

肺移植研究进展

江苏省江南大学附属无锡市胸科医院（无锡五院）肺移植中心（214073） 陈静瑜

20 世纪 90 年代，世界各地广泛开展肺移植，在北美洲、欧洲和澳洲取得了巨大的成功。至 2004 年底全世界共完成单、双肺移植约 19000 多例。20 年来，肺移植已在实验成功的基础上发展成为治疗终末期肺病可选择的惟一方法。肺保存技术、肺移植操作技术和免疫抑制剂的进步，已明显提高了患者早期生存率。由于肺移植病人术后功能的改善、生活质量的提高，每年需要等待肺移植的病人不断增加。近 3 年来肺移植每年以 1500 例的速度在增长，而在 2000 年后全世界单、双肺移植的数量已经持平。本文就肺移植发展经历等作一综述。

一、国外肺移植发展史

1. 在实验动物身上应用肺移植：肺移植的历史可追溯到 50 多年前。1950 年 5 月美国 Buffalo 大学医学院 AndreA Juvenel 等首先尝试切下实验犬的右肺，再行原位移植获得成功。同年法国 Metras 及稍晚些时候（1954 年）美国 Hardin 和 Rittle 进行了犬同种异体肺移植，证实了肺移植技术的可行性。此后 10 多年间，人们在狗身上进行了大量实验研究，集中在肺自体肺移植和同种异体肺移植的呼吸循环变化、排斥反应和药物治疗的研究方面，获得了大量的实验结果，为肺移植临床应用打下了基础。

2. 在人身上应用肺移植：在动物实验的基础上，1963 年 6 月 11 日，美国密西西比大学医学中心 James Hardy 和他的同事为一位 58 岁、左侧肺门部鳞癌、对侧肺气肿的患者进行了首例人类肺移植。1971 年 Derome 给 23 岁终末期矽肺患者作了右肺移植，病人肺移植术后在医院住了 8 个月，并出现支气管吻合口狭窄，出院后只活了很短时间，但他是 1963～1983 年间 40 例肺移植者中存活时间最长的 1 例。在 1963～1983 年 20 多年内，全世界开展了 40 多例肺移植，由于术后感染排斥、肺水肿、吻合口漏等并发症的发生，除 1 例存活 8 个月以外，其余病例都失败了。

3. 移植手术的改进：Veith 等对肺移植的发展作出了许多贡献，他们证实匙状吻合或在吻合口处用一个静脉片可以防治血管吻合口狭窄。支气管吻合口并发症是肺移植后死亡的主要原因，他们证实了供肺支气管的长度与支气管吻合的合并症有直接的关系，缩短供肺支气管可以减少合并症。进而证实套入式支气管吻合可以减少缺血性支气管合并症。同期斯坦福大学的 Reitz 等做成了心肺移植，大大促进了临床发展，尽管早期心肺移植是用于肺动脉高压引起的心力衰竭，但他们确信这些病人可以仅做肺移植而存活。

移植患者大多数死于支气管吻合口瘘。一些实验室开始研究肺移植后影响吻合口愈合的因素。经过几年的研究，1981 年他们证实了大量激素的使用严重影响支气管愈合，此时新的抗排斥反应抑制剂环孢菌素 A（CsA）也开始应用于临床。同时应用带蒂大网膜包绕支气管吻合口改善支气管运血供应，促进吻合口愈合。将这种 CsA 和大网膜包绕支气管吻合口技术应用于临床，随着提高单肺移植生存率经验的增加，1990 年双侧续贯式肺移植技术使用。通过横断胸骨的双侧开胸，可以相继切除和植入每一侧肺，将单肺移植的技术分别移植给每一侧肺，使双肺移植变得简单而安全，多数情况下不需要体外循环，实际上就是需要体外循环也只是短时间的部分转流，不需要缺血性的心停跳。目前双侧续贯式移植技术已被普遍采用，只有一两个中心仍然使用整块肺移植技术，并在移植时用血管吻合直接重建支气管循环。

4. 肺移植适应证的扩大：开始肺移植进展速度较慢，主要原因是由于适应证太窄，仅局限于弥漫性肺纤维化患者。尽管单肺移植看来适合肺纤维化，但非常不适合双侧肺感染的病人，如囊性肺纤维化。当时认为心肺移植适合于双侧肺部疾病，不过就心脏生理来说，囊性纤维化和肺气肿患者不需要心肺联合移植。1988 年 Patterson 首先采用的双肺整块移植就像是改良的心肺联合移植，这种手术技术上很困难，气道合并症发生率也较高，病死率达 25%～30%，与最有经验的中心所做的心肺联合移植的病死率相近。1990 第 1 例活体肺叶移植成功成为当前供体严重短缺情况下一个很好的选择，以后 10 年期间手术技术仅有小的改进。在双肺移植技术改进的同时，1988 年法国巴黎 Beallion 医院的 Mal 和 Andeassian 成功地为 2 例肺气肿病人做了单肺移植，术后病人恢复良好，V/Q 比例无明显失调，病人术后基本恢复了正常生活。打破了慢性阻塞性肺气肿（COPD）不适合单肺移植的说法，他的文章发表后很短时间内慢性阻塞性肺病成为单肺移植的适应证。

