

肺移植肺脏保护方法的研究进展

赵 珩 综述 周允中 审校

肺移植作为治疗肺终末期疾病的一种方法已在许多国家开展。我国一些医院也已处于实验阶段。肺脏保护的质量,直接关系到肺移植的成败。为了使肺功能能在移植过程中得到更完善的保护,许多学者在保存方法上进行了广泛深入地研究。

有效的肺保护概念应该是:(1)保持肺形态学的完整。特别是肺泡毛细血管通透膜的完整。(2)防止短时间内肺功能衰竭。(3)抑制肺的有氧代谢,减少终末期代谢产物的生成。为了能够满足以上要求,实验中常用的方法是依靠低温及药物抑制肺细胞的代谢速率、高浓度氧灌注维持细胞的有氧代谢^[1]。

通过降低肺的温度来延长肺对缺血的耐受时间,早在1962年已被Blumenstick等^[2]的实验所证实。他们将犬肺置于不同的温度环境,发现在10℃可以保存6小时,4℃时用血浆对肺动脉进行灌注供血并通以空气,则可以保存16~28小时。而Hardy^[3]的实验结果则不令人满意,他们对46条犬进行了自体肺移植,在4℃缺血条件下,肺仅保存了2小时。Okaniwa等^[4]用氟化碳将肺冷冻后并置于0℃条件下,发现肺的形态学改变明显,严重损害了肺功能,为了找到最佳的肺保存温度,Kon等^[5]将肺分别置于4℃、8℃、12℃、20℃及冰屑中,8小时后移植,其结果表明:(1)将肺置于冷环境条件下,开放气管,冷空气可以通过气管内膜和肺表面同时进行降温,而置于冰屑中则只能通过肺表面降温。(2)降温的速率也直接影响肺的保护质量,过快也能损伤肺细胞。实验结果认为最佳温度为4℃~8℃。

1965年,Blumenstick等^[6]开始寻求新的保存方法。他们将高压氧技术与低温保存结合起来。用低分子甘露醇进行肺动脉灌注,并置于压力207kPa(30psi,1psi=6.89476kPa),4℃条件下的高压氧容器内,24小时后进行移植,术后移植犬存活了72小时。Largiader等^[7]也用同样的方法,但氧的压力为304kPa(3atm,1atm=101.325kPa),其结果令人满意。他们认为氧气的压力不可过高,如超过385kPa(3.8atm),则会导致氧中毒和肺功能损害。

在缺血低温条件下,肺是萎陷、膨胀还是持续通气有益? Toledo-Pereyra等^[17]认为常温下将肺萎陷30分钟,肺的功能不受影响。但较多的学者则认为在通气或

膨胀条件下,可以保持肺功能不受损害的时间更长,可达24小时以上^[8,9]。Fonkalsruf等^[10]将犬肺在常温条件下,用0.49kPa(1kPa=10.20cmH₂O)的压力对供肺持续通气,维持10小时以后移植,术后平均存活51天,而用单纯肺充气的方法则仅能存活9.3天。

Date等^[11]为了证实肺在血供中断情况下肺细胞是否有氧的代谢活动,在游离的兔肺气道内观察二氧化碳和氧气的变化,并测定肺组织内的葡萄糖、6-磷酸果糖、乳酸盐、ATP及磷酸肌酸的水平。结果,使用空气通气,肺内、气道内氧浓度的降低和二氧化碳的增加率是随着保存温度的升高而增加。当氧气不能够通达肺泡时,细胞内乳酸盐增加,ATP和磷酸肌酸则降低。由此认为肺在保护状态下,肺细胞能够维持氧的气体代谢。

低温固然可以防止缺血细胞的损伤,但同时也抑制了细胞ATP依赖的Na-K泵活性,降低了细胞膜电位,并使细胞内钠水潴留,造成细胞水肿^[12]。如何抑制肺细胞在保护过程中的水肿,使得保护液的研究尤为重要。当前,国际上较为定型通用的保护液有两种:EC液(Euro-Collins)和UW液(University of Wisconsin Solution)。1991年6月在Zürich召开的第2届国际终末期肺疾病移植会议上明确了EC液作为临床肺保护液^[13]。由于它含有细胞内高钾的电解质,不含高分子物质,其保护时间可达6小时以上。但高钾也可以造成肺血管床的强烈收缩,导致血管灌注区域的肺损伤,此种血管收缩在肺动脉温度高于10℃时,则不易被前列腺素E₁所纠正,而UW液除了防止细胞水肿以外,还含有能够减少细胞毒氧化剂的谷胱甘肽、氧自由基清除剂的别嘌呤、合成三磷酸腺苷的腺苷,并能保护肺血管床。另外,它的高粘性有利于保护液在肺内更均匀地分布^[12]。

