

## 。讲 座。

## 肺移植供体的选择和处理

首都医科大学北京安贞医院(100029)胸外科

北京市心肺血管疾病研究所肺移植研究室

张志泰 陈玉平

肺移植已经成为治疗许多终末期肺部疾病的有效方法,移植给患者的肺即“供肺”,来自肺外原因死亡的病人。由于常温下肺不能长时间保存,供肺必须从仍有心跳、即有血液灌注的供体上采取,用低温保护液灌注保存,也就是要使供肺没有或只有很短的“热缺血”时间,然后在数小时内完成移植。

器官移植适应证的扩大使需要移植的患者成倍地增加,西方国家都已经确立“脑死亡”法,当病人进入不可逆昏迷、确定脑死亡后,就在人工维持呼吸及循环的情况下,摘取脏器供移植使用,这样的器官有良好的活力和较正常的生理功能,移植效果好。我国至今尚未制定脑死亡法,所以要在心跳、呼吸停止后才可采取供肺,而且是在很匆忙的情况下取肺,实际操作非常困难,器官质量也没有保障,有关各界人士正在不断呼吁确立有关法律。

一、供肺标准 年龄小于 60 岁;胸片正常、A BO 血型匹配;FiO<sub>2</sub>=1、PEEP=5cmH<sub>2</sub>O 时,PaO<sub>2</sub>>300mmHg;纤维支气管镜检查没有脓性分泌物或误吸;没有胸部创伤或肺挫伤;供肺的一侧既往没有手术史。最基本的要求是:有良好的气体交换功能及没有气道感染,气体交换功能的标准定为吸入 100%的氧气、使用 5cm 水柱呼气末正压 5min,氧分压超过 300mmHg。

使用老年人的供肺是有争议的,因为随着年龄的增长肺容量会减少,肺实质会变性,然而在国外等候肺移植期间的死亡人数迫使医生们考虑任何可能的供体。

多数有经验的移植中心认为非常清晰的胸片已经不是绝对必要的了,因为肺间质积液是非常常见的,受到挫伤的肺仍然适合肺移植;另外平片上的肺不张经过适当的机械通气、即给予 10~15ml/kg 的潮气量和 5cm 的 PEEP 后可以恢复。当常规使用 15ml/kg 的潮气量时,气道峰压应该低于 25cmH<sub>2</sub>O,如果峰压过高说明供肺有病理性的梗阻,当每分通气

纤维支气管镜检查了解是否有误吸或脓性分泌物是极为重要的,气管内革兰氏阳性菌并不影响供肺的使用,影响预后的重要因素是分泌物的性质。斯坦福大学<sup>[1]</sup>和匹兹堡大学<sup>[2]</sup>都报告了他们的心肺移植或肺移植供体气道内有细菌的大约占 80%,而北卡罗来那大学供肺支气管分泌物无细菌的情况非常罕见。

二、供体与受体匹配标准 除了供体要有适当的肺功能及没有感染外,A BO 血型要匹配,(如果 A BO 匹配但不相同,就有短时间溶血性贫血的危险,不过多数都能很好的耐受)。

供肺大小是否匹配也很重要,把太大的肺放入胸腔后可能影响静脉回流,也会使移植肺膨胀不全,还会减弱手术后早期排除分泌物的能力,供肺不要超过受体肺的 1.5 倍;一般来说肺总量(TLC)要适合受体<sup>[3]</sup>,因为肺总量是身高、年龄和性别的综合指标,受体身高是最重要的单一指标。阻塞性肺部疾病患者的胸腔常过度膨胀,需要一个比预计要大的肺;而与此相反,限制性肺部疾病患者的胸腔常由于肺实质的纤维化改变而体积变小。移植后胸腔会有所改变,无论是膈肌高度还是胸围都会有变化。大的供肺经过处理可以适应小的胸腔<sup>[4]</sup>,可以用包括肺叶切除或用缝合器做非解剖部位的切除等各种方法来缩小,包括中叶和舌段切除。植入过小的肺不仅要冒留有胸膜残腔的危险,也可能只提供了很少的肺血管床,过度膨胀的小肺可能是有害的,可导致肺损伤。实际工作中,从胸片直接比较一下肺的大小是很方便的。

关于 HLA 配型对肺移植或心肺移植的价值还不明确,在环孢素时代以前 HLA 配型对肾移植是有益的<sup>[5]</sup>,但由于当前肺保护方法的限制,目前肺移植 HLA 配型还没有开始临床应用。不过,肺移植随访发现 HLA 配型好的在长期存活的患者中所占比例非常高,因此目前正在研究快速 HLA 配型临床应用

