

脑死亡供体器官研究进展

郭明晓*, 李幼生*

【摘要】 目的 探讨脑死亡供体器官相关研究进展。方法 采用文献复习的方法,对研究脑死亡供体器官研究的相关文献加以综述。结果 脑死亡产生的一系列病理生理改变,如血流动力学、内分泌、代谢、炎症反应等,对供体器官质量、免疫活性以及移植后移植物流长期生存率均有显著影响,虽然国内外学者对其研究甚多,但具体机理仍未完全阐明。结论 脑死亡供体病理生理改变对移植物流预后具有重要影响,需要深入研究。

【关键词】 脑死亡;病理生理;移植;治疗

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A

Development and Perspectives of Brain Death Donation and Transplantation GUO Ming-xiao*, LI You-sheng*.

*Research Institute of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding Author: LI You-sheng, E-mail: liys@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate development and perspectives of brain death donation and transplantation. **Methods** The related literatures about the research of brain dead donors were reviewed. **Results** Brain death effects hemodynamic stability, hormonal changes, neuroimmunologic effects, and unleashes a cascade of inflammatory events, which may affect quality of graft, graft survival, and patient outcome. Moreover, the exact mechanism linked to brain death is incompletely understood. **Conclusions** The pathological physiology changes of brain dead donors has important impact on graft outcomes. However, subsequent work remains to be done.

【Key words】 Brain death; Pathophysiologic; Transplantation; Treatment

【Foundation item】 National Science Foundation of China (No. 81072438)

世界性的供体器官严重短缺仍是当前制约器官移植事业发展的主要问题。目前,供体器官主要有活体捐献、脑死亡(brain death, BD)以及心死亡(donors of cardiac death, DCD)供体三种来源,虽然 DCD 供体器官比例逐年升高,但脑死亡供体器官仍是当前移植领域的最佳来源。由于脑死亡所引起的一系列病理生理改变对供体器官质量、免疫活性以及移植后移植物流长期生存率均有显著影响,因此,国内外学者对其研究甚多。现就脑死亡的病理生理改变、供体器官的损伤机理、相应治疗措施等方面的最新研究进展综述如下。

1 脑死亡

1968 年,哈佛大学医学院将脑死亡定义为“包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆状态”,并首次提出了脑死亡诊断标准^[1]。此后,许多国家和地区相继制定了各自的诊断标准,并付诸于实践。2010 年,美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)在循证医学基础上对脑死亡的诊断提出了最新的推荐意见^[2],该指南认为,脑死亡是包括脑干在内的全脑功能的不可逆性丧失,并在标准条件下(血乙醇含量 < 0.08%,中心体温 > 36℃,收缩压 > 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),并排除使用中枢抑制剂)对患者进行系统的临床评估(即有无脑干反射消失以及自主呼吸停止)。若临床评估无法确诊,需进行辅助检查,如脑电图、经颅多普勒超声检查、脑血管造影等,以协助诊断。

脑死亡所产生的一系列病理生理改变,如血流动力学、内分泌、代谢、炎症反应等,均可影响供体器官的质量和免疫活性,进而影响移植后移植物流以及

【DOI】 10. 7507/1007-9424. 20130297

【基金项目】 国家自然科学基金资助课题(项目编号:81072438)

【作者单位】* 南京大学医学院临床学院,南京军区南京总医院,解放军普通外科研究所(江苏南京 210002)

【通信作者】 李幼生, E-mail: liys@medmail.com.cn

【作者简介】 郭明晓(1985 年-)男,山东省临沂市人,在读博士研究生,医生,主要从事小肠移植的相关研究, E-mail: gmx1211@163.com。

受体的长期生存率^[3]。因此,深入了解脑死亡供体病理生理变化,最大限度地维持脑死亡供体血流动力学、内分泌功能等内环境的稳定,有利于提高供体数量,改善器官质量,降低移植后器官衰竭发生率。

