

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.2025250401

· 专家论坛 ·

喉移植技术的历史、现状与未来 ——伦理演进与技术突破的多维透视

陈飞,王龙昊,蒋正,麦鲁丹·艾尼瓦尔,刘均

(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科 头颈疑难肿瘤外科中心,四川 成都 610041)



专家简介 陈飞,四川大学华西医院头颈疑难肿瘤外科中心主任,主任医师,教授,四川省学科技术带头人。担任中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常务委员、四川省抗癌协会头颈肿瘤专业委员会候任主任委员、四川省医师协会耳鼻咽喉头颈外科分会副主任委员、四川省医学传播学会头颈肿瘤专业委员会主任委员、四川省医创会头颈肿瘤临床研究分会会长、四川省美容整形协会美容外科分会副会长。主刀完成亚洲首例全喉移植及世界首例下咽食管癌多器官簇联合移植手术,擅长头颈部各类肿瘤及修复重建手术,在晚期复发头颈肿瘤挽救性外科领域贡献突出。主持、参与国家及省级课题8项,获软件著作权3项,发明专利3项,获四川省医学科技成果二等奖及医学科技创新一等奖。参与喉癌、下咽癌及鼻腔鼻窦肿瘤全国指南制定,发表高质量SCI及核心期刊论文数十篇。带领团队获国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心重点研发项目(喉器官移植关键技术基础研究)立项,推动了喉移植及头颈肿瘤临床基础科学研究。

摘要:喉移植技术作为复合组织异体移植领域的前沿方向,通过手术替换受损喉部以重建呼吸、发声与吞咽功能,其核心价值在于突破传统替代方案局限,为喉切除患者提供解剖结构与生理功能的全面恢复,并缓解其心理、社会创伤。因此,本文梳理了喉移植数十年的发展脉络,将具体阐述其从基础研究到临床转化的重要进展、伦理争议的发展历程、现存技术难题及未来研究方向,以期优化手术策略、完善伦理框架及推动技术临床应用提供参考。

关键词:头颈肿瘤;喉移植技术;伦理争议;基础研究;临床进展;未来展望

中图分类号:R739.91

The history, current situation and future of laryngeal transplantation ——A multi-dimensional perspective on ethical evolution and technological breakthroughs

CHEN Fei, WANG Longhao, JIANG Zheng, AINIWAER Mailudan, LIU Jun

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Center for Complex Head and Neck Tumors, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Laryngeal transplantation, as a cutting-edge frontier in the field of composite tissue allotransplantation, aims to reconstruct respiratory, phonatory, and swallowing functions by surgically replacing the diseased larynx. Its core value lies in overcoming the limitations of traditional alternatives, offering patients who have undergone laryngectomy comprehensive restoration of both anatomical structure and physiological function, while effectively alleviating associated

基金项目:四川省科学技术厅重点研发项目(2024YFFK0243);四川大学华西医院临床新技术基金重点项目(25HXJS001);四川省医学科技创新研究会研发项目(312241702)。

第一(通信)作者简介:陈飞,男,博士,教授,主任医师。

psychosocial trauma. Consequently, this article synthesizes the developmental trajectory of laryngeal transplantation over several decades, elaborating on its significant progress from basic research to clinical application, the evolution of accompanying ethical controversies, existing technical bottlenecks, and future research directions, with the aim of providing references for optimizing surgical strategies, refining ethical frameworks, and ultimately promoting the clinical application of the technology.

Keywords: Head and neck tumor; Laryngeal transplantation; Ethical controversies; Basic research; Clinical progress; Future prospects

喉移植作为一种复合组织异体移植术,通过手术将受损或缺失的喉部替换为供体器官,旨在恢复喉部的三大功能——呼吸、发声和吞咽。作为一种血管化移植物,喉移植需通过血管重建、神经吻合及终身免疫抑制治疗来确保移植物存活和功能整合^[1-2]。与传统喉切除术后采用的气管造瘘管、人工喉假体等替代方案相比,喉移植的显著优势在于完整保留天然喉的解剖结构与生理功能复杂性,从而实现呼吸通道完整性、发声质量提升及吞咽安全性的综合改善,是目前唯一能够全面恢复喉切除患者社会功能与生活质量的解决方案^[3]。

喉移植的临床突破得益于长达数十年的临床前基础研究成果的积淀。20世纪60年代,科学家通过犬原位喉移植模型首次验证了血管吻合技术的可行性,这些早期实验不仅建立了移植物存活评估标准,更揭示了缺血再灌注损伤和急性排斥反应两大核心障碍^[4-5]。后续研究探索了喉再植与神经再支配策略,证明动物模型可实现部分功能恢复。这些研究表明,喉移植技术与移植生物学及显微外科的跨学科合作至关重要,推动了低温保存技术和免疫抑制方案的创新^[6]。至20世纪90年代,神经吻合技术的进步(如喉上神经与喉返神经的显微缝合)为人类受体的运动和感觉功能恢复奠定了基础^[7-8]。

