

# 脑死亡对供体肺的影响及肺保护措施

张晓羽 综述 杨绍军 校审  
(昆明医学院, 云南 昆明 650000)

[关键词] 脑死亡; 供体肺; 保护措施

[中图分类号] R617 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706 (2011) 1B-0277-05

目前肺移植被公认为治疗终末期肺病的唯一有效方法。自 1963 年, 美国密西西比大学 James Hardy 医生<sup>[1]</sup>进行了第一例人类肺移植以来到 2009 年底世界范围内共完成肺移植约 32 000 多例。虽然肺移植手术成功率不断上升, 但世界上肺移植总数并未随之大幅提升。在我国截止到 2009 年 3 月共完成肺移植 150 例, 而现阶段每年肺移植量也仅约 20~30 例。供体肺严重不足是抑制肺移植开展的主要原因。

在我国供体器官的来源主要有活供体、脑死亡供体、尸体 3 种途径。而欧美大部分国家和地区则以脑死亡供体作为器官移植的主要供体来源。因此脑死亡供体肺就成为了解决肺供体紧张的有力手段<sup>[2]</sup>。然而, 脑死亡是一个非常复杂的病理生理过程, 它可以通过许多途径, 如: 影响血流动力学、改变机体的新陈代谢和内分泌等, 最终导致多器官功能衰竭<sup>[3]</sup>, 并直接影响供体的质量以及移植术后的生存率。因此了解其病理生理变化, 并最大限度的保护供体器官, 提高有限供体肺的质量, 降低肺移植术后器官衰竭的发生率是目前研究热点。本文将对脑死亡所引发的病理生理变化对供体肺的影响及一些对肺功能的有效保护措施进行综述。

## 1 脑死亡后病理生理变化及对肺的影响

### 1.1 交感神经兴奋引起血流动力学变化及对肺的影响

脑死亡后血流动力学变化可能是脑死亡这一复杂病理生理过程对所有供体器官造成损伤最早的。最早 Novitzky 等人<sup>[4-5]</sup>应用给狒狒颅内加压造成脑死亡模型发现急性脑死亡能快速造成严重的血

流动力学改变。近年来根据大量动物实验的结果发现, 急性脑死亡发生约 1 min 时, 机体儿茶酚胺 (CA) 改变最明显 (儿茶酚胺风暴), 随之发生的血流动力学的改变与之相关, 如: 心率加快, 收缩压升高, 左心输出量增加等。随后儿茶酚胺水平持续下降, 至脑死亡 30~60 min 时, 降至基础水平以下。同时, 研究还发现血流动力学改变的程度及时间分布与儿茶酚胺中的肾上腺素和去甲肾上腺素量一致。因此脑死亡发生后, 儿茶酚胺的大量释放可导致血液动力学的急剧变化, 可造成组织器官的损伤, 尤其是重要器官, 如: 心、肺等的形态学的改变。高血压之后的正常血压或低血压阶段是由于交感神经活性降低所致。心脏收缩功能, 舒张功能及交感神经紧张性降低, 导致的血管自主调控功能下降。最终导致外周组织和器官的血供, 氧供减少, 无氧代谢增多, 对组织和器官造成不良影响。

儿茶酚胺对于肺的影响可分为血流动力学机制和非血流动力学机制两部分。血流动力学引起的肺损伤又可分为: 高血压高灌注阶段和低血压低灌注阶段。具体如下: (1) 高血压高灌注阶段: 脑死亡开始后约 1 min, 大量儿茶酚胺释放, 兴奋血管的  $\alpha$  受体, 使得体血管与肺血管强烈收缩, 体循环阻力增加引起肺动脉压与左房压上升, 肺静脉淤张, 当肺毛细血管内压力迅速上升时, 水则进入肺间质引起间质水肿, 继而累及肺泡上皮细胞, 出现肺泡水肿, 造成肺内毛细血管破裂, 肺间质水肿 (肺血管外的肺水含量在脑死亡之后可显著增加 10%), 肺泡出血及肺泡内蛋白沉积<sup>[6]</sup>, 导致肺损伤。 (2) 低血压低灌注阶段: 随着病情的发展, 交感神经兴奋性降低, 儿茶酚胺分泌减少, 降至正常水平或正常水平以下。此时大量外