CMV 阳性的供体移植给 CMV 阴性的受体, 因为免疫抑制状态下的受体 CMV 肺炎会很严重<sup>[9]</sup>。丙氧鸟苷治疗肺移植后 CMV 疾病<sup>[7]</sup>的成功使 CMV 匹配问题不那么严峻了。不过还是应该尽量避免将 CMV 阳性的供肺给 CMV 阴性的受体, 但实际工作中严格执行这个原则是较困难的。

乙型或丙型肝炎血清病毒阳性是否可以作为供体目前意见尚不一致。巨细胞病毒阳性<sup>[8]</sup>、EB 病毒阳性、单纯疱疹病毒阳性、弓形体病毒或梅毒阳性并不被认为是供体的禁忌症, 因为对血清阴性受体的预防性治疗可以避免感染。HIV 阳性是移植的绝对禁忌证。

### 三、供肺采取及保护的应用技术

1. 肺保护液 目前大多数临床肺移植都是使用细胞内液离子成分的缓冲液和稍增加渗透压的改良 Euro—Collins 液, 双侧肺保护的灌注总量达到每公斤体重 60ml, 4min 灌完, 这种方法的主要优点是方便和功能保护满意。

表 1 改良 Euro—Collins 液的成分

成分	量	单位
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2.05	g/l
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7.40	g/l
KCL	1.12	g/l
NaHCO <sub>3</sub>	0.84	g/l
MgHO <sub>4</sub>	1.00	g/l
Glucose	38.5	g/l
PH	737.4	

2. 肺灌洗的应用技术 切开心包前壁以后, 在主肺动脉上插一个 14G 的管子, 这个管子最好斜着放, 并做荷包缝合固定, 要特别注意插管不要过深而只灌洗一侧肺动脉, 再连接一个充满保存液的灌洗系统, 将装有 5L 4℃保存液的容器放在离地面 2m 的位置, 理想的灌注压应保持在 15~20mmHg, 以保证晶体灌注液在肺实质内的均匀分布。(压力过低会影响灌洗效果。)

肺动脉灌洗一开始, 就切除左心耳, 使肺灌洗液由此涌出。灌洗时继续通气, 避免肺不张, 有利于保存液的均匀分布, 灌洗完拔除肺动脉插管, 开始切除器官。

3. 肺保存温度 最理想的保存温度还没有广泛研究, 从实验看 10℃比 22℃和 4℃保存的肺功能要好<sup>[9]</sup>, 用 4℃Euro—Collins 液灌洗的肺可以满意的保存 18h, 随后又进行了 10℃的实验<sup>[10]</sup>。临床实践

4. 储存时保持肺膨胀 灌洗时继续用每 min 12 次, 每 kg 体重 15ml 的潮气量通气, 并用 6~8cmH<sub>2</sub>O 的呼吸末正压<sup>[11]</sup>, 在吸气末夹闭气管; 近来的实验资料显示, 在灌洗前和储存时用 30cmH<sub>2</sub>O 的吸气峰压过度通气, 可以延长恢复肺功能的缺血时间<sup>[12]</sup>, 这个基本原理可能是肺容量的增加影响了肺血管的张力和或影响了表面张力机制。

5. 再灌注损伤 这个合并症也被认为是“再植入反应”, 是由于供肺质量差、缺血损伤、淋巴系统受破坏或去神经造成的, 不过再灌注损伤只在一部分肺移植中发生, 看来淋巴系统受破坏和去神经不是主要原因。

临床上再灌注损伤表现为开始肺功能较好, 后来氧饱和度下降, X 线胸片显示移植肺有浑浊影, 常常在移植后 4~6h 开始, 16~24h 达到高峰, 严重的损伤在这个时期会有大量的液体从气管内吸出, 幸好 24h 后液体量减少, 氧饱和度改善, 胸片正常, 一般来说以后恢复就完全正常了, 从时间来讲再植入反应与急性排斥不同, 急性排斥从来不发生在手术后 5 天之内, 有趣的是肺动脉高压患者单肺移植后经常发生再灌注损伤, 从 X 线表现来看, 双侧单肺移植的第一个肺比第二个肺受影响大, 尽管缺血时间较短, 这些现象说明供体肺的质量和缺血时间在再植入反应的病理改变方面与再灌注损伤相比作用较小。

