

离体肺灌注技术在肺移植中的应用进展

顾畅¹, 叶波¹, 孙益峰¹, 李欣² 综述, 赵珩¹, 高文^{1,3} 审校

1. 上海交通大学附属胸科医院 胸外科(上海 200030); 2. 上海交通大学附属胸科医院 体外循环室(上海 200030); 3. 复旦大学附属华东医院 胸外科(上海 200040)

【摘要】 肺移植(lung transplantation, LTx)已经成为药物或外科手术无法治疗的终末期肺疾病的标准治疗方式。目前符合标准的供体肺数目已经无法满足移植需求,造成部分患者在等待供肺的过程中死亡。目前可改善供肺短缺现状的方法中,离体肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)是应用于肺移植领域一种延长供肺保存时间和修复供肺损伤的技术。EVLP可以即时评估供体肺功能,为药物甚至基因治疗提供平台,改善“边缘供肺”(marginal donor lungs)功能,增加了符合移植条件移植肺的数量,在一定程度上缓解了供肺缺乏的现状。本文就EVLP在肺移植领域中的临床应用及研究进展做一综述。

【关键词】 离体肺灌注;肺移植;肺功能

Progress of Clinical Application for Ex Vivo Lung Perfusion in Lung Transplantation

GU Chang¹, YE Bo¹, SUN Yi-feng¹, LI Xin², ZHAO Heng¹, GAO Wen^{1,3}

1.Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, P.R.China; 2.Department of Cardiopulmonary Bypass, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, P.R.China; 3.Department of Thoracic Surgery, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, P.R.China

Corresponding author: GAO Wen, Email: gaowen5921@163.com; ZHAO Heng, Email: h.zhao28@163.com

【Abstract】 Lung transplantation has been a standard treatment option for patients with end-stage lung disease. However, the demand for donor lungs exceeds the poor of available organs, resulting in considerable waiting list mortality. Among all the useful methods so far, ex vivo lung perfusion (EVLP) has been considered a useful technique in lung transplantation, which helps prolong donor lung preservation and repair donor lung injuries. Current studies have demonstrated EVLP can evaluate the donor lung function continuously and provide platform for pharmaceutical or even gene therapy. Moreover, EVLP improves the function of marginal donor lungs and increases the quantity of lungs meeting the transplant criteria, which could extend the donor pool. This article reviews the clinical application and research progress of EVLP in lung transplantation.

【Key words】 Ex vivo lung perfusion; Lung transplantation; Lung function

【Foundation item】 Joint Research Project of Important Disease in Health System of Shanghai City China (2013ZYJB0004)

近年来,随着医疗水平的提高,肺移植(lung transplantation, LTx)已经成为药物或外科手术无法治愈的终末期肺疾病(如肺气肿、肺纤维化、肺囊性纤维化及肺动脉高压等)的标准治疗手段^[1]。然而目前符合移植标准的供体肺数目已经无法满足移植需求,造成部分患者在等待合适供肺的过程中死亡。目前可以改善肺移植供体短缺现状的方法有使用心脏死亡捐献(donation after cardiac death, DCD)供体,

吸烟者供体以及离体肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)等。其中, EVLP是应用于肺移植领域一种延长供肺保存时间和修复供肺损伤的技术。EVLP通过持续评估和改善“边缘供肺”(marginal donor lungs)功能,增加了符合移植标准的供肺数量,在一定程度上缓解供肺短缺的现状。本文就EVLP在肺移植领域中的临床应用及研究进展做一综述。

