

有关肺移植的一些问题

邓学文 综述 王曾礼 审校

华西医科大学附属第一医院内科

肺移植已经成功地用于治疗包括肺纤维化, 慢性阻塞性肺疾病, 抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿, 纤维囊性病, 原发性肺动脉高压及某些类型文森曼格(Eisemenger)综合征等, 经过 30 年的发展, 截止 1992 年 8 月。全世界肺移植病例数已达 1536 例^[1]。现在年移植病例数大致在 600 例左右。能取得如此大的进展, 除肺移植适应症的扩大外, 亦归功于环孢霉素的临床应用, 防止了术后支气管吻合口的致死性并发症。在过去几年里, 单独肺移植手术的发展尤为迅速, 而联合心—肺移植则相对稳定。现就近年文献复习阐述其临床概况, 着重讨论影响肺移植发展的有关问题。

1 肺移植的临床应用

1936 年 6 月, Hardy 最先在世界上进行左肺移植术^[2], 迄至 70 年代末, 包括联合心—肺移植在内, 共进行了 38 例肺移植术。其中仅 Deron 报告 1 例存活了 10 个月^[3]。环孢霉素问世后, cooper 等再次把肺移植术引入临床^[4], 经过 10 年左右的努力, 移植病例数迅速增加。1991 年完成移植手术 567 例, 其中单侧肺移植 447 例, 双侧肺移植 120 例^[5]。肺移植病人 1 年及 2 年存活率各为 68% 及 60%^[1], 5 年生存率为 65%^[6]。

2 移植肺保存

自 Hardy 第 1 例临床肺移植开始, 即已着手肺保存的实验研究。30 年来, 仍未取得突破性进展。目前临床所用保存方法仅能保存 5~6 小时。供肺摘除后, 可能受到缺血因素、体液及神经因素等对肺的损伤。为把此类损伤降低至最低限度, 并有利于供肺运输保存, 已开发出低温单纯浸润保存法, 被认为是目前最好的保存方法。关键在于低温下保存液的组成, 其中包括电解质, 渗透压, 胶体物质, 缓冲物质及代谢基质等。

关于低温下电解质的组成, 主张必须采用与细胞内液相似的高 K⁺低 Na⁺液, 以防止 Na⁺-K⁺泵功能低下所致的细胞内水肿。但亦有实验发现与血清相似的电解质组成, 不造成细胞损伤^[7]。此外, 胶体物质在调节细胞内外水分移动中的重要性, 已由实验研究证实^[8], 为较长时间保持细胞内外环境的稳定性, 尚需考虑维持酸碱平衡的缓冲物质及代谢基质。在缓冲物质方面, 目前一般采用具有最大缓冲效果的磷酸缓冲液。在代谢基质中, 虽然包括葡萄糖、各种维生素等, 但由

于低温与细胞代谢的关系尚未被完全阐明, 因此它们在缓冲液中所需的量将是今后的研究课题。总之, 体外移植肺的保存是影响肺移植术发展的重要因素之一。

3 移植后肺水肿

在狗肺的移植实验中, 术后 2~5 日影像学上显示肺水肿样阴影, 称之为移植后肺水肿。一般认为与再灌注损伤有关。但亦有人认为仅是其原因之一, 在狗等的移植实验中, 实际肺移植比单纯血流阻断肺水肿要严重得多^[9], 提示植物神经切断与手术操作等, 均与肺水肿形成有关。

在再灌注损伤中, 首先是血管内皮细胞损伤, 激活中性多核细胞。移植后肺水肿严重程度的差异, 一定程度上反映了血管内皮细胞损伤程度的不同, 动物实验亦证实了血管内皮损伤及中性多核细胞活化与肺血管损害有关^[10], 因而一直把研究重点集中在活化细胞及损伤细胞等所释放的游离基及血小板活化因子等活性物质上。最近, 细胞间接合因子的研究取得迅速发展^[11], 该因子不仅具有传达免疫信息的作用, 亦将促进血管损伤所致中性粒细胞粘着与游走机制的研究。

