

肺移植问题的研究进展

孙梦 温宗梅

同济大学附属上海市肺科医院麻醉科 200433

通信作者:温宗梅, Email: wzm1103@126.com

【摘要】 肺移植是治疗终末期肺疾病唯一有效的治疗手段。但近年来,肺移植术后急性排斥反应、感染、原发性移植物失功(PGD)、缺血/再灌注损伤、手术技术与麻醉管理、供体、体外循环或体外膜肺氧合(ECMO)以及受体原发病等均成为制约肺移植发展的难题,严重影响患者的预后。通过对上述有关肺移植的主要“瓶颈”及严重影响肺移植患者生存的因素和应对措施进行综述,为肺移植的临床治疗研究提供新的思路。

【关键词】 肺移植; 急性排斥反应; 感染; 缺血/再灌注

基金项目: 国家自然科学基金(81400052)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.024

Research progress in lung transplantation

Sun Meng, Wen Zongmei

Shanghai Affiliated Hospital of Tongji University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wen Zongmei, Email: wzm1103@126.com

【Abstract】 Lung transplantation is the only effective treatment for end-stage lung disease. The problems, including acute rejection, infection, primary graft dysfunction (PGD) and ischemia/reperfusion injury after lung transplantation, as well as surgical techniques and anesthesia management, donor, cardiopulmonary bypass or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and the main pathogenesis of the receptor, that restrict the development of lung transplantation seriously, and affect the prognosis of patients. Through the description of above major bottlenecks related to lung transplantation and the factors that seriously affect the survival of lung transplant patients and the current response measures, new ideas for the clinical treatment of lung transplantation are presented.

【Key words】 Lung transplantation; Acute rejection; Infection; Ischemia/reperfusion

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400052)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.024

全球第一例人类肺移植手术源于1963年,患者术后存活了18 d^[1],为人类肺移植技术开创了先河。此后,肺移植技术逐渐发展起来。迄今为止,肺移植是目前临床上治疗多种终末期肺病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺疾病、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏、特发性肺动脉高压、特发性肺纤维化、囊性纤维化及支气管扩张等唯一有效的方法^[2-3]。随着肺移植成功率及手术技术的提高,制约肺移植患者生存率的主要难题是目前亟需解决的问题。现将肺移植研究领域的“瓶颈”及严重影响肺移植患者生存的因素和应对措施进行综述,为临床研究提供新的契机。

1 急性排斥反应

移植排斥反应是指受者进行同种异体组织或器官移植后,外来组织或器官等移植物作为一种“异己成分”被受者免疫系统识别,后者发起针对移植物的攻击、破坏和清除的免疫学反应。急性排斥反应是最常见的一种移植排斥反应,一般发生在移植术后数小时至6个月内。排斥是闭塞性细支气管炎的主要危险因素,并与补体激活和产生供体特异性人白细胞抗原(HLA)抗体的体液反应有关^[4]。

目前,经支气管活检(TBB)是常规检测急性排斥反应的手段,但TBB会增加出血、气胸等风险,而经纤维支气管镜检查及支气管肺泡灌洗液(BALF)可大大减少此类风险^[5]。器官移植术的成败在很大程度上取决于移植排斥反应的防治,

目前临床上主要从严格选择供者、抑制受者免疫应答^[3]、诱导移植耐受以及加强移植后的免疫监测等方面来防治移植排斥反应的发生,但仍不能有效预防及治疗急性排斥反应。

2 感染

感染是肺移植术后早期的主要并发症,也是围手术期患者死亡的主要原因。感染包括细菌、病毒、真菌感染,其中细菌感染是围手术期最主要的致病因素。常见病原体包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌及其他具有重要抗性谱的革兰阴性菌^[6]。甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMX)作为临床上细菌感染的一线治疗药物,即使大剂量使用,患者病死率也高达60%;亚胺培南和丁胺卡那霉素则是二线治疗药物^[6]。

有研究者指出,肺移植术后的真菌感染主要是曲霉属(占44%,最常见的是曲霉属烟曲霉)、念珠菌属(占23%,最常见的是白色念珠菌)及其他霉菌^[7]。吸入两性霉素B是常用抗真菌药物,可预防肺移植术后的真菌感染,但随着三唑的出现,两性霉素B的使用率逐渐下降,使得三唑成为临床上最常用的抗肺移植术后真菌感染的药物,其中伏立康唑应用最多^[8]。一般抗真菌预防持续到术后半年至1年,具体预防时间及方法目前尚无明确指南,主要以经验性治疗为主。

