

# 肺移植国内外研究近况与展望

刘跃进 郭璐

(四川省医学科学院·四川省人民医院呼吸内科 四川 成都 610072)

【摘要】肺移植术是目前终末期肺疾病可选择的唯一有效方法。尽管在过去的 50 年中,肺移植的技术有了长足的进步,但它仍是一个复杂而富有挑战性的过程。肺移植的患者也成为众多短期和长期并发症的高危人群。本文总结了近几年肺移植的国内外现状及研究进展,包括制约肺移植发展的主要障碍等。

【关键词】肺移植; 供肺; 排斥反应

【中图分类号】R617

【文献标志码】A

【文章编号】1672-6170(2013)04-0033-04

## Present situation and prospect of research of lung transplantation both at home and abroad

LIU Yue-jian, GUO Lu (Department of Respiratory, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

【Abstract】Lung transplantation (LT) remains the only available option for patients with end-stage lung disease. Despite great advances over the past 50 years, LT remains a complex and technically challenging procedure, and patients are at risk for numerous short term and long term complications. This paper summarizes the circumstances and progress of LT in recent years both at home and abroad including the main obstacle restricting the development of LT and the current situation of LT in China.

【Key words】Lung Transplantation; Donor's Lung; Rejection

肺移植术是目前终末期肺疾病可选择的唯一有效方法,已成为当今器官移植领域和普胸外科界最有潜力的课题之一。美国的 Hardy 在 1963 年进行了首例临床肺移植,患者存活了 18 天。此后约 20 年中,全世界共报道了 40 例临床肺移植,仅一例生存 10 个月。80 年代初,新型、高效免疫抑制药物——环孢素 A 的临床应用,使肺移植与其他器官移植一样,进入了一个非常活跃、蓬勃发展的新时期,单肺、双肺及心肺联合移植 3 种主要术式均相继获得成功。目前全世界共完成单、双肺移植 20 000

多例,且每年以 1500 ~ 2000 例的速度增长。我国肺移植起步很早,始于 1979 年,成功于 1995 年北京安贞医院完成第一例单肺移植,1998 年又完成了序贯式双肺移植,此后发展迅速,据不完全统计,至今国内至少已经有 25 家医院先后开展了肺移植,共完成 200 余例手术。目前,国内有肺移植患者存活三年以上的医院十多家,术后患者肺功能明显改善,生活质量明显提高。相信我国的肺移植必将与其他器官移植一样。随着我国的经济发展,医疗条件及人们思想观念的进步,在新世纪迎来一个快速发展的阶段。但应该看到,它是一个新的领域,仍面临着巨大的挑战:供体器官严重匮乏、供肺的长期保存、器官排斥特别是慢性排斥的早期诊断及处理、移植器官的长期功能、患者的长期生存,以及儿童的肺和心肺联合移植等诸多方面都存在大量的问题尚待我们

【作者简介】刘跃进,男,主任医师,硕士生导师。中国医师协会呼吸医师分会常务委员,国家突发公共卫生事件应急专家,四川省医学会呼吸专业委员会副主任委员。研究方向:呼吸道感染及呼吸重症监护治疗。

- [3] 丰先明. Castleman 病 1 例并文献复习[J]. 鄂钢科技, 2010, 3: 44-46.
- [4] Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection [J]. Clin Infect Dis 2013, 56(6): 833-842.
- [5] Gatti-Mays ME, Kardon D, Chieu TT, et al. Autoimmune pancreatitis in the setting of multifocal Castleman disease in an HIV-negative, HHV-8-negative, 70-year-old man [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2012, 10(10): 683-686.
- [6] 杜春萍, 沈诚, 周渝斌. 肺门型 Castleman 病 4 例报告[J]. 四川大学学报(医学版), 2012, 43(6): 952-954.
- [7] 许建芳, 胡锡琪, 周燕南. Castleman 病 16 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(4): 320-322.
- [8] Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and

other locations [J]. Cancer, 1972, 29(3): 670-683.

