

# 肺移植术后需要临床干预的气道狭窄患者生存结局的影响因素

史灵芝 黄桁 刘明昭 杨航 吴波 赵晋 严浩吉 左玉洁 张馨月 刘霖曦 田东 陈静瑜

**【摘要】** 目的 分析肺移植术后需要临床干预的气道狭窄患者生存结局的影响因素。方法 回顾性分析肺移植术后需要临床干预的66例气道狭窄患者的临床资料。采用单因素和多因素Cox回归模型分析所有气道狭窄患者和早期气道狭窄患者生存结局的影响因素，采用Kaplan-Meier法计算总生存率并绘制生存曲线。结果 66例气道狭窄患者，中位无气道狭窄时间为72(52, 102)d, 27%(18/66)发生中心气道狭窄, 73%(48/66)发生远端气道狭窄。术后机械通气时间[风险比(HR)1.037, 95%可信区间(CI)1.005~1.070, P=0.024]和手术类型(HR 0.400, 95% CI 0.177~0.903, P=0.027)均与肺移植术后气道狭窄患者的生存结局存在相关性, 术后机械通气时间越长, 受者死亡风险越高; 接受双肺移植的气道狭窄患者的总生存率优于单肺移植。在亚组分析中, 3级原发性移植物失功(PGD)(HR 4.577, 95% CI 1.439~14.555, P=0.010)和免疫抑制药(HR 0.079, 95% CI 0.022~0.287, P<0.001)与肺移植术后早期气道狭窄患者生存结局均存在相关性; 无3级PGD的肺移植术后早期气道狭窄患者的总生存率优于有3级PGD的患者, 使用他克莫司的肺移植术后早期气道狭窄患者的总生存率优于使用环孢素的患者。结论 术后机械通气时间长、单肺移植手术方式、3级PGD和使用环孢素可能影响肺移植术后气道狭窄患者的生存。

**【关键词】** 肺移植; 气道狭窄; 气道并发症; 原发性移植物失功(PGD); 急性排斥反应; 体外膜肺氧合; 氧合指数; 机械通气; 单肺移植; 双肺移植

**【中图分类号】** R617, R562.1+2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2024)02-0011-08

## Influencing factors of survival of patients with airway stenosis requiring clinical interventions after lung transplantation

Shi Lingzhi\*, Huang Heng, Liu Mingzhao, Yang Hang, Wu Bo, Zhao Jin, Yan Haoji, Zuo Yujie, Zhang Xinyue, Liu Linxi, Tian Dong, Chen Jingyu. \*Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Department of Lung Transplant Center, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding authors: Tian Dong, Email: 22tiandong@163.com

Chen Jingyu, Email: chenjy@wuxiph.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the influencing factors of survival of patients with airway stenosis requiring clinical interventions after lung transplantation. **Methods** Clinical data of 66 patients with airway stenosis requiring clinical interventions after lung transplantation were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate Cox's regression models were adopted to analyze the influencing factors of survival of all patients with airway stenosis and those with early airway stenosis. Kaplan-Meier method was used to calculate the overall survival and delineate the survival curve.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023236

基金项目: 国家自然科学基金(82070059)

作者单位: 214023 江苏无锡, 南京医科大学无锡医学中心 无锡市人民医院 南京医科大学附属无锡人民医院肺移植中心(史灵芝、刘明昭、杨航、吴波、赵晋、陈静瑜); 四川大学华西医院胸外科(黄桁、田东), 胸部肿瘤研究所肺移植研究室(黄桁、严浩吉、左玉洁、张馨月、刘霖曦、田东); 浙江大学医学院附属第二医院肺移植科(陈静瑜)

作者简介: 史灵芝(ORCID 0000-0002-4885-8685), 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺移植临床研究 Email: shilingzhi1979@126.com

通信作者: 田东(ORCID 0000-0001-8510-8309), 博士, 副教授, 研究方向为肺移植基础与临床研究, Email: 22tiandong@163.com; 陈静瑜(ORCID 0000-0002-2127-1788), 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为肺移植, Email: chenjy@wuxiph.com

