

脑死亡诱发肺损伤机制及治疗进展*

付志杰 周华成 李文志[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 黑龙江省麻醉与危重病研究重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 肺移植是终末期肺疾病的最终治疗方案。供体短缺是肺移植所面临的主要问题。目前,脑死亡供体是肺移植供体的重要来源。然而,脑死亡过程会诱发急性肺损伤并且加重肺缺血再灌注损伤。脑死亡肺损伤机制主要包括三个方面:血流动力学的剧烈改变、全身炎症改变、神经内分泌的改变。其肺损伤表现于肺间质水肿、血浆外漏和肺泡出血,造成肺水肿等。深入探索脑死亡肺损伤的机制,将对治疗及实施肺保护提供有力的依据。

关键词 脑死亡 供体 肺保护

中图分类号 R617 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 22-4373-03

Advancement in Mechanism and Treatment on Lung Injury Induced Brain Death*

FU Zhi-jie, ZHOU Hua-cheng, LI Wen-zhi[△]

(Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, the Hei Long Jiang Province Key Lab of Research on Anesthesiology and Critical Care Medicine, HeiLongJiang Province, Harbin, 150081 China)

ABSTRACT: Lung transplantation has become an effective and a widely accepted clinical treatment for patients with end-stage pulmonary diseases. The shortage of suitable donors is one of difficulties which are faced by lung transplantation. Brain-dead (BD) donor is the major source of lung transplantation in recent years. Brain death is followed by devastating hemodynamic, inflammatory and neuro-humoral reactions in the potential donor which not only inflict direct damage, but also induce activation of the immune system which can cause rejection or even graft failure. BD-induced lung injuries include massive interstitial edema, hemorrhage, and intra-alveolar deposits, which makes the lung susceptible to ischemia-reperfusion injury, primary graft dysfunction, and chronic rejection. Hence, alleviating BD-induced injuries can improve the outcome of lung transplantations. Further exploration of the mechanism of brain death induced lung injury will provide strong basis for the implementation of lung protection.

Key words: Brain death; Donor; Lung protection

Chinese Library Classification(CLC): R617 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 22-4373-03

前言

肺移植是治疗终末期肺疾病的最终方案。由于肺移植供体的缺乏,许多患者在等待移植的过程中死亡。目前脑死亡(BD)供体成为肺移植供体的重要来源。然而,大量研究表明 BD 可导致自主神经风暴,严重影响供体血流动力学和内分泌的稳定,造成肺水肿,血管通透性增高以及肺泡内出血,由此导致的供体肺损伤将使其不适于移植,或使移植后肺功能下降^[1]。基于此,许多学者开始对 BD 后肺保护进行研究,以减轻 BD 引起的肺损伤,改善移植后肺功能。

1 脑死亡引起的供体肺损伤的机制

对脑死亡后肺损伤的病理生理机制的深入研究将为脑死亡后器官移植供体肺保护提供基础。根据目前的研究,我们总结为三方面机制,分别为严重的血流动力学改变、炎症反应、神

经内分泌机制。

1.1 脑死亡所致的血流动力学的改变

基础和临床研究都显示脑死亡会诱发短暂的副交感神经激活,继而引发交感神经风暴(来自于神经末梢和肾上腺)^[2],这个过程大概持续 15 分钟^[3]。这个过程向循环释放大量的儿茶酚胺类物质,包括多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和神经肽 Y 等^[4]。在一个脑死亡的动物模型中,循环中多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素的浓度分别是其未死亡时的 800%、700%、100%。这些效应导致外周血管剧烈收缩,全身的血管阻力急剧增加,平均动脉压升高,全身器官灌注不良,静脉回心血量急剧增加,心肌的氧耗增加,心排出量减少,即体循环向肺循环内积聚,血管内的容量再分布到毛细血管和肺,肺循环占全身血液含量的比例由 24%增加到 72%,继而肺毛细血管内静水压升高引起肺毛细血管内皮损伤,导致肺间质水肿、血浆外漏和肺泡出血,造成肺水肿。这一短暂且具有自限性的儿茶酚胺大量释放的过程之

