

· 学术盘点 ·

2024年中国肺移植基础研究年度盘点

马吉尔 朱峻民 张镞 靳小汉 郑翔匀 侯森林 喻赠玮 刘亚灵 严浩吉 田东

【摘要】 肺移植是终末期肺病的最佳治疗方式，可显著改善患者预后。但感染、排斥反应、缺血-再灌注损伤等术后并发症，以及其他挑战（如供肺短缺），限制了肺移植在临床中的实际应用。我国科研团队持续努力，通过融合新兴技术与多学科交叉领域的前沿成果，在肺移植基础研究方面取得突破性进展，有力推动了该领域的发展。本文将全面梳理我国研究团队在2024年于肺移植领域所取得的学术进展，重点关注中国团队在肺移植基础研究领域取得的进展，为肺移植基础领域的关键问题提供创新思路与策略，助力我国肺移植事业迈向更高水平。

【关键词】 肺移植；感染；排斥反应；免疫耐受；缺血-再灌注损伤；慢性移植肺功能障碍；宏基因组二代测序；原发性移植植物功能障碍

【中图分类号】 R617, R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0007-08

Annual review of basic research on lung transplantation of China in 2024 Ma Jier*, Zhu Junmin, Zhang Lan, Jin Xiaohan, Zheng Xiangyun, Hou Senlin, Yu Zengwei, Liu Yaling, Yan Haoji, Tian Dong. *West China School of Clinical Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Tian Dong, Email: 22tiandong@163.com

【Abstract】 Lung transplantation is the optimal treatment for end-stage lung diseases and can significantly improve prognosis of the patients. However, postoperative complications such as infection, rejection, ischemia-reperfusion injury, and other challenges (like shortage of donor lungs), limit the practical application of lung transplantation in clinical practice. Chinese research teams have been making continuous efforts and have achieved breakthroughs in basic research on lung transplantation by integrating emerging technologies and cutting-edge achievements from interdisciplinary fields, which has strongly propelled the development of this field. This article will comprehensively review the academic progress made by Chinese research teams in the field of lung transplantation in 2024, with a focus on the achievements of Chinese teams in basic research on lung transplantation. It aims to provide innovative ideas and strategies for key issues in the basic field of lung transplantation and to help China's lung transplantation cause reach a higher level.

【Key words】 Lung transplantation; Infection; Rejection; Immune tolerance; Ischemia-reperfusion injury; Chronic lung allograft dysfunction; Metagenomic next-generation sequencing; Primary graft dysfunction

肺移植是目前治疗间质性肺病、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化等终末期肺病最常用的手段^[1]。近年来，随着移植技术和免疫抑制方案的改进，中国肺移植手术成功率与术后受者生存率显著提升，但是多种

术后并发症，如感染、排斥反应、慢性移植肺功能障碍（chronic lung allograft dysfunction, CLAD）以及缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）等，仍影响患者生存质量^[2-3]，亟需解决。我国科研

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025116

基金项目：国家自然科学基金（82470104）

作者单位：610041 成都，四川大学华西临床医学院（马吉尔、朱峻民、张镞、靳小汉）；四川大学华西医院胸外科（郑翔匀、田东），胸部肿瘤研究所肺移植研究室（侯森林、喻赠玮、刘亚灵、严浩吉、田东）

作者简介：马吉尔（ORCID 0009-0003-3864-9294），Email: majier@stu.scu.edu.cn；朱峻民（ORCID 0009-0009-3552-1758），Email: junmin_zhu20040312@outlook.com（马吉尔、朱峻民为本文共同第一作者）

通信作者：田东（ORCID 0000-0001-8510-8309），博士，副主任医师，研究方向为肺移植基础与临床研究，Email: 22tiandong@163.com

团队围绕着肺移植领域的热点和难点开展了多项研究工作。本文系统梳理本年度国内研究成果，重点阐述病理机制研究突破对临床诊疗的启示，探讨肺移植术后并发症的机制、潜在治疗靶点以及供肺保护和优化新方案，为我国肺移植未来的基础研究方向提供参考和启发。

1 检索策略

为了解 2024 年度肺移植领域的研究进展，笔者在 PubMed 数据库中采用了如下检索策略：检索词为“lung transplantation[MeSH Terms] OR lung transplant*[Title/Abstract] OR pulmonary transplant*[Title/Abstract]”，限定发表时间为 2024 年 1 月 1 日至 12 月 31 日。初步检索检出 1 147 篇相关文献。进一步限定检索范围，使用“AND China[Affiliation]”，最终筛选出我国团队发表的 94 篇文献，占当年全球发表总量的 8.19%（检索时间为 2025 年 2 月 18 日）。此外，为全面反映研究动态，笔者还扩展检索范围，纳入部分国外高水平移植相关文献。

2 肺移植基础研究进展

2.1 感染

感染在肺移植中是一个不容忽视的问题，2021 年中国肺移植受者术后出院前感染发生率高达 59.0%^[4]。据国际心肺移植学会（International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT）报道，感染是肺移植术后 1 年内最常见的死亡原因^[5]。

