

肺移植后影响患者长期生存的危险因素**

陈颖, 陈静瑜

Risk factors for the long-term survival of patients after lung transplantation

Chen Ying, Chen Jing-yu

文章亮点:

虽然国内开展肺移植单位不少,但每年能独立完成>10例移植单位不多。作为目前国内肺移植数最多的单中心,利用现有的数据进行回顾分析,得出影响术后肺移植长期生存的危险因素,得出一些需要在肺移植术前评估、手术操作、术后管理注意因素,起到初步指导中国肺移植术后长期生存意义。

Abstract

BACKGROUND: The number of lung transplantation cases in China is few, and the reason why the survival time after lung transplantation is shorter than that after other organ transplantation is unclear.

OBJECTIVE: To estimate the influence factors of long-term survival after lung transplantation.

METHODS: A retrospective analysis on the clinical data of 61 cases of patients with end-stage lung disease was performed after lung transplantation. The patients were divided into two groups according to the survival time of follow-up. The survival time of observation group ($n=29$) was over 3 years and the control group ($n=32$) was less than 1 year. The general characteristics of patients, surgical (single or double lung transplantation), pulmonary artery pressure, application of extracorporeal membrane oxygenation were compared by multivariable logistic regression model.

RESULTS AND CONCLUSION: Statistics analysis confirmed that age (≥ 50 years), pulmonary hypertension before lung transplantation, acute rejection and severe pulmonary infection are the independent risk factors that could influence the long-term survival of patients after lung transplantation. As for end-stage lung disease treated with lung transplantation, the selection of favorable patients, reducing mean pulmonary artery pressure preoperatively, use of extracorporeal membrane oxygenation during transplantation, precaution of pulmonary infection after transplantation and strict immunosuppressive therapy are the important measures to prolong the survival time of the patients.

Chen Y, Chen JY. Risk factors for the long-term survival of patients after lung transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(31): 5768-5771. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 国内肺移植开展数量较少,移植后长期生存时间较其他器官移植短,其原因尚不完全清楚。

目的: 分析影响肺移植后患者长期生存因素。

方法: 回顾分析 61 例终末期肺病患者接受肺移植的临床资料,根据随访生存时间将患者分为两组。观察组生存时间>3 年 29 例,对照组生存时间<1 年 32 例,对两组患者的一般特征、术式(单、双肺移植)、肺动脉压力、是否应用体外膜氧合等进行多因素逻辑回归分析比较。

结果与结论: 统计学分析显示,年龄(≥ 50 岁)、肺移植前肺动脉高压、急性排斥和肺部严重感染是影响患者肺移植后长期生存的独立危险因素。提示肺移植治疗终末期肺病,选择合适肺移植患者,移植前控制肺动脉压,移植中严格把握体外膜氧合转流适应证,移植后预防肺部感染,严格免疫抑制剂治疗是延长患者生存时间重要措施。

关键词: 长期预后; 危险因素; 肺移植; 终末期肺病; 回归分析

陈颖, 陈静瑜. 肺移植后影响患者长期生存的危险因素[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(31): 5768-5771. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Lung Transplantation Center, Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Chen Ying★, Studying for master's degree, Lung Transplantation Center, Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China
chenying_007@126.com

Corresponding author: Chen Jing-yu, Master, Chief physician, Lung Transplantation Center, Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China
chenjy@wuxiph.com

Supported by: Technology Support Program of National Eleventh Five-Year Planning of China, No. 2008BAI160B05*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.31.016

Received: 2011-10-09
Accepted: 2011-11-22

0 引言

肺移植是目前治疗多种终末期肺疾病的一种最佳选择, 根据国际心肺移植协会 (ISHLT) 的最新统计, 至2009年底, 世界上已完成肺移植32 652例, 患者术后1, 2, 3, 5, 10年累积存活率分别为79%, 63%, 52%和29%^[1]。

