

• 述评 | 胸外科：中国好声音 •

【导读】“胸外科：中国好声音”是《中华胸部外科电子杂志》(*Chinese Journal of Thoracic Surgery*, 简称CJTS杂志)和AME出版社携手国内胸外科学者打造的全新栏目,内容为国内胸外科团队近期发表的高水平高影响的研究成果的简介,以期与读者们分享中国各胸外科研究团队的最新学术动态。

肺移植研究新动态

唐宏涛 黄桁 严浩吉 王俊杰 郑翔匀 李偲涵 徐琳 田东

一、大鼠原位肺移植模型中延长冷缺血时间对移植肺自噬的影响

南昌大学第一附属医院的唐建教授团队于2020年12月2日在*Life Sciences*杂志上发表的关于延长冷缺血(cold-ischemia, CI)时间对大鼠移植肺自噬的影响^[1]。该研究首先利用大鼠原位肺移植模型评估不同CI时间对自噬、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和葡萄糖消耗的影响。为进一步探索延长CI时间影响移植肺自噬的潜在机制,该研究将大鼠供肺分别置于含有3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)、雷帕霉素和寡霉素(oligomycin, OM)的低钾右旋糖酐(low-potassium dextran solution, LPD)灌注液中保存不同时间,再灌注3 h后收集肺组织用于进一步实验。结果表明移植肺中自噬、ROS和葡萄糖消耗水平在缺血再灌注后逐渐增加,并于6 h后达到峰值,最终随着CI的延长而逐渐减少。基于CI和自噬之间的相关性,该研究发现延长CI时间可以增强mTOR信号通路的磷酸化。在经含有3-MA和OM的LPD灌注液保存后,移植肺中ROS水平显著降低,这间接增强了mTOR信号通路的磷酸化,进而对自噬活性进行负向调节。相反,雷帕霉素作为mTOR抑制剂可诱导ROS水平和自噬活性的升高。缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是原发性移植肺功能障碍发生率升高进而导致肺移植术后生存降低的重要原因。近年来,多项研究表明自噬在供肺CI和IRI中扮演关键角色^[2-4],但其具体分子机制仍待阐明。唐建教授团队的研究初步表明延长CI时间可通过抑制mTOR信号通路

以介导移植肺的自噬,这对CI期间的供肺保护策略和IRI的潜在治疗有重要的参考意义。

二、基于¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像的影像组学在预测大鼠肺移植模型同种异体移植排斥反应中的应用

日本东京大学呼吸器外科的田东医生团队于2021年4月1日在2021年国际心肺移植年会上做了关于¹⁸F-FDG PET影像组学特征预测大鼠肺移植模型中发生同种异体移植排斥反应(allograft rejection, AR)的口头报告,相关摘要被其官方杂志*The Journal of Heart and Lung Transplantation*收录^[5]。本研究共纳入28只接受左肺原位移植的大鼠并将其分为4组(Syngeneic, Immunosuppression, Hybrid和AR组),采用LASSO回归筛选¹⁸F-FDG PET图像中与AR有关的影像组学特征,并构建基于影像组学特征的可视化诺模图进行结果预测。使用ROC曲线下面积比较影像组学特征与SUV的预测性能。该研究结果显示,110个被提取出的影像组学特征中大部分与组织病理学结果显著相关($P < 0.05$)。最终筛选出5个最佳AR相关影像组学特征计算出影像组学评分(Rad-score)与排斥反应分级(A级和B级)及肺实质纤维化百分比均成显著正相关($P < 0.001$),且相关系数分别为0.813、0.827和0.746。诺模图显示了影像组学特征对AR的预测结果与AR病理检测的一致性,且其具有较SUVmax和SUVmean更好的识别与预测能力,AUC分别为0.944(Rad-score)、0.839(SUVmax)及0.861(SUVmean)。目前,临床诊断移植肺发生AR的金标准仍然是组织活检,但活检属于有创操作,取得的组织样本较少,可能会造成一定的假阴性;对于正在服用抗凝药的患者也是禁忌操作。

DOI: 10.3877/cma.jissn.2095-8773.2021.03.14

作者单位: 637000 南充, 川北医学院附属医院心肺移植研究室

通讯作者: 田东, Email: TianD_EATTS@nsmc.edu.cn

此外,行肺叶移植的患者,由于移植物管腔较小,组织活检很难实现。该研究通过动物模型,证实了基于 ^{18}F -FDG PET的影像组学特征是一种潜在的可准确预测移植肺AR的无创手段,且其具有较传统SUV指标更好的预测能力,有望成为未来制订临床决策的辅助工具。

