

肺移植治疗良性终末期肺病受者术后1年内生存的危險因素分析

许红阳¹ 王大鹏¹ 姜淑云¹ 张锋¹ 高嵩¹ 陈耿靖¹ 陈静瑜²

¹南京医科大学附属无锡人民医院重症医学科,江苏无锡 214023; ²南京医科大学附属无锡人民医院胸外科,江苏无锡 214023

通信作者:陈静瑜, Email: chenjingyu333@sina.com

【摘要】目的 探讨肺移植治疗良性终末期肺病受者术后1年内出现的主要并发症、死亡原因及影响生存的危險因素。**方法** 采用回顾性研究方法,分析南京医科大学附属无锡人民医院肺移植工作组2017年5月至2018年10月完成的200例良性终末期肺病肺移植受者的临床资料。分析受者术后1年内出现的主要并发症、存活情况及死亡原因;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-Rank检验分析受者的性别、边缘性供肺、原发病类型、术前合并中重度肺动脉高压(PAH)、术中应用体外膜肺氧合(ECMO)支持、手术方式、术中大量失血、术后并发症〔感染、原发性移植物失功(PGD)、急性排斥反应〕对受者术后存活情况的影响;采用多因素Cox比例风险回归模型分析受者术后1年内死亡的独立危險因素。**结果** 200例受者均顺利完成肺移植,术后1年内出现的并发症为感染131例、PGD 20例、急性排斥反应57例、吻合口并发症26例、其他(如新发糖尿病、骨质疏松等)53例。受者术后3个月、6个月、1年的累积生存率分别为81.5%、80.0%和77.5%。共有45例受者在术后1年内死亡,死亡原因包括感染14例、PGD 7例、急性排斥反应8例、吻合口并发症4例、心脑血管意外3例、多器官功能衰竭3例、呼吸功能衰竭2例、其他(如交通意外等)4例。Kaplan-Meier生存分析显示,受者的性别、原发病为特发性肺纤维化(IPF)、术前合并中重度PAH、术中应用ECMO支持、术中大量失血以及术后发生感染、PGD和急性排斥反应是影响受者术后1年内存活的主要因素。多因素Cox回归模型分析显示,受者为男性是保护性因素〔风险比(HR)=0.481, 95%可信区间(95%CI)为0.244~0.947, $P=0.034$ 〕,原发病为IPF($HR=2.667$, 95%CI为1.222~5.848, $P=0.014$)、术中应用ECMO支持($HR=1.538$, 95%CI为0.787~3.012, $P=0.028$)、术中大量失血($HR=2.026$, 95%CI为0.976~4.205, $P=0.045$)以及术后发生感染($HR=3.138$, 95%CI为1.294~7.608, $P=0.011$)、PGD($HR=1.604$, 95%CI为0.464~5.539, $P=0.004$)和急性排斥反应($HR=1.897$, 95%CI为0.791~4.552, $P=0.015$)是肺移植受者术后1年内死亡的独立危險因素。**结论** 肺移植受者术后1年内存活情况受其性别、原发病类型、术前合并中重度PAH、术中应用ECMO支持、术中大量失血、术后并发症(感染、PGD、急性排斥反应)的影响;受者为男性是保护性因素,原发病为IPF、术中应用ECMO支持、术中大量失血及术后发生感染、PDG、急性排斥反应等并发症是肺移植受者术后1年内死亡的独立危險因素。

【关键词】 肺移植; 并发症; 危險因素

基金项目:江苏省无锡市科技发展指导性计划项目(CSZON1701)

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100044727

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200729-00550

Risk factors analysis for 1-year postoperative survival of patients with benign end-stage lung diseases after lung transplantation

Xu Hongyang¹, Wang Dapeng¹, Jiang Shuyun¹, Zhang Feng¹, Gao Song¹, Chen Gengjing¹, Chen Jingyu²