为了更加完善保护液的保护效果,Bryan^[14]在保护液中加入谷胱甘肽(GSH),使肺的湿/干(W/D)比率无明显增加。Conter等^[15]加入Deferoxamine,明显抑制了氧自由基的形成,并能够改善受体的血氧分压、肺泡一动脉氧的弥散功能、肺血管阻力及肺的顺应性。Wahlers^[16]将血小板活性因子抑制剂(WEB₂₁₇₀)加入保护液中,发现通过抑制血小板活性,减少微血栓形成,抑制血小板所造成的再灌注损伤,也能起到保护肺功能的作用。Date等^[17]设计了一种供肺低温保护套,可套在

作者单位:200030 上海市胸科医院

供肺表面持续循环冷却降温,以缩短移植过程中的热缺血时间。

1983年,Cooper等^[18]成功地将经过持续通气后萎陷的肺,在4℃条件下表面冷却降温保存90分钟后,为5例终末期肺纤维化的病人施行了单肺移植术,并存活6年。首次将肺移植技术运用于临床。deHoyos等^[19]采用肺局部低温埋藏、肺动脉低分子右旋糖酐灌洗、注射前列腺素E₁的方法为82例病人进行了单、双肺移植术,并取得了满意的效果。

随着肺移植的广泛开展,肺保护的技术也在不断地完善,保存质量会不断提高,保存时间会更长。

参考文献

- 1 Toledo-Pereyra LH, Hau T, Simmons RL, et al. Lung preservation techniques. *Ann Thorac Surg*, 1977,23 : 487.
- 2 Blumenstick DA, Hechtman HB, Collins JA. Preservation of the canine lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1962,44 : 771.
- 3 Hardy JD, Eraslan S, Dalton ML, Re-implantation and homotransplantation of the lung. *Ann Surg*, 1963,157 : 707.
- 4 Okaniwa G, Nakada T, Kawakami M, et al. Studies on preservation of canine lungs at subzero temperatures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973,65 : 180.
- 5 Kon ND, Hines MH, Harr CD, et al. Improved lung preservation with cold air storage. *Ann Thorac Surg*, 1991,51 : 557.
- 6 Blumenstick DA, Lempet N, Morado F. Preservation of the canine lung in vitro for 24 hours using hypothermia and hypervaric oxygen. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1965,50 : 769.
- 7 Largiader F, Manax WG, Lyons GW, et al. Technical aspects of transplantation of preserved lungs. *Chest*, 1966, 49 : 1.
- 8 Veith FJ, Singa SBP, Graves JS, et al. Ischemic tolerance of the lung; the defect of ventilation and inflation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1971,61 : 804.

- 9 Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Influence of ischemia and hypothermia on the ability of the transplanted primate lung to provide immediate and total respiratory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1971,62 : 752.
- 10 Fonkalsruf EW, Sanchez M, Lassaletta L, et al. Extended preservation of the ischemic canine lung by ventilation with PEEP. *J Surg Res*, 1975,18 : 437.
- 11 Date H, Matsumura A, Manchester JK, et al. Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. The maintenance of aerobic metabolism during lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993,105 : 492.
- 12 Hardesty RL, Aeba R, Armitage JM, et al. A clinical trial of University of Wisconsin Solution for pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993,105 : 660.
- 13 Steen S, Sjöberg T, Massa G, et al. Safe pulmonary preservation for 12 hours with lower-potassium-dextran solution. *Ann Thorac Surg*, 1993,55 : 434.
- 14 Bryan CL, Cohen S DJ, Dene JA. Glutathione decreases the pulmonary reimplantation response in canine lung autotransplants. *Chest*, 1991,100 : 1694.
- 15 Conter JV, Katz NM, Foegh ML. Iron chelation therapy and lung transplantation; effects of deferoxamine on lung preservation in canine single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991,101 : 1024.
- 16 Wahlers T, Haverich HA. Future horizons of lung preservation by application of a platelet-activating factor antagonist compared with current clinical standards. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992,103 : 200.
- 17 Date H, Matsumura A, Manchester JK, et al. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 105 : 480.
- 18 Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA. Technique of successful lung transplantation in human. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987,93 : 173.
- 19 deHoyos AL, Patterson GA, Maurer JR. Pulmonary transplantation; early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992,103 : 297.

(1994-05-04 收稿)

作者须知(四)

来稿请抄写或打字在16开单面方格稿纸上,一式两份,其中至少一份是书写或打字的,不可全用复印件。

更正 本刊第3期第149页左栏正文第四行“均未获得成功”应改为“动物存活率显著提高”