

中国肺移植面临的困难及对策

毛文君 陈静瑜

【摘要】 肺移植是治疗多种肺部疾病唯一有效的方法,术后很大程度上能改善患者的生活质量,生存期也得到明显延长。但肺移植与肝肾移植相比,全国除几个大中心以外,大多数中心移植例数较少,手术技术尚不成熟,严重制约了肺移植的发展。经过多年的努力,中国肺移植已经开始起步,且发展迅速,但国内肺移植面临多重困难,亟待制定对策处理。

【关键词】 肺部疾病; 肺移植; 困难; 对策

Difficulties and countermeasures of lung transplantation in China Mao Wenjun, Chen Jingyu.
Department of Thoracic Surgery, Lung Transplant Center, Key Laboratory of Human Organ Transplant in Jiangsu Province, Affiliated Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjingyu333@sina.com

【Abstract】 Lung transplantation is the only effective method to treat some lung diseases, which can greatly improve the quality of life after operation and significantly prolong the survival. However, compared with liver and kidney transplantation, the numbers of lung transplantation are smaller in most transplant centers, and the operation technique is less mature, which largely restricted the development of lung transplantation. By years of efforts, the clinical practice of lung transplantation has experienced dramatic development in China, but countermeasures are required to deal with current enormous problems.

【Key words】 Lung disease; Lung transplantation; Countermeasure

一、国外肺移植的概况

肺移植的实验研究开始于 1946 年的前苏联,此后在动物实验的基础上,1963 年 6 月 11 日,美国密西西比大学医学中心 Hardy 等^[1]为一例 58 岁左侧肺门部鳞癌、对侧肺气肿的患者进行了首例人类肺移植,术后第 18 天患者死于肾功能衰竭。1971 年比利时 Derome 等^[2]为 23 岁的终末期矽肺患者作了右肺移植,术后出现支气管吻合口狭窄、慢性感染和排斥,住院 8 个月,出院后只活了很短时间,但此患者为 1963 年至 1983 年间 40 余例肺移植受者中存活时间最长的一例,其余病例均于术后短时间内死于支气管吻合口漏、排斥、感染、肺水肿等并发症。

Veith 等^[3]认识到支气管吻合口并发症是肺移植后死亡的主要原因,供肺支气管的长度与支气管

吻合口并发症有直接关系,缩短供肺支气管长度可以减少并发症的发生。进而又证实套入式支气管吻合可以减少缺血性支气管并发症。同期斯坦福大学的 Reitz 等成功完成心肺移植术,大大促进了临床肺移植工作。此时,新的抗排斥反应抑制剂环孢霉素 A(cyclosporine A, CsA)也开始应用于临床。同时应用带蒂大网膜包绕支气管吻合口改善支气管血运供应,促进吻合口愈合。

1983 年 11 月 7 日,Cooper 为一例 58 岁男性终末期肺纤维化患者行右侧单肺移植,6 周后患者出院恢复全日工作,参加旅游,并不知疲倦地进行肺移植的供、受体组织工作,6 年半后死于肾功能衰竭。1983 年至 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,更进一步促进了肺移植工作的开展^[4-5]。1988 年,法国巴黎 Beallon 医院的 Mal 和 Andteassian 为 2 例肺气肿患者成功地做了单肺移植,术后患者恢复良好,通气/血流(V/Q)比例无明显失调,患者术后基本恢复了正常

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.01.001

作者单位:214023 南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科肺移植中心,江苏省人体器官移植重点实验室

通讯作者:陈静瑜 Email:chenjingyu333@sina.com

生活,从而打破了慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)不适合单肺移植的说法,他的文章报道后很短时间内 COPD 就成为单肺移植的适应证^[6]。

随着单肺移植经验的积累,1990 年开始双侧序贯式肺移植。通过横断胸骨的双侧开胸,相继切除和植入每一侧肺,将单肺移植技术分别用于每一侧肺移植,使双肺移植变得简单而安全。多数情况下不需要体外循环,需要体外循环时也只是短时间的部分转流,不需要心脏搏动。目前序贯式双肺移植技术已被普遍采用,在 2000 年后全世界单、双肺移植的数量已经持平,2012 年后双肺移植占了近 70%。

近年来,另一个新进展是应用肺移植治疗特发

性肺动脉高压或艾森曼格综合征同时修补心内畸形,肺移植减轻右心室后负荷可以促进心室功能的恢复。单肺移植术后肺灌注扫描,发现移植肺接受超过 80% 的血流灌注而没有不利影响,这些都支持新移植肺能够耐受绝大部分心输出量的观点,肺动脉高压肺移植术后心功能恢复良好。