¹Department of Critical Care Medicine, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China; ²Department of Thoracic Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

Corresponding author: Chen Jingyu, Email: chenjingyu333@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the main postoperative complications, causes of death and the risk factors for survival in patient with benign end-stage lung diseases within 1 year after lung transplantation. **Methods** A retrospective analysis was conducted to collect the clinical data of 200 patients with benign end-stage lung disease who underwent lung transplantation admitted to Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from May 2017 to October 2018. The main postoperative complications, survival and causes of death within 1 year after operation were analyzed. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-Rank test was used to compare the influence of factors, including recipient's gender, use of marginal donor lung, primary disease, preoperative combination of moderate to severe pulmonary hypertension (PAH), intraoperative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support, surgical methods, postoperative massive blood loss, postoperative complications [infection, primary graft dysfunction (PGD), acute rejection], on 1-year survival in patients who underwent lung transplantation. The multivariate Cox proportional hazards regression model was used to evaluate the risk factors of death within 1 year

after lung transplantation. **Results** Two hundred patients underwent successful lung transplantation. The major postoperative complications within 1 year after transplantation included infection in 131 patients, PGD in 20 patients, acute rejection in 57 patients, anastomotic complication in 26 patients and others (new onset diabetes, osteoporosis, etc.) in 53 patients. The 3-month, 6-month, and 1-year postoperative cumulative survival rates were 81.5%, 80.0% and 77.5%, respectively. Forty-five patients died during 1 year after operation, among whom 14 died of infection, 7 died of PGD, 8 died of acute rejection, 4 died of anastomotic complication, 3 died of cardio-cerebrovascular accident, 3 died of multiple organ failure, 2 died of respiratory failure and 4 died of other causes (traffic accident, etc.). The Kaplan-Meier survival analysis showed that recipient's gender, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as the primary disease, preoperative combination of moderate and severe PAH, intraoperative ECMO support, intraoperative massive blood loss, postoperative complications (infection, PGD, acute rejection) were influencing factors for postoperative 1-year survival rate. The multivariate Cox regression model showed that male was the protective factor [hazard ratio (HR) = 0.481, 95% confidence interval (95%CI) was 0.244–0.947, $P = 0.034$], IPF as the primary disease (HR = 2.667, 95%CI was 1.222–5.848, $P = 0.014$), intraoperative use of ECMO support (HR = 1.538, 95%CI was 0.787–3.012, $P = 0.028$), massive blood loss during surgery (HR = 2.026, 95%CI was 0.976–4.205, $P = 0.045$) and postoperative infection (HR = 3.138, 95%CI was 1.294–7.608, $P = 0.011$), PGD (HR = 1.604, 95%CI was 0.464–5.539, $P = 0.004$), and acute rejection (HR = 1.897, 95%CI was 0.791–4.552, $P = 0.015$) were the independent risk factors for death within 1 year after transplantation. **Conclusions** One-year survival rates after lung transplantation are affected by recipient's gender, primary disease, preoperative combination of moderate and severe PAH, intraoperative ECMO support, intraoperative massive blood loss, and postoperative complications (infection, PGD, acute rejection). The male is the protective factor, while IPF as the primary disease, intraoperative ECMO support, massive blood loss during surgery and postoperative complications (infection, PGD, acute rejection) are independent risk factors for death within 1 year after lung transplantation.