喉移植的临床探索经历了漫长而复杂的发展历程。1969年比利时医生首次尝试为62岁喉癌患者实施人类异体喉移植手术,尽管手术技术完成,但术后数月内肿瘤复发导致该患者死亡,这一挫折使该领域研究陷入停滞近二十年^[9]。直到1998年,美国学者Strome团队成功完成全球首例血管化喉移植手术,受术者术后数日内恢复发声功能,且移植喉维持部分生理功能长达14年以上,验证了手术可行性^[10-11]。这一突破虽确认了喉移植技术的可行性,但其作为非生命必需器官移植的伦理争议(如免疫抑制风险与生活质量权衡)仍待解决^[12-13]。

本团队于2023年4月完成亚洲首例喉移植手术^[14-15],并在1年内连续完成3例喉移植手术。根据临床随访数据显示,4例受术者均成功重建言语功能

并显著改善吞咽能力。这些突破性进展不仅标志着喉移植技术临床应用进入新阶段,更彰显了我国在器官移植领域的医疗创新实力实现跨越式发展。

随着该领域的快速发展,本文旨在系统梳理喉移植技术从基础研究到临床转化的发展脉络,并深入探讨其在喉功能障碍患者康复中的应用价值。

1 喉移植的伦理考量与评估

1.1 喉切除术后患者对喉移植的需求和接受度

众所周知,全喉丢失患者除极少数为外伤导致,其余绝大部分均为喉癌、下咽癌等恶性肿瘤,目前全喉切除患者5年生存率已经达到75%,在肿瘤得到有效控制,生命延续得到保证后,喉的呼吸、发音及吞咽三大重要功能不仅对患者生理功能恢复,而且对重返社会满足工作及社交需求的心理恢复也受到高度重视。喉全切除患者对喉移植的需求源于对现有康复手段的强烈不满。传统替代方案如气管食管穿刺和电子喉,常导致音质不稳、误吸风险及社交歧视引发的心理创伤等问题。多项研究显示,患者将此类困境描述为身体与社会层面的“双重失声”^[16-19]。英国一项针对372例喉切除患者的调查显示,75%受访者在理想条件下(如恢复发声功能)愿意接受喉移植,但若需永久气管造口,接受度仍高达58.9%,引入死亡风险后仍有10%~20%患者坚定选择^[20]。而年轻患者则有显著更高的风险耐受度,倾向于优先选择社会功能恢复而非生存时长,这一趋势在McNeil等^[21]开创性研究中得到佐证:其中20%的健康个体为保留嗓音选择放疗而非喉切除术,尽管生存概率将会降低20%。此类研究结果对以生存指标为核心的传统医学模式提出挑战,倡导建立兼顾生活质量与手术风险的患者中心诊疗模式。

1.2 喉移植伦理的演变

早期阶段(1960—1990年),围绕喉移植技术的伦理争议始终与手术创新及社会价值观变迁紧密交织。1969年Kluyskens团队开展的早期临床尝试因

免疫抑制治疗诱发肿瘤复发最终以失败告终,这一事件暴露出癌症患者群体在器官移植中面临的收益与风险平衡难题^[9,22]。当时的伦理评估体系以生存权作为核心伦理准则,伦理焦点集中于非生命必需器官移植的生存风险与免疫抑制毒性已超出了患者可接受的伦理阈值^[23-24],癌症患者的肿瘤复发风险被视为禁忌证。

1998年为转折点,Strome团队完成的首例人体喉移植手术标志着该领域的关键转折^[10],该病例受术者为无恶性肿瘤病史的创伤患者。通过规避与恶性肿瘤相关的风险,这一案例将伦理关注焦点重新转向生活质量的重建。受术者无需依赖人工假体即可恢复自主发声与吞咽功能,这一技术突破首次揭示了喉移植在缓解喉全切除术后心理社会创伤(如身份认同丧失、社交孤立、抑郁等)方面的临床价值^[16,25-26]。这种伦理导向的转变与同期医学伦理领域将“生活质量”纳入核心评价指标的发展趋势高度契合^[23]。

后续将喉移植纳入复合组织异体移植领域(如面部、肢体移植)进一步完善了伦理规范。英国皇家外科学院等指南明确强调严格的患者筛选标准:鉴于免疫抑制治疗可能诱发肿瘤复发风险,需排除癌症高危患者,而优先考虑创伤或低级别肿瘤病例;在规范化诊疗方面,明确要求纳入多学科协作机制、心理评估及术后支持,以系统性应对诊疗中的非医学维度问题^[27]。

国际伦理准则进一步强化了患者自主权原则,要求向受术者充分告知免疫抑制并发症(如肾衰竭、感染)和继发恶性肿瘤(如人乳头状瘤病毒相关鳞状细胞癌)等风险^[13,20]。尽管免疫调节药物(如他克莫司、CTLA-4免疫球蛋白)降低了毒性,但长期风险仍是伦理争议的核心^[22,28]。

1.3 喉移植伦理的展望

2015年至今,近年来技术进展重新引发了关于喉移植在癌症患者中适用性的伦理争议。2015年波兰医疗团队实施的人体喉移植手术病例成为关键先例。1例因既往肾移植后长期接受免疫抑制的喉癌患者,在接受喉移植后2年内未出现肿瘤进展^[29-30]。Genden和Urken的循证分析进一步为这一伦理转向提供理论支撑,他们提出喉器官虽不具备生命维持功能,但其作为心理社会健康核心载体的属性应被重新认知^[23]。研究数据显示,超过20%的头颈肿瘤患者明确表示愿意以缩短生存时间为代价换取保留喉部发音,这一发现有力佐证了将

