

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.18.008 [http://www.crter.org]

农江, 孙煦勇, 秦科, 赖彦华, 聂峰, 董建辉, 文海涛, 李壮江, 丁祺, 杨建均, 何昌桓. 脑死亡供体肺病理改变及临床移植应用的可行性[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(18):3283-3286.

## 脑死亡供体肺病理改变及临床移植应用的可行性\*

农江<sup>1</sup>, 孙煦勇<sup>1</sup>, 秦科<sup>1</sup>, 赖彦华<sup>1</sup>, 聂峰<sup>1</sup>, 董建辉<sup>1</sup>, 文海涛<sup>1</sup>, 李壮江<sup>1</sup>, 丁祺<sup>2</sup>, 杨建均<sup>2</sup>, 何昌桓<sup>2</sup>

1 解放军第三〇三医院移植医学研究院, 广西壮族自治区南宁市 530021

2 解放军第三〇三医院病理科, 广西壮族自治区南宁市 530021

### 文章亮点:

1 有学者认为在脑死亡过程中很多因素导致肺的改变, 因此实验观察脑死亡供体肺病理改变, 探讨其临床移植应用的可行性。

2 观察结果显示: 光镜下支气管及肺泡结构尚完整, 局部病灶见肺泡内皮细胞水肿、坏死、脱落, 肺泡间隔未见明显增宽, 但充血易见, 血管周围有少量出血, 有散在淋巴细胞; 电镜下脑死亡的肺泡细胞轻微水肿, 部分细胞胞核染色质沿皱缩的核膜下凝聚, 有的细胞核出现变型, 细胞线粒体肿胀, 但未见明显坏死。说明脑死亡供肺可以实施临床移植。

### 关键词:

器官移植; 器官移植基础实验; 脑死亡; 肺移植; 供体; 省级基金

### 摘要

**背景:** 有学者认为在脑死亡过程中很多因素可导致肺组织的改变。

**目的:** 观察脑死亡供体肺病理改变, 探讨其临床移植应用的可行性。

**方法:** 对 23 例脑死亡供体肺进行了病理活检, 苏木精-伊红染色、银染及 PAS 染色观察肺脏组织变化, 电镜观察肺脏超微结构变化。

**结果与结论:** 苏木精-伊红、银染及 PAS 染色光镜下见支气管及肺泡结构尚完整, 局部病灶见肺泡内皮细胞水肿、坏死、脱落, 肺泡间隔未见明显增宽, 但充血易见, 血管周围有少量出血, 有散在淋巴细胞; 电镜下脑死亡的肺泡细胞轻微水肿, 部分细胞胞核染色质沿皱缩的核膜下凝聚, 有的细胞核出现变型, 细胞线粒体肿胀, 但未见明显坏死。说明脑死亡供肺可以实施临床移植。

农江。  
675542391@qq.com

通讯作者: 孙煦勇, 解放军第三〇三医院移植医学研究院, 广西壮族自治区南宁市 530021  
sxywn@sohu.com

中图分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:2095-4344  
(2013)18-03283-04

收稿日期: 2012-09-17  
修回日期: 2013-03-21  
(20110112008/GW·C)

## Pathological changes and clinical application standards of brain-death donor lung

Nong Jiang<sup>1</sup>, Sun Xu-yong<sup>1</sup>, Qin Ke<sup>1</sup>, Lai Yan-hua<sup>1</sup>, Nie Feng<sup>1</sup>, Dong Jian-hui<sup>1</sup>, Wen Hai-tao<sup>1</sup>,  
Li Zhuang-jiang<sup>1</sup>, Ding Qi<sup>2</sup>, Yang Jian-jun<sup>2</sup>, He Chang-huan<sup>2</sup>

1 Research Institute of Transplantation Medicine, 303<sup>th</sup> Hospital of PLA, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2 Department of Pathology, 303<sup>th</sup> Hospital of PLA, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

### Abstract

**BACKGROUND:** Some scholars believe that many factors can lead to pathological changes of the lung in the process of brain-death

**OBJECTIVE:** To observe the pathological changes of brain-death donor lung, and to investigate the feasibility of its clinical transplantation.