* 基金项目 中国博士后基金特别资助项目 (201104453)

作者简介 付志杰 (1986),女,硕士研究生,研究方向:围术期器官功能保护,

Tel: 15244622201, E-mail: douwdou@163.com

[△]通讯作者 李文志,男,教授,主任医师,博士生导师, E-mail: wenzhili9@126.com

(收稿日期 2012-03-06 接受日期:2012-03-30)

后,会出现交感神经失活,心脏变力性、变时性和自律性均遭到破坏,从而心排出量下降,血压下降,器官灌注进一步的减少。

1.2 脑死亡导致的炎症改变

很多研究表明脑死亡伴随促炎介质的释放,位于中枢神经系统的有 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 ; 位于周围器官的有 IL-1 、 IL-2 、 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、转化生长因子和干扰素。其中,在内皮细胞和上皮细胞, IL-1 、 $\text{TNF-}\alpha$ 刺激了 ICAM-1 、 VCAM-1 、P 选择蛋白和 E 选择蛋白的生成,有助于肺上皮、内皮细胞的中性粒细胞和单核细胞的粘附,对肺细胞有着巨大的损伤,特别是肺泡 II 型细胞^[5,6]。另外, IL-1 、 $\text{TNF-}\alpha$ 诱导产生 IL-8 ,其增加中性粒细胞的粘附,使得肺泡细胞和基膜受到破坏,降低供体肺质量,是原发性移植物功能障碍的危险因素^[7,8]。另一个研究证实, ET-1 水平增高,会刺激中性粒细胞的积聚,从而对移植物基膜和内皮细胞造成损伤^[9]。

脑死亡伴随着促炎因子的过度表达,引起中性粒细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞的大量浸润,这些分子通过炎症反应直接对肺造成损伤,或者通过提高移植后的组织相容性从而造成肺损伤,其不仅仅由于增加气道压和肺水含量而导致急性移植物功能衰竭,更是由于逐渐形成的内膜增厚、梗阻性支气管炎和慢性排斥反应而引起的移植物质量差^[10]。

1.3 脑死亡所致的内分泌的改变

脑死亡显著影响下丘脑-垂体轴的功能。下丘脑是调节体温的基本中枢,下丘脑功能紊乱会产生低体温。腺垂体激素(促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素)和神经垂体激素(抗利尿激素 ADH)都受到严重的破坏。脑死亡后血浆游离型 T_3 、 T_4 浓度也显著降低,12 小时后,其浓度几乎检测不到^[11]。脑死亡诱导成功后 5 分钟可检测到肾上腺皮质激素升高,接下来的 15-45 分钟其逐渐降低,4 小时后几乎检测不到。这些激素浓度的下降与心肌收缩性的进行性抑制有关。脑死亡后垂体后叶素的缺乏导致 ADH 的降低,数小时后其浓度几乎为零,从而引起血糖升高、血容量减少、血浆渗透压升高、血钠升高。另外,脑死亡后 3 小时内血浆胰岛素水平降低了一半,从而引起血糖升高,与之伴随的是细胞内糖浓度的下降,进而供体心肌能量缺乏。这些激素的变化进一步加重了系统缺血,从而向无氧代谢转化,进而产生大量的脂酶、蛋白酶、核酸内切酶和活性氧簇等物质,严重影响移植物功能。

有临床研究显示脑死亡并不一定引起内分泌功能衰竭,在许多脑死亡患者体内激素仍处于正常水平且能维持相当长时间。因此其内分泌的改变仍需进一步的研究。

2 脑死亡后肺脏保护策略

BD 后对供体进行更合理的治疗有助于增加肺移植供体数量、减少供体肺损伤和改善移植后肺功能。对 BD 患者的治疗的基本目标包括恢复和维持血压、体温、保持最佳肺功能状态;恢复血管内容量和纠正酸碱和电解质失衡、连续监测并适当纠正尿和血浆电解质水平和渗透压,维持内环境稳态。

