

心肺联合移植的手术适应证及结果

孔祥荣 (天津市第一中心医院心外科, 天津 300192)

自1981年世界首例心肺联合移植手术(heart-lung transplant, HLT)在美国Stanford大学医学院附属医院实施并得以长期存活以来^[1],第2例HLT手术是在1例艾森曼格综合征无法行心脏手术的先天性心脏病患者身上实施^[2]。HLT手术的开展比单纯心脏移植(heart transplantation, HT)和单纯肺移植(double lung transplantation, DLT)开展得晚,手术难度和术后相应处理比单纯移植难度增加。目前,全世界大多数医学中心都可开展HLT手术,手术量以每年155~200例的速度逐年增加^[3]。接受手术的患者也从新生儿到59.3岁年龄不等。HLT手术已经成为人们可以接受并认可的一种治疗终末期心脏病和终末期肺脏疾病的有效治疗办法^[4-5]。随着手术技术的成熟,围术期有效的治疗,HLT后早期(30天内)的病死率已由早期的26.20%下降到10%~20%。据国际HLT注册系统的报告显示,术后1年生存率已经提高到72%,术后5年的生存率提高到49%,10年生存率为31%,15年生存率为22%。其中在移植手术经验相对丰富的Stanford大学,其HLT术后1年生存率为73%^[6]。国内心肺移植开展与国外相比稍晚,手术例数、术后存活率较国外差距较大,早期HLT后仅个别患者存活超过1年。心肺移植手术难度大,术中操作复杂,术后治疗难度更大,主要由于肺组织作为人体开放的器官,移植后比其他器官更加容易发生严重的感染。同时,肺组织内含有大量的组织相容性抗原,加重机体强烈的排斥反应。Gilbert等^[7]的研究结果显示,通过对HLT后回顾性分析发现,术后1个月排斥反应发生次数平均约为1.4次,感染的发生次数约为2.7次。而HLT后早期(1个月)死亡原因随手术后时间

推移与其他移植有所不同,多为多器官脏器的衰竭、感染、出血、移植器官保存不良或排斥反应所致的多器官功能衰竭等。而HLT远期的死亡原因最常见的为肺部闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis obliterans, BO),其余死亡原因包括感染、恶性肿瘤和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)。

1 手术适应证

终末期心脏病合并终末期肺部疾病是HLT的手术适应证^[8]。随着1980—1990年手术技术的改进,HLT取代了心脏和肺的双期移植^[9]。HLT也是部分终末期肺部疾病合并终末期心脏疾病或终末期肺部疾病合并因肺部疾病导致的终末期心脏疾病的手术适应证,先天性心脏病合并肺动脉高压,先天性心脏病合并肺动脉/静脉畸形^[10-11]。HLT也适用于心脏移植或肺移植术后需要再次进行移植的患者。

对于严重肺动脉高压患者,如果心功能正常,也可以进行单纯DLT。严重的肺动脉高压伴随严重的右心衰竭或左心衰竭患者也可以行HLT。但是应该强调的是,对于每例需要进行HLT的病例术前都应该进行详细的评估来确保器官的合理分配。对于右心功能受损的终末期肺部疾病患者,是进行单纯的DLT还是进行HLT需要慎重考虑,因为在单纯DLT后,右心功能的恢复情况一般难以预测^[12]。所以对于此类患者,手术的选择应该个体化,因为单纯DLT术后,已经受损的右心功能若不能及时恢复也会对移植后的双肺功能产生无法估量的影响,因此对于此类患者,HLT更加受到患者和手术医生的青睐。

对于因各种疾病导致的心脏和肺功能受到影响,并且预期寿命不到2年的患者需要进行HLT的评估。预期寿命超过2年的患者意味着不会从HLT中获益并且不会被列入HLT患者的等待名单中^[8]。

