

## · 综述 ·

## 肺 移 植

赵凤瑞

(胸外科)

肺移植是治疗晚期肺疾病的唯一有效方法。具体方式有单肺、双肺(整体双肺、同期或分期双肺)及全心肺移植三种,目前均已获得相当满意的临床疗效。进展表明,继心、肾移植之后,肺移植推广于临床应用已经开始。

## 一、历史及现状

肺移植的序曲是一些动物实验。1951年 Juvenelle 等<sup>[1]</sup>最早报告了作为生理学研究模型的狗肺再植。12年后,1963年美国 Hardy<sup>[2]</sup>报告了首例人类单肺移植,术后生存18天。此后掀起了肺移植热潮,到80年代前全世界做了40余例单肺移植,我国辛育龄等<sup>[3]</sup>经多年实验研究,亦于70年代末做了2例人肺移植。肺移植术后大多数患者均因呼吸衰竭、感染、排斥或支气管吻合口瘘而于术后数日到数周死亡。仅2例术后生存逾半年(分别为6和10个月)<sup>[4,5]</sup>。70年代,实验动物双肺移植成功也证实了临床应用的可能性<sup>[6-9]</sup>。

80年代初由于手术技术日臻成熟及更理想的免疫抑制剂环孢霉素A(CsA-Cyclosporin A)的问世,使肺移植出现了明显的突破。加拿大以 Cooper 为首的移植组经多年的基础和临床研究,成为世界最大的单、双肺移植中心<sup>[10]</sup>。截止1988年10月已行单肺移植16例、双肺移植3例,获得显著的临床效果<sup>[11,12]</sup>。随着心脏移植的广泛开展,1981年美国斯坦福移植中心首行全心肺移植成功<sup>[13]</sup>,为肺移植开辟了又一条途径。1988年3月 Reitz<sup>[14]</sup>统计全世界已行250多例全心肺移植。现在单肺移植术后生存最长者已逾5年,全心肺移植术后存活已近6年<sup>[15]</sup>。大多数患者生活正常,恢复工作能力。

## 二、适应症

单肺移植 主要是经内科保守治疗(激素和抗代谢药物)无效的晚期弥漫性肺纤维化。年龄50岁以下,停激素不少于1个月,其他系统特别是肾功能应正常,否则可能限制移植后抑制排斥反应的CsA的应用。此类患者病情多呈进行性加重,肺功能不断恶化,完全残废,依赖吸氧生存,预期生命不过1年。几乎所有患者的弥散能力都很低,不到预计值的30%。但不合并右心衰竭、严重肺动脉高压或其他心脏病。梗阻性肺病不宜行单肺移植,因为术后通气倾向于自家肺,灌注倾向于移植肺,出现V/Q(通气/灌注)失衡<sup>[16]</sup>。且有潜在的感染问题。

双肺移植 右心功能尚好的梗阻性肺病,主要是肺气肿、囊性肺纤维化及支气管扩张等。这类病不宜行单肺移植,因为保留下来的自家肺在术后大量应用免疫抑制剂情况下,将成为严重的感染源。

全心肺移植 晚期肺病并发重度肺动脉高压或右心衰竭,或合并有复杂的冠心病或其他心脏病,原发性肺动脉高压及 Eisenmenger 综合征。迄今为止全心肺移植大多是为原发性肺动脉高压或先天性心脏病患者施行的。