临床上, 移植后肺损伤虽然并不严重, 但如出现在因原发性肺动脉高压症而施行单侧肺移植术后, 呼吸和循环负荷迅速加在移植肺, 病情加重, 因此必须认真管理急性期移植肺。另一方面, 移植后气道亦发生明显改变, 其中最重要的是因迷走神经切除后对气道系统的影响, 以及去迷走对移植肺的长期影响等生理学问题, 此类问题的阐明, 对肺移植病人急性期呼吸管理及单侧肺移植的长期存活等均具有重要意义。

4 移植排斥反应的机理

肺移植后发生的排斥反应与其它实体脏器移植后发生的排斥反应均被认为是一种免疫的连锁反应, 导致效应性 T 细胞的激活、分化与增殖, 直接对抗宿主细胞。肺排斥时的组织学分类特点见附表:

附表. 肺排斥的组织学分类

分类	主要的组织学特征
急性排斥	血管周围单核细胞浸润伴有或不伴有气道炎症
急性气道损伤并无纤维化疤痕	淋巴细胞性支气管炎或细支气管炎并无血管周围浸润
慢性气道排斥	闭塞性细支气管炎

分类	主要的组织学特征
慢性血管炎排斥	动脉及静脉的纤维内膜增厚
血管炎	大血管壁的单核细胞浸润

尤应指出的是肺移植的慢性排斥现象是一种表现为组织学上的闭塞性细支气管炎、生理学上的进展性气道受限制的综合征。病变涉及至炎症性细支气管炎及小气道闭塞与破坏。系膜细胞生长因子可以加速此种纤维母细胞反应。除了感染、切除神经、支气管缺血、粘液廓清减弱及下呼吸道防御机制减弱等，可能促使移植肺发展到闭塞性细支气管炎之外，气道的直接排斥是其最重要的原因。下呼吸道感染曾被推测为闭塞性细支气管炎的主要促发因素，但各种淋巴因子，诸如由于炎症反应而释出的干扰素，可以增加MHC抗原的表述，因而进一步触发与加强移植物排斥。巨细胞病毒感染肺炎是闭塞性细支气管炎的重要的危险因素。

5 移植排斥反应的监测

自环孢霉素与抗淋巴细胞单克隆抗体在临床上应用以来，控制急性移植排斥反应已不再困难，但病毒、真菌等病原微生物感染的机会均有所增加，感染与排斥的监测十分重要。目前认为经支气管肺活检是最可靠的鉴别方法。但亦存在标本小、阳性率波动在15~57%，有出血、气胸等危险，使单肺移植的病人难于接受等局限性。因此有必要寻找一个早期正确的诊断方法。鼠肺移植实验中发现，排斥反应在Ⅲ期以前，组织学改变尚有一定可逆性^[13]。鉴于此，已有人进行过支气管肺泡灌洗液细胞成分分析及移植肺支气管粘膜血流测定等研究，但结果均不满意^[14,15]。此外，排斥反应的形态学表现亦并非单一，除典型的淋巴细胞浸润为主的急性排斥反应外，相对慢性期的微血管及细支气管狭窄亦属排斥反应的一种类型。在慢性排斥反应中，虽然在细胞免疫的基础上有体液因素的参与，但尚无动物模型阐明其本质。环孢霉素不能完全控制排斥反应，说明在排斥反应中，可能还存在T淋巴细胞以外的机制。

在T淋巴细胞增殖因子发现之后，又发现了一系列的细胞因子，促进了对免疫、炎症过程的认识。在脏器移植中，目前进行着许多细胞因子的研究。在肺移植方面，有作者用纯系小鼠研究了肿瘤坏死因子与移植肺破坏的关系^[16]，除可溶性因子外，细胞间接合因子的研究也倍受重视^[17]，这些研究，对使免疫抑制治疗向更加特异的方面发展具有重要作用。

