

肺移植研究进展

孟 辉,陈 钢(第一军医大学南方医院胸心外科,广东 广州 510515)

摘要:简单回顾了肺移植的历史和现状,重点综述了肺移植术中受体选择与供肺处理、肺移植的四种术式、免疫药物治疗与监测、主要并发症、术后随访及预后等。

关键词:肺移植;免疫疗法;排斥反应

中图分类号:R655.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-2588(2001) 03-0224-04

20 世纪 80 年代以来,随着免疫抑制剂环孢霉素 A(CsA)、高效抗生素的应用以及手术和麻醉方法的改进,肺移植成为中晚期肺部疾病的有效治疗方法。本文就目前这一领域的研究及应用情况综述如下。

1 历史和现状

1947 年, Demikhov 首次为犬施行原位异体肺叶移植,术后存活 10 d^[1];1963 年, Hardy 等施行了人类第一例左侧单肺移植术,病人仅存活 18 d^[2];1981 年, Reitz 等首次成功地施行心肺联合移植,患者术后心肺功能良好^[2];1986 年, Patterson 成功施行了整体双肺移植术,取得了良好效果^[3]。1989 年美国 and 法国的临床工作者应用横切口双侧开胸进行连续双侧单肺移植^[4],取得了手术死亡和并发症发生率均可与单肺移植术相媲美的突破,而且此术式比行整体双肺移植术存活机会更高,病人 1 年存活率约为 70%,3 年为 55%^[5]。至 1996 年 2 月,全球共有 124 个医学中心行单肺移植术 3 194 次、双侧单肺连续移植术 1 845 次,105 个单位行心肺联合移植术 1 954 次^[6]。

我国肺移植起步于 1979 年,辛育龄等为 2 例肺结核患者施行左单肺移植,因排斥反应仅存活 8、12 d^[7]。1995 年和 1998 年,陈玉平等先后施行左侧单肺移植和双肺移植术,前者已存活 4 年余,后者存活 1 年余^[8]。至 1999 年 11 月,我国共进行肺移植 17 例^[7]。

2 受体选择与供肺处理

2.1 手术适应证^[9,10]

单肺移植术:65 岁以下无肺部感染的肺实质性疾病,如特发性肺纤维化、肺气肿;无可治性先天性心脏病伴继发性肺动脉高压;无严重心力衰竭的肺血管疾病者。近年来提出原发性肺动脉高压也为其适应症,但仅限于心功能正常或可恢复的患者。

双肺移植术:60 岁以下囊性肺纤维化、严重疱性肺气肿、支气管扩张及无严重心力衰竭的肺血管疾病

患者。

心肺移植术:55 岁以下原发性肺动脉高压及不能矫正的各种先天性心脏病所致继发性肺动脉高压;晚期实质性肺疾病合并心功能不全;Eisenmenger 综合征、原发性肺动脉高压继发严重心力衰竭、肺囊性纤维化或双侧支气管扩张所致肺脓毒性感染等。

肺叶移植术:适用于儿童和体质量较小的成人(体质量 20~50 kg)终末期肺疾病,主要是囊性肺纤维化患者,特别是在急性肺衰竭,又没有合适的供体,肺叶移植不失为一种有效的方法^[11]。

2.2 禁忌证^[12]

绝对禁忌证:①严重的心、肝、肾功能障碍或严重的冠状动脉疾病;②急性危重病,活动性肺外感染(包括免疫缺陷性病毒感染、各型肝炎);③进展期肺癌或近期复发的癌(基底细胞和鳞状细胞癌除外);④康复可能性很小的严重精神疾病;⑤既往或近期 3 到 6 个月连续吸烟、严重的营养不良(体质量低于标准值的 70%)或者明显肥胖(体质量高于标准值的 130%)。

相对禁忌证:①慢性内科疾病,每天需要 20 mg 以上或等量强的松治疗;②依赖机械通气(非侵袭性机械通气除外);③既往手术或感染引起广泛胸膜粘连、增厚;④移植前气管内有耐药菌。