2.1.1 耐药菌演化与挑战 肺移植受者由于免疫功能低下，容易感染耐药菌，尤其是碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP）^[6]，这给临床治疗带来了巨大挑战。CRKP 感染严重影响着患者的预后和生存率^[7]，其不仅表现为单一菌株的耐药性，还可能出现混合菌株的共存现象，尤其是 blaKPC-2 和 blaKPC-33 共存的混合菌株。这些混合菌株在治疗过程中表现出动态的耐药表型变化，导致治疗失败风险增加^[8]。浙江大学医学院第一附属医院团队采用全基因组测序、转录组测序及表型分析，解析肺移植受者抗感染治疗中 9 株产 KPC-2 菌株的耐药演化机制，发现晚期菌株对头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime/avibactam, CZA）的高水平耐药性与 blaKPC-2 基因在质粒和染色体上的整合及过表达相关，并在感染过程中表现出生物膜形成能力增强、毒力降低等基因组和表型变化^[9]。中日友好

医院研究团队通过分析肺移植受者样本（感染携带 blaKPC 基因的 CRKP 菌株），揭示了 blaKPC-2 向 blaKPC-33 的转变过程，以及混合菌株在 CZA 暴露下的适应性变化^[10]。这些研究提示密切监测耐药表型的变化，并结合分子诊断技术来指导抗生素的选择，对于改善肺移植受者的预后至关重要。

2.1.2 检测技术创新 精准的病原学检测技术是移植后感染诊断与治疗决策的核心支撑。在细菌感染中，呼吸道菌群的动态变化为细菌感染的风险评估提供了重要依据^[11]。南方医科大学南方医院研究团队通过 16S rRNA 基因测序技术比较了早期肺移植受者的鼻拭子和支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）样本的呼吸道微生物组，识别出 4 种鼻拭子相关和 8 种 BALF 相关的核心微生物组，均可反映移植肺的疾病特征^[12]。广州医科大学第一附属医院团队使用宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing, mNGS）技术对 BALF 样本进行了微生物检测，发现肺移植受者中肺孢子菌可破坏肺部微生物群落的平衡，提出肺部微生物群落可作为肺孢子菌肺炎诊断和治疗的潜在生物标志物^[13]。

在病毒感染中，呼吸道疱疹病毒感染是实体器官移植术后感染的主要类型^[14]。其中爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus, EBV）导致的移植后淋巴组织增殖性疾病（post transplant lymphoproliferative disorder, PTLD）是肺移植术后最严重的并发症之一^[15]。针对此类病毒感染，目前主要采用聚合酶链反应技术检测血液样本中的 EBV DNA 载量进行诊断^[16-17]，而 BALF 由于其非侵入性的优点也被用于评估儿童肺移植或心肺联合移植受者 EBV 相关肺部疾病^[18]。美国斯坦福临床病毒实验室的研究人员对 251 份样本进行对比研究发现，BALF 与血浆 EBV DNA 检测结果仅存在中等程度一致性，且载量波动范围达近 5 个数量级，提示其不能准确反映全身病毒状态，故不推荐作为常规检测手段^[19]。

2.2 免疫调控与排斥反应

肺移植受者常在术后 1~6 个月内发生急性排斥反应（acute rejection, AR）^[20]。AR 的发生存在两种机制，一种是急性细胞性排斥反应（acute cellular rejection, ACR），即 T 细胞识别同种异体移植体上人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）进而导致组织损伤^[21]；另一种是抗体介导的排斥反应（antibody-mediated rejection, AMR），由供者特异性抗体（donor-specific antibody, DSA）介导，通过

补体依赖或非依赖途径损伤移植体^[22]。与 ACR 不同, AMR 最近才作为一个独特而具有挑战性的临床实体出现。目前对这种排斥反应的发病机制和治疗方案知之甚少。美国马里兰大学医学院团队利用 BALB/c 到 C57BL/6 的肺移植模型, 通过比较条件性嗜酸性粒细胞耗竭小鼠 (iPHIL 小鼠) 和野生型小鼠, 发现嗜酸性粒细胞在肺移植后通过分泌 γ -干扰素抑制滤泡辅助性 T 细胞分化, 进而限制体液免疫反应和 AMR, 揭示了其在移植免疫中的重要作用, 并提示临床中应谨慎使用糖皮质激素等可意外促进体液免疫反应的药物^[23]。

目前, 临床上诊断 AR 主要依赖支气管镜活组织检查。然而, 该技术作为一种半侵入性操作, 存在操作复杂、技术要求高等局限性, 且易引发出血等并发症^[24]。中山大学第一附属医院团队成功鉴定了与肺移植后 AR 免疫调控及炎症通路密切相关的关键基因标志物 CD68、ANXA1、ITGB 和 IFI30^[20], 并揭示了核因子 (nuclear factor, NF) - κ B 信号通路在 AR 中的潜在作用, 为未来开发非侵入性诊断工具和靶向治疗技术提供了新的方向^[20]。

2.3 IRI

在肺移植过程中, 器官缺血和再灌注造成的 IRI 是不可避免的, 是原发性移植体功能障碍 (primary graft dysfunction, PGD) 的主要触发因素。