近年来另一个新进展是应用肺移植治疗原发肺动脉高压或艾森门格综合征，同时修补心内畸形，肺移植减轻右室后负荷后，可以促进心室功能的恢复。单肺移植术后肺灌注扫描，发现移植肺接受超过 80% 的血流灌注而没有不利影响，这些都支持新移植肺能够耐受绝大部分（如果不是全部）心排出量的观点，肺动脉高压单肺移植术后心功能恢复良好。

二、国内肺移植发展史

1. 北京率先开展肺移植：我国大陆肺移植起步很早，1978 年北京结核病研究所高克勤教授为首，首例结核病患者

肺移植,因急性排斥及感染无法控制,分别于术后7及12天把移植肺切除。经过长期停顿后,1995年2月23日首都医科大学北京安贞医院为一终末期结节病肺纤维化患者行左单肺移植,术后存活5年10个月,成为我国首例成功的单肺移植。1998年1月20日首都医科大学北京安贞医院又为一原发性肺动脉高压者在体外循环下行双侧序贯式肺移植,术后存活4年3个月,成为我国首例成功的双肺移植。1994年1月~1998年1月我国共做了近20例肺移植,只有北京安贞医院的这2例肺移植病人术后长期生存,余下病人均在术后短期内死亡,以后肺移植工作在我国停滞了近5年时间。

2 江苏省继续发展肺移植:2002年9月28日江苏省无锡市胸科医院(无锡市第五人民医院)成功完成了国内首例肺移植治疗肺气肿,3年来先后完成21例单肺移植、4例双肺移植、1例心肺联合移植,20位受体术后存活。最长生存时间目前已有3年。并在亚洲率先开展了不横断胸骨双侧前胸小切口非体外循环下序贯式双肺移植;为充分利用供体,一天内同期完成了同一供体的2个单肺移植;与外院合作成功完成了国内第1例心脏室缺修补加单肺移植手术治疗Eisenmenger综合征;同时对多例术前呼吸衰竭、呼吸机支持达数月的患者成功进行了肺移植手术;为68岁的肺纤维化受体进行肺移植,成功完成左侧供体肺移植到受体右侧胸腔,病人长期存活,该术式全世界仅有1例报道。72岁受体单肺移植康复出院,更是突破了亚洲最大肺移植年龄。我国在供肺灌注保存液的研究上也有了突破,无锡市胸科医院研制棉子糖—低钾右旋糖酐供肺灌注保存液,在全世界率先应用于临床供肺的灌注保存,最长肺冷缺血时间长达7小时30分,术后早期肺功能仍良好;2004年12月成功完成非体外循环下序贯式双肺移植治疗终末期肺气肿,其中第2个供肺植入时肺冷缺血时间长达7小时45分,均超过目前国内传统肺保存6小时的限制,达到了国际先进水平。

3 肺移植陆续在全国开展:2002年来,据不完全统计,全国至少有10多家医院开展了肺移植,包括北京、上海、广州等城市,1978年来已开展肺移植60多例,其中大部分病例长期存活。病人术后肺功能明显提高,生活质量改善明显。

三、肺移植手术的准备

受体的选择标准:大部分肺移植受体的都采取相同的选择标准。绝对禁忌证包括>65岁、存在主要的内科疾病、精神异常或不能耐受肺移植。肺叶移植的受体多为儿童、肺囊性纤维化和肺血管病变的病人。肺移植常见适应证包括:

(1) 肺间质纤维化的典型表现是诊断后功能上和组织学上的迅速恶化,患者在等待肺移植中的病死率高,在疾病过程中应及早提交申请肺移植评估。由于自体肺的通气和灌注有较高的阻力,移植供体取得通气和灌注的优势,单肺移植的术后生存率较高。双肺移植提供了较多的正常肺组织储备,美国华盛顿B—J医院的经验表明这类病人双肺移植有较低的近期并发症和死亡率。(2) 重症纤维化累及肺叶肺段病变

