

肺移植国内外研究新进展

陈静瑜 朱艳红

【关键词】 肺移植; 闭塞性细支气管炎综合征; 体外膜肺氧合

【Key words】 Lung transplantation; Bronchiolitis obliterans syndrome; Extracorporeal membrane oxygenation

1983年 11月 7日加拿大多伦多总医院的 Cooper教授成功为一名 58岁终末期肺纤维化男性患者作了右肺移植^[1],此后肺移植在世界各地广泛开展,肺移植技术得到了长足的发展。至 2006年底全世界共完成单、双肺移植约 23 716例,且每年以 2100例的速度增长,越来越多的终末期肺病患者有望获得新生^[2]。

1 国外肺移植进展

当前制约肺移植发展的主要障碍是供肺短缺、受者死亡率高、术后早期原发性移植物失功 (Primary graft dysfunction, PGD)、慢性排斥反应等,这也是国际上肺移植研究的焦点。

1.1 移植肺的基因表达及基因治疗

早期 PGD与移植前及移植后的多种肺损伤如脑死亡相关的肺损伤、缺血/再灌注损伤及免疫介导的肺损伤等有关。Keshavjee等认为基因转染可以修复受损移植器官^[3-5]。利用基因芯片及实时定量 PCR技术检测肺缺血/再灌注损伤大鼠模型肺组织 RNA样本,发现有 404个基因片段表达上调 2倍,187个基因片段表达下调。这些基因的相关表达产物有 IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-10、细胞间黏附因子-1、P选择素、基质金属蛋白酶-8、基质金属蛋白酶-9、化学趋化因子等^[6]。

加拿大多伦多总医院研究者对猪和小鼠供肺植入前转入腺病毒转染的 IL-10基因实验结果表明,IL-10基因可明显减轻缺血/再灌注所造成的急性移植肺损伤的程度,甚至有可能改善闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)。给予一定量的免疫抑制剂可以显著提高转染效率和

体内表达持续时间及减少腺病毒转染的不利影响^[7,8]。另有研究发现,器官获取过程中经支气管内转基因治疗较切取后保存过程中的转基因治疗效果更佳^[9]。因此可常规经支气管内给予转基因治疗以减少 PGD发生^[10]。

1.2 体外膜肺氧合和 NovaLung膜氧合装置的应用

供者紧缺一直是移植技术进步的一个瓶颈,也使得大量需要器官移植的患者失去移植机会。据加拿大安大略省的资料显示,每年有 20%~25%的患者在等待移植期间死亡,终末期肺病患者的这一比例可能更高。不过,体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)与 NovaLung的相继问世与应用,在一定程度上缓解了这一矛盾。

ECMO是将体内的静脉血引出体外,经过特殊材质人工心肺旁路氧合后注入患者动脉或静脉系统,起到部分心肺替代作用,维持人体脏器组织氧合血供。ECMO的基本结构包括血管内插管、连接管、动力泵 (人工心脏)、氧合器 (人工肺)、供氧管、监测系统。ECMO可作为人工心肺,维持患者心肺功能以赢得等待供肺的时间,见图 1。ECMO技术代替常规体外循环,能完全满足肺移植术中的体外转流需要,减少并发症,提高肺移植手术的成功率^[11]。

ECMO还能减少术后 PGD的发生率,使术后 ICU的管理更加安全^[12]。一旦发生 PGD,术后早期应用 ECMO仍可以显著降低受者死亡率^[13]。

德国学者 Fischer在 2003年研制出一种简易的体外膜氧合装置——NovaLung^[14,15]已在欧洲开始应用。该技术操作简单,采用股动、静脉插管,体外接 NovaLung膜氧合装置 (见图 2,3),其特点是血流阻力小,管道流量大,仅依靠心脏泵血,无需采用体外人工血泵。它只需将体内部分血液引出体外氧合,氧合效率高,二氧化碳清除率低,一般 6h以上