生活质量纳入伦理评估体系的合理性^[21,23]。

这些伦理原则为四川华西医院陈飞教授团队的临床实践提供了重要理论支撑。该团队经伦理委员会审查批准后,于2023年4月启动专项研究^[14-15],探索喉移植新技术在头颈肿瘤治疗中的安全性边界。研究严格遵循多学科协作筛选标准,最终纳入7例喉/下咽癌患者实施手术。根据其1年以上临床随访数据显示,受术患者在术后均实现发声功能重建,除1例晚期下咽癌患者术后出现肿瘤复发外3例喉癌患者随访至今均无肿瘤复发。2024年2月由美国梅奥诊所对1例59岁喉软骨肉瘤患者行全喉切除同期喉移植,是全美首例针对活动性癌症患者的喉移植手术,也是美国首次将该手术纳入临床试验,这些成果突破了传统认知中喉移植与肿瘤治疗的伦理壁垒,证实了在精准肿瘤分期标准与严密免疫抑制监测(如免疫抑制药物浓度动态调整)协同作用下,喉移植在肿瘤治疗领域具有临床可行性。

综上所述,喉移植的未来发展取决于技术完善与伦理审慎的平衡。尽管免疫抑制相关风险与非生命器官属性仍存争议,但喉切除术后患者对身份重建与社会参与的需求,加之现有替代方案的局限性,仍将持续推动该领域进步。通过优先发展免疫耐受技术及功能精准性,喉移植有望成为喉切除患者的革新性选择,实现生存质量、尊严维护与社会复归的有机统一。

2 喉移植的临床前基础研究进展

喉移植作为重建手术领域的前沿方向,为不可逆喉功能障碍患者提供了功能恢复的希望。其基础研究通过动物模型、器官保存技术创新及免疫抑制方案优化,系统性解决了喉移植的解剖、免疫与技术挑战,逐步弥合转化医学差距。

2.1 动物模型:转化研究的基石

喉移植基础研究依赖物种特异性模型来模拟人类喉部复杂性。猪模型因其解剖学和免疫学特征与人类相似,成为优化手术方案的重要工具。例如,明尼苏达小型猪研究显示,在他克莫司免疫抑制方案下,通过颈血管系统重建血运并优化冷缺血时间(中位3h),14d时移植存活率达87.5%^[31-32]。这些模型还揭示了喉部的免疫学结构,包括黏膜区域中主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex,MHC)-II、树突状细胞与CD3⁺T细胞的免疫结构分布,与人类免疫监视模式高度吻合^[8,33]。

啮齿类动物模型虽受限于血管管径,但仍可开展高通量研究,如大鼠分流移植血管通畅率达64%,并发现去神经小型猪胚胎肌球蛋白重链表达上调等免疫调节现象^[34-35]。猫及猪模型的功能神经再生研究进一步强调选择性神经吻合的重要性,针对性膈神经重建可使75%实验体实现声门运动^[36-37]。

2.2 移植植物保存策略:延长缺血耐受窗口

早期保存技术受限于较短的缺血耐受窗口(≤ 45 min)^[38],但威斯康星大学保存液(university of Wisconsin solution, UWS)等方案的突破彻底革新了移植植物存储技术。犬类模型验证了UWS的有效性,使移植植物可在24 h冷保存后仍保持植入后组织学完整性^[39]。UWS通过乳糖醛酸等非通透性成分减轻缺血-再灌注损伤,效果优于肝素化生理盐水^[40]。新兴策略如常温机械灌注及抗氧化剂强化溶液,有望进一步突破保存阈值,尤其适用于边缘供体^[39]。

2.3 免疫学复杂性及管理

喉部黏膜免疫微环境的复杂性体现于树突状细胞(dendritic cells, DC)密度及MHC-II表达的区域异质性,这增加了移植后免疫管理的难度^[33,41]。猪模型研究显示,喉移植手术后存在短暂免疫静默期,声门下区CD25⁺和CD163⁺细胞局部增多,提示免疫排斥反应具有解剖学分区特性^[42-43]。小鼠排斥模型建立了组织学分级系统(1~6级),为标准化评估免疫抑制方案提供了依据^[44]。免疫抑制进展包括钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs),如他克莫司,其不仅可控制排斥反应,还可减轻再支配肌肉的失神经性萎缩^[45]。新型策略(如抗 $\alpha\beta$ -TCR抗体脉冲方案)在大鼠模型中诱导免疫耐受,实现移植植物存活10个月且无慢性排斥^[46-47]。依维莫司(SDZ-RAD,一种mTOR抑制剂)在鳞状细胞癌小鼠模型中展现出免疫抑制与抗肿瘤双重效应,使肺转移率降低70%^[48-49]。

2.4 生物标志物与精准监测

大鼠模型中甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)等排斥生物标志物的发现,为早期干预提供了新途径。研究显示,PTH水平在组织学排斥发生前72 h即出现下降,提示其可作为预测性标志物。未来需通过多组学等新技术进一步拓展生物标志物谱,纳入细胞因子谱(如白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α)及供体来源游离DNA等指标,并通过跨物种验证完善监测体系^[50]。

