

# 肺移植缺血再灌注损伤肺保护的研究进展

宫素岗 刘锦铭

【摘要】 随着医学的发展,肺移植存活率得到了明显改善。但由于肺耐受缺血时间较其它实体器官短,因而缺血再灌注损伤已经成为肺移植术后高死亡率的主要原因之一。阐明其发生机制并寻求相应的治疗措施是当今医学界亟待攻克的一项重要课题。本文就从缺血再灌注损伤的发生机制方面对肺移植缺血再灌注肺损伤保护的研究进展作一综述。

【关键词】 肺移植;缺血再灌注;保护;进展

目前,肺移植手术已成为治疗终末期肺病的唯一有效手段。尽管已有许多改进措施,肺移植术后缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)仍是导致手术失败的主要原因之一,致死率达16%~25%<sup>[1]</sup>,也是移植后发生慢性排斥反应的重要危险因素<sup>[2]</sup>,影响长期生存率。因此,研究其发生机制及保护措施显得尤为重要。

## 1 缺血再灌注肺损伤的发生机制

1.1 自由基在IRI中的作用 肺毛细血管内皮细胞内含丰富的黄嘌呤脱氢酶,缺血时黄嘌呤脱氢酶被转化为黄嘌呤氧化酶,再灌注时黄嘌呤氧化酶降解腺苷产生大量的自由基,尤其是氧自由基。氧自由基可介导脂质过氧化,抑制蛋白质功能,诱发血管内皮细胞膜损伤导致内皮细胞水肿,毛细血管阻塞,还可促进炎症因子产生,中性粒细胞聚集和活化,从而引发肺组织损伤,导致肺功能下降。

1.2 钙超载在IRI中的作用机制 当缺血发生时,细胞内ATP含量减少,钠泵活性降低,造成细胞内 $\text{Na}^+$ 含量增多,细胞水肿;再灌注时,细胞内高 $\text{Na}^+$ 迅速激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白, $\text{Na}^+$ 得以向细胞外转运,同时,大量 $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞,这是缺血再灌注钙超载形成的主要途径。钙超载可以使细胞膜、线粒体和肌浆网膜损伤,进一步增加膜的通透性,使内皮细胞水肿;干扰线粒体氧化磷酸化,使ATP生成减少;还可以增强 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性蛋白酶活性,加速黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,促进自由基生成,损伤肺组织。

1.3 血管内皮细胞和中性粒细胞介导的IRI 在IRI发生早期,血管内皮细胞内原先存在的一些蛋白质前体被活化,释放多种细胞黏附分子,促进中性粒细胞黏附和聚集,血小板沉积,造成微血管堵塞。

随着再灌注时间的延长,中性粒细胞、血管内皮细胞表面的细胞黏附分子表达进一步增加,中性粒细胞和内皮细胞发生黏附。黏附的中性粒细胞可释放化学趋化物质,如白三烯,血小板激活因子(platelet activating factor, PAF),血栓素 $\text{A}_2$ (thromboxane  $\text{A}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ )等,加重细胞间黏附和微血管堵塞。同时损伤的血管内皮细胞肿胀,导致管腔狭窄,血液灌流受阻。激活的血管内皮细胞和中性粒细胞可释放大

## 2 肺移植缺血再灌注肺损伤的保护性措施

2.1 自由基清除剂(free radical scavenger, FRS)的应用 FRS在IRI中起主要作用。有害自由基的产生可引起一系列细胞内毒素链式反应,使质膜过氧化,引起细胞器损伤及细胞死亡,还可引起核酸损害,导致细胞内酶的失活<sup>[3]</sup>。FRS可清除IRI过程中形成的自由基,起到对机体的保护作用。FRS主要有两大类:低分子FRS和酶性FRS,它们可单独应用,也可以联合应用以对抗自由基对机体的损伤作用。

胡尔滨等<sup>[4]</sup>在还原性谷胱甘肽(低分子FRS)预处理对肺IRI的保护作用的研究中发现,预处理组中多指标(丙二醛、凝血VIII因子、游离血红蛋白浓度)含量均低于对照组。说明还原性谷胱甘肽预处理可减轻早期IRI。其机制可能是还原性谷胱甘肽提供电子,使自由基还原,降低自由基反应。Yamashita等<sup>[5]</sup>研究了一种酶性清除剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)在移植肺IRI