在整个 20 世纪 90 年代,肺移植在世界各地广泛开展,在南北美洲、欧洲和澳洲都取得了巨大成功。在欧美国家,肺移植已经相当成熟,根据国际心肺移植协会(ISHLT)2015 年的报告,全球已完成 51 440 多例肺移植手术(图 1),肺移植术后 3 个月、1 年、3 年、5 年、10 年的生存率分别为 89%、80%、65%、54% 和 31%,存活满一年的患者中位生存期为 7.9 年^[7]。

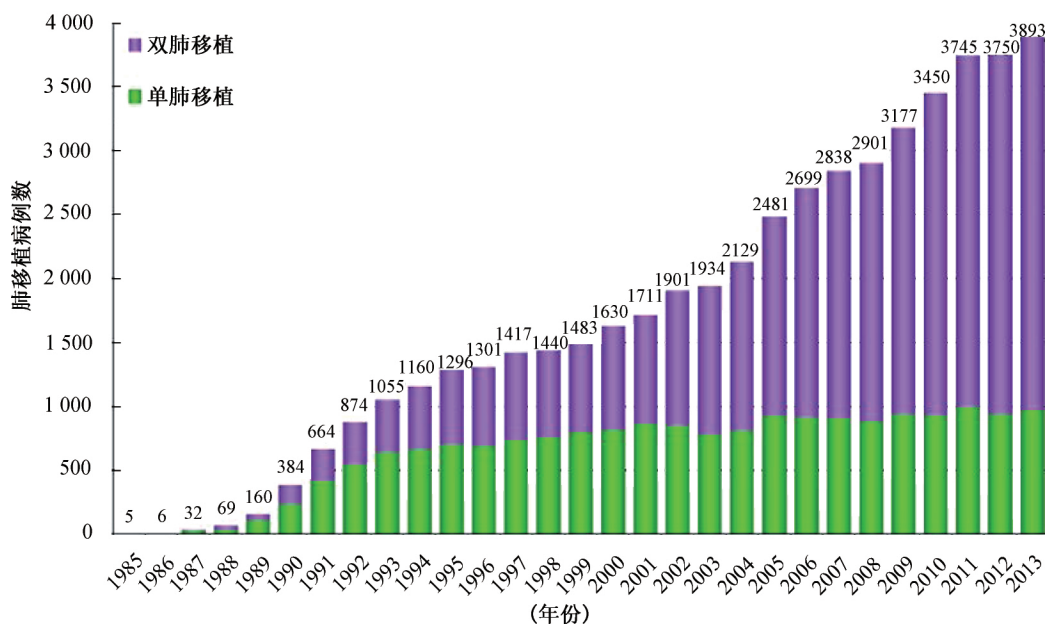


图 1 全世界历年肺移植数量一览

亚洲地区肺移植相对落后。1996 年,Takagi 调查了亚洲 11 个国家及地区,泰国 1993 年 2 月首次完成双肺移植,至 1995 年行肺移植患者 22 例;中国香港 3 例;沙特阿拉伯报告至 1994 行单肺移植 4 例;韩国曾行 2 例肺移植未成功。此外,以色列也曾经进行过肺移植手术。近 10 年来,中国台湾地区的肺移植水平进展很快,1991 年 7 月 10 日首次为一矽肺患者行单肺移植,术后半年患者因感染死亡,1995 年至 1999 年共做了 29 例次肺移植手术。1999 年 5 月,在日本东京召开的亚洲肺移植研讨会上,日本、韩国、泰国、菲律宾及中国台湾、香港和大陆都报道了肺移植手术病例。2003 年,日本报道活体肺叶肺移植治疗小儿终末期肺病 10 多例。

二、国内肺移植现状

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 例肺结核患者行单肺移植术,因急性排斥及感染无法控制,分别于术后第 7 天和第 12 天将移植肺切除。经过长期停顿后,1995 年 2 月 23 日首都医科大学北京安贞医院陈玉平教授为一例终末期结节病肺纤维化患者行左侧单肺移植,术后存活 5 年 10 个月,成为我国首例成功的单肺移植。1998 年 1 月 20 日,北京安贞医院又为一名原发性肺动脉高压患者在体外循环下行双侧序贯式肺移植,术后存活 4 年 3 个月,成为我国首例成功的双肺移植。1994 年 1 月至 1998 年 1 月间我国共进行了近 20 例肺移植,只有北京安贞医院的 2 例肺

