

## 医学气体对供体肺脏的保护作用

刘荣芳 综述 周华成 刘金锋 审校

肺移植是很多肺部疾病终末期的最佳治疗方法,肺移植供体的缺血再灌注损伤是造成肺损伤导致肺移植预后不佳的主要原因。迄今为止,肺移植的成功率和长期存活率比较低,1 年和 5 年的生存率分别是 78% 和 49%。影响肺移植成功率的因素很多,主要包括:①供体有限或供体肺损伤;②离体肺的保存方法有待进一步完善,目前还不允许在器官切取后和移植前时间段内长时间保存;③急性移植植物衰竭,可发生于各种器官移植后,但在肺中的表现多于其他器官,肺移植后生存时间缩短;④肺移植受体易于罹患肺感染;⑤慢性同种异体移植植物供体衰竭,主要表现为梗阻性细支气管炎,该症经常出现,并限制了长时间生存率。

目前对于肺脏供体的保护措施主要包括各种肺脏保护液及医学气体的应用,肺脏保护液主要用于冷缺血时期,但目前尚无理想的肺脏保存液能够长时间对供体肺脏进行保护。现有研究发现部分医学气体对缺血再灌注损伤有保护作用,对供体肺脏具有保护作用,这些气体主要包括氢气、硫化氢、一氧化碳、一氧化氮、二氧化碳等。研究证实将这些气体与肺脏保存液联合应用可能会提高供体保存质量。

### 一、氢气

氢气是最小的气体分子,体积浓度在 4% ~ 75% 时具有易燃性,在空气中体积浓度为 0.00006%。正常情况下,人体内肠道菌群可以产生大量氢气,部分参与正常生理机能调节。近年来研究证实氢气对肝脏、肺脏、肾脏、脑等器官的氧化应激损伤具有保护作用。其主要机制是氢气具有抗氧化、抗炎症和抗细胞凋亡的作用,氢气能够迅速穿透细胞膜,达到靶器官选择性的作用于活性氧族自由基(如 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{ONOO}^-$ ),从而发挥器官保护作用。但氢气的分子生物学机制目前尚不明确。Kawamura 等<sup>[1]</sup>在 2010 年发现吸入体积浓度为 2% 的氢气

可以改善肺移植后 2 小时内的移植物功能以及长期的低温保存供体和再灌注造成的移植物功能损伤,主要作用机制是氢气的抗炎症反应、抗氧化及抗细胞凋亡作用。Huacheng Zhou 等<sup>[2]</sup>发现脑死亡供体吸入体积浓度 50% 氧气、48% 氮气和 2% 氢气 2 小时可以降低移植肺功能的损伤,改善了移植肺的功能,其主要机制是氢气具有抗氧化、抗炎症和抗细胞凋亡的作用,至于分子生物学机制仍不清楚。Kawamura 等<sup>[3]</sup>研究表明供体肺在移植前 3 h 持续吸入体积浓度 2% 的氢气可以明显改善由于再灌注和长时间的冷缺血导致的肺换气功能障碍和其他功能的损坏,该研究进一步指出其机制是氢气吸入诱导血红素加氧酶(HO)-1 的产生,促使抗氧化作用充分发挥,为移植物提供了保护作用。Hui Li 等<sup>[4]</sup>研究表明,在常温下肺组织缺血 60 min,于再灌注前 10 min 给以腹腔注射饱和氢气水(5 ml/kg),然后再灌注 240 min,结果显示饱和氢气水对肺的缺血灌注损伤有保护作用,其机制可能与氢气调节氧化应激、调节抗氧化酶活性以及中性粒细胞的渗出有关。

### 二、硫化氢

硫化氢是一种最简单的氢化物,常温时是一种无色的带有臭鸡蛋味的气体,300℃左右时方可分解,当空气中硫化氢的体积浓度达到 0.1% 就会引起呼吸困难、意识模糊等中毒症状。其毒理作用主要是干涉线粒体的电子传递链。然而近年来研究表明小剂量硫化氢已成为一种医学气体,具有清除体内多余的活性氧族和降低机体代谢的作用,具有器官保护作用。Z. Fu 等<sup>[5]</sup>研究表明预先给予大鼠不同浓度的外源性硫化氢(50  $\mu\text{mol/L}$  或者 100  $\mu\text{mol/L}$ )或者胱硫酶 $\gamma$ 裂解酶(硫化氢的合成酶)的抑制剂炔丙基甘氨酸灌注后,给予 45 min 的热缺血继而进行 45 min 的再灌注,结果表明硫化氢灌注组的 MDA 水平显著降低,而 SOD 和 CAT 的活性增高,肺水肿程度减轻,顺应性增强,明显改善了肺的缺血再灌注损伤。继而 George 等<sup>[6]</sup>通过新西兰大白兔肺移植模型证实 100  $\mu\text{g/kg}$  的硫化氢盐水以 1 mg/kg/h 的速度持续静脉注射 2 h 对肺移植物的具有保护作用,但具体机制并没有阐明。随后 George 等采用

