

肺移植后原发性移植物功能障碍相关因素的研究进展

陈 胜, 矫文捷*

青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月3日

摘 要

肺移植是目前终末期肺疾病可供选择的唯一有效方法。然而, 与肝移植和肾移植相比, 肺移植的短期和长期效益仍不尽人意。其中, 原发性移植物功能障碍(PGD)是影响肺移植患者预后和生活质量的重要原因之一。当前, 临床上PGD的治疗仍缺乏相关有效手段。如何防治PGD成为器官移植和普胸外科领域的热点。近年来, 随着多中心肺移植的相继开展, PGD的认识也逐渐加深。本文就PGD的危险因素、预测指标及新兴防治方向, 作一综述。以期为临床医生提供参考。

关键词

肺移植, 原发性移植物功能障碍, 危险因素

Research Progress on Factors Related to Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation

Sheng Chen, Wenjie Jiao*

Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 1st, 2023; accepted: Feb. 25th, 2023; published: Mar. 3rd, 2023

Abstract

Lung transplantation is the only effective option for end-stage lung disease. However, the short- and long-term benefits of lung transplantation compared to liver transplantation and kidney

*通讯作者 Email: jiaowj@qduhospital.cn

文章引用: 陈胜, 矫文捷. 肺移植后原发性移植物功能障碍相关因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 2943-2950. DOI: 10.12677/acm.2023.133417

transplantation remain unsatisfactory. Among them, primary graft dysfunction (PGD) is one of the important factors affecting the prognosis and quality of life of lung transplant patients. At present, there is still a lack of relevant effective methods for the treatment of PGD in clinical practice. How to prevent PGD has become a hot spot in the field of organ transplantation and general thoracic surgery. In recent years, with the development of multi-center lung transplantation, the understanding of PGD has gradually deepened. This article reviews the risk factors, predictors and emerging prevention and treatment directions of PGD in order to provide a reference for clinicians.

Keywords

Lung Transplantation, Primary Graft Dysfunction, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

至今为止, 肺移植仍是临床上治疗多种终末期肺病的唯一有效方法。虽然肺移植管理技术在供体选择、器官保存、围手术期管理及术后并发症治疗等方面已日趋成熟, 但移植后移植物的功能和患者结局依旧落后于其他实体器官移植[1]。原发性移植物功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)本质上是由缺血再灌注引起的一种急性肺损伤(acute lung injury, ALI) [2]。目前, 对于肺移植后的 PGD 发生尚无良好的解决办法, 本文就肺移植后 PGD 诊断、发生的危险因素和预测方法等研究进展作一综述, 以期减少临床 PGD 的发生。

2. PGD 的诊断标准

在临床病理学中, PGD 是一种严重的 ALI, 通常发生在术后的 72 小时内[3]。其表现在急性呼吸衰竭、低氧血症及肺水肿等方面, 随后可进展成急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS) [4]。最新的文献指出, 在美国 ALI 的患者中, 大于 15 岁的患者发病率为每年每 100,000 人中 78.9 例, 死亡率 38.5%。另外一项来自上海重症监护病房的研究报告也提出, 15 岁以上 ARDS 患者的发病率和死亡率为 2% 和 70% [5]。因此, 在肺移植术后的临床管理中, 如何预测和规避 PGD 的发生显得尤为重要。

PGD 的诊断标准是人们在评估肺移植后早期移植物功能的过程中, 随着认识的加深而发展来的。早在 1998 年, Christie [6] 等对 100 名移植受者进行了一项回顾性研究, 发现在 PGD 的受者中, 死亡率及住院时间和患者的肺功能损伤的程度有关。基于这方面, 各大移植中心不断探索新的移植后早期移植物功能的诊断标准, 并期望通过预测 PGD 的发生, 提前临床干预, 提高患者的生存率[7]。2005 年国际心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)定义的 PGD 评分是当前判断肺移植术后器官功能的唯一判断标准(见表 1)。其主要是基于移植患者术后的动脉血气和胸片, 在术后 0、24、48、72 h 分别进行评估[8]。PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm 时, PGD 的临床表现就被定义为死亡率极高的 ARDS [9]。2016 年, ISHLT 工作组重新对 PGD 分组进行了更新: 1) 肺部影像学无明显浸润时时, 无论 P/F 比值大小, 均视为 0 级 PGD; 2) 在双侧肺浸润情况下使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)应被视为 3 级 PGD, 而 ECMO 用于无浸润的非缺氧适应证应被视为不可分级; 3) 使用一氧化氮