2 脑死亡的病理生理改变

2.1 血流动力学改变

血流动力学紊乱是脑死亡最突出的表现。研究^[3]表明,脑死亡早期血压急剧升高、心率降低,随后交感神经兴奋,儿茶酚胺大量释放,出现“交感风暴”,心排出量、平均动脉压、心率以及氧输送量均迅速增加。但这个过程持续时间很短,大约 60 min 后出现交感神经张力丧失,外周血管阻力显著降低,血容量不足,导致重要脏器血液灌注不足,微循环功能障碍,无氧代谢增加,血乳酸以及自由脂肪酸水平迅速升高,从而出现酸中毒^[3]。脑死亡后“交感风暴”还会导致心脏出现心肌缺血、心肌损伤等结构性改变,引起心率失常、心功能降低,从而使心跳骤停发生率大大增加。总之,血流动力学紊乱所致的机体重要脏器血流灌注不足、氧合减少等现象已成为脑死亡的早期重要标志之一。

2.2 激素变化

脑死亡后,尽管机体部分下丘脑组织可能仍有少量的血液灌注,但已不足维持其正常功能,导致下丘脑-垂体-靶腺轴功能部分或完全丧失,从而影响内分泌调节过程。脑死亡后垂体功能下降,抗利尿激素缺乏导致尿崩症,进一步破坏了内环境的稳定,使有效循环血量进一步减少,加重了电解质紊乱、低血压以及组织器官灌注不足^[3-4]。同时,血浆甲状腺素及促肾上腺皮质激素水平降低,必然会加重机体酸中毒和血流动力学紊乱程度,从而使机体对血管活性药物的需求增加^[5]。另外,皮质醇水平降低,也进一步激发了机体炎症反应以及免疫活性。

2.3 炎症反应和免疫活性

脑死亡后,炎症反应与机体血管内皮细胞、补体系统、凝血系统以及先天性和后天性免疫系统间的活化及相互作用密切相关。脑死亡后机体释放大量的促炎因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN γ 等),HLA 类分子表达水平上调,供体器官内大量淋巴细胞、单核巨噬细胞以及中性粒细胞浸润,导致供体器官免疫原性增加。

目前,虽然脑死亡对机体炎症反应的作用仍有争议,但对此进行深入的研究可能会为我们提供新的治疗方案。研究^[6]表明,血浆巨噬细胞相关活

性因子以及其他补体可能在机体炎症反应信号传导系统中起着重要的调节作用。脑死亡后供体肾脏出现 P/E 选择素、补体 C3 以及各种炎症因子表达增多、炎症细胞大量浸润等特异的病理改变,进而导致移植术后急性加速性排斥反应发生率增高^[7]。值得注意的是,由于低血压本身也可引起机体血浆 IL-6 和 CD11b 表达增加,因此,低血压与脑死亡两者可能会产生叠加作用,进而加重机体的炎症反应^[8]。最后,脑死亡后供体器官所出现的细胞凋亡现象可能是其免疫原性和炎症反应相互作用的桥梁之一^[9-10]。

2.4 内皮细胞活化

内皮细胞活化是脑死亡引起机体复杂炎症反应呈“瀑布放大效应”的重要环节之一。动物实验^[11-12]表明,脑死亡可引起肾脏组织 P/E 选择素表达增多,并与脑死亡时间呈正相关关系。同时,内皮细胞活化还可能会降低心脏冠状动脉血流量,进而影响供体心脏功能^[12]。另有研究^[13]发现,脑死亡大鼠肺脏中炎症细胞以及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达显著升高,其术后慢性排斥反应发生率较活体移植明显增高,这说明脑死亡所引起的炎症反应直接增加了慢性排斥反应发生的概率,而内皮细胞的活化可能在其中起了重要作用。严重脑外伤后,机体中枢神经系统产生大量的 S-100 蛋白、骨髓相关蛋白(MRP-8、MRP-14)以及 IL-6、IL-8、MCP-1 等促炎因子,进而激活内皮细胞系统^[14]。IL-6 与其受体结合后可通过 MAP 激酶磷酸化作用迅速激活一系列信号转导通路,下游 P53 和 NF κ B 信号通路活化后使促炎因子表达进一步增加,导致炎症细胞在移植中的浸润加重^[15-16]。脑死亡后,在机体补体和凝血系统激活的同时,内皮细胞的活化进一步加重了机体的炎症反应,这说明机体内皮细胞活化和炎症反应是相辅相成的。而近年来内皮细胞靶向治疗的成功也进一步凸显了内皮细胞在整个脑死亡病理生理改变过程中的重要性。