[作者简介] 张晓羽 (1980~), 男, 云南昆明市人, 在读硕士研究生, 主要从事心胸血管外科临床工作。

[通讯作者] 杨绍军. E-mail: bridyxiaoyun@hotmail.com

周血管开放, 血压骤降至正常以下. 机体出现缺血缺氧, 造成重要脏器损伤, 如心、肺等的损伤<sup>[7]</sup>. 为保证能量供应, 机体的无氧代谢增加, 体内乳酸含量升高, 出现代谢性酸中毒. 代酸导致毛细血管网的进一步开放, 血压又再持续下降, 加重组织的缺血缺氧. 另外, 缺血缺氧及酸性物质使得各种心脏毒性物质聚集, 破坏心肌组织, 对心脏造成损伤, 引起心功能衰竭, 降低心排血量. 心衰加重机体缺血缺氧、无氧代谢、酸中毒. 最终, 此恶性循环不断加重, 导致肺及其他供体脏器损伤. (3) 儿茶酚胺与肺损伤的非血液动力学机制: 儿茶酚胺与肺损伤尚存在非血液动力学关系. 因为儿茶酚胺的大量释放会引起细胞内钙超载<sup>[8]</sup>. 儿茶酚胺通过  $\beta$  受体使腺苷酸环化酶活化, cAMP 生成增加. cAMP 激活蛋白激酶 A (PKA), PKA 又使 L 型钙通道磷酸化而促进钙内流; 此外儿茶酚胺还通过  $\alpha$  受体激活磷脂酶 C, 产生三磷酸肌醇 (IP3), 导致内质网和肌浆网上钙通道开放, 使细胞内钙库释放钙. 钙超载可引起细胞的线粒体功能障碍、激活钙依赖性降解酶、促进活性氧生成及破坏细胞骨架. 从而对供体器官造成损伤.

## 1.2 下丘脑 - 垂体轴功能紊乱与肺损伤

脑死亡过程中可伤及延髓和下丘脑, 引起内分泌系统功能紊乱. 内分泌紊乱对脑死亡供体肺的损伤也可以分为: 血流动力学和非血流动力学两方面. 具体表现为: 甲状腺素、肾上腺皮质激素、抗利尿激素等的异常释放<sup>[8]</sup>. 甲状腺素释放减少可增加外周血管阻力, 改变血液动力学; 使心肌细胞无氧代谢增加, 酸性物质聚集, 造成心脏损伤<sup>[9]</sup>. 最终使血流动力学发生改变, 造成肺损伤. 垂体内分泌系统的功能紊乱主要表现为抗利尿激素的释放增加所引起的中枢性尿崩. 国外报道中枢性尿崩症 (CDI) 原发病为脑死亡的占 51%<sup>[10]</sup>, 小儿脑死亡合并 CDI 的发生率从 11%~87.5% 不等<sup>[11]</sup>. 脑死亡合并 CDI 引起的脱水不但会加重血流动力学改变, 而且机体水、电解质紊乱均可导致肺及其他供体器官的损伤.

脑死亡后内分泌系统功能紊乱对供体的影响除上述血流动力学改变外, 对机体炎症反应的调控也有重要影响. 甲状腺素、糖皮质激素等都具有较强的抗炎作用. 脑死亡后甲状腺素、糖皮质激素等释放减少使得体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8 的释放增加, 不但加重已有的炎症反应, 更使机体内炎症反应失控. 然而, 有另一些学者并不完全认同脑死亡一定会引起内分泌功能

紊乱, 因为一些脑死亡患者体内激素水平并未出现明显下降, 甚至接近正常<sup>[12]</sup>. Petty<sup>[13]</sup>等人的研究证实: 某些处于脑死亡状态的病人的脑实质仍有血流. 这说明脑死亡时下丘脑 - 垂体轴并未完全瘫痪. 因此内分泌系统在脑死亡后的病理生理变化及其对供体器官的影响还有待进一步的研究和讨论.