或其他可能改善氧合的药物不影响 PGD 分级[10]。

Table 1. PGD grading criteria as defined by ISHLT
表 1. ISHLT 定义的 PGD 分级标准

分级	ISHLT PGD定义	
	P/F比值	胸部影像
0级	>300	清晰
1级	>300	有浸润
2级	200~300	有浸润
3级	<200	有浸润

ISHLT: 国际心肺移植协会; PGD: 原发性移植物功能障碍; P/F 比值: 动脉氧分压与吸入氧浓度比。

3. PGD 发生的危险因素 GD

在过去的几十年里, 各大中心和研究机构相继评估了 PGD 的危险因素。由于单中心研究的限制和围术期管理方式的不同, 发表的危险因素存在一些差异[11], 但主要集中在以下的 3 个方面。

3.1. 供体因素

供体的危险因素包括年龄、种族、性别、吸烟史、饮酒史、供体获得前的管理、基础疾病史和供体死亡类型如心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)等。Michael 等人利用 UNOS 数据库, 纳入 2005~2013 年符合标准的 1835 名患者, 利用 COX 比例模型确定供体年龄与 PGD 无关联[12]。然而, 最新的研究报告称, 45 岁以上的供体导致发生严重 PGD 的风险增加了 7 倍[13]。大量饮酒会增加 ALI 和 ARDS 的风险。Erin [14]等人回顾了 192 名肺移植的供体资料和移植预后, 将供体分为不饮酒组、适度饮酒组和大量饮酒组。结果显示应用有大量饮酒史供体的移植受者在肺移植后发生严重 PGD 的风险比不饮酒组高出 8 倍以上($P = 0.019$)。

不同供体来源也与 PGD 的发生有关。供体器官的短缺是肺移植的主要限制, 由于肺移植器官的短缺, 一些国家实施了 DCD 的政策, 在一定程度上缓解了这个问题[15]。Anton [16]等人的研究表明, DCD 组的患者 PGD3 级的发生率较高。然而, 在 DCD 后获得器官的肺移植的远期效益通常与脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)供体肺移植相当。

3.2. 受体因素

受体的危险因素包括体重指数(body mass index, BMI)、性别、已存在的肺部疾病, 如结节病、肺纤维化和肺动脉高压以及其他潜在的肺病理状态[17]。超重及肥胖是 PGD 最重要的危险因素之一, Akimova [3]等人的研究结果显示, 与肥胖相关的 IL-18 可诱发 Treg 功能障碍, 这可能是导致 PGD 的发生的机制之一。一项多中心的前瞻性研究, 则通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)测量皮下脂肪组织和内脏脂肪组织的横断面积, 发现皮下脂肪与肺移植后的 PGD 风险增加有关[18]。除了高 BMI 和皮下脂肪外, 越来越多的研究也表明血浆中调节脂肪并具有炎症特性的瘦素, 也与术后 PGD 的发生有关。其机制可能是通过过氧化物酶增殖物激活受体 γ , 继而增加转化生长因子- $\beta 1$ 转录, 从而导致 PGD 的风险增加[19]。研究也表明, 术前受者适当减轻体重能带来更好的预后($P < 0.05$) [20]。Lourdes 等人发现移植后的男性和女性在细胞因子分泌的演变方面存在差异, 其 PGD 发生的风险也不尽相同[21]。在先前的研究中, 雌激素与炎症发生的信号密切相关, 其作用主要体现在缩短炎症持续时间、减轻炎症反应等。雌激素也

因性别不同存在不同的生物学影响[22]。

肺动脉高压和左心室舒张功能障碍均与 PGD 的风险增加有关[23]。终末期肺病中, 右心室后负荷长期升高、右心室功能障碍和肺部过度通气导致左心室相对充盈不足[24]。移植后左心室发生缓慢重塑[25], 加重左心室舒张功能损伤, 进而可能导致肺水肿和 PGD。

3.3. 围手术期的因素

3.3.1. 手术方式

单侧肺或双侧肺移植是否为肺移植术后 PGD 的危险因素尚存在争议。Joshua 等人的研究表明单侧肺移植的 PGD 发生率高于双侧肺移植[17]。但在随后的一项研究中表明, 单侧或双侧肺移植与 PGD 的发生无显著相关性[26]。与此同时, Whitson [27]等发现延迟关胸与更严重的 PGD 相关。近来, Christelle [28]等的一项研究, 首次确定吻合时间是肺移植后 PGD 发生的独立危险因素。缩短缝合时间可能会带来更好的术后结局。