6 肺移植排斥反应的处理

药物治疗是抑制受体免疫反应的基础。目前常用的有：环孢霉素、硫唑嘌呤、肾上腺皮质激素、抗淋巴细胞球蛋白（ALG）或抗胸腺球蛋白（ATG）及OKT₃（对淋巴细胞上CD₃受体的单抗）等。此类药物虽可有效地调节对异体移植物的反应性，但因其非特异性免疫抑制作用而可诱发受者的机遇性与非机遇性感染。

欧美在肺移植方面已迈出了很大步伐，而我国尚未起步。为适应医学潮流，有必要了解这方面的知识。

7 参考文献

1. Cooper JD. st. louis International lung Transplant Registry Interim Report. August 1992.

2. Hardy JD et al; Lung Homotransplantation in man. Report of The Initial Case, JAMA 1963; 186 : 1065.

3. Derom F. et al; Ten-Months Survival after lung Homotransplantation in man. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1971; 61 : 835.

4. Toronto Lung Transplant Group; Unilateral Lung Transplantation for pulmonarg fibrosis. New Eng J Med 1986; 314 : 1140.

5. Kriett JM. Kaye MP; The registry of the International society for heart and lung transplantation: Eighth official report. J Heart Lung Transpl 1991; 10 : 491.

6. 日本胸部外科学会脏器移植问题特别委员会报告书。—肺移植に関する技术评价と劝告—日本胸部外科学会，东京，1990. P²。

7. 近藤丘：肺保存に関する实验的研究—24 时间单纯浸渍保存の成绩について。移植。1984；19：295—299。

8. 半田政志：肺保存に関する研究—とくに低温持续灌流にすHる灌流液组成にについて。移植，1985；20：62—67。

9. 近藤丘：肺移植の现況。医学のあゆみ。Vol 164. NO 6 1993.

10. Ide, et al; The role of lekocyte depletion by in Vivo use of leukocyte filter in lung Preservation after warm ischemia. Angiology 1990; 41 : 318—327,

11. 一ノ瀬高志：心停止后摘出肺を用い太保存の实验的研究移植：1992；27：300—308。

12. Trulock EP. Ettinger NA EruntEM. et al; The role of trensbronchiac lung biopsies in the treatment of lung transplant recipients; an analysis of 200 cons cecutive prole dures chest 1992 : 102 : 1049—54;

13. Kendo. T et al; Evidence of complete folerance in a motel of rat lung allograft Transplantation. 1991; 52 : 928—930.

14. Kondo, T et al. Immanocytological analysis of ceus (下转 P. 122)

巨大卵巢巧克力囊肿 1 例

尹如铁

华西医大附二院妇产科

1 临床资料

患者, 37 岁, $G_4P_1^{+3}$, 因“痛经 3⁺年, 加重伴腹胀 2⁺月”于 1995 年 4 月 4 日入院。入院前 3⁺年出现不明原因的经期下腹、腰骶部疼痛及肛门坠胀不适, 无性交痛。以后几年中无明显加重, 未治疗过。入院前 2⁺月出现痛经明显加重并延长至经后一周, 伴腹胀、纳差, 自觉腹部长大, 无消瘦。到我院门诊就诊, 门诊以“巨大盆腔包块”收入院。

