

肺移植供肺保护的研究进展

何文新 综述 林若柏 周仑 审校

(福建医科大学附属协和医院心胸外科,福州 350001)

摘要 供肺的保护直接关系到肺移植的成败。目前对供肺保护的研究主要集中在如何改进肺保护液的成分、灌注方式等方面,本文就这些方面的进展作一简要综述。

关键词 缺血再灌注损伤 肺保护 肺移植

自 1983 年以来,肺移植作为治疗终末期肺部疾病的一种有效方法已在许多国外的大型医院开展了,但供肺功能衰竭仍是术后 30 天内患者死亡的主要原因^[1]。为了更好地改善供肺肺功能,许多学者在供肺的保护上进行了广泛而深入的研究。

1 肺保护液成分的改进

根据离子浓度,肺保护液可分为胞内型(高钾低钠)和胞外型(低钾高钠)两类。前者如 EC 液(Euro-collins)和 UW 液(University of Wisconsin Solution)等,后者如 LPD 液(Low-potassium dextran solution)和

Celsior 液等。

1.1 胞内型保护液

目前多数医院将 EC 液和 UW 液作为临床供肺保护液。缺血-再灌注损伤(IRI)所致的供肺功能衰竭是移植术后病人早期死亡的主要原因。学者们尝试在这些保护液中加入某些成份,以阻断 IRI 反应链,减轻肺损伤,从而维持供肺良好的功能。

ATP 依赖的钾通道开放剂(K^+ ATP 开放剂)传统肺缺血保存方法是采用低温高钾去极化液减少缺血器官的代谢率。Vaida 等^[2]报道,在改良 EC 液中加入 K^+

的可能;化疗可引起骨髓抑制等。总之,肝癌肝移植后的辅助治疗应根据情况选择应用,以提高长期存活率。

参考文献

- 1 Neubaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Transplant Proc, 1999; 31(1-2):469~471.
- 2 Mor E, Kasper RT, Sheiner P, et al. Ann Intern Med, 1998; 129(8):643~653.
- 3 Margarit C, Charco R, Hidalgo E, et al. World J Surg, 2002; 26(2):257~263.
- 4 Durand F, Belghiti J. Hepatogastroenterology, 2002; 49(43):47~52.
- 5 Calne R, Yarnoi A. Liver transplantation for hepatocarcinoma. Surge today, 1993; 23(1):1~3.
- 6 Regalia E, Coppa J, Pulavirenti A, et al. Transplantation Proceedings 2001; 33(1-2):1442~1444.
- 7 Llovet JM, Bruix J, Gores GJ et al. Hepatology, 2000; 31(4):1019~1021.
- 8 Esquivel CO, Keffe EB, Garcia G, et al. J Gastroenterol Hepatol, 1999; 14 Suppl: 37~41.
- 9 Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Hepatology, 2001; 33(5):1080~1086.
- 10 Panis Y, Ribeiro J, Chretien Y, et al. Br J Surg, 1992; 92(3):221~223.
- 11 Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Lancet, 1999; 353:797.
- 12 Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Ann Surg, 2002; 235(4):533~539.
- 13 Harnois DM, Steers J, Andrews JC, et al. Liver Transpl Surg, 1999; 5(3):192~199.
- 14 Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR et al. Ann Surg, 1995; 221(6):734~741.
- 15 Troisi R, Defreyne L, Hesse UJ, et al. Clin Transplant, 1998; 12(4):313~319.
- 16 Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. J Hepatol, 1998; 29(6):953~959.

