

· 综述 ·

# 肺移植最新进展

赵凤瑞 (胸外科)

## 1 历史与现状

肺移植动物实验开始于40年代末。十几年后,1963年美国密西西比大学Hardy等报告了首例人类单肺移植。<sup>[1]</sup>此后世界各地竞相开展。至70年代末全世界已做40余例。由于肺与外界相通等特殊性及医学发展条件所限,此期广泛开展的临床肺移植均以失败告终。在80年代初,新的免疫抑制剂环孢菌素A(cyclosporin A, CsA)问世,及以Cooper为首的加拿大多伦多总医院肺移植组的杰出贡献<sup>[2]</sup>,使肺移植出现转机。鉴于以前的肺移植几乎均为梗阻性肺病,肺脏的解剖及生理特点导致术后出现明显的通气/灌注(ventilation/perfusion, V/Q)失衡,而自体肺又是潜在的感染源,所以Cooper把肺移植受体严格限定在弥漫性肺纤维化这一间质性肺病。他们用大网膜包绕支气管吻合口解决了支气管吻合口瘘这一致命性并发症。1986年,多伦多移植组5例单肺移植中4例长期生存并恢复正常工作和生活。<sup>[3]</sup>美国密苏里州圣路易斯的国际肺移植登记处统计,截至1990年1月30日以前6年间全世界共行185例单肺移植<sup>[4]</sup>,其中124例(67%)仍然生存。6年中仅1989年一年就做了79例(附表)。

附表 1989~1991年肺移植例数一览表

作 者	国家及单位	单肺 (n)	双肺 (n)	诊断
1989 年				
Mal H, et al <sup>[5]</sup>	法国 Beaujon 医院	2		E
McGrego, et al <sup>[6]</sup>	英国 Freeman 医院	3		F
Hertz, et al <sup>[7]</sup>	美国明尼苏达大学		1	a
LoCicero, et al <sup>[8]</sup>	美国西北大学	1		F
Noirclerc, et al <sup>[9]</sup>	法 国		6	C
Bonser, et al <sup>[10]</sup>	美国明尼苏达大学		1	
Trulock, et al <sup>[11]</sup>	美国华盛顿大学	1		COPD
1990 年				
Raju, et al <sup>[12]</sup>	美国密西西比大学	3	6	C, E, O
Pasque, et al <sup>[13]</sup>	美国华盛顿大学		3	
Grossman, et al <sup>[14]</sup>	加拿大多伦多总医院	20		F
Conacher, et al <sup>[15]</sup>	英国 Freeman 医院	11		F
Levine, et al <sup>[16]</sup>	美国德克萨斯健康中心大学	3		H
Schafers, et al <sup>[17]</sup>	德国 Hannover 医学院	5		F
Bosch, et al <sup>[18]</sup>	荷 兰	1		O
Fournier, et al <sup>[19]</sup>	法国 Beaujon 医院	6		E
Miyoshi, et al <sup>[20]</sup>	加拿大多伦多总医院	6	6	
Toomes, et al <sup>[21]</sup>	德 国	1		
1991 年				
Kean, et al <sup>[22]</sup>	美国匹兹堡大学		7	H
Maurer, et al <sup>[23]</sup>	加拿大多伦多大学	6		
Calhoon, et al <sup>[24]</sup>	美国德克萨斯健康中心大学	23		COPD, F, H, O
Yacoub M, et al <sup>[25]</sup>	英国 Harefield 医院	25		COPD
总 计		117	30	

E 肺气肿; F 肺纤维化; C 囊性纤维化; a 抗胰蛋白酶缺乏症; H 肺动脉高压; o 闭塞性细支气管炎  
COPD 慢性梗阻性肺病

临床肺移植有单肺、双肺及全心肺移植三种方式。全心肺移植一开始就限于各种心脏病包括重度肺心病的治疗,自成一类。<sup>[26]</sup>本文介绍的肺移植与文献中一般说法一致,系指单、双肺移植。1988年以前文献报告的肺移植成功者不多,基本上限于多伦多一家。1989年以后文献报告渐多,少者1例,多达20余例。Cooper自1988年下半年转到美国圣路易斯,领导华盛顿大学医学院肺移植组,10个月内做了32例肺移植,仅1例医院死亡。美国德克

萨斯健康科学中心大学移植组 Calhoon 等 1991 年 5 月报告 23 例单肺移植, 1 年生存率 77%, 2 年生存率 73%。<sup>[24]</sup>