移植患者术后长期生存,其余患者均在术后短期内死亡,此后肺移植工作在我国停滞了近 5 年时间。

2002 年 9 月,无锡肺移植中心成功完成了国内首例单肺移植治疗肺气肿,使得停滞 5 年的临床肺移植工作在中国大陆再一次燃起生机,再次启动了我国的临床肺移植工作。目前,根据 2006 年 5 月起实施的《人体器官移植条例》和《人体器官移植技术临床应用管理暂行规定》,全国共有 167 家医院通过卫生部人体器官移植技术临床应用委员会审核,成为第一批获得施行人体器官移植资质的单位,但其中具有开展肺移植资质的医院仅有 20 多家。据统计,除了亲属活体捐赠肺叶移植还没有长期存活的受者外,其他肺移植术式,如单肺、双肺以及肺叶移植手术等均已成功开展,而且大部分受者长期存活^[8-9]。至 2015 年底全国肺移植总数为 734 例(图 2),其中 2015 年全国肺移植数是 149 例。与肝、肾移植相比,我国肺移植的数量和质量还有待提高。

2002 年至 2015 年底无锡市人民医院完成肺移植 448 例(图 3),历经 10 余年探索,积累了较多的术后管理经验,肺移植技术以及术前、术后管理水平

均得到极大的改善和提高,在受者年龄偏大、身体条件较差的情况下,无锡市人民医院的肺移植受者在术后 1、3、5 和 10 年的累积生存率分别为 78.1%、61.1%、48.4% 和 21.2%,接近国际先进水平。从 2015 年 1 月 1 日起,我国全面停止使用死囚器官作为移植供体来源,公民过世后自愿器官捐献将成为器官移植使用的唯一渠道。在此大背景下,公民脑死亡和心脏死亡供体成为肺移植供肺的主要来源,但由于中国器官捐献相对于欧美国家,仍处于初级阶段,许多潜在供肺缺乏足够的维护,导致捐献失败,或供肺质量一般,获取后无法达到理想的供肺标准,作为边缘性供肺应用于临床,给临床移植带来了巨大的压力。但随着移植团队技术的不断提高,应争取利用每一个可用的供肺为更多的终末期肺病患者进行移植,挽救更多人的生命,发展壮大中国的肺移植事业。在此情况下,2015 年无锡市人民医院共完成肺移植 106 例,继续进入全球五大肺移植中心行列,其中双肺移植 82 例,单肺移植 24 例,围术期病死率较往年略有增高,但总体生存期还是比较理想。