Cooper 等认为给肺病患者移植肺的同时一律移植心是不恰当的,无右心衰竭和严重肺动脉高压者仍提倡行单或双肺移植。因为保留自体健康的的心脏,可防止心脏排斥及其他心脏移植的并发症。而且,单肺移植后,虽然自体肺已严重病损,但在移植肺术后暂时性功能不全时,仍能发挥一定的早期支持作用。实验及临床还发现心肺排斥反应并不同期发生,互有干扰<sup>[17-19]</sup>;全心肺移植术后冠脉硬化加速,尤其是应用CsA后,它导致斯坦福组21例全心肺移植中1例死亡,另2例尸检时也发现有此并发症<sup>[20]</sup>。全心肺移植气管吻合口破裂的发生率也高于肺移植的病例;中晚期发生的闭塞性细支气管炎发病率也越来越高,斯坦福组20例长期生存者中有半数已发现此症<sup>[21,22]</sup>。考虑到现今世界性供体短缺,如果心肺移植分开,那么由一个供体即可实行两例单肺移植和一例心脏移植。所以一般认为只有并发肺动脉高压或右心衰竭,单行肺移植无法挽救患者生命时,才行全心肺移植。

三、病例选择及术前准备<sup>[23]</sup>

全面了解病人的身心状态,选择那些自信心强、主动要求移植的病例。

### (一) 术前检查及处理

1. 呼吸系统：肺功能、气体交换（应包括动脉血气及经皮血氧饱和度测定）、呼吸调节（包括  $\text{CO}_2$  反应及睡眠时呼吸调节）、V/Q 扫描、疾病活动情况（镓扫描等）、纤维支气管镜检查及冲洗液分析、培养及药敏等。

2. 心血管系统：心电图、心脏超声，必要时行冠脉造影。受体术前一般常规行右心导管检查，测肺动脉压并观察对药物的反应性。方法有二：一是降低吸氧浓度后观察动静脉血氧饱和度、氧分压及肺动脉压的改变，估计病人的耐受能力；二是静脉滴注硝酸甘油观察肺动脉压的变化和血氧饱和度的改变幅度。后者有一定的危险性并已有死亡病例，需小心进行。有几例实验时发生急性呼吸衰竭<sup>[24]</sup>。

3. 运动耐量试验：根据日常活动情况判断运动耐量，也可用行走试验：平地行走 6 分钟（包括中间休息）的最大距离。患者术前至少应在携带吸氧装置情况下自由行走和上厕所。术前制定锻炼计划。锻炼可改善运动耐量，并使患者在等待移植期间精神稳定。锻炼包括踏车、骑车、举重、体操等。监测血氧饱和度和脉搏呼吸，以保证患者在安全限度内锻炼，并及时发现恶化迹象。

4. 术前口服  $\text{CsA} 10\text{mg/kg}$  及硫唑嘌呤，根据培养和药敏结果给预防性抗菌素，不稳定病例要备好膜肺和体外循环。

### (二) 供体选择及处理<sup>[25]</sup>

1. 供体年龄以小于 50 岁为宜。注意疾病及外伤史，尤其有无感染、恶性肿瘤、吸烟、高血压及手术史。

2. 胸廓大小合适非常重要。尽量避免供肺比受体胸腔大的情况。体重及体表面积相差应小于 20kg 或  $0.5\text{m}^2$ ，肺总量相差小于 500ml，最大胸围（乳腺水平）相差小于 10cm。同时应测定横径（膈肌最高点处）及纵径（胸顶至膈肌最高点距离）。如供肺太大，可行肺叶或楔形切除。

3. 组织相容性：ABO 血型相同即可。可行淋巴细胞毒交叉试验，以排除受体存在有抗供体淋巴细胞的抗体。

4. 供肺检定：X 线肺无感染表现。常规痰涂片、培养及药敏、纤维支气管镜检查并检查冲洗液。血象应大致正常，肺物理诊断正常。使用呼吸机一般不超过 60 小时，但多伦多组<sup>[10]</sup>有 1 例长达 9 天移植仍获得成功。无 PEEP（呼气末正压）5 分钟吸氧 ( $\text{FIO}_2 1.0$ )  $\text{PaO}_2$  应大于 250torr。取下供肺前呼吸机应维持  $2\sim 5\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP，以防止肺泡萎陷。 $\text{FIO}_2$  应小于 0.4。置鼻胃管以防胃内容返流。脑死亡时间越短越好，因为一旦脑死亡，心肺就开始蜕变。所以应力争优先收获肺。一般说来，先收获心，然后即肺。

