

肺移植术后的长期管理策略

潘旭峰 翁薇琼 傅世杰 杨骏 曹克坚 赵珩

【摘要】 在过去 30 年中,肺移植的围术期病死率和短期存活情况得到极大的改善。但是肺移植术后的远期存活相对于其他实体器官移植仍然较低,而且一直没有明显改善,因此即便在肺移植患者度过了围术期后,仍然需要对其进行严格、科学地管理。肺移植后的主要并发症包括感染、排异反应、气道并发症、淋巴细胞增殖性疾病等,尽可能地预防或者及时发现可能出现的并发症并及时处理,对于改善肺移植患者的远期存活非常重要。

【关键词】 肺移植; 肺部感染; 免疫抑制; 吻合口狭窄; 术后管理

The strategy of long-term management after lung transplantation Pan Xufeng, Weng Weiqiong, Fu Shijie, Yang Jun, Cao Kejian, Zhao Heng. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Zhao Heng, Email:h_zhao28@163.com

【Abstract】 In the past 30 years, the perioperative mortality and short-term survival were greatly improved. When compared to the other solid organ transplantations, the long-term survival of lung transplantation did not increase a lot. Even if the patients could get through the perioperative period and discharged, we should strictly continue the postoperative management. The major complications after lung transplantation include infection, immunological rejection, airway complications, lymphoproliferative disorder, etc. We should try our best to prevent or find the clues of possible complication, and it was very important to improve the long-term survival.

【Key words】 Lung transplantation; Pulmonary infection; Immunosuppression; Anastomotic stenosis; Postoperative management

随着外科技术、肺保存技术和免疫抑制药物的发展,肺移植在过去 30 余年中获得了长足的进步,围术期并发症和短期存活(1 年生存期)得到了明显提高。但是根据国际心肺移植协会的官方登记数据,远期存活率的提高并不明显,主要原因还在于移植术后存在慢性排异、各种吻合口并发症、移植植物相对容易感染等情况无法得到有效解决。因此,在患者顺利度过围术期后,如何对移植患者进行长期科学的管理,尽可能减少相关并发症的发生,或者早期及时发现相关的并发症并进行处理,是改善肺移植患者远期存活的关键。

一、肺移植后感染的处理

感染是移植术后面临的主要问题之一,感染占

肺移植死亡构成比的 25% 左右^[1]。移植术后容易发生感染主要与免疫抑制、移植物的防御能力减弱(气道黏膜清除能力、淋巴减少)、移植植物同外界接触相关。移植术后发生感染存在着以下特点:术后早期 1 个月内致病菌主要是常见的院内致病菌和供体、受体自带的细菌;术后 1~6 个月内主要是条件致病菌;6 个月后随着免疫移植水平的下降,主要致病菌为一些社区获得性病原菌,如肺炎球菌、军团菌、革兰阴性杆菌等,但是由于患者频繁使用抗生素以及暴露医院的环境,仍需提防多重耐药的致病菌,以及支原体、衣原体和真菌等(主要是曲霉菌)。肺部感染是肺移植术后感染最常见的表现形式,主要症状有发热、咳嗽、咳痰、气急,影像学上表现为肺部浸润影。但是由于免疫抑制的原因,也有部分患者的症状并不非常典型。在经验性治疗的同时,痰培养明确病原菌,另外对移植植物进行支气管肺泡灌洗,以排除非典型的感染。感染和排异有时会共同存

在,因此最好进行经气管镜穿刺活检,明确是否存在移植物排异^[2]。肺囊性纤维化的患者相对其他基础疾病更加容易发生感染,这部分患者往往存在上呼吸道鼻窦的异常和致病菌的定植,应特别注意绿脓杆菌和洋葱伯克氏菌^[3]。移植后怀疑感染要在第一时间确认并调整抗排异药物的浓度,控制在合理的区间范围之内。通常情况下,术后 6 个月内调整他克莫司(FK506)的浓度在 15~20 $\mu\text{g/ml}$,6 个月以后控制在 10~15 $\mu\text{g/ml}$ 。另外,对于实体器官移植术后的患者可以进行疫苗接种,国外有对心脏移植患者进行肺炎球菌多糖疫苗接种的报道^[4],但是目前不推荐对免疫抑制的实体器官移植患者进行减毒病毒活疫苗的接种。

