

供肺保存技术的研究现状

程晓麟* 李玉柱* 综述 朱式平* 审校

近年来肺移植术已被证明是晚期肺部疾病的一种有效治疗手段,但由于受肺保存技术的限制而影响了这一手术的普遍开展。本文重点介绍国外在供肺保存的实验和临床技术上的研究现状。

一、供肺的保存方法: 供肺的保存可分为常温和低温保存两类,各有其优缺点。

1. 自体灌注法(APHL): 利用离体心脏尚存的自主搏动功能在常温下自体灌注冠状 A 和肺 A 以保存心肺组织的方法。最初由 Martio 和 Starling 所提出, Ladowski^[1]首先将其用于临床并证明能远距离转送供肺达 4 小时。方法:胸骨正中切口,无名 A 内插管接 1/2 寸 100cm 长导管至贮血袋,1/4 回流管插入上腔 V,供体血缓慢充满贮血袋后钳夹切断主 A 及上、下腔 V,取下的心肺组织浸入水浴中保持正常体温状态,同时气管插管保持肺通气 3—4 次/分。注意在心肺保存和运输时贮血袋应悬吊于 100cm 高度,以维持主 A 封闭段内 10kPa 血压以灌注冠状 A。保持血液肝素化,维持血糖浓度 4.4mmol/L。

2. 体外循环法(CPB): 1987 年 Kontos^[2]首先报道临床应用 CPB 保存心肺组织 4 小时获得成功,此后 Banmgartner^[3]和 Yacoub^[4]也报道了临床应用结果但缺血时间不超过 4 小时。方法:双侧开胸横断胸骨,经右股 A 和上、下腔 V 插管接心肺机,直肠体温在 37—25℃时以 2.5L/min/M² 的流量灌注,体温降至 25—18℃时流量减至 1.5L/min/M²,灌注液迅速降至 4℃,升主 A 插管注入 4℃心停液,同时肺通气 10 分钟,结扎切断大血管及气管,取下的心肺组织浸入 4℃林格氏液中保存。

3. 表面冷却法(STH): 由加拿大 Toronto^[5]肺移植组最先提出,并于 1978 年首次应用于临床,1990 年 Raju^[6]应用最长肺缺血时间为 5 小时 35 分,术后肺功能良好。方法:开胸解剖大血管和气管,切肺前静脉内注射肝素 5000u,气管插管通入纯氧,导管气囊在循环阻断前充气阻塞气道几分钟,有利于供肺萎缩,加快肺冷却速度并方便其后的移植手术,取下的心肺组织切除心脏并结扎大血管后迅速浸入 4℃保存液中保存,移植前再仔细修整肺门结构。

4. 肺动脉灌注法(PAF): 1981 年 Stanford 大学应用改良 Euro-Collin 保存液获得成功,后 Baldwin^[7]报道

了在 PAF 时应用前列腺素能增强肺血管床的扩张及降低中性白细胞和小血小板的活性而改善灌注效果。1989 年 Bonser^[8]用 4℃改良 Collin 液 PAF 保存双肺 5.5 小时移植成功是至今保存肺时间最长的一例。方法:开胸解剖大血管和气管后,肺 A 前壁经荷包缝合插入 F14 导管,静脉注射前列腺素(10—880μg/kg)后阻断主 A 和上、下腔 V,主 A 根部注入 4℃心停液,同时用转压式泵大容量(60ml/kg)、低流速(15ml/kg/min)、低压力(<2.6kPa)灌注肺 A4 分钟以上,灌注时切开左、右心耳使灌注液流出,同时用 4℃保存液持续表面降温并有节律的肺通气以提高肺内灌注液的分布。灌注后切取心肺,于肺充气 50%状态下浸入 4℃保存液中保存。

二、供肺保存液:迄今已有多种肺保存液用于临床,有以细胞内或外液电解质成份为主的晶体液和以全血或血浆成份为主的胶体液。

1. 改良 E-C 液(Modified Euro-Collin Solution) 1986 年 Wahlers^[9]报道了在用于保存肾脏的 E-C 液中加入镁(6mmol/L)用于实验犬肺移植,缺血时间达 6 小时,称为改良 E-C 液。Baldwin^[7]在临床上将其用于 PAF 保存心肺组织,缺血时间 3 小时 45 分移植成功,而 Toronto^[10]肺移植组用于 STH 取得了保存 5.5 小时的良好结果。

2. LPD 液(Low-potassium-dextran Solution)1987 年 Fujimura 报道了这种细胞外液型晶体液成功保存犬肺 24 小时,Keshavjee^[11]将其与 E-C 液进行比较,证明高钾液能引起明显的血管痉挛,导致肺 A 灌注压升高和灌注效果降低,LPD 液中的磷酸缓冲剂可以降低缺血期产生的酸中毒程度,而右旋糖酐则做为一种维持胶体渗透压成份减少肺间质水肿的形成。

