

# 肺移植研究进展: 来自第 91 届美国胸外科学会年会

卫栋 陈静瑜

【关键词】 肺移植; 肺动脉高压; 供者选择; 体外膜肺氧合; 再灌注损伤; 美国胸外科学会

【Key words】 Lung transplantation; Hypertension, pulmonary; Donor selection; ECMO; Reperfusion injury; AATS

第 91 届美国胸外科学会(American Association for Thoracic Surgery, AATS)年会于 2011 年 5 月 7—11 日在美国费城召开,上百名中国医师与会。AATS 年会内容涵盖胸外科各个领域,越来越成为中国胸外科医师了解前沿学术信息的重要渠道。现将会议肺移植相关内容作归纳介绍,以供我国肺移植同行参考。

## 1 伴肺动脉高压的肺移植受者移植预后

许多终末期肺病患者都会伴有不同程度的肺动脉压力增高,其中大多数为低氧血症相关性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)。这类患者研究相对较多。来自加拿大多伦多总院的学者回顾了 1997 年 1 月至 2010 年 9 月 14 年间伴有 PAH 行肺移植的患者的资料,包括特发性肺动脉高压(iPAH)、先天性心脏病引起的 PAH 和结缔组织病引起的 PAH。为了便于分析,分为 1997—2004 年(以下简称 97-04 年)和 2005—2010 年(以下简称 05-10 年)两个时间段。所有受者均随访至 2010 年 9 月。

列入移植名单的 101 例患者中,有 57 例行双肺移植,22 例行心肺联合移植,18 例在等待供者过程中死亡,仍有 4 例在等待供者。移植名单中原发病为结缔组织病的患者有 34% 在等待移植中死亡,高于其他患者 11% 的病死率。患者住院等待肺移植的人数从 97-04 年的 7% (3/44) 增加到了 05-10 年的 25% (14/57); 其中 2006 年之后有 7 例患者(6 例 iPAH 和 1 例结缔组织病)在等待中使用了体外生命支持。05-10 年无 iPAH 患者在等待肺移植期间死

亡(0/24),而在 97-04 年有 25% (5/20) 的病死率。移植后的近期(30 d)病死率则从 97-04 年的 24% 降至 05-10 年的 4%,其中 2005 年之后心肺联合移植和双肺移植的近期(30 d)病死率分别为 8% (1/12) 和 3% (1/38)。双肺移植和心肺联合移植的 10 年存活率相似,分别为 56% 和 49%,不过 10 年存活率 iPAH 患者(43%)较其他患者(63%)稍低,结缔组织病患者最高(69%),先天性心脏病患者为 60%。

应用体外生命支持有可能降低移植等待期的死亡率,特别是针对 iPAH 患者。随着时间的推移,患者术后近期(30 d)病死率明显下降,结缔组织病患者在等待过程中病死率较高,但术后长期存活率也较高。

## 2 供肺血氧分压对肺移植受者预后的影响

在肺移植中,动脉氧分压( $\text{PaO}_2$ )一直是评价肺功能的重要指标。每个移植中心有各自的标准,通常认为良好供者的  $\text{PaO}_2$  不应低于 300 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa,下同)。但是只有很少的文献支持这个观点。来自美国德克萨斯休斯顿儿童医院的研究者查询了器官分配联合网络(UNOS)数据库 9 年间肺移植数据,分析并探讨供肺  $\text{PaO}_2$  对于肺移植受者生存情况的影响,得出了意料之外的结果。

数据库中共有 12 045 例(96%)的资料提供了供肺在获取时吸入纯氧状态下的  $\text{PaO}_2$ ,平均值为  $(407 \pm 140)$  mm Hg,大多数供肺(64%)  $\text{PaO}_2 > 400$  mm Hg,而  $\text{PaO}_2 \leq 200$  mm Hg 的供肺占 15%, $\text{PaO}_2$  在 201 ~ 300 mm Hg 和 301 ~ 400 mm Hg 的分别占 5% 和 16%。 $\text{PaO}_2 \leq 200$  mm Hg 的供者所占比例由 2000 年的 5% (45 例) 上升至 2009 年的 21% (295 例)。Kaplan-Meier 生存分析显示受者生存情况与供者  $\text{PaO}_2$  的高低无关,与单肺或是双肺移植也无