通气策略可以达到较满意效果,且基本上避免了 ECMO 技术的主要副作用。Fischer 等^[16]首先报道了 2003 年 3 月~2005 年 3 月对 12 例呼吸机依赖的高危高碳酸血症患者采用 NovaLung 膜氧合装置,其中 10 例成功过渡到接受肺移植,4 例死于多器官功能衰竭(移植前、移植后各 2 例),8 例至今仍存活,1 年存活率为 80%。12 例采用 NovaLung 膜氧合装置患者平均使用时间(15±8) d,最长使用 32 d,使用后动脉二氧化碳分压显著下降,PH 值恢复正常。相信该技术广泛应用于临床后可抢救更多的潜在肺移植受者。

1.3 供体利用

由于供体的严重短缺,美国每年有 4000 名患者在等待供肺,而供体中仅 10%~20% 为标准供体^[17]。为最大化利用供体,目前在体外进行供肺评估的基础上(见图 4),许多研究中心将扩大供体及边缘供体作为供体来源的重要补充^[18],尤其是应用无心跳供肺。在 Loyola 大学,因病情较重不能等待标准供肺而接受无心跳供肺移植受者 18 例,平均热缺血时间 36 min(19~93 min),平均冷缺血时间 349 min(221~480 min)。结果 88.8% 的受者康复出院(16/18),1 年存活率为 87.5%(14/16),最长存活 3410 d(9 年 4 个月),达到了与有心跳供肺移植相似的疗效^[19]。图 5 即为从无心跳供体获取的两侧供肺,其中右下肺有炎性改变,但临床上仍可考虑应用于移植。

1.4 慢性排斥反应与 BOS

BOS 的病名最早由国际心肺移植协会提出并被广泛采用。这一名称直观地反映了肺移植术后慢性排斥反应的组织学特点:小气道以及疤痕形成进而阻塞细支气管,可同时伴有血管内皮的增厚以及硬化。BOS 是肺移植后受者主要的晚期慢性并发症,该病是影响预后的主要原因,可导致受者移植后远期死亡。

慢性排斥反应是移植器官局部损伤、组织修复的一个过程。研究发现,在慢性排斥反应发生率较高的患者肺组织中,IL-6、IL-8 单核细胞水平较高,由此可认为慢性排斥反应是移植物缺血再灌注损伤后或免疫反应释放炎性因子促进肺修复的一个过程。

Babadil 等^[20]在人和啮齿类动物实验中发现,肺移植后 V 型胶原刺激了 IL-15 分泌的细胞表达广

的,并依赖 IL-17、IL-1β 和 TNF-α。与非 V 型胶原反应患者相比,出现 V 型胶原延迟性超敏反应者氧合指数(氧分压/吸氧浓度)于 6~72 h 明显降低。单变量分析结果表明移植前 V 型胶原延迟性超敏反应与 PGD 发生相关。

正常的 V 型胶原存在于血管与支气管的基底膜下,而在 BOS 动物模型中发现血管及细支气管周围有 V 型胶原的沉积。经研究发现 V 型胶原既是抗原又可以作为免疫耐受原,术前给予一定剂量的 V 型胶原可以减少慢性排斥反应的发生^[21]。相信不久的将来 V 型胶原可以应用于临床,从而延长肺移植受者的存活。

2 中国肺移植近况

1979 年辛育龄等^[22]尝试通过肺移植治疗肺结核,1994 年 1 月~1998 年 1 月间全国共开展了近 20 例肺移植术,只有北京安贞医院陈玉平等^[23]报道的 2 例受者长期生存,其余受者均在术后早期死亡。此后近 5 年我国肺移植工作趋于停滞。2002 年 9 月 28 日南京医科大学附属无锡市人民医院成功实施了国内首例肺移植治疗肺气肿,到 2008 年已经在江苏无锡相继举行了 4 届全国肺移植会议,这对我国的肺移植工作的发展起到很大的推进作用。目前全国开展肺移植总数达 150 多例,其中有 1 个中心每年能完成 10 例以上的肺移植^[24]。总的来说,我国肺移植尚处于起步阶段。