5. 循环维持：应当用多巴胺而不是用增加补液的办法维持平均动脉压  $6.7\sim 9.3\text{kPa}$ 、 $\text{CVP} < 10\text{cmH}_2\text{O}$ 、尿量  $30\text{ml/h}$  即可。静脉输液速度不大于前一小时尿量再加 50ml，以防发生神经源性肺水肿。

6. 冷缺血时间不应超过 4 小时，越短越好。1 例缺血 5 个半小时者术后肺功能明显不好，V/Q 扫描失衡。经高浓度氧吸入及 PEEP 治疗 48 小时后才渐恢复。移植肺术后通常要数周至数月才能恢复正常肺功能。缺血时间越长，肺损伤越重。

7. 供肺收获：最好在与受体邻近的手术间进行，整体收获心肺或先心后肺。如行单肺移植，在供肺主支气管内置支气管气囊阻断器，先吸氧 ( $\text{FIO}_2 1.0$ ) 数分钟后阻断支气管，使肺萎陷再收获。全心肺移植需将后纵隔血管一一结扎牢靠，以防术后出血。将供体标本置于  $4^\circ\text{C}$  Collin 氏液中保存<sup>[26]</sup>。

### (三) 肺移植技术要点<sup>[24, 27]</sup>

双肺和全心肺移植需低温体外循环。单肺移植在切除病肺后，依靠另一侧已有病损的肺通气可能不足以维持正常生命功能。由于肺血管床减少，肺血管阻力可能会增加到引起右心衰竭或肺水肿水平。故术前应根据肺动脉压力、右室喷射指数及肺通气灌注扫描结果，决定移植哪侧肺更合适。术中应备好膜肺和体外循环，以备急需。在移植肺血管吻合完成之后，由于此时支气管尚未接通，将出现严重的肺内分流，血氧饱和度会急骤下降，下降程度取决于对侧肺的功能情况。如下降过多，应部分或全部阻断移植肺的肺动脉，予移植肺高频通气。术中应有动脉插管、Swan-Ganz 管监测血液动力学，还应有经皮血氧测定及呼气末  $\text{CO}_2$  监测。理想的供肺切除时间是较移植早 15 分钟。为增加肺动脉长度可切断其第 1 分支。肺静脉在心包外结扎切断，残干应尽量留得长一些。一般先吻合静脉，后动脉，再支气管。静脉最好行心房—心房吻合，技术较简单，并不易出现扭转和狭窄等并发症。用带蒂大网膜包绕支气管吻合口是十分有效的手术技巧，可明显减低吻合口瘘的发生率<sup>[28]</sup>。

#### 四、术后监护

##### (一) 血液动力学管理

术前在对侧插好 Swan-Ganz 管, 使病人维持在合理的脱水状态。随时使用利尿剂<sup>[29]</sup>、低剂量的血管扩张剂, 一般用多巴胺, 尽可能地减低左室前负荷。移植肺液体渗出量与肺楔压成正比, 所以监测肺楔压以预防肺水肿的发生。

##### (二) 呼吸管理

一般用定容型机械通气, 必要时用高频通气或膜肺。气道最大压力应维持在最低可能界限。用增加频率、减少潮气量的方法, 维持足够的每分通气量。随时吸痰, 可用纤维支气管镜定时吸痰, 保证呼吸道清洁通畅。保持胸管通畅, 一定要注意避免发生胸腔积液。吸入氧浓度应维持在最低可能界限, 可用 PEEP、改变体位、高频通气等来达到此目的。如病人肺活量及吸气力量足够,  $\text{FIO}_2$  0.3~0.5 时血气稳定, 并且已维持 CPAP 数小时, 即可拔管。每天拍胸片。一旦拔管应尽快拍后前位及侧位胸片, 并进行 V/Q 扫描检查。术后第 5、6 天要格外严密监测, 因为此时常发生典型的排异反应。拔管后的心理治疗十分重要。此期患者多有焦虑不安, 主诉呼吸困难, 害怕入睡。但每分通气量及血气检查均正常, 无法解释呼吸困难的主观感觉。有人认为这是由于移植肺没有迷走神经支配, 病人神经中枢仅仅接受功能不良的自体病肺负性反馈的结果。