2.1 稳定的血流动力学

脑死亡患者常发生低血压,血流动力学支持的关键在于维持充足的循环血流量、稳定且适当的心排出量和保证机体器官组织氧输送的灌注。液体复苏是纠正低血压的第一步,但应达

到恰当的血容量,避免液体过量输入,应使用 CVP 监测指导液体复苏。平均动脉压不低于 60mmHg,中心静脉压维持在 6-10mmHg^[4,12]。但应注意的是,即使 CVP 维持在 10mmHg 以下,过量的液体输注也可能引发心肌水肿和急性肺损伤从而使肺功能迅速恶化,因此要严格限制液体量。液体的选择首选胶体如右旋糖酐或羟乙基淀粉,避免晶体液如生理盐水加重机体的高钠血症^[3]。另外这些液体必须是温热的液体以免加重了低体温。当红细胞比容小于 30%的时候应当输血。如果充足的液体治疗后收缩压仍然小于 100 mmHg,就应当使用血管活性药物。过去常首选肾上腺素或去甲肾上腺素,但由于其影响心肺移植的预后而受到了限制^[13]。有研究报道低剂量的多巴胺与肺泡液的快速吸收有关^[14],因此,近年来更趋向于使用多巴胺,根据血压的情况逐渐的增加剂量,但是最高剂量不能超过 15 mg/(kg·min)。另外一些研究显示低剂量的垂体后叶加压素或人工合成的类似物精酰胺能够稳定系统循环稳定,减少大量胶体输注,降低肺水肿,预防糖尿病、尿崩症,而且对移植后的器官功能没有副作用^[15]。因此,当液体治疗和常规的血管活性药物不能使血流动力学稳定的时候,就应该加用低剂量的垂体后叶加压素或人工合成的类似物精酰胺。当收缩压高于 150 mmHg 的时候也应该进行治疗,治疗的药物可以选择硝普钠。

2.2 肺脏相关性支持

通气治疗的目标是在尽可能最低的吸入氧浓度的时候($\text{FiO}_2 < 50\%$,以防发生气压伤), PaO_2 维持在 75 mmHg 以上。如果需要,可加用呼气末正压(PEEP),但不能超过 5-10 cmH₂O,否则会因为加大了静脉回流而影响机体血流动力学的稳定^[16]。也有研究称 PEEP 应在 10 cmH₂O 以上,其能减弱脑死亡引起的肺血管收缩,从而提高移植肺供体质量^[17,18]。另外,将呼吸机参数调节到合适值以使 pH 值维持在正常范围, PaCO_2 维持在 30-35mmHg。每 2-3 小时使用纯氧和 5cmH₂O 的 PEEP 检查氧合情况监测肺功能。推荐每 120 分钟进行一次手法通气以防止肺膨胀不全和膨胀肺泡,呼吸停止试验后尤为重要。预防性使用抗生素,特别是胸片显示有渗出的情况下。每 2-4 小时胸片检查渗出的进展情况,以调整抗生素的剂量。在每个供体的肺脏获取前(特别是吸入浓度高而氧分压依旧很低的供体,即使胸片没有特别显著的变化),都应常规进行支气管镜检,以其清除气道内可能存在的痰栓、血栓及其他分泌物^[19,20]。

2.3 激素疗法

BD 导致内分泌紊乱,各种内分泌激素水平不同程度下降,而体内稳定的激素水平对维持器官的有氧代谢起很重要的作用。现有研究表明应用激素替代疗法对 BD 后器官功能保护起一定的作用。Novitzky 等报道激素替代疗法可使无氧代谢向有氧代谢转化并改善血流动力学状态^[21,22]。BD 后给予 120-180 mg/dL 的胰岛素从而恢复血糖水平是十分必要的,它能够预防高血糖所引发的过度利尿、低血容量、代谢性酸中毒、能量赤字等^[4]。有研究发现,为了预防和治疗脑死亡后尿崩症的发生,首次给予抗利尿激素 5U 的负荷剂量,随后按 1-4U/h 的剂量持续泵注,从而保持平均动脉压在 90mmHg 水平^[3]。Salim A 等研究发现,对于血流动力学不稳定的 BD 患者,应用甲状腺激素者移植后器官的质量明显优于未应用甲状腺激素者^[23]。Follette 等发现,单次给予甲基强的松龙(15 mg/kg)可减轻促炎介质的