- [9] 张也乐, 徐青, 襄丽娜, 等. Castleman 病的 CT 表现(附 13 例报告) [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(2): 239-242.
- [10] Kwon S, Lee KS, Ahn S, et al. Thoracic Castleman disease: computed tomography and clinical findings [J]. J Comput Assist Tomogr, 2013, 37(1): 1-8.
- [11] 许文德, 巫巧雄, 陈国安, 等. 纵隔胸腺瘤的 CT 诊断与鉴别[J]. 中国医学影像技术, 1999, 15(7): 533-534.
- [12] 庾汉华, 钟升院, 张卫民, 等. 纵隔淋巴瘤与恶性胸腺瘤的影像鉴别[J]. 当代医学, 2012, 18(14): 5-7.
- [13] 许力, 林金盈, 阳文捷, 等. Castleman 病 15 例临床治疗分析[J]. 海南医学, 2011, 22(2): 65-67.

(收稿日期: 2013-05-12)

去探讨和解决。

## 1 国外肺移植进展

当前制约肺移植发展的主要障碍是供肺短缺、受者死亡率高、术后早期原发性移植物失功(primary graft dysfunction, PGD)、慢性排斥反应等,这也是国际上肺移植研究的焦点。因此,肺移植围手术期管理和影响临床预后的因素的探索和研究具有重要临床意义。

**1.1 PGD 和移植术后的排斥问题** PGD 以往称之为缺血再灌注损伤或原发性移植肺衰竭<sup>[1]</sup>,其临床症状标志是顽固性低氧和胸部影像学显示的弥漫性肺浸润,是肺移植术后早期死亡的主要原因之一,10%~25%的肺移植患者发生 PGD。发生 PGD 的患者在术后 30 天内死亡率是无 PGD 的 8 倍以上。2005 年国际心肺移植工作小组(ISHLT)<sup>[2]</sup>提出了 PGD 分级标准,这项标准是基于 PaO<sub>2</sub>/F iO<sub>2</sub> 比值(P/F)和胸部影像学肺浸润显示肺水肿程度设计。Prekker 等<sup>[3]</sup>认为 P/F 早期的变化趋势可以预测移植术后 90 天内的病死率。

早期 PGD 与移植前及移植后的多种肺损伤如脑死亡相关的肺损伤、缺血/再灌注损伤及免疫介导的肺损伤等有关。缺血再灌注中氧离子激活产物是 PGD 的始动因素。吸入一氧化氮作为 PGD 预防的有效方法,可能促进了肺换气,但其预防性应用是否具有明确的意义还有待研究<sup>[4,5]</sup>。细胞外灌注液总体上更有利于 PGD 的预防,Perfadex 液与移植后 48 小时低 PGD 发生率显著相关。对明确的 PGD 的治疗,目前尚无严格、系统的临床试验评估这一策略,缺乏统一的标准。目前认为治疗模式类似于急性呼吸窘迫综合征(ARDS),应用小潮气量低牵张通气可以避免机械性肺损伤,同时严格控制输液量和速度以减少毛细血管渗漏。

Keshavjee 等认为基因转染可以修复受损移植器官<sup>[6~8]</sup>。加拿大多伦多总医院研究者对猪和小鼠供肺植入前转入腺病毒转染的 IL-10 基因实验结果表明:IL-10 基因可明显减轻缺血/再灌注所造成的急性移植肺损伤的程度,甚至有可能改善闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)。给予一定量的免疫抑制剂可以显著提高转染效率和体内表达持续时间及减少腺病毒转染的不利影响<sup>[9,10]</sup>。另有研究发现,器官获取过程中经支气管内转基因治疗较切取后保存过程中的转基因治疗效果更佳<sup>[11]</sup>。因此可常规经支气管内给予转基因治疗以减少 PGD 发生<sup>[12]</sup>。