病毒感染中常见的病原体是社区获得性呼吸道病毒(CARV)^[6]。肺移植感染后的抗病毒药物极为有限,常用的利巴韦林对人体副作用较多,使用时需考虑其带来的危害^[9]。

较新的药物如马利巴韦、来氟米特、莱特莫韦和青蒿琥酯已被推荐使用,成为病毒感染后利巴韦林的替代治疗药物^[10]。

3 原发性移植物失功(PGD)

PGD是肺移植术后72h内发生的急性肺损伤。肺移植手术成功率逐年提高,PGD是导致患者早期死亡的首要原因^[11]。近年来,由于边缘肺及各种辅助技术的广泛使用及患者自身状态的影响,使PGD的发生率明显提高。但目前PGD的发生机制尚未阐明,有研究表明其可能与固有免疫活动、上皮细胞损伤及细胞因子释放等有关^[12]。供体及受体的原发病如肥胖、肺动脉高压、COPD、肺纤维化及围手术期等相关危险因素均可促进PGD的发生。迄今为止,PGD的防治尚无有效的治疗手段,临床上对于PGD的防治主要类似于呼吸窘迫综合征的防治^[13]。

4 缺血/再灌注(I/R)损伤

在肺移植手术中,由于肺循环受阻导致缺血损伤,在肺修复过程中,再灌注进一步加重了损伤。由于I/R发生机制复杂,因此肺I/R损伤机制尚未阐明。研究表明,肺I/R损伤可能与以下机制有关^[14]:缺氧的直接作用导致细胞损伤;氧自由基的作用;炎症反应与炎症损伤[如核转录因子(NF)、白细胞介素、肿瘤坏死因子等];钙离子超载;一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)及肺泡表面活性物质的作用。

目前临床上预防肺I/R损伤有多种潜在治疗途径,如预处理,器官保存液,离体肺灌注,保护线粒体功能,抑制还原型辅酶II(DADPH)氧化酶活性,抑制NF-κB活性,气体治疗(NO、氢气、硫化氢),表面活性剂,前列腺素,高压氧疗法等^[15-19],但尚无明显有效的方法。因此,关于肺I/R损伤的干预治疗尚有很大难度,仍需进一步探索。

5 手术技术与麻醉管理

目前肺移植的手术方式大致包括4种:单肺移植、双肺移植、心肺移植和活体肺叶移植。单肺移植技术经过多年实践已基本稳定,近年来,随着双肺移植技术水平不断提高,患者的预后也逐渐提高,如特发性肺动脉高压患者^[20]。

在肺移植手术中,麻醉管理是一个巨大挑战。麻醉诱导时,如未采取适当方法可导致全身性低血压、低心排、心肌缺血和衰竭以及心搏骤停等危及生命安全事件的发生^[21]。一项调查报告显示,丙泊酚是首选的静脉麻醉诱导药物;吸入性麻醉药首选七氟烷;术中维持常辅以镇痛药(如芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼等);罗库溴铵和顺阿曲库铵是常用肌松药^[22]。肺移植术中单肺通气是重要的环节,双腔支气管导管使用最多,但可导致术后咽喉痛、声音嘶哑等并发症,甚至出现气管黏膜局部溃疡,愈合后形成环形瘢痕至气管狭窄^[22-23];单腔气管内导管联合支气管封堵器可缩短插管时间及减轻患者术后咽喉疼痛,降低声音嘶哑、咳嗽、声带损伤的发生率^[22,24]。

6 供体

供肺短缺一直是制约肺移植发展的一个重大因素。人体器官来源的最佳路径是脑死亡捐献,在脑死亡器官捐赠患者中,与其他器官相比,肺是极其脆弱的器官,心肺复苏过程

中的直接损伤、肺部感染及重症加强治疗病房(ICU)护理的并发症如呼吸机相关性肺损伤、肺水肿、肺不张等均可导致供体肺不适合使用^[25]。为寻找供体肺的替代来源,Kootstra提出了心脏死亡器官捐献(DCD),然而,来自DCD的捐赠者表现出PGD和闭塞性细支气管炎,给移植后患者生存带来巨大影响^[25-26]。2001年,Steen等^[27]首次将离体肺灌注(EVLP)用于肺移植,更将短时间EVLP用于改善“边缘供肺”功能。随着EVLP技术的推广,EVLP在肺水肿、肺栓塞、肺感染及肺损伤中的治疗作用逐渐引起重视^[27-29]。此外,患者捐赠器官后仍有许多不确定因素导致取消捐赠,如伦理因素等。

