

# 肺移植发展史及近况

首都医科大学北京安贞医院 (100029) 胸外科 北京市心肺血管疾病研究所肺移植研究室

张志泰 陈玉平

很久以前器官移植就已经成为人类渴望实现的美好愿望,并为此进行了不懈努力。

肺移植的一个基本要求是切开和缝合气道后能满意的愈合,1939 年 Eloesser 切除了一个气管腺瘤,证实了气道的这种愈合能力。随后 Clement Price—Thomas 在 1947 年作了第 1 例袖状肺叶切除术,支气管吻合处愈合良好<sup>[1]</sup>。

在动物试验的基础上,1963 年 6 月 11 日 James Hardy 在密西西比大学为一 58 岁左侧肺门部鳞癌、对侧肺气肿的老人作了第 1 例人体肺移植,存活 18 天,死于肾功能衰竭和营养不良<sup>[2]</sup>。

1971 年 Derome 给 23 岁终末期矽肺患者施行了右肺移植,术后在医院住了 8 个月,并出现支气管吻合口狭窄,出院后只活了很短时间,但他是 1963~1983 年间 40 例肺移植中存活时间最长的一个<sup>[3]</sup>。

Veith 等对肺移植的发展作出了许多贡献<sup>[4]</sup>,他们证实匙状吻合或在吻合口处用一个静脉片可以防治血管吻合口狭窄<sup>[5]</sup>。还证实了供肺支气管的长度与支气管吻合的合并症有直接的关系,缩短供肺支气管可以减少合并症<sup>[6]</sup>。进而又证实套入式支气管吻合可以减少缺血性支气管合并症<sup>[7]</sup>。1983 年又首先报道了环孢素可以提高肺移植存活率<sup>[8]</sup>。

同期斯坦福大学的 Reitz 等作成了心肺移植,大大促进了临床努力,尽管早期心肺移植是用于肺动脉高压引起的心力衰竭,但他们确信这些病人可以仅作肺移植而存活<sup>[9]</sup>。

1983 年 11 月 7 日 Cooper 为一 58 岁男性终末期肺纤维化患者作了右肺移植,术后病人出院恢复正常生活,6 年半后不幸死于肾功能衰竭。6 年半中生活质量非常好,恢复全日工作,参加旅游,不知疲倦的进行肺移植的供、受体组织工作<sup>[10]</sup>。1983 到 1985 年 Cooper 领导的多伦多肺移植组共报告了 7 例单肺移植,5 例存活<sup>[11]</sup>,这更进一步促进了肺移植工作的开展。

尽管单肺移植看来适合肺纤维化,但非常不适合双侧肺感染的病人,如囊性肺纤维化。当时认为

Patterson 首先采用的双肺整块移植就像是改良的心肺联合移植<sup>[12]</sup>,这种手术技术上很困难,气道合并症发生率也较高<sup>[13]</sup>,死亡率达 25%~30%,与最有经验的中心所作的心肺联合移植的死亡率相近。

随着提高单肺移植生存率经验的增加,使用单肺移植的技术分别移植每一侧肺,使双肺移植变得简单而安全。横断胸骨的双侧开胸,可以相继切除和植入每一侧肺<sup>[14]</sup>,多数情况下不需要体外循环,实际上就是需要体外循环也只是短时间的部分转流,不需要缺血性的心停跳。目前双侧续贯式移植技术已被普遍采用,只有一两个中心仍然使用整块肺移植技术,并在移植时用血管吻合直接重建支气管循环<sup>[15]</sup>。

在双肺移植技术改进的同时,1988 年巴黎的 Mal 和 Andteassian 为慢性阻塞性肺部疾病患者作了许多单肺移植<sup>[16]</sup>,他的文章报道后很短时间内慢性阻塞性肺病就成为单肺移植的适应证。

近年来另一个新进展是应用肺移植治疗原发肺动脉高压或艾森门格综合征同时修补内心畸形,肺移植减轻右室后负荷后可以促进心室功能的恢复<sup>[17]</sup>。单肺移植术后肺灌注扫描,发现移植肺接受超过 80% 的血流灌注而没有不利影响,这些都支持新移植肺能够耐受绝大部分(如果不是全部)心输出量的观点,肺动脉高压单肺移植术后心功能恢复良好<sup>[18]</sup>。