南京医科大学附属无锡市人民医院共完成肺移植61例, 随访3年长期生存29例, 文章探讨影响肺移植患者术后长期生存的因素。

1 对象和方法

设计: 病例分析。

时间及地点: 随访调查于2002-09/2008-10无锡市人民医院(无锡市肺移植中心)完成。

对象: 同期本院肺移植患者61例。

观察组随访3年长期生存29例, 其中男25例, 女4例, 平均年龄(52.8±14.9)(16~72)岁, 单肺移植18例(体外膜氧合辅助4例), 双肺移植11例(体外膜氧合辅助4例)原发疾病包括: 特发性肺间质纤维化13例^[2], 慢性阻塞性肺疾病10例^[3], 其他6例。

对照组32例: 其中男28例, 女性4例, 年龄平均(55.5±13.9)(22~74)岁。单肺移植24例(体外膜氧合辅助14例), 双肺移植8例(体外膜氧合辅助4例); 原发疾病包括: 特发性肺间质纤维化16例, 慢性阻塞性肺疾病11例, 其他5例。术前对患者进行常规麻醉诱导后, 经右心导管监测其肺动脉压力。平均肺动脉压≥30 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 为肺动脉高压。

特发性肺间质纤维化:

诊断标准: 符合ATS/ERS/JRS/ALAT四学会发布特发性肺纤维化2011诊治指南标准^[2]。

纳入标准: ①符合ATS/ERS/JRS/ALAT诊断标准。②静息时缺氧, 运动时血氧饱和度下降或运动时呼吸困难, 患者肺活量占预计值百分比低于60%~70%, 肺一氧化碳弥散量占预计值百分比低于50%~60%, 接受内科治疗后病情无改善, 不同程度右心功能不全或肺动脉高压,

预计生存时间较短。

排除标准: 合并其他严重器官功能障碍者。

慢性阻塞性肺疾病:

诊断标准: 符合GOLD2011-慢性阻塞性肺疾病新指南标准。

纳入标准: ①符合GOLD2011-慢性阻塞性肺疾病新指南诊断标准。②65岁以下、FEV1 < 25%、PaO₂ < 55~60 mm Hg、高碳酸血症、继发肺动脉高压、临床上FEV1快速下降危及生命, 预计生存时间较短。

排除标准: ①合并其他严重器官功能障碍者。

供者60例, 其中1例供者左、右肺分别移植给2例受者。供、受者血型均相符或相容。供肺在半膨胀状态下获取, 用灌注液顺行并逆行灌注后低温(4 ℃)保存, 保存时间一般不超过6 h。灌注液为本院自行研制的棉子糖低价右旋糖酐液^[4]。单肺移植、双肺移植技术见参考文献[5-6]。

药品:

药品	来源
环孢素 A	杭州中美华东制药有限公司
吗替麦考酚酯 (商品名: 骁悉)	上海罗氏制药有限公司
泼尼松	浙江仙琚制药股份有限公司
霉菌素	武汉市合中生化制造有限公司
氟康唑	生命科技(中山)生物药业有限公司
伊曲康唑	西安杨森制药有限公司

方法:

肺移植循环支持及移植后管理: 所有患者肺移植后氧合满意均顺利撤离体外膜氧合循环支持, 其使用方法及撤除详见文献[7]。移植后采用环孢素A、吗替麦考酚酯和泼尼松预防排斥反应, 使用广谱抗生素预防细菌感染, 使用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染, 使用制霉菌素、氟康唑、伊曲康唑等防治真菌感染。受者术后进入重症监护病房(ICU), 呼吸机的脱机原则以及免疫抑制剂用法详见文献[8]。肺移植后急性排斥反应及肺部感染的诊断根据临床表现及体征、影像学检查、实验室检查以及激素治疗效果综合判断, 必要时进行活组织病理学检查。

主要观察指标: 两组患者的一般特征、移植术式、移植前肺动脉压、是否应用体外膜氧合等多因素进行逻辑回归分析。

南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植中心, 江苏省无锡市 214023

陈颖★, 男, 1985年生, 江苏省无锡市, 汉族, 南京医科大学在读硕士, 主要从事肺移植临床研究。
chenying_007@126.com

通讯作者: 陈静瑜, 硕士, 主任医师, 南京医科大学附属无锡市人民医院肺移植中心, 江苏省无锡市 214023
chenjy@wuxiph.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 2095-4344
(2012)31-05768-04