释放、减少白细胞黏附分子的附着、增加肺泡液的清除,从而预防肺脏换气功能恶化,改善供体质量^[24]。以上表明,单一激素的给予对于脑死亡引起的肺损伤可能是有益的,也有研究证明联合几种激素对移植物的保护作用更为明显。

2.4 维持体内内环境的稳定

首先,钠水平需要严格控制,液体的给予也要根据钠的水平做相应的调整。研究表明体内钠的水平过高会导致移植后的器官功能障碍。如果钠的水平高于 136 mmol/L,那么 0.9%的生理盐水就要换成 0.45%的生理盐水和 5%的葡萄糖。液体的进量应该等于尿的排出量加上 50mL。另外,钾的替代治疗也可以维持正常的心肌收缩力和正常的节律。还要注意保持镁离子、钙离子在正常水平。在某些供体,需要较高速率(1000 mL/h)的静脉置换。血液净化可以稳定血流动力学,有效的清除炎症因子,补充外源性的激素,理论上可以提供有效的保护作用。

2.5 气体治疗

针对脑死亡肺损伤的病理生理过程,探索应用具有抗炎症、抗氧化应激和抗凋亡的治疗性药物已成为减轻肺移植供体保存的主要研究课题。近年来基础实验研究证实医学气体在此领域的治疗有广泛的应用前景,这些气体主要包括一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)、硫化氢等。周等人^[25]报道脑死亡供体吸入 CO 对脑死亡肺损伤和移植后肺功能具有保护作用,这些效应可能是 CO 通过调节 MAPK 信号转导途径,发挥抗炎反应和抗凋亡效应的。NO 有强力的血管调节和免疫调节特性。吸入 NO 可抑制核转录因子激活所致促炎因子表达上调,对肺缺血再灌注损伤起到保护作用。也有研究声称,脑死亡供体予以抑肽酶或吸入一氧化氮,对已经发生肺损伤的脑死亡供体的保护作用不明显^[26]。因此 NO 对脑死亡肺损伤是否具有保护作用有待研究。

2.6 全身支持

BD 后体温调节中枢被破坏,引起低体温。为了预防低体温的发生,静脉输注液体温度应与体温接近,吸入气体应该保温保湿,患者最好应用保温毯。动脉血气需每 2-3 小时检测,脉搏氧饱和度需持续检测以便早期发现肺功能失常的最可能征象^[4]。注意维持肾脏功能,维持体内电解质平衡。另外,常翻身、定期进行鼻胃管吸引、眼部护理和使用规范的无菌技术等,对脑死亡后器官供体保护也非常重要。

2.7 其他方法

一项基础实验证实,脑死亡后立即腹腔注射胆绿素 35mg/Kg 可减轻脑死亡致大鼠肺损伤,其机制与抑制肺组织氧化应激反应和细胞凋亡有关^[27]。

3 小结与展望

随着供体保存条件的改善、外科技术的提高以及免疫抑制剂的应用,终末期肺脏疾病患者越来越依赖通过肺移植来提高其生存质量。脑死亡患者作为肺移植供体的主要来源,因此,保护脑死亡患者的肺脏就尤为重要。尽管近年来关于脑死亡肺损伤的机制和保护的研究颇多,但还需要更为深入的机制研究和寻求更为理想的治疗药物。

参考文献 (References)

[1] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation:

the role of brain death in donor lung injury [J]. Transplantation, 2003, 75(12):1928-1933

