

纤维支气管镜肺活检对肺移植术后急慢性排斥的诊断价值

朱艳红 陈静瑜 杨国仪 陆国础 周敏 张稷 郑明峰 何毅军 陆明华

【摘要】 目的 探讨肺移植术后常规应用纤维支气管镜肺活检(TBLB)在急慢性排斥反应中的应用。方法 54 例肺移植患者共进行 133 例次 TBLB。根据国际心肺移植协会(ISHLT)的分类及分级标准对患者的活检标本进行分级;将 0~100 d 作为肺移植早期,101~400 d 作为晚期。根据病理结果分成早期排斥组(ER)和非早期排斥组(NO-ER);比较两组间 100 d 后急性排斥/淋巴细胞性支气管炎、细支气管炎(AR/LBB)的发生率。结果 肺移植早期和晚期的阳性检测率分别为 32.9%、20.4%。肺移植晚期 ER 组和 NO-ER 组 AR/LBB 的发生率分别为 20.8%和 20.0%($P>0.05$),81.8%的 AR/LBB 为 A2 或 B2 级以下,其中 64.9%的 AR/LBB 患者没有典型的临床表现。结论 慢性排斥(BOS)是限制肺移植患者长期生存的关键因素,肺移植术后应常规做 TBLB,及时发现并处理 AR,以预防 BOS 发生。

【关键词】 肺移植; 纤维支气管镜肺活检; 排斥反应

对本院收治的 54 例肺移植患者临床资料进行分析并结合文献复习,探讨纤维支气管镜肺活检(TBLB)在诊断急慢性排斥反应中的应用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:54 例肺移植受体患者中男 45 例,女 9 例;年龄 15~73 岁,平均(48.19±14.09)岁;患者原发病见表 1。受体术前均有不同程度的呼吸衰竭,长期依赖呼吸机 9 例。53 例供体均为尸体供者,2 例术前 X 线胸片排除肺部病变及感染;术前供、受体的 ABO 血型相符,其中 2 例肺移植为利用同一供体的左右肺同期进行单肺移植。供肺的灌注、获取、保存技术参照文献[1]方法。

1.2 研究方法:肺移植术后常规三联免疫抑制治疗,术后处理见相关报道[2-3]。存活满 100 d 以上患者被纳入。常规登记患者的姓名、性别、年龄、原发病、手术类型、术后随访时间及供、受体巨细胞病毒(CMV)感染情况。肺移植术后 1、2、3、

6、12 个月常规进行 TBLB,因有些患者住在边远地区,故 TBLB 不能按时完成,但至少完成 2 次。通常根据影像学表现在有病变的部位进行活检,若影像学表现正常,则在肺叶下各段进行活检。根据 1996 年国际心肺移植协会(ISHLT)修订的排斥诊断标准对移植术后患者的活检标本进行分级(A0、A1、A2、A3、A4、B0、B1、B2、B3、B4)[4]。

54 例患者共进行 133 例次 TBLB。0~100 d 为肺移植早期,101~400 d 为肺移植晚期。根据病理学结果分成早期排斥组(ER)和非早期排斥组(NO-ER)。肺移植早期如标本为 A0、B0 或 B1 级则归入 NO-ER 组,其他归入 ER 组。明确 100 d 后急性排斥/淋巴细胞性支气管炎、细支气管炎(AR/LBB)的特征和排斥表现,比较两组间 AR/LBB 的发生率。发现 AR/LBB 给予激素冲击治疗并调整及更换免疫抑制剂。肺移植术后 AR 的临床表现很不典型,主要有呼吸困难、

低热、肺门周围浸润、白细胞增多症、低氧血症及大剂量激素治疗有效等,但都无特异性。一般将有临床症状,肺功能测定短期内 1 秒用力呼气容积下降>10%,并排除感染等其他因素,诊断为 AR。

1.3 统计学处理:用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 结果:移植早期和晚期 TBLB 阳性检测率分别为 32.9%(26/79)和 20.4%(11/54);移植晚期 ER 组和 NO-ER 组的 AR/LBB 发生率分别为 20.8%和 20.0%($P>0.05$)。移植晚期有 81.8%(9/11)的 AR/LBB 为 A2 或 B2 级以下,其中有 64.9%(24/37)的 AR/LBB 患者无典型 AR/LBB 表现(表 2)。所有患者生存时间 9~60 个月,中位数 26.5 个月;1 年生存率为 74.1%(40/54);1 例患者至今生存 67 个月。大部分患者生活质量良好,肺功能极大改善。

2 讨论

肺移植是目前治疗多种终末期肺疾

表 1 54 例肺移植患者一般资料

移植	例数	年龄		性别		原发病						
		(岁)	男	女	COPD	肺纤维化	矽肺	肺结核	淋巴管平滑肌瘤	室缺并艾森曼格综合征	支气管扩张	DPB
单肺移植	37	31~73	29	7	14	19	1	1	2	0	0	0
双肺移植	13	24~65	10	4	6	0	1	1	0	0	4	1
单肺移植加室缺修补术	4	15~19	3	1	0	0	0	0	0	4	0	0

注:室缺:室间隔缺损;COPD:慢性阻塞性肺疾病;DPB:弥漫性泛细支气管炎

表 2 两组肺移植患者 TBLB 结果比较

组别	例数	行 TBLB 例次		早期 TBLB 阳性例次		早期 AR [例(%)]	晚期 TBLB 阳性例次		晚期 AR [例(%)]	
		总例次	早期	晚期	>A2 级		≤A2 级	>A2 级		≤A2 级
ER 组	24	68	44	24	15	11	23(42.6)	1	4	5(20.8)
NO-ER 组	30	65	35	30				1	5	6(20.0)