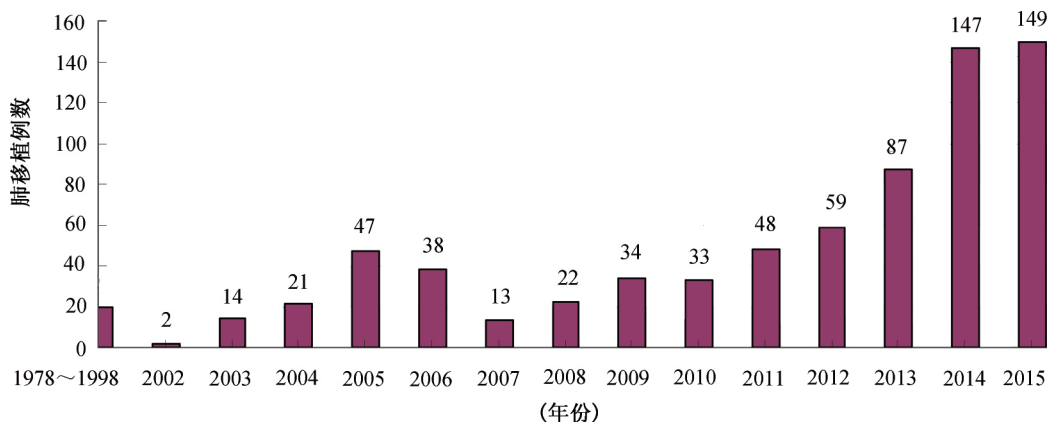


图 2 1978 年至 2015 年中国肺移植统计

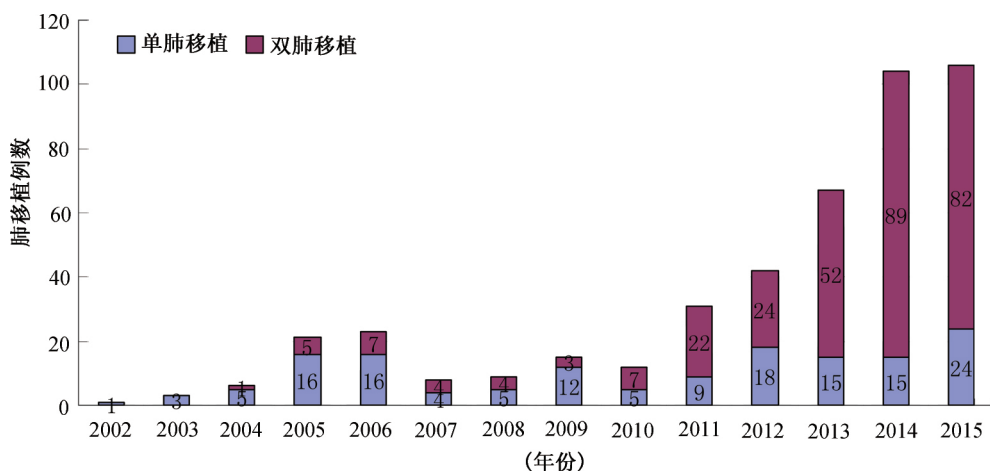


图 3 2002 年至 2015 年无锡市人民医院的肺移植例数

三、国内肺移植目前面临的困难

1. 供体获取困难:2015 年中国肺移植供体获取和国际移植接轨,做一例肺移植手术,从器官获取组织(organ procurement organization, OPO)协调员进行供肺维护协调、做出评估,到肺源获取直至最后民航、高速、高铁转运到医院完成肺移植,每一环节都相当艰难。在我院几乎所有肺移植均为急诊手术,移植团队时刻都处于应急状态,随时可能需要出发获取供肺行肺移植,这需要大量的人力、物力和社会资源支持。

供者在判定脑死亡后,移植医师才能进行供肺评估决定肺脏能否使用,有时即使在家属签字同意捐赠器官后仍存在许多不确定因素导致取消捐赠;有时供肺在外省,前期提供的胸片、血气等检查指标提示供肺功能良好能用于肺移植,但当我们取肺团队到达时发现供肺水肿、氧合指标下降,如果这时当地医院能配合维护好供体,例如通过血透、利尿、改善全身情况,经过一段时间治疗后供肺功能改善,还能用于肺移植,否则只能浪费供体,取肺医师和当地医院的前期工作都白做了。

2. 器官转运的规范流程尚未出台:2015 年以来,我们进一步宣传及鼓励全社会支持我国的器官捐献及移植事业,尤其是心肺移植的理想供体冷缺血时间较短,供肺取下后必须在 6~8 h 内到达移植医院,期间必须得到民航、高速、高铁转运的大力支持,开通快捷的绿色通道,及时转运器官。我们期待通过整个移植界的努力,国家器官转运的规范流程能够尽快出台,这对于中国器官移植的发展尤为重要。

3. 肺移植受者的来源及观念有待改变:目前仅凭一些从事移植工作的医师宣传仍然无法改变全国民众对于移植手术的看法,国外大多数肺移植受者是为了获得更好的生活质量;而国内肺移植受者则是为了挽救生命,在濒危状态下求助肺移植,这时往往等不到供肺,即使做了肺移植围术期病死率也很高,移植等待列表中的患者移植前病死率仍较高。患者对肺移植认识不够是导致肺移植在我国发展相对滞后的一个重要原因,2015 年我国公民脑死亡和心脏死亡器官捐献者达 2 700 多例,而肺移植 149 例,仅利用了 5.5 % 左右的供肺资源,与国外发达国家完全不同。在美国,因为供者缺乏,能得到供肺进行肺移植的患者控制在 65 岁以下,法律规定要将有限的肺源给相对年轻的患者,当患者的预计存活期

为 2 年时就开始排队等待肺源行肺移植。尽管如此,每年还是有 28 % 列入肺移植等候名单的患者因没有等到肺源而死亡。相比国外,我国大量的肺源都浪费了,但为什么还有患者等不到肺源死亡,原因是我们的患者几乎到了濒死状态才来寻求肺移植,而目前对于终末期肺病患者,我们除了呼吸机支持外,没有其他有效办法。反观尿毒症患者,即使不做移植也能依靠血液透析长期生存。目前我们将体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)用于等待肺移植的患者支持,但此技术最多也只能维持数周,而且时间长了,移植成功率低。因此,我们认为目前不缺肺源,缺的是观念。