2.3 供肺选择

供肺选择十分关键,供肺的选择标准^[2]:①ABO 血型相同,目前国际上公认肺移植 HLA 配型可以不完全一致;②年龄 <50 岁,既往无原发性肺部疾病及胸部手术史;③血气交换正常,吸入氧浓度比值(F_iO_2)>1.0,呼气末正压(PEEP)>0.49 kPa 时, $PaO_2 \geq 40$ kPa;④支气管镜检查:支气管树结构正常,无脓性分泌物及血液或胃内容物;⑤系列胸片正常,胸腔横径与纵径相匹配。

2.4 供肺预处理

供肺大多采用经主、肺动脉灌注的改良 4℃ Euro-Collins 液法:在钳夹主动脉前,向肺动脉内注入 PGE₂ 500 μg,然后摘取并把被动充气的肺浸入 4℃ Euro-Collins 液,运到移植中心。供肺保存应达到:①肺泡和肺毛细血管结构完整;②肺代谢抑制,包括能

收稿日期:2000-09-03

作者简介:孟 辉(1969-),男,甘肃宁县人,1993 年毕业于兰州医学院,硕士, E-mail:mhgl@sina.com

量消耗减少,不产生和排除代谢产物;③肺功能无降低。近年来,国外采用 UW 液灌注保存供肺,并已取得了供肺保存时限延长的效果,但价格昂贵。因此,研制适合我国的供肺保存液势在必行。

3 肺移植术式

3.1 单侧肺移植术

由第5肋间向移植侧切开,当显露肺静脉及主支气管后,可夹闭肺动脉以检测肺切除后对循环及氧供的影响。肺切除以后,植入供肺,经典吻合顺序是左心房-肺动脉-支气管。近年来,为了操作方便,采用端-端方式吻合支气管、肺动脉及含肺静脉和支撑肺动脉的左心房袖状皮瓣。

3.2 双侧肺移植术^[13,14]

经典的整体双肺移植是劈开胸骨整块植入双肺,需要完全体外循环才能完成的复杂手术;而另一种是双侧单肺连续移植,即经横断胸骨,双侧开胸切口进行连续两次单肺移植。双侧单肺连续移植除具有原整体双肺移植肺功能改善好的优点外,还具有:①不需体外循环,术中心脏不停跳;②没有纵隔解剖游离,减少术后出血和神经损伤;③支气管吻合易行,并发症明显减少。因而,双侧单肺连续移植已逐渐取代了整体双肺移植。

3.3 心肺联合移植术

须在体外循环下进行,麻醉技术与心脏手术要求相同。经正中切口开胸。经主动脉、上下腔静脉插管,充分肝素化后,首先切除心脏,依次切除左肺、右肺,剥离气管分叉,保留气管隆凸以上的气管软骨。随后供体器官整体植入受体胸腔,先吻合气管,用4-0 Prolene 线连续吻合膜部,继之吻合软骨环部分,再连续吻合上、下腔静脉,最后连续吻合升主动脉,操作过程中要确保供心的窦房结不受损伤。

3.4 肺叶移植术^[11,14]

是从与患者 ABO 血型相容的亲属身上取一肺下叶进行移植。要求供者肺叶比受者肺叶大,以使肺叶移植后能填满受者胸腔;必须有足够的支气管、肺动脉、肺静脉袖口与患者吻合,不能钳夹和过多挤压肺组织。Barr 等^[15]报道了120例捐献肺叶者,仅4例出现并发症而行外科探查进行相应处理。肺叶移植术后1年存活率达66%,与心肺联合移植和双侧肺连续移植的效果相近。

4 免疫抑制

4.1 免疫药物治疗

防止肺移植排斥反应的关键在于及时和合理地使用免疫抑制剂。目前,在临床使用最多的是肾上腺

皮质激素(强的松、甲基强的松等)、CsA、硫唑嘌呤(Aza)、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺球蛋白(ATG)、FK506及环磷酰胺(CTX)等。它们常作为短期用药。为提高免疫抑制效果,临床出现了不同的联合用药方案:强的松+Aza或CTX、强的松+Aza+CsA等。由于CsA的肾毒性作用易与肾小管坏死混淆,临床上又提出了四联用药方案:术后1周使用强的松和Aza,必要时加用OKT₃或ALG,1周后使用强的松+Aza+CsA,发生急性排斥反应时再酌情使用甲基强的松或OKT₃控制排斥,若无效则可用更强的免疫抑制剂T细胞抗体治疗或选用低剂量全身淋巴组织照射。导入移植耐受及其他特异性抗排斥方法还有待进一步研究。

