

•综述•

肺移植中肺保存研究的进展

刘桐林综述      李曰民审校

自1963年, Hardy等<sup>[1]</sup>首次在人体进行肺移植,证实其临床可行性以来,肺移植手术陆续在欧美一些国家开展。1983年, Cooper<sup>[2]</sup>等成功地为一例终末期肺纤维化症的病人行右肺移植,并获得长期生存。几年来,肺移植手术已成为临床终末期肺疾病有效的治疗手段之一。但供体异常缺乏,阻碍肺移植手术的临床应用;而造成肺器官供应不足的主要原因之一是缺少可靠的肺保存方法。

目前,临床使用的肺保存方法,其安全时限是4~6h。如能延长至12h以上则将增加肺器官的来源,并为供体和受体之间的组织配型提供更充裕的时间。现就当前肺保存研究的现状及发展趋势做一简要介绍。

肺保存方法

1. 单纯低温保存 低温是器官保存的要素之一。从动物实验中得知,单纯低温浸泡法可使肺耐缺血4~6h;目前单纯低温肺保存技术已用于临床。通常认为器官保存的最宜温度是4℃。Wang等<sup>[3]</sup>研究不同温度(4℃、10℃和15℃)对肺保存的影响,证实10℃是肺保存的最宜温度。

2. 肺动脉低温灌洗 近年来,人们对在肺摘取之前用含有不同成分的液体,进行肺动脉灌洗做了大量研究。这些灌洗液主要包括: Ringer's液、血浆、全血、Sack's液、Euro-Collin's液(ECS)、Fujimura's液和Lowpotassium dextran's液(LPD)等。其中Sack's液和ECS属于细胞内液型灌洗液,最初系应用于肾、胰腺等器官的保存。从Keenan等<sup>[4]</sup>收集的临床资料分析, ECS液肺动脉灌洗并未减轻肺组织的缺血性损伤,故不适于肺的保存。

Fujimura等<sup>[5]</sup>在动物实验中,使用含有 $PO_4$ 和 $HCO_3$ 缓冲剂的细胞内液型与细胞外液型灌洗液进行对照分析,证实含有 $PO_4$ 缓冲剂的细胞外液型灌洗液(Fujimura's液)可将犬肺保存时间延长至48h,保存效果优于其它类型的灌洗液。

Keshavjee等<sup>[6]</sup>报告使用LPD液(改良Fujimura's液)与ECS做对照比较。犬肺灌洗后低温保存12h,移植后肺功能LPD组优于ECS组。Keshavjee指出肺动脉低温灌洗可使肺组织迅速、均匀一致地降到所需温度,获得良好的保存效果。含高浓度钾的灌洗液可刺激平滑肌收缩,导致肺血管收缩而不利灌洗液均匀分布;含低浓度钾的LPD液则无上述现象而可取得较为有效的肺动脉灌洗。我们在犬肺保存实验中,使用一种改良Fujimura's液做肺动脉灌洗,然后在同种液体中保存24h,移植后得到较好的保存效果(待发表)。

另外,肺循环系统具有低压力、高流量的特殊性。在肺动脉灌洗中所用灌流率和灌洗量的大小应充分考虑这一特性。通常多采用50~60ml/kg灌洗量和10~20mmHg的灌洗压<sup>[6,7]</sup>。肺动脉灌洗压以不超过供体肺动脉平均压为原则。

3. 肺萎陷、充气和通气 研究证实<sup>[8]</sup>,在正常温度下,萎陷的肺组织可以耐受缺血30min而无机能损害;在通气状态下肺缺血的耐受时间可延长至2h,在充气状态下可达3h。根据Stevens等<sup>[9]</sup>的观点,在缺血期间,肺组织萎陷或不适当的通气可造成肺表面活性物质的损害而导致移植后肺功能丧失。目前多数学者同意上述观点,在肺保存过程中以含不同浓度氧的气体使肺处于中度膨胀状态。

4. 药物 一些研究发现,供体肺的损伤不仅发生于缺血保存期间,也与移植后的血液重新灌注有关,即再灌注性损伤。氧自由基(Oxygen free radicals, OFR)被认为是再灌注损伤的重要因素之一。Paull等<sup>[7]</sup>在犬肺再灌注实验中加入氧自由基清除剂(OFR scavengers, OFRS)SOD和过氧化氢酶,使肺水肿明显减轻,肺组织内脂肪过氧化物也明显减少;并指出OFRS可以阻止OFR的生成而保护肺组织,减轻肺组织的再灌注性损伤。Lambert等<sup>[10]</sup>在犬肺12h低温保存实验中,也证实OFRS制剂Dimethylthiourea具有改善移植后肺功能的作用。

