

- [28] Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2011, 8(2): 177-187.
- [29] Falabella R. Vitiligo and the melanocyte reservoir[J]. In-
- 综 述 •
- dian J Dermatol, 2009, 54(4): 313-318.
- (收稿日期: 2013-02-23 修回日期: 2013-04-22)

移植肺保护措施的研究新进展*

龚添庆 综述, 刘 斌[△]审校
(四川大学华西医院麻醉科, 成都 610041)

关键词: 肺移植; 无心跳供体; 热缺血时间; 器官保存液; 离体肺灌注

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 24. 037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)24-2913-03

自 1963 年 Hardy 实施第 1 例人体肺移植术以来, 肺移植技术不断改进。1983 年以后肺移植例数迅速增加, 根据国际心肺移植协会的统计, 截止至 2011 年 6 月, 全世界共完成 39 835 例成人肺移植和 3 631 例成人心肺联合移植手术, 并以每年 2 000 多例的速度增长。肺移植已成为治疗终末期肺疾病的一种有效方法。然而, 供体肺来源不足和术后早期高病死率仍阻碍着肺移植的快速发展。由缺血再灌注损伤所引起的原发性移植肺功能不全(primary graft dysfunction, PGD)主要表现为非特异性肺泡损伤、肺水肿以及低氧血症, 常在术后 72 h 内发生, 是导致术后早期死亡的主要原因。因此, 减轻缺血再灌注损伤, 降低 PGD 发生率以及增加供肺来源成为肺移植研究重点。本文将从无心跳供体的发展、器官保存液的改进、离体肺灌注技术的应用等几个方面对近年来肺移植供体肺保护措施的研究进展进行综述。

1 无心跳供体

肺移植开展的初期, 供体肺主要来源于无心跳供体(non-heart-beating donor, NHBD), 后来由于脑死亡观念的接受, 脑死亡供体即有心跳供体(heart-beating-donor, HBD)成为供肺主要来源。随着肺移植需求量日益增加, 等待移植的患者数量远超过了有限的 HBD 数量, 特别是在中国等脑死亡概念还没被广泛接受的国家。因此, 研究者们又重新燃起对 NHBD 的希望, 以期能缓解供肺短缺问题。

NHBD 被分为 4 类即 Maastricht 分类: I 类, 到院时已死亡; II 类, 心肺复苏失败后死亡; III 类, 撤退生命支持等待心脏停搏; IV 类, 脑死亡患者心脏停搏。其中, I 类和 II 类称为不受控的 NHBD, III 类和 IV 类称为受控的 NHBD。

近年来, 随着 NHBD 肺移植例数增加, 许多临床研究将 HBD 与 NHBD 肺移植进行了比较。Van 等^[1]将 35 例来源于 III 类 NHBD 的肺移植与 77 例来源于 HBD 的肺移植进行队列研究, 结果为两组术后生存率、PGD 发生率、急性排斥反应发生率比较差异无统计学意义, 且 NHBD 组支气管闭塞综合征发生率更低, FEV₁ 值更高。Erasmus 等^[2]回顾性比较了来源于 HBD 的肺移植与来源于 III 类 NHBD 的肺移植, 两组术后肺功能比较差异无统计学意义, 且术后 2 年生存率 NHBD 组更高。威斯康星大学^[3]将 1993~2009 年进行的 18 例 NHBD 肺移植与 HBD 肺移植进行队列研究, 结果为两组患者远期生存率相当。Mason 等^[4]总结了全美 20 年来完成的 36 例来源于

NHBD 肺移植, 在排除双肺移植、较低器官评分的偏倚后, 存活率仍高于同期完成的来源于 HBD 肺移植。这些研究都证明了来源于 NHBD 的肺组织能安全用于肺移植。随着大量临床研究的深入以及 NHBD 肺保存技术的发展, NHBD 有望成为供肺的主要来源。

2 热缺血时限

目前, 对热缺血时间并没有一个明确的定义。Oto 等^[5]将热缺血开始定义为: 氧饱和度小于 85%, 收缩压小于 50 mm Hg, 心跳停搏或确认死亡; 热缺血结束为: 开始通 100% 氧气, 原位表面冷却或者肺动脉灌注开始; 对于受控的 NHBD 主要是指心跳停搏到肺动脉开始灌注这段时间。Levey 等^[6]在分析 13 例临床病例后认为对于受控的 NHBD, 用收缩压低于 50 mm Hg 至开始冷灌注肺动脉来定义热缺血, 更简单、广泛且包含了热缺血的重要因素。

