

# 肺移植进展

周清华 杨俊杰 综述 杨振华 审校

华西医科大学附属第一医院胸心外科

肺移植是治疗晚期肺疾病的唯一有效方法,可分单肺、双肺及心肺联合移植三种术式。目前这三种术式均已在临床获得成功,并逐渐在临床得到推广应用。本文拟对近年来肺移植的有关进展,综述如下。

## 一、历史与现状

1950年法国的Metras〔1〕最早报告了狗肺移植。1951年Jurenell等〔2〕也成功地施行了狗肺再移植。1963年美国的Hardy等〔3〕报告了首例人类单肺移植,此后世界各地相继开展了此项工作。我国辛育龄等〔4〕在70年代末也在国内首先开展了肺移植。由于感染、排斥、呼吸衰竭或支气管胸膜瘘等并发症之故,在整个60和70年代肺移植没有大的发展。80年代初,器官移植史上出现了两个重大进展。一是免疫抑制剂环孢霉素A(Cyclosporin A)的问世,给器官移植带来转机;二是以Reitz〔5〕为首的美国斯坦福移植中心施行心肺联合移植成功。1986~1988年,加拿大多伦多以Cooper为首的移植组获得单肺、双肺移植成功〔6,7〕。目前,全世界许多医疗中心都在逐渐将肺移植应用于临床〔8〕。心肺联合移植发展较快,但从一开始就基本限于终末期肺心病或其他心血管病的治疗〔9,10〕。1990年Reichart等〔11〕报告全世界已施行肺移植760多例。Hiquenbottam等〔12〕报告肺移植的1年生存率超过60%,3年生存率超过50%。

## 二、适应症

单肺移植,主要是经内科治疗无效的晚期特发性肺纤维化。此类病人病情呈进行性加重,肺功能不断恶化,弥散功能几乎达不到预计值的30%,完全残废,依赖吸 $O_2$ 生存,预期生命不超过一年,但心功能大体正常。肺纤维化是单肺移植最佳适应症,因为自体肺顺应性低而血管阻力高可保证肺移植后通气和灌注都更趋向于移植肺,从而避免通气/灌注(V/Q)比例失调。梗阻性肺病不适合单肺移植,因为自体肺缺乏弹性回缩力将过度膨胀,甚至引起纵隔移位压迫移植肺,而灌注却倾向于移植肺,造成严重V/Q失衡,而且还有潜在

的感染问题。

双肺移植,右心功能尚好的梗阻性肺病,双侧肺感染性疾病,主要是肺气肿,囊性肺纤维化,支气管扩张及结核病毁损肺等。此类疾病不宜行单肺移植,因保留下来的肺在术后免疫抑制治疗情况下,将成为严重的感染源,故适合于作双肺移植。

心肺联合移植,晚期肺病并发重度肺动脉高压或右心衰竭,或合并复杂的冠心病和其他心脏病,原发性肺动脉高压及Eisenmenger综合征等,适宜作心肺联合移植。

## 三、受体选择及术前准备

肺移植受体选择标准是〔13〕:(1)年龄50岁以下;(2)停用激素1月以上;(3)除肺以外,其他器官尤其是肾脏不能有严重疾患;(4)预期生命不超过1年者。

(一)术前检查:(1)呼吸系统:肺功能、气体交换、呼吸调节、V/Q扫描、支气管镜及冲洗液检查、培养及药敏等。(2)心血管系统:ECG、心脏超声、必要时冠脉造影。常规右心导管检查并观察肺动脉压对降压药物的反应性。方法有二,一是降低吸氧浓度观察动静脉血氧饱和度,氧分压及肺动脉压的变化;二是静脉滴注硝酸甘油或硝普钠,观察肺动脉压及血氧饱和度的变化,估计病人的耐受能力。(3)运动耐量试验。

(二)术前准备:(1)精神心理准备;(2)在严密监测下加强体力锻炼;(3)全身支持治疗。

## 四、供体选择及处理

供体应具备以下条件〔14〕:(1)供、受体体重及体表面积差应小于20kg、0.5M<sup>2</sup>,肺总量差小于500ml,最大胸围差小于10cm。(2)有相应的ABO血型、淋巴细胞能交叉配伍。(3)肺物理诊断及X线无感染表现,痰涂片、培养及药敏,支气管镜及冲洗液检查无脓性分泌物。(4)供者年龄应在50岁以下。(5)脑死亡时间越短越好,机械通气一般不超过60小时。(6)

