

肺移植对 5例慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响

刘锦铭 杨文兰 姜格宁 嘉安 王英敏 郑卫 朱东 高蓓兰 江平 吴文

【摘要】 目的 研究单肺移植手术治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)对呼吸生理及肺功能的影响。方法 5例患者均为Ⅳ级 COPD男性患者,年龄 51~63岁。术前 2周测定患者用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC最大通气量(MVV)、残气容积(RV)、肺总量(TLC)、残总比(RV/TLC)、深吸气量(IC)、胸腔气体容积(TGV)、呼气峰流量(PEF)、总气道阻力(R_{aw total})、肺一氧化碳弥散量(D_LCO)、每升肺泡容积肺一氧化碳弥散量(D_LCO/V_A)、6分钟行走距离(6MWD)、动脉血氧分压(PaO₂)、肺泡气-动脉血氧分压差[P_(A-a)O₂]、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)及平均肺动脉压(mPAP)等参数。术后 2个月再行上述测定。结果 5例患者术前 2周、术后 2个月检测的参数为: MVV (23.6±5.8)、(71.6±21.8) L; FEV₁ (0.68±0.21)、(1.85±0.46) L; FEV₁/FVC (37.4±8.3)、(75.6±13.9)%; PaO₂ (60.0±9.1)、(86.2±2.9) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); SaO₂ (90.0±4.6)%、(96.8±0.5)%及 mPAP (31.2±5.5)、(16.6±1.8) mm Hg 均有显著改善 (P均<0.05); 3例患者 IC (1.16±0.26)、(1.83±0.35) L; TGV [(6.52±0.27)、(4.52±0.29) L]; RV [(5.12±0.39)、(3.20±0.32) L]; RV/TLC (71.0±5.6)、(51.3±2.5)%及 R_{aw total} [(6.62±0.99)、(2.48±0.87) cm H₂O·L⁻¹·s⁻¹] 改善显著 (P均<0.05); 4例患者 PEF [(1.65±0.40)、(3.92±1.63) L/s]; D_LCO [(8.5±3.0)、(21.0±6.2) mL·min⁻¹·mm Hg⁻¹] 及 6MWD [(46.8±14.7)、(246.8±51.9) m] 也显著增加 (P均<0.05); FVC [(1.85±0.40)、(2.45±0.49) L]; TLC [(7.19±0.15)、(6.26±0.73) L]; D_LCO/V_A [(2.90±1.50)、(5.41±0.87) L·min⁻¹·mm Hg⁻¹]; P_(A-a)O₂ [(37.6±16.3)、(17.8±6.3) mm Hg] 及 PaCO₂ [(44.6±7.7)、(37.4±3.4) mm Hg] 有所改善,但差异无统计学意义 (P均>0.05)。结论 COPD患者肺移植术后肺通气、气道阻力、残气、弥散、运动耐力及气体交换功能均明显改善。

【关键词】 肺移植; 肺疾病,慢性阻塞性; 呼吸功能试验

Effect of lung transplantation on pulmonary function in 5 Patients with chronic obstructive pulmonary disease LIU Jinming YANG Wenlan JIANG Gening DING Ji'an WANG Yingmin ZHENG Wei ZHU Dong GAO Beikun JIANG Ping WU Wen Department of Respiratory Medicine Shanghai Pneumology Hospital Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of lung transplantation on pathophysiology and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Methods Five male COPD (grade IV) patients aged 51 to 63 yr were enrolled in the study. The patients underwent pulmonary function tests and the following measurements 2 weeks before and 2 months after the operation. The measured parameters included forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁/FVC, maximal ventilatory volume (MVV), residual volume (RV), total lung capacity (TLC), RV/TLC, inspiratory capacity (IC), thoracic gas volume (TGV), peak expiratory flow (PEF), total airway resistance (R_{aw total}), diffusion capacity for CO of lung (D_LCO), diffusion capacity for CO of lung/alveolar volume (D_LCO/V_A), 6 minute walk distance (6MWD), partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂), alveolar-artery oxygen gradient [P_(A-a)O₂], oxygen saturation in arterial blood (SaO₂), partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP). Results

