

· 临床研究 ·

LPD 液对无心跳供体肺的保护作用

胡滨 侯生才 李辉 王洋 李彤 张振葵 苗劲柏 傅毅立

【摘要】 目的 从肺组织病理学角度,评价低钾右旋糖酐(LPDS)液对无心跳供体(NHBD)肺的保护作用。**方法** 左侧供体肺使用 LPD 液采用顺行和逆行灌注技术。对在 4℃ 灌注液中保存 6、12、18、24 h 和缺血-再灌注 1 h 的标本行组织病理学检查。**结果** 随着冷保存时间的延长,供体肺组织病理变化并不明显。仅 12、18 和 24 h 组可见灶状肺泡萎陷;缺血-再灌注组的肺小动脉及血管内充血,部分肺泡壁血管充血伴周围炎性细胞渗出。**结论** LPD 液可以安全地应用于临床尸体肺移植术。LPD 液优良的保存效果使其可以扩大供体肺的数量和延长供体肺的安全缺血时限。

【关键词】 肺移植 器官保存 器官保存液 组织病理学

Histopathological investigation of protective effects of low potassium dextran glucose solution on non-heart-beating donor lungs

HU Bin, HOU Sheng-cai, LI Hui, et al. Department of Thoracic Surgery, Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective The aim of this study was to observe the pathological changes in lungs perfused with the low potassium dextran glucose (LPD) solution at 4℃ in preservation of the non-heart-beating donor (NHBD) lung in lung transplantation LTx, and to assess the protective effects of LPDS in LTx of NHBD. **Methods** The warm ischemic time was 7 to 10 minutes respectively for cadaveric LTx, the lungs were perfused either antegradely or retrogradely with LPD. Lungs biopsies were performed before cold ischaemic storage at 4℃ for 6 h, 12 h, 18 h, 24 h respectively and 1 h after reperfusion. Histopathological changes of the lungs were observed during ischemia and reperfusion. **Results** The histopathologic examination on all groups revealed almost normal lung structure without alveolar wall thickening or edema, the small bronchi structure and epithelial cell was almost normal without intra-alveolar hemorrhage. Only slight to mild infiltration of the inflammatory cells and macrophagus was seen in the alveolar wall or alveolar space or alveoli of lung were collapsed during cold ischaemic storage at 4℃ for 12 h, 18 h, 24 h. After reperfusion alveolar capillaries were engorge, mild infiltration of the inflammatory cells and minimal interstitial edematous was seen in the perivascular. **Conclusion** LPD solution may be safely applied in clinical cadaveric LTx with extended donor lungs ischemic times because of its excellent preservation ability.

【Key words】 Lung transplantation Organ preservation Organ preservation solutions Histopathology

尽管目前肺移植已是相对成熟的技术,但仍面临供体不足的问题。采用无心跳的供体是解决该矛盾的途径之一。我们的试验采用 LPD 液(Perfadex; Vitrolife, Goteborg, 瑞典)作为供体肺的灌注保存液,分析不同时间点的肺组织病理学的改变,以探讨 LPD 液在无心跳供体肺的保护作用以及供体肺的安全缺血保存时限。

资料和方法

正常对照组为 1 例 48 岁、肺良性肿物病人做肺叶切除时无缺血的周边肺组织;试验组分别为热缺血 10 min 组(肺动脉阻断 10 min),无心跳供体肺组织经 LPD 液灌注后,左侧供体肺在 4℃ 的灌注液中保存 6、