## 1.3 脑死亡后细胞凋亡相关肺损伤

### 1.3.1 PMN 凋亡调节与肺损伤

脑死亡属于严重的应激反应. 实验证实<sup>[14]</sup>, IL-1 $\beta$  是急性肺损伤 (ALI) 时最早产生的细胞因子之一, 在 ALI 发病早期起重要作用已经明确. IL-1 $\beta$  可造成嗜中性粒细胞 (PMN) 活化和积聚, 大量 PMN 会迅速进入肺实质, 产生大量弹性蛋白酶 (NE)、氧自由基等物质导致肺损伤<sup>[15]</sup>. 另外肺损伤 BALF (支气管肺泡灌洗液) 及血浆中存在抑制 PMN 凋亡的物质<sup>[16]</sup>. PMN 凋亡的抑制就意味着 PMN 生存周期的延长, 细胞所发挥作用的持续存在, 造成过度的炎症反应而损伤组织<sup>[17]</sup>. 因此 PMN 凋亡失调可能是脑死亡肺损伤发病的重要影响因素.

### 1.3.2 巨噬细胞与肺损伤

有研究表明 PMN 严重低下时仍可发生肺损伤. 某些致病因子不通过 PMN 也可直接导致肺损伤. 巨噬细胞可能在其中起着重要作用<sup>[18]</sup>. 肺损伤发生 6~24 h 后, 肺巨噬细胞数量持续增加, 肺泡巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 激活, PI3-K 和 PKB 也增加<sup>[19]</sup>. 这些蛋白质在控制诱导型一氧化氮合成酶 iNOS (inducible NOS) 的表达方面具有重要作用. 诱导型环氧合酶、iNOS 和磷脂酶在静息时, 在细胞内没有或很少表达的, 而一旦受到前炎症细胞因子 (如: IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、等) 的刺激, 表达将急剧增加, 成为过度释放炎症介质的主要来源<sup>[20]</sup>. 另外, 肺损伤发病过程中, 巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可趋化 PMN, 使 PMN 在肺内聚集, 导致上述严重炎症反应. 同时巨噬细胞产生氧自由基和水解酶与杀菌有关, 亦能直接或间接引起肺损伤.

### 1.3.3 NF- $\kappa$ B 与肺损伤

NF- $\kappa$ B 是一种广泛存在于多数细胞中的基因转录调节蛋白. 随着研究的深入, 它已被认为是一切炎症反应的总开关<sup>[21]</sup>. 在静息时 NF- $\kappa$ B 通常与抑制蛋白 I- $\kappa$ B 结合成无活性的形式, 存在于胞浆中. 研究发现脑死亡能够使 I- $\kappa$ B 磷酸化, 从而使 NF- $\kappa$ B 活化, 移入细胞核内, 与靶基因启动子或增强子的  $\kappa$ B 基序结合, 并诱导许多细胞因子的转录, 参与免疫早期反应和炎症反应. 这些细胞因子包括: TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、iNOS、COX2、趋化因子、粘附分子、集落刺激因子等<sup>[22]</sup>. 此外,

NF- $\kappa$ B 的调控还可影响一些抗炎和与细胞凋亡有关的分子。如：锌指蛋白 A20、血红素加氧酶-1 (HO-1)、肿瘤坏死因子受体相关因子-1、抗细胞凋亡的蛋白-1 和-2、TNF- $\alpha$  受体相关因子等, Bcl-2 同源体 A1/Bfl-1 和 IEX-IL 也都受 NF- $\kappa$ B 的调控<sup>[23]</sup>。这些因子的合成释放都可直接导致机体失控的炎症反应并引起肺损伤。