2.5 基础研究未来方向

喉移植研究的发展轨迹依赖于多学科深度整

合。尽管猪模型在手术学与免疫学研究中仍保持核心价值,但啮齿类模型的基因可操作性优势(如CRISPR编辑的T细胞受体)为解析免疫豁免机制提供了独特平台^[51-52]。融合大型哺乳动物解剖学相关性与啮齿类模型可扩展性的杂交实验策略,有望加速技术及免疫学关键突破。高维影像组学、空间转录组学与机器学习算法的整合应用,或可解析移植植物区域免疫微环境异质性并预测移植植物存活动力学^[44,53]。临床转化层面,基于生物标志物谱、定量药理学模型及供受体MHC相容性分析的个体化免疫抑制方案,可在优化疗效的同时降低治疗相关毒性^[50,54]。生物工程创新(包括脱细胞基质支架与常温机械灌注技术)可能增强移植植物耐受性,而伦理框架需同步演进以应对大型动物模型中延长术后监护的复杂需求^[39,55]。最终通过外科精准操作、免疫调控与生物工程技术的三维协同,喉移植将从实验性治疗转变为常规性、挽救生命的临床干预手段。

3 人类喉移植的临床进展

自1998年首例人体喉移植手术成功以来,该领域始终保持审慎发展态势,迄今全球约报道16例病例。早期里程碑以创伤康复为导向,但近年来,在伦理框架演变与免疫抑制进展的驱动下,该领域战略重心转向肿瘤学应用。

1998年克利夫兰诊所的开创性病例中受术者为1例40岁男性,因摩托车事故导致创伤后咽喉狭窄而接受喉移植,移植植物包含甲状腺、甲状旁腺及气管环,术后实现了功能性恢复——移植喉正常吞咽能力及持续发声超过12年,期间短暂排斥反应通过环孢素免疫抑制治疗得以控制^[10-11]。该成功案例确立了喉移植手术作为不可逆喉功能障碍的可行治疗选择,但其技术复杂性限制了广泛应用。

哥伦比亚安蒂奥基亚大学团队曾报道了迄今最大规模的单中心喉移植系列研究,2001—2006年共实施13例手术,宣称术后2年移植植物存活率达90%,仅2例患者发生急性排斥反应^[56]。该团队经验表明,喉移植受者可耐受血流动力学不稳定状态,无需严格液体管理。但伦理问题、技术细节(如血管吻合方式)及长期功能结局(如嗓音质量)等关键信息缺失,导致研究结果难以验证或重复,这种信息不透明性与后续其他中心的公开报道形成鲜明对比。因此该作者的13例手术在2007—2024年未被国际同行认可,直到2024年10月Estephania Candelo

在一篇全球三大洲喉移植病例综述中认可了其中5例^[57]。

2010年加州大学戴维斯分校通过1例喉移植手术案例拓展了该技术的应用范围。患者为51岁女性,因长期插管继发喉气管狭窄;其此前为肾-胰腺移植受者,已有的免疫抑制治疗缓解了终身用药风险的伦理顾虑。尽管患者术后仍保留气管造口,但该患者恢复了经口呼吸和发声能力,证实了喉移植手术在已接受免疫抑制治疗患者中的可行性^[58]。

2015年肿瘤学领域迎来关键里程碑,波兰 Gliwice 癌症中心为1例34岁喉鳞状细胞癌患者实施喉移植手术,该患者先前已接受喉切除及放疗;术后数日内即恢复自主呼吸与发声功能^[29]。然而,免疫抑制可能诱发肿瘤复发的担忧,凸显了严格筛选患者的必要性。此案例揭示了喉移植在癌症康复中的双重特性——机遇与风险并存,这一概念在近期临床试验中得到进一步探讨。

2023年以来喉移植进入创新新纪元。四川华西医院陈飞教授团队自2023年4月至今,对7例喉癌或下咽癌患者实施喉移植手术,成为迄今最大规模的肿瘤聚焦队列。其中首例患者为65岁男性复发性喉癌,术中通过保留神经与血管结构优化功能恢复^[14-15]。所有实施喉移植手术患者均符合严格入选标准:局限性T3肿瘤(无转移)、常规治疗失败及心理社会状态适配。通过他克莫司的免疫抑制方案结合血药谷浓度监测,达到1~2年随访期的3例喉癌患者目前均无肿瘤复发,且恢复较好发声与吞咽功能。该系列研究证实,在精细风险管理下,喉移植技术在肿瘤治疗中具有广阔应用前景。

2023年9月法国 ECLAT 团队通过为1例不可逆喉功能障碍的创伤患者实施法国首例喉移植手术,进一步推动了该领域的发展^[59-60]。尽管功能结局(如嗓音质量)仍在评估中,但该案例巩固了喉移植技术在创伤康复领域的地位,并拓展了其地理覆盖范围。

尽管取得上述进展,喉移植技术仍面临诸多挑战。哥伦比亚虽报道高手术量但缺乏数据透明度,这与美国、波兰及中国提供的详实临床证据形成鲜明对比,凸显建立标准化疗效评价体系(如嗓音障碍指数)及长期免疫抑制监测网络的紧迫性。肿瘤学应用领域需制定兼顾肿瘤控制目标(如原发灶分期)与免疫抑制方案精准调控的策略——中国团队通过基于肿瘤生物学特征的个体化免疫抑制调控实现喉癌患者零复发的成功经验,为此提供了关键范