【Key words】 Lung transplantation; Complication; Risk factor

Fund program: Wuxi Science and Technology Development Guiding Plan Project of Jiangsu Province of China (CSZON1701)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100044727

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200729-00550

肺移植是目前彻底治疗良性终末期肺病的唯一有效方法^[1],术后受者生存期明显延长,生活质量明显改善。文献报道,接受肺移植的成人受者(2010年1月至2017年6月,29 872例)中位生存期达6.7年,存活满1年受者中位生存期可达8.9年^[2]。然而,由于受者术前一般情况差、供肺去神经支配、术后免疫抑制剂用量大等因素,肺移植术后存活率较其他实体器官移植更低^[3]。本研究旨在分析本院肺移植工作组2017年5月至2018年10月完成的200例接受肺移植治疗的良性终末期肺病受者的临床资料,分析受者术后1年内的主要并发症与死亡原因,探讨影响肺移植受者术后1年内存活的风险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,收集2017年5月至2018年10月由本院肺移植工作组进行肺移植手术治疗的200例良性终末期肺病患者,以及为肺移植受者捐献肺脏的171例供者的临床资料。本研究涉及肺移植术均通过医院器官移植伦理委员会讨论,供肺获取和手术流程符合《中国肺移植术操作规范(2019版)》^[4]和伦理学标准。本研究为江苏省无锡市科技发展指导性计划项目(CSZON1701)的内容,符合医学伦理学标准,并通过了医院临床新技术与科研伦理委员会审批(审批号:KS2019054),同时在中国临床试验注册中心进行了临床注册(注册

号:ChiCTR 2100044727),所有检测和治疗均获得供受者双方或其家属的知情同意。

1.1.1 纳入标准:受者进行了完整的肺移植评估,接受肺移植手术并康复出院。

1.1.2 排除标准:手术失败或资料不完整。

1.2 资料收集:收集供受者的基线资料,供者资料包括性别、年龄、供肺形式、死亡原因、原发病及来源等;受者资料包括性别、年龄、原发病及手术方式等。同时收集受者术前实验室检查基线水平,术中辅助治疗、冷缺血时间、出血量,术后1年内的并发症、预后指标及死亡原因。

1.3 统计学方法:使用SPSS 18.0软件处理数据。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。使用Spearman等级相关分析法分析等级资料的相关性, $P < 0.05$ 且 $|r| > 0.2$ 时认为二者具有相关性。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-Rank法比较累积生存率;通过多因素Cox比例风险回归模型分析各因素对预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 供受者基线资料(表1~2):171例供者中,男性129例,女性42例;平均年龄(36.9 ± 12.2)岁;死亡原因主要为脑死亡;原发病主要为脑外伤及自发

性脑出血；以单肺或双肺形式给 200 例受者提供肺脏。200 例受者中,男性 162 例,女性 38 例；平均年龄(57.2±13.0)岁；原发病包括特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)121 例,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 27 例,职业性尘肺病 22 例,支气管扩张症 14 例,特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)7 例,其他良性终末期肺病 9 例；66 例接受双肺移植, 134 例接受单肺移植。

表 1 171 例为肺移植受者捐献肺脏的供者基本情况

指标	数值	指标	数值
性别(例)		死亡原因(例)	
男性	129	脑死亡	157
女性	42	心脏死亡	9
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.9 ± 12.2	心脑死亡	5
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	167.8 ± 7.5	原发病(例)	
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	65.1 ± 11.2	脑外伤	76
胸围(cm, $\bar{x} \pm s$)	86.7 ± 7.6	自发性脑出血	64
血型(例)		脑占位	4
A 型	32	其他	27
B 型	48	WBC	
O 型	84	($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	12.5 ± 5.7
AB 型	7	CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	89.9 ± 62.7
PaO ₂ /FiO ₂		PCT	
(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	460.3 ± 91.8	[$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	4.9(2.2, 8.9)
机械通气时间		供肺至医院距离	
[h, $M(Q_L, Q_U)$]	12.5(4.8, 21.3)	(km, $\bar{x} \pm s$)	839.6 ± 421.7
吸烟史(例)		供肺运输至手术室	
有	41	时间(h, $\bar{x} \pm s$)	5.0 ± 1.7
无	95	术前肺分泌物	
缺失	35	细菌培养阳性(例)	39