3.3.2. 液体管理

多项研究表明, 术中大量输血和肺移植患者术后的不良结局有关[29]。现有的研究表明, 输血对呼吸系统的不良影响主要包括肺损伤和呼吸失代偿等两方面[30]。从外科视角出发, 大量输血也是疾病严重程度和风险增加的标志之一。目前认为, 输血是肺损伤和 PGD 的危险因素。其机制可能是大量输血导致的输血相关性急性肺损伤[31]。Seay [32]等研究发现, 新鲜冷冻血浆/红细胞输注比例(FFP:RBC)是移植后 PGD 的危险因素之一, 输注比例的增加与 PGD 的发生强相关。

传统上接受肺移植的缺血上限为 6 小时[33]。但 Joshua [34]等人发现缺血时长与 PGD 无明显相关性, 缺血时间的延长(6~8 h 内)与移植失败之间没有关联。

3.3.3. 循环支持

肺移植的术中支持模式包括无体外生命支持(非泵)、体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB) [35]。研究表明, ECMO 和 CPB 均与 PGD 的风险增高有关, 且 CPB 发生 PGD 的风险较高[36]。

此外, 围术期的麻醉管理也与 PGD 的风险相关[37]。Anna [38]等研究发现, 术中潮气较高与 PGD3 级的风险增加有关。其可能由受体内的移植肺大小不匹配造成, 较小的供肺放入较大的受体, 过度通气引起移植物的肺损伤。同时也有研究表明, 肺保护性通气策略(低潮气量和呼气末正压)可降低术后 72 内 PGD 的发生风险, 改善患者结局[39]。

4. PGD 的预测

4.1. 临床参数

日本东北大开发了一种离体肺 CT (Ex vivo lung CTEVL-CT)技术, 该技术能够获得详细的 CT 图像。并可以对取回的肺进行形态学评估。基于此技术, 研究人员回顾分析了在 2007 年至 2017 年 70 例患者的临床数据, 根据双侧肺移植和单侧肺移植的 EVL-CT 结果, 将受试者分为 2 组(对照组和浸润组)。对照组受者接受无任何肺部浸润的移植植物, 而浸润组则相反[40]。该技术可以预测肺移植后早期阶段的结果, 但对 PGD 的预测效果还有待评估。近期, 费城儿童医院首次提出术前超声心动图参数可预测小儿肺移植后 PGD。因为几乎所有患者都通过超声心动图定期监测右心室以及左心室收缩和舒张功能, 未来可能会有更广泛的临床应用[41]。此外, 乳酸也可以作为双肺移植中 3 级 PGD 的预测指标。Julien [42]等研究了 449 例肺移植受者, 发现乳酸在手术过程中逐渐增加, 并在肺植入后达到最大值。手术结束时 $< 2.6 \text{ mmol/L}$,

对术后 3 级 PGD 有较高的阴性预测率。Christopher [43]等人分析了 100 例肺移植术后 24 h、48 h 和 72 h 的降钙素原, 发现 24 h 内的 PCT < 2 ng/mL 具有很高的预测价值, 可排除 3 级 PGD 的发生。48 h 内的 PCT 联合 IL-10 可预测肺移植术后一年的恢复情况。

4.2. 预测分子

近几年, 分子技术的进步使得 PGD 的预测更加精准。一项涉及 62 例供体肺灌洗液研究表明, PGD 组(14 例)较非 PGD 组(48 例)灌洗液中 mtDNA 明显升高($p < 0.05$) [44]。mtDNA 从受伤细胞释放, 离体肺灌注(EVLP)中的 mtDNA 的水平可反应组织损伤水平, 因此可以量化来预测 PGD。

除此之外, 也有通过血浆蛋白组合改善 PGD 早期预测的报道。Lourdes Chacon [45]等分析 44 例肺移植患者血浆蛋白的水平差异, 发现血浆蛋白的表达模式可以提供 PGD 的严重程度及持续时间等信息。

5. PGD 防治的新兴方向

PGD 是多种途径作用下的结果, 单一的预防策略不太可能在所有受者中普遍有效。目前临床上采用多种方式联合预防 PDG, 其主要是控制其发生的危险因素, 本文不再赘述。目前新起的 PGD 防治方向主要集中在以下两个方面

