

【综 述】

供体肺保存研究现状

张桂芬

(吉林省吉林市经济技术开发区医院,吉林 吉林 132115)

【摘要】肺移植是治疗患者中晚期肺疾患的唯一有效方法。安全有效的器官保存是移植成功的先决条件。本文介绍了低温保存离体肺的能量代谢、病理生理改变以及保存离体肺的保存液的理想要求、条件、种类、所含胶体物质、评价指标等方面的研究现状。

【关键词】供体肺;器官移植;保存液

doi: 10.3969/j.issn.1672-0369.2015.09.048

中图分类号: R655.3

文献标识码: A

文章编号: 1672-0369(2015)09-0086-03

Research status of donor lung preservation

ZHANG Guifen

(Economic and Technological Development Zone Hospital of Jilin, Jilin Jilin 132115, China)

【Abstract】Lung transplantation is the only feasible way for treating the patients with moderate and advanced lung diseases. The safe and effective organ preservation is a prerequisite for transplantation success. This article summarized the research statuses of energy metabolize of preserved organ in low temperature, the pathological and physiological reactions, and the desirable requirements, conditions, kinds, contained colloid material, and evaluation indexes of preservation solutions.

【Key words】Donor lung; Organ transplantation; Preservation solution

目前,肺移植是治疗患者中晚期肺疾患的唯一有效方法。自 1967 年南非 Barnard 医师首次完成同种原位心肺移植后,肺移植在许多发达国家迅速发展^[1]。为肺移植做准备的供体肺的保存技术中心降温(Core-cooling)和单排水(Single flush)灌注法,被限制在缺血 6 h 之内,而肺保存不仅要增加安全期,还要改善保存的质量。保存中最感兴趣的问题是:灌注液理想的组成成分及其相关药剂,以及保存和提取的最好条件,另外还有对保存质量评价的方法等。作为抢救终末不可逆性肺疾患患者生命的新技术,肺移植进入临床已成为各大医院及医疗中心的热门研究课题。近十年来,随着此项技术的迅速开展,供体肺缺乏已是阻碍临床常规治疗的一大主要因素。因此研究肺保存技术已成为肺移植技术中的首要课题^[2]。

1 低温肺器官保存的能量代谢

迄今为止,器官保存依赖的主要因素—低温。低温的作用在于降低器官新陈代谢而保存其活力,延长保存期限。常温动物大多数酶的活性每降低 10℃就减少 2/3~1/2。大多数器官能耐受热缺血 30~60 min 而不至于完全丧失功能。器官从 37℃冷却至 0℃能延长保存时间 12~13 h。供体肺获取血液的条件直接关乎肺的保存期,这与目前认为冷保存状态下器官代谢基本停止的观点并不一致,在

保存过程中连续代谢是很重要的,未来的研究方向将是证明在保存液中维持低水平代谢的最适条件。

2 肺器官理想的保存液应满足的要求

肺器官在低温冷冻状态下保存,由于缺血、缺氧,Na⁺-K⁺ATP 酶受抑制,导致组织酸化;ATP 降解形成腺苷、肌苷、次黄嘌呤等,器官再灌注时,需要大量 ATP,因而 ATP 前体物质在器官保存中相当重要;肺器官移植保存液的组成应满足下列 5 个要求:①减少由于低温保存导致的细胞水肿;②防止细胞的酸化作用;③防止灌洗保存中的细胞间隙膨胀;④防止氧自由基的损伤,尤其是在再灌注过程中;⑤提供再生高能磷酸化合物的底物。

3 肺器官保存液

3.1 细胞内液型保存液 Euro-Collins 液(ECS)及威斯康星大学液(University of Wisconsin 液,UWS)是该类型液的主要代表,也是临床上较为常用的供肺保存液。ECS 对肾脏的保持及 UWS 胰腺的保存都获得了成功,ECS 及 UWS 对供体肺保存并没有取得预期效果,ECS 仅能保存肺 4~6 h^[3]。

3.2 细胞外液型保存液 细胞外液型保存液模拟细胞外液配制而成,具有与细胞外液相似的电解质成分。用于肺保存的细胞外液型保存液有:低 K⁺右旋糖酐钾液(LPDS),ET-K 液,Kerb's 液,肝素血、Wallwork's 等^[4]。目前,有人用低钾葡萄糖液灌洗供

体肺脏并在 10℃ 用 100% O₂ 半膨胀肺, 保存肺脏 12 h 获得成功^[5]。尽管临床应用 LPDS 作肺保存, 尚未见保存时间超过 6 h 获得满意肺保存的报道。但有人用 LPDS、LPDG (Low - potassium dextran glucose) 保存狗肺, 获得了 24 ~ 28 h 的安全缺血时限^[6]。

3.3 关于肺器官保存液的胶体物质 缺血损伤增加了血管通透性, 使血管内液体流出, 细胞间隙水肿, 后者又加重肺缺血性损伤, 因此提高保存液的胶体渗透压, 保持血管内液体不外漏, 显得十分重要。在供体肺保存研究中, 常用胶体物质有: 血液, 白蛋白, 甘露醇低分子右旋糖酐钾、羟乙级淀粉、海藻糖等。