注: PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, WBC 为白细胞计数, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 肺移植术后并发症: 200 例受者肺移植手术均顺利完成, 术后并发症包括感染 131 例、原发性移植物失功(primary graft dysfunction, PGD) 20 例、急性排斥反应(acute rejection, AR) 57 例、吻合口并发症 26 例、其他(如新发糖尿病、骨质疏松等) 53 例。Spearman 等级相关分析显示(表 3~4), 与受者术后发生感染呈正相关的供者因素为机械通气时间长、质量评定为边缘性供肺, 受者因素为高龄、长期大量吸烟史、存在感染性原发病(支气管扩张症、原发性纤毛运动障碍)、术后留置气管导管时间长; 与受者术后发生 PGD 呈正相关的供者因素为吸烟、机械通气时间长, 受者因素为术前合并中重度肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、单肺移植、术中未应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持、术中大量失血。

表 2 200 例接受肺移植治疗的良性终末期肺病受者基本情况

指标	数值	指标	数值
性别(例)		手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	313.0 ± 98.5
男性	162	手术方式(例)	
女性	38	单肺	134
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.2 ± 13.0	双肺	66
原发病(例)		应用 ECMO 支持(例)	
IPF	121	V-A	79
COPD	27	V-V	55
职业性尘肺病	22	无	66
支气管扩张症	14	冷缺血时间(min, $\bar{x} \pm s$)	
IPAH	7	第一侧	369.7 ± 93.1
其他	9	第二侧	496.8 ± 99.9
糖尿病(例)	35	术中出血量	
术前感染(例)	78	(mL, $\bar{x} \pm s$)	1 403.2 ± 1 379.7
术前痰细菌		早期(<72 h)	
培养阳性(例)	45	二次手术(例)	8
术前 PASP		术后拔管时间	
(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	59.1 ± 23.7	(d, $\bar{x} \pm s$)	5.8 ± 4.8
术前血清 ALB		术后 ICU 住院时间	
(g/L, $\bar{x} \pm s$)	33.5 ± 4.4	[d, $M(Q_L, Q_U)$]	8.3(4.3, 10.7)
术前血清 PA		术后 1 个月内	
(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	228.9 ± 89.0	气管切开(例)	17

注: IPF 为特发性肺纤维化, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, IPAH 为特发性肺动脉高压, PASP 为肺动脉收缩压, ALB 为白蛋白, PA 为前白蛋白, ECMO 为体外膜肺氧合, V-A 为静脉-动脉, V-V 为静脉-静脉, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 良性终末期肺病患者肺移植术后并发症与供者因素的 Spearman 等级相关分析

供者因素	感染		PGD	
	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	-0.018	0.798	-0.115	0.103
年龄	0.007	0.922	-0.035	0.620
吸烟史	0.157	0.026	0.232	0.001
机械通气时间	0.336	<0.001	0.333	<0.001
死亡原因	-0.055	0.436	-0.039	0.587
边缘性供肺	-0.285	<0.001	-0.147	0.037
供肺运输至				
手术室时间	-0.101	0.154	-0.102	0.152

注: PGD 为原发性移植物失功

表 4 良性终末期肺病患者肺移植术后并发症与受者因素的 Spearman 等级相关分析

受者因素	感染		PGD	
	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	-0.104	0.142	-0.034	0.633
年龄	0.550	<0.001	0.136	0.055
长期大量吸烟史	0.328	<0.001	0.112	0.116
感染性原发病	0.214	0.002	-0.111	0.118
合并中重度 PAH	0.044	0.532	0.652	<0.001
术后留置气管				
导管时间	0.344	<0.001	0.070	0.327
移植术式	-0.095	0.183	-0.234	0.001
术中应用 ECMO	-0.062	0.383	-0.369	<0.001
术中大量失血	0.031	0.660	0.479	<0.001