**Results** For 66 patients with airway stenosis, the median airway stenosis-free time was 72 (52,102) d, 27% (18/66) for central airway stenosis and 73% (48/66) for distal airway stenosis. Postoperative mechanical ventilation time [hazard ratio (HR) 1.037, 95% confidence interval (CI) 1.005-1.070,  $P=0.024$ ] and type of surgery (HR 0.400, 95%CI 0.177-0.903,  $P=0.027$ ) were correlated with the survival of patients with airway stenosis after lung transplantation. The longer the postoperative mechanical ventilation time, the higher the risk of mortality of the recipients. The overall survival of airway stenosis recipients undergoing bilateral lung transplantation was better than that of their counterparts after single lung transplantation. Subgroup analysis showed that grade 3 primary graft dysfunction (PGD) (HR 4.577, 95%CI 1.439-14.555,  $P=0.010$ ) and immunosuppressive drugs (HR 0.079, 95%CI 0.022-0.287,  $P<0.001$ ) were associated with the survival of patients with early airway stenosis after lung transplantation. The overall survival of patients with early airway stenosis after lung transplantation without grade 3 PGD was better compared with that of those with grade 3 PGD. The overall survival of patients with early airway stenosis after lung transplantation treated with tacrolimus was superior to that of their counterparts treated with cyclosporine. **Conclusions** Long postoperative mechanical ventilation time, single lung transplantation, grade 3 PGD and use of cyclosporine may affect the survival of patients with airway stenosis after lung transplantation.

**【Key words】** Lung transplantation; Airway stenosis; Airway complication; Primary graft dysfunction (PGD); Acute rejection; Extracorporeal membrane oxygenation; Oxygenation index; Mechanical ventilation; Single lung transplantation; Bilateral lung transplantation

肺移植已成为大多数终末期肺病唯一有效的治疗手段<sup>[1-3]</sup>。随着技术日渐成熟,世界肺移植手术量近年来大幅增加<sup>[4]</sup>。据国际心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)报道,截至2018年6月,国际胸腔器官移植注册中心已登记67 493例成人肺移植,1年、5年生存率分别为85.2%、59.0%<sup>[5]</sup>。与此同时,中国也于2018年进行了403例成人肺移植<sup>[6]</sup>。气道并发症是肺移植术后短期并发症发生率和病死率增高的主要原因之一<sup>[7-8]</sup>。其中,气道狭窄为气道并发症的主要类型,其发生率为1.4%~44.0%。既往研究表明,气道并发症由多种因素共同作用,且最终途径都与供肺支气管缺血有关<sup>[9-13]</sup>。由于支气管动脉一般不会常规予以重建,故术后短期内任何能减少肺血流或增加肺血管阻力的因素都可能会导致支气管持续缺血,最终加快气道并发症的发生发展<sup>[14-15]</sup>,包括长时间机械通气、原发性移植植物失功(primary graft dysfunction, PGD)和急性排斥反应(acute rejection, AR)等<sup>[12, 16-17]</sup>。研究发现,与无气道相关并发症的患者相比,气道狭窄患者的5年生存率下降了40%<sup>[18]</sup>。经笔者查阅文献,目前尚无专门针对气道狭窄患者预后评估的相关研究。本研究旨在探索肺移植术后需要临床干预的气道狭窄患者生存结局的影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析南京医科大学附属无锡人民医院

2016年1月至2020年12月收治的需要临床干预的69例气道狭窄患者的临床资料。本研究排除了2例再次移植患者和1例肺叶移植患者,最终纳入66例肺移植术后需要临床干预的气道狭窄患者,其中男54例,女12例,年龄55(48, 61)岁。原发病包括间质性肺纤维化28例、慢性阻塞性肺病23例、肺动脉高压9例、肺尘埃沉着病3例和其他3例。将术后3个月内发生气道狭窄的40例患者纳入早期气道狭窄组进行亚组分析。本研究经南京医科大学附属无锡人民医院伦理委员会批准(批准号:No.2020[374])。

### 1.2 诊断标准

根据ISHLT关于气道并发症的最新共识,气道狭窄被定义为支气管镜直视下气道口径的固定缩小<sup>[8]</sup>,若患者排痰或肺通气有明显限制,则需进行相关临床干预。从手术完成到首次临床诊断为无气道狭窄时间。

