

肺缺血再灌注损伤机制在肺移植中的研究现状

刘国华, 梁岳培*, 王海永

(桂林医学院附属医院 心胸外科 广西 桂林 541001)

【摘要】 近年来, 随着医疗技术的进步与发展, 肺移植已经成为治疗终末期肺疾病的有效手段。尽管外科手术技术、围手术期处理不断的提高, 但是肺缺血再灌注损伤仍是肺移植术后最常见的并发症, 是导致死亡的重要原因。本文就再灌注损伤在肺移植中的机制综述其研究进展。

【关键词】 肺缺血再灌注损伤; 肺移植

中图分类号: R655.3

文献标识码: B

doi:10.3969/j.issn.1674-4659.2011.12.1999

Research Progress of Mechanisms of Lung Ischemia Reperfusion Injury During Lung Transplantation

LIU Guohua, LIANG Yuepei*, WANG Haiyong (Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China; *Corresponding Author: LIANG Yuepei)

【Abstract】 In recent years, with the progress and development of medical technology, lung transplantation has increasingly become an effective means in treatment of end-stage lung disease. Although the surgical technique and perioperative management continue to improve, but lung ischemia reperfusion injury is still the most common complication and a major cause of death after lung transplantation. The aim of this article is to introduce the progress of mechanisms of lung ischemia reperfusion injury during lung transplantation.

【Key words】 Lung ischemia reperfusion injury; Lung transplantation

肺缺血再灌注损伤 (lung ischemia reperfusion injury, LIRI) 可导致肺移植术后发生原发性移植肺功能障碍 (primary graft dysfunction, PGD), 从开展肺移植手术以来, 关于缺血再灌注损伤的供肺保护方面的研究, 就成为许多学者在肺移植领域研究的重要内容。虽然供肺的保存方法、外科手术技巧和围手术期管理水平不断提高, 但是 LIRI 仍然是肺移植术后最常见的手术并发症, 严重者可导致死亡。据 2003 年统计数据报道^[1], PGD 发生率为 10% ~ 20%, 大约 97% 的肺移植术后出现不同程度的肺门周围水肿症状。因此, 只有了解 LIRI 在肺移植中的发生机制, 才能有效地预防和降低肺损伤的发生。

1 LIRI 与炎症细胞关系

近年来, 许多针对肺再灌注损伤的研究都集中在炎症反应方面, Fiser 等^[2] 研究指出, 不同的灌注时间由不同的炎症细胞介导组织损伤, 早期的再灌注损伤由供肺的肺泡巨噬细胞介导, 再灌注 2 h 后则由受体的白细胞介导。Naidu 等^[3] 报道, 大鼠在缺血 90 min 再灌注 15 min 后大鼠肺泡巨噬细胞开始分泌 TNF- α 。Zhao 等^[4] 研究, 在缓冲液灌注的离体鼠肺模型中应用脂质体-氯膦酸盐清除肺泡巨噬细胞, 发现气道压、肺组织湿/干比, 血管通透性等指标明显降低, TNF- α 、MCP-1、MIP-2 表达下降, 从而证实了巨噬细胞是肺移植中再灌注早期

导致损伤的主要原因。中性粒细胞对早期再灌注损伤的作用, 目前仍存在争议。Shiraishi 等^[5] 研究猪肺再灌注后早期去白细胞灌注后发现的氧合指数、顺应性、肺血管阻力等参数明显降低。Schnickel 等^[6] 研究认为去白再灌注对改善后期移植肺功能有一定的作用。淋巴细胞在肺再灌注损伤中也发挥着一定的作用。Deperrot 等^[7] 的研究指出, 大鼠肺移植术中再灌注 1 h 后可发现 CD4⁺ T 细胞浸润, 术后 25 h 后 CD25 表达升高, 再灌注 12 h 后 T 细胞作用明显。