式参考。随着喉移植技术持续演进,其临床转化前景将取决于外科技术创新与伦理治理体系的协同优化,最终确保患者身份认同与功能康复需求得到充分实现。

3.1 喉移植的供体选择

喉移植的成功关键在于供体的审慎筛选,需平衡解剖学相容性与免疫安全性。早期喉移植案例确立了基础标准,强调供体年龄、健康状态及感染风险防控。1998年首例全喉移植采用1例40岁男性供体(死于脑动脉瘤),其无吸烟史、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)血清学阴性,且与受者人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)完全匹配^[10]。Duque等^[56]制定的协议将供体标准规范化:年龄18~50岁、ABO血型相容、无吸烟/吸毒史、插管时间<3d、重症监护室停留时间<7d。鉴于喉组织对缺血及机械损伤的敏感性,这些参数旨在降低移植排斥风险并确保结构完整性。

实际应用中,供体选择需保持灵活性。例如,2010年加州大学戴维斯分校的喉移植案例中,供体为38岁男性,CMV血清阳性且存在部分HLA错配(2A、1B、1Cw、1DR、1DQ等位基因),但患者既往肾-胰腺移植的免疫抑制方案有效性成功弥补了次优配型的不足^[58]。同样,哥伦比亚研究团队在无替代供体时,谨慎采用有吸烟或大麻使用史的供体。值得注意的是,其13例喉移植案例中,供体以年轻男性为主,平均年龄(27.2±7.9)岁,死因多为头部外伤,反映出尽管存在轻微物质使用史,但仍优先选择合并症较少的供体^[56]。

解剖与功能适配性始终是供体选择的核心标准,喉镜检查评估是排除喉气管损伤的必要手段,如2010年哥伦比亚研究案例中,优先选择喉结构正常的供体^[56,58]。获取技术已逐步优化以保留血管与神经完整性,包括整块获取咽喉复合体(含甲状腺、甲状旁腺及气管环)及关键血管(如甲状腺上动脉、颈内静脉)^[58]。然而,技术挑战依然存在,例如获取过程中的血管损伤(如1998年案例中左颈内静脉损伤),需采用适应性吻合策略^[10]。

喉移植供体选择的未来在于优化严格标准与实际灵活性之间的平衡。扩大供体库可能需要重新评估年龄限制或容忍轻微HLA错配,尤其适用于已接受免疫抑制治疗的受者。体外灌注技术(如常温机械保存)的进展或可将缺血耐受时间延长至当前20h阈值以上,缓解供体获取的物流限制^[10]。此

外,生物工程支架或部分喉移植技术或可减少对尸体供体的依赖,尤其适用于高复发风险的癌症患者。伦理框架也需同步演进,以应对家属对供体身体完整性及获取时间的顾虑——这些因素使知情同意流程复杂化^[56]。

3.2 喉移植的手术技术

喉移植堪称重建外科领域的巅峰之作,要求在血管神经吻合、供受者精细匹配及多学科协作方面达到极致精准。1998年克利夫兰诊所实施的首例人体喉移植确立了基础手术原则,包括咽喉复合体整块切取、甲状腺上动脉及颈内静脉等血管结构保留,以及通过喉上神经与喉返神经显微缝合实现神经再生^[10]。2010年加州大学戴维斯分校团队进一步革新血管吻合技术,采用端侧静脉吻合(供体头臂静脉与受体颈内静脉)并优先重建甲状腺上动脉血运,将缺血时间缩短至300 min^[58]。

喉移植的关键创新在于神经再支配策略。早期病例依赖供受体喉神经直接吻合,但因瘢痕组织形成及神经再生不完全,导致功能恢复效果存在差异。2015年波兰喉移植案例通过植入膈神经移植物为环杓后肌提供神经支配,实现部分声带外展并改善气道通畅性^[29]。

气管重建技术仍存在操作差异。1998年案例采用“降落伞技术”进行气管后壁缝合,而后续术式则改用供体气管环无张力吻合,并常结合受体舌骨悬吊以稳定喉部^[10]。哥伦比亚团队研究过程中展示了技术灵活性,当甲状腺上动脉显露困难时改用颈横动脉或锁骨下动脉;17侧静脉重建中有11侧优先选择颈内静脉进行静脉引流^[57]。然而,血管损伤(如1998年案例中的左颈内静脉损伤)及缺血时间过长(早期病例>18 h、法国首例27 h)等挑战,促使技术迭代优化,包括低温机械灌注与缩短移植物获取流程。

3.3 喉移植的术后管理

喉移植为喉功能不可逆障碍患者在恢复声音、吞咽和气道功能方面带来了范式上的转变,且其成功与否高度依赖精心的术后管理,特别是免疫抑制治疗、功能康复以及严格的长期随访监测。

3.3.1 免疫抑制方案 免疫抑制仍是维持移植物存活的基石,但自1998年首例喉移植以来,相关方案已显著演变。首例患者采用环孢素、霉酚酸酯、甲泼尼龙和莫罗单抗-CD3联合用药方案,但因其肾毒性及高血压并发症,在术后15个月发生排斥反应后改为他克莫司^[10]。后续如2010年加州大学戴维斯