对于因心肺疾病导致的预期寿命不到1年的患者也适于HLT手术。对于生存预期在几个月内的患者经常在等待器官移植时期发生死亡。对于需要正性肌力药物支持,机械通气,和/或需要人工心在移植前进行循环支持的患者也降低其生存时间,因此,应该急诊手术或提高其在器官等待队列中的优先级别。对于术前营养状态较好以及各方面状态较好的患者,其接受HLT后效果较好,因此,对于此类患者,在出现严重和致命的并发症之前正确地进行HLT评估并及时列入等待器官移植的行列至关重要。体重指数和理想体重是此类患者在围术期观察的重要参数^[13],这些参数能够反映HLT后患者的恢复情况。另外对于HLT的患者还需要考虑患者移植后的生活质量。

在美国,从1988年以来HLT的前3种手术适应证分别为^[14]:原发性肺动脉高压(29%)、先天性心脏病(20%)、艾森曼格综合征(16%)。而世界心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)的数据显示,自1986年起世界范围内接受HLT的手术适应证分别为:肺囊性纤维化(28%)、肺动脉高压(24%)、先天性疾病(22%)、艾森曼格综合征(12%)^[8]。其他适应证包括心脏再移植、肺再次移植、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、肺泡蛋白沉积症、肺血管疾病、限制性心肌病、扩张型心肌病、慢性阻塞性肺疾病,以及限制性肺病^[8]。根据国际心肺移植数据显示,在欧洲因为肺囊性纤维化而进行HLT的患者多于北美洲,而在北美因先天性心脏病而行心肺移植的患者多于欧洲。

因为单纯DLT结果比心脏移植结果差,心肺移植必须在肺功能严重受损或进行性下降的情况下实施。双肺移植最常见的手术适应证是肺囊性纤维化和肺动脉高压。但是因为终末期肺病会严重影响心脏功能,因此,对于那些严重肺疾病已经导致心脏功能受损的患者,HLT可以作为更加积极的手术治疗手段。

2 心肺移植结果

心肺移植的生存结果主要取决于移植肺的情况。因为单纯DLT的生存情况比其他单独器官移植

的结果都要差,5年生存率仅为50%^[8],所以心肺移植后受到DLT情况的影响,5年生存率约为50%。联合移植早期(1~3个月)病死率最多,生存曲线呈现陡峭的下降趋势,因此,反映出心肺移植早期诸多因素例如手术并发症、早期的移植排斥、感染和血栓栓塞对生存率的影响^[15-16]。然而随着近20年技术的发展^[17-18],术后早期病死率有所减少,但是病死率仍呈现进行性下降趋势。此种病死率主要与DLT的慢性排斥反应有关。

心肺移植后移植物的监护至关重要,尤其是移植肺的保护对于患者术后生存至关重要,因为移植肺更容易受到各种因素的影响,尤其是移植后的排斥反应。肺的常规评估包括肺功能检查、运动能力的评价(6分钟步行试验)、经支气管肺活检是评估移植肺健康状况的重要手段。因为移植肺存活情况直接关系到HLT的远期效果,术后移植肺的监测如肺功能、支气管镜检查、活组织检查和影像学检查(CT扫描)是非常重要的^[19-23]。超声心动图、运动能力也被用来评估移植后的心脏情况。与单独心脏移植相比,HLT后心脏排斥发生术后排斥更少^[24],主要是肺移植发生排斥反应。除非高度怀疑联合移植术后心脏发生排斥和/或需要进行经支气管肺活检的情况下,才会进行心内膜心肌组织活检。术后免疫抑制期间需要系统监测高血压、肾功能不全、高胆固醇血症、糖尿病和骨质疏松症^[25]。另外移植术后淋巴组织增生性疾病(post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD)和恶性肿瘤的监测也有一定的意义^[26]。