再灌注前给予 SOD 组无明显变化。给予 SOD 的瘪肺组、膨肺组和不给 SOD 的膨肺组, 肺血管含水量及血气要明显好于不给 SOD 的瘪肺组。说明 SOD 无论在瘪肺还是膨肺, 对肺 IRI 的保护作用是有效的。Shimizu 等<sup>[9]</sup>在用 SOD 和过氧化氢酶与去除白血球两种手段对兔肺 IRI 作用的研究中发现, SOD 和过氧化氢酶连用可以降低自由基对肺组织的损害, 而不能缓解白细胞的损伤作用。

**2.2 钙拮抗剂的运用** 再灌注后钙向细胞内流动是由于缺血所诱发的细胞毒性反应之一。细胞内钙离子的增加可激活磷脂酶, 促进膜磷脂降解, 增加膜通透性, 而且通过增强钙离子依赖性蛋白酶活性, 促进自由基生成, 加重肺水肿, 进一步使肺组织和肺功能受到损害, 故阻断钙内流对防止再灌注后肺损伤有良好的作用。

Karck 等<sup>[7]</sup>对钙拮抗剂尼群地平, 地尔硫卓在 IRI 中的作用做了研究。尼群地平组和地尔硫卓组湿干比明显小于对照组。这可能与钙离子拮抗剂阻断了钙离子内流, 减轻了钙超载对肺的损伤有关。动物实验表明: 钙通道阻滞剂异博定可保护缺血肺免受再灌注损伤, 而且异博定与胍苯哒嗪相比, 前者缺血引起的损伤少于胍苯哒嗪, 这说明具有阻滞钙通道作用的血管扩张药物具有更好的效果<sup>[8]</sup>。基于这一经验, 出现了一种含异博定的新的灌洗液<sup>[9]</sup>。目前, 钙拮抗剂减轻 IRI 的研究报道很多, 但在肺移植保护方面非常少, 值得关注。

**2.3 与炎症介质、细胞因子等血管活性物质有关药物的应用**

**2.3.1 与 NO 有关的物质** NO 主要通过 cGMP 途径发挥作用, 其可以舒张血管, 抑制血小板聚集和黏附, 抑制白细胞趋化运动, 减少超氧阴离子产生, 降低毛细血管通透性, 减少渗出。在肺脏, NO 可以调节肺血管张力, 改善通气/血流比值。鉴于这些特性, NO 在肺 IRI 保护方面的研究也逐渐开展起来, 为临床肺移植的应用提供了实验依据。

Bacha 等<sup>[10]</sup>在猪非心跳供体肺移植实验中研究了 NO 的保护效应。结果显示, NO 处理组表现出更低的肺血管阻力, 更好的氧化效应, 更高的生存率。故认为 NO 可以减轻肺移植的 IRI, 主要是因为 NO 可以预防 IRI 引起的肺血管收缩, 抑制外周血循环中的多形核白细胞与内皮细胞黏附, 从而减轻炎症反应, 保护肺组织。Fukahara 等<sup>[11]</sup>在犬肺 IRI 实验中发现 NO 可以减轻肺 IRI 后的肺动脉高压, 而不影响全身动脉压, 可以抑制 IRI 后 SOD 的