4.2 免疫药物监测

Aza有潜在的危险性,在整个治疗过程中若不能对病人进行有效毒性程度监测则不能使用。在应用Aza的前8周内,包括血小板在内的血常规,至少每周检查1次。CTX用药过程中应定期检查血常规、肝、肾功能。CsA是目前最有效的免疫抑制剂,监测CsA的临床意义一方面是由于CsA吸收、代谢、清除等变异性大及治疗窗狭窄,另一方面在于药物水平与毒副作用的关系明确。临床普遍使用的监测方法有:高效液相色谱法、放射免疫分析法、荧光偏振免疫法,最近出现的方法有多酶免疫测定技术和环嗜蛋白结合测定法。

5 术后随访

5.1 肺功能检查

利用血气分析判断肺功能情况可以及早发现并发病,还可通过呼吸量测定、通气流量曲线、肺容量描记术及CO肺弥散容量测定来检查肺功能。病毒感染时,CO肺弥散测定灵敏度上升;产生排斥反应时,灵敏度下降;早期急性排斥反应时,通过FEV1及MEF50测定可以发现周围气道阻塞;细菌性肺炎时,动脉与肺泡氧浓度差将增大。此外,肺功能检查还可确诊阻塞性支气管炎。

5.2 影像学检查

X线检查尽管不能确诊但可以较早提示局部病变。因此,虽有肺功能及支气管镜检查,但X线检查仍是不可取代的,必要时可用CT及核磁共振技术来检查。

5.3 支气管镜检查

当怀疑排斥反应或激素早期治疗缺乏反应时,应行支气管活检。若临床已肯定有细菌性感染存在则不需做活检,而只做支气管肺泡灌洗。

5.4 其他

①术后早期应用 ^{99m}Tc 或 ^{67}Ga 标记的微量蛋白质聚合物进行肺血流灌注扫描,对诊断急性排斥反应有帮助;②支气管粘膜血流测定是近年采用的一种较先进的无创伤性检查,动物实验已获得成功,但临床尚未得到广泛使用。

6 主要并发症

6.1 排斥反应

肺移植术后排斥反应发生率为 50%~81%,常发生于术后 3 个月内。1995 年 3 月国际心肺移植协会在匹茨堡医学中心召开了第二次工作会议^[16],指出急性排斥反应的主要诊断依据是血管周围及间质的单核细胞浸润,但在急性肺排斥的分级中应述及并存的气道炎症及其分级。慢性排斥反应分两种:①阻塞性支气管炎;②血管性粥样硬化症。急性排斥反应常发生于术后 1 周内,10 d 时达到高峰。支气管镜检查是支气管肺活检和肺移植术后肺排斥组织学监测的重要手段。支气管冲洗液分析、外周血白细胞介素-6、同位素移植肺显影、活检标本免疫组织学染色等方法尚处于临床实验阶段。

6.2 感染

感染是肺移植后致死的重要原因。国际心肺移植学会报道,肺移植死亡病例中,感染占 40%^[5]。易感原因如下:①失去神经支配,支气管内粘膜纤毛清除功能障碍;②手术时肺门剥离(妨碍了免疫应答细胞的正常移行);③必要的免疫抑制治疗。细菌性肺炎占肺移植术后感染的 37%,病原菌既来自供体,还来自患者自身上呼吸道。巨细胞病毒(CMV)感染是肺移植患者最严重的病毒感染,CMV 与临床治疗死亡率增加、呼吸道双重感染和慢性排斥反应有关^[13]。典型感染发生在移植后 4 周。肺曲菌病、卡氏肺囊虫肺炎也是肺移植后常见的机会性支气管肺感染,仅次于 CMV 感染,曲菌主要侵袭局部坏死的支气管吻合处,卡氏肺囊虫肺炎以灶性渗出为表现,多发生在移植后 4 个月内^[17]。