Nong Jiang, Research Institute of Transplantation Medicine, 303<sup>rd</sup> Hospital of PLA, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China 675542391@qq.com

Corresponding author: Sun Xu-yong, Research Institute of Transplantation Medicine, 303<sup>rd</sup> Hospital of PLA, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China sxywn@sohu.com

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Science and Technology Bureau, No. Guikezi0991288\*

Received: 2012-09-17  
Accepted: 2013-03-21

**METHODS:** Twenty-three cases of brain-death donor lung received pathological biopsy, and hematoxylin-eosin staining, silver staining and PAS staining were used to observe the pathological changes of lung, and the microstructure of lung tissues was observed under electron microscope.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Under the light microscope, bronchial and alveolar structure was complete, and edema, necrosis and defluxion could be observed in part of epithelial cells by hematoxylin-eosin staining, silver staining and PAS staining; alveolar interval was not widened obviously, but hyperemia was visible; small amount of bleeding and scattered lymphocytes could be seen around the vessels. Under the electron microscope, the slightly edema were observed in the brain-death alveolar cells, the cell nuclear chromatin condensed along the caryotheca, some nucleus appeared abnormality, mitochondria were engorgement, but no cell necrosis could be observed. Brain-death donor lung is suitable for clinical transplantation.

**Key Words:** organ transplantation; basic experiment in organ transplantation; brain death; lung transplantation; donor; provincial grants-supported paper

Nong J, Sun XY, Qin K, Lai YH, Nie F, Dong JH, Wen HT, Li ZJ, Ding Q, Yang JJ, He CH. Pathological changes and clinical application standards of brain-death donor lung. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(18):3283-3286.

## 0 引言

选择解放军第三〇三医院器官移植中心2007年1月至2008年12月施行的23例脑死亡者, 对肺组织进行了光镜及电镜病理检查, 结合临床血清学改变等情况进行了肺移植评价。

## 1 对象和方法

**设计:** 病理观察实验。

**对象:** 脑死亡供者23例, 年龄10-53岁; 原发病为严重颅脑损伤18例, 脑血管畸形破裂出血4例, 1例为脑胶质瘤10岁儿童。供者全部处于深昏迷, 脑干反射全部消失, 无自主呼吸, 靠呼吸机维持均超过48 h, 呼吸暂停实验阳性, 脑电图平直, 经颅脑多普勒超声检查呈脑死亡图形<sup>[1]</sup>。切取供体器官前血肌酐( $118.0 \pm 23.6$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 血肌酐最高为250  $\mu\text{mol/L}$ 。切取供体器官前氧分压/氧浓度( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )大于350, 中心静脉压为4-6 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 呼吸末正压0.49 kPa。

**实验方法:**

**肺脏病理观察:** 在肺离体后、移植前对供肺穿刺或部分肺叶切取, 中性甲醛及戊二醛固定, 分别进行超声波快速石蜡切片, 做苏木精-伊红染色、银染、PAS染色及电镜检查。

**主要观察指标:** 脑死亡供体肺病理改变。

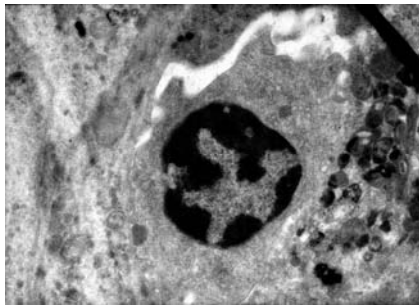
## 2 结果

**脑死亡供体肺病理改变:**

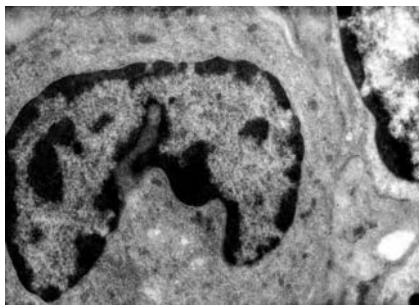
**肺泡的改变:** 支气管及肺泡结构尚完整, 局部病灶见肺泡内皮细胞水肿、坏死、脱落, 肺泡间隔未见明显增宽, 但充血易见, 血管周围有少量的出血, 有散在淋巴细胞, 未见肺透明膜的形成。