注: PAH 为肺动脉高压, ECMO 为体外膜肺氧合, PGD 为原发性移植物失功

2.3 肺移植术后受者存活情况：200例肺移植受者术后3个月、6个月、1年累积生存率分别为81.5%、80.0%和77.5% (图1)。术后1年,共有45例受者死亡,死亡原因包括感染14例、PGD 7例、AR 8例、吻合口并发症4例、心脑血管意外3例、多器官功能衰竭3例、呼吸功能衰竭2例、其他(如交通意外等)4例 (图2)。

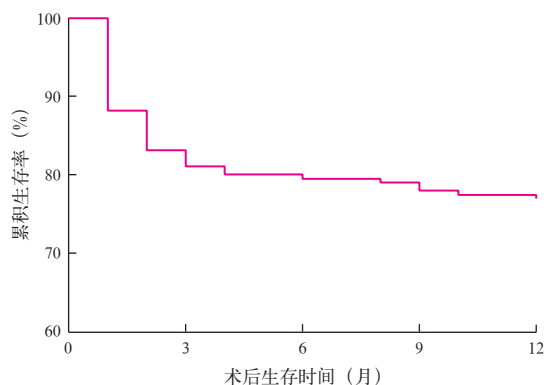
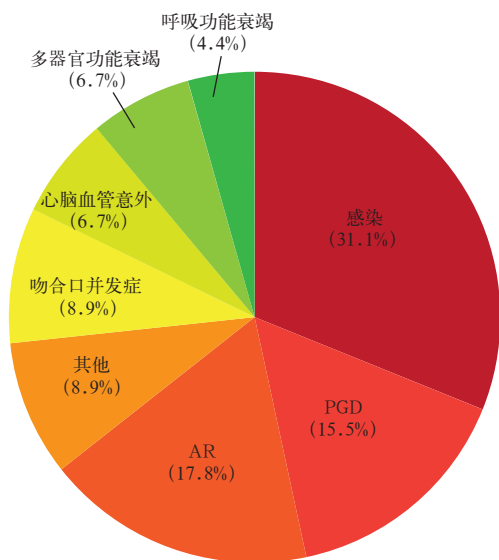


图1 良性终末期肺病患者肺移植术后1年Kaplan-Meier生存曲线



注：PGD为原发性移植物失功，AR为急性排斥反应

图2 良性终末期肺病患者肺移植术后1年死亡原因构成

2.4 各项因素对肺移植受者术后存活情况影响的Kaplan-Meier生存曲线分析 (表5)：受者的性别、原发病为IPF、术前合并中重度PAH、术中应用ECMO支持、术中大量失血、术后发生并发症(感染、PGD、AR)对肺移植受者术后1年累积生存率均有影响 (均 $P < 0.05$)。

2.5 Cox比例风险回归模型评估各项因素对肺移植受者术后存活情况的影响 (表6)：将受者的性别、原发病类型、术前合并中重度PAH、术中应用ECMO

表5 良性终末期肺病患者肺移植术后1年预后影响因素的Kaplan-Meier生存曲线分析

影响因素	分类	例数 (例)	术后1年累积生存率 (%)	χ^2 值	P 值
受者性别	男性	162	80.2	3.961	0.047
	女性	38	65.8		
边缘性供肺	是	32	68.8	2.114	0.146
	否	139	79.2		
原发病为IPF	是	121	71.9	9.074	0.003
	否	79	86.1		
术前合并中重度PAH	是	18	44.4	16.184	<0.001
	否	182	80.8		
术中应用ECMO支持	是	134	70.9	9.430	0.002
	否	66	90.9		
移植术式	单肺	134	75.4	0.752	0.099
	双肺	66	81.8		
术中大量失血	是	59	62.7	10.575	0.001
	否	141	83.7		
术后发生感染	是	131	70.2	10.722	0.001
	否	69	91.3		
术后发生PGD	是	20	45.0	17.124	<0.001
	否	180	81.1		
术后发生AR	是	57	66.7	4.712	0.030
	否	143	81.8		