近 3 年中, 美国、加拿大、法国、英国、德国及荷兰等国家均已成功地进行了肺移植, 仅文献报告的美国的肺移植中心就有不下 10 个。临床肺移植适应症不断扩大, 手术技术不断完善、普及, 围手术期处理日趋规范化, 成功率也越来越高。

## 2 适应症

1990 年以前, 单肺移植严格限于内科治疗无效的晚期特发性肺纤维化, 一般认为它是单肺移植的最佳适应症。因为自体肺顺应性低而血管阻力高, 这就使移植后通气和灌注都更趋向于移植肺, 避免 V/Q 失衡的发生。而对梗阻性肺病如 COPD (慢性梗阻性肺病)、囊性肺纤维化等病, Cooper 等采用双肺移植技术, 并获得临床成功<sup>[27]</sup>, 近 3 年文献报告已逾 30 例。但由于手术技术复杂, 需部分或完全体外循环, 并发症及死亡率明显高于单肺移植。原发性或继发性肺动脉高压过去属于全心肺移植适应症, 近年来随着供体保存技术及围手术期管理的迅速进步, 单肺移植适应症已成功地扩大到梗阻性肺病及肺动脉高压症。肺动脉高压患者单肺移植后数日内肺动脉压即降至接近正常, 肺血管阻力明显降低, 心排出量明显增加, 右心功能恢复正常, V/Q 扫描证实灌注大部分分布在移植肺。休息时无低氧血症, 运动时动脉血氧饱和度不降低。<sup>[18, 19]</sup> COPD 患者单肺移植后, 虽有一定程度的 V/Q 失衡, 但机体完全可以代偿<sup>[11]</sup>, 多数患者术后恢复正常生活。<sup>[11, 14, 19]</sup> 一些专家并认为 COPD 行单肺移植更容易, 因胸腔大操作方便, 而且由于肺动脉压及阻抗常较低, 使得术后再灌注肺水肿的发生率明显减低。现多数专家正接受下述观点, 即 COPD 亦为单肺移植适应症, 可选择性应用; 肺动脉高压亦可行单肺移植, 但围手术期移植肺血流骤增应警惕再灌注肺水肿。单肺移植的禁忌症仅限于活动性感染、预期寿命有限的其他全身性疾病、肾或肝功能衰竭、吸毒、酗酒及大量吸烟。严重消瘦及不能下床活动不是禁忌, 因为心功能不全及恶病质在术后可迅速好转。

双肺移植经过 10a 的发展后, 由于并发症及死亡率较高 (仅气管吻合口瘘即达 25%), 加上近两年单肺移植适应症的扩大, 双肺移植有减少趋势。鉴于整体 (en bloc) 双肺移植手术复杂, 并发症多, 如出血、吻合口瘘、心功能不全等, Cooper 等发展了横切口同期分侧双肺移植技术<sup>[13]</sup>, 他认为可避免与体外循环及心脏停跳有关的并发症, 避免气管吻合口缺乏血运问题, 减少术中、术后出血并保留了心脏的神经支配。用此法双肺移植 3 例, 术后均顺利恢复, 其中 1 例肺缺血时间长达 9.5h。专家们认为双肺移植对肺部感染性疾病以及肺梗阻性疾病仍有相当的适应症。

## 3 围手术期技术进展

### 3.1 激素使用问题

过去因担心影响支气管吻合口的愈合, 受术术前均停用激素, 甚至认为不应少于 1 个月。1991 年 Calhoon 报告单肺移植 13 例, 术前一直使用激素, 术后又多次用大剂量强的松龙冲击治疗, 吻合口也未用大网膜包绕, 并未发生支气管吻合口并发症, 而且术后早期肺损伤及排斥反应均较少。

### 3.2 供体选择及供肺大小

供体与受体胸围差  $< 8$  cm 为宜。测定时过去多考虑身高、体重的关系, 现认为测定骨性胸廓意义更大。因为胸围相同时, 肥胖或肌肉发达的供体的胸廓可比消瘦的受体的胸廓更小。过去强调一定要避免供肺过大, 甚至不惜在必要时将全肺移植改为肺叶移植, 或切除部分肺组织, 以防移植肺受压而膨胀不全。现在有人反而认为供肺稍大时效果更好, 压迫性肺不张纯属理论问题。