**肺间质血管的改变:** 在脑损伤导致脑死亡的病例中发现肺间质血管周围有少量出血, 血管周围有炎症反应。

**超微结构的改变:** 电镜下脑死亡的肺泡细胞胞质轻微水肿, 部分细胞胞核染色质沿皱缩的核膜下凝聚, 有的细胞核出现异形, 但未见明显的细胞坏死表现, 见图1。



A: 细胞核染色质聚集



B: 细胞核出现变形

图 1 电镜观察脑死亡供体肺超微结构

Figure 1 Ultrastructure of brain-death donor lung observed under electron microscope

### 3 讨论

肺移植是很多肺终末期患者生存的惟一希望, 在所有大器官移植中肺脏移植是最后进行实验移植研究的, 临床肺移植的进展也落后于其他器官。然而供体的缺乏、移植后排斥反应、闭塞性细支气管炎仍然是影响肺移植数量及移植后患者长期生存的主要问题。美国器官获取和移植中心统计数据 displays, 在所有器官供体中只有 15% 的供肺可以实施移植, 因大多数移植物都是因为器官功能降低而无法实施移植<sup>[2]</sup>。增加器官供体的途径之一就是从小脑死亡捐献者当中选择合适供体, 扩大供体的入选标准, 优化潜在的脑死亡供体标准, 这样可以最大限度地获得合适的供体以提高移植的成功率。在脑死亡供体当中脑损伤引起的死亡占绝大多数。有学者认为在脑死亡过程中很多因素导致肺的改变, 首先大面积的脑损伤可使儿茶酚胺水平升高, 在通过增加全身及肺循环血管阻力来升高血压, 收缩血管引起肺初期的病理生理改变, 由于脑损伤时儿茶酚胺水平提高, 儿茶酚胺增多刺激内皮细胞损伤并导致肺水肿的发生<sup>[3-5]</sup>。其次, 急性

脑损伤诱导肿瘤坏死因子和白细胞介素6的产生, 这些炎症因子可以引发血管的炎症反应。最重要的因素是供者器官在移植过程中由于供血中断及通过血管吻合或恢复血液循环后血液再灌入器官所形成的缺血再灌注损伤, 严重的缺血再灌注损伤可以造成广泛的肺泡损伤、肺泡间隔毛细血管血栓形成及局部肺泡透明膜的形成。

根据国际心肺移植协会2006年的统计, 肺移植后3个月的存活率为87%, 移植后30d内的主要死因中手术技术原因占8.4%, 原发性移植肺失功占28.4%、而急性排斥及感染分别占5.1%及21.2%。移植后1, 3, 5年生存率分别为78%, 61%, 49%<sup>[6]</sup>。然而新近有学者提出这些改变可以通过移植前对供体肺的处理来逆转<sup>[7]</sup>。目前临床上对脑死亡供体肺的保护主要是通过维持体液平衡和机械通气两方面。维持体液平衡就是要使满足终末器官所需的血管内液和引起血管内超负荷的最少液体量之间达到平衡, 以解决因血管内超负荷引起的炎症反应。然而这种体液目前正处在试验阶段。在动物实验中, 早期吸入沙丁醇胺可有效减少肺水肿的形成, 但是在临床试验当中还没有实施<sup>[8]</sup>。

机械通气是保护肺的必要措施, 包括低潮气量, 低压强和合适的呼吸末正压通气量, 低潮气量可以改善患者移植后急性肺损伤的发生<sup>[9]</sup>, 减少炎症反应<sup>[10]</sup>。合适的呼吸末正压通气可以减少肺膨胀不全, 以保证肺循环血流量。在临床工作中, 通过维持体液平衡、机械通气等措施维持呼吸循环等生命体征, 保护了器官功能, 为移植后提高移植肺的生存创造了条件。

移植肺供肺的保护也是手术成功的关键环节, 如在肺保护液中加入血小板活化因子拮抗剂、黏附分子拮抗剂等能改善肺内皮细胞的生存能力。Fischer等<sup>[11]</sup>发现, 在以120 mL/min高流率灌注供肺前10 min先以60 mL/min较低流率灌注, 较持续高流率灌注能显著降低供肺的肺动脉压、吸气峰压, 改善供肺的氧合能力并防止肺水肿。

本组资料的病理检查用快速石蜡切片代替了冰冻切片。因为冰冻切片很容易导致细胞肿胀, 使得观察时导致判断错误, 而且石蜡切片可以做冰冻切片无法进行的网染和PAS染色, 此两种染色对观察肺细胞结构是否完整、肺血管有无损伤等很有帮助。光镜下脑死亡肺组