三、COVID-19患者在肺移植和体外膜肺氧合后的早期康复:一份病例报告

浙江大学医学院附属第一医院的陈作兵教授团队于2021年3月20日在*Annals of Translational Medicine*杂志上报道了一例重症COVID-19患者在接受15天体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持治疗后接受双肺移植的案例,并详细介绍了该中心多学科且个性化的术后早期康复干预方案^[6]。在该病例报告中,一名66岁的女性因重症COVID-19入院,并接受了长期机械通气和ECMO。由于长期体外生命支持治疗、围手术期大剂量皮质类固醇及术前右肺中叶切除术的使用,患者术后存在呼吸困难、气道清除能力下降、分泌滞留、肌力下降、日常活动减少等问题。因此,该患者需要进行早期康复以缩短机械通气和ICU住院时间,进而增强身体机能和提高生活质量。移植团队于术后第4天启动多学科且个性化的康复方案,包括体位管理、呼吸训练、气道廓清、运动训练、耐力训练和转移训练。康复前和康复后均采用标准化问题、Borg呼吸困难评分、改良Barthel指数、医学研究理事会评分和ICU身体机能测试评分对患者的康复状态进行评估。结果表明,在经过全面的康复训练后,患者上述评估指标均有明显的改善,患者于5天后成功脱离ECMO。随着COVID-19的大流行,肺移植已经成为COVID-19引起的急性呼吸窘迫综合征的有效替代治疗方案,但相关的数据和经验仍然较为匮乏。陈作兵教授团队根据COVID-19肺移植受者的具体情况制定了多学科且个性化的术后康复计划,并分享了针对该患者术后管理的讨论和经验。结果表明,对COVID-19肺移植受者行个性化早期康复干预是安全且有效的,可显著缩短受者术后ICU住院时间,减少术后并发症的发生,这为世界范围内COVID-19肺移植受者的术后康复提供了宝贵经验,更为肺移植术后管理与快速康复理念的融合提供了重要参考。

四、关于肺移植术后延迟拆除体外膜肺氧合的危险因素及其早期预后的回顾性分析

南京医科大学附属无锡人民医院的胡春晓教授于2021年4月在*Transplantation*杂志发表了关于肺移植受者术后延迟拆除体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的回顾性研究^[7]。该研究共纳入2015年1月1日至2018年12月31日间于无锡肺移植中心接受ECMO辅助支持治疗的267名肺移植受者,根据术中是否完全停止ECMO将受者分为早期拆除组(E组,107名受者,接受V-A-ECMO和V-V-ECMO的受者分别为89名和18名)和延迟拆除组(D组,160名受者,接受V-A-ECMO和V-V-ECMO的受者分别为101名和59名),并对供者和受者的围手术期数据进行回顾性分析,包括ECMO延迟拆除的可疑危险因素、术后并发症和住院生存率。结果显示,术前受者纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级和供者机械通气时间是导致V-A-ECMO受者延迟拆除ECMO的独立危险因素。与E组相比,D组术后输血量更多、机械通气时间更长,肺部感染、原发性移植植物功能障碍和肾功能障碍的发生率明显升高,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,延迟拆除ECMO是术后D组受者早期死亡的决定性因素,其死亡风险为E组的1.99倍(95%CI: 1.13~3.54)。ECMO是肺移植围手术期重要的心肺辅助工具,可为心、肺功能衰竭患者提供稳定的呼吸支持与循环供应。然而,长时间使用ECMO也会发生出血、感染等不良事件,因此把握ECMO的最佳拆除时机对肺移植患者早期肺功能恢复至关重要。胡春晓教授的研究表明,NYHA III/IV级的受者和机械通气时间 ≥ 5 d的供者可考虑延迟拆除V-A-ECMO,但此举可能会增加术后并发症和早期死亡风险,因此,临床医生在条件允许情况下应尽可能减少ECMO术后旁路时间。对于肺移植受者,目前并没有统一的ECMO撤机时机和指征,该研究对于ECMO共识的进一步补充和完善具有重要意义。

五、帕唑帕尼通过抑制MAP3K2和MAP3K3改善急性肺损伤

广州医科大学附属第一医院的何建行教授团队于2021年4月28日在*Science Translational Medicine*杂志上发表了关于帕唑帕尼改善急性肺