1.3.4 AEC 细胞及肺血管内皮细胞凋亡对脑死亡供体肺的损伤 临床上脑死亡多由脑外伤引起, 脑部的创伤可刺激各种效应细胞过度释放多种炎症介质 (如:TNF、IL-1、IL-6、IL-8 等), 引起肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞广泛破坏而致急性肺损伤<sup>[24]</sup>。肺泡上皮细胞的干细胞, 肺泡型上皮细胞 (AEC 细胞), 其凋亡在肺损伤的病理过程中至关重要<sup>[25]</sup>。

急性肺损伤时造成肺表面活性物质衰竭的病因有很多, 但其共同的病理特点是肺泡的机械性损伤和 AEC 细胞的凋亡。在脑死亡猪动物模型的肺组织电镜下, 可以看到 AEC 细胞的板层小体排空现象。肺表面活性物质的缺乏使得肺顺应性下降, 肺泡萎陷, 肺功能下降。机体由于气体交换障碍而出现缺氧, 引起重要脏器损伤。另外, 在肺损伤病理变化过程中, 机体将受损的 AEC 细胞清除的过程可引起炎症反应, 加重已存在的肺组织的损伤。

肺血管内皮细胞是肺血管内皮—肺泡上皮屏障的重要组成部分。因此肺血管内皮细胞受损时, 可导致肺血管内皮—肺泡上皮屏障丧失正常功能, 血管通透性增加, 加重肺间质水肿影响肺功能。在急性肺血管损伤修复期, 肺血管内皮细胞凋亡又限制了血管的生成。肺损伤所产生的大量的 TNF- $\alpha$  可能通过诱导肺血管内皮细胞凋亡, 造成上述病理生理变化。因此, 在短期过量的血管内皮凋亡可能是肺损伤的发生机制之一。

综上所述, 脑死亡后细胞凋亡相关肺损伤机制是一复杂的相互影响的动态过程, 它贯穿于整个脑死亡过程。在早期, 肺泡壁上皮细胞和血管内皮细胞的凋亡直接导致通透性增高, 引起肺损伤、巨噬细胞增生、大量中性粒细胞浸润。此时巨噬细胞被激活后, 细胞因子释放增多, 另一方面巨噬细胞于创伤后吞噬能力下降, 大量凋亡的中性粒细胞因得不到及时的吞噬清除而最终破裂放出毒性内容物, 造成进一步肺损害。在晚期, PMN 由于凋亡失控, 大量 PMN 造成严重后果。

## 2 脑死亡供体肺的保护措施

脑死亡是一个复杂的病理生理变化, 能在很多方面影响供体质量。供体质量的下降直接导致器官移植手术的成功率的下降。所以在脑死亡供体器官被摘取之前预防和减轻器官的损伤, 提高供体质量是十分重要的。日本独协医科大的神户义人等人提出在脑死亡的器官摘取围手术期, 脑死亡供体应维持收缩压  $>100$  mmHg; 尿量  $>100$  mL/h;  $\text{PaO}_2 > 100$  mmHg; 血红蛋白  $>100$  g/L 的“100 原则”, 以提高供体器官的质量<sup>[26]</sup>。本文以下部分将就目前的脑死亡供体肺保护策略做一简单综述。

根据上文所提到的脑死亡后发生的病理生理变化, 目前脑死亡供体肺保护策略主要从以下三个方面考虑。一是在脑死亡早期稳定血液动力学, 避免交感神经系统过度兴奋引起的儿茶酚胺风暴对机体的损伤。二是纠正脑死亡后机体发生的内分泌紊乱。三是如何防止脑死亡之后的失控的炎症反应。

