

# 移植医学中的康复问题

邱纪方<sup>1</sup> 李厥宝<sup>1</sup> 金挺剑<sup>1</sup>

## 1 前言

自20世纪70年代成功实施了第一例肾移植后,移植医学仅经过了30余年的历程,这一领域已经得到长足发展,移植手术几乎成为常规的治疗。接受移植的患者很可能是一个极度失健(deconditioned)、营养不良、恶病质的个体,其身体至少一个脏器已经达到终末期器官疾病,不论是肝硬化、肺病,还是心脏病。在经历了常常为长时间、不可避免地伴随高危因素(如长时间的麻醉和麻痹,单一体位等)的手术后,这些患者的机体更加失健,终身使用免疫抑制剂也带来了相关的副作用(如感染、排斥、类固醇相关副作用)。这些患者通常会有一些相关的骨骼和神经运动系统的病损,因而康复已成为医疗的一个重要部分。

## 2 与移植相关的问题

对于康复医务人员来说重要的是一系列能够影响移植病人预后的医学问题,如免疫抑制、感染、移植排斥反应、恶性肿瘤等。免疫抑制是一把双刃剑,在将病人从一次又一次的排异反应中挽救出来的同时,除了使病人容易感染外,免疫抑制药物还有明显且直接的毒性,这些药物有环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、甾类、硫唑嘌呤、霉酚酸,其副作用包括神经毒性、肾毒性、电解质紊乱、中性粒细胞减少症、高脂血症、消瘦、创口愈合不良、骨质疏松症、全血细胞减少症、胃肠道不适等。

## 3 实体器官移植

包括肝移植、肾移植、胰腺移植、小肠移植、肺移植、心脏移植;限于篇幅,此处仅介绍肺移植、心脏移植。

### 3.1 肺移植

据报道肺移植患者在发病前的功能状况与术后生存率有较大关系。在肺移植术前需行侵入性(机械)通气的患者,术后1年生存率不到50%<sup>[1]</sup>。病态的肥胖或营养不良均可导致发病率和死亡率增加。严重的骨质减少或骨质疏松可能会降低患者的生活质量。而在因囊性纤维化和阻塞性肺疾病行肺移植术的患者中,近半数有骨代谢紊乱<sup>[2]</sup>。

肺移植术后,支气管吻合处可能会发生并发症,气管裂开或呼吸道坏死可导致肺部广泛损害。渐进性气道狭窄或支气管软化较常见,大约15%肺移植患者可并发缺血和/或再灌注损伤,通常在早期即有所表现,其表现类似于成人呼吸窘迫综合征。多达12%的肺移植患者在康复期发生肺动脉血栓形成和深静脉血栓形成。在对肺移植患者体内缓慢生长的浸润物进行鉴别诊断时,须考虑到肿瘤的可能。慢性排斥反应可表现为闭塞性细支气管炎。肺移植术后患者常会发生精神错乱,似乎与长时间的心肺旁路、环孢霉素以及非特异性因素有关。双肺移植或心肺联合移植可导致迷走神经功能紊乱,咳嗽反射受损。心肺联合移植或双肺移植的患者的肺总容量相对正常,但可能会因肺移植术中的胸骨切开而受损。

单侧肺移植患者最终的肺功能可能受到残留病肺的影响。

Fink<sup>[3]</sup>发现肺移植后运动能力恢复可持续10年之久。有研究提示运动能力的改善与外周机制相关<sup>[4]</sup>。肺移植患者的运动功能通常受损,其中主要原因是呼吸肌及下肢肌肉的无力。Wang<sup>[5]</sup>发现这些患者的I型肌纤维的比例较低,而乳酸盐和肌苷一磷酸的比例较高,提示其对无氧代谢的依赖程度较高。Schwaiblmair<sup>[6]</sup>对103名肺移植(包括单肺、双肺和心肺联合移植)患者进行研究,心肺运动试验提示其运动耐受性及各项输出参数的严重降低,尽管许多肺移植患者有氧能力和功率持续受限,但心肺功能在肺移植(包括心肺联合移植)后短期内有较理想的恢复,从而进一步提示可能有外周机制参与导致运动能力的降低。