1 肺移植供体短缺现状

自1963年Hardy成功实施第一次人体肺移植以来,医疗水平不断提高,肺移植已经成为药物或外科手术无法治疗的终末期肺疾病的标准治疗方式。

目前采用的理想供肺标准包括(1)年龄<55周岁;(2)吸烟指数<20年支(3)无胸部创伤(4)胸部影像清晰(5)氧合指数 300 mm Hg (6)呼吸道无脓性分泌物且分泌物革兰氏染色阴性^[2]。然而,供体肺经常由于神经源性肺水肿、重症肺炎以及急性呼吸窘迫综合征等因素无法达到移植标准,尽管近年来捐献器官的管理和保存技术有了显著的提高,仍只有15%~20%的供肺符合移植标准^[3-4]。而为了避免肺移植过程供体肺缺血-再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)引起的原发性移植物功能障碍(primary graft dysfunction, PGD),移植团队对供肺的选择条件更加苛刻^[5]。诸如以上原因,导致符合移植标准的供体器官短缺,肺移植目前尚不能广泛开展,致使相当数量的患者因无法及时得到供肺而死亡^[6]。自2015年1月1日起,我国全面停止使用死囚器官,公民自愿捐献成为器官移植供体唯一来源,使得我国合法供肺数量和质量都有所下降,供肺短缺的现状亟需解决。

2 缓解肺移植供体短缺的措施

目前已有使用心脏死亡捐献(donation after cardiac death, DCD)的供体以及应用EVLP等手段来扩大供肺选择标准,从而缓解肺移植供体短缺的现状。Schiavon等^[7]回顾了1993~2010年的10项关于“边缘供肺”的研究发现,尽管在中远期生存率方面无显著差异,但其中有4项研究表明“边缘供肺”受体的术后早期不良事件(30 d和90 d死亡率、住ICU时间、住院时间等)较多。Sommer等^[8]通过研究发现,将“边缘供肺”移植给低风险的患者可以取得较好的临床结果,从而可以在一定程度上缓解供肺短缺的现状。

第一例成功的肺移植供肺来自DCD供肺,有很多相关临床研究强调使用DCD供肺来缓解供肺短缺的潜能^[9-10]。然而,由于DCD供肺易于受到损伤尤其是在热、冷缺血期间的损伤,同时有一部分肺来自非受控的DCD供肺(uncontrolled lungs),所以在移植时使用DCD供肺要更加谨慎。de Antonio等^[11]对29例接受非受控DCD供肺的患者研究发现移植术后患者生存状况良好(3个月生存率82%,1年生存率69%,3年生存率58%)。

来自吸烟者的供肺近年来被证实可以用于肺移植并不失为一种扩大肺源的方法^[12-13]。Bonser等^[12]对1 295例(其中510例供体有吸烟史)肺移植研究发现,使用有吸烟史供肺的患者3年生存率较差,而因终末期肺疾病接受移植的患者术后生存状

况较好。

近年来,离体肺灌注技术(EVLP)通过评估和改善“边缘供肺”功能,增加了符合移植条件移植肺的数量,在一定程度上改善了肺移植供体短缺的现状^[2]。

3 离体肺灌注技术

3.1 发展历程

器官灌注的设想最初由Carrel和Lindbergh在上世纪30年代提出,他们也做了诸如心脏、肾脏、卵巢、脾脏以及肾上腺等器官的灌注实验^[14]。上世纪90年代,肺灌注技术被用来研究肺生理。肺灌注的第一次临床应用是由Steen的研究小组完成^[15]。2001年,Steen等报道通过EVLP评估1例54岁心肌梗死患者的肺功能,使用Perfadex®液灌注让肺局部冷却后取下,在肺移植实施前通过EVLP灌注65 min,从而为EVLP的临床应用建立了基础。随后,Steen等^[4]将短时间EVLP应用于改善“边缘供肺”功能,6例“边缘供肺”通过EVLP灌注(61~121 min)后成功移植。随后,多伦多总医院应用并拓展了EVLP,不仅仅着眼于重新评估“边缘供肺”功能,而且为常温下修复供肺提供新的方式^[16]。多伦多EVLP策略应用于临床的基础有(1)逐渐复温至常温(2)随着肺复温过程逐渐增加灌注血流,直至捐献者40%的预计心排血量(3)保护性肺通气(4)高胶体渗透压的无细胞灌注液。