据统计,来我院行肺移植术前评估的患者绝大部分均是终末期肺病患者,甚至是高龄患者,全身情况较差,其中不少经救护车转运而来,并在等待供肺的过程中死亡。有些患者生命垂危濒临死亡时,才考虑紧急行肺移植术抢救治疗。10 余年来,无锡市人民医院近 450 例肺移植受者中,许多是长期呼吸机依赖,最长的患者在气管切开呼吸机维持了 20 个月才来肺移植。而在美国,呼吸机依赖患者接受肺移植者仅占 1.2 %。目前我国接受肺移植的患者年龄偏大,基础条件差,高危因素多,很多患者直到呼吸机依赖才要求实施肺移植。国外的患者接受肺移植是为了改善生存质量,而在我国是为了救命。

此外,还有部分医务人员对肺移植尚不理解,认为肺移植尚不成熟,不愿建议患者接受肺移植。1998 年美国和欧洲已经有了统一的“肺移植选择标准”,如果按照此标准选择肺移植受者,我国至少有数万人是肺移植的潜在受者。

4. 适当放开肺移植准入限制:目前全国能够独立自主完成肺移植的医院不到 10 家。我国肺移植的发展与肝肾移植的发展不同,肝肾移植是在全国非常普及的基础上(500 多家医院能开展此项手术),最后国家根据区域规划准入了 100 多家医院;而肺移植国家准入了 20 多家医院,在这些肺移植准入的医院中目前还有相当多的医院未开展此项工作,而未被准入却有肝肾移植资格的医院,如果他们有较强的意愿开展心、肺移植,为了使捐献的器官不浪费,发展壮大国家的器官捐献事业,建议适当放开准入医院的数量。

四、发展对策

1. 加大宣传,扩大受者来源,供肺分配系统尽快

上线:对于肺移植来说,移植各个环节的实效性显得尤为重要,肺移植受者评估的时机、手术时机是影响移植预后的重要因素,我国潜在移植受者众多,对于这部分患者来说肺移植是唯一有效的治疗方法,因此需要全国范围更大规模的宣传肺移植,才可能让这部分患者通过各种途径了解肺移植,与国际接轨,公众意识的提高才会让他们得到最大的益处。中国幅员辽阔,供体来源分布较散,供受体间往往相差数千公里,及时有效地获取肺源才是移植的保障。因此,通过国家供受体网络分配系统上线,才可能让广大移植医师了解供体的情况,才能更有效地利用供体。

2. 制定供肺标准、维护标准及转运流程:国外器官捐献一般均在 48 h 内完成,而我国一般均在 1 周左右完成捐献,许多情况下获取的肺源都是长期气管插管、呼吸机应用、合并肺部感染,我们常需要利用这类感染的肺源去拯救濒危的患者,术后围术期管理难度可想而知,这是对开展肺移植手术的巨大挑战。许多协调员并不了解供肺如何评估,如何维护,因此,需要加强这方面的培训。

2015 年,我们团队受国家卫生和计划生育委员会委托制定了适合国情的供肺标准、供肺维护方法及转运流程。2015 年全国有 2 700 多例患者进行了器官捐献,供肺利用率不到 6%,一名患者可以捐出 1 心 2 肺 1 肝 2 肾共 6 个器官,目前我国每例捐献患者平均仅利用了 2.6 个器官,与国外利用 3.5~4 个器官相比仍有很大的空间,需要重症监护病房(intensive care unit, ICU)的医师维护好供肺,将供者的爱心扩大化。我院的供肺选择标准如下:(1)年龄 <50 岁,吸烟史 <20 包/年;(2)没有胸部外伤;(3)持续机械通气 <1 周;(4)吸入氧浓度(fraction of inspiration O_2 , FiO_2) $=1.0$,呼气末正压通气(positive end expiratory pressure, PEEP) $=5$ cmH $_2$ O(1 cmH $_2$ O $=0.098$ kPa),血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO_2) >300 mmHg(1 mmHg $=0.133$ kPa);(5)胸片显示肺野相对清晰;(6)支气管镜检查气管内相对干净。此外,在国家层面,器官转运绿色通道的相关文件早日出台,规范转运流程,让移植手术环环相扣,可进一步扩大供体的利用率。

3. 建议移植早日进入医保范畴:曾有统计,在美国做 1 例肺移植手术本身要支付 30 万美元,是几种大器官移植中费用最高的,其中还不包括术后随访、长期应用免疫抑制剂的费用。而目前我国的肺