注：IPF为特发性肺纤维化，PAH为肺动脉高压，ECMO为体外膜肺氧合，PGD为原发性移植物失功，AR为急性排斥反应

支持、术中大量失血、术后发生并发症(感染、PGD、AR)等与预后相关的因素代入Cox回归模型进行多因素分析,结果显示,受者为男性是保护性因素,原发病为IPF、术中应用ECMO支持、术中大量失血、术后发生并发症(感染、PGD、AR)是肺移植受者术后1年内死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表6 良性终末期肺病患者肺移植术后1年预后影响因素的多因素Cox比例风险回归分析

影响因素	HR 值	95%CI	P 值
男性	0.481	0.244 ~ 0.947	0.034
原发病为IPF	2.667	1.222 ~ 5.848	0.014
术中应用ECMO支持	1.538	0.787 ~ 3.012	0.028
术中大量失血	2.026	0.976 ~ 4.205	0.045
术后发生感染	3.138	1.294 ~ 7.608	0.011
术后发生PGD	1.604	0.464 ~ 5.539	0.004
术后发生AR	1.897	0.791 ~ 4.552	0.015

注：IPF为特发性肺纤维化，ECMO为体外膜肺氧合，PGD为原发性移植物失功，AR为急性排斥反应，HR为风险比，95%CI为95%可信区间

3 讨论

IPF是全球肺移植第二大适应证,约占受者原发病总数的37.8%^[2]。然而本研究中IPF是受者的第一大适应证,约占原发病总数的60.5% (121/200)。IPF是一种原因不明的慢性、进行性纤维化肺部疾病,可引起周围肺纤维化重塑,导致呼吸衰竭,主要

见于老年人。欧洲和北美地区每年 IPF 的发病率为 (3~9)/10 万^[5],我国缺乏相应流行病学资料。考虑到本院 2018 年肺移植手术量约占全国总数的 37%,数据有一定的代表性。因此,我国 IPF 发病率与欧美地区相比可能较高。IPF 是一种“类肿瘤疾病”,预后极差,危险因素包括吸烟、感染、环境污染等^[6-8],需引起社会关注。

自 2015 年起,我国移植供体获取与国际接轨,公民捐献成为唯一来源。这一决定更加符合人道主义原则,但也使得我国的移植供体短缺问题更加严重。此外,肺脏极为脆弱,爱心捐赠者的肺脏往往因多种原因合并感染、损伤、水肿等问题,即使经过精心维护,质量仍可能不如传统供肺,仅可作为边缘性供肺应用于临床,对临床肺移植工作提出了巨大挑战^[9]。为此,本院组建了由胸外科、重症医学科、麻醉科、影像科等多学科协作的肺移植工作组,对捐献肺脏进行评估→维护→再评估,挖掘潜在供肺,改善供肺质量,提高供肺利用率。

目前,我国肺移植受者具有年龄大、体质差、病情重的特点,许多患者直到危及生命方考虑寻求肺移植治疗。本研究中 200 例受者平均年龄约为 57 岁,多数患者全身状况较差,甚至许多患者长期依赖呼吸机。相反,在欧美国家,大多数肺移植受者寻求移植治疗是为了提高生活质量而非紧急抢救。较好的身体素质、充分的术前评估使得欧美肺移植受者通常有更长的术后生存期及更好的术后生活质量。因此,加强肺移植相关知识宣传、改变我国潜在肺移植受者传统观念刻不容缓。

本研究结果表明,肺移植术后受者的主要并发症为感染、PGD、AR 以及吻合口并发症,死亡的主要原因为感染、PGD、AR。经 Kaplan-Meier 生存分析(Log-Rank 检验)证实,受者性别、原发病类型、术前合并中重度 PAH、术中应用 ECMO 支持、术中大量失血、术后并发症(感染、PGD、AR)皆会影响肺移植受者的术后生存。多因素 Cox 回归分析进一步提示,受者为女性、原发病为 IPF、术中应用 ECMO 支持、术中大量失血及术后并发症(感染、PGD、AR)是肺移植受者术后死亡的独立危险因素。