2.1 手术技术还未完全成熟

目前国内单肺、双肺、肺叶移植手术均已成功开展。在我国一般开展肺移植的单位均以单肺移植起步,然后逐渐开展双肺移植,因此大部分移植中心能进行单肺移植,而双肺移植目前仅有南京医科大学附属无锡市人民医院、上海胸科医院、北京安贞医院有成功的病例报告。近年南京医科大学附属无锡市人民医院率先在国内开展了不横断胸骨双侧前胸小切口非体外循环下序贯式双肺移植^[25],见图 6。2009 年 2 月上海同济大学附属上海肺科医院完成国内首例亲体双侧肺叶移植手术。

在双肺移植中是否应用体外循环国内不同的移植中心有所不同,上海胸科医院报道的均为体外循环下序贯式双肺移植,而南京医科大学附属无锡市人民医院为大部分肺气肿患者进行非体外循环下序贯式双肺移植^[26]。是否要经体外循环进行肺移植

动力学的管理,外科医师与麻醉师的台上、台下的严密配合和娴熟的外科手术技巧可减少或避免应用体外循环。

近年来我国的另一个新进展是心肺联合移植治疗艾森门格综合征。而目前为了尽可能利用供器官,此类患者国外均进行肺移植同期心脏畸形修补,具有与心肺联合移植同样的疗效。近年来我国也进行此类手术的尝试,如滨州医学院附属医院为 1 例先天性心脏病室间隔缺损合并艾森门格综合征患者成功进行了同种异体单肺移植同期心内缺损修补术^[27],受者已存活 4 年。肺移植减轻了右室后负荷从而促进心室功能恢复,通过术后肺灌注扫描发现移植肺接受超过 80% 的血流灌注。但目前我国还没有完成双肺移植同期心脏畸形修补治疗艾森门格综合征的报道。

另外 ECMO 在肺移植中也得到了进一步的推广应用^[28],效果良好。

2.2 受者的选择还有许多困难

在我国肺移植受者与国外一样也以肺气肿和肺纤维化患者为主。由于肺移植在我国尚处于起步阶段,另外由于文化、观念及经济的差别,我国的患者不到万不得已不选择肺移植,与国外肺移植受者相比,我国目前接受肺移植的患者年龄大、基础条件差,高危因素多,很多患者待到呼吸机依赖方要求肺移植^[29]。对于这样的高危患者,可通过谨慎选择受者、手术时机和积极的术前术后处理以提高移植效果。

2.3 长期存活率有待提高

根据国际心肺移植协会 2006 年的统计,肺移植受者术后 3 个月的存活率为 87%,术后 30 d 内的主要死因中手术技术占 8.4%、PGD 占 28.4%,而急性排斥反应及感染分别占 5.1% 及 21.2%。术后 1、3、5 年受者存活率分别为 78%、61%、49%。在我国即使肺移植手术成功,有些受者也无法度过围手术期,主要问题在于感染与排斥反应的鉴别困难以及肾功能保护不够,同时忽视了对 PGD 的治疗。提高肺移植受者术后存活率与外科医师、呼吸内科医师、麻醉科医师、ICU 监护医师、物理治疗师和护士等团队配合及围手术期管理是分不开的。南京医科大学附属无锡市人民医院近 5 年来开展了 70 例单、双肺移植,1 年受者存活率已达 73%^[30]。

可以开展肺移植的医院仅有 22 家^[31]。我国临床器官移植有了准入制,相信我国的肺移植必将与其他器官移植一样,随着我国的经济发展、医疗条件及人们思想观念的进步在新世纪迎来一个快速发展阶段。

(本文图 1~6 见文尾)