4 肺器官保存液的发展情况

器官保存是器官移植的供应环节, 当前用 UW 灌注液, 以 flushing 灌注法, 低温保存 (0 ~ 5℃) 膜内的器官取得较好的效果, 但胸内器官 (如心和肺) 效果不理想。肺保存技术的改进将缓解肺移植供应中器官缺乏引起的紧迫性, 以前的研究表明用 LPDS 灌注液, flushing 灌注法对肺低温保存比用 ECS 保存的效果好, 本试验是用犬的同种异体移植肺, flushing 灌注前没有用血管扩张剂保存 12 h 做的。Puskas 等证明在肺动脉灌注前用甲状腺素 E1 处理后, 用 LPDS 不比用 ECS 保存的效果好^[7]。在当前的研究中, Hachida 等人揭示了用 Verapamil 和葡萄糖 - 胰岛素 - 钾离子 (glucose - insulin - potassium) 灌注液进行保存的有效性, 在本研究中 Hachida 等人组合一种新方法 (UCLA 方法), 它包括这两种灌注液并且用它和 ECS 比较, 两组都是 4℃ 保存 6 h。相比之下, 肺用 UCLA 灌注液保存 6 h, 移植后的效果比在 ECS 灌注液中好得多^[8]。

5 肺保存的条件

5.1 温度及肺膨胀状态 目前, 许多学者通过大量实验证实了供肺 10℃ 保存的效果好, 目前这一看法基本取得了一致。但随着试验进一步深入, 单纯用 10℃ 作肺动脉冲洗和冷存的观点已受到挑战。充氧保存已是很多人研究的热点, 有人用低钾葡萄糖灌洗液在 10℃ 下, 用 100% O₂ 半膨胀肺成功获得保存 12 h 的缺血时限^[5], 但也有人认为最适宜膨胀气体氧浓度应在 50% 左右, 此时自由基含量最低, 血管通透性受损最小, 且能提供足够的肺泡氧供肺利用^[9]。

5.2 肺动脉低温灌洗 目前在肺保存中多采用肺动脉低温灌洗。Stig Steen 等人用 6 头猪进行肺和支

气管动脉 Perfadex 灌注 6 ~ 8℃ 下保存 24 h, 进行研究后, 建议在肺移植之前作肺保存或长期保存, 肺和支气管同时灌注比肺动脉的单独灌注效果好^[10]。

6 供体肺保存的评价

早在 1989 年 Pegg 认为保存器官和组织的活性的鉴定应包括: ①生理学完整性; ②代谢活性; ③机械活性; ④有丝分裂的活性; ⑤体外功能的完成^[11]。以前的生化指标及冷冻标本病理检查, 因存在有创伤性、不稳定性而逐渐被淘汰, 目前无论在实验室中还是临床上, 评价肺保存多通过移植后对移植肺的功能检测来判断肺保存的效果, 比如血气分析肺动脉压、氧分压、吸入气压峰值、气道压力以及存活率等指标。有人研究证明对下列指标的测定为肺保存提供了可靠评价标准: ①影像学改变 (radiological appearance); ②辅助通风时间 (Duration of assisted ventilation); ③肺泡 - 动脉氧梯度 (DO₂)。新技术的不断崛起, 使得移植前判断保存器官的活力逐渐成为可能, 近年来许多研究者用磁共振波 (MRS) 来评价保存器官和组织活力, 可以定性及定量分析细胞及组织器官里含磷物 (NADP ATP 等) 的浓度, 在细胞内的滞留和减少, 以及变化的速率, 测定细胞内无机磷还可估计细胞内 PH 值, 因而 MRS 可以准确的反映器官组织低温保存后的细胞代谢功能状态, 而且无创伤, 可以及时连续监测, 其应用具有广泛的前景, 但价格昂贵。德国 Abengroth 等用五导联感受器装置来测定细胞外间隙离子活力 (ion activities, IAM) 来评价保存器官活力^[12]。

目前, 移植前对供体肺进行肺活力及生存能力鉴定, 特别是从分子水平研究细胞内信息传递的“分子开关” - G - 调节蛋白、质膜离子泵、代谢指标、酶活性以及钙通道等作为检测标准, 来判断器官保存后组织的活力、评价保存液的优劣, 以及对器官移植后的存活情况的估计在国内尚属空白。

参考文献

- [1] 吴清玉. 心脏及肺移植现状与进展 [J]. 中华胸心血管外科临床杂志, 1979, 4(4): 193.
- [2] 屈宁, 高成新. 肺移植中供体肺的保存 [J]. 解剖科学进展, 1997, 3(1): 71.
- [3] Guanghan Wu, Futing Zhang, Robert K, et al. A systematic study of hypothermic lung preservation solutions: Euro - Collins solution [J]. Ann Thorac Surg, 1996, 62: 356 - 362.
- [4] 蒋志华. 供肺保存的研究现状 (综述) [J]. 国外医学·呼吸系统分册, 1998, 18(1): 7 - 10.
- [5] Date H, Lima O, Matmanura A, et al. In a canine model, lung preservation at 10 degrees C is superior to that at 4 degrees C. A comparison of two preservation temperatures on lung function and on a-