### 2.1 稳定血流动力学

2.1.1 阻断交感神经过度兴奋引起的儿茶酚胺释放 脑死亡后 1 min 内的“儿茶酚胺风暴”是影响血液动力学变化的主要因素。血压、心率及心输出量都有急剧的上升。随后的 1 h 内血压、心率及心输出量将逐渐恢复并最终降至正常水平以下, 并难以维持。研究表明这一系列的变化与交感神经的过度兴奋有关。有人曾经将狒狒的双侧交感神经切除或应用  $\beta$  受体阻滞剂, 并成功地阻断了“儿茶酚胺风暴”。因此混合  $\alpha$ 、 $\beta$  阻滞剂预处理脑死亡供体可以较好的保护供体。除此, Geerard Audibert<sup>[27]</sup>等人在临床研究中对脑死亡患者应用艾司洛尔、乌拉地尔及硝苯吡啶都有较好的心肌保护效果, 从而稳定了血流动力学, 达到肺保护目的。

2.1.2 保证有效循环血量 在脑死亡后约 30~60 min 发生的低血压低灌注会对供体肺及其他器官造成缺血缺氧。此时保证血管内容积, 心脏搏血量和器官灌注压至关重要。研究发现合理应用儿茶酚胺可以提高脑死亡供体器官的质量。此外, 脑死亡维持应注意有效循环血容量的确保, 维持血压以保障器官的有效灌注。目前多提倡用胶体来维持血容量。实验证明, 在猪脑死亡模型建立后立即输入琥珀酰明胶注射液治疗, 可改善机体状况, 维持脑死亡后血液动力学、内环境稳定。同时, 琥珀酰明胶可以控制细胞凋亡, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等炎症介质的释放, 减轻炎症反应, 有助于脑死亡供体肺保护<sup>[28]</sup>。

2.1.3 补充内分泌激素 脑死亡后引发的交感神经兴奋及下丘脑-垂体轴功能紊乱, 使机体内分



泌、血流动力学、代谢、炎症反应等方面都发生变化。针对内分泌紊乱这一问题,众多科研小组提出运用激素替代疗法可以稳定脑死亡后机体内分泌系统,从而减轻供体器官组织的损伤。Novitzky<sup>[29]</sup>等人研究证明,应用激素替代疗法可减轻供体细胞缺血损伤、减少器官再灌注损伤,从而提高供体器官的质量。国内外均有由血流动力学指标不能达到合格要求的供体,经妥善治疗(包括应用激素替代疗法)后大部分都可以达到合格供体要求,移植术后效果良好的临床报道。特别是应用 T4 替代治疗可逆转由于无氧代谢增加造成的心肌受损,促进能量储备并改善心功能<sup>[30]</sup>,从而稳定血流动力学。因此适量补充肾上腺皮质激素、甲状腺素、抗利尿激素等有助于稳定血流动力学改变,提高移植质量。

## 2.2 防治炎症反应

2.2.1 激素治疗 脑死亡后多种炎症介质大量释放,并介导炎症反应发生。加上血流动力学的不稳定可以加重炎症反应。因此脑死亡发生后的炎症反应往往成失控状态。对供体肺造成的损伤也极为严重,甚至是不可逆的。所以适当应用激素[如:肾上腺皮质激素,甲状腺素(T3)<sup>[31]</sup>等]以稳定细胞膜;减少细胞因子、炎症介质释放,减少炎性细胞浸润;阻断炎症反应从而减少肺组织的损伤,提高供体肺质量<sup>[32]</sup>。

2.2.2 自由基清除 脑死亡发生后 PMN 的聚集活化可导致机体生成大量的自由基,蛋白酶炎症介质的释放。自由基可引起一系列的炎症反应早已被大量实验明确。自由基损伤的内源性防御系统由体内巯基氧化还原和超氧化物歧化酶,过氧化氢酶及小分子抗氧化物质共同构成。防治自由基损伤对脑死亡肺损伤是肺保护的重要方向。目前研究证实抗氧化剂,包括 N-乙酰半胱氨酸<sup>[33]</sup>、安溴索、维生素类和硒元素等,在清除自由基、减少炎症反应中的重要作用。同时也是脑死亡供体肺保护的有效手段。