5.1. 供肺获取前

Bertani [46]等根据供体是否使用七氟醚(SEV)预处理, 将冷缺血 24 h 后接受左肺移植的猪随机分为预处理 SEV 组和未预处理 SEV 组, 结果显示 SEV 预处理能够减轻缺血 - 再灌注的不良反应并提高存活率。其机制可能是减少由缺血再灌注诱导的炎症因子, 从而对肺损伤有一定的保护作用[47]。Ghaidan [48]等也发现, 应用细胞因子吸附可减轻离体肺灌注(ex vivo lung perfusion, EVLP)期间的细胞因子和移植后的免疫细胞水平, 显著降低 PGD 的发生率。

5.2. 供体获取后

由于能够实行肺移植的中心较少, 肺移植的需求越来越多。如何长时间、远距离转运成为亟需解决的重要问题。转运过程中如何减少 PGD 的危险因素, 改善供肺质量成为重中之重。在一项大型动物临床前模型中[49]发现分子氢(H₂)对肺缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。在富氢保存溶液组其血管周围水肿、IL-1 β 、mRNA 表达较低, 说明富氢保存溶液通过抗氧化和抗炎作用减轻了冷缺血期间大鼠肺部的缺血再灌注损伤。

6. 展望

综上所述, PGD 是导致移植后短期和长期结局不良的重要因素。DCD 供肺、DBD 供肺扩大了供肺来源, 缩短了肺移植受者的等待时间, 具有良好的前景。肺移植后 PGD 的危险因素主要包括供体、受体、手术、液体管理等方面, 提前预测和精准干预成了目前防治 PGD 发生的重要手段。与此同时, 多项正在进行的研究也为未来预防 PGD 的发生提供良好的机会。EVLP 及细胞因子吸附等技术, 在 PGD 中的潜力也得到了不断的开发。

参考文献

- [1] Bos, S., Vos, R., Van Raemdonck, D.E., et al. (2020) Survival in Adult Lung Transplantation: Where Are We in 2020? *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25, 268-273. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000753>
- [2] Kao, C.C. and Parulekar, A.D. (2019) Postoperative Management of Lung Transplant Recipients. *Journal of Thoracic Disease*, 11, S1782-S1788. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.60>