### 四、提高供肺质量和扩大供肺来源的研究

1. 采取多器官时给予甘露醇(1.5g/kg)和甲强龙的松龙(30mg/kg)以便减少器官再灌注损伤; 采肺时用前列腺素来增强改良 Euro—Collins 液的灌注和灌洗效果; 以及用广谱抗菌素来预防因为肺与外界相通造成的污染和感染, 如先锋他定(抗革兰氏阴性菌)和林可霉素(抗葡萄球菌、革兰氏阳性菌、厌氧菌和支原体)。

2. 使用亲属提供的肺叶移植<sup>[13]</sup>的经验正在逐渐增加, 这种移植方式可能更适合于儿童, 因为儿童供肺的数量比需要移植的患者的数量更少, 考虑肺叶移植的儿童需要多少肺组织尚不十分清楚, 移植的肺叶是否能随着儿童一起生长也不清楚。成人的肺叶移植到猪身上以后大小确实随着猪在生长, 但是肺泡的数量并没有增长<sup>[14]</sup>。亲属供体的探索为儿童中严重肺病的患者提供了一个机会, 但是这个措施也处于进退两难的地步, 因为肺叶切除比肾切

加供肺的来源, 研究认为肺是实体器官中唯一不依赖灌注进行细胞呼吸的器官, 肺内呼吸是通过气体相位差进行的, 因此肺实质在循环停止以后仍可能存活一段时间。从动物试验看效果是不错的, 用于移植动物能够存活, 但在人体目前认为尚不成熟。

4. 器官保护的研究已经显示, 氧自由基在缺血组织灌注时对微循环和实质细胞有损害, 别嘌呤醇可以阻断次黄嘌呤降解成黄嘌呤, 防止再灌注时释放氧自由基, 因此在切除器官前给与别嘌呤醇或在灌注保护液时加入别嘌呤醇或其他物质如: 过氧化物歧化酶、过氧化氢酶或其他氧化剂都和慢钙离子阻滞剂一样可以达到防止氧自由基释放的目的。肺对氧自由基是高度敏感的, 在灌注液或保护液中加入前面提到的那些物质就可以减轻缺血和再灌注引起的损伤。前列腺素、特别是前列环素(血管扩张剂、抗血小板物质和细胞保护剂)在防止氧自由基形成的研究中越来越受到重视。

5. 异种移植将解决供体短缺的问题, 在其他大器官移植中也曾试用过, 但异种肺移植尚无临床经验, 这将依赖于免疫抑制方面的进一步发展。

#### 参考文献

- Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, et al. Proper donor selection for heart—lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 94: 874~880.
- Griffith BP, Zenati M. The pulmonary donor. *Clin Chest Med*, 1990, 11: 217~226.
- Winton TL. Lung transplantation; donor selection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 4: 79~82.
- Lloyd KS, Barnyard P, Holland VA, et al. Pulmonary function after heart—lung transplantation using larger donor organs. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142: 1026~1029.
- Sanfillipo F, Vaughn WK, Specs EK, et al. Benefits of HLA—A and HLA—B matching on graft and patient outcome after cadaveric—donor renal transplantation. *N Engl J Med*, 1984, 311: 358~364.
- Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ, et al. Cytomegalovirus infections in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol*, 1988, 41: 660~667.
- Bailey TC, Trulock EP, Ettinger NA, et al. Failure of prophylactic gancyclovir to prevent cytomegalovirus disease in recipients of lung transplants. *J Infect Dis*, 1992; 165: 548~552.
- Ho M, Suwansinikul S, Dowling JN, et al. The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 1975, 293: 1109~1112.
- Date H, Lima O, Matsumura A, et al. In a canine model, lung preservation at 10℃ is superior to that at 4℃. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103: 773~780.
- Mayer E, Puskas JD, Cardoso PFG, et al. Reliable eighteen—hour lung preservation at 4℃ and 10℃ by pulmonary artery flush after high—dose prostaglandin ED administration. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103: 1136~1142.
- Haverich A, Aziz S, Scott WC, et al. Improved lung preservation using Euro—Collins solution for flush perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 34: 368~376.
- Puskas JD, Hirai T, Christie N, et al. Reliable thirty—hour lung preservation by donor lung hyperinflation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 104: 1075~1083.
- Goldsmith MF. Mother to child; first living donor lung transplant (news item). *J Am Med Assoc*, 1990, 264: 2724.
- Kern JA, Tribble CG, Flanagan TL, et al. Growth potential of porcine reduced—size mature pulmonary lobar transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 104: 1329~1332.

(1999—03—17 收稿)

(1999—04—15 修回)