## 3 展望

通过对脑死亡后机体的病理生理变化、内分泌系统的病理改变、炎症反应、急性肺损伤、细胞凋亡等的研究,可以看到脑死亡对供体肺损伤的机制是十分复杂的,众多因素既独立存在又相互影响,相互促进。血流动力学的改变虽然发生最早,影响也是最早的,但并不是影响肺功能,

造成肺损伤的唯一因素。脑死亡是一种应激反应,除血流动力学的改变外还可以从内分泌、炎症等多方面对供体器官造成损伤。此外细胞凋亡调节机制虽然发生时间较晚,但在整个脑死亡肺损伤过程中有着重要地位。目前细胞凋亡机制在脑死亡过程中的影响尚未完全明确,很多问题还存在争议。所以今后更多的研究重点将会倾向于对细胞凋亡调控方面。

对于脑死亡后供体肺的保护措施应该是综合性的考虑。单一的从某一个损伤机制考虑肺保护措施不可能得到成效,因为发病机制是多方面的。目前国内有用中药制剂对脑死亡供体进行保护的研究,并收到成效的报道。相信随着研究的不断进行;新药物不断被发现,肺移植供体短缺的现状将会得到改善。

## [参考文献]

- [1] 苏泽轩,于立新,黄洁夫. 现代移植学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:508—513.
- [2] PETER S, STEFAN B, JANDE J et al. Effects of catecholamine application to brain dead donors on graft survival in solid organ transplantation [J]. Transplantation, 2001, 72:455-463.
- [3] ALI SALIMA, MATTHEW MARTINA, CARLOS BROWNA et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation [J]. Clin Transplant, 2007, 21:405—409.
- [4] COOPER D K, NOVITZKY D, WICOMB W N. Hemodynamic and electrocardiographic responses [J]. Transplant Proc, 1988, 20(5 Suppl 7):25—28.
- [5] NOVITZKY D, WICOMB W N, COOPER DKC et al. Electrocardiographic haemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon [J]. Heart Transplant, 1984, 4:63—69.
- [6] SEDY J, ZICHA J, KUNES J et al. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development [J]. Physiol Res, 2008, 57(4):499—506.
- [7] SHAMES B D, ZALLEN G S, MCLINTYRE R C J R et al. Chemokines as mediators of diseases related to surgical condition [J]. Shock, 2000, 14(1):1—7.
- [8] NOVITZKY D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor [J]. Transplant Proc, 1997, 29:3370—3372.
- [9] Hypophysis-thyroid axis disturbances in human brain-dead donor [J]. Transplant Proc, 1996, 28(1):171—172.
- [10] GARCIA GARCIA E, LOPEZ SIGUERO J P, MILANO MANO G et al. Etiologia de la diabetes insipida central en la edad pediátrica [J]. Etiology of central diabetes insipidus