The measured parameters before vs after the operation were as follows: MVV (23.6 ± 5.8) vs (71.6 ± 21.8) L, FEV_1 (0.68 ± 0.21) vs (1.85 ± 0.46) L, FEV_1/FVC (37.4 ± 8.3)% vs (75.6 ± 13.9)%, PaO_2 (60.0 ± 9.1) vs (86.2 ± 2.9) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), SaO_2 (90.0 ± 4.6)% vs (96.8 ± 0.5)% and mPAP (31.2 ± 5.5) vs (16.6 ± 1.8) mm Hg; all were significantly improved in the 5 cases (all $P < 0.05$); IC (1.16 ± 0.26) vs (1.83 ± 0.35) L, TGV (6.52 ± 0.27) vs (4.52 ± 0.29) L, RV (5.12 ± 0.39) vs (3.20 ± 0.32) L, RV/TLC (71.0 ± 5.6)% vs (51.3 ± 2.5)% and R_{aw} total (6.62 ± 0.99) vs (2.48 ± 0.87) cm H₂O · L⁻¹ · s⁻¹ were significantly improved in 3 of the 5 patients (all $P < 0.05$); PEF (1.65 ± 0.40) vs (3.92 ± 1.63) L/s, \dot{V}_E (8.5 ± 3.0) vs (21.0 ± 6.2) ml · min⁻¹ · mm Hg⁻¹ and 6MWD (46.8 ± 14.7) vs (246.8 ± 51.9) m were significantly increased in 4 of the 5 patients (all $P < 0.05$). FVC (1.85 ± 0.40) vs (2.45 ± 0.49) L, TLC (7.19 ± 0.15) vs (6.26 ± 0.73) L, \dot{V}_E/\dot{V}_A (2.90 ± 1.50) vs (5.41 ± 0.87) L · min⁻¹ · mm Hg⁻¹, P_{A,O_2} (37.6 ± 16.3) vs (17.8 ± 6.3) mm Hg and $PaCO_2$ (44.6 ± 7.7) vs (37.4 ± 3.4) mm Hg were also improved but did not reach significance (all $P > 0.05$). Conclusion Spirometry, airway resistance, residual capacity, diffusion capacity, exercise tolerance and gas exchange were improved remarkably after lung transplantation in COPD patients.

【Key words】 Lung transplantation Pulmonary disease chronic obstructive Respiratory function tests

1983年 Joel Cooper 在加拿大多伦多完成了第 1 例获长期生存的单肺移植手术。从此肺移植手术为多种终末期肺部疾病提供了全新的治疗手段及前景, 并且是惟一有效方法, 而慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 又是肺移植的主要手术适应证^[1,2]。然而肺移植对终末期肺部疾病呼吸生理及肺功能影响及改善的发生机制尚未完全明了。从 2003 年 1 月至 2004 年 7 月我院为 5 例 COPD 患者成功实施了同种异体单肺移植手术, 目前均良好生存。为了解肺移植手术的治疗效果及对呼吸生理与肺功能的影响, 我们对 5 例患者术前、术后的肺功能进行了观察研究, 现报道如下。

对象与方法

一、临床资料

本组研究严格按当前国际上 COPD 受体选择标准选择病例^[3], 选择标准为: (1) 应用支气管扩张剂后第一秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV_1 占预计值%) $< 25\%$; (2) 休息时动脉血氧分压 (PaO_2) $< 55 \sim 66$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); (3) 动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$) 增高; (4) 有继发性肺动脉压增高的表现; (5) 临床上第一秒用力呼气容积 (FEV_1) 下降迅速, 生理状况恶化。本组研究 5 例患者均为 IV 级 COPD 男性患者 (根据 2003 年 GOLD 诊断标准)^[4], 年龄 51 ~ 63 岁, 咳嗽、咳痰和喘息气急 20 ~ 30 年, 均有吸烟史, 按 Modified Research Council of Great Britain 气急分级标准均为