织可见局部肺泡上皮细胞水肿、坏死、脱落, 肺泡腔有渗出液, 肺泡间隔增宽, 未见肺透明膜的形成。肺间质血管周围有少量的出血, 血管周围有炎症反应。肺组织中有淋巴细胞浸润。电镜下脑死亡供体肺肺泡细胞胞质水肿, 胞核染色质沿皱缩的核膜下凝聚, 有的细胞核出现异形但未见明显细胞坏死。

传统的肺移植供体选择标准如下<sup>[11]</sup>: 年龄 $\leq 55$ 岁; ABO血型相配; 肺X射线片正常无阴影;  $\text{PaO}_2 \geq 300 \text{ mm Hg}$ , 呼吸末正压 $0.49 \text{ kPa}$ ; 吸烟史 $\leq 20$ 年; 无胸外伤; 无肺脓肿; 无胸外手术史; 痰涂片革兰染色阴性; 支气管镜下检查正常且无分泌物。肺移植的种类包括单肺移植、整块双肺移植或双侧单肺移植、心肺联合移植。适于单肺移植的病变主要为肺气肿、 $\alpha$ -抗胰蛋白酶缺乏症、特发性肺纤维化、原发性肺动脉高压、艾森曼格综合征和慢性阻塞性肺病等。双肺移植主要适用于肺囊性纤维化、晚期慢性阻塞性肺气肿、肺动脉高压和其他肺疾病。通过回顾脑死亡后肺的病理活检发现改变并不大, 由于脑损伤引起的肺的病理改变可以通过术前的处理来提高肺移植的成功率, 脑死亡供体肺可以进行移植。作者认为脑死亡供体肺移植的标准可参考以下条件: ①病理活检; 大部分区域肺组织结构清晰, 肺泡完整, 绒毛存在; 未见肺透明膜的形成、肺泡间隔未见明显增宽。②结合临床情况: 吸烟史 $\leq 20$ 年、无胸外伤、无肺脓肿、无胸外手术史及恶性肿瘤病史, 肺X射线片正常无阴影; 年龄小于55岁; 捐献器官前 $\text{PaO}_2 \geq 300 \text{ mm Hg}$ , 呼吸末正压 $0.49 \text{ kPa}$ ; HIV、HCV病毒阴性。

目前本组病例样本量还较少, 今后计划进一步做更大样本、多中心的研究, 以全面了解脑死亡患者的肺脏病理改变, 完善供肺移植应用标准的建立。

**基金资助:** 广西科技厅自然科学基金资助(桂科自0991288)。

**作者贡献:** 实验设计、实施及评估由全体作者共同完成。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 供者家属同意捐献供体。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献

- [1] Weishengbu Naosiwang Panding Biao Zhun Qicao Xiaozu. Zhonghua Yixue Zazhi. 2003;83(3):262-264. 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)和脑死亡判定技术规范(征求意见稿)[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(3): 262-264.
- [2] Chang AC, Orens JB. Are there more lungs available than currently meet the eye? Am Respir Crit Care Med. 2006; 174(6): 624-625.
- [3] Riant T, Thicoïpé M, Masson F, et al. Plasma catecholamines in brain death. Presse Med 1991; 20(40):1991-1993.
- [4] Halejcio-Delophont P, Hoshiai K, Fukuyama N, et al. No evidence of NO-induced damage in potential donor organs after brain death. J Heart Lung Transplant. 2001; 20(1):71-79.
- [5] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. Transplantation. 2003; 75(12):1928-1933.
- [6] Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: tenth official report 1993. J Heart Lung Transplant. 1993; 12(4):541-548.
- [7] Subramanian A MBBS, Brown DR. Management of the Brain-Dead Organ Donor. Contemporary Critical Care. 2010; 8:1-12.
- [8] Follette DM, Rudich SM, Babcock ED. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. J Heart Lung Transplant. 1998; 17(4):423-429.
- [9] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med. 2000; 34(11): 1301-1308.
- [10] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005; 7(5):327-328.
- [11] Fiser SM, Kron IL, Lonn SM, et al. Controlled perfusion decreases reperfusion injury after high-flow reperfusion. J Heart Lung Transplant. 2002; 21(6): 687-691.