

肺移植供肺保护研究进展

黄剑伟, 龙小毛 (广西壮族自治区人民医院心胸外科, 南宁 530021)

自 1983 年以来, 临床肺移植已取得巨大的成功, 并已成为治疗终末期肺实质病和肺血管病的唯一有效方法。全世界截至 2011 年每年完成的肺移植例数超过 1 500 例^[1]。但不管手术技术及围术期处理的改进, 缺血 / 再灌注诱导的肺损伤 (ischemia/reperfusion-induced lung injury) 仍然是肺移植术后早期死亡的重要原因, 缺血 / 再灌注肺损伤主要表现特点为非特异性肺泡损伤、肺水肿及低氧血症, 最严重的表现形式为原发性移植肾功能衰竭 (PGF)^[2]。肺移植术后 PGF 发生率高达 12% ~ 25%, 发生后需持续正压通气支持或体外膜肺改善通气, 发生 PGF 的肺移植患者早期死亡率高达 70% 左右^[3-4]。此外, 严重的再灌注损伤增加供肺急性排斥反应的发生和长期的肺功能衰竭^[5]。而减轻缺血 / 再灌注肺损伤与供肺保存效果正相关^[2], 故只有提高供肺的保存技术, 才可能更有效地利用每一个供肺, 降低移植术后早期死亡率。因此, 改善或研究新的供肺保护技术是非常有必要的, 也是近 10 年来国内外研究的热点^[1, 6]。现就相关研究进行综述。

1 经典肺保护方法“深低温肺保护液静态保存法”

采用 4℃ 低温肺保护液 (细胞内液如 EC 液、UW 液, 细胞外液如低钾右旋糖酐液、Perfadex 液), 经肺动脉顺行灌注或经肺静脉逆行灌注肺组织后获取供肺, 于 4℃ 深低温肺保护液中静态保存, 此方法可以减轻缺血 / 再灌注损伤^[2]。但缺血、低温、静态保存技术的主要不足在于^[2, 7-10]: ① 缺血期流量的变化激活内皮细胞氧化应激反应, 形成活性氧化物, 破坏细胞成分, 导致细胞通透性增加或

溶解; ② 低温致钠泵失活, 钾外流, 氯化物内流, 细胞内钠蓄积导致细胞肿胀; ③ 低氧使内皮细胞及巨噬细胞形成促凝特性, 促进微循环血栓形成, 阻碍了再灌注后血流微循环的恢复; ④ 缺血激活巨噬细胞释放白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎性细胞因子, 导致再灌注受体强烈的炎性反应; ⑤ 深低温保存过程中仍存在缺血性损伤, 且呈进行性, 与保存时间呈正相关; 保护性深低温对细胞代谢的抑制, 使供体在保存过程丧失了自我修复能力。由于上述缺血、低温、静态保存技术存在的难以克服的缺点, 长时间的缺血保存可能导致供肺出现“无再通现象 (no-reflow phenomenon)^[2], 表现为显著的微循环损伤、血流阻塞、再灌注后仍不能再通而出现微循环缺血。所以单纯低温保存不管做多少改善, 目前仅能保存 4 ~ 8 小时。而由于双肺移植的中长期生存率明显高于单肺移植, 双肺移植已成为肺移植的主流术式, 双肺移植中的第二供肺由于移植顺序的原因, 其缺血时间往往超过 8 小时; 以至于供肺的转运、手术的安排、乃至手术操作都受到严重限制, 成为肺移植发展的严重障碍^[11-13]。

2 深低温静态保存结合离体肺体外灌注技术 (EVLP)

由于低温静态保存法的不足, 探索更好的供肺保存技术是目前亟待解决的问题。体外持续灌注保存供体是器官移植中一个 20 世纪末出现的新理念, 可明显减轻供体时间依赖性缺血 / 再灌注损伤, 延长供体器官保存时间及质量, 这一理念已在心脏^[14]、肝脏^[15]、肾脏^[16]等供体实验模型中得到了验证。在肺移植领域, Steen 等^[17]于 2003 年提出 EVLP, 并在加拿大多伦多肺移植组^[6, 18-20]得到了进一步改进。基本理念: 获取供肺后深低温静

