

肺移植急性排斥反应的诊治

(附三例报告)

陈静瑜 郑明峰 何毅军 朱艳红 杨国仪

【摘要】 目的 观察和探讨肺移植急性排斥反应的临床表现、诊断方法、经支气管活检排斥反应的病理分类和治疗。方法 2002 年 9 月至 2003 年 6 月, 分别为 3 例肺气肿、肺功能重度减损的患者进行了单肺移植。其中后 2 例为同一供者的左、右肺, 第 2 例受者 HLA 无 1 个位点匹配。结果 第 1 例左肺移植术后第 9 d 发生 1 次急性排斥(A2b 级), 经大剂量甲泼尼龙冲击治疗后症状消退; 第 2 例右肺移植第 7 d 持续发生急性排斥(A4c 级), 经甲泼尼龙冲击并用 OKT₃ 治疗无效, 术后第 15 d 死亡; 第 3 例左肺移植第 9 d、第 15 d 发生 2 次急性排斥(A3a 级), 经甲泼尼龙冲击并用 OKT₃ 治疗 8 d 后缓解。结论 选择组织相容性好的供、受者进行肺移植, 是成功的保证。肺组织活检成为诊断急性排斥的金标准, 对肺移植急性排斥反应的及时诊治是减少术后死亡率的关键。

【关键词】 肺移植; 移植植物排斥

Diagnosis and treatment of acute rejection of lung transplantation: report of three cases CHEN Jing-yu, ZHENG Ming-feng, HE Yi-jun, et al. Lung Transplant Group, Wuxi No. 5 Hospital, Jiangnan University, Wuxi 214073, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical manifestations of acute rejection and its diagnosis and treatment following lung transplantation for end-stage emphysema. **Methods** From Sep. 2002 to June 2003, 3 patients with end-stage emphysema underwent single-lung transplantation in our hospital. There was non of matches at the HLA-A, HLA-B, HLA-DR locus in second recipient. The surgical technique used was similar to that mentioned in the literature. Immunosuppressants included cyclosporine, mycophenolate mofetil and corticosteroid. **Results** Acute rejection (A2b) occurred on the 9th day after operation in the first case and the patient was cured by bolus methylprednisolone given intravenously. The second patient was died on the 15th day after operation because of acute rejection (A4c). Acute rejection (A3a) occurred on the 9th and 15th day after operation in the third patient who was cured by bolus methylprednisolone with OKT₃ given intravenously. The first patient was survived for one and half year and his lung function was improved significantly. The third patient was survived for 6 months. **Conclusions** Mismatches between donors and recipients at the HLA are important risk factors for early high-grade rejections after lung transplantation. Transbronchial biopsies were the gold standard for diagnosing acute rejection. The diagnosis and treatment of acute rejection as soon as possible is the key to reduce mortality rate of lung transplants.

【Key words】 Lung transplantation; Graft rejection

虽然肺移植术后早期移植植物功能衰竭和手术技术问题是围手术期死亡的常见原因, 但急性排斥仍是目前肺移植术后最重要的并发症之一。我院于 2002 年 9 月至 2003 年 6 月先后完成 3 例单肺移植。现将术后急性排斥反应的诊治总结如下:

资料与方法

3 例受者年龄为 47 ~ 57 岁, 患慢性支气管炎、肺气肿 10 ~ 20 余年, 每年需反复住院治疗, 平时均

在家卧床吸氧治疗。患者肺功能重度减低, 术前均为高碳酸血症, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 平均为 69 mm Hg, 其中术前呼吸机依赖 1 例。胸片、CT 均显示两肺广泛肺气肿, 肺动脉收缩压 58 ~ 76 mm Hg, 右心房及右心室压力轻至中度增高。术前 1 例功能锻炼 2 个月, 另 2 例术前无功能锻炼。供、受者的 ABO 血型相符; 受者群体反应性抗体 (PRA) 检测均为阴性; 其中例 2、例 3 接受同一供者的左、右肺。其他组织相容性检测见表 1。供者肺的获取及保存、受者患肺的切除和供肺的植入技术

免疫抑制剂的应用: 术后早期用甲泼尼龙(MP) $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3\text{ d}$; 联合应用环孢素 A(CsA) $5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、霉酚酸酯(MMF) $1.5 \sim 2\text{ g/d}$ 和泼尼松(Pred) $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 三联作为基础免疫抑制治疗; 同时用达利珠单抗(赛尼哌)2 剂(1 mg/kg)分别在术中吻合开放肺动脉前、术后第 14 d(50 mg)短时静脉滴注。术后常规纤维支气管镜吸痰, 保证呼吸道的通畅及呼吸道吸除液的药敏培养, 以指导抗生素的应用, 对临床可疑急性排斥反应(AR)均行纤维支气管镜活检, 以明确病理诊断。3 例患者活检次数 1~4 次不等, 每次 2 处地方以上取材, 获取 4~6 个标本。