- [3] Akimova, T., Zhang, T., Christensen, L.M., *et al.* (2021) Obesity-Related IL-18 Impairs T-Regulatory Cell Function and Promotes Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **204**, 1060-1074. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4306OC>
- [4] Liu, C., Yin, Z., Feng, T., *et al.* (2021) An Integrated Network Pharmacology and RNA-Seq Approach for Exploring the Preventive Effect of *Lonicerae japonicae flos* on LPS-Induced Acute Lung Injury. *Journal of Ethnopharmacology*, **264**, Article ID: 113364. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113364>
- [5] He, Y.Q., Zhou, C.C., Yu, L.Y., *et al.* (2021) Natural Product Derived Phytochemicals in Managing Acute Lung Injury by Multiple Mechanisms. *Pharmacological Research*, **163**, Article ID: 105224. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105224>
- [6] Christie, J.D., Carby, M., Bag, R., *et al.* (2005) Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **24**, 1454-1459. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.049>
- [7] Hamilton, B.C., Kukreja, J., Ware, L.B., *et al.* (2017) Protein Biomarkers Associated with Primary Graft Dysfunction Following Lung Transplantation. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, **312**, L531-L541. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00454.2016>
- [8] Fiser, S.M., Kron, I.L., McLendon Long, S., *et al.* (2001) Early Intervention after Severe Oxygenation Index Elevation Improves Survival Following Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **20**, 631-636. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(01\)00249-2](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(01)00249-2)
- [9] Huang, Y., Xiao, Y., Zhang, X., *et al.* (2021) The Emerging Roles of Tripartite Motif Proteins (TRIMs) in Acute Lung Injury. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 1007126. <https://doi.org/10.1155/2021/1007126>
- [10] Snell, G.I., Yusen, R.D., Weill, D., *et al.* (2017) Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Part I: Definition and Grading-A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **36**, 1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.021>
- [11] Porteous, M.K. and Lee, J.C. (2017) Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Clinics in Chest Medicine*, **38**, 641-654. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.005>
- [12] Mulvihill, M.S., Gulack, B.C., Ganapathi, A.M., *et al.* (2017) The Association of Donor Age and Survival Is Independent of Ischemic Time Following Deceased Donor Lung Transplantation. *Clinical Transplantation*, **31**, e12993. <https://doi.org/10.1111/ctr.12993>
- [13] Roesel, M.J., Sharma, N.S., Schroeter, A., *et al.* (2022) Primary Graft Dysfunction: The Role of Aging in Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 891564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891564>
- [14] Lowery, E.M., Kuhlmann, E.A., Mahoney, E.L., *et al.* (2014) Heavy Alcohol Use in Lung Donors Increases the Risk for Primary Graft Dysfunction. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, **38**, 2853-2861. <https://doi.org/10.1111/acer.12553>
- [15] Zych, B., Popov, A.F., Amrani, M., *et al.* (2012) Lungs from Donation after Circulatory Death Donors: An Alternative Source to Brain-Dead Donors? Midterm Results at a Single Institution. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **42**, 542-549. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs096>
- [16] Sabashnikov, A., Patil, N.P., Popov, A.F., *et al.* (2016) Long-Term Results after Lung Transplantation Using Organs from Circulatory Death Donors: A Propensity Score-Matched Analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **49**, 46-53. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv051>
- [17] Diamond, J.M., Lee, J.C., Kawut, S.M., *et al.* (2013) Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 527-534. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1865OC>
- [18] Anderson, M.R., Udupa, J.K., Edwin, E., *et al.* (2019) Adipose Tissue Quantification and Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: The Lung Transplant Body Composition Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **38**, 1246-1256. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.013>
- [19] Lederer, D.J., Kawut, S.M., Wickersham, N., *et al.* (2011) Obesity and Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: The Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 1055-1061. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0728OC>
- [20] Chandrashekar, S., Keller, C.A., Kremers, W.K., *et al.* (2015) Weight Loss Prior to Lung Transplantation Is Associated with Improved Survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **34**, 651-657. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.018>
- [21] Chacon-Alberty, L., Ye, S., Daoud, D., *et al.* (2021) Analysis of Sex-Based Differences in Clinical and Molecular Responses to Ischemia Reperfusion after Lung Transplantation. *Respiratory Research*, **22**, 318. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01900-y>