目前脑死亡或心脏死亡捐献供肺的EVLP灌注适应证包括(1)最优氧合指数 $<300\text{ mm Hg}$ (2)X线或体格检查发现供肺有肺水肿征象(3)在取肺过程中发现肺顺应性较差(4)高危临床史,如 >10 单位的输血史或可疑误吸史(5)从心脏停跳到撤除生命支持系统的时间间隔 $>60\text{ min}$ 的心脏死亡捐献者^[17]。

经4~6 h临床EVLP后“边缘供肺”的纳入标准有(1)氧合指数 $>400\text{ mm Hg}$ (2)稳定或改善的肺动脉压(3)稳定或改善的气道压力(4)稳定或改善的肺顺应性;排除标准(1)氧合指数 $<400\text{ mm Hg}$ (2)肺动脉压情况恶化超过15%(3)气道压/肺顺应性恶化超过15%^[17]。

目前有许多提供EVLP的平台系统,如遵从多伦多策略的XPS(XVIVO Perfusion)系统,遵从Steen策略的LS1(Vivoline Medical)系统以及便携的OCS Lung(Transmedics)系统等。不同EVLP模式比较见表1。

3.2 评估作用

目前大多数移植中心采用的移植体保存方法是

表 1 不同 EVLP 模式比较

参数	XVIVO Perfusion	VivolineMedical	Transmedics
开始灌注量 (ml/min)	150	100	
灌注的目标流量	心排血量的 40%	心排血量的 100%	2.5 L/min
肺动脉压	低流量	最高到 20 mm Hg	
左心房压 (mm Hg)	关闭, 3 ~ 5	开放, 0	开放, 0
灌注液	Steen 液	Steen 液 + 红细胞 (红细胞比容在 14%)	改良的低钾右旋糖酐液 (low-potassium dextran, LPD) + 红细胞 (红细胞比容在 15% ~ 25%)
灌注时间 (h)	4 ~ 6	2	运输的时间
白细胞滤器	有	有	无
模式	容量控制模式	容量控制模式	容量控制模式
开始通气时的肺动脉灌注液温度 ()	32	32	
潮气量 (ml/kg)	7	5 ~ 7	6
呼吸频率 (次/min)	7	20	10
呼气末正压通气 (cm H ₂ O)	5	5	5
吸入氧浓度 (%)	21	50	
使用目的	评估并修复供肺	评估供肺	运输供肺
供体类型	边缘供肺	边缘供肺	标准供肺

“低温静态保存法”(cold static preservation, CSP)采用冷的移植脏器灌注液(Perfadex®等)灌注并给予肺通气,使肺在4 h保持静态膨胀状态^[18]。低温通过降低代谢率使得肺功能在缺血状态仍可维持一段时间,目前CSP仍是供肺主要的保存手段^[19]。2003年Steen等^[20]又把常温灌注技术应用到肺移植领域,常温下肺灌注的一大优势是使细胞保持活跃的代谢功能,从而为离体保存期间持续评估肺功能提供便利^[18]。

目前采用的EVLP的灌注装置模拟生理状态下的灌注方式,并给予肺部气管插管和机械通气等支持手段。利用多种传感器测量EVLP系统中的多种参数,包括肺动静脉气体分压、pH、温度、流量、灌注压、通气参数等。此外,组织学、影像学等技术也可应用与EVLP过程来评估肺功能状态。通过这些测量手段可以在EVLP过程中任意时间得到即时数据从而量化肺功能指标,有助于对肺功能的评估^[21]。这种连续、多参数的评估方式使得移植团队对“边缘供肺”是否符合移植标准并实施移植的决策更可靠。EVLP中的观察指标包括6个。

(1)灌注液气体和血流动力学 局部氧分压(PaO₂)和二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)[PVR=PAP/pulmonary artery flow×80(dynes/sec/cm⁵)]以及肺顺应性[潮气量/气道平台压力-PEEP(ml/cm H₂O)]是EVLP过程中评估肺功能的直接指标。