ATP 开放剂 (Aprikalim), 可以使供肺的缺血安全期延长到 18 小时。Fukuse 等^[3]在鼠肺移植的缺血预处理时发现, 在保存液中加入 K^+ ATP 开放剂 (Pinacidic), 能维持线粒体的呼吸功能, 减轻再灌注后的脂质过氧化, 减少肺内分流, 降低肺动脉压和吸气峰压以改善供肺的气体交换能力。

丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 抑制剂 缺血-再灌注可引起 MAPK-细胞外信号调节激酶信号转导通路的激活, 磷酸化核内转录因子, 促进炎症介质的表达, 并能促进中性粒细胞的游走和粘附, 造成肺损伤。Hashimoto 等^[4]在 EC 液中加入 FR167653 (P38MAPK 抑制剂), 发现能抑制多形核白细胞的浸润, 降低肺血管阻力, 减轻肺水肿, 明显改善移植后供肺的氧合能力。

磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂和一氧化氮 (NO) 缺血时腺苷酸环化酶 (AC) 和鸟苷酸环化酶 (GC) 的活性降低, 而 PDE 的活性增加, 因此肺组织内 cAMP 和 cGMP 的水平下降, 内皮细胞和中性粒细胞被激活, 释放大量的缩血管物质和炎症介质, 造成供肺损伤。PDE 抑制剂能提高细胞内的 cAMP 和 cGMP 的水平。Rolandc 等^[5]发现 IV 型 PDE 抑制剂最有效, 能有效抑制中性粒细胞的活化, 减轻中性粒细胞等炎症细胞介导的 IRI。NO 能激活 GC, 提高胞内 cGMP 水平, 选择性扩张肺血管, 对抗缩血管物质的作用; 通过对 NF- κ B 的负反馈调节作用, 下调炎症介质的表达, 抑制肺内白细胞的集聚, 发挥抗炎作用, 因此能有效预防肺损伤。Minamoto 等^[6]证实, 早期在 EC 液中加入硝酸甘油, 能降低肺血管阻力, 改善供肺的气体交换能力。吸入 NO 是肺移植术后呼吸衰竭的一种治疗方法, 但其单独作用是有限的。Schütte 等^[7]在兔的肺移植实验时发现, 吸入低浓度 NO 与灌注液中加入 IV 型 PDE 抑制剂 (Zaprinast) 联用, 能显著增加灌注液中 cGMP 水平, 他们认为 Zaprinast 可能具有加强 NO-cGMP 轴的作用。

血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂 缺血-再灌注时粘附的中性粒细胞释放 PAF, 促进血小板的聚集, 加剧微血管阻塞。Kim 等^[8]发现在胞内型保存液中加入 PAF 抑制剂或醋酸水解酶能减轻 IRI, 改善供肺的肺功能。Wittwer 等^[9]也发现将 PAF 抑制剂加入 EC 液中, 能改善供肺的氧合能力和胸部 X 线的评分。目前尚无 PAF 生物合成的特异性抑制剂, 所以当前的研究主要集中在如何抑制 PAF 受体上。

粘附分子拮抗剂 缺血期肺血管内皮细胞表面的

粘附分子上调, 促进中性粒细胞的粘附和聚集, 加重微循环障碍。再灌注前在保存液中加入粘附分子拮抗剂能减少肺的再灌注损伤。Levine 等^[10]发现, 在再灌注前的 UW 液中加入选择素抑制剂, 肺泡毛细血管的通透性明显降低。

补体抑制剂 缺血再灌注时补体系统被激活, 其裂解产物促使细胞损伤、裂解。经典途径的激活是从 C1 激活开始的。Scherer 等^[11]在 EC 液中加入 C1-酯酶抑制剂, 发现能抑制多形核中性粒细胞的活化, 减轻 IRI, 降低肺血管阻力, 从而改善供肺的氧合能力。C1-酯酶抑制剂已用于临床, 但其疗效还有待进一步证实。

1.2 胞外型保护液

胞内型保护液虽然能为供肺提供较充足的保护时间, 但其所含的高钾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, 而且不利于保护液在肺内的分布。此种血管收缩在肺动脉温度高于 10℃ 时不易被 PGE1 所纠正。而胞外型保护液的低钾克服了上述缩血管效应, 并且其所含的高分子物质可能有助于减少自由基的生成。但胞外型保护液是否一定优于胞内型保护液尚有待于进一步证实。