有研究提示肺移植患者的最大氧耗量降低,其机制尚不明确<sup>[7]</sup>。认为肺移植患者的最大运动能力降低是因为外周氧利用障碍,而其可能原因是外周环孢霉素介导的线粒体肌病<sup>[7]</sup>。Hall<sup>[8]</sup>的研究提示运动能力受限可能是因为钾调节紊乱导致的外周肌肉无力。Ross<sup>[9]</sup>发现肺移植患者在活动时持续性的通气/灌注比(V/Q)失调。Evans<sup>[10]</sup>也发现肺移植后最大氧耗量持续降低,这可能与骨骼肌的氧化代谢紊乱有关。这样的功能降低可能持续较长时间,统计数据提示(移植术后)6—12个月后,骨骼肌和呼吸肌功能指数和最大氧耗量进一步增加,但仍低于正常值<sup>[11]</sup>。这些研究的结论为:心肺联合移植术后患者的骨骼肌和呼吸肌功能及运动能力均降低;肌肉功能可随时间的推移改善,但在术后18个月时仍低于正常值。

功能训练可改善咳嗽反射及粘液纤毛的清除能力,并通过运动训练改善外周骨骼肌功能。Kesten<sup>[12]</sup>的研究提示肺移植术前康复的价值。这类患者在进行康复训练期间应进行密切的血氧饱和度监测并经常休息,直到呼吸功能已提高到某个水平。康复期呼吸道分泌物问题应得到妥善处理,因其可导致并发症。Stiebellehner<sup>[13]</sup>就一项名为有氧耐力训练(aerobic endurance training, AET)的训练方案与日常活动进行比较研究,通过分级自行车功率计对9名肺移植患者进行评测,以评价AET对肺移植患者运动能力的影响。结果发现日常活动对于运动功能无明显影响。而AET可导致静息每分通气量的显著降低。而且在上述两个时间点进行同一水平的亚极量运动试验时,亦发现(AET导致)每分通气量的显著降低,从而提示在严密监测下的AET可显著改善亚极量和极量运动能力。

### 3.2 心脏移植

心脏移植是心脏疾病终末期的一种治疗方法,尽管目前器官贮藏和免疫抑制有了长足的发展,但是,异体心脏的生理状态并不正常,异体心脏的运动耐力和作功能力下降,康复医师应对以下情况有一个基本的了解,如心脏移植后的主

1 浙江省人民医院康复医学科,杭州,310014

作者简介:邱纪方,男,硕士,主任医师,硕士生导师,教授

收稿日期:2007-01-30

要生理变化、运动对异体心脏的益处、急性期住院康复及远期康复随访的适应证。

心脏移植手术包括摘除疾病心脏并剥离心房包膜,这导致了供体心脏处于完全的失神经状态,传入和传出神经的联系均丧失,心脏移植手术中断了交感神经节后纤维使心室功能和变时反应性受损,这被认为是运动能力降低的主要原因,供体心率对兴奋迷走神经的肌肉松弛药、抗胆碱能药、抗胆碱酯酶药、地高辛、硝苯地平或硝普盐类药物无反应;因为没有了迷走神经紧张性,失神经支配的心脏的静息心率为90—110次/分,由于静息心率通常是增快的,因此每搏输出量减少,失神经心脏需要其他一些机制而不是神经支配来维持正常的日常生活活动能力。Frank-Straling原理是维持移植心脏运动能力的主要因素,根据这一原理,随着回心静脉血量增加使得左心室前负荷增加,左心室舒张末期容量增加使得每搏输出量增加,因此保证足够的前负荷在心脏移植术后尤为重要。

