

肺移植中供肺保护进展

朱水波综述 张殿堂 殷桂林审核

(武汉总医院 武汉 430070)

自1983年JD Cooper等^[1]成功地地为1例终末期肺纤维化症的病人行右肺移植获得长期存活以来,欧美一些国家肺移植例数逐年增加,近年尤为明显。国内临床肺移植的尝试也取得了可喜的进步^[2,3]。随着术后疗效不断改善,肺移植已成为终末期肺部疾病的有效治疗手段。肺移植取得突破性进展的原因除吻合技术的改进、新的抗排斥反应药物的面以外,供肺保护技术的日臻完善亦是十分重要的环节。本文就近年供肺保护技术(方法)的进展作如下综述。

一、降低肺组织代谢率,减慢能量消耗:早在1962年,Blumenstick^[4]证实低温能延长肺耐受缺血时间,降低代谢率,减慢能量消耗。降低肺组织温度的方法有单纯低温液体浸泡、肺动脉低温液灌注和冷气体鼓肺等。目前通常将上述方法联合使用,尽快降低肺脏温度,减少肺组织内部温差,缩短热缺血时间。关于降温幅度近年实验发现并非越低越好^[5]。Hevroly等^[6]将肺置于4℃条件下,仅能保存2小时。Okoniwq等^[7]发现0℃保存肺脏,肺损伤严重。最近实验结果表明12℃是肺保存的最适温度^[8]。

二、保持肺缺血期的供氧,维持有氧代谢:实验发现在缺血期间含氧气体鼓肺可维持肺组织的有氧代谢。Date等^[9]用纯氧或空气鼓肺,发现缺血状态度下肺内、气道内氧浓度的降低和二氧化碳的增加与保存温度变化有关。当用氮气鼓肺后肺内乳酸盐明显增多,ATP明显减少。由此可见,缺血状态下,用含氧气体鼓肺,保持肺膨胀状态,能维持肺组织有氧代谢,减少乳酸盐堆积,补充ATP,有利于肺组织的保护。常温下萎陷的肺仅耐受缺血30分钟,充气则可发3小时^[10]。低温下氧气体鼓肺耐受缺血时间更长。但因低温耗氧量减少,无需持续不适当的通气,否则反可引起肺泡表面活性物质的损害。目前认为以空气使肺处于中度膨胀状态为佳。

三、提高肺灌注液的PH和胶体渗透压:缺血期间无氧代谢造成组织代谢性酸中毒对肺保存极为不利,因而在肺灌注液中加入缓冲体系,提高中和酸性代谢产物的能力一直是器官保护的方法之一。有关肺保护液的最佳PH,仍无一致意见。最近日本学者研究结果显示PH以7.75较好^[8]。

器官保护的历程揭示胶体渗透压对防止细胞水肿极为重要。Euro—Collins液对供肾保护虽有良好的效果。但是用于肝脏保存并未显示良好的效果。有人发现Euro—Collins液中葡萄糖分子能通过肝细胞膜,不能象在肾脏中形成“胶体渗透压”。改用含有羟乙基淀粉,棉子糖的大分子后,肝脏耐受缺血时间可达24~48小时^[11]。在肺保护中,人们也同样发现胶体渗透压的重要性,近年对低分子右旋糖酐(dextran40)进行了广泛的研究,肯定了其对肺脏的保护作用^[5,21]。并且一致认为其机制主要提高胶体渗透压^[11,12,13]。除此之外,Dextran40尚具有如下作用:(1)改善微循环,附在红细胞(RBC)表面,解开已聚集的RBC,增加RBC的变形性,(2)抗血小板凝集等^[12],显示了Dextran40优于其他大分子物质。

四、减轻氧自由基的损伤:氧自由基(OFR)被认为是脏器缺血一再灌注损伤的重要原因之一。大量实验证实氧自由基清除剂(OFRS),如甘露醇、谷胱甘肽等确能减轻肺损伤^[13,14]。有的OFRS除了能清除氧自由基、减轻组织损伤外,本身对肺组织有一定的毒性。在选择的时候一定要注意OFRS的毒性作用,同时对OFRS使用时间、用量进行研究,力争达到最大限度地清除OFR,最小的副作用。二甲硫脲具有清除OFR的作用^[15],但本身对肺组织有损伤作用,有文献报告后者大于前者^[16]。