数 ≥ 5 次/年。查体均表现为 COPD 肺心病的体征, 胸部 X 线及 CT 显示肺气肿、肺大疱、肺动脉高压及肺心病征象。心电图及心脏超声心动图均显示肺动脉高压和肺心病改变。心导管检查均证实肺动脉高压的存在。动脉血气均为低氧血症及 2 例合并有 CO_2 潴留。肺通气功能均为重度阻塞性通气功能障碍及运动耐力下降。术前诊断为 COPD (IV 级)、肺心病、心功能不全、慢性呼吸衰竭。

二、研究内容及方法

术前 2 周患者分别行肺通气、气道阻力、残气及弥散等肺功能、运动耐力及血气分析检查测定。术后 2 个月所有患者分别再进行上述肺功能、运动试验检查及血气分析检查。

1. 肺通气、气道阻力及残气等肺功能测定: 测定用力肺活量 (FVC)、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 最大通气量 (MVV)、残气容积 (RV)、肺总量 (TLC)、残总比 (RV/TLC)、深吸气量 (IC)、胸腔气体容积 (TGV)、呼气峰流量 (PEF) 及总气道阻力 (R_{aw} total) 等参数。

2. 肺弥散功能测定: 测定肺一氧化碳弥散量 ($\dot{V}_E \cdot \dot{V}_A$) 及每升肺泡容积肺一氧化碳弥散量 (\dot{V}_E/\dot{V}_A)。肺通气及弥散功能采用 Aurobox 6200 体描仪 (美国森迪斯公司) 测定, 仪器误差范围 $< 3\%$, 精度为 0.05 L, 每次测定检查均重复 3 次, 每次检查间隔 1 min 误差低于 5%, 取其中最佳值。

3. 运动耐力测定: 6 分钟行走距离 (6MWD) 采用心肺运动测试系统 (森迪斯 ERGOLINE 美国) 进行测定。上述肺功能仪每天开机后进行环境、气体、体描管和容积定标, 测定记录体温、环境大气压、水

4 动脉血气测定: 测定 PaO_2 、肺泡气 动脉血氧分压差 $[P_{(A-a)}O_2]$ 、动脉血 氧饱和度 (SO_2)和 P_aCO_2 。使用仪器为 IL1610 血气分析仪 (美国 Instrumentation Laboratory 公司)。血气分析仪每天质控定标并定期保养。

5 肺动脉压测定: 采用热稀释漂浮导管测定术前 30 min 及手术后第 3 天的平均肺动脉压 (mPAP) 并进行比较。

三、统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 软件对各参数治疗前、后进行 检验。

结 果

本组研究中, 5 例 COPD 患者术前肺功能检查均为重度阻塞性通气功能障碍及阻塞性肺气肿, 4 例测定发现肺弥散功能严重减损, 5 例动脉血气均显示为低氧血症, 2 例合并 CO_2 潴留 (表 1 ~ 3)。5 例 COPD 患者术后 2 个月肺通气、残气及气道阻力功能测定发现 MVV、 FEV_1 及 FEV_1/FVC 均显著改善 (P 均 < 0.05), 3 例 IC、TGV、RV、RV/TLC

R_{aw} 均改善显著 (P 均 < 0.05), 4 例 PEF 测定也改善 ($P < 0.05$); 这提示术后患者呼吸气流受限、阻塞性肺气肿、气体陷闭及呼吸肌力等均得到了缓解与改善。4 例术后 2 个月运动耐力检查 6MWD 测定明显延长 ($P < 0.05$)、 D_LCO 显著增加 ($P < 0.05$), 表明运动耐力增加、肺弥散功能改善。5 例术后 2 个月动脉血气 PaO_2 及 SO_2 均有明显恢复 (P 均 < 0.05), 表明术后患者肺气体交换功能也均得到了明显改善。5 例患者术前心导管检查均证实肺动脉高压的存在, 术后 3 d 肺动脉压均降至正常 ($P < 0.05$), 肺动脉高压及右心功能明显缓解和改善。术后 2 个月 FVC、TLC、 D_LCO/V_A 、 $P_{(A-a)}O_2$ 及 P_aCO_2 也有所改善但无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