3. UW 液(University of Winsconsin Solution)液是 1988 年美国 Winsconsin 大学医学院的 Belzer 等人研制的一种用于实体脏器的灌注保存液。Aeba^[12]报道用于保存肺脏时,与 E-C 液 PAF 对比观察,证明 UW 液优于 E-C 液。

4. 改良 UW 液(Modified University of Winsconsin Solution) Miyoshi^[13]根据 Keshavjee 所报道的低

* 济南市第二人民医院胸外科 250001

钾液优于高钾液的结果而研制了含低钾成份的改良 UW 液,利用离体兔肺模式进行了与 UW 液和 LPD 液 的比较,表明含低钾成份的改良 UW 液和 LPD 液均优 于 UW 液。

5. UCLA 液 (UCLA Solution) Hachida^[14]1988 年在极化液基础上加入导搏定用于保存 6~12 小时肺 功能良好,证明异搏定能阻止肺缺血后肺泡及线粒体 内钙离子的大量蓄积而有助于预防再灌注引起的肺损 伤。

6. 含血灌注液 Hakim^[15]采用此液 PAF 用于临 床,保存时间 48~186 分,证明溶液中的前列环素能扩 张肺血管并能防止损伤肺血管内皮的白细胞分离和补 体激活,甘露醇和白蛋白能减少肺间质水肿程度,甘露 醇还有作为氧自由基拮抗剂而抑制补体激活和缓冲毒 性代谢产物的作用。

三、肺保存温度 温度在器官保存中亦起重要作 用。低温可以抑制肺组织的代谢,减少能量消耗,增强 其对缺血的耐受性,单独采用 STH 即能使其缺血时间 达 5.5 小时之久^[5]。所以除了在 APHL 时采用常温而 使其不影响心脏自主节律外,一般供肺多采用低温保 存,但温度过低也有缺点,如引起细胞膜的僵硬,钠泵 ATP 酶活性的减退和蛋白质结构的改变。保存温度各 家报道不一,Okaniwa 早在 1973 年报道了冰冻法保存 肺脏,但自 Blumenslock 在 1962 年发表了体外 4℃成 功保存肺脏 24 小时的实验结果后,许多报道,如 Ra- ju^[4]、Bonser^[8]、Hakim^[15]等都认为 4℃是保存肺脏的最 佳温度,并应用于临床,近年 Toronto 肺移植组的 Wang LS^[17]进行了肺保存温度对植肺术后功能影响的 体外实验研究,提出 10℃为肺保存最佳温度,同组的 Date^[18]则采用实验狗肺移植观察,得出相同的结果。 Miyoshi^[19]也认为肺保存于 10℃能使维持钠泵的 ATP 酶活性保持最佳状态,Nakamoto^[14]改进了 Wang 的实 验方法而确定最佳肺保存温度为 8~9℃。

四、肺缺血一再灌注损伤 近年来许多实验研究 的结论表明缺血一再灌注损伤也是影响肺移植的一种 因素。始发于缺血期而完成于再灌注期的细胞损伤所 表现的主要临床特征为肺毛细血管通透性增加,肺水 肿、肺 A 压增高和植肺功能减退。在其发病机制中,氧 自由基 (OFR) 和血小板活性因子 (Paf) 起了重要作 用。对此进行了一些相应的研究,Brada 和 Schnelro 用 去白细胞的血液再灌注能明显减轻肺水肿和降低血管 阻力。Paull 应用酶性清除剂 (超氧化物歧化酶、过氧化 氢酶),证明对肺再灌注损伤有保护作用。而 Qayumi 使用 OFR 拮抗剂——高分子去铁敏加入灌注液后结

果明显改善。

五、尸体肺脏的利用 供肺的来源趋势可能将向 尸体肺脏利用发展。Egan^[19]认为肺脏是实体器官中较 特殊的器官即不完全依赖于血液灌注,而肺组织的细 胞呼吸是通过气体接触面而产生的,肺的主要气体交 换过程完全是被动的,这样,肺组织的代谢需求较低, 可以耐受相当长的缺血时间,基于从尸体标本中取出 的肺上皮细胞已经成功地进行了体外组织培养这一研 究结果而进行了尸体犬肺的利用实验,结果提示 2 小 时可能是急症病人死亡后肺脏利用的最长期限。但这 方面的研究结果用于临床尚需一段时间。

总之,肺脏保存技术正在进一步的改进和完善,最 终将能发现一种长期妥善保存肺组织的方法,使之可 以从大量已知组织型别的供肺中选择组织配型适合者 作为供肺,这在肺移植术中将具有重要作用。