##### (三) 免疫排斥反应的监测及处理

术毕即可给予硫唑嘌呤 1mg/kg, 并由鼻饲给予首剂 CsA300mg, 以后再根据血浓度调整。血浓度应维持在 160mg%。抽血取样应在下次给药前 1 小时。一般每天给药两次。术后 3 周内除非发生排异反应, 应避免使用激素类。ALG (抗淋巴细胞球蛋白) 是早期免疫抑制的主要用药, 皮试无反应者, 静脉投药 10mg/kg, 此后根据淋巴细胞计数调整用量。

术后移植肺的问题主要有三: 排斥、感染及水肿, 均表现为血气改变, 应细心鉴别。如图解所示, 应用免疫抑制剂后,  $\frac{\text{免疫抑制}}{\text{感染}} \triangle \frac{\text{免疫反应}}{\text{排斥}}$  机体处于一种治疗平衡状态。平衡失调则将出现排斥反应或者感染。排斥反应临床上表现为体温轻度上升 (0.5~1℃), 血象正常或稍高, 但有明显呼吸困难, 出现未能预料的氧饱和度下降。胸片可见肺内大片云雾状阴影<sup>[30]</sup>、V/Q 失衡<sup>[31]</sup>、灌注减少<sup>[32]</sup>。有人认为全心肺移植可用心脏活检做为肺排斥指标, 但实验证实肺排斥常较心排斥发生得早, 多伦多组有术后 3 天即发生急性肺排斥反应的。故单独监测心脏排斥是不够的。对于急性排斥反应可予大剂量激素冲击治疗。一般每天静注强的松龙 500~1000mg, 3 天后改口服强的松 20mg 维持。

##### (四) 其他

术后早期抗凝可用肝素加潘生丁, 可减少血管内血栓形成的可能性, 但应警惕出血倾向。鼻饲或静脉高营养。抗菌素一般用先锋霉素族。全心肺移植后应注意中晚期闭塞性细支气管炎的发生。这种并发症现已有越来越多的证据表明系慢性排斥所致<sup>[33]</sup>, 有人认为病毒感染可以诱发<sup>[34]</sup>。

#### 五、肺移植免疫抑制剂

免疫抑制剂的应用是肺移植成功的关键之一。具体剂量因人而异。联合用药可提高疗效, 减少使用剂量及副作用。

##### (一) 环孢霉素 A

1983 年正式通过卫生检定, 用于临床。它是通过抑制 RNA, 阻抑 T 细胞产生淋巴激活因子 (Lymphokine  $\text{IL}_2$ ) 而起作用。自体移植排斥取决于  $\text{IL}_2$  水平, 它是 T 细胞增生必需的物质。常用剂量 10~20mg/kg。投药后 3~4 小时血浓度最高, 半衰期 19 小时, 由肝脏排出。治疗浓度为 200mg/dl 左右。食物可促进吸收, 故服药方法需一致。胃内酸度越高吸收越多。苯妥英钠、利福平可减低其血浓度, 引发排斥反应; 红霉素、大剂量的松龙等可增加其血浓度。还有些药物如万古霉素等可增加其肾毒性。副作用主要是肾毒性, 亦可有肝毒性等<sup>[35]</sup>。

##### (二) 抗淋巴细胞球蛋白 (ALG—Antilymphocyte Globulin) 及抗 T 细胞球蛋白 (ATG—Antithymocyte Globulin)

复盖于淋巴细胞表面, 在肝与脾中使淋巴细胞隔离, 通常作预防性应用。由于是生物制品 (由马、山羊或兔血清产生), 需做皮肤过敏试验。早期应用可明显减少排斥反应的发生率。静脉给药, 稳定时间 10 小时。具体使用