如今有许多学者通过补充外源性 NO 来保护肺损伤, 改善肺功能。外源性 NO 包括 NO 供体(如硝酸甘油)和 NO 气体。Wittwer 等<sup>[12]</sup>发现, 在 Perfadex 液中加入硝酸甘油能明显改善供肺的氧合, 降低肺血管阻力及吸气峰压。进一步研究发现, 在肺灌注及冷保存时加入硝酸甘油, 对延长供肺保存时间的作用最明显, 而在再灌注时加入硝酸甘油效果不明显。Aitchison 等<sup>[13]</sup>在猪肺移植中发现, 肺灌注时吸入 20ppm NO 后, 肺血管阻力和供肺氧合明显改善, 供肺的热缺血损伤明显减轻。吸入 NO 不但能扩张血管, 还能抑制炎症反应。Schutte 等<sup>[14]</sup>在兔肺移植中发现, 缺血前吸入 10ppm NO 能明显降低供肺的血管通透性, 减轻肺水肿。这可能与吸入 NO 促进粒细胞凋亡, 抑制氧化爆发及炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6 等)的表达有关。基因工程具有强大的生命力, 目前有许多学者用此进行了肺移植 IRI 的保护性研究。Suda 等<sup>[15]</sup>在大鼠肺移植模型中, 对供体动物注射  $5 \times 10^9$  pfu 腺病毒编码的内皮结构型一氧化氮合酶(cNOS)基因作为实验组, 发现实验组的动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)显著高于对照组, 而髓过氧化物酶活性显著低于对照组。其原因就是通过腺病毒介导的 cNOS 基因转移提高体内的 NO 浓度, 使 NO 发挥作用, 减轻肺 IRI, 改善移植后的肺功能。

**2.3.2 内皮素-1(endothelin-1, ET-1)受体拮抗剂的应用** ET-1 参与 IRI 许多病理生理过程。有研究表明, IRI 可引起肺动脉内皮受损导致 ET-1 升高, 并以自分泌-旁分泌的形式作用于肺阻力血管平滑肌上的 ET-A 受体, 导致肺血管尤其是微小动脉收缩。另外, ET-1 可直接抑制血管内皮细胞 NOS 导致 NO 产生减少, 增加肺血管阻力, 引起肺间质水肿, 影响肺换气功能。因此, 有望通过 ET-1 受体拮抗剂阻断 ET-1, 减轻肺 IRI。

安君等<sup>[16]</sup>用家犬左肺移植模型研究了 ET-1 与其拮抗剂在肺移植早期的表现, 发现正常肺动脉对 ET-1 表现出先舒张后收缩(一过性舒张后持续收缩反应)的双向反应。用 ET-B 受体阻断剂前处理可使其舒张反应消失而收缩反应明显增强; ET-A 受体阻断剂前处理可使其收缩反应部分消失而舒张反应明显增强。原因是 ET-1 所致的舒张反应是通过作用于内皮细胞的 ET-B 受体后释放内皮源性 NO 来实现的。Shennib 等<sup>[17]</sup>在犬左肺移植实验中证实, 非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂可以减少诱导型 NOS 的表达, 可以降低细胞凋亡的程度, 从而

**2.3.3 前列环素类物质的应用** 前列环素类物质包括  $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGL}_2$ 、 $\text{PGF}_2$  等一系列血管活性物质, 其中  $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGL}_2$  可以扩张血管, 增加局部组织血流, 进而提高组织功效。在肺 IRI 时, 这类物质的减少是促发再灌注损伤, 加重再灌注损伤的重要因素, 可以激活白细胞, 促进血小板聚集, 参与无灌流现象的发生; 产生氧自由基, 从而导致肺内多形核白细胞积聚, 炎症反应, 脂质过氧化等一系列病理现象的发生, 引起 IRI。因此通过外源性  $\text{PGE}_1$  等前列环素类物质阻断上述现象的发生日益得到重视, 也取得了一定的效果。

