

# 体外肺灌注在肺移植中的研究进展

张航 崔键

**【摘要】** 肺移植是治疗晚期肺实质和肺血管疾病的最佳选择,也是延长患者生存期和提高生活质量的重要干预措施。过去的几十年中,在一些欧美国家肺移植研究迅速发展。体外肺灌注(EVLP)作为一种现代的肺移植供肺保护技术,能够评估供肺情况并改善供肺质量,将评估后的高危供肺成功移植,从而也安全地增加了供体数量。该文就 EVLP 技术在肺移植领域的最新研究应用进展进行综述。

**【关键词】** 肺移植; 体外肺灌注; 研究进展

**Development of ex vivo lung perfusion in lung transplantation** Zhang Hang, Cui Jian. Department of Thoracic Surgery, Fourth Affiliated School of Clinical Medicine, Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Cui Jian, Email: hangzones@163.com

**【Abstract】** Developed rapidly in some European and American countries over the past decades, lung transplantation has been accepted as the best therapy that improves the survival and quantity of life for selected patients with end-stage lung or pulmonary vascular diseases. *Ex vivo* lung perfusion(EVLP) has emerged as a modern preservation technique that allows for more accurate lung assessment and also improvement of lung quality. Its application in high risk donor lungs has led to safe and substantial expansion of the donor pool. This paper reviews the growing development of EVLP application in lung transplantation.

**【Key words】** Lung transplantation; *Ex vivo* lung perfusion; Research progress

据国际心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)登记处统计,截止 2012 年 6 月,世界各地人类肺移植累计完成 45 303 例<sup>[1-2]</sup>,但移植物的供需失衡问题仍限制着全世界肺移植领域研究的开展。其主要限制因素为器官短缺、供肺质量较差。因此,供肺短缺的情况下只能满足极少部分人完成肺移植,扩大供体池便会使更多等待移植的患者受益<sup>[3]</sup>。20 世纪 90 年代,无心跳供体肺移植作为弥补脑死亡供肺短缺的一种方式再次引起医学界的关注,并在一些欧美国家中迅速发展,兼顾肺移植前后管理工作也取得了显著进展。

## 一、肺移植应用背景及历史

目前,世界各国移植中心应用的大多数供体肺仍来源于脑死亡供体(donor of brain death, DBD),然而在脑死亡或器官捐献获取过程中,供体肺会遭

受一定程度的损伤,如通气获得性肺炎、神经性净水力性肺水肿、气压伤等,导致供肺质量较差,移植供肺利用率大幅度降低。在美国,多器官供体中供肺利用率为 22%,英国仅有 17%,供肺利用率对肺移植的影响逐渐加剧。在西班牙,肺移植等候名单上患者等待的平均时间约 230 d,病死率高达 6.2%,器官短缺的难题亦较严峻<sup>[4]</sup>。供体器官短缺难题推动着研究者们对潜在供体资源的探寻,为增加供体来源,研究者们扩大原有的供体选择标准,开始应用无心跳供体和提高供肺质量的 EVLP 技术。

无心跳供体作为弥补脑死亡供体短缺的一种供体形式,临床第一例肺移植完成于无心跳供体<sup>[5]</sup>。在无心跳供体移植的过程中,存在热缺血期(撤除生命支持治疗到肺动脉灌注开始),术后原发性移植物流失(primary graft dysfunction, PGD)发生率较高<sup>[6-12]</sup>。因此,移植专家们在应用无心跳供体时尤为保守且谨慎。肺不同于其他实体器官,可以不依靠灌注进行有氧代谢,而是靠肺泡基底部的被动扩散,并且也有大量实验数据证实了无心跳供体应用的可能性<sup>[13-16]</sup>。20 世纪 90 年代初期, Egan 团

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2015.04.003

作者单位:150000 黑龙江省哈尔滨医科大学附属第四医院胸外科

通讯作者:崔键, Email: hangzones@163.com

队<sup>[17-18]</sup>通过一系列犬实验证实了心跳停搏的一段时间内肺仍具有活力。2006 至 2008 年,无心跳供体数量增加了 24%,相比之下,脑死亡供体数量却减少了 2%<sup>[19]</sup>,可见无心跳供体是一个巨大的潜在器官来源,为新供体池的构建开辟了崭新的研究道路。提高供体管理、实行扩大的供体评估标准后,近几年瑞典的多器官供体利用率大幅提升,可达到 30%~40%<sup>[20]</sup>。如果对供体精准的评估应用到适合的受体上,据估计安全成功移植率可达到 40%<sup>[21]</sup>,而体外肺灌注(*ex vivo* lung perfusion, EVLP)的主要对象是心死亡供体及脑死亡的边缘供体。

