

肺移植中供体肺的保存

屈 宁 高成新

(上海胸科医院 上海 200030)

摘要 由于近年来肺移植的广泛研究和应用,研究肺保存的方法日趋多样化、复杂化。尖端科技的应用已使研究进入分子水平。但与此同时,大量病例已进入临床,成功的经验日趋定型。肺保存的温度已基本控制在 10°C 左右,亦有部分学者认为 $4^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 为最佳。肺缺血保存在 24 h 内最好,最长不应超过 48 h。另外大量实验和临床经验证实低 K^{+} 灌洗液 (LPD、LPUW 等) 可能是肺动脉灌注中能够最佳保护肺组织的灌洗液。在未来的研究中,各种细胞因子、组织因子及缺血损伤机制在肺保存中的作用将成为主攻方向。

现代肺移植技术自 1993 年^[1]首次进入临床以来,已相继在欧美各国开展。我国已于 1995 年在安贞医院开展了首例单肺移植,并获成功。作为抢救终末期不可逆性肺病患者生命的新技术,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,供体肺的缺乏已是阻碍其成为常规临床治疗手段的一大主要因素。而大量意外死亡病人的健康肺脏却由于多方面的原因不能及时保留下来。因此肺脏保存技术的研究成为肺移植技术中的主要课题。自 1983 年 Cooper 等^[2]首次成功地为一 名晚期肺纤维化病人移植右侧单肺并获成功以后,肺的保存技术已从单纯供体肺切除移植演化成了今天的三个环节:① 供体肺的采取时机;② 供体肺的采取前的灌注、充气及药物应用;③ 采取后的供体肺保存温度及时间。本文就当前供体肺的采取前灌注、充气及药物应用,采取后的保存等技术及发展趋势做一综合介绍。

1.1 肺动脉低温灌洗

较早被用来降低肺脏温度并同时保护肺脏组织的灌洗液是 Ringer's 液及 Euro-Collin's 液 (EC)。近十年来在日本、法国、英国及德国等,各研究中心分别试验了 Fujimura-Sack's Low potassium dextran's (LPD) 及 University of Wisconsin (UW) 液灌洗肺脏。最终趋向为改良 EC 和 UW 液两种。这两种保存液也是当前各研究中心广泛使用及不断改进的保存液,详见下表^[3]。

各种肺保存液主要成分

mmol/L	LPD	EC	UW	LPUW
Na	168	10	20	-
K	4	113	140	-
Mg	2	2	5	5
Cl	103	15	-	-
SO ₄	2	2	5	5
HCO ₃	-	10	-	-
PO ₄	36.7	57.5	25	25
Dextran-40	2%	-	-	-
Osmolarity	292	359	320	320

防止肺组织细胞的缺血再灌注损伤 1993年 Cooper 指导下的 Sundaresan-S^[5]也证明了 LPD 液的优点 同年 Hardesty 等^[6]也开始使用 LPUW 液并获满意效果 1995年 Sundaresan^[3]报道了 Low potassium dextran-glucose (LPDG)液与 LPD 液的比较结果,证明了 LPDG 液为目前较为理想的肺脏保存灌洗液

低温是保存脏器的重要措施之一,早期的动物实验已经证实,单纯的低温浸泡法可使动物肺脏耐受缺血 4~6h;而肺动脉灌洗液的温度很大程度上决定了肺脏灌洗后的温度 通过降低灌洗液温度可以最快、最彻底地降低肺脏温度 所以灌洗液的温度也成为各研究中心的研究课题 Cooper 等^[2]在 1987 年研究肺在 0℃与 4℃的保存,证明 4℃为比较理想的灌洗温度 Wang 等^[7]报道了 4℃、10℃和 15℃对肺保存的影响,证明 10℃为肺保存的最佳温度 即低温灌洗可在灌洗液冷却在 10℃时经肺动脉注入

1.2 供体肺的充气

肺在萎陷状态下还是在充气状态下更易于保存曾经是个有争议的课题 但此问题很快就被各研究中心解决了 Steven 等^[8]认为缺血期间,肺组织萎陷或不适当充气会造成肺表面活性物质的损害而导致移植后的肺功能衰竭,这已为多数学者认同 Puskas-JD 等^[9]在 1992 年在一组狗模型中证明供氧条件下使肺膨胀保存更有利于保护缺血状态下的肺组织 方法是,潮气量 25ml/kg, PEEP5cmH₂O, R12 次/分, PO₂ 100%在供气压力 30cmH₂O 时停止 15 秒,结扎气管