表 1 供、受者的组织相容性检测

病例	淋巴瘤	供、受者 HLA 配型			
	交叉试验	A	B	BW	DR
例 1	5%	2 匹配	2 错配	1 匹配	2 匹配
例 2	10%	2 错配	2 错配	2 错配	2 错配
例 3	11.5%	2 错配	2 错配	2 错配	2 匹配

结 果

第 1 例左肺移植术后第 9d 发生 1 次急性排斥, 病理分级为: A2b 级, 经大剂量甲泼尼龙冲击治疗后症状消退; 第 2 例右肺移植后第 7 d 持续发生急性排斥, 病理分级为: A4c 级, 经甲泼尼龙冲击并用 OKT₃ 治疗无效, 术后第 15 d 死亡; 第 3 例左肺移植后第 9 d、第 15 d 发生 2 次急性排斥, 病理分级为: A3a 级, 经甲泼尼龙冲击并用 OKT₃ 治疗 8 d 后缓解。目前例 1 和例 3 仍存活。

讨 论

自 1983 年肺移植获得临床成功后, 全世界已有 161 个移植中心开展肺移植, 单、双肺移植总数已达上万例, 5 年生存率达 48 %^[2]。目前以 CsA(新山地明)为基础方案的免疫抑制大大提高了肺移植患者的生存率, 但是无论采用哪一种治疗方法, 仍有 90 % 以上的肺移植患者术后 1 个月内至少出现 1 次急性排斥反应。在我国术后短期死亡的主要原因是肺部感染或急性排斥反应^[3]。

1. 肺排斥反应的分型: 按照国际心肺移植术后排斥反应的分类^[4], 通常肺移植排斥有 3 种形式, 超急性、急性和慢性。急性排斥反应通常发生于术后 6 周以内, 通过募集的炎性细胞(大多数为中性粒细

道的同时损害, 这些病灶最初局限在血管周围, 随后可沿着大气道到达肺泡间隔, 导致实质性坏死, 依据急性排斥反应的程度可分为 0~4 级, 同时按照有无细支气管炎、大气管炎症分成 a、b、c、d 4 类。本组 3 例术后 1 个月内均发生了急性排斥反应。

2. 肺急性排斥反应的预防: 选择组织相容性好的供、受者进行肺移植, 是成功的保证。文献报道供、受者 HLA-DR、HLA-B 术前的不匹配是肺移植术后出现早期重症急性排斥反应的最危险因素^[5]。本组例 1 HLA 8 个位点中 5 个匹配, 术后仅出现 1 次 A2b 急性排斥反应, 现已生存 1 年半^[1]。例 2 组织相容性极差, 无 1 个位点相容, 术后出现 A4c 级重症急性排斥反应, 治疗无效, 术后 15 d 死亡, 病理解剖发现肺泡及血管周围见到大量中性粒细胞、淋巴细胞, 部分肺组织呈重度萎缩实变, 见坏死的肺泡细胞、连续性肺透明膜病变, 有的部位合并肺实质坏死、梗死。例 3 HLA-DR 2 个位点相容, 术后出现肺泡间隔、血管周围和支气管、细支气管周围大量淋巴细胞, 呈 A3a 级重症急性排斥反应。因此, 我们认为, 有条件时尽可能选择组织相容性好的供、受者进行肺移植, 以减少术后急性排斥反应。

3. 免疫抑制剂的应用和监控: 术后常规行 CsA 浓度测定, 及时调整剂量^[1]。CsA 的血浓度与其免疫效果呈正相关, 因为每人的药物动力学不一样, 因此连续监测药物浓度的水平是十分重要的, 有些患者由于发生 1 次以上的排斥或者有持续低水平排斥发生, 因而需要较高的基础抗排斥水平。