## 二、EVLP 评估及适应证

一般的供肺评估流程为血液检查和 X 线胸片、CT、支气管镜检查,以及气体交换能力检查和肉眼观察评估等。在临床移植肺保护策略中可依靠低温限制肺内代谢率,但是这种方法最适用于理想供体。由于供体的短缺,现在所应用的大多是扩大标准的非理想供体。随着肺保护技术的不断提高改善,一种模拟体内环境通过对移植供肺通气和灌注的新评估技术——EVLP 使研究者们产生了极大的兴趣。

器官灌注技术早在 1938 年就已经被 Alexis Carrel 和 Lindbergh 提出<sup>[22]</sup>,在当时应用该技术进行了大量的器官灌注实验,如心、肾、甲状腺和卵巢等。随后,1970 年 Jirsch 等人<sup>[23]</sup>研究评估保护远距离获取的供肺,因不能维持肺内的气液屏障最终导致水肿,致肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)增加,最终尝试失败。20 世纪 90 年代,随着器官灌注技术大量应用于肺实验生理学研究,渐渐证实了肺灌注技术的可靠性<sup>[24]</sup>。2001 年由瑞典隆德大学 Steen 移植小组<sup>[25]</sup>完成第一例临床供肺 EVLP,应用 EVLP 评估一位 54 岁心肌梗死患者的供肺,心肺复苏后 190 min 取下供体肺,对供肺用 Perfadex 液表面冷却, EVLP 评估 65 min 后成功完成右单肺移植。此外,Steen 移植小组还研制出一种低钾右旋糖酐灌注液(low-potassium dextran, LPD; Steen 液),该灌注液可防止肺水肿,且移植后结果良好。随后该移植小组在 2007 年再次证实此项技术可用于评估起初被认为不适合移植的供肺,通过改进供肺质量提高供肺利用率<sup>[26]</sup>。

近年来, EVLP 逐渐成为一种成熟的移植物功能评估及损伤修复技术,可用于评估和修复供肺,改善和提高边缘肺功能,识别受体植入前持续性功能障碍等。对于初步判断不适合移植的供肺评估修

复、改善氧合、降低血管阻力及改良移植后结果具有高效的指导作用。EVLP 相比传统肺评估标准体系较完善且应用性广泛。最新应用 EVLP 的适应证(脑死亡供体与心死亡供体均适用)可归纳如下:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ); 胸部 X 线片或体格检查显示有肺水肿的征象; 取肺过程中检查示肺顺应性较差; 10 次以上的输血史或可疑的误吸; 心死亡供者热缺血前期(撤除生命支持治疗到心跳停搏)间隔时间大于 60 min<sup>[27-28]</sup>。在 EVLP 评估 4~6 h 后,可接受的移植标准为  $\text{P}/\text{F} > 400 \text{ mmHg}$ , 肺动脉压、气道压和肺顺应性稳定或有改善<sup>[27-28]</sup>。多伦多移植的临床经验显示 EVLP 还能较好地评估改善高危供肺, Cypel 等人<sup>[27]</sup>研究了临床肺移植 EVLP, 成功移植 20 例高危供肺, 移植 72 h 后 PGD 2、3 级发生率为 15%, 低于对照组的 30%。多伦多大学较隆德大学移植小组在技术细节上有所不同, 他们将 EVLP 系统逐渐升温至常温, 随着温度逐渐升高后, 调节增大通气流量至心输出量的 40%, 做好保护性的肺通气, 采用无细胞型灌注液增加胶体渗透压<sup>[29-30]</sup>。

EVLP 是一种新的技术, 可以对移植肺的血流动力学、通气测量参数和气体交换评估进行精准地观察。其优点主要包括(1)运用肺复张手法, 提供良好的环境使萎陷肺复张; (2)有效清除支气管内异物; (3)除去肺循环中的凝块; (4)使通气量及压力直接传到供肺, 从而不会因胸壁与横膈膜影响通气灌注匹配<sup>[31]</sup>。EVLP 评估系统中, 灌注液成分对灌注器官有重要影响, 对移植后的结果也至关重要。Steen 液是被广泛应用的灌注液, EVLP 后显著改善供肺功能。Pêgo-Fernandes 等描述了他们所使用的灌注液(LPDnac 液)的经验, 研究中发现对照组 Perfadex 液中的盐分不足, 两组结果存在差异<sup>[32-33]</sup>。Menezes 等<sup>[34]</sup>通过比较研究 Perfadex 液与 Celsior 液对灌注结果的影响, 发现灌注两种溶液后有相似的血气结果, 且组织病理学结果未有明显差异。