病带来的支气管扩张和阻塞等组织改变。大部分病人死亡原因是呼吸衰竭。由于耐药菌数量的增加,假单胞菌成为主要的致病原因。术前假单胞菌感染是肺移植的绝对禁忌证。手术一般均为双肺移植,在美国华盛顿B—J医院手术病死率<5%。(3) 慢性阻塞性肺病或 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏引起的肺气肿是肺移植最常见的适应证,占全部肺移植的39%。首先,在西方肺气肿是十分常见的疾病;其次,病人在等待移植过程中有相对长的生存时间使他们能接受氧疗和参加肺功能恢复计划。从技术上考虑肺气肿受者因胸腔巨大,没有粘连,利于肺的切除和植入供肺。严重的肺高压并不常见,因此这一手术很少需要用CPB。手术主要选择单肺还是双肺移植对受体更有利,据美国华盛顿的经验,单、双肺移植的院内生存率相同,而双肺有较好的功能结果和相对较长的5年生存率。肺减容术后仍可给以肺移植,并取得了较好的疗效。(4) 肺移植是原发性肺高压(PPH)和继发性肺高压有效的治疗方法。单肺移植即可获得长期理想的肺后负荷的下降,并获得右心功能的恢复。由于连续PGE₁静脉内给药治疗的开展,作为肺移植适应证的PPH已显著减少,对于治疗无效或后期治疗失败的病人应行肺移植。

四、供体选择

理想的肺供体是没有吸烟史、胸片清晰、呼吸道清洁、良好的气体交换功能和正常的支气管。而脑死亡后常伴有各种肺病理学的改变:如神经源性肺水肿、肺挫伤、误吸和感染等。由于供体的短缺,当前国外供体的标准已放宽,边缘性供体、活体肺叶供体、劈开全肺分成上下肺叶供体和心脏停跳肺供体均已用于临床。

五、移植技术

在成人和儿童前外侧切口均可获得很好的显露,对于双肺移植可采用平卧位双侧前外侧切口,有中心报道运用VATS下小切口双肺移植。

1 全肺移植:在种植期间,供肺要保持低温,支气管的吻合首先完成,支气管的膜部采用4—0可吸收线连续缝合,随后软骨部采用间断套叠缝合或8字缝合,用气管周围软组织覆盖吻合口。肺动脉的吻合用3根5—0 Prolene连续缝合。在受体左房的吻合部位置心耳钳,然后开放肺静脉形成一个喇叭口,用3根4—0 Prolene和供体左房袖连续缝合不打结,开放肺动脉,从左房袖吻合口排气并灌注,然后打结关闭左房吻合口,开放肺静脉。

2 活体肺叶移植:两个供体分别行左下肺叶、右下肺叶切取,切下的供体肺叶从小的支气管内插管并用纯氧通气,采用逆行灌注以确保肺叶的充分灌注至供肺组织变白,然后将肺送到受体的手术室。受体麻醉满意后置仰卧位,胳膊和肘90°弯曲。进胸后解剖两侧肺门,肝素化并经升主动脉和右房建立体外循环。行受体肺切除术。右下肺叶供体植入右侧胸腔并且支气管吻合首先进行,然后连续缝合完成动脉的吻合,将供肺叶的静脉吻合到受体的上肺静脉上,右肺叶灌注的同时用同样的方式完成左肺叶的移植。

3. 体外循环 (CPB) 和体外肺膜氧合 (ECMO) 的应用: 成人单肺移植一般无需应用 CPB, 整体双肺移植要用 CPB, 序贯式双肺移植时根据具体情况决定是否要用 CPB。儿童肺移植和肺叶移植的病人则要在 CPB 下完成。CPB 的适应证是: ① 高碳酸血症和酸中毒用药物不能纠正; ② $\text{PaO}_2 < 6.7 \text{ kPa}$; ③ 循环不稳定或手术误操作等。CPB 可经股动静脉进行, 右肺移植时亦可经主动脉和右房插管。肺移植术后如发生早期移植失去功能、严重呼吸衰竭和心功能不全则应考虑使用 ECMO。

六、免疫抑制

肺移植的免疫抑制大体上是用环孢素 A (CsA)、硫唑嘌呤和皮质类固醇三联标准方案。当前他克罗姆 (FK506) 和霉酚酯 (MMF) 已用于肺移植, 标准方案有毒性、无效、排斥、复发或存在细支气管阻塞综合征时使用这些药物作为二线或三线药物。西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司和来氟米特等也在临床应用但没有可靠的相关报告。

七、治疗结果

目前国际心肺移植登记中心资料表明, 肺移植的手术病死率 $< 10\%$; 平均 3 个月的存活率是 84% , 1 年的存活率保持在 74% , 3 年存活率 58% , 5 年存活率 47% , 10 年生存率是 24% 。值得提出 COPD 的肺移植取得较好的生存率, COPD 受体 1、3、5、10 年生存率分别是 79.9% 、 62.4% 、 46.8% 和 33.7% , 双肺移植受体的 5 年生存率达 $(66.7 \pm 4.0)\%$ 。最近 Cooper 报告的成人肺移植受体的 1 年和 5 年生存率分别是 85% 和 55% , 多伦多肺移植组报告肺移植治疗肺气肿 10 年生存率为 43% , 原发性肺高压 10 年生存率则高达 59% 。活体肺叶移植术后 1、3、5 年生存率分别是 70% 、 54% 和 45% 。