分校喉移植病例,采用他克莫司为基础联合来氟米特的方案,成功管理了肾-胰腺移植受者BK多瘤病毒激活问题,实现无激素状态下移植物稳定存活超十年^[30,58]。诱导治疗已转向抗胸腺细胞球蛋白,以减少莫罗单抗-CD3等旧药相关的细胞因子释放风险^[29,58,61]。

喉移植免疫抑制方案的显著进展体现在对既往实体器官移植患者的个体化调整。例如,2015年波兰喉移植受者因肾移植已长期使用他克莫司,其方案调整为联合兔抗胸腺细胞球蛋白与霉酚酸酯,完全避免糖皮质激素使用。这一策略凸显了个体化方案平衡疗效与毒性的重要性^[29]。然而,尽管采取了上述改进,并发症仍存在。2022年一项队列研究中,27%的患者出现慢性排斥反应,多与药物浓度不足或治疗依从性差相关^[57]。此外,CMV再激活、耶氏肺孢子菌肺炎等感染事件进一步增加管理难度,需使用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑及更昔洛韦等预防性抗菌及抗病毒药物^[15,58]。

3.3.2 功能恢复 喉移植术后功能恢复差异显著,受手术技术、神经再支配成功率及术后康复的影响。吞咽功能通常在术后3~6个月内开始恢复,但因吻合口狭窄而延迟。1998年克利夫兰案例中,患者术后14周恢复完全经口进食,期间通过实验格隆溴铵减少唾液潴留来辅助康复^[10]。相比之下,2010年受者因吻合口狭窄需接受两次咽部扩张术及长达11个月的吞咽障碍治疗,凸显了手术复杂性对恢复周期的影响^[58]。

发声功能恢复同样存在显著个体差异。临床数据显示,尽管音调、基频微扰、最长发声时间等客观声学参数多在术后12~24个月趋于正常范围,但多数病例因连带运动或神经再支配不完全,声带活动度仍受明显限制^[1,57]。例如,1998年首例喉移植患者至36个月时获得“可用语音”,但因喉返神经功能不完全恢复导致声门狭窄,无法拔管^[10]。类似地,2010年受者术后18个月声学参数接近正常,但缺乏功能性声带外展能力,不得不长期依赖气管切开^[58]。新兴技术如膈神经移植展现出一定应用潜力,法国ECLAT团队的临床案例显示,采用膈神经移植后,患者呼吸功能恢复较好且成功拔管,但发音功能改善有限,提示该技术的有效性与其局限性仍需更大样本量研究进一步验证^[57-58,60]。

近期队列数据显示,喉移植术后拔管率仍较低,仅有50%的患者在术后2年内实现气管造口闭合^[57]。持续性声门上水肿或狭窄常需二次干预措

施,包括激光声带切开术或杓状软骨固定术^[10]。

3.3.3 长期监测 术后密切监测对于早期发现排斥反应及管理并发症至关重要。喉镜直观评估与喉黏膜活检仍是金标准,排斥反应特征表现为喉黏膜水肿、溃疡或分泌物异常^[11,29-30]。2015年波兰喉移植团队引入系统性内分泌监测(促甲状腺激素、PTH、血钙)以评估移植甲状腺-甲状旁腺功能,但该方法在保留自体腺体的患者中应用价值有限^[29]。新兴监测手段如闪烁显像追踪甲状腺摄碘率^[10]或供体特异性抗HLA抗体检测^[62-63]提供了无创替代方案,但尚未形成标准化流程。

研究显示,慢性排斥反应(主要表现为纤维化或闭塞性血管病变)导致27%的病例发生移植物功能丧失,通常发生于术后多年^[60]。首例喉移植受者在术后14年因喉部僵硬及反复感染需行移植物取出,突显了终身严密监测的必要性^[11]。此外,人乳头状瘤病毒相关鳞状细胞癌等恶性肿瘤进一步加剧长期预后的复杂性,引发对免疫抑制相关致癌风险的质疑^[1]。

总而言之,喉移植虽已实现从实验性技术向临床可行治疗策略的转化,其广泛应用仍有赖于跨学科深度整合,尤需融合免疫调控机制、生物工程学创新及康复医学进展,以攻克移植物长期存活率与受体健康管理方案优化等关键瓶颈。

4 结论

喉移植正处于外科技术革新与临床伦理责任的双重挑战之中。尽管技术迭代已证实临床可行性,但实现其终极医疗价值仍需在创新与审慎间建立动态平衡,通过发展获得性免疫耐受诱导方案、优化受体选择循证标准及强化跨国多中心研究协作,弥合生存获益与生命尊严维护之间的鸿沟。该技术将重构康复范式,推动治疗目标从单纯功能性替代治疗转向包含身份认同重建与社会参与功能恢复的全维度康复。未来进展不仅依赖于科学技术突破,更需构建坚实的临床伦理框架,在重建曾被视为不可逆的器质性缺损过程中,始终将患者长期生存质量置于决策核心。

参考文献:

[1] Krishnan G, Du C, Fishman JM, et al. The current status of human laryngeal transplantation in 2017: A state of the field review

[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(8): 1861 – 1868.

