

- acid). J Pharm Sci. 1990, 79 (6):505
- 14 Hashizoe M, Ogura Y, Takanashi T, et al Biodegradable polymeric device for sustained intravitreal release of ganciclovir in rabbits Curr Eye Res. 1997, 16 (7):633
- 15 Yamanaka K, Tagawa K, Murata K, et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release biodegradable pellet containing imidapril J Pharm Biomed Anal. 1997, 15 (12):1861
- 16 刘向冬, 陈启琪, 吴永红, 等. 阿司匹林-聚天冬酰胺共价复合物的合成及体外释放的研究. 浙江医科大学报. 1996, 25 (1):7
- 17 潘仕荣, 易武, 施锋. 18-甲基炔诺酮-聚氨基酸微球的制备与体外释放试验. 中国药理学杂志. 1993, 28 (7):405
- 18 Zunino F, Savi G, Giuliani F, et al Comparison of anti-tumor effects of daunorubicin covalently linked to poly-L-amino acid carriers Eur J Cancer Clin Oncol. 1984, 20 (3):421

科技新资料

肺科疾病与肺移植

广州医学院第二附属医院 (510260) 黄少丹 张本固综述

广州呼吸疾病研究所 (510120) 钟南山审阅

摘要 肺科许多终末期疾病通过肺移植都能够改善症状、提高生活质量、延长病人生命。移植的供、受体及术式选择、术后的治疗关系到移植手术的成败, 妥善处理这些问题将促进肺移植工作更广泛的开展。

关键词 肺移植 肺疾病 异体

1 肺移植的发展过程

1963年Hardy医生在密西西比大学开展第一例肺移植手术^[1]。随后的11年间, 世界各地医疗中心共开展了36例肺移植, 但只有2例存活期超过一个月。由于预后差, 肺移植工作曾停顿过相当长一段时间, 直到80年代才重新活跃起来。1981年对肺血管疾病患者开展了心-肺联合移植, 1983年对肺纤维化患者单侧肺移植, 1986年对阻塞性肺疾病患者双侧肺移植。进入90年代, 随着肺移植存活率逐年提高, 相应手术病例迅速增多。总的趋势是: 肺移植病例不断上升, 心-肺联合移植保持稳定和有所下降。

目前的资料显示^[2,3], 肺移植后一个月存活率达80%以上, 3年存活率达50%左右。单侧肺移植的存活率比心-肺联合移植的高, 但与双侧肺移植的相比无统计学差异。术后第一个月, 导致病人死亡的主要原因是感染和排斥反应。

2 肺移植病例的选择

肺移植和心-肺联合移植的病种主要包括以下几种: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏

综合征 (Eisenmenger's syndrome)。较少见的病种有: 支气管扩张症、结节病和嗜酸性粒细胞性肺炎。有人^[4,5]对风湿性疾病伴有肺损害的患者进行肺移植, 引起大家的广泛争论。

2.1 选择肺移植患者的适应证及禁忌证^[6-8]

2.1.1 适应证: 严重肺部疾病经药物治疗无效或收效甚微, 近2~3年才出现活动受限, 术后有潜在康复的可能, 营养状况可, 体重为标准体重的80%~120%; 皮肤无破损。

2.1.2 禁忌证: 疾病的急性期或临床症状不稳定, 肺部及肺外感染灶没有控制好, 未控制的肿瘤患者, 肝、肾及中枢神经系统严重疾病, 冠心病和左心功能不全, 大量吸烟、有药物依赖和毒瘾患者, 精神病患者。另外对呼吸机依赖、曾做过心脏手术、合并有其它内科疾病如高血压病、糖尿病、严重的骨质疏松等均属禁忌之列。

2.2 患者的年龄选择: 一般情况下心-肺联合移植应在50岁以下, 双侧肺移植55岁以下, 单侧肺移植65岁以下。胸膜炎或有胸膜增厚会增加手术的难度, 如

2.3 术前供受体免疫学选择:在同种异体器官移植排斥中起明显作用的有 ABO 血型抗原和白细胞抗原(HLA)。供受体 ABO 血型必须相同,否则大部分移植器官会发生超急性排斥反应。HLA 供体与受体 A、B、DR 位点相符率越高,术后一年存活率可能更高^[9,10]。同时应进行交叉配合与细胞毒性试验,淋巴细胞混合培养等。