- denosine triphosphate level measured by phosphorus 31 - nuclear magnetic resonance [J]. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1992, 103(4): 773 - 80.
- [6] Halldorsson AO, Kronon M, Allen BS, et al. Controlled reperfusion prevents pulmonary injury after 24 hours of lung preservation [J]. The Annals of Thoracic Surgery, 1998, 66(3): 877 - 84; discussion 884 - 885.
- [7] Puskas JD, Hirai T, Christie N, et al. Reliable thirty - hour lung preservation by donor lung hyper inflation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104(4): 1075 - 1083.
- [8] Hachida M, Morton DL. A new solution (UCLA formula) for lung preservation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 97(4): 513 - 520.
- [9] Isselhard W, Minor T. Gaseous oxygen for protection and conditioning of organs during ischemia [J]. Zentralblatt fur Chirurgie, 1999, 124(4): 252 - 259.
- [10] Stig Steen, Per Ola Kimblad. Safe lung preservation for twenty - four hours with perfandex [J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57: 450 - 457.
- [11] 郑军华, 魏武. 器官保存领域的新进展 [J]. 国外医学·泌尿系统分册, 1995, 15(5): 216 - 219.
- [12] Abendroth D, Schilling M, Fenzlein PG, et al. Pretransplant assessment of renal viability by using ion - selective electrodes - a pilot study [J]. Transplant Proc, 1993, 25(4): 2563 - 2564.
- (收稿日期: 2014 - 11 - 19)
- 编辑: 王冰

【综 述】

经颅重复磁刺激治疗抑郁障碍患者的研究进展

张 俊, 翟长平, 崔 明, 宋红梅, 吴延海, 邓家佩

(安徽省荣军医院, 安徽 怀远 233400)

【摘要】 经颅磁刺激技术应用于临床不足 30 年时间, 其确切的作用机制尚不明确。有关经颅磁刺激治疗抑郁障碍患者的临床疗效和安全性目前还存在着一些学术争论。本文目的在于介绍经颅重复磁刺激治疗抑郁障碍患者的研究进展。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 抑郁障碍

doi: 10.3969/j.issn.1672-0369.2015.09.049

中图分类号: R749.7⁺1

文献标识码: A

文章编号: 1672-0369(2015)09-0088-04

预计到 2030 年, 抑郁障碍将成为全球最主要的致残原因, 它是导致劳动者丧失生产力、提早退休的首要原因。目前约 1/3 的患者对抗抑郁药物治疗无效。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是由 Barke 在 1985 年创立的一种在人头颅特定部位给予磁刺激的新技术, 被认为是 20 世纪继电休克治疗 (ECT) 运用于治疗抑郁障碍患者之后的第二次革命^[1]。重复经颅磁刺激 (repetitive TMS, rTMS) 指在某一特定皮质部位给予重复刺激的过程。美国食品药品监督管理局于 2008 年批准其应用于难治性抑郁障碍 (treatment resistant depression, TRD) 患者的治疗。目前有关 rTMS 治疗抑郁障碍的作用机制、临床疗效和安全性方面存在着一些学术争论。本文综述了 5 年来国内外运用 rTMS 治疗抑郁障碍患者的研究进展。

1 作用机制

1.1 神经电生理学方面的研究进展 rTMS 在治疗

TRD 方面得到飞速的发展, 尽管这个领域已经有了大量的研究, 但有关 rTMS 治疗抑郁障碍的确切的神经生理机制仍然不明确。这不利于预先选择合适的治疗方案和评估疗效。Valiulis 等选择目前最为常用的左侧高频 (10 Hz 刺激 23 名患者)、右侧低频 (1 Hz 22 名患者), 均进行 10 ~ 15 次的治疗, 并于治疗前和治疗后分别记录脑电图和临床量表测试。结果 57.78% 的患者临床症状得到明显的改善, 两组的量表减分率没有显著的差异; 但是他们作用的电生理机制不同: 低频刺激导致前额叶 α 波不对称性转移, 高频刺激导致大脑更加广泛的电生理变化 (左半球 δ 波频率增加、右半球 α 波频率增加、顶枕区 θ 波频率增加)^[2]。当前一些研究认为: 左右前额叶功能失调是 TRD 的发病基础。目前临床上采用的 rTMS 治疗方案也是基于以上假设。Pellicciari 等先以 1 Hz 频率的 rTMS 刺激 TRD 的右侧背外侧前额叶皮质区域 (R - DLPFC), 其后以 10 Hz 频率的 rTMS 刺激左侧背外侧前额叶皮质区域 (L - DLPFC)。结果表明: 抑郁症状的临床改善与作用于 L - DLPFC 时导致患者 REM 睡眠脑电波 α 波频率特征性的降低高度相关; 这可以作为 rTMS 所致皮质活动上调、神经生理

基金项目: 蚌埠医学院科研课题计划项目 (byky13128)

作者简介: 张俊, 男, 主治医师, 研究方向: 临床精神病学, E - Mail: zhangjunys2008@163.com。