

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00643

炎症细胞对犬肺移植早期再灌注损伤的影响

王兴安¹, 姜格宁¹, 徐志飞^{2*}, 丁嘉安¹, 郑 卉³, 杨路宗⁴

1. 上海市肺科医院胸外科, 上海 200433
2. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003
3. 上海市肺科医院病理科, 上海 200433
4. 上海市肺科医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] 目的:探讨在移植肺早期再灌注损伤中供肺巨噬细胞和受者循环中性粒细胞的作用以及二者间的相互作用。方法:20对身长、体重匹配的本地成年杂犬随机平均分配到4组:对照组(C组)、去白细胞再灌注组(D组)、巨噬细胞抑制组(M组)和去白+巨噬细胞抑制组(DM组),由同一外科医生连续施行20次左肺移植手术。M和DM组供者在术前24h静注巨噬细胞抑制剂三氯化钆14 mg/kg, D和DM组受者用采自供者下腔静脉的去白细胞血完成前10 min再灌注,此外所有实验过程相同。所有移植肺经历2h的再灌注。结果:与C、D组相比,抑制巨噬细胞使M、DM组再灌注30 min后的 PO_2/FiO_2 和平均肺动脉压(mPAP)持续改善,再灌注120 min的丙二醛、湿/干比等肺再灌注损伤指标也显著改善($P<0.05$)。尽管起始去白再灌注显著减轻了再灌注120 min的白细胞滞留(髓过氧化物酶),但对移植肺再灌注损伤无显著影响。去白细胞和抑制巨噬细胞在移植肺氧合、mPAP、湿/干比、丙二醛及髓过氧化物酶活性方面没有显著的交互作用。结论:再灌注2h内能使移植肺再灌注损伤加剧的炎症细胞是供者肺泡巨噬细胞而非受者循环中性粒细胞,且未发现二者存在交互作用。

[关键词] 再灌注损伤;肺移植;肺泡巨噬细胞;中性粒细胞

[中图分类号] R 655.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0643-05

Influence of inflammatory cells on early-stage reperfusion injury of canine lung allograft

WANG Xing-an¹, JIANG Ge-ning¹, XU Zhi-fei^{2*}, DING Jia-an¹, ZHENG Hui³, YANG Lu-zong⁴

1. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China
2. Department of Thoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003
3. Department of Pathology, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433
4. Department of Anesthesiology, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the roles of donor alveolar macrophages and the recipient circulating neutrophils in early-stage reperfusion injury of lung allograft, and to study the interaction between the 2 kinds of cells. **Methods:** Twenty pairs of size- and weight-matched adult mongrel dogs were randomly assigned to 4 groups: C (control), D (leukocyte-depleted blood reperfusion), M (macrophage inhibition) and DM (leukocyte-depleted plus macrophage inhibition). The 20 cases of left lung transplantations were performed by the same surgeon. All procedures were identical, except that the donors in Group M and DM received the macrophage inhibitor gadolinium chloride (14 mg/kg) intravenously 24 h before operation, and that the recipients in Group D and DM underwent initial 10 min reperfusion with leukocyte-depleted blood collected from donors' inferior vena cava. All lung allografts were reperfused for 2 h. **Results:** Compared with Group D and C, macrophage inhibition ameliorated PO_2/FiO_2 and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) consistently after 30 min reperfusion in Group M and DM; the parameters of lung reperfusion injury (malonaldehyde activity, wet/dry ratio) at 120 min after reperfusion were also significantly improved ($P<0.05$). Initial leukocyte-depleted reperfusion had no remarkable influence on allograft reperfusion injury, although it reduced pulmonary leukostasis (myeloperoxidase activity) significantly at 120 min after reperfusion. There were no significant interactions between leukocyte-depletion and macrophage inhibition in oxygenation, mPAP, wet/dry ratio, malonaldehyde and myeloperoxidase activity. **Conclusion:** It is the donor alveolar macrophages, not the recipient circulating neutrophils that can

[收稿日期] 2008-04-09 **[接受日期]** 2008-05-08

[基金项目] 上海市卫生局科研基金(034Y32). Supported by Science Foundation from the Health Bureau of Shanghai, China(034Y32).