[2] Bramstedt KA. A lifesaving view of vascularized composite allotransplantation: Patient experience of social death before and after face, hand, and larynx transplant[J]. *J Patient Exp*, 2018, 5(2): 92 – 100.

[3] Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, et al. Laryngeal transplantation in 2005: a review[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(1): 20 – 26.

[4] Yagi M, Ogura JH, Kawasaki M, et al. Physiological studies of the replanted canine larynx[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1966, 75(3): 849 – 864.

[5] Silver CE, Liebert PS, Som ML. Autologous transplantation of the canine larynx[J]. *Arch Otolaryngol*, 1967, 86(1): 95 – 102.

[6] Luu Q, Farwell DG. Laryngeal transplantation[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2014, 2(3): 192 – 195.

[7] Anthony JP, Argenta P, Trabelsy PP, et al. The arterial anatomy of larynx transplantation: microsurgical revascularization of the larynx[J]. *Clin Anat*, 1996, 9(3): 155 – 159.

[8] Gorti GK, Birchall MA, Haverson K, et al. A preclinical model for laryngeal transplantation: anatomy and mucosal immunology of the porcine larynx[J]. *Transplantation*, 1999, 68(11): 1638 – 1642.

[9] Kluyskens P, Ringoir S. Follow-up of a human larynx transplantation[J]. *Laryngoscope*, 1970, 80(8): 1244 – 1250.

[10] Strome M, Stein J, Esclamado R, et al. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22): 1676 – 1679.

[11] Lorenz RR, Strome M. Total laryngeal transplant explanted: 14 years of lessons learned[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(4): 509 – 511.

[12] Lott DG. What is the future of ‘organ transplantation’ in the head and neck? [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22(5): 429 – 435.

[13] Baudouin R, Von Tokarski F, Rigal T, et al. Immunosuppressive protocols after laryngeal transplantation: a systematic review[J]. *Acta Otolaryngol*, 2024, 144(3): 243 – 249.

[14] 陈飞,刘均. 人喉-气管同种异体移植围手术期经验介绍[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 59(2): 162 – 168.

[15] Ainiwaer M, Ainiwaer Z, Wang H, et al. The first laryngeal allotransplantation in China: Perioperative condition and six-month follow-up[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(20): 2486 – 2488.

[16] Birchall MA. Laryngeal transplantation[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(6): 739 – 740.

[17] Clements KS, Rassekh CH, Seikaly H, et al. Communication after laryngectomy. An assessment of patient satisfaction[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 123(5): 493 – 496.

[18] Kazi R, De Cordova J, Kanagalingam J, et al. Quality of life following total laryngectomy: assessment using the UW-QOL scale[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007, 69(2): 100 – 106.

[19] Broumand B, Rambod M. Laryngeal transplantation: neglected Cinderella or rising phoenix? [J]. *Transplantation*, 2007, 84