移植受者病情重,体质弱,术后恢复慢,在精打细算的情况下开展这项工作,也需 30~60 万元人民币。在我国,肝、肾移植手术均已经列入国家医疗保险,而肺移植在我国大部分省市还未列入医保报销范围。30~60 万元人民币的肺移植费用大部分普通居民还不易承受。目前,江苏省已将肺移植列入二类医疗保险报销范围,患者个人仅需支付 40% 的费用,而且术后免疫抑制剂的费用个人仅需支付 10%,其余列入医疗保险报销范围,由国家补贴,大大减轻了患者的负担。希望今后我国其他地区也能将肺移植列入医疗保险报销范围。

4. 加强团队建设,降低病死率:目前制约心肺移植发展的主要技术障碍是受者病死率高,术后早期移植肺无功能,慢性排斥反应导致受者长期存活率低等,这也是国际上肺移植研究的重点。肺不同于肝、肾等实体器官,它是一个空腔脏器,安全的冷缺血保存时限 12 h,而且易发生严重的缺血再灌注损伤,可能导致早期移植肺水肿和肺功能丧失。因此,移植过程中对供肺的获取、保存、植入、再灌注的要求较高。目前我国正在开展脑死亡和心脏死亡供者捐赠器官移植的工作,供肺来源均为公民死后捐献,我国肺移植与国际已经接轨。

由于肺是对外开放的器官,肺移植后的早期感染(包括细菌、病毒和真菌 3 大感染)极为常见,并且是导致受者死亡的主要原因之一。同时,国内的肺移植受者术前身体条件普遍较差,多数曾大量使用过抗生素,耐药现象严重,这反过来加大了肺移植后感染控制的难度。此外,急性排斥反应作为肺移植后的常见并发症,也是影响肺移植发展的重要因素。尽管肺移植受者免疫抑制剂的用量和血药浓度水平均高于其他实体器官移植,但肺移植后的急性排斥反应要多于肝、肾移植。因此,肺移植受者的长期存活与拥有一个多学科合作团队,包括外科医师、呼吸内科医师、麻醉科医师、重症监护医师、物理治疗师和护士等的配合及围手术期管理密切相关。2015 年我们继续挑战肺移植手术的难点,继续对小胸腔等特殊病例的受者进行多例一供两受双侧劈裂肺叶移植,也完成了世界上第一例胸廓漏斗胸微创矫正术(NUSS)同期双肺移植,完成了国内第一例外国人在中国脑死亡器官捐献供肺的双肺移植。

5. 推动国内心肺移植团队间的交流合作:为了推动人体器官移植事业健康发展,国家要加快心肺

移植培训基地的确认和建设,规范移植医师的资格准入,制定进一步加强器官移植的管理办法,目前没有移植资格的医院为了临床开展 DCD/DBD 器官捐献肺移植工作的需要,报省级卫生计生行政部门申请同意,非移植医院可以邀请有移植资格的医院团队合作开展。2015 年无锡肺移植团队赴全国 13 个三甲医院完成 24 台肺移植手术,接受 9 个医院肺移植团队来无锡肺移植中心进修学习。从移植术前评估、肺移植手术、ICU 围术期监护、术后管理到术后长期随访,各个环节全面不遗余力地教学,使多家医院初步具备了开展肺移植的技术和能力。

参 考 文 献

- 1 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung transplantation in man[J]. JAMA, 1963, 186: 1065-1074.
- 2 Derome F, Barbier F, Ringoir S, et al. Ten-month survival after lung homotransplantations in man [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1971, 61(6): 835-846.
- 3 Veith FJ, Koerner SK, Siegelman SS, et al. Single lung transplantation in experimental and human emphysema [J].

Ann Surg, 1973, 178(4): 463-476.

- 4 Goldberg M, Cooper JD, Lima O, et al. A comparison between Cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine autotransplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, 85(6): 821-826.
- 5 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 1986, 314(18): 1140-1145.
- 6 Trinkle JK, Calhoun JH, Mulron J, et al. Single lung transplantation for COPD-A preliminary case report [J]. Sun Antonio Med, 1990, 43: 13-14.
- 7 Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(10): 1264-1277.
- 8 Mao W, Chen J, Zheng M, et al. Initial experience of lung transplantation at a single center in China [J]. Transplant Proc, 2013, 45(1): 349-355.
- 9 毛文君, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺移植 100 例临床分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(08): 459-462.

(修稿日期: 2016-02-05)

(本文编辑: 周珠凤)

毛文君, 陈静瑜. 中国肺移植面临的困难及对策 [J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(1): 1-6.