参考文献

- Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group J. N Engl J Med 1986 314 1140-1145.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008 J. J Heart Lung Transplant 2008 27 957-969.
- Fischer S, Liu M, MacLean AA, et al. In vivo transtracheal adenovirus-mediated transfer of human interleukin-10 gene to donor lungs ameliorates ischemia/reperfusion injury and improves early posttransplant graft function in the rat J. Hum Gene Ther 2001 12 1513-1526.
- Martins S, de Perrot M, Imai Y, et al. Transbronchial administration of adenoviral-mediated interleukin-10 gene to the donor improves function in a pig lung transplant model J. Gene Ther 2004 11 1786-1796.
- Fischer S, de Perrot M, Liu M, et al. Interleukin-10 gene transfection of donor lungs ameliorates posttransplant cell death by a switch from cellular necrosis to apoptosis J. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 126 1174-1180.
- Yamane M, Liu M, Kaneda H, et al. Reperfusion-induced gene expression profiles in rat lung transplantation J. Am J Transplant 2005 5 2160-2169.
- Suga M, Gaddy R, Xing Z, et al. Transplant immunosuppression enhances efficiency of adenoviral-mediated gene retransfection: inhibition of interferon gamma and immunoglobulin G J. Ann Thorac Surg 2002 73 1092-1097.
- Cassivi SD, Liu M, Boehler A, et al. Transplant immunosuppression increases and prolongs transgene expression following adenoviral-mediated transfection of rat lungs J. J Heart Lung Transplant 2000 19 984-994.
- Cassivi SD, Cardella JA, Fischer S, et al. Transtracheal gene transfection of donor lungs prior to organ procurement increases transgene levels at reperfusion and following transplantation J. J Heart Lung Transplant 1999 18 1181-1188.
- Quaderi SM, Se Gall L, de Perrot M, et al. Caspase inhibition improves ischemia/reperfusion injury after lung transplantation J. Am J Transplant 2005 5 292-299.
- Ko WJ, Chen YS, Luh SP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for single lung transplantation in patients with primary pulmonary hypertension J. Transplant Proc 1999 31 166-168.
- Pereszlenyi A, Lang G, Stelzer H, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperative prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension J. Eur J Cardiothorac Surg 2002 21 858-863.
- Harwig MG, Appel JZ 3rd, Canu E 3rd, et al. Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal mem-

- 14 Reng M, Philipp A, Kaiser M, et al. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome[J]. *Lancet* 2000; 356: 219-220.
- 15 Maheis G. New technologies for respiratory assist[J]. *Perfusion* 2003; 18: 245-251.
- 16 Fischer S, Simon AR, Welle T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 719-723.
- 17 De Perrot M, Snell G, Babcock WD, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors[J]. *J Heart and Lung Transplant* 2004; 23: 1127-1134.
- 18 Gabbay E, Williams TJ, Giffiths AP, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 265-271.
- 19 DAlessandro AM, Fernandez LA, Chin LT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience[J]. *Ann Transplant* 2004; 9: 68-71.
- 20 Bobadilla JL, Love RB, Jankowska-Gan E, et al. Th-17 monokines collagen type V and primary graft dysfunction in lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 660-668.
- 21 Sumpter TL, Wilkes DS. Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L4129-L4139.
- 22 辛育龄, 蔡廉甫, 胡启邦, 等. 人体肺移植一例报告[J]. *中华外科杂志*, 1979; 17: 323.
- 23 陈玉平, 张志泰, 韩玲, 等. 肺移植治疗肺纤维化一例报告[J]. *中华外科杂志*, 1996; 34: 25-28.
- 24 朱幸浞, 张稷, 陈静瑜. 第四届全国心肺移植会议纪要[J]. *中华器官移植杂志*, 2008; 29: 434.
- 25 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 不横断胸骨双侧前胸切口双肺移植[J]. *中华器官移植杂志*, 2006; 27: 72-74.
- 26 陈静瑜, 郑明峰, 胡春晓, 等. 非体外循环下序贯式双侧单肺移植治疗终末期肺气肿[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005; 21: 145-148.
- 27 张庆广, 陈静瑜, 高学军, 等. 单肺移植同期行心内缺损修补术一例[J]. *中华器官移植杂志*, 2006; 27: 81-83.
- 28 王永功, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 体外膜式氧合在肺移植中的应用六例分析[J]. *中华外科杂志*, 2006; 45: 1733-1734.
- 29 何毅军, 朱艳红, 陈静瑜, 等. 呼吸机依赖受体肺移植术后撤机策略探讨(附 6例报告)[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2007; 27: 1281-1283.
- 30 陈静瑜, 郑明峰, 胡春晓, 等. 肺移植治疗终末期肺病临床研究[J]. *医学研究杂志*, 2007; 36: 66-69.
- 31 卫生部办公厅关于对人体器官移植技术临床应用规划及拟批准开展人体器官移植医疗机构和医师开展审定工作的通知[EB/OL]. (2007-02-27) [2009-05-07]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgby/bw10707/200804/18947.htm>.