- [22] Bastarache, J.A., Diamond, J.M., Kawut, S.M., *et al.* (2012) Postoperative Estradiol Levels Associate with Development of Primary Graft Dysfunction in Lung Transplantation Patients. *Gender Medicine*, **9**, 154-165. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.01.009>
- [23] Porteous, M.K., Ky, B., Kirkpatrick, J.N., *et al.* (2016) Diastolic Dysfunction Increases the Risk of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 1392-1400. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1522OC>
- [24] Hardziyenka, M., Campian, M.E., Verkerk, A.O., *et al.* (2012) Electrophysiologic Remodeling of the Left Ventricle in Pressure Overload-Induced Right Ventricular Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **59**, 2193-2202. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.063>
- [25] Jörgensen, K., Houtz, E., Westfelt, U., *et al.* (2003) Effects of Lung Volume Reduction Surgery on Left Ventricular Diastolic Filling and Dimensions in Patients with Severe Emphysema. *Chest*, **124**, 1863-1870. <https://doi.org/10.1378/chest.124.5.1863>
- [26] Liu, Y., Liu, Y., Su, L., *et al.* (2014) Recipient-Related Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e92773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092773>
- [27] Whitson, B.A., Nath, D.S., Johnson, A.C., *et al.* (2006) Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **131**, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.08.039>
- [28] Vandervelde, C.M., Vos, R., Vanluyten, C., *et al.* (2022) Impact of Anastomosis Time during Lung Transplantation on Primary Graft Dysfunction. *American Journal of Transplantation*, **22**, 1418-1429. <https://doi.org/10.1111/ajt.16957>
- [29] Pena, J.J., Bottiger, B.A. and Miltiades, A.N. (2020) Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **24**, 74-83. <https://doi.org/10.1177/1089253219869030>
- [30] Said, S.A., Okamoto, T., Nowacki, A.S., *et al.* (2021) The Effect of Blood Transfusion in Lung Donors on Recipient Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, **112**, 1109-1117. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.10.027>
- [31] Borders, C.F., Suzuki, Y., Lasky, J., *et al.* (2017) Massive Donor Transfusion Potentially Increases Recipient Mortality after Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **153**, 1197-1203.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.006>
- [32] Syrett, A.J. and Huang, A. (2020) Transfusion and Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: All about the Ratio? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **34**, 3033-3035. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.012>
- [33] Grimm, J.C., Valero, V., Kilic, A., *et al.* (2015) Association between Prolonged Graft Ischemia and Primary Graft Failure or Survival Following Lung Transplantation. *JAMA Surgery*, **150**, 547-553. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.12>
- [34] Bharat, A. (2015) Prolonged Lung Allograft Ischemia and Posttransplant Outcome. *JAMA Surgery*, **150**, 554. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.0416>
- [35] Chacon-Alberty, L., Ye, S., Elsenousi, A., *et al.* (2022) Effect of Intraoperative Support Mode on Circulating Inflammatory Biomarkers after Lung Transplantation Surgery. *Artificial Organs*. <https://doi.org/10.1111/aor.14474>
- [36] Loor, G., Huddleston, S., Hartwig, M., *et al.* (2022) Effect of Mode of Intraoperative Support on Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **164**, 1351-1361.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.10.076>
- [37] Kachulis, B., Mitrev, L. and Jordan, D. (2017) Intraoperative Anesthetic Management of Lung Transplantation Patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **31**, 261-272. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.04.004>
- [38] Niroomand, A., Qvarnström, S., Stenlo, M., Malmsjö, M., *et al.* (2022) The Role of Mechanical Ventilation in Primary Graft Dysfunction in the Postoperative Lung Transplant Recipient: A Single Center Study and Literature Review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **66**, 483-496. <https://doi.org/10.1111/aas.14025>
- [39] Beer, A., Reed, R.M., Bölükbas, S., *et al.* (2014) Mechanical Ventilation after Lung Transplantation. An International Survey of Practices and Preferences. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**, 546-553. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-419OC>
- [40] Oishi, H., Noda, M., Sado, T., *et al.* (2020) *Ex Vivo* Lung CT Findings May Predict the Outcome of the Early Phase after Lung Transplantation. *PLOS ONE*, **15**, e0233804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233804>
- [41] Himebauch, A.S., Wong, W., Wang, Y., *et al.* (2021) Preoperative Echocardiographic Parameters Predict Primary Graft Dysfunction Following Pediatric Lung Transplantation. *Pediatric Transplantation*, **25**, e13858. <https://doi.org/10.1111/petr.13858>

-
- [42] Fessler, J., Vallée, A., Guirimand, A., *et al.* (2022) Blood Lactate During Double-Lung Transplantation: A Predictor of Grade-3 Primary Graft Dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **36**, 794-804. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.10.043>
- [43] Mazo, C., Borgatta, B., Pont, T., *et al.* (2018) Procalcitonin Accurately Predicts Lung Transplant Adults with Low Risk of Pulmonary Graft Dysfunction and Intensive Care Mortality. *Journal of Critical Care*, **44**, 142-147. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.047>
- [44] Kanou, T., Nakahira, K., Choi, A.M., *et al.* (2021) Cell-Free DNA in Human *ex Vivo* Lung Perfusate as a Potential Biomarker to Predict the Risk of Primary Graft Dysfunction in Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **162**, 490-499.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.008>
- [45] Chacon-Alberty, L., Kanchi, R.S., Ye, S., *et al.* (2022) Plasma Protein Biomarkers for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: A Single-Center Cohort Analysis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 16137. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20085-y>
- [46] Bertani, A., Miceli, V., De Monte, L., *et al.* (2021) Donor Preconditioning with Inhaled Sevoflurane Mitigates the Effects of Ischemia-Reperfusion Injury in a Swine Model of Lung Transplantation. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6625955. <https://doi.org/10.1155/2021/6625955>
- [47] De Conno, E., Steurer, M.P., Wittlinger, M., *et al.* (2009) Anesthetic-Induced Improvement of the Inflammatory Response to One-Lung Ventilation. *Anesthesiology*, **110**, 1316-1326. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a10731>
- [48] Ghaidan, H., Stenlo, M., Niroomand, A., *et al.* (2022) Reduction of Primary Graft Dysfunction Using Cytokine Adsorption during Organ Preservation and after Lung Transplantation. *Nature Communications*, **13**, 4173. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31811-5>
- [49] Saito, M., Chen-Yoshikawa, T.F., Takahashi, M., *et al.* (2020) Protective Effects of a Hydrogen-Rich Solution during Cold Ischemia in Rat Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **159**, 2110-2118. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.175>