[作者简介] 王兴安, 博士生.

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73351, E-mail: xu_zhi_fei@yahoo.com.cn

aggravate the inflammatory cascade in lung allografts during 2 h after reperfusion and no interaction is detected between them.

[KEY WORDS] reperfusion injury; lung transplantation; pulmonary macrophages; neutrophils

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6): 643-647]

尽管肺保存技术不断改进、外科技艺和围术期医疗水平不断提高,再灌注引起的肺损伤仍然是肺移植术后早期发生并发症和死亡的重要原因^[1]。肺再灌注损伤被认为是一个特殊的急性炎症反应过程,但初始阶段的损伤机制目前仍不清楚;中性粒细胞和肺泡巨噬细胞作为肺部急性炎症反应的主要参与者,它们在再灌注早期所发挥的作用存在争议。本研究采用犬左肺移植模型,对比分析中性粒细胞和肺泡巨噬细胞对早期(<2 h)肺再灌注损伤的作用以及二者之间的相互作用。

1 材料和方法

1.1 实验设计 20对身长、体质量(15~20 kg)匹配的成年本地杂犬随机平均分为4组:对照组(C组)、去白细胞再灌注组(D组)、巨噬细胞抑制组(M组)和去白+巨噬细胞抑制组(DM组),由同一外科医生连续施行20次左肺移植手术。M和DM组供者在术前24 h静脉注射三氯化钆(gadolinium chloride)14 mg/kg预处理,D组和DM组供者下腔静脉血经白细胞过滤器过滤后用于相应受者头10 min再灌注,所有移植肺都再灌注2 h。所有动物都按照“实验动物处置原则”给予人性化关怀。本实验方案经上海市卫生局批准。

1.2 手术方法 实验前24 h供者犬禁食不禁饮,术前1 h肌注氟哌啶(2.5 mg)、芬太尼(0.05 mg)。静脉注射普鲁泊福(2.5 mg/kg)诱导麻醉,联用普鲁泊福、潘库溴铵(0.1 mg/kg)维持麻醉。气管内插管、容量呼吸机通气[潮气量15 ml/kg、FiO₂=0.5、PEEP=5 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)、呼吸频率12~15次/min]。

供者犬胸骨正中切口,打开心包,游离上下腔静脉、肺动脉总干、气管和升主动脉,在上、下腔静脉预置结扎线。D、DM组在取肺前采集供者犬的下腔静脉血,将导管经右胸造口引入胸腔、插入下腔静脉,通过重力作用将静脉血引流到预充EDTA的贮血袋中。根据预实验,从一只供者犬可获约600 ml静脉血,足够再灌注10 min。血袋浸在4℃水浴中4 h,用白细胞过滤器过滤(上海输血技术有限公司),采集过滤前后的血样作血常规检查。在肺动脉圆锥处预置荷包缝线,立即将18 F导管从荷包中央插入肺动脉干,以40 cmH₂O压力灌入低温(4℃)改良

Euro-Collins液,扎紧荷包缝线。用预置线结扎上、下腔静脉,血管钳阻断主动脉,切除左心耳尖部。完成灌注后,吸气末夹闭气管,使肺保持在60%充气状态。将食管完整保留在胸腔内,完整切下心肺块并放在灭菌塑料袋中,移植前4℃ Euro-Collins水浴浸泡4 h。

受者犬先行左全肺切除术。将供者左肺从心肺块上修剪下来,采集右肺标本。用4-0 Prolene缝线(Ethicon, Inc, Somerville, NJ)端端吻合支气管,C、M组的肺动脉吻合全部完成,而D、DM组仅完成后壁吻合。打开心房袖,完成心房吻合,留下最后3针不打结。在C、M组,此时松开肺动脉钳,一旦心房吻合口处流出的血液比较稳定,就可以打紧心房吻合口余下的缝线,松开心房钳。在D、DM组,将输血管插入肺动脉吻合口远端,收紧预置的橡皮带,开始以20 cmH₂O压力进行去白再灌注,10 min后完成剩下的肺动脉吻合。实验结束时,用过量的苯巴比妥处死动物。