### 1.3 研究内容

收集供者信息,包括供者末次氧合指数、供肺冷缺血时间;收集受者基本信息,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等;手术信息包括手术类型、手术时间、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)使用;术后信息包括术后机械通气时间、术后重症监护室(intensive care unit, ICU)入住时间、无气道狭窄时间、狭窄位置、3级PGD、术后第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、术后6分钟步行试验

(6-minute walk test, 6MWT)、免疫抑制药使用、狭窄治疗方式等。

本研究的主要结局指标为肺移植术后气道狭窄患者生存情况,根据肺移植受者生存情况将其结局分为“生存”和“死亡”。随访截止时间为 2022 年 2 月。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合或近似正态分布的计量资料以均数±标准差表示;不符合正态分布或严重偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示;计数资料以率表示。采用单因素 Cox 回归模型分析与肺移植术后气道狭窄患者生存结局相关的变量,将  $P<0.1$  的单因素变量纳入多因素 Cox 回归模型,以进一步明确肺移植术后气道狭窄患者生存结局的独立危险因素。采用 Kaplan-Meier 法计算总生存率并绘制生存曲线。采用 Reserve Kaplan-Meier 法计算中位随访时间。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 肺移植术后气道狭窄发生情况、治疗方式及生存结局

气道狭窄患者中位无气道狭窄时间为 72 (52, 102) d。66 例气道狭窄患者中,27% (18/66) 发生中心气道狭窄,73% (48/66) 发生远端气道狭窄,且气道横截面积缩小程度均  $>50\%$ 。40 例气道狭窄患者接受单纯球囊扩张治疗,26 例患者接受球囊扩张联合其他侵入性治疗措施。截至随访结束时间,28 例患者死亡,但没有患者直接死于气道狭窄及其相关急性并发症。所有患者的中位随访期为 37 (25, 39) 个月。

### 2.2 肺移植术后气道狭窄患者生存结局的单因素和多因素分析

术后机械通气时间和手术类型在单因素分析 [ 风险比 (hazard ratio, HR) 1.030, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 1.000~1.061,  $P=0.050$  和 HR 0.433, 95% CI 0.196~0.959,  $P=0.039$ ] 和多因素分析 (HR 1.037, 95% CI 1.005~1.070,  $P=0.024$  和 HR 0.400, 95% CI 0.177~0.903,  $P=0.027$ ) 均与肺移植术后气道狭窄患者的生存结局存在相关性 (表 1)。结果表明,术后机械通气时间越长,受者死亡风险越高。

Kaplan-Meier 曲线显示,接受双肺移植的气道狭窄患者的总生存率优于单肺移植 (图 1,  $P=0.032$ )。

### 2.3 肺移植术后早期气道狭窄患者生存结局的单因素和多因素分析

单因素 Cox 回归分析显示,术后机械通气时间 (HR 1.028, 95% CI 0.998~1.060,  $P=0.068$ )、3 级 PGD (HR 2.707, 95% CI 1.020~7.180,  $P=0.045$ )、免疫抑制药 (HR 0.147, 95% CI 0.048~0.451,  $P=0.001$ ) 与肺移植术后早期气道狭窄患者生存结局均存在相关性 (表 2)。进一步分析显示,3 级 PGD (HR 4.577, 95% CI 1.439~14.555,  $P=0.010$ ) 和免疫抑制药 (HR 0.079, 95% CI 0.022~0.287,  $P<0.001$ ) 与肺移植术后早期气道狭窄患者生存结局均存在相关性 (表 2)。

Kaplan-Meier 曲线显示,在早期气道狭窄患者中,无 3 级 PGD 的早期气道狭窄患者的总生存率优于有 3 级 PGD 的患者 (图 2,  $P=0.035$ ),使用他克莫司的早期气道狭窄患者的总生存率优于使用环孢素的患者 (图 3,  $P<0.001$ )。

## 3 讨 论

尽管肺移植的发展已经进入黄金时代,但肺移植受者的近期和远期生存相对其他实体器官移植受者仍存在较大差距。气道狭窄是导致肺移植术后并发症发生率和受者病死率增加的重要因素。本研究揭示了影响气道狭窄患者生存结局的因素,包括手术类型、术后机械通气时间、3 级 PGD 和免疫抑制药,以期气道狭窄患者的综合管理提供参考依据。