(收稿日期: 2009-02-02)

(本文编辑: 沈敏 何超)

本文文献引用格式: 陈静瑜, 朱艳红. 肺移植国内外研究新进展[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2009; 3(2): 39-42.

· 消息 ·

2009年全国器官移植学术会议征文通知

由中华医学会器官移植学会主办、西安交通大学第一附属医院承办的 2009年全国器官移植学术会议定于 2009年 10月在西安召开。参加会议者可获得国家Ⅰ类继续医学教育学分, 会议交流的论文颁发中华医学会论文证书。

征文内容: (1)器官移植领域的临床和实验研究; (2)活体肝、肾移植的围手术期处理和临床经验总结; (3)免疫抑制剂药用的临床经验和血药浓度监测; (4)实体器官移植肺部感染、肿瘤复发、血管及胆管并发症等的防治; (5)器官移植受者的麻醉、重症监护、病理和护理等基础与临床研究; (6)影响移植长期存活和再次移植的研究; (7)移植免疫耐受基础研究; (8)器官移植与组织工程学研究; (9)器官移植的伦理学和随访管理临床研究。

征文要求: (1)摘要字数 800字左右, 应包括研究目的、方法、结果和结论 4部分。按“论文题目、作者单位、邮政编码、姓名、正文”的顺序排列。凡在国内外公开发行人刊物上发表过的论文不予受理。(2)Word格式排版, 小 4号 1.5倍行距, 页面设置为 A4纸。(3)一律采用网上投稿, 投稿地址: cs2009@126.com。(4)截稿日期 2009年 8月 31日。(5)联系方式: 710061 西安市雁塔区雁塔西路 277号西安交通大学医学院第一附属医院肾移植中心。电话及传真: 029-85323956。(6)联系人: 田普训 (13991902608)、丁小明 (13991268632)、潘晓鸣 (13991321586)。



图 1 肺移植受者在等待供肺时应用 ECMO 装置^[11]



图 2 Novalung 股动、静脉插管的设备及氧合器^[14-15]



图 3 患者经左右股血管插管完成血流转流, 中间为连接的氧合器^[14-15]

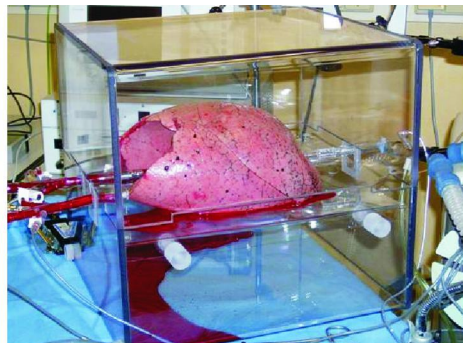


图 4 为离体的供肺体外进行肺功能的评估。其中供肺气管连接呼吸机, 肺动脉及静脉连接转流^[18]



图 5 从无心跳供体获取的双侧供肺, 其中右下肺有炎症改变^[18]

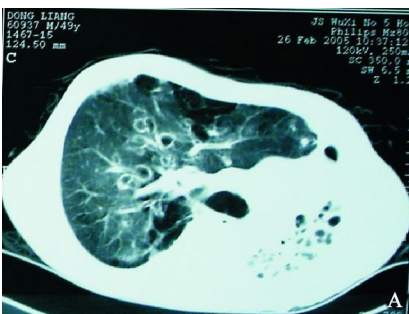


图 6 1例 43岁男性双肺移植受者移植前后资料

A 术前胸部 CT显示左肺多发囊肿毁损 右肺代偿性肺气肿 支气管囊状扩张 纵隔左移

B 术后颈部气管切开伤口、双侧前胸小切口愈合良好 C 术后 2个月胸部 CT显示双侧移植肺清晰