感染是影响肺移植受者术后存活的最常见并发症,是导致移植后 1 个月内受者死亡的第二大因素,也是导致移植后 1 年内受者死亡的首要因素,即使在移植 1 年后仍是影响受者存活的重要因素^[10-11]。肺移植受者术后发生感染的影响因素包括:① 移植

肺上皮细胞被破坏导致其黏液分泌能力不足,去神经支配引起纤毛和咳嗽反射功能减弱。② 术后长期应用免疫抑制剂,使受者处于免疫抑制状态。③ 移植术后的大量管道置入(气管插管、胸管引流、消化道置管、动静脉通路)极易导致导管相关性感染。在本研究中,200 例肺移植受者术后有 131 例发生感染,与受者术后发生感染存在相关性的供者因素为机械通气时间长、使用边缘性供肺,受者因素为高龄、长期大量吸烟史、感染性原发病(支气管扩张症、原发性纤毛运动障碍)、术后留置气管导管时间长。针对肺移植术后感染,本院采取的防治措施如下:① 对于移植术前存在肺部感染者,尽量待感染控制后再施行肺移植术;移植术后早期即经验性使用抗菌药物预防感染,并根据药敏结果及时、动态调整用药。② 在病情允许时,加强翻身拍背、机械辅助排痰等气道廓清技术的应用。③ 与康复科密切协作,加强肺移植受者术后康复锻炼。

作为一种不典型的实质性器官,肺较肝肾等器官在移植后更易发生缺血/再灌注损伤,继而引起炎性细胞浸润、氧自由基释放、细胞凋亡等连锁反应,最终出现 PGD。PGD 常发生于肺移植术后 3 d 内,是导致受者早期死亡的首要因素^[12]。本研究表明,与受者术后发生 PGD 存在相关性的供者因素有吸烟(供肺筛选时已排除长期大量吸烟者)、机械通气时间长,受者因素为术前合并中重度 PAH、手术方式为单肺移植、术中未应用 ECMO 支持、术中大量失血。因此,针对肺移植术后 PGD,本院采取的防治措施如下:① 控制肺脏缺血/再灌注损伤。提前介入供肺维护,减少肺部感染的发生;尽量减少器官缺血时间,充分进行肺脏灌注,如缺血时间较长,移植前可再次进行肺灌注;术中动脉、心房袖吻合应遵循“无张力、无扭转”的原则,避免回流障碍;按照“间断、少量、多次”的原则恢复移植肺动脉血流;预防性使用乌司他丁、还原型谷胱甘肽等药物。② 减少术中出血。肺移植手术过程中,应尽量减少解剖肺门结构,直接沿膈神经纵轴打开心包,分离肺动、静脉;在阻断肺动脉后,应首先将主支气管离断;尘肺患者肺脏粘连严重,手术操作更应轻柔细致。③ 针对术前合并中重度 PAH 患者需采取严格的液体管理措施,量出为入,保持负平衡。④ 及时应用 ECMO 进行辅助治疗。

肺移植受者一般情况差,术中任何呼吸循环不稳定均可影响预后。术前、术中应用 ECMO 能提供

良好的呼吸循环支持,预防并治疗缺血/再灌注损伤和 PGD,提高手术成功率^[13-14]。术后应用 ECMO 还可以改善机体氧合、延长受者存活时间、改善受者生活质量。然而,本研究结果表明,尽管术中应用 ECMO 可以降低术后 PGD 的发生风险,却是影响受者术后存活的独立危险因素。我们考虑由以下几方面因素引起:① ECMO 的使用需经过严密评估,术中使用者一般病情较重。② 使用 ECMO 存在导致肾衰竭、心力衰竭、出血、感染、血栓形成以及置管肢体缺血坏死等多种并发症的风险^[15-16]。因此,在未来的肺移植诊疗工作中,我们将进一步改善 ECMO 应用方案,提高 ECMO 应用者术后存活率。