收稿日期: 2011-10-09
修回日期: 2011-11-22
(20111009014/W · C)

统计学分析: 采用SPSS 17.0统计软件进行多因素进行逻辑回归分析, 研究各因素对患者肺移植术后长期生存的影响。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者61例, 分为2组, 按意向性处理分析, 全部进入结果分析。

2.2 两组多变量逻辑回归分析结果 年龄(≥ 50 岁)、肺移植前肺动脉高压、急性排斥和肺部严重感染是影响患者移植后长期生存的独立风险因素。而病种、性别及术式等并非为影响肺移植后长期生存的独立风险因素, 见表1。

表 1 两组患者的多因素回归分析结果 Table 1 Multiple factors regression analysis of the patients in two groups					
Item	Observation group	Control group	OR	P	95% confidence interval
n	29	32			
Idiopathic pulmonary fibrosis	13	16	1.43	0.74	0.89-2.31
Chronic obstructive pulmonary disease	10	11	1.02	0.08	0.71-1.48
Others	6	5	0.61	0.19	0.29-1.28
General characters					
Age (≥ 50 yr)	12	17	3.018	< 0.01	3.04-3.12
Gender (male)	25	28	0.93	0.26	0.74-1.15
Preoperative pulmonary artery pressure (≥ 30 mm Hg)	10	21	15.328	< 0.01	1.18-238.31
Use of extracorporeal membrane oxygenation	8	18	10.657	< 0.01	0.68-173.56
Surgery					
Double lung transplantation	11	8	1.84	0.22	1.36-2.48
Single lung transplantation	18	24	1.12	0.40	0.85-1.49
Hospitalization information					
Acute rejection	6	17	1.40	< 0.01	1.27-1.54
Severe pulmonary infection	12	18	0.55	< 0.01	0.89-2.31

3 讨论

目前影响肺移植患者术后长期生存因素尚不完全清楚, Weiss等^[9-10]学者通过多中心肺移植患者术后生存10年以上随访资料回顾分析得出, 特发性肺动脉高压患

者较特发性肺间质纤维化、慢性阻塞性肺疾病及其他病种患者长期生存率较高。本中心由于该类患者例数较少, 没有对该类患者做回归分析, 但仅有的2例患者行双肺移植后目前生存质量可。

有国外学者报道对836例肺移植后长期生存患者的随访观察, 通过多因素回归分析表明接受双肺移植的患者较单肺移植后存活时间长, 他们研究认为双肺移植可以减轻再灌注肺泡损伤, 改善肺顺应性, 避免单肺移植时自体肺损伤, 目前国外多个肺移植中心目前已接受双肺移植作为符合肺移植适应证的常规术式^[1,11-12]。本院肺移植中心数据表明, 双肺移植并没有显示出影响患者术后长期生存的因素, 作者分析认为, 可能与本中心早期已单肺移植为主, 双肺移植数量有限有关。

国外文献报道肺移植术后急性排斥及感染与患者早期死亡密切相关, 但是否与长期生存也存在关联尚不完全清楚^[13-14]。Weiss等^[10]通过对肺移植后患者大样本随访资料分析得出, 患者住院期间发生急性排斥和感染与移植后发生闭塞性细支气管炎紧密相关, 而闭塞性细支气管炎是限制肺移植受者长期存活的主要因素, 多因素回归分析显示两者为影响患者术后长期存活的独立风险因素。作者建立的回归模型也证实了住院期间急性排除与肺部严重感染是影响患者长期生存原因。

Bando等^[15]回顾性研究了术前有肺动脉高压患者肺移植后长期的存活率及血流动力学变化。他们认为, 移植前平均肺动脉压力>30 mm Hg的患者, 移植后存活率(>1年)明显降低。虽然也有一些中心认为肺移植前肺动脉压力不影响移植后存活率, 同时Allen等^[16]从受者体质指数(BMI)研究发现, BMI=25.0~29.9 kg/m²的患者更能耐受移植围手术期, 移植后存活时间较长。本组结果显示术前肺动脉高压是影响患者长期生存的独立风险因素。