2.4 移植前临床资料判断: COPD 和 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿^[11,12]: ①用支气管扩张剂后 FEV_1 仍小于预计值的 25%。②静息非吸氧状态下动脉血氧分压小于 7.3~8 kPa 并伴有二氧化碳潴留。③继发性肺动脉高压, FEV_1 迅速下降并危及生命。CF 患者^[13]: ①用支气管扩张剂后 FEV_1 仍小于预计值的 30%。②静息非吸氧状态下动脉血氧分压小于 7.3 kPa 并伴有二氧化碳潴留。③治疗过程中临床症状和体征仍进行性恶化。IPF 患者^[14]: ①VC、TLC 小于预计值的 60~65%。②静息非吸氧状态下有缺氧并伴有二氧化碳潴留,继发肺动脉高压。③治疗过程中临床症状,胸部 X 线表现和体查结果仍进行性恶化。PPH 患者^[15]: ①心功能 III~IV 级。②右房平均压大于 1.3 kPa。③平均肺动脉大于 6.7 kPa。④心脏指数小于 $2.51 \text{ min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 。

2.5 临床上供体选择^[16~18]: ①年龄 ≤ 60 岁。②既往没有较严重的呼吸系统疾病史。③不吸烟或有少量吸烟史,吸烟总量 < 30 包/年。④X 线检查肺野清晰。⑤肺顺应性良好,平静呼吸状态下,吸气压的峰压小于 30 cm H₂O。⑥氧合能力佳,吸氧 1 L/min , $\text{PaO}_2 > 17 \text{ kPa}$ 或 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250 \sim 300$ 。⑦纤支镜检查气道内未发现异常,离体肺外表面正常。

3 手术的选择

①COPD 和 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿可以选择单侧肺移植或者双侧肺移植^[19]。单侧肺移植术式简单,手术时间短,术后并发症较双侧肺移植的少,因此比较适合一些年龄大和风险高的患者。双侧肺移植后肺功能改善情况较单侧肺移植的好,但术后活动能力改善无差异。COPD 患者单侧肺移植后,未移植的肺气肿肺有可能膨胀过度,但其它严重的并发症较少见。②CF^[20]及严重的广泛性支气管扩张患者,由于担心术中肺内感染物溢出及术后较难控制感染,建议采取双侧肺移植或心-肺联合移植。③IPF 患者^[21]选

的心-肺联合移植是用来治疗 PPH 和艾森门格尔综合征的,但进入 90 年代后,越来越多的观点倾向于用单纯的肺移植取代心-肺联合移植。目前对于 PPH 患者选用何种术式最好还有争论,但合并有左心功能不全,心血管发育异常,冠心病患者心-肺联合移植应为首选^[22,23]。

4 术后的进一步治疗

肺移植病人术后肺移植后机械通气过程中,保持较低水平的 PEEP 对提高血氧饱和度、防止肺泡萎陷、肺水肿有帮助,但 COPD 患者单侧肺移植后不宜加用 PEEP,以免未移植的肺气肿肺破裂。双腔两侧肺单独通气是一个较好的解决办法。由于移植肺血运畅通,而淋巴回流却不很通畅,易诱发肺水肿^[24],术后应保持肺毛细血管楔压在尽可能低的水平,并维持液体出入量平衡,可适当使用强心、利尿剂及血浆蛋白等。早年进行肺移植时,术前不能使用糖皮质激素,因为会降低气道的防御能力。随着技术的发展,糖皮质激素和细胞毒性药物术前使用逐渐被大家接受,术前一般用强的松每天 $0.2 \text{ mg} \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[25,26]。术后除了静脉输入免疫抑制剂外,还可用 OKT₃ 单克隆抗体和抗淋巴细胞球蛋白(AIG)。术后感染控制是一个很重要的工作,可能有大量的耐药菌株在术者身上出现,其中以假单胞菌属较常见,还包括有念珠菌、曲霉菌和非结核分支杆菌等,控制感染是关系到移植术成败的关键。术后肺活检对明确有无超急性期排斥反应和肺部感染有帮助^[27]。