1.3 监测与标本检查 在基础水平和再灌注30、60、120 min时检测左肺平均动脉压(mPAP)、左肺静脉血的氧分压与吸入氧浓度比值(PO₂/FiO₂)。用1 ml注射器穿刺左肺静脉采集血样后进行血气分析,用带针动脉导管刺入肺动脉来检测PAP。动脉导管事先被连接到压力传感器(Datex Ohmeda, Division S/5, Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland)上,并置于右心房水平,PAP连续测量3次,取其平均值,然后计算mPAP。

从切除后的受者左肺采集正常肺组织,心肺块修剪后从供者右肺采集冷缺血损伤肺组织,实验结束后从移植肺采集再灌注损伤的肺组织。每个肺标本的上叶周边组织采集5块(约1 cm³),立即投入液氮速冻,-70℃保存。每个肺标本的中叶取一块肺组织,称量后80℃干燥到质量恒定,计算湿/干比(W/D ratio)。下叶大体病理改变比较典型的区域取一块组织,投入10%甲醛溶液小瓶中。

用南京建成生物工程有限公司的髓过氧化物酶(MPO)试剂盒检测确定白细胞滞留程度,MPO活性以每克湿肺中的活性单位表示(U/g);用丙二醛(MDA)试剂盒检测脂质过氧化程度,以每毫克蛋白中MDA的nmol数表示(nmol/mg)。正常、冷缺血损伤、再灌注损伤肺组织的MPO数值分别记为

MPO-N、MPO-I、MPO-IR, MDA 的标记以此类推。肺组织标本经 10% 甲醛溶液固定后 H-E 染色, 由一位不知情的病理科医生分析病理改变。

1.4 统计学处理 数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。用 ANOVA 确定组间差异的显著性, 并做正态分布、方差齐性检验。组间差异显著者进行多重比较, 方差齐性用 LSD 法, 方差不齐则采用 Tamhane's T2 法。组间差异显著者再用 General Linear Model 进行 2×2 析因实验方差分析, 明确去白再灌注、抑制巨噬细胞、以及二者合用对组间差异的影响。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。所有统计分析由 SPSS 10.0 软件完成。

2 结果

所有受者犬实验结束时存活, 各组在供/受者体

质量、低温缺血时间上无显著差异。经去白过滤之后, D 和 DM 组拟用于再灌注的供者静脉血的白细胞(WBC)计数均值从 $(27.68 \pm 1.92) \times 10^9/L$ 降至 $(0.32 \pm 0.09) \times 10^9/L$, 过滤有效率为 98.84%; 血小板计数均值中度下降, 从 $(309.40 \pm 25.49) \times 10^9/L$ 到 $(117.80 \pm 11.16) \times 10^9/L$; 红细胞(RBC)和血红蛋白(Hb)下降的程度最小, 分别为 RBC 从 $(7.16 \pm 0.53) \times 10^{12}/L$ 降至 $(6.30 \pm 0.22) \times 10^{12}/L$, Hb 从 $(162.00 \pm 7.69)g/L$ 降至 $(109.20 \pm 1.56)g/L$ 。

2.1 肺损伤主要发生在再灌注期 肺组织的 MDA 在大约 4 h 低温缺血后从 $(0.980 \pm 0.104) \text{ nmol/mg}$ 升至 $(1.128 \pm 0.106) \text{ nmol/mg}$, 而在经历 2 h 再灌注后对照组的肺组织 MDA 迅速升至 $(1.617 \pm 0.101) \text{ nmol/mg}$, 再灌注过程显著加速了移植肺的损伤(表 1)。