本文作者单位:100034 北京医科大学第一医院胸外科

前列腺素具有扩张血管、抗血小板聚集、抗白细胞粘聚及保护细胞等作用,被认为可增强灌洗液对心、肝和肺等器官的保护效果。然而,Novick等<sup>[11]</sup>在肺保存实验中发现前列腺素  $E_1$  (prostaglandin  $E_1$ ,  $PGE_1$ ) 和前列腺环素 (prostacyclin,  $PGI_2$ ) 对肺的保护作用差异很大。认为肺脏是合成、释放和降解  $PGE_1$  的主要代谢器官。而  $PGI_2$  不但在肺脏中有活性作用,并在肝脏中水解成为更稳定的代谢产物。在长时间的缺血和再灌注之后,肺的损伤与血小板、白细胞的聚集有关。 $PGI_2$  阻止血小板聚集的作用时间比  $PGE_1$  长 30 分钟。 $PGI_2$  在肺内的稳定状态和显著的抗血小板聚集作用可能是其保护肺组织的重要因素。

许多类型的肺损害被认为与白细胞的作用有关;肾上腺皮质激素是一种白细胞化学抑制剂。Hall等<sup>[12]</sup>报告兔心、肺器官在摘取之前、ECS 肺动脉灌洗中及再灌注时使用甲基去氢氧化可的松,可改善肺保存的效果。Hooper等<sup>[13]</sup>也在研究中发现甲基去氢氧化可的松具有减轻肺损伤的作用。但其研究结果并未证实肺组织内白细胞有明显减少,其作用机理尚待进一步研究。

### 肺保存质量的评价方法

1. 保存时间和存活时间 在动物实验中,肺的保存时限和肺移植后动物的存活时间是肺保存质量的两个基本判断标准<sup>[8,9]</sup>。但存活时间仅是一个粗略的评价方法,不能准确地反映肺组织缺血和再灌注损伤的程度及移植后的机能情况。

2. 肺重量和肺水测定 一些学者通过测定肺组织重量或直接测定肺血管外含水量来反映肺保存后的肺水肿的情况,进而判断肺损伤的程度<sup>[14]</sup>。Mulvin等<sup>[15]</sup>将离体鼠心、肺悬挂在重量转换器上进行心、肺灌注。可连续监测记录再灌注肺的重量变化,从而获得在再灌注过程中肺水含量的动态变化。

3. 肺组织内的细胞活性和生化改变 Corris等<sup>[16]</sup>采用支气管肺泡灌洗术(BAL)测定鼠移植肺和正常肺内嗜中性粒细胞的数量和活性,用以证实肺损伤的存在。有些学者<sup>[14]</sup>认为脂肪过氧化物作为一种代谢产物在死亡细胞中含量增加,并通过测量其在肺组织内的含量来判断肺缺血和再灌注损伤的程度。

4. 形态学变化 人们已经观察到缺血肺再灌注后所发生的肺泡内水肿、肺泡—毛细血管膜破裂和局部出血等一系列形态学变化。Hooper等<sup>[17]</sup>使用

电子显微镜观察保存后肺组织的超微结构,并用评定损伤分数的方式来判断肺损伤的程度。但形态学变化往往与缺血损伤后机能丧失的程度无直接关系;甚至在有中度肺泡水肿、血管周围出血和轻度的肺泡—毛细血管膜增厚改变时,肺组织仍保有一定的机能<sup>[8]</sup>。

5. 肺机能测定 肺移植后的机能状况是判断肺保存效果最常用的方法。肺机能测定包括:动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、肺动脉压、肺血管阻力及呼吸道阻力等。多数学者认为移植后肺机能,特别是气体交换功能,为肺保存质量的最敏感的判断指标。

### 小 结

在过去的 30 年中,人们对肺保存方法做了大量的研究工作,但至今仍未获得较为满意的结果。在实验研究中,一些对其它器官保存效果较好的方法常被证实不适用于肺保存;说明肺脏无论从解剖学、组织学、生理或生化学等方面都有和其它脏器所不同的特殊性。近年来,肺保存研究的重点集中在肺动脉低温灌洗和药物治疗这两大方面。

成功的肺保存技术不仅要求保护肺组织的细胞结构和代谢机能,更重要的是能够保持肺的原有功能,以维持正常的气体交换。实验证明一些方法有一定效果并已应用于临床,但在肺组织缺血和再灌注损伤的产生机理以及如何减轻肺损伤等方面仍有许多问题尚待解决。需更进一步研究探讨,改善肺保存技术,延长肺保存时间,增加肺器官供应,推动肺移植技术的发展和临床应用。