2.5 补体系统激活

研究^[17]表明,脑死亡后心肌组织可见大量补体沉积,同时血浆补体 C3a 以及肌钙蛋白-1 水平迅速升高,说明补体系统参与了心肌损伤的病理过程。另外,脑死亡对 P 选择素、VCAM-1 以及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达可能也起着重要的调节作用。而补体 C3 基因敲除的小鼠,其内皮细胞活性显著降低,也进一步证实了补体系统的重要性^[18]。同时,临床研究^[19]也发现,脑死亡供肾补体

C3 表达量与移植后肾功能损伤程度呈正相关关系。总之,以上研究均说明了补体系统在脑死亡器官损伤过程中发挥着重要作用。

2.6 凝血系统

凝血功能异常在脑损伤患者中十分常见,其发生率为 15% ~ 100%。神经系统损伤后,机体释放大量的促凝血酶原激酶,通过外源性凝血途径激活凝血酶原,进而激活凝血系统^[20]。动物实验^[11]发现,脑死亡大鼠肾脏中血管性血友病因子(vWF)以及纤维蛋白原表达上调,同时肾毛细血管以及肾小管周围可见大量纤维蛋白原沉积和肾小管损伤情况。因此,深入了解脑死亡后凝血系统激活机理可能会为我们改善供体器官质量提供新的治疗策略。

3 脑死亡供体与临床移植

3.1 肾移植

大量临床研究表明,脑死亡与移植后移植物生存率密切相关。Iznerowicz 等^[21]认为,器官获取时导致供体器官损伤的危险因素如热缺血时间、再灌注损伤、脑死亡等与移植后肾功能不佳密切相关。脑死亡后移植物损伤基因的表达水平对术后移植肾脏的预后具有预测作用,两者呈正相关关系^[22]。因此,脑死亡应是导致供体器官非特异性损伤的关键因素,它不仅增加术后急性排斥反应以及移植物功能延迟恢复(delay graft function, DGF)的发生率,还会降低术后移植物的长期生存率。同时,临床研究^[23-24]也发现,脑死亡供肾中内皮细胞活性以及炎症反应增强,主要表现为 E 选择素、ICAM-1、VCAM-1 等内皮黏附分子以及大量炎症因子表达增加,这与实验研究结果基本一致。

随着供体需求量的增加,DCD 供体临床使用率逐年升高,已成为当前解决器官短缺问题的有效途径之一。虽然 DCD 供体炎症反应较脑死亡供体明显减轻,但由于热缺血时间大幅度延长,其术后原发性移植物失功(primary graft dysfunction, PGD)以及 DGF 发生率明显增高^[25-26]。因此,脑死亡供体仍是当前器官移植领域的最佳选择。

3.2 心脏移植

研究^[27]表明,脑死亡后机体去甲肾上腺素、多巴胺以及肾上腺素水平迅速升高,与心肌细胞凋亡及坏死程度呈正相关,导致移植后移植心脏出现功能不良,甚至功能障碍。半胱氨酸蛋白酶在细胞凋亡中起着重要作用,是细胞凋亡的重要标志物。脑死亡患者中其半胱氨酸蛋白酶表达水平增高,说明细

胞凋亡可能在脑死亡器官损伤过程中扮演着重要角色^[28]。此外,脑死亡的致病原因似乎会影响术后慢性移植物血管病变,进而降低移植物长期生存率。临床研究^[29-30]发现,接受创伤性脑死亡供体的心脏移植患者其心脏血管病变最重(冠状动脉内膜显著增厚),移植物长期生存率也最低。

在临床心脏移植中,DCD 源性供体应用很少,但存在一种特殊供体类型,即心肺移植患者死亡后(非心源性死亡)其心脏作为供体再次利用,有学者称之为多米诺供体(domino donors)^[31]。目前对这类供体术后心功能以及长期愈后情况仍存有争议^[31-32]。这主要是由于该类供体有复杂的医疗史,限制了对其术后相关问题的深入研究。