2 LIRI 中基因的表达

Yamane 等^[8] 研究鼠肺移植再灌注后发现 404 种基因的表达上调了 2 倍以上, 另外有 187 种基因表达有不同程度的下调。不同基因的上调或下调与再灌注损伤程度强弱也具有一定的关系。IL-8、核因子- κ B、中性粒细胞的趋附因子 ELR+CXC 等的表达增强提示再灌注损伤加重^[9]。不同器官再灌注损伤可能引起不同基因表达水平差异, P38 有丝分裂原活化蛋白酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 在对于心脏、肾脏再灌注损伤可被诱导激活, 而 P38 水平及磷酸化水平在鼠肺移植再灌注 2 h 后明显降低, 因此 Sakiyama 等^[10] 研究认为, 在肺再灌注损伤中 P38 MAPK 不被诱导激活。但是 Hashimoto 等^[11] 则认为 P38 MAPK 在肺再灌注 30 min 后表达水平明显升高, 在肺损伤中发挥着重要的作用。

3 LIRI 中炎症介质的释放

3.1 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 细胞被内毒素、氧自由基、白细胞介素-B4 等众多炎症因子刺激后, 巨噬细胞、淋巴细胞可产生大量 TNF。它是一种重要促炎因子在再

收稿日期: 2011-08-12 修回日期: 2011-10-24

作者简介: 刘国华 (1981-), 男, 河南省新乡市人, 硕士研究生, 研究方向: 肺癌的多学科治疗。

* 通讯作者: 梁岳培 (1964-), 男, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肺癌的多学科治疗。

灌注损伤过程中起着重要的作用。Goto 等^[12]在对鼠肺移植研究中加入 Euro-Collins 液中加入 TNF- α 转换酶抑制剂,再灌注 6 h 后,发现白蛋白漏出和 ICAM-1 表达都有下降,中性粒细胞浸润程度减轻,支气管肺泡灌洗液中炎症介质也明显减少。Chiang 等^[13]也证实了在离体鼠肺保存液中加入 TNF- α 抗体,也能减轻肺再灌注损伤。

3.2 白介素 (Interleukin, IL) IL-1 在再灌注损伤中也发挥着重要作用,其作用机制与 TNF 作用相似。IL-1 与 TNF 的作用机制可能是促进中性粒细胞的粘附、聚集,引起促炎因子和抑炎因子调节反应。Rega 等^[14]对猪肺移植后 3 h 研究发现,移植肺支气管肺泡灌洗液中 IL-1 β 的浓度与血管阻力、平均气道压、组织湿/干呈正相关,而 TNF 则未发现具有正相关性。de Perrot 等^[15]在人肺移植中研究发现,再灌注 2 h 后肺组织中 IL-8 水平与 PaO₂/FiO₂、平均气道压呈负相关。有研究^[16]表明,外源性 IL-10 对于移植后再灌注损伤、急性排斥反应等并发症有不同程度的减轻作用。

3.3 花生四烯酸的代谢产物 花生四烯酸通过环氧化酶和脂氧化酶降解生成前列腺素类 (prostaglandins, PGs) 和白细胞三烯类 (leukotrienes, LTs) 和血栓素 (thromboxane) 三大类。Gohrbandt 等^[17]在猪肺灌洗液中加入伊洛前列素 (Iloprost),发现移植肺的血管阻力、髓过氧化物酶活性 (MPO)、肺组织湿/干比均降低。Wittwer 等^[18]对猪左肺移植试验中给予吸入 100 mg 的 Iloprost,发现移植肺的动态顺应性、肺组织湿/干比、吸气压力明显改善。

4 LIRI 与细胞凋亡的发生

Fischer 等^[19]在对鼠肺移植的试验中观察到,对于供肺的冷缺血保存随着时间的延长,细胞的坏死比例也随之增大,但未见明显细胞的凋亡,给予再灌注 2 h 后发现供肺冷缺血保存的肺移植中细胞凋亡超过 30%,而细胞坏死小于 2%。Ng 等^[20]在肺移植的临床观察中也发现供肺在冷缺血保存 5 h 后,几乎检测不到细胞凋亡,再灌注后发现肺泡上皮细胞出现明显凋亡,再灌注 2 h 时达到高峰,随后逐渐呈下降趋势,凋亡程度与移植肺内的血液分流比例、细胞氧化损伤程度都具有一定的相关性,说明再灌注损伤与细胞凋亡关系密切。