20世纪90年代以来,为解决供体短缺的问题,活体肺叶移植(LDLLT)逐渐进入大众视野^[30]。一项LDLLT与脑死亡移植供体的对比研究表明,LDLLT术后1年与3年生存率分别为89.7%和86.1%,由于LDLLT技术的复杂性,在临床中只适用于那些不能长期等待脑死亡供体肺的患者,如受者病情严重,LDLLT则不能有效维持患者预后^[31]。因此,LDLLT因供受体身体情况而受到制约。

7 体外循环或体外膜肺氧合(ECMO)

一般来说,大部分肺移植已不常规使用体外循环。2008年Broomé等^[32]首次将ECMO用于肺移植,并取得良好效果。目前临床常用ECMO为等待肺移植的患者在术前提供过渡治疗以减少肺感染、肺动脉高压导致的呼吸衰竭等事件的发生。在肺移植术中,ECMO可为患者提供有效的呼吸循环支持,有效控制肺动脉高压,改善因通气血流失调引起的氧合不足,减轻心肺负担,提高预后^[33]。肺移植术后应用ECMO可减轻患者缺氧、心功能不全等并发症,对肺移植术后PGD的预防有良好效果。ECMO虽是肺移植有效的辅助手段,但其并发症的大量出现严重制约着患者预后,如术中出血、术后凝血功能障碍、血管损伤、血栓形成、栓塞、肾功能障碍、感染、神经系统并发症等^[34]。如何有效利用ECMO仍有待进一步探索。

8 受体的原发病

肺移植作为终末期肺疾病唯一有效的治疗措施,患者不仅因肺动脉高压、肺纤维化、COPD等接受肺移植,而且肺移植术后患者预后被受体的原发病严重制约。

肺动脉高压指肺动脉压力升高超过一定阈值的一种血流动力学和病理生理状态,可导致右心衰竭。肺动脉高压患者在肺移植术后会出现右心室负荷降低,但左心室舒张功能尚不能立即改善,因此易出现左心衰竭及血流动力学障碍,严重影响患者预后^[35]。

肺纤维化是以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质聚集并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的肺疾病终末期改变,也就是正常的肺泡组织被破坏后经过异常修复导致结构异常(疤痕形成),是一种特殊的间质性肺疾病。肺纤维化患者术后极易出现呼吸并发症引起呼吸衰竭,并可导致术后肺动脉高压的发生,预后较其他原发病差^[36]。

COPD是一种常见的以持续气流受限为特征的可防治

疾病,气流受限进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关。有研究者指出,COPD患者接受肺移植可增加肺癌发生率,存在严重的肺动脉高压和内皮功能障碍,导致低氧血症及炎症反应的发生^[37]。