由于肺移植术后较频发排斥反应^[27-28],涉及到肺移植术后免疫抑制方案强于其他器官移植的方案,因此,因过度的免疫抑制方案造成的免疫抑制相关并发症、PTLD和恶性肿瘤的监测需要更加的频繁和仔细。由于术后并发症发生较频繁,许多专家形容肺移植术后患者就像在“和各种疾病之间做交易”,也就是像在拿着一种疾病和另一种疾病之间做交易一样^[29]。其中BO和感染是最常见的移植后并发症,并且会对预期的生存产生相当大的影响^[30]。BO是因移植肺的慢性排斥反应造成,这种并发症发生在肺移植术后早期,并且会造成很严重的不

良后果,因此是涉及到肺移植术后短期生存率较低的主要原因。而感染是对于HLT后远期生存率的第二大影响因素,主要与高强度的肺移植免疫抑制方案有很大的关系。其他的因素如受体年龄和移植的适应证也会影响移植术后的远期生存率。其中艾森曼格综合征和先天性心脏病行HLT后的结果比因原发性肺动脉高压而行联合移植的患者远期生存率差,可能原发性肺动脉高压的患者移植前整体状态比先天性心脏病和艾森曼格综合征的患者要好。

尽管HLT后效果较差,但其仍然是终末期心脏病和终末期肺脏疾病的首要治疗措施,至少联合移植可以改善患者的生存质量^[31],有效提高心肺功能,使患者术后明显改善肺功能和运动耐力^[32-34]。早期肺功能的明显改善发生在移植术后前3个月,其后肺功能的改善情况在术后1年接近平稳,主要是因为3个月后并发症的发生会影响到肺功能。运动耐力的改善使移植术后的患者无需吸氧或其他辅助措施而能够进行日常的活动。超过80%的存活患者在术后1年、3年、5年都不会出现活动耐力减弱。而对于部分患者活动耐力的受限与术后免疫抑制方案的选择及其并发症有关。对于生存下来患者生活质量的调查发现,大部分患者对心肺移植的过程感到满意,但是对于心理上的改善不是很明显,因为患者术后不得不为持续的医疗花费、频繁的术后并发症、远期的存活效果而敢到担心和害怕^[35]。

总体来说,目前HLT的数量还较少,手术适应证必须进行严格评估,对于术后早期和中远期的监测应该更加的详细和周密。持续感染的预防,免疫抑制方案的不断完善会和我们对于HLT的兴趣一同成长,必将会改善患者早、中、远期的生存率。

参考文献

- [1] Reitz BA. The first successful combined heart-lung transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141 (4): 867-869.
- [2] Orens JB, Shearon TH, Freudenberger RS, et al. Thoracic organ transplantation in the United States, 1995-2004 [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (5 Pt 2): 1188-1197.
- [3] Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart, lung, and heart-lung transplantation [J]. Arch Dis Child, 2004, 89 (4): 386-389.
- [4] 曹向戎, 张健群, 李继勇, 等. 心肺联合移植供心及肺的采取和保护 [J]. 心肺血管病杂志, 2003, 22 (3): 138.
- [5] 陈志高, 黄洁, 胡盛寿. 心肺联合移植现状 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (6): 336-339.
- [6] Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, et al. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: The Stanford experience [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74 (1): 13-17.
- [7] Gilbert S, Dauber JH, Hattler BG, et al. Lung and heart-lung transplantation at the University of Pittsburgh: 1982-2002 [J]. Clin Transpl, 2002, 16: 253-261.
- [8] Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2013; focus theme: age [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32 (10): 989-997.
- [9] Kotsimbos T, Williams TJ, Anderson GP. Update on lung transplantation: programmes, patients and prospects [J]. Eur Respir Rev, 2012, 21 (126): 271-305.
- [10] Franke U, Wiebe K, Harringer W, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18 (4): 447-452.
- [11] Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 32 (6): 926-931.
- [12] Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, et al. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an 18-year experience [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (10): 1148-1152.
- [13] Schwebel C, Pin I, Barnoud D, et al. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates [J]. Eur Respir J, 2000, 16 (6): 1050-1055.
- [14] Data from the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) [EB/OL]. [2013-12-13]. Available online: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
- [15] International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry Quarterly Reports for Heart/Lung in North America [J]. As of December 4, 2013.
- [16] Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Heart and Lung Transplant. Internal data as of December 15, 2013.