供体免吸入 150 ppm 的硫化氢和 21% 氧气的混合气 2 h, 进一步证实了硫化氢可以改善移植植物功能, 利于肺脏保护。基于上述研究成果, WU 等<sup>[7]</sup>发现抑制体内的硫化氢的产生和胱硫酶  $\gamma$  裂解酶的表达可以加重大鼠肺移植模型的缺血再灌注损伤, 从另一方面证实了硫化氢对于肺脏的缺血再灌注损伤具有一定的保护和预防作用, 其机制可能是硫化氢的抗氧化和抗炎症作用。

### 三、一氧化碳

一氧化碳是无色无臭的有毒气体, 进入人体后会和血液中的血红蛋白结合, 进而使血红蛋白不能与氧气结合, 从而引起机体组织出现缺氧, 导致人体窒息死亡。近年研究证实低浓度的一氧化碳 (22 - 500 ppm) 对器官的缺血再灌注损伤和器官移植模型中有有效的保护作用<sup>[8]</sup>。2007 年 Kohmoto 等<sup>[9]</sup>发现一氧化碳对肺脏缺血再灌注损伤的保护作用的机制是通过激活 P38 促分裂素原活化蛋白激 (MAPK) 途径发挥作用的。2008 年 Kohmoto 等<sup>[10]</sup>进一步发现在肺脏保护液中加入体积浓度 5% 或者 100% 的一氧化碳气体进行肺脏灌注后低温保存 6 h 进行肺移植, 能够缓解由于缺血再灌注和肺移植造成的肺损伤。Zhou 等<sup>[11]</sup>研究证实脑死亡大鼠吸入 250ppm 的一氧化碳 2 h 可以有效的改善肺脏损伤的程度, 抑制了肺组织中炎症因子的表达, 降低了肺组织中 MPO 水平和凋亡细胞的表达以及细胞间的粘附因子-1 和 Caspase-3 的表达, 此种抗炎作用可能是通过激活 MAPK 信号传导系统而发挥作用。Dong 等<sup>[12]</sup>进行动物实验证明, 心跳停止后的雄性大鼠使用 500ppm 的一氧化碳和体积浓度 60% 的氧气混合气通气, 对移植肺脏功能有改善作用, 同时具有抗炎症因子作用。此外 Sahara 等<sup>[13]</sup>也发现一氧化碳有保护移植肺功能的作用。

### 四、一氧化氮

一氧化氮广泛存在生物体的各种组织中, 尤其是神经组织内。体内一氧化氮的主要来源是左旋精氨酸与氧气在一氧化氮合成酶的作用下生成, 具有舒张血管的功能。既往有研究表明一氧化氮具有器官保护功能。其具体作用机制仍存在争议, 有人认为肺脏的缺血再灌注损伤与一氧化氮的减少有关, 因而吸入一氧化氮可以对缺血再灌注损伤有一定的预防作用。也有人认为, 一氧化氮的舒张血管的作用, 使得肺脏病灶周围的分流减少, 改善肺脏的通气血流比值, 从而改善了肺功能。还有人认为一氧化

氮是通过激活体内的血小板凝集因子发挥作用。Moreno 等<sup>[14]</sup>临床研究结果证实一氧化氮对肺移植产生的肺损伤确实有保护作用。Yerebakan 等<sup>[15]</sup>也曾指出吸入一氧化氮可以改善肺移植所造成的缺血再灌注损伤, 并能够更好的改善供体肺的氧合功能。然而 Avlonitis 等<sup>[16]</sup>却认为虽然一氧化氮对正常供体肺有保护作用但是对脑死亡个体的肺移植后的肺损伤并没有明显的预防作用。但 Meade<sup>[17]</sup>等却认为, 进行肺移植的患者在吸入一氧化氮以后, 其氧合指数和 X 线片上的表现与对照组相比并没有显著差异, 并且患者需要呼吸支持的时间和在重症监护病房停留的时间并没有缩短。总之, 一氧化氮对肺移植肺脏的作用存在争议, 需要进一步研究。

### 五、二氧化碳

二氧化碳广泛存在与自然界, 本身并无毒性作用, 生物呼吸、细菌发酵、有机物质燃烧均可产生二氧化碳, 长期高浓度大量吸入二氧化碳可以产生二氧化碳中毒。近年大量研究表明, 允许性高碳酸血症对于各种类型的肺脏损伤具有一定的保护和预防作用。李等<sup>[18]</sup>研究表明在新西兰白兔急性肺损伤模型中保持动脉血二氧化碳分压高于 40 mmHg, 可以有效改善由于脂多糖导致的急性肺损伤模型, 结果显示与对照组相比, 高碳酸血症组肺泡灌洗液中的 IL-8 和 TNF- $\alpha$  均显著下降, 肺组织中的 MPO、MDA 含量以及肺脏的湿干比下降, 病理组织学病变明显改善。杨丽丽等<sup>[19]</sup>研究指出持续吸入体积浓度 8% 的二氧化碳 3 h 可以有效减少油酸导致的急性肺损伤模型的氧自由基的产生。同时指出高二氧化碳组的动脉血氧分压高于对照组, 气道压低于对照组, 肺顺应性提高, 肺组织的 MDA 含量显著降低, SOD 活性增高。由于肺脏移植过程中肺脏会产生缺血再灌注损伤, 伴有炎症因子的产生和 SOD 活性的降低, 与上述急性肺损伤的变化相似, 我们推测高碳酸血症可能对肺移植过程产生的损伤有保护作用。

综上所述, 氢气、硫化氢、一氧化氮、一氧化碳、二氧化碳对不同原因的肺损伤均有较好的保护作用, 但是具体机制不同。使用方法较局限, 有待于进一步研究、扩展, 为临床工作提供进一步的指导。

### 参考文献

- [1] Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Transplantation 2010, 90 (12): 1344 - 1351.