3.3 肝移植

与其他脏器一样,脑死亡后肝脏也出现异常的炎症反应,不仅表现为 ICAM-1 异常表达,而且 CD3⁺ 淋巴细胞以及巨噬/单核细胞浸润现象也十分严重^[33]。除此以外,脑死亡供体血浆炎症因子以及转氨酶水平也明显升高,最终导致术后 PGD 以及急性排斥反应发生率显著增高^[34]。

如今,DCD 供体肝脏已用于临床移植。虽然肝脏对热缺血时间十分敏感,但通过对可控性 DCD 供体(controlled Maastricht)的研究^[35-36]发现,相比脑死亡源性肝移植,DCD 供肝及受体生存率未见明显差异,但其术后胆道系统并发症发生率明显高于脑死亡供体,这可能与胆管缺血再灌注损伤以及其对血流动力学紊乱敏感性高等因素有关。

3.4 肺移植

同前所述,促炎因子以及黏附分子在脑死亡供体肺脏中表达异常增高^[37]。除此以外,急性肺水肿也十分常见。临床研究^[38]表明,创伤性脑外伤所致脑死亡供肺移植术后排斥反应以及闭塞性细支气管炎的发生率明显高于其他类型脑死亡供体,这充分说明了脑死亡致病原因以及神经免疫系统在供体器官损伤病理过程中发挥了重要作用。

虽然 DCD 供体炎症反应明显低于脑死亡供体,但考虑到 DCD 供体器官质量以及缺血再灌注损伤等因素,目前 DCD 供肺在临床应用仍较少^[39]。有临床研究^[40-41]表明,DCD 供肺移植后长期生存率并不亚于脑死亡供体。但由于临床数据较少,选择性偏倚难以排除,其结论可信度不高。

4 脑死亡并发症相关治疗

早期给予脑死亡供体相应的干预治疗可以减

轻机体的炎症反应,从而获得最佳的供体器官。研究^[42-43]发现,激素替代疗法可以明显改善移植物质量,提高术后生存率,减少炎性细胞浸润以及术后排斥反应。此外,激素治疗还可以改善脑死亡供体器官氧合情况,提高器官获取成功率,从而扩大供体来源^[44]。这一切不仅源于其所具有的抗炎作用,还因为它可以有效地调节下丘脑-垂体功能,从而维持供体血流动力学的稳定。

儿茶酚胺类药物可以改善移植肾脏和肝脏的术后生存率,但在心脏移植中效果欠佳^[45]。近年,欧洲进行的一项多中心随机对照研究^[46]发现,给予脑死亡供体低剂量的多巴胺治疗可以减少肾移植术后 DGF 发生率,这可能与其对血流动力学的积极效果及可能存在的细胞保护作用有关。

红细胞生成素(EPO)作为一种红细胞生长调节因子而广泛用于临床,除此以外,它还具有抗炎、保护神经元及细胞的作用。动物研究^[47]表明,EPO可以减少脑死亡供体肾脏炎性细胞浸润,改善移植后肾脏功能。

近来研究^[48]发现,刺激迷走神经可以减轻脑死亡供体肾脏炎症反应,改善移植后肾功能。因此,神经免疫学治疗有可能成为脑死亡供体新型的治疗方案之一。总之,对脑死亡后机体的病理生理改变进行深入研究,将十分有助于我们寻找更为有效的治疗措施。

5 展望

虽脑死亡已成为当前器官移植领域的热点问题,但其病情进展机理仍未完全阐明,故需要对其进行更进一步的探索。近年,针对脑死亡的新的治疗措施已日益受到重视。有学者^[49]提出,在供体器官获取前就给予低温治疗,以减少器官代谢及能耗,从而改善器官质量。此外,红细胞吸附疗法因具有减少机体炎性因子的潜能,有可能成为日后减轻脑死亡后机体炎症反应的一项新举措^[50]。

6 结论

脑死亡供体已经为当前器官移植领域主要来源之一。由于脑死亡病理生理机理十分复杂,其对移植器官的损伤机理尚未得到完全阐明。因此,为了改善供体器官质量、提高移植患者的预后,我们需要对脑死亡的病因、病理生理改变及其对移植脏器的影响进行更深入的了解,从而建立一个完善的脑死亡规范化治疗方案。