(2)肺干湿重量比(W/D of lung weight ratio) 肺

干湿重量比已经成为一种间接但可靠的评估指标。通过比较不同时间段所取到标本的肺干湿重量比,可以判断供肺保存质量以及供肺是否发生肺水肿、再灌注损伤、肺泡损伤等^[21-24]。

(3)葡萄糖消耗量 通过监测EVLP期间葡萄糖消耗量可以估计肺的代谢情况,进而推断肺功能。Valenza等^[25]通过对EVLP猪模型研究,发现肺功能越差,EVLP期间肺葡萄糖消耗量就越大,并且葡萄糖消耗与肺水肿有关。

(4)组织学评估 观察供体肺在EVLP不同阶段的病理切片可以直接发现肺损伤征象,如水肿、出血等^[26]。Medeiros等^[27]通过对16例不符合肺移植标准的供肺研究发现,经EVLP后,肺水肿征象较前减轻,凋亡细胞的平均数量有减少趋势(EVLP前40/mm² vs. EVLP后20/mm², P=0.063)。

(5)影像学评估 常规X线、螺旋CT等影像学技术的应用可以用来证实临床诊断^[3]。如肺水肿征象在EVLP前后的变化等。

(6)炎症因子的表达 在缺血-再灌注损伤过程中,细胞因子在介导导致肺永久功能失调的炎症损伤中起重要作用^[28]。Sadaria等^[29]对7例未达到移植标准的供肺研究发现,在经过12h的EVLP之后,促炎细胞因子白细胞介素-8(Interleukin, IL-8)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)表达增多,GM-CSF表达减少,而抗炎细胞因子IL-10在EVLP过程中未被检测出。

3.3 EVLP 的修复和治疗作用

近年来, EVLP 在改善和修复肺功能方面的作用得到进一步关注和认可。

3.3.1 肺水肿 EVLP 中灌注所使用的 Steen 液具有生理渗透压和较高的胶体渗透压的特性, 使得在灌注过程中可以清除肺间质和肺泡多余的水分, 稳定细胞连接, 确保肺泡毛细血管膜的完整性^[15,20]。

3.3.2 胃内容物误吸 在未符合移植条件的供肺中, 有 14% 是由于胃内容物吸入造成的^[26]。一方面胃内容物中的胃酸和胃蛋白酶对肺组织造成化学损伤, 另一方面胃内容物中的食物颗粒造成气道阻塞。Meers 等^[26] 用猪肺模型研究发现已经被胃内容物损伤的肺在 EVLP 过程中肺功能不再恶化, 但仅仅靠 EVLP 无法修复已经被胃内容物损伤的肺组织。Inci 等^[23] 在 EVLP 灌注液中添加气道表面活性剂可以修复被胃内容物损伤的肺组织, 从而改善肺功能。

3.3.3 肺栓塞 部分未符合移植条件供肺肺功能低下的原因是由于未察觉肺栓塞的存在^[30]。Inci 等^[31] 研究发现, 在 EVLP 灌注液中添加尿激酶可以通过降低肺血管阻力、提高肺氧合作用来改善肺功能。近年来, Inci 等^[32] 将此研究应用于临床, 使 EVLP 作为溶栓药载体, 在修复 1 例边缘供肺后成功实施双肺移植。

3.3.4 肺部感染 相当数量的未符合移植条件供肺肺功能低下是由于脑死亡过程中或院内发生的感染造成的。Andreasson 等^[33] 对 18 例不符合移植条件的供肺在 EVLP 灌注液中加入大剂量、经验广谱抗菌药物, 结果证实供肺细菌学组织载菌量显著减少。Nakajima 等^[34] 在对照研究中发现, 研究组(灌注液中加入抗生素)在 BAL 细胞计数及血浆内毒素水平上较对照组显著降低, 证实了 EVLP 在治疗感染供肺的临床应用价值。