**1.2 体外膜肺氧合和 Nova Lung 膜氧合装置的应用** 供者紧缺一直是移植技术进步的一个瓶颈,也

使得大量需要器官移植的患者失去移植机会。据加拿大安大略省的数据显示,每年有 20%~25% 的患者在等待移植期间死亡,终末期肺病患者的这一比例可能更高。不过,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)与 Nova Lung 的相继问世与应用,在一定程度上缓解了这一矛盾。ECMO 是将体内的静脉血引出体外,经过特殊材质人工心肺旁路氧合后注入患者动脉或静脉系统,起到部分心肺替代作用,维持人体脏器组织氧合血供。ECMO 可作为人工心肺,维持患者心肺功能以赢得等待供肺的时间。ECMO 技术代替常规体外循环,能完全满足肺移植术中的体外转流需要,减少并发症,提高肺移植手术的成功率<sup>[13]</sup>。ECMO 还能减少术后 PGD 的发生率,使术后 ICU 的管理更加安全<sup>[14]</sup>。一旦发生 PGD,术后早期应用 ECMO 仍可以显著降低受者死亡率<sup>[15]</sup>。

德国学者 Fischer 在 2003 年研制出一种简易的体外膜氧合装置——Nova Lung<sup>[16,17]</sup>已在欧洲开始应用。该技术操作简单,采用股动、静脉插管,体外接 Nova Lung 膜氧合装置,其特点是血流阻抗小,管道流量大,仅依靠心脏泵血,无需采用体外人工血泵。它只需将体内部分血液引出体外氧合,氧合效率高,二氧化碳清除完全,一般 6 h 以内即可明显改善高碳酸血症情况。配合采用保护性肺通气策略可以达到较满意效果,且基本上避免了 ECMO 技术的主要副作用。Fischer 等<sup>[18]</sup>首先报道了 2003 年 3 月至 2005 年 3 月对 12 例呼吸机依赖的高危高碳酸血症患者采用 Nova Lung 膜氧合装置,其中 10 例成功过渡到接受肺移植,4 例死于多器官功能衰竭(移植前、移植后各 2 例),8 例至今仍存活,1 年存活率为 80%。12 例采用 Nova Lung 膜氧合装置患者平均使用时间(15±8) d,最长使用 32 d,使用后动脉二氧化碳分压显著下降, pH 值恢复正常。相信该技术广泛应用于临床后可抢救更多的潜在肺移植受者。

**1.3 供体范围的扩大** 由于供体的严重短缺,美国每年有 4000 例患者在等待供肺,而供体中仅 10%~20% 为标准供体<sup>[19]</sup>。为最大化利用供体,目前在体外进行供肺评估的基础上,许多研究中心将扩大供体及边缘供体作为供体来源的重要补充<sup>[20]</sup>,尤其是应用无心跳供肺。在 Loyola 大学,因病情较重不能等待标准供肺而接受无心跳供肺移植受者 18 例,平均热缺血时间 36 min (19~93 min),平均冷缺血时间 349 min (221~480 min)。结果 88.8% 的受者康复出院(16/18),1 年存活率为 87.5% (14/16),最长存活 3410 天(9 年 4 个月),达到了与有心跳供肺移植相似的疗效<sup>[21]</sup>。

**1.4 慢性排斥反应与 BOS** BOS 是肺移植后受者主要的晚期慢性并发症,其病理学特征是:小气道以及疤痕形成进而阻塞细支气管,可同时伴有血管内皮的增厚以及硬化。该病是影响预后的主要原因,可导致受者移植后远期死亡。慢性排斥反应是移植器官局部损伤、组织修复的一个过程。研究发现,在慢性排斥反应发生率较高的患者肺组织中,IL-6、IL-8、单核细胞水平较高,由此可认为慢性排斥反应是移植物缺血/再灌注损伤后或免疫反应释放炎性因子促进肺修复的一个过程。Bobadilla 等<sup>[22]</sup>在人和啮齿类动物实验中发现,肺移植后 V 型胶原刺激了 IL-17 依赖的细胞免疫反应,与非 V 型胶原反应患者相比,出现 V 型胶原延迟性超敏反应者氧合指数(氧分压/吸氧浓度)于移植后 6~72 h 明显降低。单变量分析结果表明移植前 V 型胶原延迟性超敏反应与 PGD 发生相关。经研究发现 V 型胶原既是抗原又可以作为免疫耐受原,术前给予一定剂量的 V 型胶原可以减少慢性排斥反应的发生<sup>[23]</sup>。相信不久的将来 V 型胶原可以应用于临床,从而延长肺移植受者的存活。