### 参考文献

- 1 Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung homotransplantation in man, Report of the initial case. JAMA, 1963, 186:1065.
- 2 Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 93:173.
- 3 Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, et al. The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98:333.
- 4 Keenan R, Griffith B, Zenati M, et al. Increased perioperative pulmonary ischemic injury with lung preservation by Euro-Collins' flush. J Heart Transplant, 1990, 9:71.
- 5 Fujimura S, Handa M, Kondo T, et al. Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. Transplant Proc, 1987, 19:

- 1334.
- 6 Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98: 529.
- 7 Paull DE, Keagy BA, Kron EJ, et al. Reperfusion injury in the lung preserved for 24 hours. Ann Thorac Surg, 1989, 47:187.
- 8 Veith FJ, Crane R, Torres M, et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. J Thorac Cardiovasc Surg, 1976, 72: 97.
- 9 Stevens GH, Sanchez MM, Chappell GL. Enhancement of lung preservation by prevention of lung collapse. J Surg Research, 1973, 14:400.
- 10 Lambert CJ, Egan TM, Detterbeck C, et al. Enhanced pulmonary function using dimethylthiourea for twelve-hour lung preservation. Ann Thorac Surg, 1991, 51:924.
- 11 Novick RJ, Reid KR, Denning L, et al. Prolonged preservation of canine lung allografts: the role of prostaglandins. Ann Thorac Surg, 1991, 51:853.
- 12 Hall TS, Borkon AM, Gurtner GC, et al. Improved static lung preservation with corticosteroids and hypothermia. J Heart Transplant, 1988, 7:348.
- 13 Hooper TL, Jones MT, Thomson DS, et al. Do corticosteroids modulate ischemic lung injury? J Heart Transplant, 1990, 9:73.
- 14 Bryan CL, Cohen DJ, Dew JA, et al. Glutathione decreases the pulmonary reimplantation response in canine lung autotransplants. Am Rev Resp Dis, 1989, 139:A45.
- 15 Mulvin D, Jones K, Howarn R, et al. The effect of prostacyclin as a constituent of a preservation solution in protecting lungs from ischemic injury because of its vasodilatory properties. Transplantation, 1990, 49:828.
- 16 Corris PA, Odom NJ, Jackson G, et al. Reimplantation injury after lung transplantation in a rat model. J Heart Transplant, 1987, 6:234.
- 17 Hooper TL, Thomson D, Jones MT, et al. Amelioration of ischemic injury with PGI<sub>2</sub> therapy. J Heart Transplant, 1990, 9:70.

(1993-01-07 收稿 1993-04-06 修回)

## 经腋窝L形切口进行胸内手术

华新民 卢卫平 张玉清 段贵新 王启文 刘建阳

1992年10月至1993年7月,我们连续无选择采用腋窝L形切口进行胸内手术72例。现介绍如下:

病人取侧卧位,患侧上肢抬高肘关节屈曲各90°或采用患侧上肢前伸肘关节屈曲各120°,将前臂固定于头架上。右胸皮肤切口“L”形、左胸者为“J”形。切口自腋顶沿腋后线向下,拐至预计切除的肋骨或肋间到腋前线处止。切开皮下组织,游离并向后上牵拉背阔肌,沿肌纤维走行切开前锯肌到达肋骨或肋间,即可以切除肋骨或经肋间进入胸腔。开胸后用2把肋骨牵开器分别将肋骨向上、下和左、右牵开,通过调整其开角即可为胸内手术提供较满意的暴露。

关胸时,除去二把肋骨牵开器,用鞍状钩向后上方牵开背阔肌及前锯肌,缝合肋间肌暂不打结,安放肋骨合拢器后逐一结扎缝线关闭胸腔。如前锯肌渗血,可缝合数针,否则可直接缝皮结束手术。

**体会** 由于皮肤切口位于腋窝,且从胸壁肌肉解剖间隙进胸,不横断胸背部肌肉,故损伤小,出血少,开关胸时间较常规切口可缩短一半。术后上肢功能恢复较快。

本组72例病例包括各类肺切除以及纵膈食管贲门手术。在肺癌肺切除术中全部病例均进行了系统的淋巴结廓清,14例行心包内肺切除,部分病例合并肋骨,壁层胸膜或膈肌切除,2例行隆凸切除,特别是4例食管下段贲门癌手术及7例支气管袖状肺切除术的成功说明此切口暴露良好,基本上可满足各类胸内手术要求,适用性是相当广泛的。

此切口术中根据需要可以多方面延长,如沿肋骨向前延长;沿腋后线向下延长呈“└”形;向后延长呈“┐”形,可进一步适应胸内手术的要求。术后仰卧位时不压迫切口,疼痛轻,易愈合。切口位于腋窝隐蔽处,对外观无碍。

(1993-03-12收稿 1994-01-11修回)