

· 述评 ·

肺移植的现状与展望

强光亮 刘德若

1983年,加拿大多伦多总医院肺移植组的Coope等为一例58岁终末期肺纤维化男性患者成功地完成了右肺移植^[1]。随后,1986年该移植组Patterson等^[2]进行整体双肺移植获得成功,1989年出现序贯式的双肺移植。此后,随着选择供者和受者、肺保存方法、肺移植手术技术、围手术期管理和免疫抑制剂等领域的研究取得进展,肺移植的成功率大大提高,肺移植得以在全世界范围内广泛开展。近5年来,肺移植的数量以每年2000多例的速度增长。根据国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT)的统计,截止至2009年底,全世界共完成单、双肺移植32000多例,术后3个月的存活率为88%,术后1、3、5、10年的生存率分别为79%、63%、52%、29%,中位生存时间为5.3年^[3]。

我国肺移植的发展分为3个阶段:第一阶段,1979年辛育龄等首次尝试临床单肺移植,其后的16年间临床实践沉寂,但动物实验研究并未中断;第二阶段,1995年北京安贞医院陈玉平等^[4]、1996年中日友好医院赵凤瑞等^[5]再次开展肺移植,北京安贞医院分别有单肺移植和双肺移植获得长期存活的记录;第三阶段,2003年起全国有多个中心开展肺移植,主要集中在北京、上海、无锡、广州等城市,2007年开始推行器官移植准入制度,通过并实施了《中华人民共和国人体器官移植条例》。2010年10月卫生部公布全国共有20余家医院为临床肺移植准入机构。经过30余年的发展,国内肺移植技术日臻成熟,单肺、双肺、肺叶移植及活体肺叶移植均已成功开展。从移植数量上看,现阶段国内每年肺移植量仅约20~30例,至2009年3月国内肺移植总计约150例,无论与国外肺移植还是与国内其它实体器官移植相比,国内肺移植均有很大差距。

为了更好地了解肺移植的现状,本文就肺移植

的临床问题进行评述。

一、肺移植术式的选择

肺移植的术式有单肺移植、双肺移植、心肺联合移植和活体肺叶移植等。对于合并感染的终末期肺病,如支气管扩张症、囊性肺纤维化等,考虑到术后长期免疫抑制治疗会加重受者原肺部化脓性病变,一般选择双肺移植;对于先天性心脏病导致的肺动脉高压,需选择单纯肺移植同时心脏修补或心肺联合移植;对于儿童和体型较小的成人,出现急性肺衰竭,又没有合适的供体时,可选择肺叶移植,使用较多的是双肺下叶,也有学者受劈离式肝移植的启发,发明了劈离式双肺移植,将左肺下叶用于左肺移植,而左肺上叶用于右肺移植,主要适用于供体较大、受体较小的病例;但对于慢性阻塞性肺疾病、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿、特发性肺纤维化、特发性肺动脉高压等,采取单肺还是双肺移植则存在争议,各移植中心常按照自己的经验和习惯选择不同的术式。总体来说,单肺移植的优势在于:手术较简单、操作时间较短、需要体外循环的可能性小及供肺冷缺血时间短,还可以将另一侧肺用于另一个需要肺移植的患者,对于应对目前供体严重不足的现状有一定意义。但国外资料显示,由于双肺移植的中长期生存率、术后肺功能和生存质量有明显的优势,很多移植中心倾向于选择双肺移植,例如在最早开展肺移植手术的多伦多总医院,只有当另一侧供肺被其他单位使用或由于外伤等原因不能使用时才选择单肺移植。从2010年ISHLT登记处报告来看,近15年来单肺移植例数基本稳定,肺移植例数的增长主要来自双肺移植也说明了这一点。

二、肺移植供体缺乏

肺移植供体缺乏已成为开展肺移植的主要障



刘德若编委

碍。由于供体缺乏,许多患者在等待的过程中死亡。为了最大化利用供体,可适当放宽供体入选标准,将边缘供体、无心跳供体以及活体肺叶作为供体来源的重要补充。大体积的供肺经过处理可以适应小体积的胸腔,常用的缩小供肺方法包括肺叶切除或用缝切器做非解剖部位的切除等。无心跳供体肺移植的成功,得益于肺脏较其他实体器官更能耐受热缺血。肺是实体器官中唯一不依赖灌注进行细胞呼吸的器官,肺内呼吸是通过气体分压差进行的,肺泡上皮在无血液灌注的情况下仍能利用氧气,因此肺实质在循环停止后仍可存活一段时间。但无心跳供体热缺血时间的安全范围、肺保护及肺循环血栓形成等问题,仍需要解决。活体肺叶移植为危重患者和儿童患者提供了合适的供体,相对而言儿童供肺的数量更为紧缺,目前儿童患者中使用亲属活体肺叶移植的病例正在逐渐增加。