1989 年后肺移植例数迅速增加,1994 年后基本稳定在每年 1000 余例。到 1998 年 3 月 1 日的统计,全世界共有 150 个单位,做肺移植 8055 例次(单肺移植 4777 例次,双肺移植 3278 例次)。美国做的肺移植最多,其次是英国、法国和德国。平均 1 年存活率超过 70%,3 年存活率超过 50%,5 年存活率超过 40%,7 年存活率超过 30%<sup>[19]</sup>。

亚洲地区肺移植相对落后。泰国 1993 年 2 月做成双肺移植。沙特阿拉伯报告至 1994 年行单肺移植 4 例。韩国曾行 2 例肺移植未成功。Takagi 1996 年调查<sup>[20]</sup>亚洲 11 个国家及地区至 1995 年行肺移植的有泰国 22 例,香港 3 例,此外还有以色列

死亡; 1995 年至 1999 年 5 月年共做 29 例次<sup>[21]</sup>。

我国大陆肺移植起步很早, 1979 年北京结核病研究所辛育龄教授就为 2 例肺结核患者行肺移植, 因急性排斥及感染无法控制, 分别于术后 7 及 12 天把移植肺切除<sup>[22, 23]</sup>。经过长期停顿后, 1995 年 2 月 23 日首都医科大学北京安贞医院为一终末期结节病肺纤维化患者行左单肺移植<sup>[24]</sup>, 至今仍存活, 成为我国首例成功的肺移植。1998 年 1 月 20 日首都医科大学北京安贞医院又为一原发性肺动脉高压者在体外循环下行双侧序贯式肺移植<sup>[25]</sup>, 至今已经存活 2 年, 成为我国首例成功的双肺移植。

目前除北京安贞医院的 2 例外, 国内尚无存活的肺移植病例, 我国肺移植工作落后的原因可能有以下几方面。

### 一、肺移植适应证问题

在我国虽然终末期肺病患者不计其数, 数年中我们曾接触到一百多位可以考虑肺移植的病人, 其中不少在数周或数月后死亡, 但当时就是不接受肺移植, 病人对肺移植手术能否成功没有信心。另外, 我国不少病人对生活质量要求不高, 情愿在呼吸很困难的痛苦情况下生活, 也不愿意冒手术的风险, 这种生活观念是很难在短期内改变的。

需要行肺移植的都是双侧肺部有严重病变, 估计存活不到 1~2 年的患者, 而各种肺病的自然存活期究竟是多长? 我国过去的调查研究很少, 不易说服患者及其家属, 甚至呼吸内科医师也意见不一。更大的问题是部分医务人员对肺移植尚不理解, 至少是认为肺移植尚不成熟, 不愿意建议病人接受肺移植。不过 1998 年美国 and 欧洲已经有了统一的“肺移植的选择标准”<sup>[26]</sup>, 这对于我国肺移植工作的开展肯定会有很大帮助。

### 二、脑死亡与器官移植问题

传统的死亡概念是心脏和肺丧失功能, 不过最近 30 年来, 传统的死亡观念遇到了挑战, 一方面是由于复苏抢救设备的出现, 使人工维持心肺功能成为可能, 心跳呼吸停止才算是死亡的观念受到置疑; 另一方面, 大量的资料表明当脑干受到广泛而不可恢复的损伤时, 既使人工维持的心肺功能非常好, 也不能真正挽救生命, 而只是在延迟心肺的死亡过程, 诊断脑死亡的所有患者的心脏迟早要停止跳动<sup>[27]</sup>。因此从中枢神经系统角度来定义死亡就越来越受到重视, 这样不仅可以减少患者家庭的痛苦, 也可以减

行为委员会通过了确定死亡的医学、法律和伦理的报告<sup>[28]</sup>, 很快美国所有州都接受了这个报告确定的诊断死亡的标准“一个人无论是循环呼吸功能不可恢复的停止了或是脑子包括脑干的功能不可恢复的停止了, 就是死亡, 应该宣布死亡”。1983 年脑死亡原则已经基本完善<sup>[29]</sup>, 西方国家普遍接受脑死亡原则, 并制定了相应的法律。

我国目前尚无“脑死亡”立法, 无法象西方国家那样, 在判定脑死亡后在有呼吸、心跳的情况下摘取供肺, 即无法获得有血流灌注的供肺, 只能使用呼吸、心跳停止后的尸体肺, 供肺的质量没有保障, 一些术前必要的检查也无法进行, 影响术后处理及效果。因此, 呼吁和促进脑死亡法的通过是我们广大医务工作者义不容辞的职责和义务。