二、肺移植后免疫抑制的处理

免疫抑制是伴随肺移植患者终生的问题。抑制过度容易出现感染,而抑制不足则出现排异反应。急性排异主要是由 T 淋巴细胞识别移植物的主要组织相容性抗原产生的免疫排斥反应。急性排异缺乏特异性的临床症状,与气道狭窄、感染、闭塞性细支气管炎、肺栓塞等容易混淆,鉴别需要进一步结合肺功能、影像学检查、支气管肺泡灌洗、气管镜穿刺活检和血液相关检查。确诊主要依靠病理学诊断。轻度和没有症状的急性排异可以暂时观察,3~8 周后复查。出现症状或者严重的急性排异,需要临床处理,选择静脉激素治疗,通常是甲强龙 500~1 000 mg 冲击治疗 3 d。一般情况下,急性排异症状在 24~48 h 内缓解,可以在 2~8 周后复查支气管肺泡灌洗液和经气管镜活检复查病理。另外,要考虑到巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)或者真菌感染的可能性,对于可能存在的感染要同期及时处理。持续性或者反复的急性排异,目前没有标准的治疗方案,可以选用激素再次冲击治疗 3 d;另外要确认排异药物的浓度,评估和选择合适的免疫维持方案,如果是先前选用环孢霉素的患者,可以改用他克莫司,或者把硫唑嘌呤改为吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)、增加雷帕霉素等。治疗后 3~4 周复查活检,如果仍旧存在 A2 级以上的排异证据,选用抗体(OKT3、ATGAM)等治疗^[5]。如果治疗后仍旧出现严重的排异或者抗体治疗效果不明显,可以采用光分离置换疗法、全淋巴放疗、甲氨蝶呤等治疗,但是相关报道较少^[6-8]。也有文献^[9]报道,雾化环孢霉素对于急性排异起到一定

的作用。慢性排异反应是移植后期患者死亡的主要原因之一,分为慢性血管排异和慢性气道排异,临床上以后者为主,又称作为慢性闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans,BO)。BO 病理学上早期主要是黏膜下的淋巴细胞性炎症、小气道上皮的破裂,后期主要是小气道管腔的纤维增生和管腔阻塞。很多原因被认为在 BO 的发生中起到非常重要的作用,如急性排异、CMV 感染、原发性移植物失功能、胃食管反流、移植类型等。BO 的临床症状也缺乏特异性,通常比急性排异要隐匿很多,譬如上呼吸道感染类似的症状,还可有活动后呼吸困难和肺功能的进行性下降。有文献^[10]报道中期呼气流速(FEF25-75)的降低是预测 BO 早期比较敏感指标。严重的 BO 可以看到胸部影像学上检查异常,CT 扫描可见过度充气和支气管扩张的表现,听诊伴随着吸气末期的爆破音,通常情况下 BO 末期会有绿脓杆菌的定植,而且会有支气管扩张的症状,譬如反复咳痰、气短、肺功能严重衰退。BO 的诊断需要有经支气管活检明确病理,临床较难下定论。国际心肺移植组织定义:如果移植后出现气道进行性病变,在排除其他原因后无法取得病理的情况下定义为闭塞性细支气管炎综合征。除了影像学、肺功能的指标外,也有文献报道了一些可能是 BO 的预测指标,支气管肺泡灌洗液中白介素-12 的含量^[11]、呼出气体中的一氧化氮浓度^[12]、气道高敏感度^[13]、可溶性 CD30^[14]。BO 的治疗方法主要有以下几种:改变免疫抑制药物、长期使用阿奇霉素、环孢霉素雾化、全淋巴结照射、血浆置换、抗体治疗、再移植等。再移植目前存在一定的争论,主要是因为手术效果和供体的原因。但是据文献^[15]报道,在所有再移植患者的预后分析中,由于 BO 进行再移植的效果最佳。

三、肺移植后气道并发症的处理

1. 吻合口气道并发症:是肺移植最为常见的并发症之一。通常情况下,在移植术后 1 个月内发生的有吻合口感染、坏死断裂;1 个月以上有肉芽组织过度生长、气道软化、吻合口狭窄、支气管胸膜瘘、支气管血管瘘等并发症。文献^[16-19]报道许多因素与吻合口并发症相关,如严重的缺血再灌注损伤、术后 1 个月内发生急性排异反应、术前和术后存在肺部感染、长时间机械通气、单肺移植、曲霉菌的定植、洋葱假单胞杆菌定植、吻合口完全愈合之前使用雷帕

霉素等。肺移植术后需要定期气管镜检查,通常在术后 2 周、6 周、3 个月、6 个月时定期随访,如果出现问题及时发现并处理。吻合口狭窄是最为常见的肺移植术后气道并发症,可以没有任何症状而在气管镜检查时偶然发现,也可以出现呼吸困难、喘鸣、阻塞性肺炎等。肺移植数年后发生的气道狭窄,往往是肺功能进行性下降。气道狭窄后容易伴发肺部感染,需要及时在内镜下进行扩张、肉芽组织烧灼、放置支架等处理。吻合口感染往往没有任何症状,也有部分患者出现发热、咳嗽、喘鸣、咯血等情况,气管镜检查往往可以看到气道红斑、假膜、溃疡和气道分泌物培养阳性。吻合口感染后可以导致后续的吻合口断裂、软化、狭窄、痿等。吻合口感染最常见的细菌类型是绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌,另外需要注意是否有曲霉菌的感染。吻合口感染需要针对病原菌进行局部和全身的治疗。