肺缺血时间 $<4$ 小时。

## 五、供体肺的保存

1984年以来, Pittsburgh 大学采用体外心肺自体灌注,使肺脏保存时间达到6小时。日本藤村重人等采用类似细胞内液的高钾溶液,根据电解质的比例,组成类似细胞内、外液的保存液,可使肺保存48~96小时,从而提高移植肺的使用率和存活率。Kon等<sup>[15]</sup>将供体狗肺分别置于4°C(A组)、8°C(B组)、12°C(C组)和20°C(D组)含冷气的贮存器内,E组狗肺置于传统的冰袋内,F组狗肺取下后立即移植。每一组6条狗。8小时后将置于不同温度冷气贮存的实验狗肺和冰袋中的狗肺,进行移植手术,同时结扎对侧肺动脉。结果E组移植后4小时的存活率为17%,A组、B组和F组4小时存活率为100%,C组为83%,D组为50%。作者认为冷气保存供肺,优于传统的保存方法。

## 六、肺移植技术要点<sup>[16, 17]</sup>

双肺和心肺联合移植需低温体外循环。单肺移植在切除病肺后,可能因肺通气不足而难以维持正常生命功能。由于肺血管床的减少,肺血管阻力可能会增加到引起右心衰竭或肺水肿。因此,术中应备好膜肺和体外循环。肺动静脉吻合完成后,支气管尚未吻合好之前,将出现严重的肺内分流,血氧饱和度急剧下降,此时可部分阻断移植肺的肺动脉或移植肺给予高频通气。手术中应有动脉插管、Swan-Ganz管监测血流动力学,还应有经皮血氧饱和度测定及呼气末 $\text{CO}_2$ 监测。手术时一般先吻合静脉、后动脉、再吻合支气管。静脉吻合以心房-心房吻合为好,技术简便,也不易造成吻合的肺静脉扭转或狭窄。支气管吻合口可用带蒂大网膜或带蒂的肋间肌瓣包绕<sup>[18]</sup>。

## 七、术后监护

(一) 血流动力学管理: 术后应使病人血流动力学稳定,并使病人维持在合理的脱水状态。适当给予利尿剂、小剂量血管扩张剂,以减轻心脏的前后负荷。此外,还应监测血管外肺水含量,以防止肺水肿。

(二) 呼吸管理: 术后常规使用定容型机械通气,必要时高频通气或应用膜肺。应保证肺有足够的通气量、并保持呼吸道的通畅。吸入气氧浓度应维持在最低可能界限。如需 $\text{FiO}_2 > 0.5$ 时,则加用PEEP,而把 $\text{FiO}_2$ 维持在0.4以下。

(三) 免疫排斥反应的监测及处理: 术毕立即给硫

唑嘌呤 $1\text{mg/kg}$ ,环孢霉素A 300mg,以后根据其血药浓度调整。术后3周内除非发生排异反应,应避免使用激素。术后5、6天应严密监测排异反应。排异反应表现为体温轻度升高,精神萎靡或焦虑不安,胸痛,食欲减退,咳稀白色痰,可闻胸膜摩擦音,明显呼吸困难,出现难以预料的血氧饱和度降低。胸片肺内出现云絮状阴影,并可有胸腔积液征<sup>[19]</sup>。治疗可采用大剂量强的松龙冲击,500~1000mg静脉注射,每天一次,连用三天。

## 八、尚待解决的问题

30年来,肺移植虽已取得了长足进展,但仍有较多问题尚待解决:(1)寻找更好的供肺保存方法,以延长供肺保存时间;(2)制造新的价廉而更有效的抗排斥反应药物;(3)减少机会性感染;(4)增加气管、支气管吻合口的愈合;(5)提高远期生存率和生存质量。相信随着医学科学的发展,这些问题必将逐步得到解决。

## 参 考 文 献

1. Metras H: Fr. Acad Sci, 1950; 30: P1176-1177.
2. Juvenelle AA, Citret C, wiles CE, et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1951; 21: 111.
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al: JAMA 1963; 186: 1065.
4. 辛育龄, 胡启邦、赵志文, 等: 第2例人体肺移植的临床报告. 中华器官移植杂志 1981; 2: 4.
5. Reitz BA, wallwork JL, Hunt SA, et al: N Engl J Med 1982; 306: 557.
6. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al: Ann Thorac Surg 1988; 45: 626.
7. Toronto Lung Transplant Group: N Engl J Med 1986; 314: 1140.
8. McGregor CGA, Dark JH, Hilton CJ, et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 350.
9. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, et al: Ann Thorac Surg 1987; 43: 6.
10. Copeland JG: Ann Thorac Surg 1987; 43: 2.
11. Reichart B, Reichensperner H, Meiser B: Thorac Cardiovasc Surg 1990; 38(5): 271.
12. Higenbottam T, Otulana BA, wallwork J: Eur Respir J 1990; 3(5): 594.
13. Goldsmith J, Kamholz SL, Montefusco CM, et al: Heart Lung 1987; 16: 231.