表 1 各组不同时期的 MPO、MDA、湿/干比、 PO_2/FiO_2 、mPAP 的均值

Tab 1 MPO, MDA, wet/dry, PO_2/FiO_2 and mPAP in 4 groups at different stages

Index	C group	D group	M group	DM group	ANOVA Sig.	Test of Homogeneity of variances
MPO-N(U/g)	4.910±1.469	3.660±1.848	4.744±1.951	4.388±2.242	0.736	0.917
MDA-N(nmol/mg)	1.004±0.155	0.989±0.102	0.965±0.051	0.961±0.112	0.917	0.115
MPO-I(U/g)	0.324±0.080	0.435±0.278	0.577±0.283	0.405±0.114	0.321	0.250
MDA-I(nmol/mg)	1.090±0.102	1.173±0.112	1.149±0.141	1.102±0.073	0.604	0.353
MPO-IR(U/g)	9.931±2.294	5.534±2.517	8.157±0.799	5.878±1.669	0.008	0.345
MDA-IR(nmol/mg)	1.617±0.101	1.541±0.172	1.285±0.049	1.200±0.068	0.000	0.047
W/D ratio	5.546±0.212	5.432±0.215	5.098±0.185	4.972±0.188	0.001	0.925
PO_2/FiO_2 -baseline	585.200±22.290	588.200±27.140	585.800±24.000	582.200±27.680	0.986	0.913
PO_2/FiO_2 -30 min	457.600±23.448	448.200±25.558	490.600±26.150	493.200±28.226	0.029	0.941
PO_2/FiO_2 -60 min	316.600±26.950	336.800±22.566	469.800±23.178	437.600±38.953	0.000	0.383
PO_2/FiO_2 -120 min	238.800±52.112	274.200±47.877	359.600±29.509	388.600±27.754	0.000	0.216
mPAP- baseline p/mmHg	20.818±1.044	20.352±1.742	20.346±1.767	19.630±1.874	0.723	0.381
mPAP-30 min p/mmHg	23.544±0.563	23.118±0.681	22.228±0.687	21.334±0.967	0.001	0.485
mPAP-60 min p/mmHg	24.754±0.840	24.138±0.636	22.578±0.791	21.904±0.920	0.000	0.797
mPAP-120 min p/mmHg	26.250±0.914	25.286±0.800	22.770±0.801	22.166±0.878	0.000	0.974

MPO: Myeloperoxidase activity; MDA: Malonaldehyde activity; W/D: Wet/dry ratio; N: Normal lung tissue; I: Ischemia lung tissue; IR: Ischemia-reperfusion injury lung tissue; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 巨噬细胞而非中性粒细胞对早期(<2 h)再灌注损伤有显著影响 抑制供肺巨噬细胞(M、DM 组)可使 PO_2/FiO_2 、mPAP 从再灌注 30 min 起就显著改善, 再灌注 2 h 的移植肺组织 MDA 水平、湿/干比也较 C、D 组显著减轻(表 1、2)。 2×2 析因方差分析显示, 抑制巨噬细胞是上述参数显著改善的原因, 但去白再灌注不是、且二者无交互影响(表 3)。大体病理检查发现, 严重再灌注损伤表现为广泛的肺间质增厚、水肿、出血, 并有不同程度的中性粒细

胞浸润, 在 C、D 组标本中最为多见, 而 M、DM 组标本的病理改变显著较轻(图 1)。这些证据表明, 巨噬细胞在早期肺再灌注损伤中发挥重要作用。

对中性粒细胞的产物 MPO 的分析为这一结论提供了间接证据。D、DM 组移植肺再灌注 2 h 的肺组织 MPO 水平(MPO-IR)显著降低(表 1、2), 说明去白再灌注能有效减少中性粒细胞在肺组织内的滞留。 2×2 析因方差分析显示, 去白再灌注是白细胞滞留程度降低的原因, 抑制巨噬细胞对再灌注 2 h

的白细胞滞留没有影响,两种干预无交互影响(表3)。这说明抑制巨噬细胞所产生的再灌注损伤缓解

效应与白细胞滞留程度无关。

表 2 各组均值多重比较(One-Way ANOVA)

Tab 2 One-Way ANOVA analysis between 4 groups

Index	C vs D	C vs M	C vs DM	D vs M	D vs DM	M vs DM
MPO-IR (LSD)	0.002	0.167	0.004	0.048	0.782	0.082
MDA-IR (Tamhane's T2)	0.964	0.004	0.001	0.149	0.049	0.289
W/D ratio (LSD)	0.382	0.003	0.000	0.018	0.002	0.335
PaO ₂ /FiO ₂ -120 min(LSD)	0.189	0.000	0.000	0.04	0.000	0.277
mPAP-120 min (LSD)	0.092	0.000	0.000	0.000	0.000	0.278