剂量根据淋巴细胞计数调整。但有增加感染的可能性,出现发热、寒战、静脉炎等症状。一般经 CVP 管给药。与其他免疫抑制剂联合使用有增加肿瘤发生的可能性。其他副作用有延迟切口愈合、出血倾向、柯兴氏综合征、体重增加、高脂血症、高血压等。

### (三) 硫唑嘌呤 (Immunan, Azathiaprine)

预防性使用。干扰 DNA 合成及免疫活性淋巴细胞的增生。初始剂量 3~5mg/kg, 维持剂量 1~3mg/kg, 应尽量使用低剂量, 因毒性剂量会增加排斥反应的危险性。也可用于急性排斥。副作用有增加感染的可能性、白细胞降低、血小板减少及胃炎等。

### (四) 单克隆抗体 (OKT<sub>3</sub>)

它不是作用于全部淋巴细胞, 而是作用于抗原分子上的特异性部位, 改变 T 细胞表面的抗原识别点, 从而阻断附着于移植器官上的杀伤 T 细胞的功能。对急性排异反应有效率达 94%。副作用有寒战、发热、头痛、震颤、抽搐、恶心、呕吐、血小板减少。移植植物及静脉血栓形成、感染、低氧血症及死亡。

### (五) 激素类 (略)

**结 语:** 随着现代医学的发展, 器官移植已不再是 50 年代的幻想、实验及失败的尝试了。当代外科技术及免疫学的进步, 使得心、肾、肝、肺等重要脏器移植取得了长足的进步和肯定的临床成功。美国器官移植肾脏已逾 14000 例、肝 850 例、心 780 例, 全世界心肺及单双肺移植亦逾 300 例。其中有很多病例长期生存, 为人类带来了新的希望。据作者不完全统计, 全世界单肺移植长期生存率已逾 50%。我国医学应当跟上时代的发展, 争取肺移植早日获得临床成功。

## 参考文献

1. Juvenelle AA, et al. Pneumonectomy with reimplantation of lung in dog for physiologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1951; 21: 111.
2. Hardy JD, et al. Lung homotransplantation in man. Report of the initial case. *JAMA.* 1963; 186: 1065.
3. 辛育龄, 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.
4. Veith FJ, et al. Single lung transplantation in experimental and human emphysema. *Ann Surg.* 1973; 178: 463.
5. Derom F, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971; 61: 835.
6. Alican F, et al. Surgical technique of one-stage bilateral reimplantation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971; 61: 847.
7. Veith FJ, et al. Bilateral, simultaneous canine lung reimplantation. *Ann Surg.* 1971; 174: 48.
8. Kondo Y, et al. Ischemic tolerance of the canine autotransplanted lung. *Surg.* 1974; 76: 447.
9. Planch C, weiss M, Verriest C. Two stage bilateral lung reimplantation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977; 74: 238.
10. Cooper JD. Lung transplantation. A new era. *Ann Thorac Surg.* 1987; 44: 447.
11. Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 89: 734.
12. Cooper JD, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 93: 173.
13. Reitz BA, et al. Clinical heart-lung transplantation. *Transplant Proc.* 1983; 15: 1256.
14. Reitz BA, et al. Heart-lung transplantation. *Chest.* 1988; 93: 450.
15. Reitz BA, et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982; 306: 557.
16. Stevens PM, et al. Regional ventilation and perfusion after lung transplantation. *N Engl J Med.* 1970; 282: 245.
17. Griffith BP, et al. Asynchronous rejection of heart and lungs following cardiopulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1985; 40: 448.
18. Scott WC, et al. Lethal rejection of the lung without significant cardiac rejection in primate heart-lung allotransplants. *Heart Transplant.* 1984; 4: 33.
19. Novitzky D, et al. Acute isolated pulmonary rejection following transplantation of the heart and both lungs: Experimental and clinical observations. *Ann Thorac Surg.* 1986; 42: 180.