2.3.1 免疫细胞与 IRI IRI 的核心机制与免疫细胞的激活密切相关^[25]。山东第一医科大学附属省立医院团队发现中性粒细胞中的肽基脯氨酸异构酶 F (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase F, PPIF) 通过促进中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 形成, 加剧肺移植后 IRI, 其机制涉及线粒体通透性转换孔的过度开放和钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路的激活^[26]。研究还证实, PPIF 抑制剂环孢素能够抑制上述通路从而改善肺 IRI, 提示 PPIF 可作为肺移植后 IRI 的潜在治疗靶点^[26]。除中性粒细胞外, 肺泡巨噬细胞也在 IRI 中发挥着重要作用^[27]。同济大学医学院附属肺科医院团队揭示了肺泡巨噬细胞分泌的组织蛋白酶 C 在促进 NET 形成中的关键作用, 并探讨了组织蛋白酶 C 抑制对肺 IRI 的保护效果, 提出组织蛋白酶 C 抑制可能作为一种潜在的治疗策略^[28]。该团队基于肺移植 IRI 数据集 GSE145989 和 GSE127003, 进一步筛选出 FCAR、MMP9、PADI4 和 S100A12 4 个参与白细胞迁移及 NET 形成通路的枢纽基因, 为肺移植 IRI 的早期检测

和潜在治疗靶点提供了新的视角^[29]。此外, 已有研究证实 $\gamma\delta$ T 细胞在肾脏、脑和心肌 IRI 中具有关键调控作用^[30-32], 但其在肺 IRI 中的作用仍然不明确。浙江大学医学院附属第一医院研究团队发现 $\gamma\delta$ T 细胞也可直接参与肺损伤, 而治疗性高碳酸血症可有效降低 $\gamma\delta$ T 细胞和白细胞介素 (interleukin, IL) -17 的表达, 为肺 IRI 的临床治疗提供新方向^[33]。

2.3.2 程序性细胞死亡与 IRI 肺 IRI 的新型细胞死亡机制的研究也为精准治疗开辟新路径。泛凋亡 (PANoptosis) 是一种新型的程序性细胞死亡形式, 整合了凋亡 (apoptosis)、坏死 (necroptosis) 和焦亡 (pyroptosis) 的分子特征, 并涉及这些细胞死亡方式之间的协同作用^[34]。遵义医科大学附属医院与加拿大多伦多大学合作团队对人肺组织样本进行了转录组学分析, 发现在再灌注过程中泛凋亡基因在肺移植体中上调, 表明泛凋亡是肺 IRI 的一个重要细胞死亡机制^[35]。同济大学医学院附属肺科医院团队通过生物信息学分析和实验验证, 筛选出 IRF1 和 IL1A 作为泛凋亡的潜在生物标志物, 并证实其在肺移植后 IRI 中的诊断和治疗价值, 为肺移植 IRI 的精准诊疗提供了新的靶点^[36]。

除了泛凋亡, 铁死亡作为一种新近发现的细胞死亡方式, 也在肺 IRI 中扮演了重要角色。铁死亡的主要特征是铁依赖性脂质过氧化, 其核心机制是细胞内铁离子产生羟基自由基引发脂质过氧化反应, 致细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生过氧化, 最终破坏细胞膜的完整性^[37]。花生四烯酸盐脂氧合酶 (arachidonate lipoxygenase, ALOX) 家族是参与花生四烯酸代谢的关键酶, 参与脂质氢过氧化物的生成^[38]。先前研究表明, ALOX 家族在肿瘤抑制、肝脏和心肌 IRI 的发生中发挥关键作用^[39]。同济大学医学院附属肺科医院团队利用小鼠模型模拟 IRI, 发现 ALOX12 及其代谢产物 12-HETE 在促进铁死亡和 NET 形成中起关键作用, 而靶向抑制剂 ML355 可显著减轻 IRI, 为开发治疗策略提供了新靶点^[40]。这些发现从多维度解释了细胞死亡调控网络在肺 IRI 中的核心地位, 为开发早期诊断标志物与多靶点联合干预策略提供新视角。

2.3.3 自噬与 IRI 自噬是一种细胞自我降解的过程, 可以分为大自噬、微自噬和伴侣介导的自噬^[41]。适度的自噬有助于细胞适应应激, 但过度自噬可能导致细胞损伤。谷氨酰胺是体内最丰富的氨基酸之一, 具有抗氧化、免疫调节和抗炎功能, 已显示出对多种肺损伤的保护作用。华中科技大学同济医学院附属协

和医院团队使用大鼠肺移植模型,评估了谷氨酰胺对 IRI 的治疗效果,发现谷氨酰胺可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制自噬,减少肺泡上皮细胞的凋亡和炎症反应,从而保护肺组织免受 IRI^[42]。