讨 论

本组研究发现 5 例 COPD 患者表明其气道及呼吸系统的阻力显著下降, 气流受限大大缓解, 肺气肿与气体陷闭均明显得到了缓解。本组研究的 5 例 COPD 患者均为终末期患者, 肺功能及体力极差, 其

表 1 肺移植治疗 5 例 COPD 患者的肺通气功能及运动耐力变化

患者	性别	年龄 (岁)	时期	MVV (L)	FVC (L)	FEV_1 (L)	FEV_1/FVC (%)	IC (L)	TGV (L)	RV (L)	TLC (%)	RV/TLC (%)	PEF (L/s)	R_{aw} (cm H ₂ O · L ⁻¹ · s ⁻¹)	6MWD (m)
1	男	63	术前	21	1.98	0.60	30	—	—	—	—	—	1.41	—	59
			术后	47	1.84	1.20	65	2.43	3.58	1.16	5.43	21	3.07	—	270
2	男	55	术前	32	2.32	1.05	45	—	—	—	—	—	—	—	48
			术后	101	2.35	2.35	100	—	—	—	—	—	—	—	—
3	男	51	术前	18	1.25	0.54	43	0.92	6.21	4.70	7.09	66	1.24	7.76	42
			术后	66	2.35	1.69	72	1.33	5.18	3.57	7.01	51	3.39	2.84	271
4	男	55	术前	20	2.02	0.55	27	1.44	6.67	5.18	7.37	70	2.07	6.13	58
			术后	86	3.19	2.22	69	2.10	4.68	3.02	6.21	49	6.34	1.48	277
5	男	51	术前	27	1.68	0.66	42	1.12	6.68	5.48	7.12	77	1.91	5.96	28
			术后	58	2.50	1.80	72	1.46	4.65	3.02	5.55	54	2.88	3.11	169

表 2 肺移植治疗 5 例 COPD 患者的肺气体交换功能及肺动脉压变化

患者	性别	年龄 (岁)	时期	D_LCO (mL · min ⁻¹ · mm Hg ⁻¹)	D_LCO/V_A (L · min ⁻¹ · mm Hg ⁻¹)	PaO_2 (mm Hg)	SO_2 (%)	$P_{(A-a)}O_2$ (mm Hg)	P_aCO_2 (mm Hg)	mPAP (mm Hg)
1	男	63	术前	5.5	1.54	45	82	60	36	38
			术后	22.4	5.80	87	97	12	42	19
2	男	55	术前	—	—	66	93	15	56	32
			术后	—	—	88	97	14	39	18
3	男	51	术前	6.6	2.53	59	91	40	48	30
			术后	14.1	4.31	87	97	19	36	16
4	男	55	术前	9.7	2.65	62	91	41	42	33
			术后	28.7	6.33	81	96	28	33	15
5	男	51	术前	12.1	5.06	68	93	32	41	23

中 2例患者术前根本无法配合进行 TLC、RV的测定,术后均可配合完成上述测定,这也同样表明肺功能的改善。患者术后肺弥散功能、动脉血气及 6MWD的显著改善增加提示其肺通气功能、气体交换功能、通气血流灌注比例失衡、心功能及营养代谢等均得到改善。

表 3 肺移植治疗 COPD患者手术前、后肺功能及肺动脉压的比较 (x±s)