周永安等<sup>[18]</sup>在对  $\text{PGE}_1$  的研究中发现  $\text{PGE}_1$  组的肺湿干比, 肺通透指数, 支气管肺泡灌洗液中白细胞和中性粒细胞数百分比, 血清中  $\text{TNF-}\alpha$  含量, 丙二醛含量均明显低于单纯移植组, SOD 活性明显高于单纯移植组。说明  $\text{PGE}_1$  对肺损伤的保护作用与其抑制  $\text{TNF-}\alpha$  的产生和释放以及中性粒细胞的浸润和激活有关。同时  $\text{PGE}_1$  降低肺组织丙二醛含量, 并提高 SOD 活性, 也参与了肺组织损伤的保护作用。另外, 在再灌注损伤过程中, 中性粒细胞激活是氧自由基产生的一个重要来源, 可以推测  $\text{PGE}_1$  可能是通过抑制中性粒细胞活性减轻氧自由基损伤, 保护肺功能的。Lockinger 等<sup>[19]</sup>在兔 IRI 模型实验中发现雾化吸入  $\text{PGE}_1$ 、伊洛前列素(长效前列环素类似物)和硝普钠(提供 NO)三种物质后, 可明显改善毛细血管前肺动脉压和毛细血管通透性, 提高肺功能, 故认为此法可被应用于肺移植中, 作为肺 IRI 的保护手段。de Perrot 等<sup>[20]</sup>为了探讨  $\text{PGE}_1$  对肺移植 IRI 保护机制进行了大鼠单肺移植模型实验, 在再灌注时加入  $\text{PGE}_1$  的处理组,  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{IL-12}$  明显低于其它组, 而作为保护因子的  $\text{IL-10}$  明显高于其它组, 但凋亡细胞数目和  $\text{bcl-2}$ (抑止细胞凋亡的原癌基因)表达各组之间并无显著差别。可见  $\text{PGE}_1$  减轻 IRI 及提高肺功能的机制是通过前炎症和抗炎症细胞因子的转换来介导的, 而不是通过调控细胞凋亡水平实现的。

**2.3.4 PAF 拮抗剂的应用** 已经证实, PAF 在肺 IRI 的白细胞黏附中起重要作用, 其可以激活白细胞, 刺激白细胞黏附, 趋化和颗粒释放, 造成肺组织损伤; 能增加白细胞表面黏附的糖蛋白表达和激活, 促进白细胞与内皮细胞黏附; 还能激活内皮细胞, 引起细胞形态学变化及血管壁通透性增加, 导致肺水肿等一系列变化。因此, 通过阻断 PAF 以减轻肺 IRI 也不失为一种很好的保护方法。并且在这方面

Iwazaki 等<sup>[21]</sup>做了对 FR128998(一种 PAF 抑制剂)与肺 IRI 在犬肺移植中的关系的研究。FR128998 组的气道峰压、 $\text{PaO}_2$ 、心输出量显著好于对照组, 而肺间质水肿, 透明膜局限性很轻微, 多形核白细胞浸润也很少, 其原因可能是 FR128998 抑制了 PAF 释放, 减轻了白细胞对组织的损伤。Qayumi 等<sup>[22]</sup>研究了 PAF 在 IRI 发生机制中的作用以及 PAF 拮抗剂 TCV-309 单独或与  $\text{PGE}_1$  联合对体外肺保存期延长到 20h 的保护效应。实验发现, 肺移植 24h 后 PAF 和  $\text{TXB}_2$  水平只在对照组有显著提高, TCV-309 组和联合  $\text{PGE}_1$  组的血流动力学, 气体交换指标和肺顺应性都明显优于对照组。用 PAF 拮抗剂 TCV-309 可对肺体外缺血保存期延长到 20h, 减轻移植后肺 IRI, 而  $\text{PGE}_1$  可能只起一个附加保护效应。除动物实验的研究外, 有学者还在临床实践中对 PAF 拮抗剂的应用进行了评价, Wittwer 等<sup>[23]</sup>将 PAF 拮抗剂 BN52021 用于双肺移植患者, 在 32h 的观察时间内, 肺泡动脉氧分压差在低剂量组和高剂量组中有明显改善趋势, 其中 PAF 浓度在高剂量组中最低, 故认为高浓度的 PAF 拮抗剂 BN52021 易和临床肺保存方法相结合, 在肺移植中有更高的应用前景。

**2.3.5 核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor  $\kappa\text{B}$ ,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ) 抑制剂的应用** 肺 IRI 期间, 随着再灌注时间的延长逐渐出现肺功能降低。再灌注后  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  蛋白和 mRNA 表达明显增加, 表明存在  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  的激活。它的激活在各种细胞外刺激信号转导调控中起核心作用。活化的  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  能与 DNA 链的特定  $\kappa\text{B}$  序列结合, 启动和调节众多与免疫和炎症反应有关的基因转录, 包括前炎因子  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-8}$  以及使白细胞聚集的炎症介质和黏附分子<sup>[24]</sup>。 $\text{NF-}\kappa\text{B}$  激活导致上述介质的生成增加, 加重了 IRI。 $\text{NF-}\kappa\text{B}$  抑制剂可以阻断  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  的生成和激活, 保护肺功能。