单肺移植或双肺移植的选择一直是基于移植中心的偏好和公认的禁忌证<sup>[19]</sup>。大多数文献表明,气道并发症在双肺移植中的发生率显著高于单肺移植<sup>[17-18]</sup>。双肺移植术后的每个移植肺都由肺动脉等量供血,而单肺移植的移植肺理论上可以获得相对更多的灌注量<sup>[20]</sup>。此外,由于吻合口数量的增加,双肺移植受者固然会有更高的气道狭窄发生率<sup>[13]</sup>。然而,与单肺移植相比,双肺移植理论上可以提供 2 倍的肺功能储备,这使得双肺移植术后远期结果比单肺移植更令人满意<sup>[20-21]</sup>,这解释了在本研究中双肺移植术后气道狭窄患者预后更佳的原因。因此,移植科医师需要对每例受者的气道狭窄发病风险和生存结局进行仔细权衡。

既往研究表明,术后长时间机械通气与气道并发症之间存在相关性<sup>[17, 22-23]</sup>。一般来说,术后机械通气时间越长,尤其是高水平的呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP),会使气道黏膜和吻

表 1 肺移植术后气道狭窄患者生存结局的单因素和多因素分析

Table 1 Univariate and multivariate analysis of survival outcomes in patients with airway stenosis after lung transplantation

变量	气道狭窄患者 (n=66)	单因素分析		多因素分析	
		HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
性别[n (%)]					
男	54 (82)	参照值			
女	12 (18)	1.513 (0.571~4.009)	0.405		
年龄[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 岁]	55 (48, 61)	1.028 (0.992~1.065)	0.131		
BMI (x̄±s, kg/m <sup>2</sup> )	20±4	1.070 (0.976~1.172)	0.149		
供者末次氧合指数[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmHg <sup>①</sup> ]	435 (390, 466)	1.004 (0.998~1.010)	0.192		
冷缺血时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), h]	7.1 (5.6, 8.1)	0.916 (0.755~1.111)	0.373		
手术类型[n (%)]					
单肺移植	32 (48)	参照值			
双肺移植	34 (52)	0.433 (0.196~0.959)	0.039	0.400 (0.177~0.903)	0.027
手术时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), h]	5.7 (4.4, 6.7)	0.917 (0.745~1.128)	0.412		
ECMO使用[n (%)]	43 (65)	0.953 (0.439~2.066)	0.902		
术后机械通气时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	2.0 (1.0, 2.8)	1.030 (1.000~1.061)	0.050	1.037 (1.005~1.070)	0.024
术后ICU入住时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	5 (3, 6)	0.998 (0.960~1.038)	0.920		
无气道狭窄时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	72 (52, 102)	0.999 (0.991~1.008)	0.875		
狭窄位置[n (%)]					
中心气道狭窄	18 (27)	参照值			
远端气道狭窄	48 (73)	0.793 (0.358~1.755)	0.567		
术后FEV <sub>1</sub> /FVC[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]	80 (69, 91)	1.704 (0.385~7.541)	0.482		
术后6MWT[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), m]	450 (335, 538)	1.001 (0.997~1.004)	0.756		
3级PGD[n (%)]	11 (17)	1.824 (0.774~4.301)	0.170		
免疫抑制药[n (%)]					
环孢素	12 (18)	参照值			
他克莫司	54 (82)	0.517 (0.219~1.222)	0.133		

注: ①1 mmHg=0.133kPa。

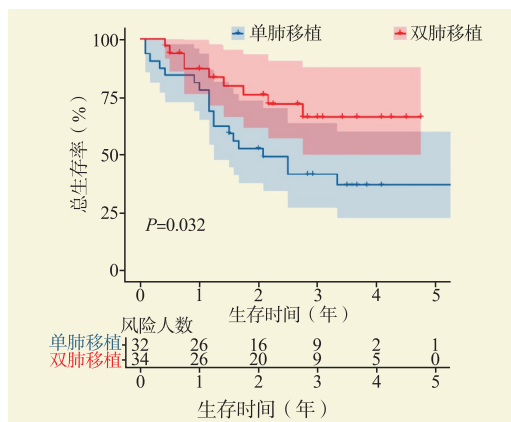


图 1 不同手术类型对气道狭窄患者总生存率影响的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 1 The Kaplan-Meier curves of effects of different surgical types on overall survival rate of patients with airway stenosis