### 3.3 供肺取获及保存

现多数作者认为前列腺素有保护供肺功能作用, 故在取获供肺之前, 可快速静脉点滴前列腺素  $E_1$  500  $\mu$ g (溶于 50 ml 生理盐水)。在主动脉阻断之前结扎上腔静脉, 切断下腔静脉及左心耳顶部亦是有用的手术技术, 可使左、右心迅速减压, 防止发生肺水肿。心脏灌注停跳液的同时, 肺动脉灌注冷 Euro-Collins 液 1000 ml, 心肺表面复以盐水冰屑。肺动脉灌注是近年的发展, 已证实对肺的保护作用。从肺静脉前方 0.5 cm 处切断心房, 自主肺动脉分叉处切断肺动脉, 在主支气管根部切下肺脏并夹闭主支气管, 以 3 层无菌塑料袋盛装, 浸泡于 4℃ Euro-Collins 液中。

### 3.4 术侧选择

两侧肺功能相差太大时,一般先移植功能差的一侧;限制性肺病宜行左肺移植,因左膈较低,体积较大,顺应性更好,更利于移植肺的膨胀;梗阻性肺病宜行右肺移植,因左侧自家肺过度膨胀可将左膈下推,而不致于推向纵隔、疝过中线而挤压移植肺;原发性肺动脉高压行右肺移植更好,因为安置体外循环较方便。

### 3.5 手术技术

右肺移植用双腔管麻醉,左肺移植用单腔管麻醉,后者插管内置7号Fogarty球囊导管做为支气管阻断器。受体肺切除前阻断肺动脉5 min,观察患者耐受情况以决定是否需体外循环。肺动脉阻断后,在上叶动脉根部水平切断。阻断左心房后,在两条肺静脉入口处水平切断,使2个开口融合为一。距隆突2.0 cm切断主支气管。吻合从静脉开始,然后支气管。膜样部连续缝合,前壁间断8字缝合,缝线均绕过一个软骨环,结扎后供肺支气管自然套入受体支气管1个软骨环。Calhoon<sup>[24]</sup>用此法施术23例,无1例发生吻合口瘘;他们亦不用大网膜包绕吻合口,这样就避免开腹并缩短了手术时间;他们推荐使用4-0 Prolene线,术后纤支镜检查发现吻合迅速愈合并为粘膜复盖,甚至难以分辨出吻合口来。在动脉吻合完毕前先松心房阻断钳,用针头为静脉排气,再为动脉排气,然后打结。肺立即通气,并给予10 cm水柱PEEP(呼气末正压)以防肺水肿。

### 3.6 再灌注肺水肿的预防

再灌注肺水肿在术后8~12h最重,PEEP应用需36~72h。静脉点滴芬太尼可使患者很好地耐受PEEP治疗。常规应用速尿,尽量用胶体液,减少晶体液输入也是预防的有效措施。Swan-Gang管应保留2~3d,以监测心脏血液动力学。

### 3.7 免疫抑制剂的应用

以CsA、硫唑嘌呤为主,可加激素及抗淋巴细胞球蛋白。Calhoon<sup>[24]</sup>的办法是术后用强有松龙500 mg,以后125 mg q12h,6次后改口服强的松10 mg q12h维持。术后即开始用CsA 5 mg/kg·12h,硫唑嘌呤100 mg/d。排斥反应一旦发生,仍以大剂量激素冲击治疗。

### 3.8 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)肺炎的防治

过去术后出现呼吸困难及低氧血症多考虑为排斥反应,近来发现几乎均系CMV肺炎。Calhoon<sup>[24]</sup>报告6例死亡病例中,5例直接死于CMV肺炎。为预防CMV肺炎,现已常规为供体及受体做病毒培养,原则上选择CMV阴性供体与受体进行移植。术后加用Ganciclovir 5 mg/kg·12 h,连续7d,第8d起用免疫球蛋白。CMV肺炎的治疗亦用Ganciclovir。近年使用新的免疫抑制剂单克隆抗体、抗淋巴细胞球蛋白,已发现可引起灾难性的CMV肺炎,现多数专家已废弃应用。

## 5 参考文献

- 1 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *JAMA*, 1963, 186: 1065
- 2 Cooper JD. Lung transplantation; a new era. *Ann Thorac Surg*, 1987, 44: 447
- 3 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1140
- 4 International Lung Transplant Registry, Suite 3170 Queeny Tower, One Barnes Hospital Plaza, St. Louis, MO 63110
- 5 Mal H, Andreassian B, Pamela F, et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140: 797
- 6 McGregor CGA, Dark JH, Hilton CJ, et al. Early results of single lung transplantation in patients with end-stage pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 98: 350
- 7 Hertz MI, Bonser RS, Jamieson SW, et al. Reversible hyperinflation in emphysema. *Chest*, 1989, 96: 421
- 8 LoCicero J 3d, Shih SR, Zhao FR, et al. Pulmonary venous anastomosis in lung transplantation without donor left atrium. Experimental and clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 97: 582
- 9 Noirclerc M, Chazallette JP, Metras D, et al. Double lung transplantation. Report of the 1st French case and comments on the 5 subsequent cases. *Ann Chir*, 1989, 43: 597
- 10 Bonser RS, Fischel R, Fragomeni L, et al. Successful human double lung transplantation after five and one-half hours of preservation.