4. 肺急性排斥反应的诊断: 急性排斥临床表现为感觉不适、疲劳、发热、胸闷气急、胸痛或胸片有浸润阴影、胸水等。典型的患者白细胞中等升高、动脉血氧分压(PaO₂)下降、第 1 秒时间肺活量(FEV1)减低。CT 对肺移植急性排斥反应的诊断作用有限, 没有特别的表现, 其敏感性为 35 %、正确率为 53 %^[6]。有时候胸片改变早于症状的出现和肺功能的改变, 肺门周围常出现间质浸润阴影, 国外报道发现肺磨玻璃样变在诊断排斥上有 65 % 的敏感性, 磨玻璃样变最适合作为经支气管镜肺活检的时机和活检部位的指导。本组 3 例术后不同时间内均出现进行性胸闷、气急, PaO₂ 进行性下降, 胸片示移植中下肺呈磨玻璃样变。

病理学诊断常需要病理科和临床医生密切合作, 经纤维支气管镜肺灌洗(BAL)和肺组织活检

的形态学诊断显示在急性排斥反应时,淋巴细胞绝对数量的增加和持续的多形核细胞数量的增加。然而,其它肺部病理改变,例如再植入反应、肺炎、肺不张,可引起相同的灌洗液表现,使得细胞计数难以区分排斥和感染。TBB 成为诊断急性排斥的金标准,敏感性和特异性达到 90 % 以上,为得到最佳质量和数量的组织,应选用大的鳄鱼钳,活检一般至少需要 5 个肺实质标本并包括支气管壁,并至少在两处地方以上取材。Hopkins 等^[7]报道,为了提高 TBB 的阳性率,应取 10~12 个标本,TBB 的缺点是可引起气胸和肺部感染及支气管出血等并发症。

胸腔镜或小切口开胸肺活检(OLB)较 TBB 可获得更多组织。多伦多肺移植组认为,术后马上进行 OLB 意义不大,而在术后 45 d 以上显得有意义,能及时诊断、治疗,以避免采用假设性的治疗^[8]。Weill 等^[9]也认为在临床上对一些病情恶化无法确诊的患者应及时进行开胸活检。

5. 急性排斥反应的治疗:目前常用甲泼尼龙冲击治疗^[5]。对于甲泼尼龙治疗无效的急性排斥患者,被认为激素抵抗,预后差,可加用抗 T 细胞免疫球蛋白(ATG)或 OKT₃。本组例 2 出现 A4 级急性排斥反应后,用甲泼尼龙冲击治疗无效,加用 OKT₃ 治疗 4 d 仍无效而死亡;例 3 第 1 次出现 A3 级急性排斥反应后,用甲泼尼龙冲击治疗有效,第 2 次出现 A3 级急性排斥反应后,用甲泼尼龙冲击治疗的同

时,加用 OKT₃ 治疗 8 d 有效。

参 考 文 献

- 1 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等. 单肺移植治疗终末期肺病肺气肿. 中华外科杂志, 2003, 41: 404-406.
- 2 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation; eighteenth official report. J Heart Lung Transplant, 2001, 20: 805-816.
- 3 赵凤瑞,蒋耀光,李乃斌,等. 肺移植经验与教训(附 3 例报告). 中华外科杂志, 1997, 35: 615-619.
- 4 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 Heart Lung Transplant, 1996, 15: 1-15.
- 5 Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, et al. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 1833-1837.
- 6 Gotway MB, Dawn SK, Sellami D, et al. Acute rejection following lung transplantation; limitation in accuracy of thin-section CT for diagnosis. Radiology, 2001, 221: 207-212.
- 7 Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 1062-1067.
- 8 Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain DW, et al. Role of open lung biopsy for diagnosis in lung transplant recipients; ten-year experience. Ann Thorac Surg, 1995, 59: 928-932.
- 9 Weill D, McGiffin DC, Zorn GL, et al. The utility of open lung biopsy following lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 2000, 19: 852-857.

(收稿日期: 2003-01-01)

中华器官移植杂志第七届编辑委员会名单

(2004 年 8 月 27 日)

名誉总编辑: 裘法祖

总 编 辑: 陈 实

副 总 编 辑: 黄洁夫 陈忠华 刘允怡 郑树森 严律南 朱有华

编委会委员: (以姓氏笔划为序)

王 涛	于立新	王学浩	王春生	卢 一平	叶启发	石炳毅	刘允怡
刘永锋	刘修恒	孙宗全	朱有华	严律南	吴承远	张 炜	张水军
张玉海	张伟杰	张艮甫	李 宁	杨甲梅	沈中阳	肖序仁	邹 萍
闵志廉	陈 实	陈江华	陈忠华	陈知水	陈规划	陈惠萍	陈道中
陈静瑜	明长生	郑克立	郑树森	姜洪池	赵 明	赵中辛	凌建煜
郭乃榄	黄洁夫	龚非力	傅耀文	彭永德	景 华	曾凡军	董家鸿