- [2] Skrabal CA, Thompson LO, Potapov EV, et al. Organ-specific regulation of pro-inflammatory molecules in heart, lung, and kidney following brain death [J]. J Surg Res, 2005, 123(1):118-125
- [3] De Perrot M, Weder W, Patterson GA, et al. Strategies to increase limited donor resources [J]. Eur Respir J, 2004, 23(3):477-482
- [4] Smith M. Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(9 Suppl):S217-222
- [5] Zweers N, Petersen AH, van der Hoeven JA, et al. Donor brain death aggravates chronic rejection after lung transplantation in rats [J]. Transplantation, 2004, 78(9):1251-1258
- [6] Yildirim E, Kaptanoglu E, Ozisik K, et al. Ultrastructural changes in pneumocyte type II cells following traumatic brain injury in rats [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25(4):523-529
- [7] Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(1):259-265
- [8] 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
- [9] Sutherland AJ, Ware RS, Winterford C, et al. The endothelin axis and gelatinase activity in alveolar macrophages after brain-stem death injury: a pilot study [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(10):1040-1047
- [10] Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, et al. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2007, 7(1):83-90
- [11] Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, et al. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies [J]. Transplantation, 2006, 82(11):1396-1401
- [12] Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor. Cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va [J]. Circulation, 2002, 106(7):836-841
- [13] Schnuelle P, Berger S, de Boer J, et al. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation [J]. Transplantation, 2001, 72(3):455-463
- [14] Ware LB, Fang X, Wang Y, et al. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung [J]. J Appl Physiol, 2002, 93(5):1869-1874
- [15] Katz K, Lawler J, Wax J, et al. Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery [J]. Resuscitation, 2000, 47(1):33-40
- [17] Mascia L, Bosma K, Pasero D, et al. Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: an observational survey [J]. Crit Care Med, 2006, 34(2):321-327
- [18] Smith M. Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(9 Suppl):217-222
- [18] Perrot M, Weder W, Patterson GA, et al. Strategies to increase limited donor resources [J]. Eur Respir J, 2004, 23(3):477-482

(下转第 4372 页)