参考文献

1. Ladowski JS, et al. Use of autoperfusion for distant procure- ment of heart-lung allografts. *J Heart Transplant*, 1985, 4 : 330.
2. Kontos GJ, et al. Successful four-hour cardiopulmonary preservation with core-cooling on cardiopulmonary bypass: a simplified model that assesses preservation. *J Heart Transplant*, 1989, 6 : 106.
3. Banmgartner WA, et al. Unique aspects of heart and lung transplantation exhibited in the "donino-donor" operation. *JAMA*, 1989, 261 : 3121.
4. Yacoub MH, et al. Distant organ procurement for heart lung transplantation. *Transplant Proc*, 1989, 21 : 2548.
5. Cooper JD, et al. Technique of successful lung transplan- tation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987, 93 : 173.
6. Raju S, et al. Single and Double-lung transplantation. *Ann of Surg*, 1990, 211 : 681.
7. Baldwin JC, et al. Distant graft procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preserva- tion. *Ann Thorac Surg*, 1987, 43 : 670.
8. Bonser RS, et al. Successful human double-lung transplan- tation after five and one-half hours of preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 98 : 942.
9. Wahlers T, et al. Flush perfusion versus cooling via extra- corporeal circulation in heart-lung preservation. *J Heart Transplant*, 1986, 5 : 89.
10. The Toronto Lung Transplantation. Experience with sin- gle-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA*, 1988, 259 : 2258.

11. Keshavjee SH, et al. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 : 529.
12. Aeiba R, et al. University of Winsconsin solution for pulmonary preservation in a rat transplant model. Ann Thorac Surg, 1992, 53 : 240.
13. Miyoshi S, et al. Comparison of University of Winsconsin preservation solution and other crystalloid perfurates in a 30-hour rabbit lung preservation model. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103 : 27.
14. Hachida M, et al. The protection of ischemic lung with verapamil and hydralazine. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 95 : 178.
15. Hakim M, et al. Selection and procurement of combined heart and lung grafts for transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 95 : 474.
16. Nakamoto K, et al. A study on optimal temperature for isolated lung preservation. Ann Thorac Surg, 1992, 53 : 101.
17. Wang LS, et al. The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 : 333.
18. Date H, et al. In a canine model lung preservation at 10°C is superior to that at 4°. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103 : 773.
19. Egan TM, et al. A strategy to increase the donor pool: Use of cadaver lungs for transplantation. Ann Thorac Surg, 1991, 52 : 1113.

(收稿 1993—09—18, 修回 1993—12—20)

心痛定在高血压性脑溢血中的应用

唐洲平* 曾仲年*

一、临床资料 根据头部CT检查发现出血,并且有高血压病患者27例,其中男17例,女10例,86岁~60岁,平均68岁。均有高血压史,5年至25年,平均11年。按田氏计算法,出血量最少7ml,最多49ml,平均31ml,其中顶叶出血2例,顶叶出血2例、枕叶出血1例、丘脑出血4例、内囊出血1例、豆状核出血3例、外囊出血1例、基底节区出血11例、脑室出血1例、脑干出血1例;伴脑萎缩3例,7例出血破入脑室、3例有继发性蛛网膜下腔出血、3例大脑中线移位。2例在用药1周时复查头部CT1例血肿范围无变化。1例血肿有吸收,2例在1月后复查头部CT脑血肿均吸收。入院时测血压最高32/18.7kPa,最低为20/13kPa,平均20.9/15.1kPa。其中神清16例,神态恍惚11例。头痛21例,呕吐12例,其中应激性溃疡3例、颈强10例、尿失禁6例。有2例继发性蛛网膜下腔出血未见呕吐均为70岁以上。

病人入院后除进行脱水、止血外,降压应用心痛定10mg~12mg口服或含服,一日三次或隔6小时一次。每日观察血压变化。服药时间最长124天,最短6天,平均48天。

二、结果 以血压降至21.3/12kPa为正常指标,血压恢复正常第一天5例,第二天10例,第三天7例,第四天1例,四天以上4例。本组病人在第一天内平均下降血压6/3kPa,服药期间无明显不良反应,均度过危险期而存活,且神志清楚,瘫痪肢体肌力提高I~II级

而好转出院。

三、讨论 本组应用心痛定三天内血压恢复正常22例(81%),其降压效果满意,均使病人度过了危险期;而在第一天内平均降压6/3kPa,除此利血平作用快外,还有血压降至正常后不再下降的优点,无诱发或加重上消化道出血的危险,而且用药方便,在11例神志恍惚病人用药中既可口服,也可含服,其降压作用一样发挥。

心痛定为钙离子拮抗剂,有扩管作用。在我们应用中尚未发现因服药后病情加重者。本组2例在用药1周时复查头部CT血肿无扩大和正在吸收,2例1月后复查头部CT出血完全吸收,从而说明用药后血压下降有可能使出血灶出血减少,有利于止血。心痛定虽通过血脑屏障,扩张脑血管差于尼莫地平,但从本组8例原发性与继发性脑室出血,3例继发性蛛网膜下腔出血患者应用心痛定来看,其阻止脑血管痉挛的出现、预防脑水肿有一定的作用。心痛定能完全抑制血管收缩反应,促进利尿,产生降压效果是全身血管扩张的结果,同时相应地减少了入脑动脉的血流量也有利于止血,比起选择性作用于脑血管药物造成再出血的机会相对要少得多。心痛定脑血管扩张作用虽有加重出血的倾向,但其降压效果快,加上止血物的应用,其不足之处亦可弥补。

* 武汉市商业职工医院 430021