表 3 2×2 析因实验方差分析(General linear model)

Tab 3 2×2 factorial experiment analysis of variance (General linear model) of 3 groups

Group	MPO-IR	MDA-IR	W/D ratio	PO ₂ /FiO ₂ -120 min	mPAP-120 min
D	0.001	0.115	0.200	0.096	0.056
M	0.422	0.000	0.000	0.000	0.000
DM	0.239	0.924	0.947	0.863	0.642

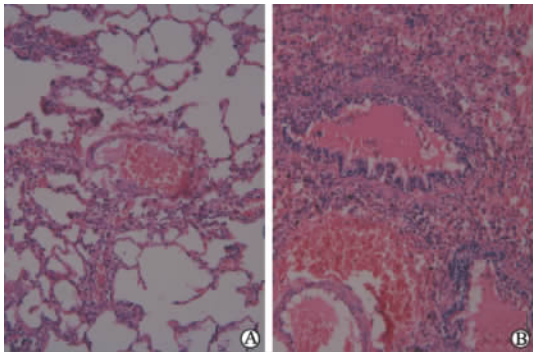


图 1 较轻(DM组,A)和较重(M组,B)的再灌注损伤比较

Fig 1 Comparison of reperfusion injuries between DM group(A) and D group(B)

H-E staining,original magnification: ×200

3 讨论

检索兽医学资料,有超过 13 个犬血型组被报道过,犬似乎没有明显的自然产生的抗异体血抗体,但在第一次不相容输血后很快致敏^[2]。因此,在任何两条犬之间进行第一次未交叉配型输血是安全的。

肺再灌注损伤在移植后早期阶段表现最为突出,本研究也证实了这一点。对各类炎症细胞的研究显示,淋巴细胞的致伤作用相对较小,肺移植再灌注早期急性炎症反应过程可能由中性粒细胞和巨噬细胞介导^[3-4]。近 10 年来,炎症细胞影响肺再灌注损伤的机制研究方面,最具影响的莫过于

美国 Virginia 大学 Fiser 等^[5]2001 年提出的“两阶段假说”:再灌注损伤早期由供者肺泡巨噬细胞介导,3~4h 后则主要由受者循环白细胞介导。Fiser 等的孤立兔肺模型实验显示,24 h 前用三氯化钪 14 mg/kg 预处理的实验组兔肺再灌注 30 min 时的动脉血氧合、PAP 显著优于对照组,动脉血氧合显著优于去白细胞组,但再灌注 120 min 以后,去白细胞实验组在动脉血氧合、PAP 上显著优于对照组,在动脉血氧合上显著优于三氯化钪实验组。

为了进一步明确肺再灌注损伤的始动机制,本课题研究抑制巨噬细胞、减轻白细胞滞留两种干预措施对肺移植早期(<2 h)再灌注损伤的影响。去白细胞再灌注已被证实是一种可靠的减轻移植植物白细胞滞留的方法,而供者注射三氯化钪已被广泛用于抑制肝脏、肺内的巨噬细胞。本研究在 Fiser 等^[5]实验结果的基础上,进一步区分巨噬细胞、中性粒细胞对犬肺移植早期再灌注损伤的影响。实验证明,巨噬细胞在肺移植早期再灌注损伤机制中发挥重要作用,这种作用与移植植物内白细胞滞留程度无关。

本研究以更充分的证据,证实巨噬细胞是肺再灌注损伤的始动因素。这一结论作为肺再灌注损伤机制证据链中最关键的一环,将其他实验证据连接起来。Geudens 等^[6]报道,原位热缺血 30、60、90 min 的鼠肺模型,其支气管肺泡灌洗液(BALF)中的巨噬细胞随热缺血时间增加而显著增高。Naidu