## 2 中国肺移植近况

1979 年辛育龄等<sup>[24]</sup>尝试通过肺移植治疗肺结核,1994 年 1 月至 1998 年 1 月全国共开展了近 20 例肺移植术,只有北京安贞医院陈玉平等<sup>[25]</sup>报道的 2 例受者长期生存,其余受者均在术后早期死亡。此后近 5 年我国肺移植工作趋于停滞。2002 年 9 月 28 日南京医科大学附属无锡市人民医院成功实施了国内首例肺移植治疗肺气肿,到 2008 年已经在江苏无锡相继举行了 4 届全国肺移植会议,这对我国的肺移植工作的发展起到很大的推进作用。目前全国开展肺移植总数达 200 多例,其中有 1 个中心每年能完成 10 例以上的肺移植<sup>[26]</sup>。但总的来说,我国肺移植尚处于起步阶段。

**2.1 手术技术还未完全成熟** 目前国内单肺、双肺、肺叶移植手术均已成功开展。在我国一般开展肺移植的单位均以单肺移植起步,然后逐渐开展双肺移植,因此大部分移植中心能进行单肺移植,而双肺移植目前仅有南京医科大学附属无锡市人民医院、上海胸科医院、北京安贞医院有成功的病例报告。近年南京医科大学附属无锡市人民医院率先在国内开展了不横断胸骨双侧前胸小切口非体外循环下序贯式双肺移植<sup>[27]</sup>。2009 年 2 月上海同济大学附属上海肺科医院完成国内首例亲体双侧肺叶移植手术。在双肺移植中是否应用体外循环国内不同的移植中心有所不同,上海胸科医院报道的均为体外循环下序贯式双肺移植,而南京医科大学附属无锡

市人民医院为大部分肺气肿患者进行非体外循环下序贯式双肺移植<sup>[28]</sup>。是否要转体外循环进行肺移植主要取决于供、受者的情况和术中单肺通气后血流动力学管理,外科医师与麻醉师的台上、台下的严密配合和娴熟的外科手术技巧可减少或避免应用体外循环。近年来我国的另一个新进展是心肺联合移植治疗艾森门格综合征。而目前为了尽可能利用供器官,此类患者国外均进行肺移植同期心脏畸形修补,具有与心肺联合移植同样的疗效。近年来我国也进行此类手术的尝试,如滨州医学院附属医院为 1 例先天性心脏病室间隔缺损合并艾森门格综合征患者成功进行了同种异体单肺移植同期心内缺损修补术<sup>[29]</sup>,受者已存活 4 年。肺移植减轻了右室后负荷从而促进心室功能恢复,通过术后肺灌注扫描发现移植肺接受超过 80% 的血流灌注。但目前我国还没有完成双肺移植同期心脏畸形修补治疗艾森门格综合征的报道。另外 ECMO 在肺移植中也得到了进一步的推广应用<sup>[30]</sup>,效果良好。

**2.2 受者的选择还有许多困难** 在我国肺移植受者与国外一样也以肺气肿和肺纤维化患者为主。由于肺移植在我国尚处于起步阶段,另外由于文化、观念及经济的差别,我国的患者不到万不得已不选择肺移植。与国外肺移植受者相比,我国目前接受肺移植的患者年龄大、基础条件差,高危因素多,很多患者待到呼吸机依赖方要求肺移植<sup>[31]</sup>。对于这样的高危患者,可通过谨慎选择受者、手术时机和积极的术前术后处理以提高移植效果。