- (12): 1561–1562.
- [20] Potter CP, Birchall MA. Laryngectomees' views on laryngeal transplantation[J]. *Transpl Int*, 1998, 11(6): 433–438.
 - [21] McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival; tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1981, 305(17): 982–987.
 - [22] Daly JF. Is laryngeal transplantation justifiable? [J]. *Laryngoscope*, 1970, 80(8): 1251–1255.
 - [23] Genden EM, Urken ML. Laryngeal and tracheal transplantation; ethical limitations[J]. *Mt Sinai J Med*, 2003, 70(3): 163–165.
 - [24] Reynolds CC, Martinez SA, Furr A, et al. Risk acceptance in laryngeal transplantation[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(10): 1770–1775.
 - [25] Breitbart W, Holland J. Psychosocial aspects of head and neck cancer[J]. *Semin Oncol*, 1988, 15(1): 61–69.
 - [26] McQuellon RP, Hurt GJ. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 1997, 30(2): 231–241.
 - [27] Narula T, Bradley P, Carding P, et al. What other journals tell us. Laryngeal transplantation: working party final report, June 2011[J]. *Clin Otolaryngol*, 2012, 37(1): 53–55.
 - [28] Strome M. Human laryngeal transplantation: considerations and implications[J]. *Microsurgery*, 2000, 20(8): 372–374.
 - [29] Grajek M, Maciejewski A, Giebel S, et al. First complex allotransplantation of neck organs; Larynx, trachea, pharynx, esophagus, thyroid, parathyroid glands, and anterior cervical wall: A case report[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(2): e19–e24.
 - [30] Bewley AF, Farwell DG. Laryngeal Transplantation[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2020, 85: 125–132.
 - [31] Birchall AM, Bailey M, Barker EV, et al. Model for experimental revascularized laryngeal allotransplantation[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(11): 1470–1475.
 - [32] Philouze P, Malard O, Albert S, et al. A new animal model of laryngeal transplantation[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6427.
 - [33] Barker EV. From grunts to words: experiments in laryngeal transplantation[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89(3): 197–202.
 - [34] Strome S, Sloman-Moll E, Samonte BR, et al. Rat model for a vascularized laryngeal allograft[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992, 101(11): 950–953.
 - [35] Birchall MA, Kingham PJ, Murison PJ, et al. Laryngeal transplantation in minipigs; vascular, myologic and functional outcomes[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(3): 405–414.
 - [36] van Lith-Bijl JT, Mahieu HF. Reinnervation aspects of laryngeal transplantation[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1998, 255(10): 515–520.
 - [37] Migacz E, Howard D, Gajewski Z, et al. Functional identification of abductor and adductor branches for laryngeal transplantation[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(11): 2813–2816.
 - [38] Takenouchi S, Ogura JH, Kawasaki M, et al. Autogenous transplantation of the canine larynx[J]. *Laryngoscope*, 1967, 77(9): 1644–1667.
 - [39] Kevorkian KF, Sercarz JA, Ye M, et al. Extended canine laryngeal preservation for transplantation[J]. *Laryngoscope*, 1997, 107(12 Pt 1): 1623–1626.
 - [40] Strome M, Wu J, Strome S, et al. A comparison of preservation techniques in a vascularized rat laryngeal transplant model[J]. *Laryngoscope*, 1994, 104(6 Pt 1): 666–668.
 - [41] Friedman AD, Dan O, Drazba JA, et al. Quantitative analysis of OX62-positive dendritic cell distribution in the rat laryngeal complex[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(6): 449–456.
 - [42] Barker E, Murison P, Macchiarini P, et al. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146(3): 503–508.
 - [43] Birchall MA, Ayling SM, Harley R, et al. Laryngeal transplantation in minipigs: early immunological outcomes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(3): 556–564.
 - [44] Lott DG, Shipchandler TZ, Dan O, et al. A new mouse laryngeal transplantation rejection grading system[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(1): 39–43.
 - [45] Gorphe P, Guerout N, Birchall M, et al. Tacrolimus enhances the recovery of normal laryngeal muscle fibre distribution after reinnervation[J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126(11): 1155–1158.
 - [46] Khariwala SS, Knott PD, Dan O, et al. Pulsed immunosuppression with everolimus and anti-alpha β T-cell receptor; laryngeal allograft preservation at six months[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115(1): 74–80.
 - [47] Lott DG, Russell JO, Khariwala SS, et al. Ten-month laryngeal allograft survival with use of pulsed everolimus and anti-alpha β T-cell receptor antibody immunosuppression[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(2): 131–136.
 - [48] Knott PD, Tamai H, Strome M, et al. RAD inhibition of sarcoma growth; implications for laryngeal transplantation[J]. *Am J Otolaryngol*, 2007, 28(6): 375–378.
 - [49] Shipchandler TZ, Lorenz RR, Lee W T, et al. Laryngeal transplantation in the setting of cancer; a rat model[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(12): 2166–2171.
 - [50] Nelson M, Dan O, Strome M. Evaluation of parathyroid hormone as a functional biological marker of rat laryngeal transplant rejection[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(9): 1483–1486.
 - [51] Shipchandler TZ, Lott DG, Lorenz RR, et al. New mouse model for studying laryngeal transplantation[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118(6): 465–468.
 - [52] Kennedy MM, Salepci E, Myers C, et al. A heterotopic mouse model for studying laryngeal transplantation[J]. *J Vis Exp*, 2023, (191).
 - [53] Berke GS, Ye M, Block RM, et al. Orthotopic laryngeal transplantation: is it time? [J]. *Laryngoscope*, 1993, 103(8): 857–864.
 - [54] Nelson M, Fritz M, Dan O, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil provide effective immunosuppression in rat laryngeal transplantation[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(8): 1308–1313.
 - [55] Murison PJ, Jones A, Mitchard L, et al. Development of periope-

native care for pigs undergoing laryngeal transplantation: a case series[J]. Lab Anim, 2009, 43(4): 338 – 343.

[56] Duque E, Duque J, Nieves M, et al. Management of larynx and trachea donors [J]. Transplant Proc, 2007, 39(7): 2076 – 2078.

[57] Candelo E, Belafsky PC, Corrales M, et al. The global experience of laryngeal transplantation: Series of eleven patients in three continents[J]. Laryngoscope, 2024, 134(10): 4313 – 4320.

[58] Farwell DG, Birchall MA, Macchiarini P, et al. Laryngotracheal transplantation: technical modifications and functional outcomes [J]. Laryngoscope, 2013, 123(10): 2502 – 2508.

[59] Céruse P, Albert S, Baujat B, et al. 2023: First laryngeal transplantation in France by the "ECLAT" group! [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2024, 141(1): 1 – 2.

[60] Vergez S, Malard O, Jegoux F, et al. Harvesting, revascularization and innervation of a laryngeal transplant[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2025, 142(2): 97 – 101.

[61] Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2009, 5(5): 499 – 521.

[62] Cai J, Terasaki PI. Post-transplantation antibody monitoring and HLA antibody epitope identification [J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(5): 602 – 606.

[63] Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, et al. Kidney transplantation: The challenge of human leukocyte antigen and its therapeutic strategies[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5986740.

(收稿日期:2025 – 08 – 12)

本文引用格式:陈飞,王龙昊,蒋正,等. 喉移植技术的历史、现状与未来——伦理演进与技术突破的多维透视[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(4): 1 – 9. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 2025250401

Cite this article as:CHEN Fei, WANG Longhao, JIANG Zheng, et al. The history, current situation and future of laryngeal transplantation——A multi-dimensional perspective on ethical evolution and technological breakthroughs[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025, 31(4): 1 – 9. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 2025250401