入院查体: 全身状况好, 心、肺无异常, 肝、脾扪诊不满意。腹部隆起约 6⁺月孕大, 移浊 (一)。妇检: 宫颈中糜, 多个那氏囊肿; 子宫 50⁺天孕大, 后位, 左移, 无触、压痛; 右附件区可扪及一 20×20×18cm 大小的厚壁囊肿, 表面光滑, 张力大, 无压痛, 左附件区 (一); 子宫直肠陷凹光滑, 无触痛。术前拟诊: ①右卵巢粘液性囊腺瘤, ②子宫腺肌症。术前检查: 血常规: 血小板 $89 \times 10^9/L$, 流、凝血时间均为 1.5 分, 血红蛋白 114g/L, 白细胞 $5.9 \times 10^9/L$, 中性分叶 0.69, 淋巴细胞 0.31; 尿常规: 白细胞 8~32/hpt, 脓细胞 (+), 上皮细胞 (卅); 肾功: BUN 6.2mmol/L, CRE 190.3 μ mol/L; 巴氏细胞学: I 级; Bus: 右肾轻度积水; CA125 42⁺/ml, CEA, AFP, LDH, AKP, C-R 均正常。术前经治疗并复查尿常规正常, 并积极完善术前准备于 1995 年 4 月 6 日在双持硬麻下作手术。术中见: 右卵巢 24×20×18cm 大, 与大网膜、子宫紧密粘连, 抽出巧克力样液 1500ml 囊壁厚 0.4cm, 光滑, 囊内壁见棕色环形斑块。子宫 50⁺天孕大, 子宫直肠陷凹粘连封闭, 直肠上抬, 分粘后见多个异位病灶, 直径 0.1~0.2cm, 左附件区基本正常, 行“右附件切除术+左卵巢楔形切除成形术+子宫大部切除术+电凝术”。术

后剖视子宫: 肌层均匀增厚约 2cm, 宫内膜厚 0.3cm。术后病解显示: (右卵巢) 病变符合子宫内膜囊肿, (子宫) 腺肌症, 分泌期宫内膜。

2 讨论

子宫内膜异位症占妇科剖腹手术的 5~15%, 高发年龄 30~40 岁, 常多部位发病, 但绝大多数发生在盆腔。尤以卵巢、宫骶韧带、子宫直肠陷凹多见, 且卵巢双侧发病在 50% 以上。卵巢巧克力囊肿直径多在 3~10cm 内, 其它部位直径多在数毫米至 2 厘米内, 巨大巧克力囊肿少见且近十年国、内外杂志上未见报道。子宫腺肌症合并子宫内膜异位症发生率约 15%。本病例易引起误诊的原因在于: ①单侧卵巢发病, ②囊肿巨大, ③子宫直肠陷凹光滑且无触痛, 囊肿本身也无触、压痛, ④合并子宫腺肌症, 这就混淆了巨大巧克力囊肿常规无明显痛经的特点。由于上述诸多因素的干扰而影响了诊断。但回顾病史, 病员有痛经及肛门坠胀, 痛经在子宫内膜的发生约占 65.5%, 肛门坠胀占 32.3%, 非经期下腹痛或盆腔痛占 44.3%。我们认为: 在临床诊断中若有上述症状者应考虑到本病, 因为近年来子宫内膜异位症作为一种新型的急腹症而越来越受到妇产科医生们的关注。

3 参考文献

1. 郑怀美; 《妇产科学第三版》。人民卫生出版社出版。
2. 林巧稚; 《妇科肿瘤》。人民出版社出版。
3. 王淑贞; 《实用妇产科学》。人民卫生出版社。
4. 吴盛祚; 《妇产科病理学》。中国医药科技出版社。
5. 周应芳、吴北生; 中华妇产科杂志 1995; 30 (1)。

(1996—02—05 收稿)

(上接 P. 124)

obtained from bronchoalveolar lavage in a model of rat lung allograft rejection. *Je Surg Res.*

15. Takao. M. et al: significance of measurements of bronchial mucosal blood flow for the monitoring of acute rejection of Transplanted lungs. *Transplantation*, 1990; 50: 345—348.

16. Saito. R. et al: Tumor necrosis factor participates in the pathogenesis of lung allograft rejection in the rat Transplantation. (in press)

17. Fischer. A. T cell adhesion. *Now. Rev. Fr. Hematol.* 1990; 32: 49—51.

(1995 年 4 月 5 日修回)