2.3.4 代谢调控与 IRI 近年来,研究发现糖尿病与肺移植术后不良预后之间存在显著关联^[43-44],其通过多种机制加剧肺 IRI 的发生和发展。一方面,糖尿病引起的慢性高血糖状态可导致晚期糖基化终末产物、多元醇通路和蛋白激酶 C 通路的激活,最终引发炎症反应、氧化应激和细胞功能障碍,从而加重肺 IRI^[45];另一方面,糖尿病还可能通过促进细胞坏死的发生来加剧肺损伤^[46]。而腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 作为一种重要的细胞能量感受器,可通过控制坏死性凋亡影响肺 IRI^[47]。在大鼠 CLAD 模型中,二甲双胍的治疗作用及机制已被揭示。黑龙江麻醉学与重症医学重点实验室构建了 2 型糖尿病大鼠的肺移植 IRI 模型,证明了二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路减轻肺 IRI,提示了其作为肺移植 IRI 治疗药物的潜力^[48]。

2.4 PGD

PGD 是肺移植后的主要并发症^[49],常在术后 72 h 内发生,与受者早期死亡密切相关^[50]。PGD 的发生与患者肺部微生物群关系密切。中日友好医院团队对 32 例肺移植合并 PGD 患者的 BALF 样本行 mNGS,发现 PGD 3 级患者肺部菌群的失调与肺部免疫有关,肺部菌群在 PGD 3 级患者的诊断和治疗中具有潜力^[51]。相似地,美国纽约大学格罗斯曼医学院团队在比较不同 PGD 等级的 BALF 样本中细胞因子浓度和细胞类型比例后,发现肺移植后低呼吸道微生物失调与中性粒细胞炎症表型相关^[3]。

此外,多个研究还提出了基于关键分子通路的创新性药理干预策略。华中科技大学同济医学院附属协和医院团队发现在大鼠左肺移植模型中,于冷保存液中加入 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺可抑制炎症、氧化应激和细胞死亡,从而减轻 IRI,降低 PGD 等级^[52]。右美托咪定是临床上广泛使用的全身麻醉辅助药物,可减轻肺、肝、心、肾和脑 IRI^[53]。南京医科大学附属无锡人民医院研究团队针对 IRI 引发的 PGD 问题,提出通过供肺雾化吸入右美托咪定的器官靶向保护策略^[54]。该方法可显著减轻再灌注后肺组织损伤,同时通过抑制 NF- κ B 磷酸化及 Bax/Bcl-2-Caspase-3 凋亡

通路降低细胞凋亡率,为临床改善肺移植术后 PGD 提供了潜在干预手段^[54]。

2.5 CLAD

除 PGD 外,CLAD 也是导致肺移植失败和受者死亡的重要原因^[55],在肺移植术后众多并发症中,CLAD 的发生率居高不下^[56]。CLAD 以肺功能进行性下降为特征,常见的临床表型是闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) 和限制性同种异体移植综合征^[57]。BOS 的病理基础是闭塞性细支气管炎,后者以细支气管上皮细胞脱落、纤维化和管腔闭塞为特征,直接制约肺移植受者的长期生存^[58]。华中科技大学同济医学院附属协和医院团队研究表明,铁死亡和铁过载在闭塞性细支气管炎发展中起关键作用。铁过载通过促进铁死亡加剧原位气管移植后闭塞性细支气管炎的病理过程,而铁死亡抑制剂和铁螯合剂可以逆转上述变化,提示靶向铁代谢可能是干预肺移植后闭塞性细支气管炎的有效策略^[59]。

CLAD 的发病机制非常复杂,涉及免疫介导的损伤、感染和移植物排斥反应等多方面因素。目前的免疫抑制策略疗效有限,凸显了对 CLAD 免疫学方面进行深入探索的必要性。大连医科大学第二附属医院团队通过分析 CLAD 相关数据集 GSE224210,发现 CLAD 患者的 T 细胞表现出与炎症和组织损伤相关的基因表达特征,可能加剧肺组织的免疫损伤,为开发针对 CLAD 的免疫治疗策略提供了重要的理论依据^[60]。广州医科大学附属妇女儿童医疗中心团队研究了闭塞性细支气管炎的发病机制与免疫系统失调的关系,发现在不同的闭塞性细支气管炎亚型中,巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 和 Th17 可能会促进疾病进展,而 Th2、自然杀伤细胞及调节性 T 细胞的作用尚存争议^[61]。该研究阐明了免疫细胞在闭塞性细支气管炎中的动态作用及治疗瓶颈,强调未来需基于免疫细胞互作的分子机制开发新型免疫调节疗法。

2.6 肠-肺轴

肠道微生物群在心脏、肝、肾等器官移植中起着重要的作用^[62]。然而对肺移植中肠道菌群变化的研究却很少。研究表明,肠道微生物可通过肠-肺轴主动与肺进行双向通信,该轴涉及免疫细胞、细胞因子、代谢物和神经通路之间复杂的相互作用^[63]。郑州大学第一附属医院胸外科团队通过 16S rRNA 基因测序和非靶向代谢组学分析,探讨了肺移植受者肠道菌群和

代谢组的变化及其与移植结果的关系,发现移植受者肠道中肠球菌属和链球菌属显著增加,而拟杆菌属、刺骨鱼属、普拉梭菌和普雷沃氏菌属减少,同时全反式维甲酸水平降低和 IgA 生成抑制,这些变化提示肠-肺轴在肺移植预后中扮演重要角色^[64]。