1.3 药物应用

前列腺素 E₁ 为近年来广泛应用的防止缺血再灌注损伤及降低肺动脉压的抗

集 抗血小板聚集及保护细胞等功能 可以使小血管充血扩张,使灌洗阻力减低,增强灌洗液对肺组织的保护作用 Novick^[10]在 1991 年证明了上述 PGE₁ 的作用 Sundaresan 认为,尽管有些学者^[11,12]在实验中不能明确证实 PGE₁ 在肺保存中的作用,但绝大多数的实验研究及临床应用已证明了 PGE₁ 在肺保存中的作用是确实可信的, PGE₁ 的地位已不可动摇

另外, Corcoran 等^[13] 1992 年研究了血小板活性因子抑制剂主要通过抑制血小板活性因子、降低血小板活性、阻止微血栓形成,抑制了血小板在缺血再灌注的损伤

近年来氧自由基理论的发展,使肺移植保存的研究进入了分子水平 氧自由基 (·OH) 在肺组织中的增多会极大损伤肺组织 Conter 等^[14]在保存液中加入了 Deferoxamine 明显抑制了 ·OH 的形成,而 SOD 的发现更进一步抑制 ·OH 的增多 Cremer^[15]和 Bando^[16]在心肺 8 小时缺血模型中发现, SOD 对清除组织内的氧自由基作用是确实存在的

2 供肺采取后的保存

肺采取后的保存比较简单 Cooper 在 1983 年开始临床肺移植时,采用无菌袋包装, 4℃条件下保存 90 分钟后成功地为 5 例病人施行了移植手术 我院高成新等采用 MEC 液浸泡,以无菌袋包装外加冰块,并保持低温在 10℃左右最长 24 小时移植,术后移植肺仍有功能

参考文献

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung homotransplantation in man. Report of the initial case. JAMA, 1963, 186: 1065
2. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al.

3. Alexander Patterson G& Lounis Couraund. Current topics in General Thoracic Surgery. Volume 3. Lung transplantation, 1995, ELSEVIER
4. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al. A method for safe twelve hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 529
5. Sundaresan S, Lima O, Date H, et al. Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. Ann Thorac Surg, 1993, 56(5): 1129
6. Hardesty RL, Aeba R, Armitage JM. A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 105(4): 660
7. Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, et al. The effect of ischemia time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 333
8. Stevens GH, Sanchez MM, Chappell GL. Enhancement of Lung preservation by prevention of lung collapse. J Surg Research, 1973, 14 400
9. Puskas JD, Hrai T, Christie N, et al. Reliable thirty-hour lung preservation by donor lung hyperinflation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104 (4): 1075
10. Novick RJ, Reid KR, Denning L, et al. Prelinged preservation of canine lung allografts: the role of prostaglandins. Ann Thorac Surg, 1991, 51 853
11. Ueno T, Yolmisse H, Oka T, et al. The effect of PGE₂ and temperature on lung function following preservation. Transplantation, 1991, 52 626
12. Hopper TL, Fetherston GJ, Flecknell PA, et al. The use of a prostacyclin analogue, iloprost, as an adjunct to pulmonary preservation with Euro-Collins solution. Transplantation, 1990, 49 495
13. Corcoran PC, Wang Y, Katz NM, et al. Platelet activating factor antagonist enhances lung preservation in a canine model of a single lung allotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104 (1): 66
14. Center JV, Katz NM, Foegh NL. Iron Chelation therapy and lung transplantation: effects of deferoxamine on lung preservation in canine single lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 101 1024
15. Cremer J, Jurmann M, Dammenhayn L, et al. Oxygen free radical scavengers to prevent pulmonary reperfusion injury after heart-lung transplantation. J Heart Transplant, 1989, 8 330
16. Bando K, Tago M, Teraoka H, et al. Extended cardiopulmonary preservation for heart-lung transplantation: A comparative study of superoxide dismutase. J Heart Transplantation, 1989, 8 59