对移植心脏失神经效应并不是永久现象。Bengel和其同事<sup>[14]</sup>利用正电子发射断层扫描术(PET)和儿茶酚胺模拟技术,检测到心肌交感神经支配部分恢复,并且恢复的程度与运动能力改善相关,在29名心脏移植受体中,交感活性增加与运动所致的总射血分数改变具有显著相关性。运动时变时反应改善引起运动能力明显改善,这些患者中存在神经的再支配,而相比之下,永久失神经支配患者心脏的交感紧张性无法恢复,运动能力改善没有前者明显<sup>[15]</sup>。移植心脏对运动的早期反应是每搏输出量增加,后者继发于回心血量的增加,这是由于肌肉泵、胸腔泵和外周血管阻力降低共同作用所致。通过以上机制心脏每搏输出量可增加20%,按照Frank-Starling理论因此增加了心输出量。剧烈运动后,心脏输出量还可增加,这是因为对循环中儿茶酚胺的变时性和变力性反应所致。正常心脏的每搏输出量和心率的增加是同时发生的,而与之相比,移植心脏是相继发生的(序列性)<sup>[16]</sup>。

开运动处方时,要了解静息心率是增快的,而且在较大运动量运动开始时心率增加有一定延迟,同时停止运动后恢复到静息心率也有一定的延迟,还有左心室射血分数下降,运动中心输出量下降,最大功率输出减少,无氧阈值下降<sup>[16]</sup>。从实用的观点来看,心脏移植的患者需要用6—10min的持续工作来提高心率,而没有失神经支配的心脏只需2—3min,等长运动由于失神经支配不能增加移植心脏的每搏输出量却能增加血压,这是由于中枢神经系统对 $\alpha$ -肾上腺素能神经的张力增加所致,而不是循环中儿茶酚胺增加的作用。

心脏移植后的运动训练,可以增加体力活动能力,不增加最大心率,在理论上允许个体在同样劳累程度下比在训练前能做更多的工作。然而接受心脏移植的患者经历了手术前不活动和手术后的失健,使得运动耐力下降,有研究表明,心脏移植术前体力活动过少和大剂量皮质类固醇的使用,使得患者最大输出量下降,最大摄氧量是同年正常人的2/3<sup>[17]</sup>。

体力运动在心脏移植后的作用直到最近才得以确认。在一个随机对照研究中<sup>[18]</sup>,将心脏移植术后2周的患者随机分成增强康复组和书面运动指南组以做对照。运动计划呈多样性,物理治疗师可根据患者的特殊要求进行监护。力量训练

主要有闭链抗阻运动法,例如仰卧位抬起臀部时保持屈膝的桥式运动。其他运动包括:半蹲、提踵、躯干前屈、骨盆倾斜。柔韧性的训练强调胸腔扩张,胸壁运动,包括大腿伸展,躯干旋转,肩胛骨内收运动和肩关节旋转,有氧运动包括在运动平板上行走或功率车踏车运动。此类运动训练的目标是至少30min中等强度的持续运动。患者需每周来心脏康复门诊1—3次。常规行经静脉心肌内膜活检以诊断排异,确有心脏排异反应的患者应告知其不要参加运动,等下次心肌内膜活检显示排异消退才能进行锻炼,这通常需要2周时间与未参加运动训练的对照组相比。参加运动训练的患者的体力活动能力有所提高。Nisest和Cavanagh<sup>[19-20]</sup>也证实运动治疗可以改善生理参数。在基础评估和6个月随访时做比较,坐-站频率所测到的近端无力在试验组或对照组两组均有改善,但运动治疗组提高了近3倍,运动训练有良好的耐受性,不增加排异反应的发生率。资料表明运动治疗应该作为心脏移植患者术后的标准治疗。

值得注意的是,在50%的心脏移植患者中可以有冠心病,所以在制定康复治疗方案时要考虑到缺血性心脏病存在与否<sup>[16]</sup>,心脏移植对终末期心脏疾病患者来说是一项救命的技术,术后康复治疗极其重要,现已经被认为是标准的术后治疗。了解心脏移植后的失神经心脏这一概念对康复医师来说很重要,并要认识到失神经状态随时间推移可以改善,其机制尚不完全明了,等长运动和抗阻运动训练是心脏移植患者康复方案的重要组成部分,并被证明是安全的,住院康复对于严重失健或合并其他内科疾病的患者是有益的,应常规进行心脏参数的测定,避免对胸骨切口的按压。心脏康复计划对在急性、亚急性期到恢复期的各个阶段都非常重要,能改善患者的心脏工作能力,提高其生存质量。