7 参考文献

- [1] A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death [J]. *JAMA*, 1968, 205(6): 337-340.
- [2] Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, *et al.* Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2010, 74(3): 1911-1918.
- [3] Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(10): 1239-1250.
- [4] Belzberg H, Shoemaker WC, Wo CC, *et al.* Hemodynamic and oxygen transport patterns after head trauma and brain death: implications for management of the organ donor [J]. *J Trauma*, 2007, 63(5): 1032-1042.
- [5] Nakagawa K, Tang JF. Physiologic response of human brain death and the use of vasopressin for successful organ transplantation [J]. *J Clin Anesth*, 2011, 23(2): 145-148.
- [6] Miñambres E, Cemborain A, Sánchez-Velasco P, *et al.* Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(3): 933-938.
- [7] de Vries DK, Lindeman JH, Ringers J, *et al.* Donor brain death predisposes human kidney grafts to a proinflammatory reaction after transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(5): 1064-1070.
- [8] Okamoto S, Corso CO, Leiderer R, *et al.* Role of hypotension in brain-death associated impairment of liver microcirculation and viability [J]. *Transpl Int*, 2000, 13(6): 428-435.
- [9] Van Der Hoeven JA, Moshage H, Schuur T, *et al.* Brain death induces apoptosis in donor liver of the rat [J]. *Transplantation*, 2003, 76(8): 1150-1154.
- [10] Koudstaal LG, 't Hart NA, Ottens PJ, *et al.* Brain death induces inflammation in the donor intestine [J]. *Transplantation*, 2008, 86(1): 148-154.
- [11] Morariu AM, Schuur TA, Leuvenink HG, *et al.* Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(5): 933-941.
- [12] Apostolakis E, Parissis H, Dougenis D. Brain death and donor heart dysfunction: implications in cardiac transplantation [J]. *J Card Surg*, 2010, 25(1): 98-106.
- [13] Zweers N, Petersen AH, van der Hoeven JA, *et al.* Donor brain death aggravates chronic rejection after lung transplantation in rats [J]. *Transplantation*, 2004, 78(9): 1251-1258.
- [14] Viemann D, Strey A, Janning A, *et al.* Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2955-2962.
- [15] Bouma HR, Ploeg RJ, Schuur TA, *et al.* Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(5): 989-997.
- [16] Kusaka M, Kuroyanagi Y, Kowa H. Genomewide expression profiles of rat model renal isografts from brain dead donors [J]. *Transplantation*, 2007, 83(1): 62-70.
- [17] Atkinson C, Floerchinger B, Qiao F, *et al.* Donor brain death exacerbates complement-dependent ischemia/reperfusion injury in transplanted hearts [J]. *Circulation*, 2013, 127(12): 1290-1299.
- [18] Atkinson C, Varela JC, Tomlinson S. Complement-dependent inflammation and injury in a murine model of brain dead donor