**2.3 长期存活率有待提高** 北京朝阳医院肺移植中心目前的 1 年生存率为 83.3%、2 年为 75%、3 年为 50%,围手术期死亡率为 20%,国内报道 1 年生存率大多约为 50%,围手术期死亡率大多为 34.39%<sup>[32]</sup>。近来肺移植后生存率始终在提高,无锡陈静瑜等报道,肺移植总体生存率在 1、2、3、5 年分别为 73.3%、61.6%、53.5% 和 40.7%,总的平均生存时间是 3.4 年<sup>[33]</sup>。有必要提出,肺移植手术成功与否的问题不仅仅是单纯外科手术技术的问题,而是得益于医疗整体水平和认识的提高,普胸外科围手术期处理、肺切除术前肺康复治疗、胸部物理治疗、呼吸监护与治疗以及免疫抑制药物的研发、患者管理等诸多方面近年来发展迅速,使人们在提高手术技术的同时,加强了肺移植患者的综合治疗,包括术前机体状态的支持、肺康复和物理治疗、术后呼吸机的调控、肺水肿的控制、免疫抑制药物的合理化应用等,才使这一困扰外科界近半个世纪的难题得以解决。

通常肺活量下降可以是肺移植患者慢性排斥的唯一表现,这在肺移植患者家庭中即可检测。因而在肺移植中心,有必要强调术后支气管镜检查的常规应用。这种检查在术后随访过程中应至少 2~4 个月进行一次,以有效监测排斥情况。对于免疫排斥的相关监测,是现阶段国内的一个工作弱点。肺移植术后缺乏系统的随访监测,而这一点已被国外研究证实具有明显效果。由于国内医疗整体环境的限制、医疗资源集中于大城市中心医院,因此具体如何实施还有待于政府与医疗机构共同探索。

根据目前国内外基础研究和临床报道,闭塞性细支气管炎(Obliterative bronchiolitis, OB)/BOS 是肺移植手术生存和预后的主要障碍,免疫抑制多年来始终是一个难点。在不断深入探讨免疫机制和标记物、研发新药物的同时,进一步评估目前和以后应用的免疫抑制药物有效性的多中心研究,一方面必须克服同种患者中区域间、不同中心间的差异,另一方面也要强调不同种属人群的个体化不同。预计将来的治疗策略应该包括减缓和阻断移植术后肺组织损伤-异常重塑的目的,损伤的起始是在供肺获取,其后经过移植手术过程及急性排斥、慢性排斥。因此对于移植小组来讲,每一步治疗都参与了免疫和非免疫进程,影响总体预后。这一方面国内研究严重不足,主要是缺乏多中心的联合研究,实际上国内医疗资源的集中反而有利于互相支持开展这一领域的临床和基础工作。通过多中心的联合研究可以制定适合国人的肺移植注册标准、围手术期处理规范、术中处理和术后支持规范以及系统随访监测等,以解决严重限制国内学科发展的问题。