LPD 液是专门用于肺保护的。许多动物实验和临床研究表明, 胞外型保护液在改善移植肺功能上优于胞内型保护液, 而且还可以使供肺的保存时间明显延长。LPD 液的优越性在于低钾和右旋糖苷: ①低钾能减轻对内皮细胞的结构完整性和功能的损害, 可能有助于减少氧化剂和血管收缩剂的产生; ②右旋糖苷可改善红细胞的可塑性, 阻止红细胞聚集, 使聚集的红细胞解聚, 阻止血栓形成, 能改善供肺的微循环, 防止无复流现象的发生。有研究证实, 相对于 EC 液和 UW 液, LPD 液能更好保护上皮细胞的 Na^+-K^+ ATP 酶的活性, 减少脂质过氧化的发生, 对 II 型肺泡上皮细胞的毒性较低, 减轻对肺表面活性物质系统的损害^[12,13]。

LPD 液中加入葡萄糖, 为供肺的有氧代谢提供能源, 并使其耐缺血的时间延长。De Perrot 等^[1,14]报道 LPD-Glucose 液能使缺血安全期限延长到 12 小时, 明显降低移植后 30 天内的死亡率。

棉子糖 (Raffinose) 是一种三糖, 相对于单糖和双糖而言, 它能更有效阻止肺内水分的扩散和肺细胞水肿的形成。Fischer 等^[15]发现, 在 LPD-Glucose 液中加入 Raffinose (30 mmol/L) 能减轻肺组织的损伤, 改善供

肺的氧合能力。

PGE1 是血管扩张剂,不但能使保存液更好地在肺内分布,还能在缺血期激活 3', 5' - cAMP 依赖的蛋白激酶,后者能降低再灌期内皮细胞通透性、白细胞的粘附性及血小板的聚集。De Perrot 等在鼠单肺移植实验中发现,再灌时 LPDG 液中加入 PGE1 能减轻术后供肺的肺水肿,降低吸气峰压,明显改善供肺的氧合能力;还发现供肺组织和受体血浆中 IL-10 明显升高,而 TNF- α 、IFN- γ 、IL-12 水平明显降低。他们认为在再灌注期加入 PGE1,可能介导促炎因子向抗炎因子的转化,从而有利于保护供肺的功能^[16]。

Celsior 液早期用于心肌保护。Warnecke 等^[17]在幼猪左肺移植中比较了 Celsior 液与 EC 液对供肺的保护作用,认为前者能更好改善供肺的静态顺应性,降低肺血管阻力,从而改善供肺的氧合能力,提高幼猪的生存率。Alamanni 等^[18]认为 Celsior 液能更好地改善肺内皮细胞的生存能力及再生能力。

2 灌注方式

2.1 灌注流率、灌注压力和灌注容量

曾有学者认为高流率灌注能更好地冷却供肺,改善灌注后供肺的功能。但是近些年的研究证实,在再灌注早期内皮细胞通透性的升高虽然是短暂的,但在缺血期后立即给予高流率灌注,有可能引起不可逆肺损伤、肺水肿和白细胞隔离。Halldorsson 等^[19]认为在再灌注期的前 10 分钟逐步增加灌注流率能减少肺损伤,改善移植肺的功能。Fischer 等^[20]发现,在以高流率(120ml/min)灌注供肺前 5 分钟先以较低流率(60ml/min)灌注,较持续高流率灌注能显著降低供肺的肺动脉压、吸气峰压,改善供肺的氧合能力和防止肺水肿。他们还发现灌注压超过 20mmHg 则会明显抑制内源性 NO 的生成。在临床实践和动物实验中使用特殊设计的肺动脉夹钳,或通过心肺旁路的泵来控制灌注初始 10 分钟的灌注流率是有益的。由于肺循环具有高流量低压力的特性,De perrot 等^[11]推荐在临床上采用 50ml/kg - 60ml/kg 的灌注量灌注供肺,灌注时维持肺动脉压在 10mmHg - 15mmHg 较适宜。

