，阻碍移植肺的正压呼吸，使肺泡进一步萎陷，肺顺应性进一步恶化，使供肺失功能。只有使用双腔气管内插管两侧肺分别通气才能达到满意的通气，移植肺使用PEEP，适当的潮气量，而另一侧肺只简单的吹氧，这样移植肺可以再度膨胀，从而恢复满意的气体交换。如果移植的对侧肺有灌注不良的“靶区”，同时进行肺减容术（LVRS），不仅可以改善早期功能，而且在需要长时间呼吸机支持时，可以减少自体肺气体残留和过度膨胀，但是LVRS的好处有时被并发症和漏气所抵消。

肺动脉高压单肺移植的早期病例显示，即使是只有一侧肺的血管床，血液动力学也完全可以恢复正常；肺动脉高压双侧单肺移植术后早期处理更容易，可能是因为血管床的量较大；大量资料显示单肺移植与双侧单肺移植和心肺联合移植相比死亡率较高，功能较差，如果发生闭塞性细支气管炎可能会有严重的VQ失调。肺血管疾病无论选择何种手术方式，移植的早期、远期死亡率仍然很高^[7,8]。体外膜肺（ECMO）是否能够提高成功率还在探索中。

感染是肺移植后死亡的主要原因，包括细菌、病毒、真菌和原虫性感染，如细菌性肺炎、巨细胞病毒性肺炎和侵袭性曲霉菌病是最严重的问题。早期确诊，改

善治疗特别重要。

支气管壁缺血特别是吻合口部位缺血可以引起支气管坏死，造成裂开或肉芽过度生长，进而形成纤维狭窄，尽管采用了很多外科和药物干预方法，这些并发症仍然是肺移植的主要并发症。

限制肺移植术后长期存活和生活质量的另一个重要因素是闭塞性细支气管炎（BOS），BOS是弥漫性、同心性末梢支气管腔内狭窄，被认为是慢性移植物排斥，表现为广泛分布的一些斑块，引起肺活量一秒末用力肺活量的逐渐下降，伴有气道梗阻表现，移植后五年55%的患者受到BOS的影响，病理基础尚不十分清楚。引起BOS的三个主要因素是免疫机能损伤，反复感染（病毒或其它感染）及支气管缺血，危险因素还包括急性排斥，HLA不匹配，抗HLA抗体，CMV肺炎，供受体CMV不匹配和手术后气道缺血等。尚无满意治疗方法。

6 展望

理论上讲异种移植可能提供无限的供体器官，然而在临床应用之前还有很多问题需要解决，尽管这些问题并不是不可逾越，但是都需要努力研究，需要足够的经费和时间，需要各方面包括公众都能接受。

参考文献

1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report-2004 [J]. J Heart Lung

Transplantation, 2004, 23: 804-815.

2 Loehe F, Mueller C, Annecke T, et al. Pulmonary graft function after long-term preservation of non-heart-beating donor lungs [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69: 1556-1562.

3 Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, et al. HLA-A locus mismatched and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Transplantation, 1998, 65: 648-653.

4 Fischer S, Matte-Martyn A, de Perrot M, et al. Low potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121: 594-596.

5 Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG, et al. Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation [J]. Transplant Proc, 1998, 22: 2261-2263.

6 Meyers BF, Sundaresan RS, Guthrie T, et al. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates post-transplantation sternal complications [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117: 358-364.

7 Conte JV, Borja MJ, Patel CB, et al. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72: 1673-80.

8 Waddell T, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger's syndrome [J]. J Heart Lung Transplantation, 2002, 21: 731-737.

[收稿日期：2006-01-28]

[本文编辑：马小静]

试 题

肺移植后死亡的主要原因是_____。