- in children[J]. *An Esp Pediatr* ,1999 ,51 :53.
- [11] KAREN G ,BARZILAY Z ,SCHREIBER M ,et al.Diabetes insipidus indicating a dying brain [J]. *Crit Care Med* , 1982 ,10 :198.
- [12] NATH V S ,WIGFIELD C H ,KIRBY J A ,et al. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following beath in the transplant donor [J]. *AMJ Transplant* ,2005 ,5(4 Pt 1) :684—693.
- [13] PETTY G W ,MOTH J P ,PEDLEY T A ,et al. *Neurology* , 1990 ,40 :300—303.
- [14] KASAMA T ,MIWA Y ,ISOZAKI T ,et al. Neutrophil-derived cyto- kines:potential therapeutic targets in inflammation [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* ,2005 ,4(3): 273- 279.
- [15] AVLONITIS V S ,WIGFIELD C H ,KIRBY J A ,et al. The hemodynamic mechanisms of injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor[J]. *Am J Transplant* ,2005 ,5(4Pt1) :684—693.
- [16] PARSEY M V ,TUDER R ,ABRAHAME. Neutrophils are major contributors to intraparethymal lung IL2lexpression after hemorrhage and endotoxemi2α [J]. *J Immunol* , 1998 ,160 :1 007—1 013.
- [17] 高冬娜. 中性粒细胞弹性蛋白酶至急性肺损伤的研究进展[J]. *中国危重病急救医学* ,2006 ,18(8) :510.
- [18] 吴玉梅,马雪,熊晓云,等. 肺泡巨噬细胞ADAR1 基因在急性肺损伤中表达的变化[J]. *中国临床药理学与治疗学* ,2006 ,11(2) :153—157.
- [19] SUNIL V R ,CONNOR A J ,GUO Y ,et al. Activation of type alveolar epithelial cells during acute endotoxemia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* ,2002 ,282(4) : 1 872—1 880.
- [20] LASKIN D L ,FAKHRZADEH L ,HECK D E ,et al. Up-regulation of phosphoinositide 3- kinase and protein kinase B in alveolar macrophage following ozone inhalation.Role of NK- κ B and STAT- 1 in ozone- induce nitric oxide production and toxicity [J].*Mol Cell Biochem* ,2002 ,234- 235 (1- 2) :91—98.
- [21] AZZOLINA A ,BONGIOVANNI A ,LAMPIASI N. Subst - ance Pinduces TNF- alpha and IL- 6 production through NF- kappaB in perit onealmast cells [J]. *Biochim Biophys Acta* ,2003 ,1643(1- 3) :75—83.
- [22] JIANG B ,XU S ,BRECHER P ,et al. Growth factors enhance interleukin- 1beta- induced persistent act ivation of nuclear factor- kappaB in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Art erioscler Thromb Vasc Biol* ,2002 ,22 (11) :1 811—1 816.
- [23] SCHLAG G ,REDL H. Mediators of injury and inflammation[J]. *World J Surg* ,1996 ,20(2) :406—410.
- [24] 刘素芳,曹亚. NF- κ B的激活及阻断策略的研究进展 [J]. *国外医学生理病理科学与临床分册* ,2005 ,25 (3) :264—266.
- [25] HAGIMOTO N ,KUWANO K ,HARA N. The roles of apoptosis in lung injury [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* , 2002 ,40(5) :343—349.
- [26] 神户义. 独协医科大首次脑死亡器官摘取的麻醉经验 [J]. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* ,2008 ,35(3) : 191—195.
- [27] GEERARD AUDIBERT ,CLAIRE CHARPENTIER ,CAR- OLE SEGUIN- DEVAUX ,et al. Improvement of donor myocardial gunction after reatment of autonomic storm during brain death [J]. *Transplantation* ,2006 ,82:1 031—1 036.
- [28] 孙振涛,韩雪萍,苗丽君,等. 琥珀酰明胶容量治疗对脑死亡后血清TNF- α、IL- 1β、IL- 6水平的影响[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)* ,2008 ,29(11) :62—66.
- [29] NOVITZKY D ,COOPER D K ,REICHART B ,et al. He - modynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain- dead potential organ donors [J]. *Transplantation* , 1987 ,43(6) :852—854.
- [30] 张明宇,臧旺福,田海,等. 急性脑死亡对移植供体心脏形态学损害的研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报* , 2004 ,38(5) :445.
- [31] RAJAMIYER V ,VENKATESWARAN ,VAMSIDHAR D - RONAVALLI ,et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors:prevalence and impact of donor management and hormonal therapy[J]. *Transplan- tation* ,2009 ,88(27) :582—588.
- [32] MCLEAN K M ,DUFFY J Y ,PANDALAI P K ,et al. Glu- cocorticoids after the balance between pro- and anti- inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death[J]. *J Heart Lung Transplant* ,2007 ,26(1) : 78—84.
- [33] 王东,吴清玉,陈兴彭,等. N- 乙酰- L- 半胱氨酸对供者肺的保护作用 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志* , 2004 ,11(3) :211—213.

(2012—02—20 收稿)