2.2 逆行灌注

逆行灌注是将灌注液从左心房或肺静脉注入,从肺动脉流出。Strüber 等^[21]在猪肺移植实验中发现,逆

行灌注能减轻对肺泡表面活性物质的损害,更好地改善供肺的动态顺应性,减轻肺水肿,改善供肺的氧合能力。Luh 等^[22]在幼猪肺移植实验中发现,逆行灌注比吸入 NO 能更有效抑制血栓的形成。但 Strüber 等^[21]认为不论是逆行灌注还是顺行灌注都会损害肺泡表面活性物质的功能。因此外源性补充表面活性物质(磷脂酰胆碱)可改善供肺的功能,减少移植后的并发症^[23]。

2.3 灌注液温度

关于灌注液的温度一直存在争议。曾有学者发现,灌注液以较高温度(如 15℃ - 20℃或更高)灌注供肺能降低其血管阻力及微血管通透性,明显改善供肺的功能^[24]。低温会抑制细胞膜上的 Na⁺ - K⁺ ATP 酶的活性,使细胞内水钠潴留发生水肿。但是低温可降低细胞新陈代谢,减轻缺血损伤,而且对细胞的超微结构研究发现低温灌注引起的损伤相对于缺血引起的损伤而言是轻微的^[25]。De perrot 等^[11]认为临床上将灌洗液温度控制在 4℃ - 8℃ 较适宜。

2.4 灌注时肺的状态和吸氧

肺处于萎陷状态时血管阻力增大,不利于保存液在肺内的分布。多数学者认为在低温条件下将肺处于膨胀状态,给予持续通气有利于供肺的保护。Decampos 等^[26]发现,供肺处于膨胀状态能明显改善供肺的静态顺应性,促进肺泡表面活性物质的分泌。但过度膨胀则会使供肺的毛细血管通透性增加^[27]。Decampos 等^[26]认为将供肺膨胀于肺总容量的一半,维持气道压在 10 - 15cmH₂O 时能防止肺的气压伤。De perrot 等^[11]认为在临床上给予供肺 10ml/kg 的潮气量、5cmH₂O 的呼气末正压进行机械通气,既能使肺充分膨胀又能避免肺过度膨胀。Date 等^[28]认为,肺泡细胞在血供中断时还能进行有效的有氧代谢,缺血期吸入氧能保护表面活性物质的完整性,保护肺泡上皮的液体转运。但是吸入的氧浓度不能过高,在临床上维持 FiO₂ ≤ 50% 较适宜,否则易导致脂质过氧化损害^[1]。

3 缺血预处理

缺血预处理(Ischemic preconditioning, IP)对心、肺和肝脏的保护作用已得到证实,但其确切机制还不清楚。最近的研究发现 IP 可能与 NF- κ B 细胞信号转导等机制有关^[29]。Friedrich 等^[30]发现,缺血预处理 5 分钟能减少肺上皮细胞 TNF 的合成,减轻肺的通透性,改

善再灌注后肺的气体交换能力和顺应性。

4 基因治疗

腺病毒对肺泡上皮细胞有很强的亲和力。Kanaan 等^[31]在大鼠肺移植实验中发现,相对于经血管和肌肉途径,经供肺气管途径滴入编码有 β -半乳糖苷酶的腺病毒载体,能最大程度促进肺上皮细胞的表达,减轻供肺的 IRI。Fisher 等^[32]将编码有 IL-10 的腺病毒载体滴入供肺气管,4 天后肺组织和血浆中的 IL-10 明显升高,IRI 显著减轻,移植后早期的肺功能明显改善。