王东等<sup>[25]</sup>在离体肺再灌注期间运用  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  抑制剂 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)对大鼠肺的保护作用做了研究。结果发现, 再灌注 60min 后, 实验组  $\text{PaO}_2$  降低和肺血管阻力升高明显低于对照组; 再灌注后, 与对照组比较实验组肺组织湿干比, 髓过氧化物酶活性明显降低,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  蛋白和 mRNA 表达明显减少。表明再灌注期间运用 NAC 能有效抑制  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  表达, 明显改善呼吸功能。Ishiyama 等<sup>[26]</sup>应用 IkappaB Superrepressor 基因转导的  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  抑制剂对肺移植后 IRI 的保护作用进行了研究。结果

高;再灌注 24h 后,实验组肺水肿和中性粒细胞浸润很轻;移植术后 2h 后, NF- $\kappa$ B 细胞的激活和凋亡细胞的死亡显著减少。说明这种基因转导的抑制剂是通过抑制 NF- $\kappa$ B 细胞的激活和细胞凋亡保护肺组织,改善肺功能的。NF- $\kappa$ B 抑制剂是一种很有潜力的减轻 IRI, 提高肺功能的药物。

**2.3.6 IL-10 的应用** IL-10 是人体内自然产生的抗炎介质,具有多种抑制性效应,可广泛抑制炎症介质,抑制肺内中性粒细胞聚集及脱颗粒,重建体内炎症介质及抗炎介质的平衡。因此可以应用 IL-10 抑制炎症反应,主要是抑制 TNF- $\alpha$ , 达到干扰 IRI, 保护肺组织及肺功能的目的。

周勇安等<sup>[27]</sup>在大鼠移植肺 IRI 的实验中,研究了 IL-10 的保护作用及机制。经气管内给予受体大鼠 IL-10 可明显降低肺湿干重比、肺通透指数, BALF 中中性粒细胞百分比和血清 TNF- $\alpha$  含量。说明 IL-10 对肺损伤的保护作用与其抑制 TNF- $\alpha$  的产生或释放以及中性粒细胞的浸润和激活有关。Itano 等<sup>[28]</sup>研究了腺病毒介导的基因转导 IL-10 在鼠移植肺 IRI 中的作用。结果,实验组 PaO<sub>2</sub> 显著高于对照组,而 PaCO<sub>2</sub>, 髓过氧化物酶, 诱生型 NOS (iNOS)mRNA 表达均低于对照组。原因是 IL-10 抑制了炎症反应,使中性粒细胞浸润减少,下调了 iNOS mRNA 表达,改善了移植肺的气体交换,从而改善了移植肺功能。

**2.4 其它物质的应用** 抑肽酶是从牛肺中提取的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂。有研究证实抑肽酶可以减轻肺 IRI<sup>[29]</sup>。另外如 TNF- $\alpha$  抑制剂、己酮可可碱等也在实验中证实对肺 IRI 有一定的保护作用。最近基因治疗也在肺 IRI 方面得以深入开展,对携带 IL-10、可溶性 TNFR1-Fc 融和蛋白等基因在该领域进行的研究取得了可喜的应用前景。

### 3 结语

迄今为止,对于肺 IRI 的研究,绝大部分是在实验动物身上进行的,然而这些实验资料却已经为缺血再灌注损伤的临床防治提供了重要的启示和借鉴,为临床研究奠定了重要的基础。综上所述,在肺 IRI 方面的研究已取得一定的成果,为临床肺移植提供了理论依据,但真正应用于临床尚需进一步的努力,相信随着医学科学的发展肺移植相关技术会逐渐完善并广泛开展,为全人类带来福音。