EVLP 灌注期间需要对供肺进行评估数次, 包括血气分析和 X 线, 评估结束前需要一定时间对受体做相关的准备。若评估结果未能满足可接受标准, 则需要延长灌注时间。灌注时间是 EVLP 系统准确调节的重要数据之一, 各移植小组在临床应用中未设定固定的灌注时间, 且在不同的个体和不同的情况下灌注时间各异。Steen 研究小组<sup>[35]</sup>灌注时间仅持续 1 h。Erasmus 等<sup>[36]</sup>通过猪肺模型尝试延

长灌注时间到 6 h,但在灌注 6 h 末时出现肺血管阻力及气道压增加致肺损伤。Cypel 等人<sup>[37]</sup>在多伦多移植小组研究常温体外灌注通气策略时,通过对瑞典模型改进后成功的延长到 12 h 未引起水肿,并有稳定的肺血管阻力、气道压及肺氧合能力。

### 三、EVLP 的应用现状

临床上已经有大量 EVLP 应用报告,证实了 EVLP 不仅可以评估供肺,还可以保护和改善供肺功能。自 2007 年 Steen 等人<sup>[38]</sup>第一次发表体外灌注应用肺移植以来,各国移植小组纷纷报道各自的 EVLP 结果与临床应用经验。2011 年 Cypel 小组<sup>[27]</sup>和 Lindstedt 小组<sup>[39]</sup>报告称经体外灌注的起初抵抗的供肺与标准供肺移植后结果相似。2012 年, Aigner 小组<sup>[40]</sup>和 Zych 小组<sup>[41]</sup>报道 EVLP 可提高非可接受标准供肺质量。2013 年, Wallinder 等人<sup>[42]</sup>报道 EVLP 是一种安全可靠的技术方法,最终将抵抗的供肺用于肺移植。目前三大 EVLP 系统,即多伦多、Lund 和器官护理系统(organ care system, OCS)正应用于临床试验中,各系统之间的异同见表 1。多伦多技术的主要特点即使用无细胞型灌注液,给予左心房正压力形成完整闭合回路及低流量的灌注。在最近一次 OCS 系统的初步研究中, Warnecke 团队研究 EVLP 应用于常温供肺评估器官运输。在两个移植中心通过 OCS 系统供肺运输装置,应用标准供肺完成 12 例肺移植。在与低温保护对照试验研究中证实,该装置可安全应用于标准供肺,最终所有患者存活至少 30 d 并安全离院<sup>[43]</sup>。

非可控无心跳供体肺移植是各移植小组开展移植工作以来难以攻克的难题。1995 年,普尔塔耶罗大学医学院在对 29 例非可控无心跳供体(Maastricht I、II 类)的研究中,初步显示出 PGD 3 级高发生率 38%,医院病死率 17%,1 年生存率为 57%<sup>[44]</sup>。Madrid 团队同样报道了 29 例非可控无心跳供体移植经验,90 d 和 1 年的死亡率分别为 22%和 32%,PGD 2、3 级发生率也较预想的高<sup>[45]</sup>,结果均不令人满意。近年来对该领域的研究有了新的进展,一些移植团队将 EVLP 技术应用到非可控无心跳供体上。Moradiellos 的研究中应用 EVLP 评估左单肺移植,有助于更好地选择供肺,排除 4 例评估结果较差的供肺后,PGD 3 级发生率为 0<sup>[46]</sup>。Egan 等<sup>[47]</sup>在美国的一项临床试验中证实了该技术的可行性,成功获取灌注 2 例非可控无心跳供体。虽然 EVLP 应用于非可控无心跳供体的临床报告

不多,但能够说明可提高非可控无心跳供体转化率,增加可用供体池数量。

表 1 三大 EVLP 系统比较

指标	多伦多系统	Lund 系统	OCS 系统
灌注量	40% 心输出量(1 h)	100% 心输出量(1h)	2.5 L (15 ~30 min)
开始流速(ml/min)	150	100	200
肺动脉压(mmHg)	<15	<20	<20
左心房压(mmHg)	3~5	0	0
灌注液	2 L Steen 液	2 L Steen 液 + 红细胞(压积 10%)	1.5 L Steen 液 + 红细胞(压积 20%)
通气模式	容控	容控	容控
潮气量(ml/kg)	7	5	6
频率(次/min)	7	20	10
PEEP(cmH <sub>2</sub> O)	5	5	5
吸入氧浓度(%)	21	50	21
温度(℃)			
通气开始	32	32	32
灌注开始	25	25	32
评估开始	37	37	37
灌注时间(h)	12	2	5(3~10)