5 展望

近十年来,由于对 IRI 机制的深入理解,供肺保护的研究取得了前所未有的进展,但许多临床和实验研究证明有效的结果,尚待大型多中心临床试验的进一步证实。从基因角度探讨 IRI 机制,将会使我们的认识上升到一个新的台阶。相信随着病理生理学研究和基因工程技术的发展,供肺保护定将日臻完善。

参考文献

- De Perrot M, Liu MY, Waddell TK, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 167: 490 - 511.
- Vaida AM, Tang DG, Allen C. J Surg Res, 2003; 109: 8 - 15.
- Fukuse T, Hirata T, Omasa M, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 165(11): 1511 - 5.
- Hashimoto N, Takeyoshi I, Yoshinari D. Transplantation, 2002; 74: 320 - 6.
- Roland L, Featherstone, David J, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162(3): 850 - 856.
- Minamoto K, David J. Pinsky, et al. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002; 26(1): 14 - 21.
- Schütte H, Witzernath M, Mayer K, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000; 279: L496 - L502.
- Kim JD, Baker CJ, Roberts RF, et al. Ann Thorac Surg, 2000; 70: 423 - 428.
- Wittwer T, Grote M, Oppeh P. J Heart Lung Transplant, 2001; 20: 358 - 363.
- Levine AJ, Parkes K, Rooney SJ. J Surg Res, 1999; 86: 145 - 9.
- Scherer M, Demertzis S, Langer F, et al. Ann Thorac Surg, 2002; 73(1): 233 - 8.
- Suzuki S, Inoue K, Sugita M, et al. J Heart Lung Transplant, 2000; 19: 887 - 893.
- Carbognani P, Rusca M, Solli P. Eur Surg Res, 1997; 29: 319 - 326.
- Fischer S, Matte - Martyn A, de Perrot M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 121: 594 - 596.
- Fischer S, Hopkinson D, Liu M, et al. Ann Thorac Surg, 2001; 71: 1140 - 1145.
- De Perrot M, Fischer S, Liu M. Transplantation, 2001; 72: 1505 - 12.
- Warnecke G, Struber M, Hohlfield JM, et al. Eur J Cardiothorac Surg, 2002; 21(6): 1073 - 9.
- Alamanni F, Parolari A, Visigalli R, et al. Ann Thorac Surg, 2002; 73(5): 1606 - 14; discussion 1614 - 5.
- Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998; 115: 415 - 424.
- Fiser SM, Kron IL, Long SM, et al. J Heart Lung Transplant, 2002; 21(6): 687 - 91.
- Strüber M, Hohlfield JM, Kofidis T, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002; 123(1): 98 - 103.
- Luh SP, Tsai CC, Shau WY, et al. Transplantation, 2000; 27: 69(10): 2019 - 27.
- Strüber M, Hirt SW, Cremer J, et al. Intensive Care Med, 1999; 25: 862 - 864.
- Wang LS, Nakamoto K, Hsieh CM, et al. Ann Thorac Surg, 1993; 55: 711 - 715.
- Muller C, Hoffmann H, Bittmann I, et al. Transplantation, 1997; 63: 625 - 630.
- DeCampos KN, Keshavjee S, Liu M, et al. J Heart Lung Transplant, 1998; 17: 599 - 607.
- Santos CC, Slutsky AS. J Appl Physiol, 2000; 89: 1645 - 1655.
- Date H, Matsumura A, Manchester JK, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 105: 492 - 501.
- Xuan YT, Tang XL, Banerjee S. Circ Res, 1999; 84: 1095 - 1109.
- Friedrich I, Spillner J, Lu EX, et al. J Heart Lung Transplant, 2001; 20(9): 985 - 95.
- Kanaan SA, Kozower BD, Suda T, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002; 124(6): 1130 - 6.
- Fisher S, Liu M, Maclean AA, et al. Hum Gene Ther, 2001; 12: 1513 - 1526.