2.7 供肺保护手段

2.7.1 体外膜肺氧合 尽管中国的肺移植手术量呈逐年升高趋势,但供肺来源短缺与利用率低仍旧是限制肺移植发展的主要因素。为解决这些问题,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)已成为当前的研究热点^[65]。ECMO 是急性低氧性呼吸衰竭的首要治疗选择。随着肺源分配评分系统的实施,等待肺移植的患者数量增加,且这些患者往往需要更高的呼吸支持措施,因此 ECMO 桥接的需求逐渐上升^[66]。ECMO 技术的持续进步推动着抗凝管理策略及氧合器优化设计研究的深入发展。

尽管临床实践中静脉-动脉(veno-arterial, VA)-ECMO 被广泛应用于等待移植且伴有低氧血症和右心室功能障碍的患者^[67],但其生理机制和对不同器官氧合的影响尚未完全明确。荷兰埃因霍温理工大学团队通过流体动力学计算模拟,系统分析了上身 VA-ECMO 对全身血流动力学和氧合的影响,发现尽管 VA-ECMO 能显著改善全身氧合,但对冠状动脉的氧合能力有限,为理解 VA-ECMO 在严重低氧血症和右心室功能障碍患者中的作用机制提供了新的视角^[68]。以往的 ECMO 研究多使用大型动物模型,成本较高^[69]。而小型动物模型(如大鼠)在 ECMO 支持下的肺移植研究尚未见报道。浙江大学医学院附属第二医院团队成功建立了一种使用 VA-ECMO 支持的大鼠肺移植模型,包括健康大鼠和呼吸衰竭大鼠模型,为肺移植的转化医学研究提供了高效且经济的实验平台^[70]。

2.7.2 常温离体肺灌注 为解决供肺来源不足的问题,许多移植中心采用循环死亡器官捐献(donation after circulatory death, DCD)供器官。与传统供肺相比,DCD 供肺 PGD 发生率更高,早期预后也较差^[71]。常温离体肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)是一种用于供肺评估、再调理、体外保存的常温灌注平台,有望将原本不适合移植的供肺纳入^[72]。然而, EVLP 可能导致凝血异常和炎症,从而造成器官损伤,且单独的 EVLP 无法改善供肺的功能^[73]。为解决这些问题,研究者在 EVLP 过程中引入了多种干预

手段以期改善供肺的功能并减少炎症损伤。

乳脂肪球-EGF 因子 8(milk fat globule-EGF factor 8, MFG-E8),又称乳黏附素,是一种由乳腺分泌的抗炎糖蛋白,广泛表达于多种细胞类型。既往研究已证明它通过与 $\alpha v \beta 3$ 整合素结合来减轻炎症和急性肺损伤^[74]。华中科技大学同济医学院附属同济医院团队构建了家猪的移植和再灌注模型,发现 MFG-E8 可通过上调抑炎因子和下调促炎因子以减少中性粒细胞浸润和细胞凋亡,从而改善 DCD 供肺的功能,为 DCD 供肺的保护提供了新的治疗策略^[75]。

最新研究证据进一步揭示,线粒体功能调控异常在 EVLP 和 IRI 诱导的肺组织损伤中发挥核心调控作用^[76]。郑州大学第一附属医院胸外科团队通过分析 EVLP 和 IRI 过程中的基因表达数据(GSE127055、GSE127057 和 GSE145989),发现线粒体相关基因 MTERF1、ACACA、COX15、OSGEPL1 和 COQ9 显著下调,提示线粒体功能失衡可能是导致肺损伤的关键因素^[77]。该研究不仅揭示了 EVLP 过程中的关键干预靶点新方向,更为 DCD 供肺的功能维护策略及移植后炎症调控机制奠定了分子生物学基础。

在现有 EVLP 的各种动物模型中,大鼠模型有着简单、方便、经济的优势。南昌大学第一附属医院团队基于近 3 年的实践经验,对大鼠 EVLP 实验进行了系统性改进,为未来基础实验提供了标准化参考^[78]。研究通过优化肺保护液成分和改进气管插管设计,显著提高了实验的稳定性和效率,为长时间 EVLP 实验的开展奠定了技术基础^[78]。

3 小结与展望

过去一年里,中国肺移植领域的基础研究取得了显著进展。科研团队不仅在传统实验技术上不断创新,还积极引入 mNGS 等新兴技术,并加强了多学科交叉研究。这些努力为肺移植的发展带来了更加广阔的未来。相信在科研人员的不懈努力下,移植免疫与分子生物学的研究将持续深化,科研成果有望取得突破性进展,基础研究的转化应用将为解决临床难点问题提供有力支持。

参考文献:

- [1] VORSTANDLECHNER M, SCHNEIDER C P, FERTMANN J M, et al. Thirty years of lung transplantation: development of postoperative outcome and survival over three decades[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(12): 8513-8527. DOI: 10.21037/jtd-24-326.