5 移植后生活质量的改善

术后肺功能逐渐改善,3 个月左右达到佳值,并趋于稳定。以后出现 FVC 或 FEV_1 下降达 15% 或以上,并维持一段时间,是暗示移植肺出了问题的信号^[28,29],应引起高度重视。随着肺功能的改善,患者生活质量亦逐渐提高,包括部分地重新融入社会、家庭生活,生理、心理感觉较术前改善。即使生存时间不长,但在生存期间的生活质量提高,已使大部分患者感觉满意。调查发现^[30]90% 患者认为他们选择肺移植的决定是正确的。

目前的肺移植工作有许多问题有待进一步研究,而且还不能彻底治愈疾病,但它为肺科某些难治性的中、晚期疾病患者延长生命及提高生活质量带来了曙光。

- human revisited *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:1423
- 2 Hosenpud JD, Novick RJ, Been T, et al The registry of the Intemation Society for heart and lung transplantation :twelfth official report-1995. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14:805
- 3 Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, et al The registry of the Interation Society for heart and lung transplantation :thirteenth official report-1996. *J Heart Lung Tansplant*, 1996, 15:655
- 4 Levine SM, Anzueto AR, Peters JL, et al Single lung transplantation in patients with systemic disease *Chest*, 1994, 105:837
- 5 Yeatman MK, McNeil JA, Smith S, et al Lung transplantation in patients with systemic disease :an eleven-year experience at Papworth Hospital. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15:144
- 6 Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, et al Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation *Chest*, 1990, 98:1488
- 7 Trulock EP. Recipient selection *Chest Surg Clin No th Am*, 1993, 3:1
- 8 Mannes GPM, Deboe WJ, Vanderbij W, et al Three hundred patients referred for lung transplantation :experience of the Dutch Lung Transplantation program *Chest*, 1996, 109:408
- 9 Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart lung transplantation. *New Engl J Med*, 1994, 330:816
- 10 Harjula AL, Baldwin JC, Glanville AR, et al Human leukocyte antigen compatibility in heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1987, 6:162
- 11 Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease :results from multicenter trials. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140 (suppl) :S95
- 12 Oswald ME, Weitzenblum E, Quoix G, et al Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure *Chest*, 1995, 107:1193
- 13 Egan TM, Detterbeck MR, Mill LJ, et al Improved results of lung transplantaion for patents with cystic fibrosis. J radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133:97
- 15 Nootrns MS, Freels E, Kaufman PS, et al Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13:276
- 16 Egan TM, Lambert CJ, Reddick RL, et al A Strategy to incease the donor pool :the use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1991, 52:1113
- 17 Rlou BR, Guesde Y, Jacquens R, et al Fiberoptic bronchoscopy in brain-dead organ donors. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150:558
- 18 Harjula A, Baldwin JC, Starnes V, et al Proper donor selection for heart-lung transplantation, The stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 94:874
- 19 Patterson GA, Maurer AJ, Williams TJ, et al Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101:623
- 20 Shennib H, Adoumie R, Noirclerc M. Current status of lung transplantation for cystic fibrosis. *Arch Intern Med*, 1992, 152:1585
- 21 Grossman RF, Frost A, Zamel N, et al Results of single lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. *New Engl J Med*, 1990, 322:727
- 22 Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1990, 98:1107
- 23 Lupinetti FM, Bolling EL, Bore CA, et al Selection lung or heart-lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57:1545
- 24 Kaplan JD, Trulock EP, Cooper JD, et al Pulmonary vascular permeability after lung transplantation. A position emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145:95
- 25 Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al Single lung transplantation :alternative indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101:816
- 26 Schafers HJ, Wagner TF, Demertius S, et al Proper

- 27 Scott JB, Fradet G, Smyth RL, et al Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplantation patients J Heart Lung Transplant, 1991, 10:626
- 28 Otulana BA, Higenbottam T, Scott J, et al Lung function associated with histologically diagnosed acute lung rejection and pulmonary infection in heart lung transplantation patients Am Rev Respir Dis 1990, 142:329