八、影响肺移植成功的主要因素

1. 供体短缺和等待中的病死率增加: 在美国大多数肺移植中心, 登记等待肺移植的时间是 18~24 个月。最近的资料显示等待肺移植的病人中有 16% 的人在等待供体期间死亡, 而肝移植和肾移植分别是 12% 和 7% 。肺最大的保存时间仍是未知的, 多伦多肺移植组报告供体肺质量较好时肺冷缺血时间已达到 12 h, 在世界上许多大的肺移植中心远距离获取、其他移植组获取供体和边缘肺供体均已应用, 且远距离获取和其他组获取的 1 年和 5 年生存率没有不同。对单肺移植受体一般不使用边缘性肺供体, 而在双肺移植时可使用边缘肺, 尤其是肺气肿病人。

2. 缺血再灌注损伤: 在临床上大约 25% 的肺移植受体发生严重的缺血再灌注损伤 (I/R D)。I/R I 以非心源性肺水肿为典型表现, 发生于肺移植的 12 h 内。它是早期死亡和长期 ICU 的最常见原因。发生 I/R I 的病人采用保护性呼吸机支持、利尿和吸入 NO 等。在紧急情况下可用 ECMO。美国华盛

顿 B-J 医院在 12 个病人中应用 ECMO, 存活了 7 例, 7 例病人均是在不可逆的肺损伤发生前、移植后 24 h 内开始使用 ECMO 的。

3. 急性排斥: 尽管肺移植免疫抑制剂的剂量和药物浓度水平均超过了其他的实质性器官移植的水平, 经活检证实肺移植后的 1 年急性排斥反应发生率仍高达 80% 。急性排斥反应诊断的金标准是多处支气管活检获得的肺实质的组织学检测。急性排斥的病理学特征是血管周围淋巴细胞浸润。纤支镜活检已证实是有效而安全的。在移植后 2 周可常规行纤支镜检查, 并在术后 1、2、3、6、12 个月时复检, 对急性排斥治疗后 2 周复检纤支镜以评估治疗效果。急性排斥反应的治疗是基于病情的严重程度、复发和病人的状态。典型的处理是前 3 天静脉给予甲强龙 (20 mg/kg), 以后调整到维持剂量。淋巴细胞单抗治疗用于复发和顽固性排斥。

4. 感染: 移植后的早期细菌感染是最常见并且是死亡的主要原因, 最常累及的器官是那些移植的供体。在成人肺移植中感染占死亡原因的 25% , 而活体肺叶移植感染占死亡原因的 53.4% 。巨细胞病毒性 (CMV) 疾病是最常见的术后感染性并发症, 报告移植病人的感染率是 $13\% \sim 15\%$, 受体 CMV 阴性而供体 CMV 阳性的肺移植发生感染的危险性最高, 而在受体和供体均为阴性的移植通常见不到。对严重威胁生命的高危病人使用预防性治疗, 常规每天静脉给予更昔洛韦 (5 mg/kg) 12 周预防, 通常移植后 7~14 天开始。

真菌感染可发生于移植后的早期和晚期, 白色念珠菌是常在移植后单独出现并且通常表现为局部和全身性的感染。对单肺移植的病人自体肺存在曲霉菌、念珠菌感染能用系统性和吸入两性霉素和大氟康结合治疗, 对所有真菌感染都需要长期持续治疗。

5. 慢性移植体失去功能和细支气管阻塞综合征 (BOS): 慢性移植体失去功能是组织学上以细支气管阻塞为特征的临床病理综合征。临床表现为移植后 3 个月或更长时间排除支气管肺感染原因出现的进行性严重呼吸困难。临床上急性排斥反应的发病率和 CMV 肺炎呈正相关, 也和 BOS 的发展呈正相关, 供体年龄增加和缺血时间的增加均和 BOS 的发展呈正相关。肺移植 1、3、5 年的无 BOS 分别是 85% 、 65% 、 47% 。BOS 是成人肺移植的主要死亡原因。在生存超过 1 年后, 80% 以上的死亡是肺的原因引起的, 其中 30% 是由于支气管阻塞, 许多病人不能从肺感染中恢复是由于严重的气道阻塞, 或是治疗 BOS 相关的免疫抑制的结果, 对 BOS 治疗的限制正在改变免疫抑制药物的选择。BOS 是免疫介导过程的积累, 是由慢性排斥反应引起的。已证实 HLA-I 抗体的存在可预示 BOS 的进展。进一步的研究发现这一抗体的存在早于 BOS 的进展, 所以有目的地进行早期干预, 提高免疫耐受是减轻慢性排斥的最有前景的方法。

(收稿: 2005-12-15)