合线暴露于持续性的气压张力中, 这可能会减少支气管黏膜下血流量, 阻碍吻合口的正常愈合<sup>[13-14, 24]</sup>。本研究发现, 术后长时间机械通气是气道狭窄患者的不利预后因素。Hadem 等<sup>[25]</sup>分析了机械通气时间延长 (>21 d) 患者的结局, 发现虽然机械通气持续时间长与住院病死率增加有关, 但并不影响患者实际出院前的结局。笔者认为, 对预后的不利影响不仅来源于长时间机械通气本身, 也来源于那些导致长时间机械通气的围手术期因素, 如严重的 PGD、感染和血流动力学不稳定<sup>[17]</sup>。总之, 本研究结果提示了术后早期考虑撤除机械通气的必要性。

PGD 是发生在肺移植术后 72 h 内的严重综合征, 会导致 ICU 入住时间、医疗费用和病死率增加<sup>[26-28]</sup>。PGD 和气道并发症之间的相关性在既往文献

表 2 肺移植术后早期气道狭窄患者生存结局的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of survival outcomes in patients with early airway stenosis after lung transplantation

变量	早期气道狭窄患者 (n=40)	单因素分析		多因素分析	
		HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
性别[n (%)]					
男	32 (80)	参照值			
女	8 (20)	1.642 (0.536~5.031)	0.385		
年龄[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 岁]	54 (44, 61)	1.015 (0.972~1.059)	0.495		
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	20±8	1.081 (0.978~1.194)	0.127		
供者末次氧合指数 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmHg <sup>①</sup> ]	449 (403, 473)	1.003 (0.995~1.010)	0.464		
冷缺血时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), h]	8.0 (6.8, 9.0)	0.876 (0.678~1.133)	0.314		
手术类型[n (%)]					
单肺移植	19 (48)	参照值			
双肺移植	21 (52)	0.621 (0.249~1.545)	0.306		
手术时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), h]	5.7 (4.5, 6.8)	0.929 (0.747~1.154)	0.505		
ECMO使用[n (%)]	28 (70)	0.879 (0.334~2.315)	0.794		
术后机械通气时间 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	2 (1, 3)	1.028 (0.998~1.060)	0.068	1.023 (0.988~1.058)	0.198
术后ICU入住时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	5 (3, 6)	1.003 (0.966~1.040)	0.888		
无气道狭窄时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	55 (45, 69)	0.997 (0.973~1.022)	0.828		
狭窄位置[n (%)]					
中心气道狭窄	9 (22)	参照值			
远端气道狭窄	31 (78)	0.589 (0.224~1.551)	0.284		
术后FEV <sub>1</sub> /FVC[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]	81 (69, 91)	0.946 (0.183~4.885)	0.947		
术后6MWT[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), m]	482 (360, 542)	0.999 (0.996~1.003)	0.663		
3级PGD[n (%)]	7 (18)	2.707 (1.020~7.180)	0.045	4.577 (1.439~14.555)	0.010
免疫抑制药[n (%)]				0.079 (0.022~0.287)	<0.001
环孢素	7 (17)	参照值			
他克莫司	33 (83)	0.147 (0.048~0.451)	0.001		

注: ①1 mmHg=0.133kPa。

中也有描述<sup>[14, 17]</sup>。理论上, 肺水肿伴弥漫性肺泡损伤、进行性低氧血症、血管通透性增加和连续的血流动力学不稳定等共同加剧了缺血程度, 通过限制侧支血供最终诱导气道异常重塑<sup>[14, 26, 29]</sup>。除了安置ECMO和调整液体管理外, 严重PGD患者的机械通

气持续时间会延长, 也会伴随更高水平的PEEP<sup>[14, 25]</sup>。本研究中, 3级PGD对早期气道狭窄患者的预后不利; 然而, 这可能与术后短期内严重PGD固有的高病死率相关。据报道, 与0级PGD相比, 术后72h内3级PGD患者的30d死亡的风险更高, 占该时段