态保存并运输至手术室,于手术室进行 EVLP (如图 1)。

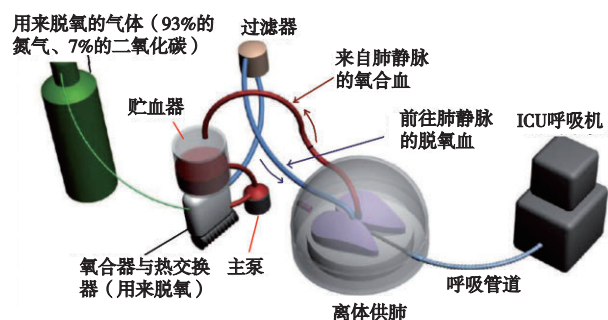


图 1 多伦多肺移植组离体肺体外灌注技术^[6, 19]

该方法所用设备包括一个类似于体外循环装置及呼吸机;先低温摘取并用经典“深低温静态法”保存运输供肺,至手术室后将离体肺的肺动脉及左心房分别与一个类似于体外循环装置的灌注管及引流管连接进行体外灌注 4 ~ 16 小时。

装置中流转的不是血液,而是去细胞的 Steen 液,离体供肺的气管仍与呼吸机相连〔呼吸参数:潮气量 7 ml/kg,呼吸频率 7 次/分,氧浓度 0.21,呼气末正压 (PEEP) 5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa)],其氧合主要依靠呼吸机;氧合后的血经肺静脉回流至贮血器,脱氧器 (脱氧剂: 93% 的氮气、7% 的二氧化碳) 脱氧后,主泵将脱氧血经肺动脉灌入供肺,以维持最低的代谢水平并不断排除代谢废物。多伦多肺移植组的实验数据表明^[6, 18-20]:在低温保存后采用 EVLP 技术,可减少并修复由低温冷缺血期造成的肺损伤、改善供肺保存质量,降低了移植后 PGF 的发生率。

但是,这种灌注理念存在下述不足:供肺需要精密的重症监护病房 (ICU) 呼吸机提供氧源并进行保护性机械通气 (如图 1),另还需一个脱氧气源进行肺静脉的脱氧 (如图 1),这种 EVLP 技术不适用长时间远距离运输过程中的动态灌注保存,仍必须以经典“深低温静态保存”为基础保存技术^[6, 18-20],故不能避免“深低温静态保存”本身所导致的供肺时间依赖性缺血/再灌注肺损伤。由于上述不足,这种相对复杂的灌注技术只局限于手

术室进行边缘供肺的功能修复与供肺功能评估,而目前一项由美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的多中心试验也在进行以评估其安全、可靠及可应用性^[6]。所以,进一步研究一种适用于长时间远距离运输的动态灌注保存供肺技术是十分有必要的。

3 采用氧合血经肺动脉体外持续灌注保存并运输离体供肺技术

在心脏移植领域目前已实现了应用便携式体外循环持续灌注保存、远距离运输不停搏供心的临床突破。肺虽然具有两组血液循环即肺动静脉 (功能血管) 和支气管动静脉 (营养血管),但两组血管间有毛细血管网吻合^[21-22];不使用呼吸机,单纯采用氧合血经肺动静脉体外连续灌注离体供肺,理论上氧合血也会通过毛细血管网维持肺组织及支气管的营养及氧供。因此,国内学者龙小毛等^[23-24]提出“不使用呼吸机,单纯采用氧合血经肺动脉体外持续灌注保存离体供肺”的假说 (如图 2)。