2. 气管支气管软化:定义为呼气时气道出现 50% 以上的狭窄,如果仅为原先的 25% 则为严重狭窄。主要原因是气管支气管的软骨部消失,导致气道萎陷,软骨的损伤主要是缺血和感染引起。通常情况下,软化和狭窄往往共同存在,两者症状相似,临床诊断主要依靠临床表现、肺功能测定,最终需要气管镜检查发现气道萎陷来确诊。轻度的气道软化可以暂时随访,有症状的软化可以先使用呼吸机夜间正压通气治疗,如果继续加重需要行气管支气管支架术。

四、肺移植后淋巴细胞增殖性疾病的处理

移植后淋巴增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLD)就是在实体器官或者血液干细胞移植后,在免疫抑制的个体上出现淋巴细胞或者浆细胞增生。PTLD 的发生率为 2.5%~15%。PTLD 发生率相关的危险因素中以 Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr viruses, EBV)感染的相关性最高^[20]。术前 EBV 阳性的患者术后发生 PTLD 的概率要增高 4~7 倍。CMV 阴性的受体, PTLD 发生的概率要增加 2.4 倍。PTLD 在年轻患者和使用过抗淋巴细胞治疗的患者中发生率明显增高。与 EBV 相关的 PTLD 发生较早,在儿童或者青年患者, PTLD 可以表现为急性扁桃体炎或者颈部、肺门淋巴结增大。在成年个体上, 90% 以上的患者表现为肺部病灶,肺内结节或者纵隔淋巴结肿大。诊断需要检测 EBV 的病毒负荷、受累靶器官的病理

学依据。治疗需要降低免疫抑制的水平;另外抗病毒治疗可以使用更昔洛韦;部分患者怀疑淋巴瘤的可以使用化疗;对于局部的恶性病变可以使用放疗手段等。

总之,肺移植术后长期管理是一项非常复杂的过程,处理的及时与好坏极大程度上影响到患者的远期存活,因此,特别需要密切注意以上几种常见的并发症。

参 考 文 献

- 1 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009 [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(10): 1031-1049.
- 2 Chan CC, Abi-Saleh WJ, Arroliga AC, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of flexible bronchoscopy in lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(2): 196-205.
- 3 Kanj SS, Tapson V, Davis RD, et al. Infections in patients with cystic fibrosis following lung transplantation[J]. Chest, 1997, 112(4): 924-930.
- 4 Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation [J]. Transplantation, 1998, 66(10): 1340-1347.
- 5 Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation[J]. Am J Transplant, 2007, 7(12): 2802-2808.
- 6 Villanueva J, Bhorade SM, Robinson JA, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection[J]. Ann Transplant, 2000, 5(3): 44-47.
- 7 Meloni F, Cascina A, Miserere S, et al. Peripheral CD4 (+) CD25 (+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2007, 39(1): 213-217.
- 8 Cahill BC, O' Rourke MK, Strasburg KA, et al. Methotrexate for lung transplant recipients with steroid-resistant acute rejection[J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(11): 1130-1137.
- 9 Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH, et al. Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 113(2): 335-340; discussion 340-341.
- 10 Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans

- syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(3):297-310.
- 11 Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, et al., Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(5):468-474.
- 12 Gabbay E, Walters EH, Orsida B, et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2182-2187.
- 13 Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 2034-2039.
- 14 Golocheikine AS, Saini D, Ramachandran S, et al. Soluble CD30 levels as a diagnostic marker for bronchiolitis obliterans syndrome following human lung transplantation [J]. Transpl Immunol, 2008, 18(3): 260-263.
- 15 Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(1): 114-120.
- 16 Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis [J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(1): 79-93.
- 17 Ruttmann E, Ulmer H, Marchese M, et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(3):275-281.
- 18 Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, et al., Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(3): 989-993; discussion 993-994.
- 19 Alvarez A, Algar J, Santos F, et al., Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 19(4): 381-387.
- 20 Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease [J]. Pediatr Transplant, 2002, 6(6): 456-464.

(收稿日期:2017-00-00)

(本文编辑:周珠凤)

潘旭峰,翁薇琼,傅世杰,等. 肺移植术后的长期管理策略[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2017, 4(4):249-252.