## 4 康复问题

### 4.1 失健

等待移植手术的患者常有严重的失健,失健既可源于原发疾病,也可由这些原发病相关的负性生理效应所致。

移植手术本身对患者增加了一定的生理需求。移植手术通常比较复杂,耗时并失血,长时间的麻醉及患者长时间保持一种体位毫无疑问与患者术后的失健及康复有关。同样,心肺移植手术时心肺旁路对患者增加额外的应激,术后高分解代谢状态进一步加重营养不良和蛋白质消耗,使患者更加虚弱<sup>[21]</sup>。

### 4.2 神经认知问题

有报道认为移植患者常会表现出各种认知障碍,Ghaus等<sup>[22]</sup>对接受45例次肝脏移植手术的41位患者进行了回顾,发现认知障碍与肝性脑病、迟发性脑病、间断性的神志障碍及躁动、局灶性或全身癫痫大发作、多灶性肌阵挛、癫痫持续状态、孤立性局灶性癫痫有关,心脏移植患者认知功能下降与注意力下降有关<sup>[23]</sup>,移植后的日常生活活动能力常因认知障碍受影响。

### 4.3 神经病和肌病

移植后严重急性多发性神经病并不少见,据报道原位肝移植后发生急性四肢瘫痪伴早期同种移植功能衰竭,电生

理检查显示感觉运动神经轴突多发性神经病<sup>[24]</sup>。实体脏器移植患者常常会并发周围神经损害,最近有证据表明免疫系统对神经损伤由始至终在起作用;感染可诱发免疫攻击,类似格林-巴利综合征与CMV感染有关。环孢霉素与全身感觉运动神经病有关<sup>[25]</sup>。也有移植术后功能好转的报道。Lee等<sup>[26]</sup>报道25例肝移植患者,严重肝病患者的神经传导速度发生了改变。所有患者在移植前和移植后6个月进行神经传导速度测定,感觉神经的波幅和运动神经的传导速度在移植后有了明显提高。免疫抑制药物与急性肌病有关并可致运动障碍,肌病危象常与肝移植有关,移植后急性肌病会产生四肢瘫样的表现<sup>[27]</sup>。肝移植患者最大运动能力的减弱系由慢性失健或免疫抑制剂相关的肌病所致<sup>[28]</sup>。

### 5 小结

近30年来,移植医学已经向前迈出了一大步,这些移植患者会经常患有神经、肌肉、骨骼的功能障碍,这就需要康复医学的干预,很多移植后并发症是因为免疫抑制所引起的。像耐受原治疗等新观念有助于移植后并发症的治疗,康复医学专业人员将继续在帮助改善实质性脏器移植相关的运动和认知障碍方面起到关键作用。

### 参考文献

[1] Meyers BE, Lynch JP, Battafarano RJ, et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients[J]. *Ann Thorac Surg*,2000,70:1675—1678.  
 [2] Liou TG, Cahill BC, Adler FR, et al. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation [J]. *Curr Opin Pulm Med*,2002,8:535—541.  
 [3] Fink G, Lebzelter J, Blau C, et al. The sky is the limit: exercise capacity 10 years post-heart-lung transplantation[J]. *Transplant Proc*,2000,32:733—734.  
 [4] Van Der Woude BT, Kropmans TJ, Douma KW, et al. Peripheral muscle force and exercise capacity in lung transplant candidates[J]. *Int J Rehabil Res*,2002,25:351—355.  
 [5] Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1999,160:57—63.  
 [6] Schwaiblmair M, Reichenspurner H, Muller C, et al. Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1999,159(4 Pt 1):1277—1283.  
 [7] Tirdel GB, Girgis R, Fishman RS, et al. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*,1998,17:1231—1237.  
 [8] Hall MJ, Snell GI, Side EA, et al. Exercise, potassium, and muscle deconditioning post-thoracic organ transplantation [J]. *J*