供体肺都会经历一段时间热缺血, 特别是来源于 NHBD 的供肺, 征得家属同意和供肺评估都会延长热缺血时间。然而肺组织代谢率较低, 肺泡内充满氧气, 细胞呼吸并不依赖于血液灌注, 而是通过气体界面直接进行气体交换来维持细胞活力, 与其他实质器官相比能耐受更长时间的热缺血, 但其具体时长各研究不尽相同。

Gamez 等^[7]进行的 5 例非受控 NHBD 肺移植术, 热缺血时间平均为 120 min, 术后早中期肺功能良好且全部存活。在马德里进行的 17 例非受控 NHBD 肺移植中, 热缺血时间平均为 118 min, 最长达到 192 min, 术后 3 个月、1 年、3 年生存率分别为 82%、69%、58%^[8]。这是目前临床报道的最长的热缺血时间。

在动物实验中, 由于选择的动物不同, 结论也各不相同。Inci 等^[9]结果为猪肺热缺血 2 h 以后, 支气管肺泡灌洗标本中蛋白质含量、表面张力、气道峰压值、肺血管阻力明显增加, 氧合指数明显降低; Wittwer 等采用逆行肺静脉灌注的方法能使热缺血耐受时间达到 5 h。有通气的兔肺可耐受 4 h 热缺血。给予通气的鼠肺在热缺血 4 h 后有超过 80% 的实质细胞存活。因此, 目前大部分研究都支持肺在通气、肝素化等条件下能耐受热缺血时间为 4 h, 但多数仍采用热缺血 2 h 以内的供肺进行移植以提高术后肺功能, 降低 PGD 发生率。

3 器官保存液

最早的器官保存是通过体外循环机自体灌注、表面冷却等

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30972862)。 作者简介: 龚添庆(1987~), 硕士研究生, 主要从事围术期血液与器官保护研究。

[△] 通讯作者, Tel: (028)85423035; E-mail: benbinliu@hotmail. com。

方法。20 世纪 80 年代先后采用 Euro-Collins 和 University of Wisconsin 2 种细胞内液型保存液进行肺动脉灌注和保存,90 年代细胞外液型保存液如低钾右旋糖酐葡萄糖液(low potassium dextran glucose, LPDG)、Perfadex、Celsior 引进临床^[10]。动物实验比较了不同的器官保存液对术后早期肺功能的影响,大部分结果支持 LPDG 液更适合用于肺保存,其优点就在于低钾以及含有右旋糖酐,低钾对内皮细胞结构和功能损坏较轻,氧自由基和肺缩血管物质释放较少,右旋糖酐能增加红细胞变形性,阻止红细胞聚集和血栓形成,这些都有利于改善肺微循环,保护内皮-上皮屏障,从而减轻再灌注时蛋白和水的渗出。

2003 年至今有 6 篇回顾性临床研究比较了 Euro-Collins 和 LPDG,其中 3 篇文章显示使用 LPDG 灌注术后早期肺功能更好^[11-13],表现为早期氧合功能更优,肺顺应性更好,机械通气时间更短,术后 30 d 病死率更低,严重的原发性移植肺功能不全发生率更低;3 篇研究认为 2 种保存液对术后早中期肺功能影响没有差异^[14-16]。法国的一项多中心研究纳入了 170 例肺移植病例来比较 2 种细胞内液型保存液 Euro-Collins、University of Wisconsin 和 2 种细胞外液型保存液 Cambridge、Celsior 的保存效果,结果显示使用细胞外液型保存液进行肺动脉灌注,再灌注时肺水肿发生率较低,但术后 1 个月病死率比较差异无统计学意义^[17]。日本的肺移植小组^[18]将自己研制的细胞外液型磷酸盐缓冲液 EP-TU 用于临床,已有 10 例患者接受了用 EP-TU 液保存的供肺移植,结果为:两肺的平均缺血时间分别为 431 min 和 571 min;平均 PGD 等级为 0.5~1.0;48 h 内 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 平均为 350~400 mm Hg;术后 30 d 和 5 年生存率分别为 90%、80%,得出结论为使用 EP-TU 液保存供肺能提高术后肺功能及生存率,但样本量太小还需更多研究来支持。虽然,目前还没有前瞻性大样本临床试验证明哪种保存液更好,但实验和临床证据都推荐使用细胞外液型保存液。