指标	例数	术前	术后
MVV(L)	5	23.6±5.8	71.6±21.8*
FVC(L)	5	1.85±0.40	2.45±0.49
FEV ₁ (L)	5	0.68±0.21	1.85±0.46*
FEV ₁ /FVC(%)	5	37.4±8.3	75.6±13.9*
IC(L)	3	1.16±0.26	1.83±0.35#
TGV(L)	3	6.52±0.27	4.52±0.29#
RV(L)	3	5.12±0.39	3.2±0.32#
TLC(L)	3	7.19±0.15	6.26±0.73
RV/TLC(%)	3	71.0±5.6	51.3±2.5#
PEF(L/s)	4	1.65±0.40	3.92±1.63#
R _{aw} (cm H ₂ O·L ⁻¹ ·s ⁻¹)	3	6.62±0.99	2.48±0.87#
6MWD(m)	4	46.8±14.7	246.8±51.9*
D _L CO(ml·min ⁻¹ ·mm Hg ⁻¹)	4	8.5±3.0	21.0±6.2#
D _L CO/V _A (L·min ⁻¹ ·mm Hg ⁻¹)	4	2.90±1.50	5.41±0.87
PaO ₂ (mm Hg)	5	60.0±9.1	86.2±2.9*
SAO ₂ (%)	5	90.0±4.6	96.8±0.5#
P _(A-a) O ₂ (mm Hg)	5	37.6±16.3	17.8±6.3
PaCO ₂ (mm Hg)	5	44.6±7.7	37.4±3.4
mPAP(mm Hg)	5	31.2±5.5	16.6±1.8*

注:与治疗前比较 *P<0.01, #P<0.05

COPD患者作肺移植术后,肺通气、气体交换及运动耐力改善效果的发生机制非常复杂,尚未完全明了。首先,由于移植肺为完全正常的肺,其弹性回缩力、顺应性、气道阻力、弥散功能及通气血流比例等均为正常,故单肺移植后对整体呼吸功能均可产生综合的结果和效应^[1]。

COPD患者作肺移植术后供肺植入患者胸腔后,过度扩大的胸腔容积缩小及纵隔向术侧移位可使患者双侧横膈及胸廓形态趋于正常,低平的膈肌上升,胸廓弹性明显增加,膈肌活动幅度增大,胸式呼吸及腹式呼吸均比术前改善。从而可使术后 TLC、RV下降, MVV、FVC、FEV₁上升^[1,2,6,7]。本组研究术后肺通气功能增加的结果证实支持这一机制。国外研究发现,单肺移植治疗 COPD过程中单肺通气时气肿肺在适当通气下仍可有较满意的气体交换,通气功能也得到一定程度的改善。同时,肺移植术后肺气肿肺细小支气管壁及肺的弹性回缩

性恢复,从而使呼吸功也减小,呼吸肌疲劳得以改善,胸廓呼吸动力泵功能改善^[1,2,8]。本组研究发现与国外研究结果相似,也支持上述机制。

COPD患者肺移植术后生理死腔通气减小,肺内血流重新分配,使肺内分流减小,通气血流比值改善。因此肺的弥散功能及气体交换功能也得以明显改善^[1,2,9]。本组研究结果也均证实了此假设。本组研究观察到 5例患者术后肺动脉压较术前明显下降,右心功能不全的临床症状也明显得到了纠正,同样证实了这一理论^[1,2,7]。本组研究发现患者术后运动耐力明显增强可能与肺移植对肺通气功能、气体交换功能及心功能等的综合改善有关^[9]。

近期发现新的测试指数体系 BODE指数(包括体重指数、气流阻塞参数指标、气急指数及运动耐力)可能会更有效地评价 COPD患者肺功能、全身状况、预后及疗效^[10]。肺移植对 COPD患者肺功能及其他呼吸生理的中长期影响效果,单、双肺移植的比较等均有待于进一步研究观察。

参 考 文 献

- 1 Turbok EP. Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 789-818.
- 2 姜格宁, 丁嘉安, 高文. 单肺移植治疗老年重度肺气肿. 中华胸外科杂志, 2003; 19: 327-329.
- 3 Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ et al. Single vs bilateral sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 935-941.
- 4 Konmann Q, Bech KM, Bejer J et al. Newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease: Clinical features and distribution of the novel stages of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Respiration 2003; 70: 67-75.
- 5 American Thoracic Society medical section of the American Lung Association. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disease. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 945-951.
- 6 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report—1997. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 691-712.
- 7 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report—2001. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 805-815.
- 8 Herz MJ, Taylor DO, Turbok EP et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report—2002. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 950-970.
- 9 Turbok EP, Edwards LB, Taylor DO et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official adult lung and heart-lung transplant report—2003. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 625-635.
- 10 Celli BR, Cote CG, Marin M et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012.