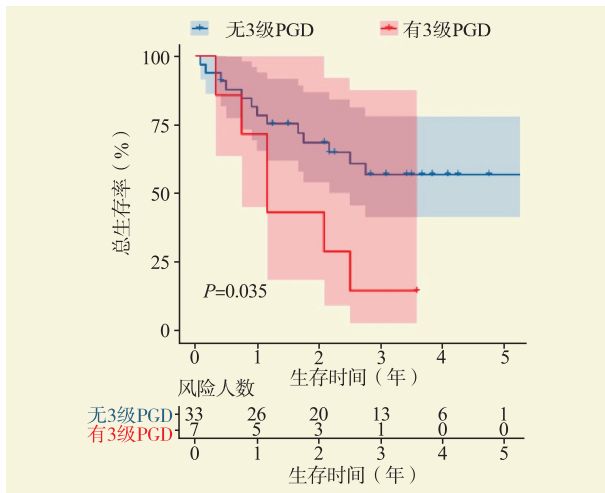


图 2 3 级 PGD 对早期气道狭窄患者总生存率影响的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2 The Kaplan-Meier curves of effects of grade 3 PGD on overall survival rate of patients with early airway stenosis

全因死亡病例的 50%；术后 48~72 h 内 3 级 PGD 的发生与术后 90 d 病死率的增加呈正相关，绝对对病死率增加 18%<sup>[26, 30]</sup>。1 级 PGD 患者术后 90 d 病死率仅为 7%；3 级 PGD 患者 1 年病死率高于 1~2 级 PGD 患者<sup>[31]</sup>。此外，PGD 的治疗方式与持续时间也会影响患者预后，PGD 持续时间越长，病死率越高<sup>[32]</sup>。鉴于 PGD 的发生率和严重性，无论受者是否患有气道狭窄，都应采取更有效的预防策略，将 PGD 的发病率和严重程度降至最低。

环孢素的使用是肺移植发展历史中的重要里程碑，然而他克莫司因具有更少的不良反应和积极的疗效已成为环孢素最常见的替代方案<sup>[33]</sup>。在早期的一项实验研究中，环孢素被确定可以促进支气管吻合口的正常愈合<sup>[34]</sup>；而在另一项研究中，他克莫司组中的所有犬都没有出现气道狭窄，而环孢素组的 5 只犬中有 2 只发生了气道狭窄<sup>[35]</sup>。Ruttmann 等<sup>[22]</sup>回顾了 16 例患有严重气道并发症的患者，发现使用环孢素的受者支气管愈合情况明显优于使用他克莫司的受者。在本研究中，使用他克莫司的气道狭窄患者比使用环孢素的患者具有生存优势。一些前瞻性研究显示，使用环孢素和他克莫司的患者之间的远期存活没有差异，但他克莫司与相对较低的 AR、淋巴细胞性支气管炎和闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）发生率有关<sup>[36-37]</sup>。例如，BOS 患者将免疫抑制药从环孢素改为他克莫司后，

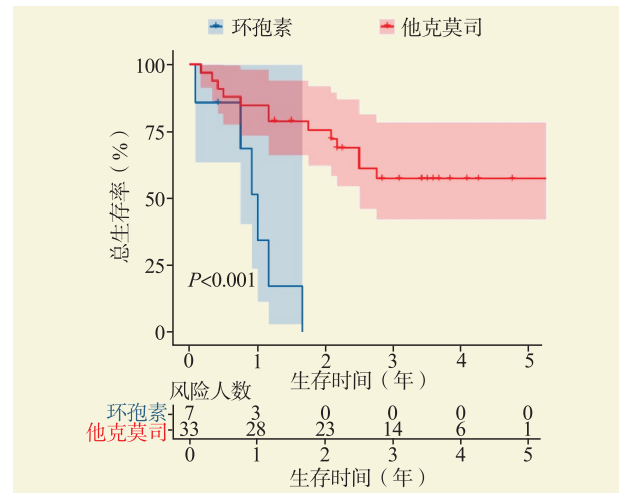


图 3 不同免疫抑制药对早期气道狭窄患者总生存率影响的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 3 The Kaplan-Meier curves of effects of different immunosuppressive drugs on overall survival rate of patients with early airway stenosis