20. Dawkins KD, et al. Long-term results, hemodynamics and complications after combined heart and lung transplantation. *Circulation*. 1985; 71: 919.
21. Burke CM, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest*. 1984; 86: 824.
22. Copeland JG. Heart-lung transplantation: Current status. *Ann Thorac Surg*. 1987; 43: 2.
23. Goldsmith J, et al. Clinical and experimental aspects of single lung transplantation. *Heart Lung*. 1987; 16: 231.
24. Material of single lung transplant seminar. Toronto Lung Transplant Group. Tronto. May, 1987. (内部资料)
25. Veith FJ, et al. Lung transplantation. In: Ellis FH Jr, ed. *Practice of surgery*. Philadelphia; JB Lippincott, 1983; P1-17.
26. Veith FJ, et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976; 72: 97.
27. Stuart RS, et al. Five-hour hypothermic lung preservation with oxygen free-radical scavengers. *Transplant Proc*. 1984; 17: 1454.
28. Lima O, et al. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 83: 418.
29. Chiles C, et al. Heart-lung transplantation: the postoperative chest radiograph. *Radiology*. 1985; 154: 299.
30. Siegelman SS, Sinha SBP, Veith FJ. Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg*. 1973; 177: 30.
31. Veith FJ, et al. Cyclosporin A in experimental lung transplantation. *Transplant*. 1981; 32: 474.
32. Kamholz SL, et al. Single lung transplantation with cyclosporin immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86: 537.
33. Harjula A, et al. HLA antigen compatibility in heart-lung transplantation (abstract). *J Heart Transplant*. 1986; 5: 375.
34. Burke CM, et al. The spectrum of cytomegalovirus infection following human heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 267.
35. Harwood CH, Cook CV. Cyclosporine in transplantation. *Heart & Lung*. 1985; 14: 529.

## • 国外医学介绍 •

### 膝关节骨性关节炎的治疗

张光铂 (骨科)

在日本膝关节骨性关节炎患者相当常见, 女性多于男性, 除年龄外, 常见致病因素有肥胖、关节畸形。根据野对 886 例膝关节骨性关节炎患者站立位 X 线相检查, 以关节间隙变窄的部位分类, 内侧间隙型占 60.0%、内侧髌股间隙型 (Medial-patello-femoral compartment type) 占 28.2%, 此两型占患者的绝大多数。关于膝关节活动度屈曲度大于 135°者占 76.1%、110°~134°者占 17.8%, 在 86 例手术的病例中发现前十字韧带正常者占 78%、部分变性者 12%、完全断裂者 10%、后十字韧带部分变性者 2%。以上发现对治疗方法的选择有重要意义。

#### 治疗

一、关节腔内注射皮质类固醇 (Corticosteroid) 有暂时减少关节滑液量、降低皮温、缓解疼痛等作用。但日本熊本大学医学部的石川医师在实验研究中发现: 反复关节内注射皮质类固醇可使软骨的蛋白多糖 (proteoglycans) 量减少、羟磷灰石结晶沉积而关节软骨解裂。由反复注射及机械应力影响可使软骨下骨质破坏而诱发骨性关节炎。230 例患者平均接受了 58 次关节腔内注射治疗, 其中 11% 出现了严重软骨下骨质破坏性改变。作者指出: 关节内注射皮质类固醇有过性抗炎作用, 但不应长期反复使用。

二、关于足底鞋垫及膝支具的应用: 据日本琉球医科大学茨城医师在第 60 届日本骨科学会年会上的报告 (1987 年), 外侧楔形足底鞋垫或膝外侧单杆支具可用于减轻内侧间隙型骨性关节炎患者的疼痛。作者对 316 例患者应用了外侧楔形足底垫、30 例应用了膝支具。经临床及 X 线相观察认为, 足底垫及膝支具对轻型及中等度内侧间隙型膝关节骨性关节炎减轻疼痛的效果明显。

(下转 129 页)