6.3 支气管并发症

肺移植初期,气管吻合口并发症曾是移植失败的主要原因。近年来采取的有效措施是:①缩短供体气管的长度,尽可能保留受体气管及周围组织(保护受体气管的血运);②采用移植肺保存技术(提高肺及支气管组织的活性);③支气管套入式吻合和软骨部缝合使用 4-0 Vicryl 缝线(有效地减少了吻合口瘘的发生);④实行有效的免疫抑制(降低了肺排斥的强度和频率)。即使出现了吻合口的并发症,也可以在纤支镜下用球囊导管扩张、置内支架或安硅酮固定膜及狭窄部袖切治疗。

6.4 阻塞性细支气管炎

肺移植术后发生排斥反应时,常常出现闭塞性细支气管炎,病变早期用大剂量激素治疗有效,晚期效果不佳。目前常把特征性肺功能参数作为并发症的诊断标准。在临床中,常常由于进行性阻塞性细支气管炎导致肺移植失败,再移植是唯一的选择。肺再移植后 3 年生存率小于 20%,选择病人应慎重,再移植指征如下^[18]:①原发移植器官功能衰竭;②出现气道并发症;③进行性阻塞性细支气管炎。

7 预后

1988 年~1997 年全世界成功进行了单肺移植和双肺移植 7 021 例^[19],术后 1、3、5 和 7 年存活率分别为 70.7%、54.8%、42.6%和 31.9%。过去 10 年,尽管外科技术和术后护理方法得到改进,但肺移植生存率提高不甚明显,落后于心、肝移植(心、肝移植 5 年生存率约 70%)。术后可通过肺功能的恢复来评价各类移植术的预后情况:术后 6 个月,单肺移植术患者恢复至 2/3 的标准肺活量,双肺移植术为 90%,心肺移植术约为 80%。从最大肺活量来看,上述 3 种术式分别恢复至 73%、79%、81%。而氧摄取量的范围 3 种术式基本相同,为标准值的 $(68 \pm 18)\%$ 。

8 小结

肺移植是终末期肺部疾患一种公认的有效治疗手段,伴随病例的选择、器官保存、外科技技术、免疫抑制疗法和术后监护等方面的改进和发展,必将提高肺移植术的成功率。为了达到这一目的,必须解决肺来源问题,拓宽新的供肺来源;改善移植肺的保存;解决排斥反应;改善移植肺的功能,加强术后监测及随访。

参考文献:

- [1] 孙即昆,赵崇伟,翁品光. 肺外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1987. 508-13.
- [2] 苏泽轩,于立新,黄洁夫. 现代移植学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998. 498-527.
- [3] Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, *et al.* Technique of successful clinical double-lung transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 1988, 45: 626-33.
- [4] Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, *et al.* Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 1990, 49:785-91.
- [5] Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: tenth official report -1993 [J]. *J Heart Lung transplant*, 1993, 12:540-8.
- [6] Housenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth official report-1996[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15:655-9.
- [7] 赵凤瑞. 我国胸外科五十年进展[J]. *中华外科杂志*, 1999, 37(9):

- 558-60.
- [8] 张志泰, 陈玉平, 区颂雷, 等. 单肺移植术后四年随访[J]. 中华器官移植杂志, 1999, 20(2):82-3.
- [9] Yuh DD, Robbins RC, Reeitz BA, *et al.* Heart and heart-lung transplantation: an update[J]. Asian Cardiovasc Thora Ann, 1996, 4: 4-13.
- [10] Selim M, Arcasoy M, Robert M, *et al.* Lung transplantation[J]. New Engl J Med, 1999, 340(14):1081-91.
- [11] Starnis VA, Barr ML, Schenkel FA, *et al.* Experience with living donor lobar transplantation for indication other than cystic fibrosis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114:907-12.
- [12] Maurer JR, Frost AE, Estenne M, *et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates [J]. Transplantation, 1998, 66(7):951-6.
- [13] Rossi J, Bierman MI, Griffith BP. Recent progress in lung transplantation[J]. Curr Opin Criti Care, 1995,(1):77-83.
- [14] Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations[J]. Chest, 1996, 109(3):789-98.
- [15] Barr ML, Schenkel TA, Cohen RG, *et al.* Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation [J]. Transplant Proc, 1998, 30:2261-3.
- [16] Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, *et al.* Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection:lung rejection study group[J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15:1-15.
- [17] Shreenivas R, Schulman, Berkmen YM, *et al.* Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation:clinical and radiographic findings[J]. Radiology, 1996, 200(2):349-56.
- [18] Wekerle T, Klepetko W, Wisserm W, *et al.* Lung transplantation: institutional report on a series of twenty patients [J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(2):182-9.
- [19] Boucek MM, Novick RJ, Bennett LE, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: second official pediatric report-1998[J]. J Heart Lung Transplant, 1998, 17:656-68.