其 FEV<sub>1</sub> 下降速度开始变慢<sup>[38]</sup>。由于重度气道狭窄患者在病情进展过程中已经经历了明显的肺功能障碍，因此笔者推测他克莫司使气道狭窄患者预后较好的原因在于其在 AR、BOS 和 FEV<sub>1</sub> 方面的优势。这可能成为在肺移植术后早期将环孢素转换为 he 克莫司的另一项证据。

本研究存在一些局限性，首先，本研究是一项回顾性研究，样本量较小，仍需更多的前瞻性和多中心研究以提高研究的可信度。此外，术后支气管镜监测通常是按需进行或基于医师的主观判断，这可能会影响气道狭窄的诊断。受支气管镜检查频率的限制，无法评估气道狭窄的持续性发展状况。

综上所述，术后机械通气时间长、单肺移植手术方式、3 级 PGD 和使用环孢素可能影响肺移植术后气道狭窄患者的生存。肺移植术后早期气道狭窄患者可通过使用他克莫司和预防 3 级 PGD 获得更多的生存优势。由于肺移植术后气道狭窄发生率高，生活质量低，积极监测和个体化治疗是提高肺移植术后气道狭窄患者总体生存率的关键。

参考文献:

[1] HUANG H, YAN HJ, ZHENG XY, et al. Right lung transplantation with a left-to-right inverted anastomosis in a rat model[J]. JTCVS Open, 2022, 10: 429-439. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.01.020.

[2] 王红梅, 吴波, 范立, 等. 肺移植治疗终末期肺动脉高压

- 的预后分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(8): 572-576.
- WANG HM, WU B, FAN L, et al. Prognosis of lung transplantation in the treatment of end-stage pulmonary arterial hypertension[J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2022, 21(8): 572-576.
- [3] HANNA K, CALVELLI H, KASHEM MA, et al. Donor and recipient age in interstitial lung disease: types of lung transplant survival outcomes[J]. *J Surg Res*, 2024, 293: 136-143. DOI: 10.1016/j.jss.2023.07.012.
- [4] MEI B, LI X, WENG J, et al. Donor and recipient age matching in lung transplantation: a retrospective study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22753. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22753.
- [5] VALAPOUR M, LEHR CJ, SCHLADT DP, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: lung[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(2 Suppl 1): S379-S442. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.02.009.
- [6] ZHOU Y, QIN Z, WANG G, et al. Current status and training needs of trainee anesthesiologists in lung transplantation anesthesia in China: a single-center survey[J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12428. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12428.
- [7] JINDAL A, AVASARAL S, GREWAL H, et al. Airway complications following lung transplantation[J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 38(Suppl 2): 326-334. DOI: 10.1007/s12055-022-01376-5.
- [8] VAN PEL R, GAN CT, VAN DER BIJ W, et al. Three decades single center experience of airway complications after lung transplantation[J]. *Transpl Int*, 2023, 36: 11519. DOI: 10.3389/ti.2023.11519.
- [9] KRAFT BD, MAHMOOD K, HARLAN NP, et al. Hyperbaric oxygen therapy to prevent central airway stenosis after lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(4): 269-278. DOI: 10.1016/j.healun.2021.01.008.
- [10] 杨航, 卫栋, 张稷, 等. 肺移植术后中心气道狭窄危险因素分析[J]. 器官移植, 2022, 13(2): 240-245. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.013.
- YANG H, WEI D, ZHANG J, et al. Risk factors analysis of central airway stenosis after lung transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(2): 240-245. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.013.
- [11] MARTINOD E, DUTAU H, GUIBERT N. Management of airway complications after lung transplantation: is there an ideal stent?[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(9): 3111-3115. DOI: 10.21037/jtd-22-858.
- [12] SANTACRUZ JF, MEHTA AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(1): 79-93. DOI: 10.1513/pats.200808-094GO.
- [13] HUANG J, LIN J, ZHENG Z, et al. Risk factors and prognosis of airway complications in lung transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(9): 1251-1260. DOI: 10.1016/j.healun.2023.04.011.
- [14] CRESPO MM, MCCARTHY DP, HOPKINS PM, et al. ISHLT consensus statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: definitions, grading system, and therapeutics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(5): 548-563. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
- [15] MOHANKA M, BANGA A. Alterations in pulmonary physiology with lung transplantation[J]. *Compr Physiol*, 2023, 13(1): 4269-4293. DOI: 10.1002/cphy.c220008.
- [16] MORENO P, ALVAREZ A, ALGAR FJ, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(6): 1198-1205. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.08.006.
- [17] KIM HH, JO KW, SHIM TS, et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of airway complications after lung transplantation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 667. DOI: 10.1038/s41598-023-27864-1.
- [18] CRESPO MM. Airway complications in lung transplantation[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(11): 6717-6724. DOI: 10.21037/jtd-20-2696.
- [19] ARYAL S, NATHAN SD. Single vs. bilateral lung transplantation: when and why[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(3): 316-323. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000527.
- [20] SUBRAMANIAN M, MEYERS BF. Lung transplant procedure of choice: bilateral transplantation versus single transplantation complications, quality of life, and survival[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 47-57. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.003.
- [21] WILSON-SMITH AR, KIM YS, EVANS GE, et al. Single versus double lung transplantation for fibrotic disease-systematic review[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2020, 9(1): 10-19. DOI: 10.21037/acs.2019.12.04.
- [22] RUTTMANN E, ULMER H, MARCHESE M, et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(3): 275-281. DOI: 10.1016/j.healun.2004.01.008.
- [23] SUBASI M, DUGER M. Preoperative risk factors of airway complications in adult lung transplant recipients:

- a systematic review and meta-analysis[J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahi Derg*, 2023, 31(4): 517-529. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2023.25399.
- [24] SCHWER CI, ROTH T, GASS M, et al. Risk factors for prolonged mechanical ventilation and delayed extubation following bimaxillary orthognathic surgery: a single-center retrospective cohort study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3829. DOI: 10.3390/jcm11133829.
- [25] HADEM J, GOTTLIEB J, SEIFERT D, et al. Prolonged mechanical ventilation after lung transplantation-a single-center study[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(5): 1579-1587. DOI: 10.1111/ajt.13632.
- [26] 张静, 王卓, 邓宇, 等. 肺移植后原发性移植物功能障碍的研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(4): 564-569. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2021.0020. ZHANG J, WANG Z, DENG Y, et al. Research progress of primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2021, 42(4): 564-569. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2021.0020.
- [27] CANTU E, DIAMOND JM, CEVASCO M, et al. Contemporary trends in PGD incidence, outcomes, and therapies[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(12): 1839-1849. DOI: 10.1016/j.healun.2022.08.013.
- [28] MUNSHI L, CYPEL M, MOHAMED A, et al. The association between extravascular lung water and critical care outcomes following bilateral lung transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(10): e1376. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001376.
- [29] HALPERN SE, AU S, KESSELI SJ, et al. Lung transplantation using allografts with more than 8 hours of ischemic time: a single-institution experience[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(11): 1463-1471. DOI: 10.1016/j.healun.2021.05.008.
- [30] DIAMOND JM, LEE JC, KAWUT SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(5): 527-534. DOI: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
- [31] WHITSON BA, NATH DS, JOHNSON AC, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(1): 73-80. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.039.
- [32] HUNT ML, CANTU E. Primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(3): 180-186. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001065.
- [33] DELLGREN G, LUND TK, RAIVIO P, et al. Effect of once-per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(1): 34-44. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00293-X.
- [34] PINSKER KL, VEITH FJ, KAMHOLZ SL, et al. Bronchial anastomotic healing in canine lung allotransplants treated with cyclosporine[J]. *Transplantation*, 1985, 40(2): 143-146. DOI: 10.1097/00007890-198508000-00006.
- [35] HIRAI T, WADA H, HASEGAWA S, et al. The immunosuppressive effect of FK 506 on canine lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103(6): 1127-1135. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)34877-9.
- [36] HACHEM RR, YUSEN RD, CHAKINALA MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(10): 1012-1018. DOI: 10.1016/j.healun.2007.07.027.
- [37] TREEDE H, GLANVILLE AR, KLEPETKO W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(8): 797-804. DOI: 10.1016/j.healun.2012.03.008.
- [38] SARAHRUDI K, ESTENNE M, CORRIS P, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(4): 1126-1132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.009.

(收稿日期: 2023-11-07)

(本文编辑: 林佳美 吴秋玲)