### 【参考文献】

- [1] Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ;171: 1312-1316.
- [2] Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2005 ;24: 1454-1459.
- [3] Prekker ME, Herrington CS, Hertz MI, et al. Early Trends in PaO<sub>2</sub> / fraction of inspired oxygen ratio predict outcome in lung transplant recipients with severe primary graft dysfunction [J]. *Chest* , 2007 ;132: 991-997.
- [4] Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ;167: 1483-1489.
- [5] Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment [J]. *J Heart Lung Transplant* 2005 ;24: 1489-1500.
- [6] Fischer S, Liu M, MacLean AA, et al. In vivo transtracheal adenovirus-mediated transfer of human interleukin-10 gene to donor lungs ameliorates ischemia-reperfusion injury and improves early post transplant graft function in the rat [J]. *Hum Gene Ther* 2001 ;12: 1513-1526.
- [7] Martins S, de Perrot M, Imai Y, et al. Transbronchial administration of adenoviral-mediated interleukin-10 gene to the donor improves function in a pig lung transplant model [J]. *Gene Ther* 2004 ;11: 1786-1796.
- [8] Fischer S, de Perrot M, Liu M, et al. Interleukin-10 gene transfection of donor lungs ameliorates post transplant cell death by a switch from cellular necrosis to apoptosis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ;126: 1174-1180.
- [9] Suga M, Gladly R, Xing Z, et al. Transplant immunosuppression enhances efficiency of adenoviral-mediated gene retransfection: inhibition of interferon-gamma and immunoglobulin G [J]. *Ann Thorac Surg* 2002 ;73: 1092-1097.
- [10] Cassivi SD, Liu M, Boehler A, et al. Transplant immunosuppression in creases and prolongs transgene expression following adenoviral-mediated transfection of rat lungs [J]. *J Heart Lung Transplant* , 2000 ;19: 984-994.
- [11] Cassivi SD, Cardella JA, Fischer S, et al. Transtracheal gene transfection of donor lungs prior to organ procurement increases transgene levels at reperfusion and following transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* , 1999 ;18: 1181-1188.
- [12] Quadri SM, Segall L, de Perrot M, et al. Caspase inhibition improves ischemia-reperfusion injury after lung transplantation [J]. *Am J Transplant* 2005 ;5: 292-299.
- [13] Ko WJ, Chen YS, Luh SP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for single-lung transplantation in patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Transplant Proc* ,1999 ;31: 166-168.
- [14] Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* , 2002 ;21: 858-863.
- [15] Hartwig MG, Appel JZ, Cantu E, et al. Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Ann Thorac Surg* 2005 ;80: 1872-1879.
- [16] Reng M, Philipp A, Kaiser M, et al. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome [J]. *Lancet* ,2000 ;356: 219-220.
- [17] Matheis G. New technologies for respiratory assist [J]. *Perfusion* , 2003 ;18: 245-251.
- [18] Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device Nova Lung [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ;131: 719-723.
- [19] de Perrot M, Snell G, Babcock WD, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors [J]. *J Heart and Lung Transplant* 2004 ;23: 1127-1134.
- [20] Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med* ,1999 ;160: 265-271.
- [21] D'Alessandro AM, Fernandez LA, Chin LT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience [J]. *Ann Transplant* 2004 ;9: 68-71.
- [22] Bobadilla JL, Love RB, Jankowska-Gan E, et al. Th-17, monokines, collagen type V, and primary graft dysfunction in lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ;177: 660-668.
- [23] Sumpter TL, Wilkes DS. Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ;286: 1129-1139.

# 白藜芦醇对哮喘小鼠气道炎症干预作用的研究

滕 鸿<sup>1</sup> 刘跃进<sup>1</sup> 胡 敏<sup>2</sup>

(1. 四川省医学科学院、四川省人民医院呼吸科 四川 成都 610072; 2 四川大学华西第二医院公共实验室 四川 成都 610041)

**【摘要】** 目的 探讨白藜芦醇对哮喘小鼠模型中气道炎症及相关细胞因子水平的影响。方法 雾化吸入卵蛋白 (OVA)-氢氧化铝[Al(OH)<sub>3</sub>]建立小鼠哮喘模型 雌性 SPF 级 BALB/c 小鼠 18 只,分为白藜芦醇组、阳性对照组和阴性对照组各 6 只。阿尔新蓝/过碘酸雪夫染色 观察黏液分泌情况,免疫组化检测基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 水平, ELISA 检测血清白介素 4 (IL-4)、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 和免疫球蛋白 E (IgE) 含量,瑞氏染色计数支气管肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞。结果 阳性对照组嗜酸粒细胞升高、黏液分泌增加, MMP-9 及 NF- $\kappa$ B 蛋白表达, IL-4 水平及 IgE 含量均明显增高 ( $P < 0.05$ ); IFN- $\gamma$  水平下降 ( $P < 0.05$ )。白藜芦醇组与阳性对照组比较,嗜酸粒细胞计数稍升高, MMP-9、NF- $\kappa$ B 蛋白表达均降低, IL-4 水平和 IgE 含量均降低; IFN- $\gamma$  水平升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 白藜芦醇干预可降低气道炎症,改变哮喘相关细胞因子水平。