器官保存液研究的另一个热点是向保存液中添加各种药物以提高保存效果。胆绿素是血红素分解代谢产物,具有氧自由基清除作用,在 LPD 液中加入胆绿素用于鼠肺的灌注与保存,能减轻氧化损伤、炎症反应和细胞凋亡,提高氧合能力^[19]。向 University of Wisconsin 保存液中通入 5% CO 用于鼠肺保存能减轻炎症反应,提供细胞保护。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,能减轻实质器官缺血再灌注损伤,研究证明^[20]加入乌司他丁的器官保存液能减轻氧化反应,抑制炎症因子释放和中性粒细胞移行从而提高保存效果。其他添加药物还包括抗血小板内皮细胞黏附分子、磷酸二酯酶-5 抑制剂、尿激酶、前列腺素 E1、硝酸甘油、钙通道阻滞剂、表面活性物质、钾通道激动剂等,都有研究证明能提高保存效果。

4 离体肺灌注

在过去的一个世纪,离体肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)主要用于研究肺生理以及实验中评价不同保存条件或保存液对肺功能的影响,近年来常温下 EVLP 作为一种肺保存方法在动物模型中进行实验。Steen 等是最早将 EVLP 用于临床评估来源于非受控的 NHBD 供肺,同时也研制出一种特殊的渗透压最优、右旋糖酐含量高的肺灌注液 Steen 液。此后许多研究小组也开始将 EVLP 用于动物和临床淘汰的供肺评估。多伦多大学^[21]将改良的 EVLP 系统和技术用于正常猪肺,第一次证明了常温下 EVLP 能使肺功能维持稳定超过 12 h,且 EVLP 期间供肺评估结果与术后移植肺功能结果相关性高。其后又将经历冷保存 12 h 的猪肺分为两组分别行常温下 EVLP 保存或冷保存 12 h,结果 EVLP 组术后氧合功能更

好,肺水肿发生率更低,肺泡上皮细胞间连接完整性更好。Cypel 等^[22]第一个采用 EVLP 进行前瞻性临床试验,将 20 例来源于高危 HBD 或 NHBD 的供肺用改良 EVLP 方法保存后进行移植,平均 EVLP 时间超过 10 h,结果证明常温下 EVLP 能安全用于评估高危供肺,术后早期结果与传统冷保存方法比较差异无统计学意义,且 EVLP 组有降低术后 PGD 发生的趋势。

改良的 EVLP^[23]是在一个密闭的循环通路中,采用完全无细胞灌注液进行灌注,持续补充氧气和葡萄糖来维持代谢而无缺氧发生,肺动脉压维持在 8~12 mm Hg,左心房压为 5 mm Hg。EVLP 的优点包括:维持器官代谢功能,延长保存时限;对肺功能进行评估;进行器官复苏或积极治疗以修复损伤的肺组织。保存时限的延长,使利用较远地区的供肺成为可能,也为免疫配型、供肺优化提供了充足的时间,甚至让肺移植成为择期手术。一些供肺最初临床评估结果为可用,但在心跳停搏到供肺取出期间遭到严重损伤,导致移植失败;相反一些临床分级不能使用的供肺,在详细评估和测试后却可以成为合格供肺,而 EVLP 就为评估供肺是否能用于肺移植提供了一个平台,从而提高手术的可预测性和安全性。多伦多研究结果得出如果肺功能参数在经历 4 h EVLP 后维持稳定或提高,供肺就能安全用于肺移植。目前,使用的临床供肺选择标准如血气分析、胸片、支气管镜检结果等用来预测术后肺功能显然是主观的、不严谨的,而肺组织、支气管肺泡灌洗液、灌注液中的生物标记能在很大程度上提高预测术后结果的准确性,EVLP 的应用能使生物标记评估成为一种实时的检测方法,从而更准确地诊断肺损伤。在 EVLP 期间还能靶向输送药物来治疗受损的肺组织而避免对其他毒性作用。其他应用还包括:EVLP 期间使用基因或干细胞疗法来修复肺组织;将 EVLP 作为肺细胞再生的生物反应堆;治疗肺肿瘤等。虽然 EVLP 这种新的保存方法才刚刚起步,但随着临床研究和应用增加,有望大幅提高供肺的利用率和术后肺功能。