5 结语

总的来讲,影响供肺再灌注损伤的因素多种多样,目前针对肺缺血再灌注损伤机制的认识还远远不够,虽然还有许多研究观点存在争议,但是减少再灌注损伤是共同的目的,相信随着不断地探索研究,最终能找到一种更加合理、完善的保护方法。

参考文献

- [1] Venuta F, Diso D, Anile M, *et al.* Evolving techniques and perspective in lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37 (6) : 2682-2683.
- [2] Fiser SM, Tribble CG, Long SM, *et al.* Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121 (6) : 1069-1075.
- [3] Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS, *et al.* Early tumor necrosis factor-

- α release from the pulmonary macrophage in lung ischemia-reperfusion injury [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127 (5) : 1502-1508.
- [4] Zhao M, Fernandez LG, Dector A, *et al.* Alveolar macrophage activation is a key initiation signal for acute lung ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291 (5) : 1018-1026.
- [5] Shiraishi Y, Lee JR, Laks H, *et al.* Use of leukocyte depletion to decrease injury after lung preservation and rewarming ischemia: an experimental model [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17 (3) : 250-258.
- [6] Schnickel GT, Ross DJ, Beygui R, *et al.* Modified reperfusion in clinical lung transplantation: the results of 100 consecutive cases [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131 (1) : 218-223.
- [7] de Perrot M, Young K, Imai Y, *et al.* Recipient T cells mediate reperfusion injury after lung transplantation in the rat [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (10) : 4995-5002.
- [8] Yamane M, Liu M, Kaneda H, *et al.* Reperfusion-induced gene expression profiles in rat lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (9) : 2160-2169.
- [9] Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, *et al.* CXCR2/ CXCR2 ligand biology during lung transplant ischemia-reperfusion injury [J]. *J Immunol*, 2005, 175 (10) : 6931-6939.
- [10] Sakiyama S, dePerrot M, Han B, *et al.* Ischemia-reperfusion decreases protein tyrosine phosphorylation and p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in rat lung transplants [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22 (3) : 338-346.
- [11] Hashimoto N, Takeyoshi I, Yoshinari D, *et al.* Effects of a P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to Euro-Collins solution on reperfusion injury in canine lung transplantation [J]. *Transplantation*, 2002, 74 (3) : 320-326.
- [12] Goto T, Ishizaka A, Kobayashi F, *et al.* Importance of tumor necrosis factor- α cleavage process in posttransplantation lung injury in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170 (11) : 1239-1246.
- [13] Chiang CH, Wu CP, Peng WC, *et al.* Use of anti- (tumour necrosis factor- α) antibody or 3-deaza-adenosine as additives to promote protection by University of Wisconsin solution in ischemia-reperfusion injury [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2000, 99 (3) : 215-222.
- [14] Rega FR, Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, *et al.* IL-1 β in bronchial lavage fluid is a non-invasive marker that predicts the viability of the pulmonary graft from the non-heart-beating donor [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24 (1) : 20-28.
- [15] 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.
- [16] Boehler A. The role of interleukin-10 in lung transplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2002, 9 (2) : 121-124.
- [17] Gohrbandt B, Sommer SP, Fischer S, *et al.* Iloprost to improve surfactant function in porcine pulmonary grafts stored for twenty-four hours in low-potassium dextran solution [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129 (1) : 80-86.
- [18] Wittwer T, Franke UF, Fehrenbach A, *et al.* Donor pretreatment using the aerosolized prostacyclin analogue iloprost optimizes post-ischemic function of non-heart beating donor lungs [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24 (4) : 371-378.
- [19] Fischer S, Maclean AA, Liu M, *et al.* Dynamic changes in apoptotic and necrotic cell death correlate with severity of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (5) : 1932-1939.
- [20] Ng CS, Wan S, Yim AP. Pulmonary ischemia-reperfusion injury: role of apoptosis [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25 (2) : 356-363.