损伤 (acute lung injury, ALI) 的基础研究^[8]。该研究采用盐酸和脂多糖诱导构建了小鼠ALI模型,并结合临床应用共同探究了帕唑帕尼对ALI的治疗作用及其潜在机制。该研究先后证明了MAP3K3可以抑制ROS的释放、MAP3K2/3缺陷型中心粒细胞中的ROS水平高于野生型、骨髓细胞中MAP3K2和MAP3K3的缺乏主要影响肺通透性、MAP3K2/3可以在Ser²⁰⁸位点磷酸化p47^{phox},而p47^{phox}敲入突变可改善ALI。进一步的研究发现,旁分泌H₂O₂可增强内皮细胞屏障功能,p47^{phox}敲入突变可以重塑肺屏障细胞微环境。对帕唑帕尼的基础和临床研究发现,该药物是MAP3K2/3的底物特异性抑制剂且可以改善ALI,经帕唑帕尼治疗的肺移植受者,其术后肺水肿发生率得到有效改善。总的来说,帕唑帕尼通过抑制MAP3K2和MAP3K3介导的NADPH氧化酶2亚基p47^{phox}在Ser²⁰⁸处的磷酸化,以增加骨髓细胞中ROS的形成。骨髓细胞中MAP3K2和MAP3K3的遗传失活或p47^{phox}、Ser²⁰⁸对丙氨酸的造血突变可减轻ALI的表现并消除帕唑帕尼的抗ALI作用。这种髓样MAP3K2/MAP3K3-p47^{phox}通路通过旁分泌H₂O₂发挥作用,以此增强肺血管系统的完整性并促进肺上皮细胞的存活和增殖,从而增加肺屏障功能。帕唑帕尼是一种可干扰肿瘤生长的新型血管生成抑制剂,何建行教授团队通过深入而丰富的基础研究探索了MAP3K2/3通路对ALI的作用及其机制,并挖掘了帕唑帕尼在改善ALI方面的潜力,发现帕唑帕尼有望成为治疗ALI的新药物。此外,由于帕唑帕尼对其他MAP3K底物和p47^{phox}的高度特异性,该药物在治疗ALI方面还具有额外的安全优势,但相关疗效还需利用大量临床试验进一步验证。

六、一项淋巴管平滑肌瘤患者进行肺移植的回顾性研究:挑战和结局

南京医科大学附属无锡人民医院的陈静瑜教授团队于2021年2月16日在*Frontiers in Medicine*杂志发表了关于淋巴管平滑肌瘤(lymphangiomyomatosis, LAM)患者进行肺移植的回顾性研究^[9]。该研究共纳入于2010年至2018年间接受双肺移植的25名LAM患者,回顾性分析了移植前后患者的各项临床数据。结果显示,诊断和移植时患者年龄分别为(35.0±8.6)岁和(36.8±9.3)岁。由于病情较重,术前仅6名患

者可完成肺功能测试,FEV₁为(15.9±6.9)%。21名患者(84%)出现复发性气胸,其中4名患者(16.0%)需进行胸膜固定术。8名患者(32%)移植前接受西罗莫司治疗3.9年(范围:1~9年)。由于中重度胸膜粘连的出现与移植前胸膜固定术的应用,术中出血量为(1280±730)mL,需输血(1316±874)mL。4名患者(16%)死亡,死亡原因包括原发性移植物功能障碍、长期使用西罗莫司导致的支气管分裂及无法控制的感染。作为一种罕见的多系统疾病,LAM的治疗策略十分有限,肺移植是其最终的挽救性治疗方案。由于其罕见性,目前关于LAM患者的移植前特征、手术类型、并发症和相关发病率的数据极其缺乏。陈静瑜教授团队的研究系统性总结了我国LAM患者的肺移植数据,该研究所报告的术后良好的生存率和生活质量充分证明了肺移植在终末期LAM患者中的有效作用,也为LAM患者的未来治疗提供了丰富的参考资料。我们应进一步加强多中心、大样本数据库的建立,聚焦LAM的维持治疗方案和肺移植的生存结果。