- function from a few good reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40 (11): 2004-2021
- [52] Zhou Y, Wang SX, Jiang XY, et al. Visual detection of copper (II) by azide- and alkyne-functionalized gold nanoparticles using click chemistry [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 120 (39):7564-7566
- [53] Lin ZY, Gao S, Lin J, et al. Visual detection of copper (II) based on the aggregation of gold nano-particles via click chemistry [J]. *Anal Methods*, 2012, 4 (3): 612-615
- [54] Kang T, Hong S, Moon J, et al. Fabrication of reusable sensor for detection of Cu^{2+} in an aqueous solution using a self-assembled monolayer with surface plasmon resonance spectroscopy [J]. *Chem Commun*, 2005, 29: 3721-3723
- [55] Wing FY, Mat YWM, Azah YN. Surface plasmon resonance optical sensor for detection of essential heavy metal ions with potential for toxicity: copper, zinc and manganese ions [J]. *Sensor Lett*, 2011, 9 (5): 1704-1711
- [56] Wang L, Li T, Du Y, et al. Au NPs-enhanced surface plasmon resonance for sensitive detection of mercury (II) ions [J]. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25 (12): 2622-2626
- [57] He XR, Liu HB, Li YL, et al. Gold nanoparticle-based fluorometric and colorimetric sensing of copper (II) ions [J]. *Adv Mater*, 2005, 17 (23): 2811-2815
- [58] Medintz IL, Mattoussi HQ. Quantum dot-based resonance energy transfer and its growing application in biology [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2009, 11 (1): 17-45
- [59] Ling JA, Huang CZ. Energy transfer with gold nanoparticles for analytical applications in the fields of biochemical and pharmaceutical sciences [J]. *Analytical Methods*, 2010, 2 (10): 1439-1447
- [60] Algar WR, Massey M, Krull UJ. The application of quantum dots, gold nanoparticles and molecular switches to optical nucleic-acid diagnostics [J]. *Trends Anal Chem*, 2009, 28 (3): 292-306
- [61] Radwan SH, Azzazy HM. Gold nanoparticles for molecular diagnostics [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9 (5): 511-524
- [62] Huang CC, Chang HT. Selective Gold-nanoparticle-based "turn-on" fluorescent sensors for detection of mercury (II) in aqueous solution [J]. *Anal Chem*, 2006, 78 (24): 8332-8338
- [63] Pyne S, Sahoo GP, Bhui DK, et al. FRET based ultra sensor for detection of Hg (II) in water: a comparative study using citrate and mercapto propanoic acid as stabilizer of AuNPs [J]. *Sens Actuators B*, 2011, 160 (1): 1141-1148
- [64] Xing HY, Bu WB, Zhang SJ, et al. Multifunctional nanoprobe for upconversion fluorescence, MR and CT trimodal imaging [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (4): 1079-1089
- [65] Ke HT, Wang JR, Dai ZF, et al. Gold nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50(13): 3017-3021
- [66] Ke HT, Wang JR, Dai ZF, et al. Bifunctional gold nanorod-loaded polymeric microcapsules for both contrast-enhanced ultrasound imaging and photothermal therapy [J]. *J Mater Chem*, 2011, 21 (15): 5561-5564
- [67] Rex M, Hernandez FE, Campiglia AD. Pushing the limits of mercury sensors with gold nanorods [J]. *Anal Chem*, 2006, 78 (2): 445-451
- [68] Liu JM, Wang HF, Yan XP. A gold nanorod based colorimetric probe for the rapid and selective detection of Cu^{2+} ions [J]. *Analyst*, 2011, 136 (19): 3904-3910
- [69] Huang CC, Yang Z, Lee KH, et al. Synthesis of highly fluorescent gold nanoparticles for sensing mercury (II) [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46 (36): 6824-6828
- [70] Chai F, Wang TT, Li L, et al. Fluorescent gold nanoprobe for the sensitive and selective detection for Hg^{2+} [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2010, 5 (11):1856-1860
- [71] Zamarion VM, Timm RA, Araki K, et al. Ultrasensitive SERS nanoprobe for hazardous metal ions based on trimercaptotriazine-modified gold nanoparticles [J]. *Inorg Chem*, 2008, 47 (8): 2934-2936
- [72] Lou TT, Chen LX, Chen ZP, et al. Colorimetric detection of trace copper ions based on catalytic leaching of silver-coated gold nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3 (11): 4215-4220
- [73] Darbha GK, Ray A, Ray PC. Gold nanoparticle-based miniaturized nanomaterial surface energy transfer probe for rapid and ultrasensitive detection of mercury in soil, water, and fish [J]. *ACS Nano*, 2007, 1 (3): 208-214
- [74] Fu XL, Lou TT, Chen ZP, et al. "Turn-on" fluorescence detection of lead ions based on accelerated leaching of gold nanoparticles on the surface of graphene [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4 (2): 1080-1086

(上接第 4375 页)

- [19] Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, et al. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation [J]. *J Thorac Cardio-vasc Surg*, 2002, 124(2):250-258
- [20] Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, et al. Marginal donor lungs: a reassessment [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(3):421-427
- [21] Salim A VP, Velmahos GC, Sava J, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors [J]. *Arch Surg*, 2001, 136: 1377-1380
- [22] Novitzky D CD, Rosendale JD, Kauffman HM, et al. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies [J]. *Transplantation*, 2006, 82: 1396-1401
- [23] Salim A, Martin M, Brown C, et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(3):405-409
- [24] Venkateswaran R, Patchell V, Wilson I, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85:278-286
- [25] Zhou H, Liu J, Pan P, et al. Carbon monoxide inhalation decreased lung injury via anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in brain death rats [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2010, 235:1236-1243
- [26] Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, et al. Treatment of the brain-dead lung donor with aprotinin and nitric oxide [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29:1177-1184
- [27] 王娟, 周华成, 薄玉龙, 等. 胆绿素对脑死亡致大鼠肺损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(5):615-618
- Wang J, Zhou HC, Bo YL, et al. Effects of exogenous biliverdin on lung injury induced by brain death in rats [J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2010, 30(5):615-618