- 29 Becker FS, Martinez FJ, Bunsting LA, et al Limitations of spirometry in detecting rejection after single lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1994, 150:159
- 30 Gross CK, Savik RM, Dolman M et al Long-term health status and quality of life outcome of lung transplant recipients Chest, 1995, 108:1587

·临床诊疗·

肝酶检测对肝纤维化诊断的价值

广州市第一人民医院内科(510180) 周永健 李瑜元 吴惠生 聂玉强

摘 要 运用比色法测定临床各型肝炎患者的血清甘氨酸脯氨酸氨基酶(GPDA)活性,同时检测肝纤维化指标如PⅢP、Ⅳ型胶原,结合病理肝纤维化时肝功能变化,探讨上述指标在肝纤维化发生、发展过程中的意义。结果发现患者血清GPDA在急性肝炎时活性最高,其与相应血清ALT、TB水平的密切相关性,提示血清GPDA的变化可能与肝炎时肝细胞的急性损伤有关,而与肝纤维化无关。慢性肝炎时PⅢP、CI-Ⅳ在肝损伤早期及病变慢性化过程中明显升高,与A/C等肝病慢性化指标成显著负相关关系,提示PⅢP、CI-Ⅳ是反映肝纤维化的一项较敏感的指标。

关键词 细胞外基质 甘氨酸脯氨酸氨基肽酶 肝纤维化 慢性肝病

各种急慢性肝炎时,血清甘氨酸脯氨酸氨基肽酶(GPDA)活性呈不同程度的增高,它反应了肝脏病变时肝细胞损伤及在慢性纤维化的过程中胶原降解的情况,是肝脏胶原蛋白降解酶之一^[1]。血清PⅢP(Ⅲ型前胶原)、Ⅳ型胶原(CI-Ⅳ)反映了肝脏内胶原蛋白的合成情况^[1-3]。检测上述指标,可观测临床肝炎患者不同时期肝脏胶原合成与降解,从而为阐明临床肝纤维化的发病机理及有效的观测指标提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 病例选择:本院门诊及病房,急性肝炎(AH)20例,慢性肝炎37例,包括慢性肝炎静止期(CPH)17例及活动期(CAH)20例,肝硬化(LC)30例,正常对照(NS)30例。所有患者都按1990年上海肝病会议制定的标准确诊。正常对照为本院体检合格者。清晨空腹肘静脉处采血12ml,其中10ml分离血清,另外2ml分离血浆, -20℃冷藏待测。

1.2 GPDA活性测定:分别设置两管,各加入50μl血清,测定管加入基质缓冲液,对照管加入双甘肽缓冲液,以水及双甘肽缓冲液作为空白管,37℃40分钟

1.4 Ⅱ型前胶原(PⅢP)采用放射免疫测定法,试剂盒由重庆市肿瘤研究所提供。血清Ⅳ胶原采用免疫分析法。血清学均检测ALT等转氨酶的活性以及总胆红素(TB)、白/球蛋白比例(A/G)、白蛋白(A)。

1.5 统计学处理 每次测试均为双数测定。结果表示为均数±标准差。*t*或*F*检验检测两组之间差异,相关性*r*值行相关回归分析。所有数字均经计算机处理。

2 结 果

患者血清GPDA在急性肝炎时最为显著,PⅢP、Ⅳ型胶原随病程发展逐渐升高,肝硬化患者水平较其它组患者高,有显著性差异(*P* < 0.01),见表1。

表1 各型肝炎患者GPDA、PⅢP、CI-Ⅳ变化

组别	例数	GPDA(μ/l)	PⅢP(mg/l)	CI-Ⅳ(g/l)
AH	20	143±29 *	9±4	53±6
CPH	15	72±86	11±2	62±5 *
CAH	18	103±49	21±5 *	76±9 **
LC	25	118±84	27±8 *	84±8 **
NS	30	91±58	9±5	40±09

与正常组(NS)相比 **P* < 0.05, ***P* < 0.01