### 参 考 文 献

- sixteenth official report-1999; J Heart Lung Transplant, 1999, 18(7): 611-626.
- Reynaud-Gaubert M. Pathophysiology of obliterative bronchiolitis in lung transplants. Rev Mal Respir, 2003, 20(2 Pt 1): 224-232.
- Baker CJ, Longoria J, Gade PV, et al. Addition of a water-soluble alpha-tocopherol analogue to UM solution improves endothelial viability and decreases lung reperfusion injury. Surg Res, 1999, 86(1): 145-149.
- 胡尔滨, 蒋海河. 还原型谷胱甘肽预处理对体外循环肺缺血再灌注损伤的保护作用. 湖南医科大学学报, 2003, 28(6): 619-622.
- Yamashita C, Tsuji F, Oobo H, et al. Experimental studies on the effects of superoxide dismutase on warm ischemic-reperfusion injury of the lung. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1991, 39(11): 2002-2005.
- Shimizu N, Miyai Y, Aoe M. The effects of radical scavengers and leukocyte-depleted blood on reperfusion injury of extirpated rabbit lung. Tohoku J Exp Med, 1992, 166(3): 321-329.
- Karck M, Havenich A. Nifedipine and diltiazem reduce pulmonary edema formation during postischemic reperfusion of the rabbit lung. Res Exp Med (Berl), 1992, 192(2): 137-144.
- Vainikka T, Heikkila L, Kukkonen S, et al. Donor lung pretreatment with prostaglandin E<sub>1</sub> does not improve lung graft preservation. Eur Surg Res, 1999, 31(5): 429-436.
- Meyer KC, Love RB, Zimmerman JJ. The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. Chest, 1998, 113(5): 1360-1371.
- Bacha EA, Sellak H, Murakami S, et al. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion injury in non-heartbeating-donor lung transplantation. (Paris-Sud University Lung Transplantation Group). Transplantation, 1997, 63(1): 1380-1386.
- Fukahara K, Murakami A, Watanabe G, et al. Inhaled nitric oxide after lung ischemia reperfusion; effect on hemodynamics and oxygen free radical scavenger system. Eur J Cardiothorac Surg, 1997, 11(2): 343-349.
- Wittwer T, Albes JM, Fehrenbach A, et al. Experimental lung preservation with perfadex; effect of the NO-donor nitroglycerin on postischemic outcome. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(6): 1208-1216.
- Aitchison JD, Orr HE, Flecknell PA, et al. Nitric oxide during perfusion improves posttransplantation function of non-heartbeating donor lungs. Transplantation, 2003, 75(12): 1960-1964.
- Schutte H, Witzernath M, Mayer K. Short-term preconditioning with inhaled nitric oxide protects rabbit lungs against ischemia-reperfusion injury. Transplantation, 2001, 72(8): 1363-1370.
- Suda T, Mora BN, Dovidio F, et al. In vivo adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer ameliorates lung allograft ischemia-reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 119(2): 297-304.
- 安君, 金铁南, 谷春久, 等. 内皮素 1 和一氧化氮对家犬肺移植. 早期缺血-再灌注肺动脉的影响. 中华实验外科杂志, 2001, 18