- [17] Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, et al. The changing epidemiology of congenital heart disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8 (1): 50–60.
- [18] Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (1 Suppl): S1–42.
- [19] 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.
- [20] Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures [J]. Chest, 1992, 102 (4): 1049–1054.
- [21] Aboyoum CL, Tamm M, Chhajed PN, et al. Diagnostic value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164 (3): 460–463.
- [22] Chakinala MM, Ritter J, Gage BF, et al. Yield of surveillance bronchoscopy for acute rejection and lymphocytic bronchitis/bronchiolitis after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23 (12): 1396–1404.
- [23] Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart–lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT [J]. Radiology, 2001, 218 (2): 533–539.
- [24] Hayes D Jr, Galantowicz M, Hoffman TM. Combined heart–lung transplantation: a perspective on the past and the future [J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34 (2): 207–212.
- [25] Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, et al. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study [J]. Chest, 2000, 117 (2): 476–481.
- [26] Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center [J]. J Clin Oncol, 1995, 13 (4): 961–968.
- [27] 张位星, 陈胜喜. 肺移植术后急性排斥反应的早期诊断[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11 (10): 64, 66.
- [28] 朱艳红, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺移植围术期的并发症处理(附18例报告)[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (7): 394–396.
- [29] Kurland G, Orenstein DM. Lung transplantation and cystic fibrosis: the psychosocial toll [J]. Pediatrics, 2001, 107 (6): 1419–1420.
- [30] Scott JP, Higenbottam TW, Sharples L, et al. Risk factors for obliterative bronchiolitis in heart–lung transplant recipients [J]. Transplantation, 1991, 51 (4): 813–817.
- [31] Choong CK, Meyers BF. Quality of life after lung transplantation [J]. Thorac Surg Clin, 2004, 14 (3): 385–407.
- [32] Egan TM, Deterbeck FC, Mill MR, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 109 (2): 224–234, discussion 234–235.
- [33] Levy RD, Ernst P, Levine SM, et al. Exercise performance after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 1993, 12 (1 Pt 1): 27–33.
- [34] Williams TJ, Patterson GA, McClean PA, et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients [J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 145 (1): 101–105.
- [35] Finlen Copeland CA, Vock DM, Pieper K, et al. Impact of lung transplantation on recipient quality of life: a serial, prospective, multicenter analysis through the first posttransplant year [J]. Chest, 2013, 143 (3): 744–750.

(收稿日期: 2017-06-20)

孔祥荣. 心肺联合移植的手术适应证及结果[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (5): 336–339.

本期执行主编

孔祥荣

天津市第一中心医院血管外科主任。1987年毕业于哈尔滨医科大学，国家二级主任医师，国务院特殊津贴专家。现任中国医师协会血管外科分会心脏移植专业委员会副主任委员，中华医学会器官移植分会心肺移植专业学组委员；天津市医师协会血管外科分会副会长；天津医学会血管外科学分会常务委员；海峡两岸医药卫生交流协会心脏重症专业委员会天津分会副主任委员。曾任黑龙江省血管外科学科带头人，牡丹江市心血管病医院院长；泰达心血管病医院院长助理，心脏外科主任。



从事血管外科临床及科研工作 30 年，曾赴澳大利亚查理王子医院专项研修冠状动脉搭桥术及心脏移植术、肺移植术。共参与各类血管外科手术 10 000 余例，主刀各类血管外科手术 8 000 余例，手术成功率达 99%。在冠状动脉搭桥术、瓣膜置换术、大血管手术、复杂先天性心脏病等心血管疾病各个领域均有很深造诣。在器官移植方面，从 1991 年开始从事心脏移植、心肺移植科研及临床工作，是国内最早从事心脏移植临床及科研的血管外科专家，积累了丰富的临床经验。共完成科研课题 15 项，其中 13 项获卫生部及市级科技成果奖；发表学术论文 30 余篇，参与著作编写 5 部。