AR 是肺移植术后最常见的一种排异反应,受者主要表现为发热、全身不适等,主要发生于移植术后数小时至半年内,并且与闭塞性细支气管炎的发生密切相关^[17]。研究证实,与其他实体器官相比,肺移植术后出现排斥反应的概率最高,这可能由以下几个因素导致:① 目前我国肺移植手术多为急诊手术,由于时间紧迫,移植前可能未进行人白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)配型,供受者 HLA 严重不匹配。② 肺是唯一与外界相通的实体器官,各种吸入性物质(如粉尘、致病菌等)均可诱发炎症反应,导致排斥反应的发生。③ 移植肺内可存在大量供者免疫细胞,极易启动受体免疫系统。针对肺移植术后 AR,本院采取的防治措施如下:① 常规在肺移植术前监测抗 HLA 抗体。② 肺移植术后使用激素+钙调磷酸酶抑制剂+核苷酸阻断剂的“三联疗法”抑制受者免疫功能。③ 通过多种手段诱导免疫耐受。④ 加强肺移植后的免疫监测。

综上所述,肺移植是治疗良性终末期肺病的有效方法之一,术后能延长生存时间,改善生活质量。但对于女性、原发病为 IPF、术中应用 ECMO 支持、术中大量失血、术后出现并发症(感染、PDG、AR)的肺移植受者需提高警惕,加强监测,及时就医。本课题为单中心回顾性研究,存在普适性不强、可能有一定程度选择偏倚的缺点,因此,未来本院将加强与国内各肺移植中心的合作,采用多中心回顾性与前瞻性相结合的形式,进一步加强研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for

Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38 (10): 1042-1055. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.001.

[3] Dorgan DJ, Hadjiladis D. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis: special focus to infection and comorbidities [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8 (3): 315-326. DOI: 10.1586/17476348.2014.899906.

[4] 中华医学会器官移植学分会. 中国肺移植术操作规范(2019版)[J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*, 2019, 13 (2): 91-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.02.003.

Organ Transplantation Society of Chinese Medical Association. Chinese code of practice for lung transplantation (2019 edition) [J/CD]. *Chin J Transplant (Electronic Edition)*, 2019, 13 (2): 91-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.02.003.

[5] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (3): 795-806. DOI: 10.1183/09031936.00185114.

[6] Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29 (1): 107-120. DOI: 10.1016/S1357-2725(96)00141-0.

[7] Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4 (6): 759-771. DOI: 10.1586/ers.10.73.

[8] 胡旭, 彭守春. 特发性肺纤维化预后相关因素的研究进展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2013, 5 (1): 54-57, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.016.

Hu X, Peng SC. Research progress on prognostic factors of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2013, 5 (1): 54-57, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.016.

[9] 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.

[10] Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35 (10): 1170-1184. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.001.

[11] Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37 (10): 1169-1183. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.020.

[12] 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.

[13] 孙晓叶, 沈中阳, 康永振. 体外膜肺氧合技术在实体器官移植领域中的应用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (4): 439-441. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.029.

Sun XY, Shen ZY, Kang YZ. Application of extracorporeal membrane oxygenation in solid organ transplantation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (4): 439-441. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.029.

[14] 复维, 许红阳, 毛文君, 等. ECMO 在肺移植患者术前过渡中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1167-1172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.013.

Xia W, Xu HY, Mao WJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (12): 1167-1172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.013.

[15] Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization registry international report 2016 [J]. *ASAIO J*, 2017, 63 (1): 60-67. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000475.

[16] Lorusso R, Barili F, Mauro MD, et al. In-hospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the extracorporeal life support organization registry [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (10): e964-972. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001865.

[17] 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.