三、肺移植术后主要并发症

早在 1963 年 Hard 等完成第 1 例临床肺移植,但由于感染及支气管吻合口裂开,受者于术后 43 d 死亡。此后 15 年内又有约 40 例的肺移植在各个单位开展,但无 1 例长期存活。大剂量肾上腺皮质激素(激素)造成的吻合口愈合困难和感染是当时肺移植失败的主要原因。Cooper 等在 1983 年进行单肺移植获得成功,得益于环孢素(CSA)的应用,其在免疫抑制的同时不影响支气管吻合口的愈合。

时至今日,影响肺移植患者存活的主要因素是原发性移植肺失功(Primary lung graft dysfunction, PGD)、感染、急性排斥反应(AR)及慢性排斥反应(CR)。肺是开放的器官同时又是重要的免疫器官,因此其感染和排斥反应的发生情况较其它脏器更为复杂,这也是导致肺移植生存率不如其它器官移植的原因。

PGD 占肺移植术后 30 d 内死亡原因的首位(28.3%)。发生机制是由于供体脑死亡、供肺的缺血和保存、再灌注等各环节相关的急性肺损伤导致移植肺呼吸功能不全,临床表现为顽固性低氧,胸部影像学显示弥漫性肺浸润。曾有不同的命名如缺血再灌注损伤、再植入反应、再植入水肿、再灌注水肿、非心源性水肿、早期移植肺失功、原发性移植肺衰竭、移植后急性呼吸窘迫综合征或急性肺损伤等。ISHLT 于 2003 年 4 月成立了专门研究组,以 PGD 命名该综合征,并于 2005 年提出了

(P_{aO_2})吸入氧浓度(F_{iO_2})和 X 线胸片显示的肺浸润影是否已达到肺水肿程度。PGD 会增加 AR 和闭塞性细支气管炎的危险,其机制可能为 PGD 激活移植肺内的免疫反应,进而发展为排斥反应。治疗上与急性呼吸窘迫综合征类似,需要严格控制液体输入量和速度,应用小潮气量保护性通气模式的呼吸机治疗,对于严重 PGD 患者可使用体外膜肺氧合治疗^[6]。转基因技术的应用在动物实验中取得了一定的进展,可减轻缺血再灌注所造成的急性移植肺损伤的程度,但尚未见临床报道^[7]。

感染是肺移植术后死亡的另一个重要原因,占术后 30 d 内死因的 20.1%,仅次于 PGD。而在术后 31 d 至术后 1 年内,感染则上升为首要死因(38.4%),在术后 1 年以上感染也是仅次于闭塞性细支气管炎综合征(bronchitis obliterans syndrome, BOS)的致死因素。肺移植患者的高感染率与多种因素有关,主要包括移植肺去神经后咳嗽反射丧失、黏膜纤毛清除功能障碍、肺的淋巴引流中断及免疫抑制剂的应用等。术后第 1 个月,细菌和真菌感染最常见。肺部感染进展迅速,需要早期、足量、联合应用抗菌药物,在获得病原学结果之前采取经验性抗菌药物治疗。肺部真菌感染的临床表现无特异性,活组织检查(活检)和真菌培养是确诊的主要方法,但早期诊断困难,易被误诊、漏诊,延误治疗时机。可术后常规预防性应用抗真菌药物。巨细胞病毒(CMV)感染是肺移植后最严重的病毒感染,是导致病死率增加、CR 和 PGD 发生的一个重要因素。CMV 阴性的受者接受 CMV 阳性的供肺,感染的风险最大。近年来,各移植中心开展了肺移植供体、受体 CMV 血清学检查,要求供体、受体间 CMV 血清学配合,并且要求对 CMV 阴性的受体提供 CMV 阴性的血液及血液制品,从而大大降低术后 CMV 的感染率。

AR 与 CR 的主要区别在于气管和血管的变化,AR 以外周血单核细胞浸润和淋巴细胞性支气管炎、细支气管炎为主要特征;CR 以 BOS 及渐进性小动脉硬化为主要表现。AR 是肺移植术后最常见的并发症,最常出现于术后第 1 年,需要与感染相鉴别,诊断的金标准是经纤维支气管镜(纤支镜)获取的病理活检。大量研究证实 AR 是引起 BOS 的主要危险因素之一,因此早期诊断和治疗 AR 对减少 BOS 的发生有重要意义。在移植后 2 周可常规