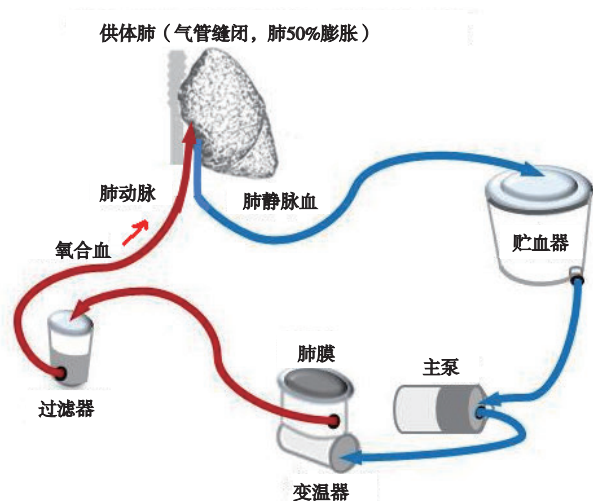


图 2 氧合血体外持续灌注离体肺模型^[23-24]

龙小毛等^[23-24]建立了灌注装置模型,体外评估及动物实验初步证实:氧合血灌注组保存了细胞活性,可促进肺组织的自我修复;肺血管肺水肿分级及促炎症因子的表达量显著低于低温组;氧合指数显著优于低温组。但体外评估并不能完全模拟肺移植后体内复杂的炎症反应及免疫反应等^[6];而缺血/再灌注诱导的肺损伤及 PGF 主要发生于移植

术后 72 小时内, 龙小毛等^[24]的动物实验观察时间为术后 24 小时, 故亦未能提供相关的实验数据。因此, 需建立动物肺移植模型, 在完全生理状态下, 进一步对“不使用呼吸机、单纯氧合血体外持续灌注保存供肺技术”的安全性及有效性进行更长时间(72 小时以上)及更系统地评价。

参考文献

- [1] Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (2): 159–171.
- [2] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 167 (4): 490–511.
- [3] Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation [J]. Chest, 2005, 127 (1): 161–165.
- [4] Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation [J]. Chest 2003, 124 (4): 1232–1241.
- [5] Fiser SM, Tribble CG, Long SM, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73 (4): 1047–1048.
- [6] Cypel M, Keshavjee S. The clinical potential of ex vivo lung perfusion [J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6 (1): 27–35.
- [7] Okada Y, Kondo T. Preservation solution for lung transplantation [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 57 (12): 635–639.
- [8] Lansman JB. Endothelial mechanosensors: Going with the flow [J]. Nature, 1988, 331 (6156): 481–482.
- [9] Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, et al. The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 (3): 333–342.
- [10] De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165 (2): 211–215.
- [11] Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? [J]. Chest, 2002, 122 (4): 1168–1175.
- [12] Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74 (5): 1663–1669.
- [13] Fischer S, Meyer K, Tessmann R, et al. Outcome following single vs bilateral lung transplantation in recipients 60 years of age and older [J]. Transplant Proc, 2005, 37 (2): 1369–1370.
- [14] Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA, et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116 (5): 821–830.
- [15] Imber CJ, St Peter SD, Lopez de Cenarruzabeitia I, et al. Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation [J]. Transplantation, 2002, 73 (5): 701–709.
- [16] Brasile L, Stubenitsky BM, Booster MH, et al. Overcoming severe renal ischemia: the role of ex vivo warm perfusion [J]. Transplantation, 2002, 73 (6): 897–901.
- [17] Steen S, Liao Q, Wierup PN, et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76 (1): 244–252.
- [18] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27 (12): 1319–1325.
- [19] Cypel M, Rubacha M, Yeung J, et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation [J]. Am J Transplant, 2009, 9 (10): 2262–2269.
- [20] Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (15): 1431–1440.
- [21] DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, et al. Development of the pharyngeal arch system related to the pulmonary and bronchial vessels in the avian embryo, with a concept on systemic-pulmonary collateral artery formation [J]. Circulation, 1993, 87 (4): 1306–1319.
- [22] 杜建颖, 李崇谦, 陈仲欣, 等. 肺内支气管动脉与肺动脉吻合的形态学研究 [J]. 天津医科大学学报, 1999, 5 (2): 19–21.
- [23] 龙小毛, 李香伟, 林辉, 等. 体外持续灌注氧合血对离体猪肺的保护作用 [J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34 (5): 294–298.
- [24] 龙小毛, 林辉, 李香伟, 等. 体外温血持续灌注对猪供肺的保护作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29 (12): 2522–2524.

(收稿日期: 2014-02-25)