- [2] VANLUYTEN C, VOS R, CEULEMANS L J. Nr4a1: a multilevel target to overcome PGD in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(2): 261-262. DOI: 10.1016/j.healun.2024.11.008.
- [3] NELSON N C, WONG K K, MAHONEY I J, et al. Lung allograft dysbiosis associates with immune response and primary graft dysfunction[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(3): 422-434. DOI: 10.1016/j.healun.2024.11.006.
- [4] 钱共甸, 李小杉, 胡春晓, 等. 2021年中国肺脏移植发展报告解读[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(4): 1-6. DOI: 10.12037/YXQY.2023.04-01. QIAN G T, LI X S, HU C X, et al. Interpretation of report on lung transplantation development in China 2021[J/OL]. *Chin J Front Med Sci (Electr Vers)*, 2023, 15(4): 1-6. DOI: 10.12037/YXQY.2023.04-01.
- [5] CHANG S H, CHAN J, PATTERSON G A. History of lung transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.004.
- [6] PEREZ F, EL CHAKHTOURA N G, PAPP-WALLACE K M, et al. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply “precision medicine” to antimicrobial chemotherapy? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(6): 761-781. DOI: 10.1517/14656566.2016.1145658.
- [7] GAO S, HUANG X, ZHOU X, et al. A comprehensive evaluation of risk factors for mortality, infection and colonization associated with CRGNB in adult solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2314236. DOI: 10.1080/07853890.2024.2314236.
- [8] HU Y, LIU C, WANG Q, et al. Emergence and expansion of a carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa clone are associated with plasmid-borne bla(KPC-2) and virulence-related genes[J]. *mSystems*, 2021, 6(3): e00154-21. DOI: 10.1128/mSystems.00154-21.
- [9] ZHANG P, HU J, WU W, et al. Evolutionary adaptation of KPC-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* high-risk sequence type 463 in a lung transplant patient[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 64(3): 107279. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107279.
- [10] LEI Z, LI Z, ZHANG Y, et al. Ceftazidime-avibactam treatment dilemma of bla(KPC-2)-containing *Klebsiella pneumoniae* due to the development of co-existence of mixed strains carrying bla(KPC-2) or bla(KPC-33) in lung transplant recipients[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2024, 23(1): 99. DOI: 10.1186/s12941-024-00743-x.
- [11] JIAO G, WU K, TIAN D, et al. Microbiosis in lung allotransplantation and xenotransplantation: state of the art and future perspective[J]. *Health Care Sci*, 2022, 1(2): 119-128. DOI: 10.1002/hcs2.15.
- [12] LI C X, LV M, LIU H Y, et al. Comparison of the upper and lower airway microbiome in early postoperative lung transplant recipients[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(6): e0379123. DOI: 10.1128/spectrum.03791-23.
- [13] LIAN Q, SONG X, YANG J, et al. Alterations of lung microbiota in lung transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 125. DOI: 10.1186/s12931-024-02755-9.
- [14] MAGDA G. Opportunistic infections post-lung transplantation: viral, fungal, and mycobacterial[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(1): 159-177. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.10.012.
- [15] CLAUSEN E S, ZAFFIRI L. Infection prophylaxis and management of viral infection[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 415. DOI: 10.21037/atm.2019.11.85.
- [16] KANAKRY J A, HEGDE A M, DURAND C M, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases[J]. *Blood*, 2016, 127(16): 2007-2017. DOI: 10.1182/blood-2015-09-672030.
- [17] LAZZAROTTO T, CHEREGHIN A, PIRALLA A, et al. Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: implications on management strategies[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238062. DOI: 10.1371/journal.pone.0238062.
- [18] PARRISH A, FENCHEL M, STORCH G A, et al. Epstein-Barr viral loads do not predict post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric lung transplant recipients: a multicenter prospective cohort study[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(6). DOI: 10.1111/ptr.13011.
- [19] LIANG B, MAH J, SAHOO M K, et al. Epstein-Barr virus qPCR testing on bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients[J]. *J Clin Virol*, 2024, 174: 105705. DOI: 10.1016/j.jcv.2024.105705.
- [20] LIU S, WESTRA J, HU S, et al. Gene expression profiling in PBMCs for acute rejection in lung transplant recipients reveals myeloid responses[J]. *Front Transplant*, 2024, 3: 1508419. DOI: 10.3389/frtra.2024.1508419.
- [21] BENZIMRA M, CALLIGARO G L, GLANVILLE A R. Acute rejection[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(12): 5440-5457. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.83.
- [22] LEVINE D J, GLANVILLE A R, ABOYOUN C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: a consensus report of the international society for heart and lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(4): 397-406. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.1223.
- [23] MEI Z, KHALIL M A, GUO Y, et al. Eosinophils restrain humoral alloimmunity after lung transplantation[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(3): e168911. DOI: 10.1172/jci.insight.168911.
- [24] POTESTIO C, JORDAN D, KACHULIS B. Acute postoperative management after lung transplantation[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(2): 273-284. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.07.004.
- [25] GELMAN A E, FISHER A J, HUANG H J, et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part III: mechanisms: a 2016 consensus group statement of the international society for heart and lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10): 1114-1120. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.014.
- [26] WU W, MENG F, ZHANG H, et al. Neutrophil PPIF exacerbates lung ischemia-reperfusion injury after lung transplantation by promoting calcium overload-induced neutrophil extracellular traps formation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113051. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113051.
- [27] CUI H, BANERJEE S, XIE N, et al. TREM2 promotes lung fibrosis via controlling alveolar macrophage survival and pro-fibrotic activity[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1761. DOI: 10.1038/s41467-025-57024-0.