3.3.5 其他干预治疗 在 EVLP 灌注液中加入某些特定的药物来改善肺功能, 进而达到影响移植预后的目的。Kondo 等^[35] 研究发现在灌注液中添加 β_2 肾上腺素能受体激动剂可以减轻肺损伤。Noda 等^[36] 通过对小鼠模型研究证实, 在 EVLP 过程中吸入 H_2 通过减轻供肺炎性改变、促进线粒体生成, 从而达到改善肺功能具有重要作用。Harada 等^[37] 对热缺血 2 h 的猪肺模型研究发现, 在 EVLP 过程中使用粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对于降低供肺粒细胞弹性蛋白酶($P<0.01$)、肺干湿重比($P<0.05$)、肺血管阻力($P<0.01$) 并同时提高肺顺应性($P<0.05$) 具有积极作用。在 EVLP 过程中除了添加药物来达到改善肺功能的目的外, 还可以通过基因或干细胞治疗等手段

来改善肺功能。Cypel 等^[38] 研究表明, EVLP 过程中腺病毒介导的 IL-10 可以在供肺细胞中得到较好表达, 从而对供肺功能修复起重要作用。Lee 等^[39] 研究证实同种异体人类间充质干细胞在 EVLP 过程中可以修复内毒素介导的急性肺损伤。

3.4 EVLP 的临床效果

先前不符合移植标准供肺经 EVLP 后移植患者预后与标准肺移植患者并无差异。Cypel 等^[17] 对 20 例经 EVLP 肺移植患者和 116 例常规肺移植患者进行对照研究发现, 移植后 72 h 内原发性移植物功能障碍(EVLP 组 vs. 常规组 15% vs. 30%, $P=0.11$) 在两组间无差异, 严重的术后不良事件与 EVLP 无关。与之相仿, Valenza 等^[40] 通过对 7 例经 EVLP 后肺移植和 29 例标准肺移植患者对照研究发现: 未达标供肺经常温下 EVLP 修复后, 经 EVLP 肺移植患者与标准肺移植患者在 72h 内原发性移植物功能障碍(EVLP 组 vs. 标准组 32% vs. 28%, $P=1$)、30 d 死亡率(EVLP 组 vs. 标准组 0% vs. 0%, $P=1$) 以及总生存期(EVLP 组 vs. 标准组 71% vs. 86%, $P=0.27$) 差异均无统计学意义。

4 小结

综上所述, EVLP 通过持续评估和改善边缘供肺功能, 增加了符合移植条件移植肺的数量, 在一定程度上改善了供肺短缺的现状。此外, 还可以通过在 EVLP 过程中添加药物来修复供肺损伤, 进一步改善肺功能。随着研究的不断深入, EVLP 在肺移植领域的临床应用价值将进一步得到关注和认可。

参考文献

- 1 Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-second official adult heart transplantation report-2015; focus theme: Early graft failure. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10): 1244.
- 2 Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, et al. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(3): 421-428.
- 3 Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(4): 1205-1213.
- 4 Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(1): 255-260.
- 5 Aigner C, Slama A, Hötzeneker K, et al. Clinical ex vivo lung perfusion—pushing the limits. *Am J Transplant*, 2012, 12(7): 1839-1847.
- 6 Yusen RD. Lung transplantation outcomes: the importance and inadequacies of assessing survival. *Am J Transplant*, 2009, 9(7): 1493-1494.
- 7 Schiavon M, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transp-

- lantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(2): 183-187.
- 8 Sommer W, Kühn C, Tudorache I, et al. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(11): 1065-1072.
- 9 Cypel M, Sato M, Yildirim E, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(8): 753-758.
- 10 Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant*, 2012, 12(9): 2406-2413.
- 11 de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(5): 529-534.
- 12 Bonser RS, Taylor R, Collett D, et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet*, 2012, 380(9843): 747-755.
- 13 Sabashnikov A, Patil NP, Mohite PN, et al. Influence of donor smoking on midterm outcomes after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(3): 1015-1021.
- 14 Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science*, 1935, 81(2112): 621-623.
- 15 Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*, 2001, 357(9259): 825-829.
- 16 Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(12): 1319-1325.
- 17 Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*, 2011, 364(15): 1431-1440.
- 18 Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(5): 469-475.
- 19 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(3): 594-596.
- 20 Steen S, Liao Q, Wierup PN, et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1): 244-252.
- 21 Diez FJM, de Ugarte AV. Ex-vivo perfusion: assessment, recovery and optimisation of human lungs for transplant. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46(5): 213-214.
- 22 Oka T, Puskas JD, Mayer E, et al. Low-potassium UW solution for lung preservation: comparison with regular UW, LPD, and Euro-Collins solutions. *Transplantation*, 1991, 52(6): 984-988.
- 23 Inci I, Ampollini L, Arni S, et al. Ex vivo reconditioning of marginal donor lungs injured by acid aspiration. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(11): 1229-1236.
- 24 Andrade CF, Martins LK, Tonietto TA, et al. Partial liquid ventilation with perfluorodecalin following unilateral canine lung allotransplantation in non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(2): 242-251.
- 25 Valenza F, Rosso L, Pizzocri M, et al. The consumption of glucose during ex vivo lung perfusion correlates with lung edema. *Transplant Proc*, 2011, 43(4): 993-996.
- 26 Meers CM, Tsagkaropoulos S, Wauters S, et al. A model of ex vivo perfusion of porcine donor lungs injured by gastric aspiration: a step towards pretransplant reconditioning. *J Surg Res*, 2011, 170(1): 159-167.
- 27 Medeiros IL, Pêgo-Fernandes PM, Mariani AW, et al. Histologic and functional evaluation of lungs reconditioned by ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(3): 305-309.
- 28 De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2): 211-215.
- 29 Sadaria MR, Smith PD, Fullerton DA, et al. Cytokine expression profile in human lungs undergoing normothermic ex-vivo lung perfusion. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(2): 478-484.
- 30 Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet*, 2002, 360(9333): 619-620.
- 31 Inci I, Zhai W, Arni S, et al. Fibrinolytic treatment improves the quality of lungs retrieved from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(10): 1054-1060.
- 32 Inci I, Yamada Y, Hillinger S, et al. Successful lung transplantation after donor lung reconditioning with urokinase in ex vivo lung perfusion system. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(5): 1837-1838.
- 33 Andreasson A, Karamanou DM, Perry JD, et al. The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(9): 910-916.
- 34 Nakajima D, Cypel M, Bonato R, et al. Ex vivo perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant*, 2016, 16(4): 1229-1237.
- 35 Kondo T, Chen F, Ohsumi A, et al. β 2-adrenoreceptor agonist inhalation during ex vivo lung perfusion attenuates lung injury. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(2): 480-486.
- 36 Noda K, Shigemura N, Tanaka Y, et al. Hydrogen preconditioning during ex vivo lung perfusion improves the quality of lung grafts in rats. *Transplantation*, 2014, 98(5): 499-506.
- 37 Harada M, Oto T, Otani S, et al. A neutrophil elastase inhibitor improves lung function during ex vivo lung perfusion. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 18(9): 1-7.
- 38 Cypel M, Liu M, Rubacha M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med*, 2009, 1(4): 1-9.
- 39 Lee JW, Fang X, Gupta N, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Nati Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16357-16362.
- 40 Valenza F, Rosso L, Coppola S, et al. Ex vivo lung perfusion to improve donor lung function and increase the number of organs available for transplantation. *Transpl Int*, 2014, 27(6): 553-561.

收稿日期 : 2016-01-01

编辑 : 刘雪梅

引用本文 : 顾畅, 叶波, 孙益峰, 等. 离体肺灌注技术在肺移植中的应用进展. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(11): 1103-1107. [Gu C, Ye B, Sun YF, et al. Progress of clinical application for ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 23(11): 1103-1107.]