*Appl Physiol*,1994,77:2784—2790.  
 [9] Ross DJ, Kass RM, Mohsenifar Z. Assessment of regional VA/Q relationships by SPECT after single lung transplantation [J]. *Transplant Proc*,1998,30:180—186.  
 [10] Evans AB, Al-Himvary AJ, Hrovat MI, et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1997,155:615—621.  
 [11] Evans RW, Manninen DL, Dong FB, et al. Determinants of heart-lung transplantation outcomes: results of a consensus survey[J]. *Ann Thorac Surg*,1993,56:343—345.  
 [12] Kesten S. Advances in lung transplantation [J]. *Dis Mon*, 1999,45:101—114.  
 [13] Stiebelhner L, Quittan M, End A, et al. Aerobic endurance training program improves exercise performance in lung transplant recipients[J]. *Chest*,1998,113:906—912.  
 [14] Bengel FM, Uepetfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation[J]. *N Engl J Med*,2001,34,5:731—738.  
 [15] Marconi C, Marzorati M, Flocchi R, et al. Age related heart response to exercise in heart transplant recipients. Functional significance[J]. *Pflugers Arch*,2002,443:698—706.  
 [16] Kobashigawa J. Physiology of the transplanted heart. In: Norman D, Turk L, ed. *Primer on transplantation* [M]. Mt. Laurel, NJ: American Society of Transplantation,2001.358—363.  
 [17] Braith RW, Welsch MA, Mills RM, et al. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in a heart transplant recipients[J]. *Med Sci Sports Exerc*,1998,30:483—489.  
 [18] Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation [J]. *N Engl J Med*,1999,340:272—277.  
 [19] Niset G, Hermans L, Depelchin P. Exercise and heart transplantation: a review[J]. *Sports Med*,1991,12:359—379.  
 [20] Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ. Cardiorespiratory response to exercise training after orthotopic cardiac transplantation[J]. *Circulation*,1988,77:162—171.  
 [21] Buckels JA, Buist L, Aertz R, et al. Liver transplantation: the first 200 grafts in Birmingham[J]. *Clin Transpl*,1988,39—43.  
 [22] Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation[J]. *J Neurol*,2001,248:1042—1048.  
 [23] Temple RO, Putzke JD, Boll TJ. Neuropsychological performance as a function of cardiac status among heart transplant candidates: a replication[J]. *Percept Mot Skills*,2000,91(3 Pt 1): 821—825.  
 [24] Rezaiguia-Delclaux S, Lefaucheur JP, Zakkouri M, et al. Severe acute polyneuropathy complicating orthotopic liver allograft failure[J]. *Transplantation*,2002,74:880—882.  
 [25] El-Sabroun RA, Radovancevic B, Ankoma-Sey V, et al. Guillain-Barre syndrome after solid organ transplantation [J]. *Transplantation*,2001,71:1311—1316.  
 [26] Lee JH, Jung WJ, Choi KH, et al. Nerve conduction study on patients with severe liver syndrome and its change after transplantation[J]. *Clin Transpl*, 2002,16:430—432.  
 [27] Lacomis D. Critical illness myopathy [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002,4:403—408.  
 [28] Stephenson AL, Yoshida EM, Abboud RT, et al. Impaired exercise performance after successful liver transplantation [J]. *Transplantation*,2001,72:1161—1164.

·综述·

## 呼出气一氧化氮在支气管哮喘中的应用

刘献勇<sup>1</sup> 林江涛<sup>1,3</sup> 舒峻<sup>2</sup> 张岚<sup>2</sup>

临床用于支气管哮喘诊断与治疗监测主要是根据临床症状、肺功能检测、支气管激发试验等,它们不能直接反应气道炎症;诱导痰分析虽能直接反映气道炎症,但较难在临床得到广泛应用。目前很多研究发现呼出气一氧化氮与气道炎症、气道高反应性具有显著相关性,临床研究发现呼出气一氧化氮对于支气管哮喘诊断与治疗具有重要意义;而且呼出

气一氧化氮检测简便、快捷、安全。本文就呼出气一氧化氮在支气管哮喘诊断、治疗监测方面的应用作综述。

1 中日友好医院呼吸内科,北京,100029

2 中日友好临床医学研究所

3 通讯作者:林江涛(中日友好医院呼吸内科,100029)

作者简介:刘献勇,男,主治医师,硕士研究生

收稿日期:2006-12-01