- [28] YU J, FU Y, GAO J, et al. Cathepsin C from extracellular histone-induced M1 alveolar macrophages promotes NETosis during lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103231. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103231.
- [29] GAO J, ZHANG Z, YU J, et al. Identification of neutrophil extracellular trap-related gene expression signatures in ischemia reperfusion injury during lung transplantation: a transcriptome analysis and clinical validation[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 981-1001. DOI: 10.2147/JIR.S444774.
- [30] LIAO Y H, XIA N, ZHOU S F, et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(4): 420-429. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.863.
- [31] GÖCZE I, EHEHALT K, ZEMAN F, et al. Postoperative cellular stress in the kidney is associated with an early systemic $\gamma\delta$ T-cell immune cell response[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 168. DOI: 10.1186/s13054-018-2094-x.
- [32] SHICHITA T, SUGIYAMA Y, OOBOSHI H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 946-950. DOI: 10.1038/nm.1999.
- [33] XIE Q, LU J, CUI X. Effects of therapeutic hypercapnia on the expression and function of $\gamma\delta$ T cells in transplanted lungs in rats[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(3): e1220. DOI: 10.1002/iid3.1220.
- [34] CHRISTGEN S, ZHENG M, KESAVARDHANA S, et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 237. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00237.
- [35] ZHAO Y, LIANG L, JEON J E, et al. Ischemia/reperfusion upregulates genes related to PANoptosis in human lung transplants[J]. *Transplantation*, 2024, DOI: 10.1097/TP.0000000000005268[Epub ahead of print].
- [36] ZHANG N, ZHANG Q, ZHANG Z, et al. IRF1 and IL1A associated with PANoptosis serve as potential immune signatures for lung ischemia reperfusion injury following lung transplantation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112739. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112739.
- [37] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.
- [38] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195. DOI: 10.1080/15548627.2023.2200554.
- [39] CAI W, LIU L, SHI X, et al. Alox15/15-HpETE aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis[J]. *Circulation*, 2023, 147(19): 1444-1460. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060257.
- [40] LI C, GAO P, ZHUANG F, et al. Inhibition of ALOX12-12-HETE alleviates lung ischemia-reperfusion injury by reducing endothelial ferroptosis-mediated neutrophil extracellular trap formation[J]. *Research*, 2024, 7: 0473. DOI: 10.34133/research.0473.
- [41] YAMAMOTO H, MATSUI T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy[J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1): 2-9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102.
- [42] TAN J, WANG Z, HUANG Z, et al. Glutamine maintains the stability of alveolar structure and function after lung transplantation by inhibiting autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 727: 150308. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150308.
- [43] JIANG T, YANG W, ZHANG H, et al. Hydrogen sulfide ameliorates lung ischemia-reperfusion injury through SIRT1 signaling pathway in type 2 diabetic rats[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 596. DOI: 10.3389/fphys.2020.00596.
- [44] TIAN D, ZHENG X, TANG H, et al. Metformin attenuates chronic lung allograft dysfunction: evidence in rat models[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 192. DOI: 10.1186/s12931-023-02492-5.
- [45] LAROCCA T J, SOSUNOV S A, SHAKERLEY N L, et al. Hyperglycemic conditions prime cells for RIP1-dependent necroptosis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(26): 13753-13761. DOI: 10.1074/jbc.M116.716027.
- [46] XU H C, LV W, WANG L M, et al. Early protection by resveratrol in rat lung transplantation[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 760-770. DOI: 10.12659/msm.912345.
- [47] LEE S B, KIM J J, HAN S A, et al. The AMPK-Parkin axis negatively regulates necroptosis and tumorigenesis by inhibiting the necrosome[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(8): 940-951. DOI: 10.1038/s41556-019-0356-8.
- [48] LIU T, WEI H, ZHANG L, et al. Metformin attenuates lung ischemia-reperfusion injury and necroptosis through AMPK pathway in type 2 diabetic recipient rats[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 237. DOI: 10.1186/s12890-024-03056-z.
- [49] PORTEOUS M K, DIAMOND J M, CHRISTIE J D. Primary graft dysfunction: lessons learned about the first 72 h after lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(5): 506-514. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000232.
- [50] CAPUZZIMATI M, HOUGH O, LIU M. Cell death and ischemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(8): 1003-1013. DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.013.
- [51] WU Y, HUANG L, LI M, et al. The role of lung microbiota in primary graft dysfunction in lung transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(12): e15152. DOI: 10.1111/ctr.15152.
- [52] SUN X, HUANG A, ZHANG H, et al. L-alanyl-L-glutamine alleviated ischemia-reperfusion injury and primary graft dysfunction in rat lung transplants[J]. *Transplantation*, 2025, 109(2): 319-331. DOI: 10.1097/TP.0000000000005144.
- [53] CAI Y, XU H, YAN J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1542-1550. DOI: 10.3892/mmr.2014.2034.
- [54] WANG J, SUN J, YU H, et al. Donor inhalation of nebulized dexmedetomidine alleviates ischemia-reperfusion injury in rat lung transplantation[J]. *Pharmacology*, 2024, 109(5): 293-304. DOI: 10.1159/