注:OCS 表示器官护理系统。

关于 EVLP 其他关键保护策略是基于药理学方面和基因治疗的研究进展,应用含有  $\beta$  肾上腺素药物的高渗透压的灌注液能加快肺水肿的消除,肺灌注液中加入抗生素有助于治疗术后肺炎的发生,还可加入溶栓剂清除凝块<sup>[48]</sup>。很多移植中心已表明:移植前在 EVLP 的基础上加入基因治疗可进一步修复损伤供肺,Cypel 等人<sup>[49]</sup>通过 EVLP 用腺病毒载体编码人类白细胞介素 10(interleukin 10, IL-10)转染实验猪肺 12 h,显示优化动脉氧分压和毛细血管阻力可改善肺功能,这项研究是应用 EVLP 平台进行体外基因治疗的重要理论基础,预示 EVLP 修复方法有不错的前景。Yeung 等人<sup>[50]</sup>证实腺病毒基因 EVLP 治疗优于体内治疗,有助于降低载体相关性炎症反应,提高移植后肺功能。Emaminia 等人<sup>[51]</sup>证实灌注液中腺苷 A2a 可降低急性肺损伤的炎症反应。对间充质干细胞的研究应用仍处于实验阶段,但可以减少血管外肺水的产生,控制因神经源性肺水肿导致的死亡<sup>[43]</sup>。

#### 四、未来展望

无心跳供体肺移植在临床上已成为现实,可控的无心跳供体与脑死亡供体移植后结果相似。无心跳供体在缺血期的血流动力学的不稳定会对肺造成损伤,但避免了脑死亡供体中相关的炎症风暴,在初期大量的临床研究中表明无心跳供肺较脑死亡供肺炎症反应较少。EVLP 的出现使供肺的评估和保护体系更加完善,尽管有许多关于 EVLP 供肺保护的研究还仅限于动物实验阶段、移植前治疗、基因治疗和细胞治疗研究层面。EVLP 对于国内移植领域有较大价值,但由于费用昂贵使得该技术开展缓慢。EVLP 终将成为被广泛应用的器官供体评估技术,更好地优化供体,处理再灌注及免疫损伤,最终战胜肺移植供体短缺的难题。

#### 参 考 文 献

- Yusen RD, Christie J, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report-2013[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10): 965-978.
- Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report-2013[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10): 989-997.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report—2007[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(8): 782-795.
- Gomez-de-Antonio D, Varela A. Non-heart-beating donation in Spain[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 59(1): 1-5.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor[J]. Lancet, 2001, 357: 825-829.
- Cypel M, Sato M, Yildirim E, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28: 753-758.
- Erasmus ME, Verschuuren EA, Nijkamp DM, et al. Lung transplantation from nonheparinized category III non-heart-beating donors. A single-centre report [J]. Transplantation, 2010, 89: 452-457.
- Love RB. Perspectives on lung transplantation and donation-after-determination-of-cardiac-death donors [J]. Am J Transplant, 2012, 12: 2271-2272.
- Mason DP, Brown CR, Murthy SC, et al. Growing singlecenter experience with lung transplantation using donation after cardiac death[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94: 406-411; discussion 411-412.
- De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139: 1306-1315.
- Levey 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: 2406-2413.
- Puri V, Scavuzzo M, Guthrie T, et al. Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88: 1609-14; discussion 1614-1615.
- Alessandrini F, D'Armini AM, Roberts CS, et al. When does the lung die? II. Ultrastructural evidence of pulmonary viability after "death" [J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(5): 748-757.
- D'Armini AM, Roberts CS, Griffith PK, et al. When does the lung die? I. Histochemical evidence of pulmonary viability after "death" [J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(5): 741-747.
- Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(1): 3-10.
- Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, et al. Non-heart-beating donors[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 16(4): 309-321.
- Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick R, et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation [J]. J Ann Thorac Surg, 1991, 52(5): 1113-1120.
- Ulicny KS Jr, Egan TM, Lambert CJ Jr, et al. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on graft function [J]. J Ann Thorac Surg, 1993, 55(5): 1185-1191.
- Hammainen P. Re: use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27: 1186.
- Wallinder A, Ricksten SE, Hansson C, et al. Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144: 1222-1228.
- Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implication for donor selection [J]. Lancet, 2002, 360(9333): 619-620.
- Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs [J]. Science, 1935, 81: 621-623.
- Jirsch DW, Fisk RL, Couves CM, et al. *Ex vivo* evaluation of stored lungs[J]. Ann Thorac Surg, 1970, 10: 163-168.
- Machuca TN, Cypel M. *Ex vivo* lung perfusion [J]. J Thorac Dis, 2014, 6(8): 1054-1062.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor[J]. Lancet, 2001, 357: 825-829.
- Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83: 2191-194.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic *ex vivo* lung