9 展望

肺移植作为肺疾病终末期治疗的唯一有效手段,有广泛的发展前景。但肺移植技术发展至今,制约患者预后的生存因素仍未有效解决,因此,对于肺移植的难题正需广大研究者不断探索及克服,为临床肺移植治疗进展提供有效保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantation in man [J]. *JAMA*, 1963, 186: 1065–1074. DOI: 10.1001/jama.1963.63710120001010.
- [2] Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (2): 1159–71. DOI: 10.1164/rccm.201101-0134CI.
- [3] Afonso Júnior JE, Werebe Ede C, Carraro RM, et al. Lung transplantation [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13 (2): 297–304. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3156.
- [4] Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31 (2): 179–188. DOI: 10.1055/s-0030-1249113.
- [5] Patella M, Anile M, Del PP, et al. Role of cytokine profile in the differential diagnosis between acute lung rejection and pulmonary infections after lung transplantation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47 (6): 1031–1036. DOI: 10.1093/ejcts/ezu395.
- [6] Clajus C, Blasi F, Welte T, et al. Therapeutic approach to respiratory infections in lung transplantation [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 32: 149–154. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.07.003.
- [7] Kennedy CC, Razonable RR. Fungal infections after lung transplantation [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38 (3): 511–520. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.011.
- [8] Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (5): 2371–2377. DOI: 10.1128/AAC.05219-11.
- [9] Fuehner T, Dierich M, Duesberg C, et al. Single-centre experience with oral ribavirin in lung transplant recipients with paramyxovirus infections [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16 (5): 733–740. DOI: 10.3851/IMP1811.
- [10] Gerami R, Mariette C, Alain S, et al. Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus [J]. *Antiviral Res*, 2014, 101: 57–61. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.10.014.
- [11] Subramanian V, Ramachandran S, Banan B, et al. Immune response to tissue-restricted self-antigens induces airway inflammation and fibrosis following murine lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14 (10): 2359–2366. DOI: 10.1111/ajt.12908.
- [12] Diamond JM, Christie JD. The contribution of airway and lung tissue ischemia to primary graft dysfunction [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15 (5): 552–557. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32833e1415.
- [13] Suzuki Y, Cantu E, Christie JD. Primary graft dysfunction [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34 (3): 305–319. DOI: 10.1055/s-0033-1348474.
- [14] 胡春晓, 袁圣劼, 王志萍. 肺移植围麻醉期缺血再灌注损伤的研究进展 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5 (5): 379–384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.016.
Hu CX, Yuan SJ, Wang ZP. Advances in research of peri-anesthesia ischemia-reperfusion injury in lung transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2017, 5 (5): 379–384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.016.
- [15] Zhang W, Zhang J. Dexmedetomidine preconditioning protects against lung injury induced by ischemia-reperfusion through inhibition of autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (2): 973–980. DOI: 10.3892/etm.2017.4623.
- [16] Kang B, Li W, Xi W, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes against apoptosis in ischemia/reperfusion through MiR-1-regulated histone deacetylase 4 pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (1): 10–21. DOI: 10.1159/000455816.
- [17] Ruan Y, Wang L, Zhao Y, et al. Carbon monoxide potently prevents ischemia-induced high-mobility group box 1 translocation and release and protects against lethal renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 86 (3): 525–537. DOI: 10.1038/ki.2014.80.
- [18] Meng C, Ma L, Liu J, et al. Inflation with carbon monoxide in rat donor lung during cold ischemia phase ameliorates graft injury [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241 (3): 246–254. DOI: 10.1177/1535370215600550.
- [19] Meng C, Ma L, Niu L, et al. Protection of donor lung inflation in the setting of cold ischemia against ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide, hydrogen, or both in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 199–206. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.015.
- [20] Nathan SD. The future of lung transplantation [J]. *Chest*, 2015, 147 (2): 309–316. DOI: 10.1378/chest.14-1748.
- [21] Rabanal JM, Real MI, Williams M. Perioperative management of pulmonary hypertension during lung transplantation (a lesson for other anaesthesia settings) [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2014, 61 (8): 434–445. DOI: 10.1016/j.redar.2014.05.015.
- [22] Tomasi R, Betz D, Schlager S, et al. Intraoperative anesthetic management of lung transplantation: center-specific practices and geographic and centers size differences [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (1): 62–69. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.05.025.
- [23] Liu TT, Li L, Wan L, et al. Videolaryngoscopy vs. Macintosh laryngoscopy for double-lumen tube intubation in thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2018, 73 (8): 997–1007. DOI: 10.1111/anae.14226.
- [24] Zhang L, Zhao X, Li Q. Successful single-lung ventilation using a bronchial occluder for repair a large tracheoesophageal fistula: a case report [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (8): 14454–14456.
- [25] Munshi L, Keshavjee S, Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1 (4): 318–328. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70064-4.
- [26] Yeung JC, Keshavjee S. Overview of clinical lung transplantation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4 (1): a015628. DOI: 10.1101/cshperspect.a015628.
- [27] Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9259): 825–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04195-7.
- [28] Nakajima D, Cypel M, Bonato R, et al. *Ex vivo* perfusion treatment of infection in human donor lungs [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (4): 1229–1237. DOI: 10.1111/ajt.13562.
- [29] Inci I, Zhai W, Arni S, et al. Fibrinolytic treatment improves the quality of lungs retrieved from non-heart-beating donors [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26 (10): 1054–1060. DOI: 10.1016/j.healun.2007.07.033.
- [30] Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127 (1): 114–122. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.042.
- [31] Date H, Sato M, Aoyama A, et al. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for very ill patients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47 (6): 967–972; discussion 972–973. DOI: 10.1093/ejcts/ezu350.
- [32] Broomé M, Palmér K, Scherstén H, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation and circulatory support as bridge to lung transplant [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86 (4): 1357–1360. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.053.
- [33] Cottini SR, Wenger U, Sailer S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: beneficial strategy for lung transplant recipients [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45 (1): 16–20. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.042.
- [34] Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1 866 adult patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97 (2): 610–616. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.008.
- [35] Gottlieb J. Lung transplantation for interstitial lung diseases and pulmonary hypertension [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34 (3): 281–287. DOI: 10.1055/s-0033-1348462.
- [36] Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 139. DOI: 10.1186/1471-2466-14-139.
- [37] Peinado VI, Gómez FP, Barberà JA, et al. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32 (12): 1262–1269. DOI: 10.1016/j.healun.2013.09.007.

(收稿日期: 2018-11-26)