5 结 语

由于肺源短缺等因素,中国肺移植开展较少。但随着对 NHBD 研究的深入,NHBD 有望成为供肺的主要来源从而缓解供肺短缺问题,加上传统的肺保存液不断改良以及新生的 EVLP 技术的不断成熟,肺移植将不再成为难题,更多的终末期肺疾病患者将得到治疗。

参考文献:

- [1] Van De Wauwer C, Verschuuren EA, Van der Bij W, et al. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011,39(6):175-180.
- [2] 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(4):452-457.
- [3] 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(5):1306-1315.
- [4] Mason D, Thuita L, Alster J. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008,136(4):1061-1066.

[5] Oto T, Levvey B, McEgan R, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(2):196-199.

[6] Levvey BJ, Westall GP, Kotsimbos T, et al. Definitions of warm ischemic time when using controlled donation after cardiac death lung donors[J]. Transplantation, 2008, 86(12):1702-1706.

[7] Gamez P, Cordoba M, Ussetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. one-year experience and results[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8):1098-1102.

[8] 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(5):529-534.

[9] Inci I, Arni S, Acevedo C, et al. Surfactant alterations following donation after cardiac death donor lungs [J]. Transpl Int, 2011, 24(1):78-84.

[10] Van Raemdonck D. Thoracic organs: current preservation technology and future prospects; part 1: lung [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(2):150-155.

[11] Rega F, Verleden G, Vanhaecke J, et al. Switch from euro-collins? to perfadex? for pulmonary graft preservation resulted in superior outcome in transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(1):S111.

[12] Rabanal JM, Ibanez AM, Mons R, et al. Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex)[J]. Transplant Proc, 2003, 35(5):1938-1939.

[13] Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, et al. Early outcomes comparing perfadex, euro-collins, and papworth solutions in lung transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(5):1842-1848.

[14] Nath DS, Walter AR, Johnson AC, et al. Does perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation? [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(12):2243-2248.

[15] Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, et al. Perfadex for clinical lung procurement; is it an advance? [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(3):990-995.

[16] Ganesh JS, Rogers CA, Banner NR, et al. Does the method of lung preservation influence outcome after transplantation? an analysis of 681 consecutive procedures [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(5):1313-1321.

[17] Thabut G, Vinatier I, Brugiere O, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(7):1204-1208.

[18] Okada Y, Matsumura Y, Date H, et al. Clinical application of an extracellular phosphate-buffered solution (EP-TU) for lung preservation; preliminary results of a Japanese series[J]. Surg Today, 2012, 42(2):152-156.

[19] Sugimoto R, Tanaka Y, Noda K, et al. Preservation solution supplemented with biliverdin prevents lung cold ischemia/reperfusion injury[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(6):1035-1041.

[20] Xu M, Wen XH, Chen SP, et al. Addition of ulinastatin to preservation solution promotes protection against ischemia-reperfusion injury in rabbit lung[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(14):2179-2183.

[21] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(12):1319-1325.

[22] Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation[J]. N Engl J Med, 2011, 364(15):1431-1440.

[23] Cypel M, Keshavjee S. The clinical potential of ex vivo lung perfusion[J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(1):27-35.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

· 综 述 ·

功能性核磁共振在轻度认知功能障碍中的研究进展*

云德波, 夏学巍 综述, 杜贻庆 审校

(桂林医学院附属医院神经外科, 广西桂林 541001)

关键词: 轻度认知功能障碍; 功能性磁共振; 研究进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)24-2915-03

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化和痴呆之间的一种过渡状态, MCI患者是老年性痴呆的高危人群^[1]。认知障碍对日常生活的影响有时甚至远超过躯体功能障碍, 不但影响患者的社会适应能力, 而且给家庭和社会造成沉重的负担, 研究其临床特点, 对其进行早期诊断与干预是防治痴呆的关键。近年来, 利用功能性核磁共振

(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对 MCI 记忆编码和提取、视空间功能、执行功能、默认网络、针刺疗法治疗 MCI 等方面展开了许多研究。本文拟回顾近年这些方面研究情况, 总结现今研究成果对 MCI 诊断与分型的作用和相关治疗病理、生理学机制以及研究中所面临的问题, 并对未来继续深入研究进行展望。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81060094)。 作者简介: 云德波(1984~), 在读硕士研究生, 主要从事神经外科基础与临床研究。