复查,对AR治疗2周后复查纤支镜以评估治疗效果。AR的治疗以大剂量激素冲击为主。CR是肺移植术后主要的晚期并发症,也是受体长期生存的主要障碍。

BOS的发生机制非常复杂,随着小气道变形、狭窄、瘢痕形成的进行性不可逆性发展,移植肺的功能逐渐丧失。ISHLT总结自1994年至2009年超过12 000例肺移植患者的随访资料,结果显示术后5年内和术后10年内BOS的发生率分别为49%和75%^[3]。其治疗主要采用大剂量激素与抗人T细胞免疫球蛋白,但效果尚不满意。随着BOS进行性不可逆性发展,到BOS末期,再次肺移植是挽救患者生命的唯一有效的治疗措施,再次肺移植后患者仍可以获得长期生存。

四、提高我国肺移植数量及水平的建议

1. 建立有序的管理体系:国外建立了完善的脑死亡立法和器官移植体系,从捐献意愿登记、移植等候登记,到确认捐献者脑死亡、获取器官、器官配给、移植等候者遴选,在一套既定的法律和制度引导下,整个过程可有序、有效开展,这对于我国建立器官移植体系具有借鉴价值。我国尚无脑死亡法,供体来源紧张,器官的质量难以保证,尤其是肺移植,误吸常常造成术后处理的困难及并发症,严重影响移植效果及生存率。因此,需要尽快完善相关法规,依法进行移植,并建立全国性和区域性肺移植网络,将分散于各移植中心的资源进行整合,获得完整可靠的资料和数据,使肺移植工作有序、高效开展,促进国内肺移植的发展。

2. 加强多学科协作:肺移植牵涉学科较多,围手术期的管理需要依赖包括胸外科、呼吸内科、心脏内科、体外循环科、病理科、感染科、重症监护室、麻醉科及手术室等组成的团队配合,对医院综合实力包括基础研究水平要求较高。抗感染和免疫抑制治疗是肺移植术的重点和难点,国内多由胸外科医师包揽负责,无论在专业知识或精力上均感不足,建议术后由熟悉移植免疫和抗生素药理的内科医师负责更为合适。

3. 提高社会认知度与降低患者经济负担:虽然我国终末期肺病的患者不计其数,但由于传统观念、文化的原因,愿意行肺移植治疗的患者极少。很多患者往往到了呼吸衰竭、不能脱离吸氧或呼吸机的情況下才同意行肺移植,此时进行肺移植术后

内肺移植发展的重要因素,包括很多医疗工作者对肺移植也不甚了解,这需要加大宣传教育力度,让人们认识到肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。肺移植术前、术后需要进行多项检查,且术后服用的抗感染药物及免疫抑制剂价格昂贵,一般患者难以负担,需要设法降低医疗费用。

五、小结

肺移植是治疗终末期肺病的唯一有效方法,在人类大器官移植中,肺移植获得成功最晚,至今仍是新的领域,还有诸多问题尚待解决。对于解决供体严重短缺的问题,干细胞移植或异种移植是两个研究方向,但是克隆技术在道德领域有极大争议,而异种肺移植需要克服的免疫排斥反应则是更为复杂和艰难的课题。肺移植远期效果的提高,将有赖于免疫理论与技术的进一步探索和发展。我国肺移植实践起步早,但发展缓慢,无论是规模或质量与国际先进水平的差距都很大,还需要我们不断地努力。相信随着我国经济文化的发展、医疗条件的进步,在不久的将来我国肺移植会步入快速发展的阶段。

参 考 文 献

- [1] Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med. 1986; 314 (18): 1140-1145.
- [2] Patterson GA, Cooper JD, Gokman B, et al. Technique of successful clinical double lung transplantation [J]. Ann Thorac Surg. 1988; 45 (6): 626-633.
- [3] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart lung transplant report—2010 [J]. J Heart Lung Transplant. 2010; 29 (10): 1104-1118.
- [4] 陈玉平,张志泰,韩玲,等.肺移植治疗肺纤维化一例报告 [J]. 中华外科杂志, 1996; 34 (1): 25-28.
- [5] 赵凤瑞,蒋耀光,葛炳生,等.肺移植1例 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 1998; 14 (4): 237-238.
- [6] Sharfally Y, Guenther G, Ahya VN, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: treatment [J]. J Heart Lung Transplant. 2005; 24 (10): 1489-1500.
- [7] Yamane M, Liu M, Kaneda H, et al. Reperfusion induced gene expression profiles in rat lung transplantation [J]. Am J Transplant. 2005; 5 (9): 2160-2169.