- hearts [J]. *Circ Res*, 2009, 105(11): 1094-1101.
- [19] Damman J, Nijboer WN, Schuur TA, *et al.* Local renal complement C3 induction by donor brain death is associated with reduced renal allograft function after transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(7): 2345-2354.
- [20] Zhang J, Jiang R, Liu L, *et al.* Traumatic brain injury-associated coagulopathy [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(17): 2597-2605.
- [21] Iznerowicz A, Chudoba P, Kamińska D, *et al.* Duration of brain death and cold ischemia time, but not warm ischemia time, increases expression of genes associated with apoptosis in transplanted kidneys from deceased donors [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(8): 2887-2890.
- [22] Kamińska D, Kościelska-Kasprzak K, Drulis-Fajdasz D, *et al.* Kidney ischemic injury genes expressed after donor brain death are predictive for the outcome of kidney transplantation? [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(8): 2891-2894.
- [23] van Werkhoven MB, Damman J, van Dijk MC, *et al.* Complement mediated renal inflammation induced by donor brain death: role of renal C5a-C5aR interaction [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(4): 875-882.
- [24] Nijboer WN, Schuur TA, van der Hoeven JA, *et al.* Effect of brain death on gene expression and tissue activation in human donor kidneys [J]. *Transplantation*, 2004, 78(7): 978-986.
- [25] Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, *et al.* Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death [J]. *Transplantation*, 2012, 94(12): 1218-1223.
- [26] Reich DJ, Guy SR. Donation after cardiac death in abdominal organ transplantation [J]. *Mt Sinai J Med*, 2012, 79(3): 365-375.
- [27] Apostolakis E, Parissis H, Dougenis D. Brain death and donor heart dysfunction: implications in cardiac transplantation [J]. *J Card Surg*, 2010, 25(1): 98-106.
- [28] Pérez López S, Vázquez Moreno N, Escudero Augusto D, *et al.* A molecular approach to apoptosis in the human heart during brain death [J]. *Transplantation*, 2008, 86(7): 977-982.
- [29] Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, *et al.* The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 806-810.
- [30] Cohen O, De La Zerda DJ, Beygui R, *et al.* Donor brain death mechanisms and outcomes after heart transplantation [J]. *Transplantation Proc*, 2007, 39(10): 2964-2969.
- [31] Luckraz H, Charman SC, Parameshwar J, *et al.* Are non-brain stem-dead cardiac donors acceptable donors? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(3): 330-333.
- [32] Anyanwu AC, Banner NR, Mitchell AG, *et al.* Low incidence and severity of transplant-associated coronary artery disease in heart transplants from live donors [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(3): 281-286.
- [33] Chang WJ, Chang YH, Toledo-Pereyra LH. The challenge behind brain death organ transplantation in liver ischemia and reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2013, 180(2): 250-251.
- [34] Zhang SJ, Wang T. The influence of brain death on donor liver and the potential mechanisms of protective intervention [J]. *Front Med*, 2011, 5(1): 8-14.
- [35] Vanatta JM, Dean AG, Hathaway DK, *et al.* Liver transplant using donors after cardiac death: a single-center approach providing outcomes comparable to donation after brain death [J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11(2): 154-163.
- [36] Meurisse N, Vanden Bussche S, Jochmans I, *et al.* Outcomes of liver transplantations using donations after circulatory death: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2868-2873.
- [37] Sammani S, Park KS, Zaidi SR, *et al.* A sphingosine 1-phosphate 1 receptor agonist modulates brain death-induced neurogenic pulmonary injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(5): 1022-1027.
- [38] Wauters S, Verleden GM, Belmans A, *et al.* Donor cause of brain death and related time intervals: does it affect outcome after lung transplantation? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(4): e68-e76.
- [39] Kang CH, Anraku M, Cypel M, *et al.* Transcriptional signatures in donor lungs from donation after cardiac death vs after brain death: a functional pathway analysis [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(3): 289-298.
- [40] Mateos Rodríguez AA, Navalpotro Pascual JM, del Río Gallegos F. Lung transplant of extrahospitalary donor after cardiac death [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(4): 710-711.
- [41] Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, *et al.* Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(9): 2406-2413.
- [42] Lam L, Inaba K, Branco BC, *et al.* The impact of early hormonal therapy in catastrophic brain-injured patients and its effect on organ procurement [J]. *Am Surg*, 2012, 78(3): 318-324.
- [43] Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, *et al.* Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2008, 248(6): 1042-1050.
- [44] Follette DM, Rudich SM, Babcock WD, *et al.* Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17(4): 423-429.
- [45] Schnuelle P, Berger S, De Boer J, *et al.* Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 72(3): 455-463.
- [46] Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, *et al.* Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation [J]. *JAMA*, 2009, 302(10): 1067-1075.
- [47] Nijboer WN, Ottens PJ, van Dijk A, *et al.* Donor pretreatment with carbamylated erythropoietin in a brain death model reduces inflammation more effectively than erythropoietin while preserving renal function [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4): 1155-1161.
- [48] De Ferrari GM, Schwartz PJ. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(2): 195-203.
- [49] Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J. Hypothermic preconditioning of donor organs prior to harvesting and ischaemia using ice-cold intravenous fluids [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(1): 65-66.
- [50] Kellum JA, Venkataraman R, Powney D, *et al.* Feasibility study of cytokine removal by hemoabsorption in brain-dead humans [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 268-272.