患的一种最佳选择,大部分患者在肺移植后可长期存活,但慢性排斥(BOS)是限制肺移植患者长期生存的主要因素^[5]。尽管 Fisher 等^[6]研究表明在 BOS 后给予全淋巴照射可减缓 BOS 发展,但 BOS 最终不能彻底治愈。有证据表明,同种免疫机制在 BOS 发病过程中起重要作用,BOS 中最重要的临床危险因子是 AR,但也有人认为 LBB 更危险^[7-9]。

据 ISLHT 统计,每位肺移植患者在移植后 1 年内可发生 1~2 次 AR^[10]。据美国华盛顿大学的资料统计,在肺移植早期 AR/LBB 的发生率为 31%,30 d 内发生率为 45%,100 d 后就降至 26%,100 d 后 70% 的 AR 是 A1 级,其中 1/3 的 AR/LBB 并无临床表现,是通过 TBLB 发现的^[11]。本院早期 AR/LBB 的发生率为 42.6%,晚期 ER 和 NO-ER 组 AR/LBB 的发生率差异无统计学意义,64.9% 的患者没有典型 AR/LBB 的临床表现,且有相当一部分患者在发生一次 AR/LBB 后若不及时处理可发生第二次排斥反应。匹兹堡大学的一项研究显示,在肺移植术后 6 个月内,患者无排斥和感染的临床迹象,仅有 52% 的患者与活检相符^[12]。事实上,误诊的原因很多,包括缺乏典型的临床症状、X 线表现不明显、肺功能测定不稳定。

AR 通过免疫过程可直接引起气道上皮细胞及上皮细胞损伤,从而导致 BOS 的发生。许多研究显示,AR 的病理学特征为血管周围及毛细血管周围的浸润。当严重的 AR 持续存在或反复发作,则更易引起 BOS。在移植后 6~12 个月内发生 3 次或 3 次以上的 AR,BOS 的几率是普通患者的 3~4 倍^[7]。而在肺移植晚期出现的 AR 也是 BOS 的重要危险因素。一项研究显示,在肺移植 6 个月后发现 AR,并给予积极的处理,有 50% 的患者 3 个月后可发生 BOS,说明 AR 可直接引起 BOS^[13]。而在最近的一项研究中发现,A1 级的 AR 也是 BOS 的一个独立危险因素,Khalifah 等^[14]用单变量和多变量回归分析,回顾性研究了过去 7 年中 228 例肺移植患者的资料,结果显示 A1 级也是 BOS 的独立危险因素。另据 Duke 大学的研究报道,31 例未经处理的 A1 级 AR 在 1 年内发生了 A2 级的 AR^[15]。其他一些研究中心也发现,24% 未经处理的 A1 级排斥有恶化趋势^[16]。BOS 限制了肺移植的长期生存,

大约有 40% 肺移植后 5 年的患者发生 BOS,并引起不可逆的阻塞性肺病^[17]。

BOS 不仅影响患者的生存率,而且影响患者的生活质量。目前没有治疗 BOS 较好的方法,预防 BOS 可提高肺移植患者的长期生存率。而肺移植术后 AR 的临床表现很不典型,若不常规做 TBLB 很难发现 A2 或 B2 级以下的 AR,肺移植早期 AR 的发生率更高,早期没有发生 AR/LBB 的患者,在肺移植晚期也同样可以发生 AR/LBB。及时发现 AR 并及时处理对预防 BOS 十分关键,故术后常规行 TBLB 非常重要。

目前国内肺移植早期(0~100 d)排斥及感染的发生率相对较高,有些甚至多次发生 AR,相当一部分始终不能明确究竟是 AR 还是移植肺“再植入反应”,有些患者虽无临床症状,但 TBLB 可发现 AR。因此,有必要在 AR、BOS 的预防与诊断,以及规范免疫抑制剂的应用方面进一步做深入研究。

参考文献

[1] 陈静瑜,胡春晓,朱乾坤,等.改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察.中华医学杂志,2004,84(17):1416-1417.
 [2] 朱艳红,陈静瑜,郑明峰,等.肺移植围术期的并发症处理(附 18 例报告).中国危重病急救医学,2006,18(7):394-396.
 [3] 朱艳红,陈静瑜.肺移植围术期监测与并发症的治疗.山东医药,2005,45(27):77-78.
 [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 Pt 1):1-15.
 [5] Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(4):440-444.
 [6] Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, et al. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Am J Transplant, 2005, 5(3):537-543.
 [7] Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K, et al. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(2):195-202.
 [8] Giris RE, Tu I, Berry GJ, et al. Risk factors for the development of oblitera-

ive bronchiolitis after lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(12):1200-1208.
 [9] Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(3):829-833.
 [10] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report (2006). J Heart Lung Transplant, 2006, 25(8):880-892.
 [11] Chakinala MM, Ritter J, Gage BF, et al. Yield of surveillance bronchoscopy for acute rejection and lymphocytic bronchitis/bronchiolitis after lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(12):1396-1404.
 [12] Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(6 Pt 1):2037-2043.
 [13] Kesten S, Maidenberg A, Winton T, et al. Treatment of presumed and proven acute rejection following six months of lung transplant survival. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(4 Pt 1):1321-1324.
 [14] Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Minimal acute rejection after lung transplantation; a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Transplantation, 2005, 5(8):2022-2030.
 [15] Garrity ER Jr, Villanueva J, Bhorade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. Transplantation, 2001, 71(6):773-777.
 [16] Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, et al. Prospective analysis of 1 235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(10):1062-1067.
 [17] Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report (2002). J Heart Lung Transplant, 2002, 21(9):950-970.

(收稿日期:2008-09-19)

(本文编辑:李银平)