- perfusion in clinical lung transplantation[J]. N Engl J Med, 2011,364:1431-1440.
- 28 Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 *ex vivo* lung perfusions in clinical transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012,144:1200-1206.
  - 29 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 : 2262-2269.
  - 30 Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion[J]. J Heart Lung Transplant, 2008,27:1319-1325.
  - 31 Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques-non-heart-beating donor lung retrieval and *ex vivo* donor lung perfusion[J]. Thorac Surg Clin, 2009,19:261-274.
  - 32 Medeiros IL, Pêgo-Fernandes PM, Mariani AW, et al. Comparison of lung preservation solutions in human lungs using an *ex vivo* lung perfusion experimental model[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67 : 1101-1106.
  - 33 Soares PR, Braga KA, Nepomuceno NA, et al. Comparison between Perfadex and locally manufactured lowpotassium dextran solution for pulmonary preservation in an *ex vivo* isolated lung perfusion model[J]. Transplant Proc, 2011,43: 84-88.
  - 34 Menezes AQ, Pêgo-Fernandes PM, Cardoso PF, et al. Comparison of celsior and perfadex lung preservation solutions in rat lungs subjected to 6 and 12 hours of ischemia using an *ex-vivo* lung perfusion system[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012,67: 1309-1314.
  - 35 Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83:2191-2194.
  - 36 Erasmus ME, Fernhout MH, Elstrodt JM, et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion of nonheart-beating donor lungs in pigs: from pretransplant function analysis towards a 6-h machine preservation [J]. Transpl Int, 2006,19:589-593.
  - 37 Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion [J]. J Heart Lung Transplant, 2008,27:1319-1325.
  - 38 Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83:2191-2194.
  - 39 Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, et al. Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned *ex vivo* [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011,12: 162-165.
  - 40 Aigner C, Slama A, Hötzeneker K, et al. Clinical *ex vivo* lung perfusion—pushing the limits [J]. Am J Transplant, 2012, 12 : 1839-1847.
  - 41 Zych B, Popov AF, Stavri G, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after *ex-vivo* lung evaluation and reconditioning [J]. J Heart Lung Transplant, 2012,31: 274-281.
  - 42 Wallinder A, Ricksten SE, Silverborn M, et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after *ex vivo* lung perfusion: a case-control study [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014,45: 40-44; discussion 44-45.
  - 43 Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the organ care system lung before bilateral transplant: a pilot study of 12 patients [J]. Lancet, 2012,380: 1851-1858.
  - 44 Gomez-de-Antonio D, Campo-Canareral JL, Crowley S, et al. Clinical lung transplantation from uncontroled non-heart-beating donors revisited [J]. J Heart Lung Transplant, 2012,31(4):349-353.
  - 45 de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart beating donors [J]. J Heart Lung Transplant, 2007,26:529-534.
  - 46 Moradiellos FJ, Naranjo JM, Córdoba M, et al. Clinical lung transplantation after *ex vivo* evaluation of uncontrolled non heart-beating donors lungs: initial experience [J]. J Heart Lung Transplant, 2011,30:S38.
  - 47 Egan T, Blackwell J, Forrest L, et al. Evaluation of human lungs from category 1 non-heart-beating donors (NHBDs) with *ex-vivo* lung perfusion (EVLP) in the U.S. [J]. Chest, 2014, 145:635A.
  - 48 Ware LB, Fang X, Wang Y, et al. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung [J]. J Appl Physiol, 2002, 93 (5):1869-1874.
  - 49 Cypel M, Yeung J, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion [J]. J Heart Lung Transplant, 2008,27(12): 1319-25.
  - 50 Yeung JC, Wagnetz D, Cypel M, et al. *Ex vivo* adenoviral vector gene delivery results in decreased vector-associated inflammation pre- and post-lung transplantation in the pig [J]. Mol Ther, 2012,20: 1204-1211.
  - 51 Emaminia A, Lapar DJ, Zhao Y, et al. Adenosine A<sub>2A</sub> agonist improves lung function during *ex vivo* lung perfusion [J]. Ann Thorac Surg, 2011,92(5): 1840-1846.

(收稿日期:2015-04-15)

(本文编辑:周珠凤)