### 三、经济效益问题

数年前美国统计做 1 例肺移植, 手术本身要支付 24 万美元, 是几种大器官移植中费用最高的。到 1998 年在美国一个恢复最顺利的单肺移植手术也仍然要支付 13 万美元, 病人术后还要长期应用免疫抑制剂。我们在精打细算的情况下开展这项工作, 也需一、二十万元人民币。虽然只有西方国家花费的十分之一, 仍有一些人认为不值得。但概念方面的问题也不容忽视, 与用呼吸机、起搏器、静脉营养或管饲长年维持毫无希望的植物人的花费相比, 用在肺移植上的费用就非常有价值了。

肺移植为终末期肺病患者提供了有效的治疗方法, 我国目前的技术水平也已经完全能够开展这项工作, 只要不断努力, 相信一定会取得丰硕成果。

### 参考文献

- 1 Price T C. Conservative resection of the bronchial tree. J R Coll Surg Edinburgh, 1955, 1: 169 ~ 186.
- 2 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung homotransplantation in man. JAMA, 1963; 186: 1065 ~ 1074.
- 3 Derome F, Babier F, Ringoir S, et al. Ten month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg. 1971, 61: 835 ~ 846.
- 4 Veith FJ, Lung transplantation 1970. Ann Thorac Surg. 1970, 9: 580 ~ 583.
- 5 Veith FJ, Richards K, Lalezari P. Prolonged survival after homotransplantation of the lung and si-

- 6 Pinsker RL, Koerner SK, Kamholz SL, et al. Effect of donor bronchial length on healing. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979, 77: 669~673.
- 7 Veith FJ, Richards K. Improved technique for canine lung transplantation. *Ann Surg*, 1970, 171: 553~558.
- 8 Veith FJ, Kambolig SL, Mollenkopf FP, et al. Lung transplantation. *Transplantation*, 1983, 35: 271~278.
- 9 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart—lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*, 1982, 306: 557~564.
- 10 The Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1140~1145.
- 11 Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Techniques for successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 93: 182~198.
- 12 Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double—lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1988, 45: 626~633.
- 13 Patterson GA, Todd TRJ, Cooper JD, et al. Airway complications following double—lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, 99 (1): 14~21.
- 14 Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, et al. Bilateral sequential lung transplantation: The procedure of choice for double—lung replacement. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1991, 52(3): 438~446.
- 15 Couraud L, Bendet E, Martigne C, et al. Bronchial revascularization in double—lung transplantation: A series of eight patients. *Ann Thorac Surg*, 1992, 53: 88~94.
- 16 Mal H, Andreassian B, Pamela F, et al. Unilateral lung transplantation in end—stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140: 797~802.
- 17 Hsieh CM, Mishkel GJ, Cardoso PFG, et al. Production and reversibility of right ventricular hypertrophy and right heart failure in dogs. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54: 104~110.
- 18 Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Single—lung transplantation for pulmonary hypertension. Three month hemodynamic follow up. *Circulation*, 1991, 84(6): 2275~2279.
- 19 The Registry of the International Society for Heart and lung Transplantation: Fifteenth Official Report—1998. *J Heart and lung Transplant*, 1998, 17: 656~668.
- 20 Tagaki H. Organ transplants still too tew in Japan and Asian countries. *Transplant Proceed*, 1997, 29: 1580.
- 21 Shu—Hsun Chu, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Developments in Transplantation in Taiwan. *The Transplantation Society 17 World Congress 1998*, (电子版)12~17.
- 22 辛育龄, 蔡廉甫, 胡启邦, 等. 人体肺移植 1 例报告. *中华外科杂志*, 1979, 17: 323.
- 23 辛育龄, 蔡廉甫, 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.
- 24 陈玉平, 张志泰, 韩玲, 等. 肺移植治疗肺纤维化 1 例报告. *中华外科杂志*, 1996, 34: 25.
- 25 陈玉平, 周其文, 胡燕生, 等. 双肺移植治疗终末期原发肺动脉高压. *中华胸心血管外科杂志*, 1998, 14: 321.
- 26 International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *Am J Respir Cre Care Med*, 1998, 156: 335~339.
- 27 Pallis C. Prognostic value of brainstem lesion. *Lancet*, 1981, 1: 379~380.
- 28 Guidelines for the determination of death. A report of the Medical Consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. *JAMA*, 1981, 246: 2184~2186.
- 29 Pallis C. *ABC of brain stem death* 2<sup>nd</sup> ed. London: British Medical Association, 1986. 38~42.