12、18、24 h 和冷缺血-再灌注后 1 h。

我们的研究与我国现行政策法律、法规无抵触;不会增加病人的手术风险及经济负担;可能会出现出血和漏气风险一般很轻微,不会引起严重并发症。

5 例供体均为脑死亡者,热缺血时间(心跳停止至灌注保护开始时间)分别为 7~10 min。

供体平卧位,气管插管。在距肺动脉瓣 2 cm 处缝荷包,放置灌注管。经肺动脉灌注 4℃ 的 LPD 液(2.8 L/袋)2 袋。采用 Toronto 小组推荐的肺保存条件,灌注至双肺完全发白,在肺中度膨胀状态下切断气管;摘取心脏,保留 5 mm 宽的左房袖在肺静脉上。将 4℃ LPD 液连接 16 号导尿管,从右侧中、下肺静脉内分别灌注,每个肺静脉大约灌注 LPD 液 250 ml,直至肺动脉流出的灌注液清晰为止。将供肺浸入装有 1 L 冷 LPD 液和冰屑的无菌塑料袋中保存。

按分组切取肺组织采集标本,每次取材后结扎创

面,以防漏气。

标本经 10% 甲醛固定后,常规石蜡切片,HE 染色,镜检,摄片。

结 果

组织病理学观察结果见图 1~7。冷缺血 12、18、

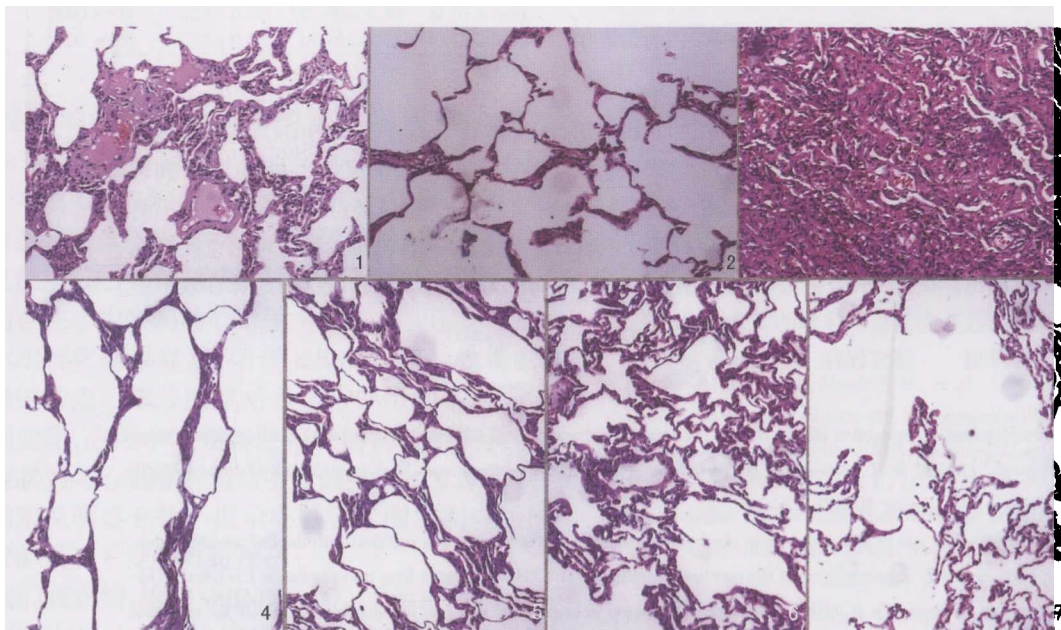


图 1 正常组:细支气管周围炎,代偿性肺气肿,肺小动脉壁增厚,末梢血管扩张,肺泡内可见吞噬细胞 HE × 200

图 2 热缺血 10 min 组:肺泡、肺泡腔、肺泡壁结构尚完整。肺泡充气完好,细小支气管组织及上皮细胞结构完好。肺泡壁血管周围组织轻微水肿,肺泡内轻度出血,灶状肺泡腔内可见水肿液 HE × 200