等^[7]报道,鼠左肺常温缺血 90 min 后再灌注 15min 时肿瘤坏死因子(TNF- α)就开始分泌,免疫组化将其来源定位于肺泡巨噬细胞;若用三氯化钆预处理(抑制巨噬细胞),再灌注 15 min、4 h 的鼠肺血管通透性较对照组分别降低了 66%、34%,再灌注 4 h 肺组织 MPO 含量降低了 35%,BALF 中的白细胞积聚也有类似幅度的减少,ELISA 分析显示 BALF 中 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)水平也显著降低。Zhao 等^[8]报道,在缓冲液灌注的孤立鼠肺模型,再灌注损伤引起鼠肺 PAP、W/D、血管通透性增高,以及 TNF- α 、MIP-2 等表达增加、肺顺应性下降,但在采用脂质体-氯膦酸盐清除巨噬细胞的再灌注鼠肺中这些参数的改变显著减弱。这些证据提示,肺泡巨噬细胞可能是通过释放诸多炎症介质,在瀑布反应的顶端发挥始动作用。

尽管去白再灌注已被用于减轻其他脏器移植物的再灌注损伤,但仅有 1 项肺移植临床研究提示去白再灌注可能对改善后期移植肺功能有益^[9-10]。这可能是肺移植与其他实体器官移植的不同之处,中性粒细胞发挥作用属于肺再灌注损伤的后期事件,去白再灌注的作用可能被湮没在已变得错综复杂的炎症瀑布反应中。

炎症细胞对肺再灌注损伤的影响机制大致阐明,但目前还不能应用于临床。首先,现在还没有可用于临床的巨噬细胞抑制方法。三氯化钆有毒,脂质体包被的氯膦酸盐虽然可用于人体,但 Nakamura 等^[11]报道,在孤立鼠肺模型的气管内使用该药不仅无益,而且加重了 MIP-2 相关的中性粒细胞募集和气道功能不良等再灌注损伤表现。其次,巨噬细胞可能在移植耐受中发挥促进作用^[12]。

[参考文献]

- [1] Pierson R N 3rd. Lung transplantation: current status and challenges[J]. *Transplantation*, 2006, 81: 1609-1615.
- [2] Hohenhaus A E. Importance of blood groups and blood group antibodies in companion animals[J]. *Transfus Med Rev*, 2004, 18: 117-126.
- [3] Clark S C, Rao J N, Flecknell P A, et al. Dark J H. Pentoxifylline is as effective as leukocyte depletion for modulating pulmonary reperfusion injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 2052-2057.
- [4] Ovechkin A V, Lominadze D, Sedoris K C, Gozal E, Robinson T W, Roberts A M. Inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates platelet adhesion in subpleural arterioles caused by lung ischemia-reperfusion in rabbits[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99: 2423-2432.
- [5] Fiser S M, Tribble C G, Long S M, Kaza A K, Cope J T, Laubach V E, et al. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121: 1069-1075.
- [6] Geudens N, Vanaudenaerde B M, Neyrinck A P, Van De Wauwer C, Rega F R, Verleden G M, et al. Impact of warm ischemia on different leukocytes in bronchoalveolar lavage from mouse lung: possible new targets to condition the pulmonary graft from the non-heart-beating donor[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25: 839-846.
- [7] Naidu B V, Woolley S M, Farivar A S, Thomas R, Fraga C H, Goss C H, et al. Early tumor necrosis factor- α release from the pulmonary macrophage in lung ischemia-reperfusion injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127: 1502-1508.
- [8] Zhao M, Fernandez L G, Doctor A, Sharma A K, Zarbock A, Tribble C G, et al. Alveolar macrophage activation is a key initiation signal for acute lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291: L1018-L1026.
- [9] Ardehali A, Laks H, Russell H, Levine M, Shpiner R, Lackey S, et al. Modified reperfusion and ischemia-reperfusion injury in human lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 1929-1934.
- [10] Sievert A. Leukocyte depletion as a mechanism for reducing neutrophil-mediated ischemic-reperfusion injury during transplantation[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2003, 35: 48-52.
- [11] Nakamura T, Abu-Dahab R, Menger M D, Sch fer U, Vollmar B, Wada H, et al. Depletion of alveolar macrophages by clodronate-liposomes aggravates ischemia-reperfusion injury of the lung[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 38-45.
- [12] Benseler V, McCaughan G W, Schlitt H J, Bishop G A, Bowen D G, Bertolino P. The liver: a special case in transplantation tolerance[J]. *Semin Liver Dis*, 2007, 27: 194-213.

[本文编辑] 孙岩