B超诊断成人巨大肝母细胞瘤1例报告

孙颖, 张春恩 (第一军医大学南方医院惠侨科, 广东 广州 510515)

关键词: 超声诊断; 肝肿瘤; 巨细胞瘤

中图分类号: R445.1; R735.7 文献标识码: B 文章编号: 1000-2588(2001) 03-0227-01

1 临床资料

患者,男,18岁,不慎摔伤右腰部后逐渐出现右上腹膨隆及持续性钝痛。外院B超检查发现肝右叶实性占位性病变。先后两次行肝穿刺活检均未发现肿瘤细胞。穿刺后患者上腹部膨隆、胀痛日益加重,伴发热、消瘦,于1999年2月1日以肝脏占位性病变入本院。入院查体,体温:38.5℃,脉搏:112次/min,心率:22次/min,血压:15/10 kPa(110/73 mmHg)。恶病质,全身皮肤粘膜无黄染、皮疹、出血点,浅表淋巴结无肿大。腹部膨隆,以右上腹为著,腹壁静脉显露,腹部可扪及35 cm×25 cm包块,左侧超过中线10 cm,表面不平、质硬、不移动、压痛明显,腹部移动性浊音可疑阳性。辅助检查示,WBC:13.4×10⁹/L,RBC:3.49×10¹²/L,HGB:9.5 g/L,ALT:72 U/L,LDH:2 112 U/L,AFP:<25 g/L。选择性腹腔动脉造影(DSA)可见右肾上腺占位性病变。

二维超声检查:肝大平脐,形态失常。左叶被推至脾门处,右叶有一29.0 cm×23.0 cm巨大肿块,形态不规则,无明显包膜,与周围肝组织界限不清。内部回声强弱不一,分布不均,有多个大小不等的无回声区且有分隔,呈蜂窝状。肿块下方边缘有一0.5 cm×0.4 cm高回声区,有声影。门静脉、下腔静脉明显受压,显示不清。右肾受压变形,向左下移位,与肿块界面清晰。右肾上腺显示不清。腹腔有少量腹水。诊断:肝脏巨大囊

实性占位性病变,肝母细胞瘤可能性大。

手术所见:肿瘤大小为35 cm×30 cm×25 cm,6 kg,占据整个右半肝(右肾上腺也包于其中),与膈肌粘连紧密,包膜不完整。肿瘤切面呈灰褐色,内见大量出血坏死灶及一小钙化灶。术后病理诊断:巨大肝母细胞瘤(混合型)。

2 讨论

肝母细胞瘤是起源于上皮组织的一种肝脏恶性肿瘤,患者年龄几乎均在3岁以下,成人巨大肝母细胞瘤临床十分罕见。其临床表现主要为腹痛、腹部肿块、消瘦等,AFP 90%均为阳性,很难与原发性肝癌相鉴别。该病在B超上表现为:肝右叶单发的肿块,内部回声强弱不一,分布不均;有高回声和(或)无回声区。伴有声影的高回声区常常提示病变区内有钙化灶存在,这是本病与原发性肝癌、肝脏平滑肌肉瘤、恶性血管瘤等疾病鉴别的关键。

B超检查具有安全、简捷、重复性好的优点,当临床、超声及其他影像学检查均无特异性表现时可行B超引导下的细针穿刺活检以辅助临床鉴别诊断。

参考文献:

- [1] 周永昌, 郭万学. 超声医学[M]. 第2版, 北京:科学技术文献出版社, 1994. 631-2.
- [2] 曹海根, 王金瑞. 实用腹部超声诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996. 844-7.

收稿日期:2000-08-21

作者简介:孙颖(1962-),女,新疆乌鲁木齐人,1984年毕业于新疆石河子医学院,主治医师,讲师,电话:020-85147656