图 3 冷缺血 6 h 组:大部分肺泡、肺泡腔、肺泡壁结构尚完整。肺泡充气完好,细小支气管组织及上皮细胞结构完好。可见肺泡局限性萎陷 HE × 200

图 4 冷缺血 12 h 组:可见灶状肺泡壁结构破坏伴炎性细胞渗出,灶状肺泡内巨噬细胞渗出,未见肺泡内出血 HE × 200

图 5 冷缺血 18 h 组:可见灶状肺泡萎陷,未见肺泡内出血 HE × 200

图 6 冷缺血 24 h 组:可见灶状肺泡萎陷,未见肺泡内出血 HE × 200

图 7 再灌注组:可见肺小动脉及血管内充血,部分肺泡壁血管充血伴周围炎性细胞渗出 HE × 200

24 h 组总体同冷缺血 6 h 变化。

讨 论

肺移植已成为治疗终末期肺疾病的重要手段之一。虽然肺移植技术取得了很大的进步^[1],但肺缺血再灌注损伤仍是引起术后并发症及死亡的重要因素。

无心跳供体(NHBD)的使用在临床肺移植中是切实可行的^[2]。本组结果也说明 NHBD 在短期热缺血后进行肺灌注保存可以取得良好的肺组织病理学形态。NHBD 有效地使用将极大缓解供体肺的缺乏,促进肺移植的整体发展。

供肺的保护是肺移植成功的关键因素之一。LPD 液是专为肺保存设计的液体,低钾和右旋糖苷 40 是 LPD 液的关键成分。低钾可以保持内皮细胞结构和功能的完整性、减轻肺血管的收缩;右旋糖苷能改善红细胞的变形能力,预防红细胞聚集,诱导已聚集

的细胞解体,抗血栓形成。上述功能可改善肺微循环,保护肺泡毛细血管屏障。多中心回顾性研究分析 LPD 液与 EC 液的保存效果:LPD 液组的肺功能及 1 年生存率明显优于 EC 组,30 d 死亡率较低^[3-5]。

近 20 年,肺保存技术取得了显著改进,绝大多数肺移植中心均采用顺行灌注,即灌注液经肺动脉灌注,经左心耳流出,其技术简单易于操作,能迅速有效地降温及冲走有害物质,但存在肺微循环栓塞的危险。目前美国及加拿大一些肺移植小组多采用先肺动脉顺行灌注再联合肺静脉逆行灌注技术,逆行灌注是指灌注液经左心耳或肺静脉灌入,经肺动脉流出。此灌注技术为低压灌注,增加了支气管和肺血管的灌注,并减轻了因肺动脉收缩而导致的灌注液分配不均的问题,更有效地清除肺毛细血管内的红细胞,对表面活性物质功能的损害最小^[6]。Wittwer 等^[7]使用 LPD 液灌注发现,逆行灌注肺取得了重要的功能性和

组织学的提高,并且此技术在临床使用中较为简单。我们在逆行再灌注过程中发现可冲洗掉逆行灌注后遗留的血凝块、血栓。

大量研究已经观察到,肺缺血再灌注后发生肺泡水肿、肺泡-毛细血管膜的断裂和变厚、局部出血等一系列形态学变化。Kosaka 等^[8]通过动物实验证实,肺移植后肺组织病理学和超微结构的变化与移植肺的氧合功能正相关,并认为良好的供体肺组织结构是评价保存液的重要方法之一。我们在相应的组织病理学研究观察中的发现说明,LPD 液对供体肺的保护效果确切而有效,安全保存时限可能达到 18~24 h,这样可以扩大供体池和供体肺的运输距离,在一定程度上解决目前供体肺的缺乏问题。

总之,LPD 液肺灌注具有非常大的优越性,尤其针对我国肺移植的现状 & 实际情况,其对我国开展肺移植有非常重要的意义。

参考文献

1 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The registry of the international

society for heart and lung transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report - 2004. Heart Lung Transplant, 2004, 23: 804-815.

2 Kurokawa M, Matsumoto I, Oda M, et al. Effective 6-hour preservation in non-heart-beating donor canine lungs with topical cooling: assessment from histopathological aspects. Surg Today, 2005, 35: 389-395.

3 Fischer S, Matte-Martyn A, de Perrot M, et al. Low potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121: 594-596.