五、防止和减轻血小板和白细胞所引起的缺血一再灌注损伤:血小板和白细胞凝集与激活后,除形

成微血栓导致微循环障碍外,还产生大量的炎性介质,加剧缺血一再灌注损伤。动物实验和临床应用均已证实前列环素(PGI₂)具有较强的扩张肺血管和抗血小板、白细胞凝集与激活的作用,可以增加灌注液对肺的保护^[17]。缺血一再灌注时,肺血管内皮细胞释放一氧化氮(NO)减少,这种内源性NO具有前列环素样作用,L-精氨酸是NO的前体,可以促进肺血管内皮合成NO^[17]。

国外供肺来源于脑死亡病人,取肺之前注射大量肝素防止血栓形成。1991年Egan等^[15]首次探讨没有肝素化的尸体肺作为供肺的可行性。实验发现停循环后热缺血1小时的尸体肺移植后功能良好。尸体肺除热缺血时间较长外,微血栓形成是主要的损伤原因。最近Umemori等^[15]的动物实验表明,未用肝素的尸体肺热缺血2小时,再用含有大剂量尿激酶的低钾低分子右旋糖酐溶液作肺动脉灌注,8℃保存3小时,移植后肺功能良好。肺微血栓形成除造成无灌注现象外,血小板及血栓周围集聚的大量白细胞尚能释放血管活性物质,损伤血管内皮细胞,增大肺毛细血管通透性。尿激酶作为治疗肺血栓的首选药物,具有溶解已形成的血栓和防止新的血栓形成。用于肺动脉灌注,可以改善供肺的保护,扩大供肺来源。

除此之外,Wahers等^[18]将血小板活性因子抑制剂(WEB2170)加入保护液中,实验发现WEB2170能减少微血栓形成,抑制血小板所造成的再灌注损伤。

六、补充肺泡表面活性物质:肺泡Ⅱ型上皮细胞对缺氧极为敏感,供肺保存过程中,表面活性物质减少,从而导致移植肺的功能衰竭。外源性表面活性物质替代疗法已成功地应用于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的抢救^[19]。近年No-Vick等^[19]在动物实验中将牛脂表面活性物质通过插入左右供肺支气管的Foleys导管,在即将完成支气管吻合时,按50mg/kg吸入肺内。结果显示移植肺的功能恢复明显改善。

七、开发自身保护机制:大量实验证实,机体在遭受刺激时,能快速产生应激蛋白(HSP或SP)。该物质有增强机体抗损伤能力的作用。此种作用被认为是一种内源性的自身保护机制,人们已能用高温、短暂缺血一再灌注及药物预处理方法诱导HSP

的合成增加。王氏在肺保护方面所进行的实验研究已初见端倪^[20]。随着研究的深入,有可能为肺保护开辟一条新的途径。

人们对肺的保护方法作了大量的研究,虽然某些方法在动物实验中取得了理想的结果,但是临床应用中并不尽然。这与肺损伤的机理复杂、参与因素繁多以及种属差异有关。今后的研究除注重实验方法和评价手段外,还需探讨将多种保护方法综合应用的可行性与有效性。

参 考 文 献

1. Cooper JD. *Ann Thorac Surg*, 1989; 47: 28
2. 辛育龄,等. *中华外科杂志*, 1979; 17: 328
3. 夏穗生. *中华器官移植杂志*, 1992; 13: 54
4. Blumenstick DA, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1962; 44: 771
5. Steen S, et al. *Ann Thorac Surg*, 1994; 57: 450
6. Hardy JD, et al. *Ann Surg*, 1963; 157: 707
7. Okaniwa G, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 65: 180
8. Shiraishi T, et al. *Ann Thorac Surg*, 1994; 57: 639
9. Date H, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993; 105: 492
10. Keith FJ, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976; 72: 97
11. Steen S, et al. *Ann Thorac Surg*, 1993; 55: 434
12. Keshav, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 314
13. Keshavjee SH, et al. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 326
14. Bryan CL, et al. *Chest*, 1991; 100: 1702
15. Umemori Y, et al. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 1513
16. Beehler CJ, et al. *J Lab Clin*