关。Cox 多因素分析提示在 21 个供者因素中,供者  $\text{PaO}_2$  也与受者生存情况无关。提示供者的  $\text{PaO}_2$  已经不适合作为评估供肺功能的关键性指标,它的高低并不能提示受者的生存情况。将  $\text{PaO}_2$  偏低的供者纳入选择势必会进一步扩大供肺来源。但这并不意味着在评估肺移植供者的时候不用考虑  $\text{PaO}_2$ ,只是相较于其他指标它的重要性还需要进一步评估。

### 3 需要体外膜肺氧合肺移植受者预后较差

上述提到体外生命支持可能会降低移植等待期的病死率,来自美国华盛顿大学的研究者分析了 UNOS 数据库中 1987—2008 年间的数据库,发现肺移植时需要体外膜肺氧合(ECMO)的患者预后较差。15 883 例肺移植受者中有 51 例使用了 ECMO 支持,选择 49 例未使用 ECMO 者作为对照,发现 ECMO 组与对照组术后 1 个月、1 年、2 年的存活率分别为 72% 与 93%、50% 与 79%、45% 与 70%。ECMO 支持对于受者术后早期死亡的优势比达到 6.9,而死亡的主要原因是原发性移植物失功、感染、心血管并发症和多器官衰竭。不过 ECMO 仍然有着它的优势,主要体现在它的纤维氧合器、肝素涂层管道和离心泵等,还有不需要泵支持的 NovaLung<sup>®</sup>。由于数据有限,研究者们还不能得出确切的结论,但是这些结果仍然提醒临床医师在移植受者中应用 ECMO 需要慎重,而更多的结论则有待于进一步前瞻性多中心研究来证实。

### 4 腺苷酸 A2A 受体激动剂预处理减轻供肺再灌注损伤

在去年的年会上,来自弗吉尼亚大学的研究者报道了腺苷酸 A2B 受体的促炎作用,今年年会他们

带来的报告则是关于 A2A 受体激动剂预处理减轻再灌注损伤的研究。

肺移植后腺苷酸可以通过降低炎症反应而减轻再灌注损伤,但是将其用于肺移植前预处理的效果仍然不明确。研究者利用猪肺移植模型比较了供肺预给药、受体移植后给药和供受体两次给药 3 种不同给药方法时腺苷酸 A2A 对再灌注损伤的影响。

猪供肺在经历 6 h 冷缺血时间后进行 4 h 再灌注,根据选择性腺苷酸 A2A 受体激动剂 ATL-1223 给药方法将猪分为 5 组( $n = 6$ ):假手术组(仅开胸)、缺血再灌注组(IR,无药物)、ATL 供肺预处理组(ATL-D,供体口服 ATL)、ATL 受体处理组(ATL-R,受体移植后注射 ATL)和双重处理组(ATL-D/R,供、受体两次给药)。通过生理参数、干湿重比、肺泡灌洗液中细胞因子的表达和组织形态学评分进行供肺损伤评价。

结果 ATL-D、ATL-R 和 ATL-D/R 3 组血氧分压高于 IR 组,而肺动脉压力、气道压力和干湿重比明显低于 IR 组,细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-10、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  表达降低,组织形态学损伤评分也低于 IR 组。重要的是,以上结果在 3 组治疗组和假手术组之间没有差异。

因此推测供体口服 A2A 受体激动剂可以有效地减轻供肺缺血再灌注损伤,受体在移植后注射 A2A 受体激动剂也能减轻移植后的炎症损伤。提示可以进一步开展应用 A2A 受体激动剂预防移植后急性移植物失功的临床试验。

(收稿日期:2011-05-20)

(本文编辑:沈敏 何超)