ISHLT对肺移植术后长期生存影响因素还包括呼吸机依赖, 是否有胸部手术史, 供受者HLA、PRA配型有关^[17-18]。由于本组患者无呼吸机依赖及胸部手术史, 所以未作分析。同时由于供体资料提供有限, 本中心也不能完全行供受者HLA配型, 同时本院移植中心受体PRA特异度均为0%。

作者觉得肺移植是治疗终末期肺病的有效方法, 选择合适肺移植患者, 移植前控制肺动脉压, 移植中严格把握体外膜氧合转流适应证, 移植后预防肺部感染, 严格免疫抑制剂治疗是延长患者生存时间重要措施。

4 参考文献

- [1] 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 Heart Lung Transplant. 2010;29(10):1104-1118.
- [2] ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788-824.
- [3] Peng G, Zhang J, Xiaoyan H, et al. A study of inflammatory cellular new phenotypes in adults hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respiriology. 2011;16 SUPPL.2 (103).
- [4] Chen JY, Zheng MF, Zhu YH, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2010;31(4):213-215.
陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗特发性肺间质纤维化32例报告[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(4):213-215.
- [5] Chen JY, Zheng MF, He YJ, et al. Zhonghua Waike Zazhi. 2003;41(6):404-406.
陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 单肺移植治疗终末期肺气肿[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(6):404-406.
- [6] Chen JY, Zheng MF, He YJ, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2006;27(2):72-77.
陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 不横断胸骨双侧前胸切口双肺移植[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(2):72-77.
- [7] Zhu XF, Chen JY, Zhang MF, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2010;31(8):463-465.
朱幸讽, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 体外膜肺氧合在原发性及继发性肺动脉高压肺移植中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(8):463-465.
- [8] Chen JY, Zheng MF, Zhu YH, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2005;26(10):603-605.
陈静瑜, 郑明峰, 朱艳红, 等. 肺移植治疗终末期肺病18例报告[J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(10):603-605.
- [9] Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, et al. Factors indicative of long-term survival after lung transplantation: A review of 836 10-year survivors. J Heart Lung Transplant. 2010;29:240-6.
- [10] Weiss ES, Allen JG, Meguid RA, et al. The Impact of Center Volume on Survival in Lung Transplantation: An Analysis of More Than 10,000 Cases. The Annals of Thoracic Surgery. 2009;88(4): 1062-1070.
- [11] Rinaldi M, Sansone F, Boffini M, et al. Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic. Transplant Proc. 2008;40:2010-2012.
- [12] Force SD, Kilgo P, Neujahr DC, et al. Bilateral Lung Transplantation Offers Better Long-Term Survival, Compared With Single-Lung Transplantation, for Younger Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Annals of Thoracic Surgery. 2011;91(1): 244-249.
- [13] Nwakanma LU, Simpkins CE, Williams JA, et al. Impact of bilateral versus single lung transplantation on survival in recipients 60 years of age and older: analysis of United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:541-547.
- [14] Hadjiliadis D, Angel LF. Controversies in lung transplantation: are two lungs better than one? Semin Respir Crit Care Med. 2006;27: 561-566.
- [15] Bando k, Keenan RJ, Paradis IL, et al. impact of pulmonary hypertension on outcome after single lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1994;58(5):1336-1342.
- [16] Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, et al. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2010;29(9):1026-1033
- [17] Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, et al. Factors indicative of long term survival after lung transplantation: A review of 890 10-year survivors. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009;28:2 SUPPL.1 (S67-S68).
- [18] Tanash HA, Riise GC, Hansson L, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2011;30(12):1342-1347.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 国家十一五科技支撑计划 (2008BAI160B05)。

作者贡献: 设计、实施、评估均第二作者。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 根据国务院《医疗机构管理条例》规定, 患者及供者对治疗及器官提供均知情同意。