## 高原环境对肺组织的影响

黄琴 综述 关巍 冯喜英 审校

无论是快速进入高原还是长期居住于高原,全身组织器官都可能受到影响产生可逆或不可逆的变化。随着西部开发战略的实施,居住于高原或到高原旅游的人越来越多,急、慢性高原病的防治成为高原医学研究的重点。呼吸系统是开放的系统,尤其容易受到高原环境的影响,了解急、慢性低氧时肺脏发生的变化,对于治疗和预防高原病有重要意义。

目前的研究尤其是慢性低氧时,对肺血管的关注较多,本文主要对急性、间断及慢性低氧时肺组织(肺泡、肺间质)的改变进行综述。

### 高原环境的特点

在生物学和医学领域,通常依据海拔高度对生物(包括人、动植物及微生物)产生明显的生物效应而发生“高原反应”为尺度,将海拔 3000 m 以上的广阔地区定义为高原<sup>[1]</sup>。高原气候有大气压低、氧

doi: 10.3969/j.issn.1009-6663.2014.09.050

作者单位:810016 青海 西宁,青海大学医学院附属医院呼吸内科

- [2] Zhou H, Fu Z, Wei Y, et al. Hydrogen inhalation decreases lung graft injury in brain-dead donor rats [J]. The Journal of heart and lung transplantation, 2013, 32(2): 251-258.
- [3] Kawamura T, Huang CS, Peng X, et al. The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats [J]. Surgery, 2011, 150(2): 240-249.
- [4] Li H, Zhou R, Liu J, et al. Hydrogen-rich saline attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits [J]. The Journal of surgical research, 2012, 174(1): e11-16.
- [5] Fu Z, Liu X, Geng B, et al. Hydrogen sulfide protects rat lung from ischemia-reperfusion injury [J]. Life sciences, 2008, 82(23-24): 1196-1202.
- [6] George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Hydrogen sulfide decreases reactive oxygen in a model of lung transplantation [J]. The Journal of surgical research, 2012, 178(1): 494-501.
- [7] Wu J, Wei J, You X, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to lung injury after experimental orthotopic lung transplantation [J]. The Journal of surgical research, 2013, 182(1): e25-33.
- [8] Nakao A, Choi AM, Murase N. Protective effect of carbon monoxide in transplantation [J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(3): 650-671.
- [9] Kohmoto J, Nakao A, Stolz DB, et al. Carbon monoxide protects rat lung transplants from ischemia-reperfusion injury via a mechanism involving p38 MAPK pathway [J]. American journal of transplantation, 2007, 7(10): 2279-2290.
- [10] Kohmoto J, Nakao A, Sugimoto R, et al. Carbon monoxide-saturated preservation solution protects lung grafts from ischemia-reperfusion injury [J]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 2008, 136(4): 1067-1075.
- [11] Zhou H, Liu J, Pan P, et al. Carbon monoxide inhalation decreased lung injury via anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in brain death rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010, 235(10): 1236-1243.
- [12] Dong B, Stewart PW, Egan TM. Postmortem and ex vivo carbon monoxide ventilation reduces injury in rat lungs transplanted from non-heart-beating donors [J]. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2013, 146(2): 429-436 e421.
- [13] Sahara H, Shimizu A, Setoyama K, et al. Beneficial effects of perioperative low-dose inhaled carbon monoxide on pulmonary allograft survival in MHC-inbred CLAWN miniature swine [J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1336-1343.
- [14] Moreno I, Vicente R, Mir A, et al. Effects of inhaled nitric oxide on primary graft dysfunction in lung transplantation [J]. Transplantation proceedings, 2009, 41(6): 2210-2212.
- [15] Yerebakan C, Ugurlucan M, Bayraktar S, et al. Effects of inhaled nitric oxide following lung transplantation [J]. Journal of cardiac surgery, 2009, 24(3): 269-274.
- [16] Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, et al. Treatment of the brain-dead lung donor with aprotinin and nitric oxide [J]. The Journal of heart and lung transplantation, 2010, 29(10): 1177-1184.
- [17] Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation [J]. Am J Crit Care Med, 2003, 167(11): 1483-1489.
- [18] 李其皓, 董昭兴, 张涛, 等. 高碳酸血症对急性肺损伤保护作用及机制探讨的实验研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(10): 761-766.
- [19] 刘志, 戴新平. 高碳酸血症对急性肺损伤氧自由基生成的影响 [J]. 中华急诊学杂志, 2008, 17(4): 361-365.

[收稿日期: 2013-12-27]