- Med*, 1994; 123: 73
17. Xiong L, et al. *Ann Thorac Surg*, 1994; 58: 845
18. Wahlers T, et al. *J Thorac Cardiovasc Snrg*, 1992; 103: 200
19. Novick RJ, et al. *J Thorac Cardiovasc Snrg*, 1994, 108: 258.
20. 王燕如, 等. 湖南医科大学学报, 1992; 17: 337
21. Date H, et al. *Ann Thorac Snrg*, 1995; 59: 336

一氧化氮在神经系统中的作用

许连香综述 卢金山审校

(武汉疗养院一科 武汉 430074)

一氧化氮(NO)是一种带有不成对电子、化学性质活动不稳定的气体, NO有多种生物作用, 主要有(1)刺激、活化免疫细胞释放NO作为杀伤微生物和肿瘤细胞毒性分子^[1]; (2) NO作用于血管内皮细胞释放舒张因子(EORF)舒张血管; (3)在神经细胞传递过程中充当神经信息物质, 同时也参与神经损伤^[2,3]。因此, 人们对NO在神经生理与神经疾病中所起的作用非常重视, 在美国《科学》杂志被说成为“明星分子”。

一、一氧化氮的合成及测定

(一) NO的合成: 一氧化氮合成酶(NOS)是NO合成的关键酶, NOS作用于L-精氨酸(L-Arg)产生NO, NOS按其被激活的方式分为三类: 第一类是Ca⁺⁺-调素依赖的固有酶, 包括神经元性nNOS和内皮细胞性eNOS, 它们在正常生理情况下合成NO, 参与生理功能的调节, 如脑组织中的NOS和血管内皮细胞; 第二类是Ca⁺⁺-调素非依赖的诱导酶, 主要为巨噬细胞NOS(mNOS)^[4,5], 这种酶在正常状态下活性很低, 只有在一些因素如内毒素、IL-1, rIFN, TNF等刺激下才激活, 释放大量的NO, 如巨噬细胞中NOS; 第三类是Ca⁺⁺依赖而钙调素非依赖的NOS, 主要存在于中性粒细胞中。

(二) NO的测定: NO可直接测定其含量, 也可通过测定NO的生理功能、测定组织细胞CGMP、NOS的活性、硝酸盐或亚硝酸盐来反应

组织细胞NO的含量, 但是NO的半衰期很短, 只有1~5秒钟, 直接测定尚有困难, 方法尚在探索之中^[6]。而测定NO的生理功能或组织细胞CGMP的含量并不完全代表NO的含量, 尚需排除缓激肽、PGI₂、心钠素等影响。因此, 目前测定组织细胞中NO的含量主要是测定其终末产物亚硝酸或亚硝酸盐的含量以及测定NOS的活性来反应NO的含量, 亚硝酸盐的测定采用化学发光法和微盘测定法, NOS活性测定采用较多的是免疫细胞化学进行NOS的测定^[7]或利用CDNA进行原位杂交以确定NOS的MRNA的存在部位^[8], 这样可以通过NOS的定位来反应NO的分布情况^[9]。

二、NO在神经系统中的作用

(一) NO参与神经突触信息的传递作用: NO与细胞内可溶性鸟苷酸环化酶(GC)结合后, 强烈的增强了细胞内第二信使CGMP的生成^[10]。NO是一种非经典的信使分子, 其在外周可能像神经递质一样, 在突触前神经末梢合成并释放出来, 再扩散到靶细胞。NO在中枢神经系统的突触可塑性起重要作用, 人们常用海马长时程突触传递增强作用(LTP)及小脑内长时程突触传递抑制作用为神经系统中两种突触可塑性模型。LTP这种神经元学习和记忆的模式是突触后由Ca⁺⁺通过N-甲基-D-天门氨酸(NMDA)受体的离子通道内流引起的, 它的维持与突触前有关。NOS抑制剂能阻断海马CA1区中的LTP。