- J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98; 942
- 11 Trulock KP, Egan TM, Kouchoukos NT, et al. Single lung transplantation for severe chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 1989, 96; 738
  - 12 Raju S, Heath BJ, Warren ET, et al. Single-and double-lung transplantation. Problems and possible solutions. Ann Surg, 1990, 211; 681
  - 13 Pasque Mk, Cooper JD, Kaiser LR, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation; rationale and initial clinical experience. Ann Thorac Surg, 1990, 49; 785
  - 14 Grossman RF, Frost A, Zamel N, et al. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 1990, 322; 727
  - 15 Conacher ID, Dark J, Hilton CJ, et al. Isolated lung transplantation for pulmonary fibrosis. Anaesthesia, 1990, 45; 971
  - 16 Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Chest, 1990, 98; 1107
  - 17 Schafers HJ, Haverich A, Wagner TO, et al. Unilateral lung transplantation a new perspective in the treatment of pulmonary fibrosis. Pneumologie, 1990, 44; 943
  - 18 van den Bosch JM, Brutel de la Riviere A. The first lung transplantation in the Netherlands; a brief report. Ned Tijdschr Geneesk, 1990, 134; 1457
  - 19 Fournier M, Mal H, Andreassian B, et al. Single-lung transplantation in emphysematous patients. Lung, 1990, 168; 1169
  - 20 Miyoshi S, Schafers HJ, et al. Donor selection for single and double lung transplantation. Chest size matching and other factors influencing posttransplantation vital capacity. Chest, 1990, 98; 308
  - 21 Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. Transplantation, 1991, 51; 433
  - 22 Toomes H, Swoboda L. Unilateral lung transplantation an initial report of experiences. Pneumologie, 1990, 44 (1); 509
  - 23 Maurer JR, Winton TL, Patterson GA, et al. Single-lung transplantation for pulmonary vascular disease. Transplant Proc, 1991, 23; 1121
  - 24 Calhoun JH, Crover FL, Gibbons WJ, et al. Single lung transplantation; Alternative indications and technique. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 101; 816
  - 25 Yacoub M, Khaghani A, Theodoropoulos S, et al. Single lung transplantation for obstructive airway disease. Transplant pro, 1991, 23; 1213
  - 26 Reitz BA. Heart-lung transplantation. Chest, 1988, 93; 450
  - 27 Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1988, 45; 626

(1992-05-05 收稿 1992-10-15 修回)

~~~~~

(上接第 46 页)

CMV-IgM (+), 出院诊断为巨细胞病毒性肝炎。

3 个月后复查, 患儿 ALT 20 IU/L, T-Bil 8.1  $\mu\text{mol/L}$ , D-Bil 4  $\mu\text{mol/L}$ 。完全康复。

讨论: 对肝炎小龄患儿的护理, 应作到:

①保持患儿皮肤清洁, 床铺平稳, 防止发生皮肤感染;

②细视葱形透膜, 避免出现输液反应和交叉感染;

③婴儿心肺功能尚不健全, 输入液体量及速度要精确计算 (按 1 滴/min, 连续输液 5h/d), 需家属密切配合, 严密观察。对该患儿我们采取两侧头皮静脉交替输

液, 较合理的使用血管, 一方面保证局部血管较长时间使用, 一方面做到较好地固定局部头皮;

④复方苦参注射液为中药制剂, 部分患者可发生血管刺激, 注射部位疼痛现象。首次给小儿注射, 护士需严密观察用药过程中的不良反应。可放慢速度或稀释后用, 避免发生静脉炎;

⑤观察黄疸消退情况。如皮肤、巩膜、大便、小便的颜色是否与化验相符合; ⑥进行床边隔离, 如瓶煮沸消毒, 使用一次性尿布, 护理人员及家属用 5% 84 消毒液洗手。

(1992-10-15 收稿)