- an endothelin-receptor antagonist (SB209670) in ameliorating ischemia-reperfusion injury in lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(6 Pt1): 1975-1981.
- 18 周勇安, 刘锟, 张涛, 等. 前列腺素 E<sub>1</sub> 对大鼠移植肺再灌注损伤的保护作用. *中国临床药理与治疗学*, 2004, 9(11): 1278-1280.
  - 19 Lockinger A, Schutte H, Walrmath D, et al. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE<sub>1</sub>, iloprost and nitroprusside in lung ischemia-reperfusion. *Transplantation*, 2001, 71(2): 185-193.
  - 20 de Perrot M, Fischer S, Liu M, et al. Prostaglandin E<sub>1</sub> protects lung transplantants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro-to anti-inflammatory cytokines. *Transplantation*, 2001, 72(9): 1505-1512.
  - 21 Iwazaki S, Takeyoshi I I, Ohwada S, et al. FR128998 (a PAF Receptor Antagonist) counters the increased pulmonary vascular resistance associated with ischemia-reperfusion injury in the canine lung. *Int J Angiol*, 2001, 10(1): 10-14.
  - 22 Qayumi AK, English JE, Duncan S, et al. Extended lung preservation with platelet-activating factor antagonist TC V-309 in combination with prostaglandin E<sub>1</sub>. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16(9): 946-955.
  - 23 Wittwer T, Grote M, Oppelt P, et al. Impact of PAF antagonist BN52021 (Ginkgolide B) on post-ischemia graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(3): 358-363.
  - 24 Azzolina A, Bongiovanni A, Lampiasi N. Substance P induces TNF-alpha and IL-6 production through NF kappa B in peritoneal mast cells. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1643(1-3): 75-83.
  - 25 王东, 吴清玉, 陈兴彭, 等. N-乙酰-L-半胱氨酸对供肺的保护作用. *中华胸心血管外科临床杂志*, 2004, 11(3): 211-214.
  - 26 Ishiyama T, Dhamarajan S, Hayama M, et al. Inhibition of nuclear factor kappaB by IkappaB superrepressor gene transfer ameliorates ischemia-reperfusion injury after experimental lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(1): 194-201.
  - 27 周勇安, 刘锟, 谷中平, 等. 白细胞介素-10 对大鼠移植肺再灌注损伤的保护作用. *第四军医大学学报*, 2005, 26(2): 164-166.
  - 28 Itano H, Zhang W, Ritter JH, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of human interleukin 10 ameliorates reperfusion injury of rat lung isografts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(5): 947-956.
  - 29 Roberts RF, Nishanian GP, Carey JN, et al. Addition of aprotinin to organ preservation solutions decreases lung reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66(1): 225-230.

(收稿日期: 2006-03-06)

(上接第 775 页)

- 7 Mercy GO, Hermann B, Dorothee T, et al. Chlamydia pneumoniae, heat shock proteins60 and risk of secondary cardiovascular events in patients with coronary heart disease under special consideration of diabetes: a prospective study. *BMC Cardiovascular Disorder*, 2006, 6(17): 1471-2261.
- 8 Danesh J, Collins R, Reito R. Chronic infection and coronary heart disease is there a link. *Lancet*, 1997, 350(14): 430-436.
- 9 Dietrich H, Steiner HJ, Gown AM, et al. Induction of atherosclerosis in normo-cholesterolemic rabbits by immunisation with heat shock protein65. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12(2): 789-799.
- 10 Mukherjee M, De Benedictis C, Jeuit D, et al. Association of antibodies to heat-shock protein-65 with percutaneous transluminal coronary angioplasty and subsequent restenosis. *Thromb Haemost*, 1996, 75(15): 258-260.
- 11 Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation*, 2001, 103(21): 1064-1070.
- 12 Marisa B, Mario MD, Amedeo A, et al. Human 60-kDa heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *J Immunol*, 2005, 174(2): 6509-6517.
- 13 Damien PH, Susan H, Paul J. Association of uterine and salpingeal fibrosis with chlamydia Hsp60 and Hsp10 antigen-specific antibodies in chlamydia-infected koalas. *Clin Diag Laborat Immunol*, 2005, 12(5): 632-639.
- 14 Satoshi K, Tohru K, Nobuaki I, et al. Role of chlamydia pneumoniae-infected macrophages in atherosclerosis developments of the carotid artery. *Neuropathology*, 2003, 23(3): 1-8.
- 15 Katie AC, Peter T, David WS. Koala monocytes and induces increased uptake of lipids invitro. *Infect Immun*, 2001, 69(12): 7894-7897.
- 16 Valtanen W. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med*, 1991, 23(5): 539-543.
- 17 Jens B, Lisbeth S, Bertil L, et al. Lp-alpha lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to chlamydia pneumoniae and HLA class-II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1995, 114(11): 165-174.
- 18 Min PK, Charlotte AG, Bille JW, et al. Chlamydia pneumoniae enhances cytokine-stimulated human monocyte matrix metalloproteinases through a prostaglandin E<sub>2</sub>-dependent mechanism. *Infect Immun*, 2005, 73(1): 632-634.

(收稿日期: 2005-12-05)