**【关键词】** 哮喘; 气道炎症; 白藜芦醇; 多种细胞因子

**【中图分类号】** R562.2+5; R974+3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2013)04-0037-03

**A study on the effects of Resveratrol on the airway inflammation in asthmatic mouse models**  
TENG Hong<sup>1</sup>, LIU Yue jian<sup>1</sup>, HU Min<sup>2</sup> (1. Department of Respiratory Disease, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Open Lab, Second University Hospital Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**【Corresponding author】** HU Min

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the modulating effects of Resveratrol on the pathological features of airway inflammation and the expression of inflammation related multiple cytokines in asthmatic mice models. **Methods** BALB/c mice sensitized with ovalbumin conjuncted with Al(OH)<sub>3</sub> were challenged with repeated exposure to aerosolized ovalbumin. 18 SPF mice were divided to three teams: Resveratrol, positive and negative team. interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin-E (IgE) and Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) was measured by ELISA and the Alcian Blue/PAS staining was used to identify airway goblet cells. The expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in bronchi and lung tissues were observed by immunohistochemistry. **Results** After repetitive allergen challenge obvious infiltration of inflammatory cells and proliferation of goblet cells in mouse bronchus were observed. Expression levels of MMP-9, NF- $\kappa$ B in the epithelial cells of bronchi and IL-4, IFN- $\gamma$  in the serum were significantly higher in asthmatic animals than those of control group. IgE was decreased in asthmatic animals. Compared with asthmatic group, there was mild inflammation deposition and decreased expression of MMP-9, NF- $\kappa$ B, IL-4, IgE in Resveratrol treated group. **Conclusion** Resveratrol intervention could inhibit airway inflammation by modulation of allergy related multiple cytokines.

**【Key words】** Asthma; Airway inflammation; Resveratrol; Multiple cytokines

支气管哮喘是由多种细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞和气管平滑肌细胞参与的慢性气道炎症;部分哮喘患者即使采用正规的糖皮质激素和支气管舒张剂治疗,仍反应不佳,最终影响

疾病转归。因此,有必要探索新型药物,作为哮喘治疗有益的补充。白藜芦醇(Resveratrol, 3, 4', 5 三羟基二苯乙烯)是一种在植物受到病原进攻和环境恶化时产生的植物抗毒素,在中药虎杖中含量丰富<sup>[1]</sup>,具有抗炎、抗氧化、抗癌、镇咳、平喘、调节血脂等重要作用。2012 年 5 月建立小鼠慢性哮喘模

**【通讯作者】**胡 敏

- [24] 辛育龄, 蔡廉甫, 胡启邦, 等. 人体肺移植 1 例报告[J]. 中华外科杂志, 1979, 17: 323.
- [25] 陈玉平, 张志泰, 韩玲, 等. 肺移植治疗肺纤维化 1 例报告[J]. 中华外科杂志, 1996, 34: 25-28.
- [26] 朱幸汎, 张稷, 陈静瑜. 第四届全国心肺移植会议纪要[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29: 434.
- [27] 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 不横断胸骨双侧前胸切口双肺移植[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27: 72-74.
- [28] 陈静瑜, 郑明峰, 胡春晓, 等. 非体外循环下序贯式双侧单肺移植治疗终末期肺气肿[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21: 145-148.
- [29] 张庆广, 陈静瑜, 高学军, 等. 单肺移植同期行心内缺损修补术 1

例[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27: 81-83.

- [30] 王永功, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 体外膜式氧合在肺移植中的应用 6 例分析[J]. 中华外科杂志, 2006, 45: 1733-1734.
- [31] 何毅军, 朱艳红, 陈静瑜, 等. 呼吸机依赖受体肺移植术后撤机策略探讨(附 6 例报告)[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27: 1281-1283.
- [32] 陆明华, 陈静宇, 郑明峰, 等. 32 例肺移植受者选择和死亡原因分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(3): 211-212.
- [33] Mao W, Chen J, Zheng M, et al. Initial experience of lung transplantation at a single center in china[J]. Transplant Proc, 2013, 45: 349-355.

(收稿日期: 2013-05-05)