4 Struber M, Wilhelm M, Harringer W, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 19: 190-194.

5 Rega F, Verleden G, Venhaecke J, et al. Switch from Euro-Collins to Perfadex for pulmonary graft preservation resulted in superior outcome in transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(Suppl 1): A117.

6 de Perrot M, Liu MY, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 490-511.

7 Witwer T, Franke U, Fehrenbach A, et al. Impact of retrograde graft preservation in perfadex-based experimental lung transplantation. J Surg Res, 2004, 117: 239-248.

8 Kosaka S, Bando T, Liu CJ, et al. Ultrastructural changes in canine lung preserved in newly developed solutions. J Surg Res, 1996, 63: 467-473.

(收稿日期:2006-07-12)

· 病例报告 ·

心脏恶性孤立性纤维性肿瘤 1 例

彭金华 吴永兵 徐建军 姜晓晓

病人 男, 24 岁。发热、上腹部胀痛不适 9 d, 胸闷、气促 5 d。曾于当地县医院住院治疗, 心脏彩超示心脏多发性肿瘤, 心包积液。剑突下穿刺置管引流, 量不多。入院查体: 心浊音界稍增大, 胸骨左缘 2~3 肋间可闻及 3/VI 级收缩期杂音, 余未见明显异常。X 线胸片示心影增大, 双肺未见异常。心脏彩色超声示左心室流出道肿瘤, 心包肿瘤(位于心底部)并心包积液。MRI 示右心房、心底部、左心房室侧壁、左室流出道肿瘤, 双侧胸腔少量积液。2006 年 6 月在全麻中低温体外循环下手术。术中见心包内大量胶冻样组织, 易出血, 心外肿瘤(图 1)基底位于主动脉根部与左右心房的交界处, 右心房面、心底部、横窦、左心侧壁直达心尖均见肿瘤组织, 钝性剥离并切除肿瘤。经右心房房间隔切口和主动脉切口探查左、右心房和右心室, 未见异常, 左室流出道见一 4 cm × 4 cm × 3 cm 类圆形肿物和两个息肉样组织, 其基底部广, 有蒂附着于无冠瓣环的中点处, 明显侵及无冠瓣叶(图 2)。切除主动脉瓣并置入人工机械瓣膜。术后病人治愈出院。术后病理诊断为恶性孤立性纤维性肿瘤。

讨论 孤立性纤维性肿瘤少见, 多为良性, 恶性罕见。有文献报道局限纤维性肿瘤组织起源于黏膜下间皮的未分化间叶细胞、纤维母细胞^[1]。但新近研究则认为, 以往认为的间皮

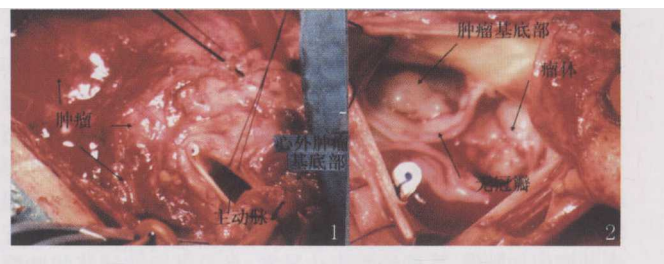


图 1 心外肿瘤

图 2 心内肿瘤

源性肿瘤, 由分布广泛的纤维母细胞样的细胞组成, 其间质还可富于黏液^[2]。本例病理报告为恶性孤立性纤维性肿瘤, 富含黏液, 血管丰富, 易出血; 根据术中所见和心脏解剖, 考虑肿瘤为同一组织来源, 结合病理, 中心纤维体组织来源可能性大, 分别向心内和心外生长。一般认为, 在诊断本病后 2 年内病人死亡, 5 年生存率极低, 本例拟随访。

参考文献

1 范钦和, 主编. 软组织病理学. 南昌: 江西科学技术出版社, 2003. 331.

2 回允中, 主译. Rosal & Ackerman 外科病理学. 第 9 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006. 2248.

(收稿日期:2006-07-12)

作者单位: 330006 江西, 南昌大学第二附属医院胸心外科