# 睾丸癌化疗的某些进展

张思孝 综述

华西医大附一院泌尿外科

1991年6月在加拿大多伦多举行的美国泌尿学会86届年会(86thAUA)上,有关睾丸癌论文的重点仍在治疗,特别化疗,现将这方面某些进展综述如下:

Dr. Donhue 等报告了最大一组非精原性生殖细胞睾丸肿瘤(NSGCTT),腹膜后淋巴切除清扫术(RPLND)及化疗1180例25年的经验。638例主要以RPLND治疗者中,临床分期A期464例,B期174例。经RPLND后病理原分期误断率分别为30%与24%。全部638例又分为使用顺铂前(1935~1978)与使用后(1978~1989)两个时代进行观察。

临床A期464例中,实际为病理A期的复发率为11%(35/324),病理B期末辅助化疗为34%(25/74),加辅助化疗者降至4%(3/66),而近年加顺铂为主辅助化疗后无复发(0/46)。临床B期174例的复发率,实际为病理A期者为5%(2/41),确定为病理B期末辅助化疗者为35%(B<sub>1</sub>30%,B<sub>2</sub>48%),加顺铂辅助化疗者无复发。生存率方面,464例临床A期仅死亡4例(<1%)。连同未用RPLND的临床A期则死亡13例(13/629例,>2%),凡曾有复发者死亡率>8%。174例B期RPLND后死亡率4%,用化疗否无明显差别。故保护神经技术以避免术后不能射精并发症等的RPLND,是目前治疗NSGCTT(临床A及B期)安全而有效的方法。存活率A、B期分别达到99%与96%。凡有肿瘤复发者死亡的危险因素大增,而化疗,特别是使用顺铂为主的现代化疗,可大大的降低复发率。

对529例B期以上的NSGCTT,15年来均先行化疗(近期以顺铂为主)后,再行RPLND治疗,从术后病理标本看,143例仅是纤维变性,246例尚有畸形瘤组织,140例可见残存睾丸癌。其复发率分别是:纤维

化组9%,畸胎瘤组15.8%,残癌组24%。复发部位一、二、三站均超过原清扫范围,但仍均在膈下。复发因素与肿瘤大小、部位(纵隔或腹部)及组织学(是否肉瘤?有无生殖细胞成份癌)有关,均 $P=0.05$ 。预测影响存活的因素,则复发部位及肿瘤组织学最重要。

至于B期NSGCTT(淋巴结阳性),在RPLND后是否需再辅助化疗则有不同意见。如Toronto总医院因顾虑并发症,故术后辅助化疗不作为常规。临床B期肿瘤标记水平低于100mg/L者、包块直径CT扫描 $\leq 5\text{cm}$ 者,原曾行化疗但仍残存肿瘤者,RPLND后均不再加化疗。他们治疗152例,63例完全未用辅助化疗,复发率17%,死亡3例,故单用RPLND的治愈率为83%。

其他报告35例RPLND后辅助化疗的指征是:肿瘤未能切除者、肿瘤标记持续升高者、精索有转移者、淋巴结外有转移者、包块 $>5\text{cm}$ 直径者、发现绒癌成份者及术中包块破裂者。

NSGCTT在用顺铂为主的化疗后,如何估计患者的预后,西德Allhoff等报告1981年以来前瞻性研究的112例,估计预后准确率提高了34%。强调分析哪些因素使患者处于高危险中,用于预后有关多参数监测包括:年龄、肿瘤大小、AFP、 $\beta\text{-HCG}$ 、病理分期、血管有无侵犯、有无胚胎癌成份及已报告过的肿瘤细胞DNA分析等,分析相关性判断其预后值。最有意义的是用有无胚胎癌成份、睾丸切除前 $\beta\text{-HCG}$ 值及瘤细胞FCMDNA分析三者作逻辑回归,计算Odd's率。结果预测NSGCTT化疗后,无癌生存的正确率可达到89%。

其他治疗无效的晚期生殖细胞肿瘤,用长春新碱、VP-16、异环磷酸胺及顺铂等组合的化疗(VIP)已证

14. Veith FJ, Montefusco CM, Kambolz SL, et al: Philadelphia: JB Lippincott, 1983; 1-17.
15. Kon ND, Hines MH, Harr CD, et al: Ann Thorac Surg 1991; 51: 557.
16. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 418.
17. LoCicero III J, Shou-Ren Shih, Fengrui

Zhao, et al, J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 582.

18. Le Gal YM: Rev Mal Respir 1990; 7(6): 535.
19. Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC, et al: Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990; 340.

(1992年3月20日收稿)