- 000539528.
- [55] TRAXLER D, SCHWEIGER T, SCHWARZ S, et al. The lymphatic phenotype of lung allografts in patients with bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome[J]. *Transplantation*, 2017, 101(2): 310-315. DOI: 10.1097/TP.0000000000001263.
- [56] TODD J L, PALMER S M. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation[J]. *Chest*, 2011, 140(2): 502-508. DOI: 10.1378/chest.10-2838.
- [57] TIAN D, HUANG H, WEN H Y. Noninvasive methods for detection of chronic lung allograft dysfunction in lung transplantation[J]. *Transplant Rev*, 2020, 34(3): 100547. DOI: 10.1016/j.trre.2020.100547.
- [58] KERGER B D, FEDORUK M J. Pathology, toxicology, and latency of irritant gases known to cause bronchiolitis obliterans disease: does diacetyl fit the pattern?[J]. *Toxicol Rep*, 2015, 2: 1463-1472. DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.10.012.
- [59] YOU Y, WANG G, CUI Q, et al. Iron overload-induced ferroptosis as a target for protection against obliterative bronchiolitis after orthotopic tracheal transplantation in mice[J]. *Curr Mol Med*, 2024, DOI: 10.2174/0115665240304363240524103203 [Epub ahead of print].
- [60] BAI Y, DI L, LIU W, et al. Elucidating immune cell dynamics in chronic lung allograft dysfunction: a comprehensive single-cell transcriptomic study[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 173: 108254. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.108254.
- [61] DENG K, LU G. Immune dysregulation as a driver of bronchiolitis obliterans[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1455009. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1455009.
- [62] DELA CRUZ M, LITTMANN E, NAYAK R, et al. The gut microbiome in heart transplantation: a prospective pilot study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(4): S25. DOI: 10.1016/j.healun.2021.01.1797.
- [63] ENAUD R, PREVEL R, CIARLO E, et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009.
- [64] HOU Z, ZHANG T, DING Z, et al. Analysis on the change of gut microbiota and metabolome in lung transplant patients[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(4): e0314223. DOI: 10.1128/spectrum.03142-23.
- [65] CHAMBERS D C, PERCH M, ZUCKERMANN A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(10): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
- [66] EBERLEIN M, GARRITY E R, ORENS J B. Lung allocation in the United States[J]. *Clin Chest Med*, 2011, 32(2): 213-222. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.02.004.
- [67] CHICOTKA S, ROSENZWEIG E B, BRODIE D, et al. The “central sport model”: extracorporeal membrane oxygenation using the innominate artery for smaller patients as bridge to lung transplantation[J]. *ASAIO J*, 2017, 63(4): e39-e44. DOI: 10.1097/MAT.00000000000000427.
- [68] MORADI H, SEETHALA R R, EDELMAN E R, et al. Effect of upper body venoarterial ECMO on systemic hemodynamics and oxygenation: a computational study[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 182: 109124. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.109124.
- [69] QAQISH R, WATANABE Y, GALASSO M, et al. Veno-venous ECMO as a platform to evaluate lung lavage and surfactant replacement therapy in an animal model of severe ARDS[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8(1): 63. DOI: 10.1186/s40635-020-00352-w.
- [70] YANG X, LIU M, ZHAO J, et al. A novel rat lung transplantation model using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *JTCVS Tech*, 2024, 27: 211-216. DOI: 10.1016/j.xjtc.2024.07.002.
- [71] EHR SAM J P, BENDEN C, IMMER F F, et al. Current status and further potential of lung donation after circulatory death[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(7): e14335. DOI: 10.1111/ctr.14335.
- [72] WALLINDER A, RICKSTEN S E, SILVERBORN M, et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(1): 40-45. DOI: 10.1093/ejcts/ezt250.
- [73] TIAN D, WANG Y, SHIYA H, et al. Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(2): 720-730. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.087.
- [74] MATSUDA A, JACOB A, WU R, et al. Milk fat globule-EGF factor VIII in sepsis and ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 126-133. DOI: 10.2119/molmed.2010.00135.
- [75] LI P, PENG K, LIU L G, et al. Ex vivo MFG-E8 treatment improves the function of lungs procured from cardiac death donors in preclinical porcine model[J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33614. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33614.
- [76] JEON J E, HUANG L, ZHU Z, et al. Acellular ex vivo lung perfusate silences pro-inflammatory signaling in human lung endothelial and epithelial cells[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 729. DOI: 10.1186/s12967-023-04601-w.
- [77] YANG Z C, LU W Y, GENG Z Y, et al. Identification and validation of biomarkers related to mitochondria during ex vivo lung perfusion for lung transplants based on machine learning algorithm[J]. *Gene*, 2025, 936: 149097. DOI: 10.1016/j.gene.2024.149097.
- [78] ZOU G, JIANG L, XU B, et al. The establishment of an ex vivo lung perfusion rat model: insights from Jiangxi, China[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(11): 7941-7957. DOI: 10.21037/jtd-24-1754.

(收稿日期: 2025-03-16)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)