七、c-Jun氨基末端激酶1和2通过c-Jun/激活蛋白-1通路在肺IRI中发挥特异性同源异构体功能

哈尔滨医科大学附属第二医院的崔晓光教授团队于2020年4月11日在*Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*杂志发表了关于c-Jun氨基末端激酶1(c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)和2(c-Jun N-terminal kinase 2, JNK2)在大鼠肺移植后IRI中差异性机制的研究^[10]。该研究采用体外与体内实验相结合,体外实验中,实验组大鼠肺微血管内皮细胞经JNK1小干扰RNA(JNK1 small-interfering RNA, JNK1 siRNA)或JNK2 siRNA转染,再灌注3 h后收集细胞并进行蛋白质印迹分析、流式细胞计数等检测。体内实验中,对实验组供体大鼠经支气管注入JNK1短发夹RNA(JNK1 short-hairpin RNA, shRNA)或非靶向shRNA,2 h后获取供肺并移植入受体,再灌注3 h后取出移植肺进行组织学检查和细胞凋亡分析。结果显示,JNK1 siRNA可降低JNK磷酸化与活性及乳酸脱氢酶的水平,减少细胞凋亡和丙二醛浓度,降低IL-1、IL-6和TNF-α的水平,JNK1 siRNA还可升高管钙黏蛋白、一氧化氮、磷酸化一氧化氮合酶、超氧化物歧化酶、

S 期百分比和细胞周期蛋白 D1 的水平并增加细胞活力, 而 JNK2 siRNA 则具有相反作用。体内实验中, 与对照组相比, JNK1 shRNA 组大鼠的移植肺具有较高的肺氧合指数、肺凋亡指数、损伤评分、湿/干重比和 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平。该研究表明 JNK1 可通过激活 c-Jun/AP-1 通路加重氧化应激、炎症、细胞凋亡、细胞周期停滞和细胞功能障碍, 而 JNK2 可通过差异性调节 JNK1 通路在 IRI 中发挥保护作用。崔晓光教授团队的研究证明了 JNK1 和 JNK2 在移植肺 IRI 中发挥不同的生理功能和相互作用, 这为临床肺移植术后 IRI 的药物治疗提供了理论靶点。

参 考 文 献

- Lin HQ, Dai SH, Liu WC, et al. Effects of prolonged cold-ischemia on autophagy in the graft lung in a rat orthotopic lung transplantation model[J]. *Life Sci*, 2021, 268: 118820.
- Wen H, Zhang H, Wang W, et al. Tetrahydropalmatine protects against acute lung injury induced by limb ischemia/reperfusion through restoring PI3K/AKT/mTOR mediated autophagy in rats[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 64: 101947.
- Dai SH, Chen LJ, Qi WH, et al. microRNA-145 Inhibition Upregulates SIRT1 and Attenuates Autophagy in a Mouse Model of Lung Ischemia/Reperfusion Injury via NF- κ B-dependent Beclin 1[J]. *Transplantation*, 2021, 105 (3): 529-539.
- Chen-Yoshikawa TF. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation[J]. *Cells*, 2021, 10 (6): 1333.
- Tian D, Shiya H, Takahashi M, et al. Application of Radiomics Based on 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Predicting of Allograft Rejection in a Rat Lung Transplantation Model[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40 (4): S150-S151.
- Mao L, Luo L, Wang D, et al. Early rehabilitation after lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) of COVID-19 patient: a case report[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (6): 512.
- Minqiang L, Xiaoshan L, Bo X, et al. A Retrospective Analysis for Risk Factors and Early Prognosis of Delayed Withdrawal Extracorporeal Membrane Oxygenation After Lung Transplantation[J]. *Transplantation*, 2021, 105 (4): 867-875.
- Yuan Q, Basit A, Liang W, et al. Pazopanib ameliorates acute lung injuries via inhibition of MAP3K2 and MAP3K3[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (591): eabc2499.
- Zhang J, Liu D, Yue B, et al. A Retrospective Study of Lung Transplantation in Patients With Lymphangioliomyomatosis: Challenges and Outcomes[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 584826.
- Tan J, Gao W, Yang W, et al. Isoform-specific functions of c-Jun N-terminal kinase 1 and 2 in lung ischemia-reperfusion injury through the c-Jun/activator protein-1 pathway[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162 (2): e143-e156.

(收稿: 2021-08-10; 修回: 2021-08-11; 接受: 2021-08-11)

(本文编辑: 丁玮)

唐宏涛, 黄衍, 严浩吉. 肺移植研究新动态[J/CD]. *中华胸部外科电子杂志*, 2021, 8 (3): 201-204.