

· 综述 ·

## 基质金属蛋白酶在肾移植相关损伤中的表达及作用

董岩 赵弘 满江位 杨立

**【摘要】** 基质金属蛋白酶 (MMP) 是一大类蛋白酶, 可切割或重塑细胞外基质 (ECM) 和细胞表面蛋白。MMP 的活性受到多种细胞因子的调节, 包括金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP)、信号转导分子和细胞黏附分子等。最新的研究表明, MMP 在许多急性和慢性肾病的病理生理过程中都有作用。本文就 MMP 的分类、在肾脏中的表达与分布及其在肾移植相关损伤中的作用作一综述。

**【关键词】** 基质金属蛋白酶; 肾移植; 细胞外基质; 金属蛋白酶组织抑制因子; 急性肾损伤; 缺血-再灌注损伤; 慢性移植肾肾病; 炎症反应

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 06-0018-05

**Expression and role of matrix metalloproteinase in injury related renal transplantation** Dong Yan, Zhao Hong, Man Jiangwei, Yang Li. Department of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China  
Corresponding author: Yang Li, Email: yuze250@126.com

**【Abstract】** Matrix metalloproteinase (MMP) is a large class of proteases which can cut or reshape extracellular matrix (ECM) and cell surface proteins. The activity of MMP is regulated by a variety of cytokines, including tissue inhibitor of metalloprotease (TIMP), signal transduction molecules and cell adhesion molecules. The latest research shows that MMP has a role in the pathophysiology process of many acute and chronic kidney diseases. In this article, the classification, expression and distribution in the kidney of MMP and its role in injury related renal transplantation was reviewed.

**【Key words】** Matrix metalloproteinase; Renal transplantation; Extracellular matrix; Tissue inhibitor of metalloprotease; Acute kidney injury; Ischemia-reperfusion injury; Chronic allograft nephropathy; Inflammation

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是一类因需要  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  等金属离子作为辅助因子而得名的蛋白质家族, 最早于 1962 年在人皮肤组织中发现<sup>[1]</sup>。MMP 家族共同参与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的重塑, 包括胶原蛋白、弹性蛋白、明胶和酪蛋白等, 在组织发育和维持稳态中有一定的作用。MMP 家族成员具有相似的结构, 由 5 个功能不同的结构域组成: (1) 疏水信号肽序列; (2) 前肽区, 主要作用是保持酶原的稳

定, 当该区域被外源性酶切断后, MMP 酶原被激活; (3) 催化活性区, 有锌离子结合位点, 对酶发挥催化作用至关重要; (4) 富含脯氨酸的铰链区; (5) 羧基末端, 与酶的底物特异性有关。研究发现大多数 MMP 都以其前体 (proMMP) 的形式分泌, 由纤溶酶或其他 MMP 协助切割其前肽区而激活<sup>[2]</sup>。MMP 家族除 MMP-23 外, 催化活性区都包含一个半胱氨酸开关 (PRCGXPD), 可以稳定并抑制催化的锌离子, 这使活性区和前肽区具有一定的稳定

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.06.018

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (17JR5RA237)

作者单位: 730030 兰州大学第二医院泌尿外科

作者简介: 董岩, 男, 硕士, 住院医师, 研究方向为肾移植, Email: dongyansc2@163.com

通信作者: 杨立, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植, Email: yuze250@126.com

性<sup>[3]</sup>。MMP 具有一定的底物特异性,同种 MMP 可降解多种 ECM,而某一种 ECM 又可被多种 MMP 降解,但不同酶的降解效率不同。MMP 家族还可以切割非 ECM 底物,如细胞黏附分子和生长因子及其受体等。金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)是一种内源性蛋白,也是人体内主要的 MMP 抑制剂。在脊椎动物中发现了 4 种分型(TIMP-1~4),各分型具有相似的结构,可与 MMP 的催化活性区特异性结合<sup>[4]</sup>。除 TIMP-1 不可抑制 MMP-14、MMP-16 和 MMP-24,其他 TIMP 可抑制所有 MMP<sup>[2]</sup>。

随着器官移植技术的发展,肾移植的临床应用越来越广泛。移植相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是导致移植肾术后功能恢复延迟和发生早期急性排斥反应的常见原因。尽管目前对于 MMP 的研究大多集中于肿瘤的浸润和转移,但很多研究已经证实 IRI、AKI 以及慢性移植肾肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)同样可导致 MMP 及 TIMP 的表达水平发生改变,且伴有 ECM 结构的变化。也有实验证实在 AKI 过程,中性粒细胞相关的炎症反应中, MMP 相关途径也参与破坏 ECM,通过改变细胞通透性及炎症反应等加重肾移植相关的损伤。本文就 MMP 的分类、在肾脏中的表达与分布及其在肾移植相关损伤中的作用作一综述。

## 1 MMP 的分类

MMP 家族已有至少 28 个成员被鉴别和发现,分别为 MMP 1~28,且在人体内检测到至少 23 种。根据作用底物以及片断同源性,可将 MMP 分为 6 类:胶原酶、明胶酶、基质降解素、基质溶解素、膜型 MMP 和其他分泌型 MMP<sup>[5]</sup>。其中胶原酶主要包括 MMP-1、MMP-8、MMP-13 和 MMP-18,可裂解胶原蛋白并使其分解成 2 个片段。明胶酶主要包括 MMP-2 和 MMP-9,可裂解变性的胶原蛋白(明胶)、层粘连蛋白及一些趋化因子。其中 MMP-2 还可以通过切割前肽区激活 MMP-1 和 MMP-9。基质降解素包括 MMP-7 和 MMP-26,没有铰链区和羧基末端,可消化多种 ECM,其中 MMP-7 可以降解钙黏附蛋白, MMP-26 可在激活 MMP-9 过程中起到作用。基质溶解素包括 MMP-3 和 MMP-10,可降解多种底物,包括胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、明胶和酪蛋

白,并切割其他 MMP 的前肽区。膜型 MMP 包括 MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17、MMP-24 和 MMP-25,也可称为 MT 1-MMP、MT 2-MMP、MT 3-MMP、MT 4-MMP、MT 5-MMP 和 MT 6-MMP,因其可锚定在细胞膜外而得名。其他分泌型 MMP 包括 MMP-11、MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-22、MMP-23a、MMP-23b 和 MMP-28,作用规律尚不明确。

最新的研究将 MMP、解整合素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)以及含血小板结合蛋白基序的 ADAM(ADAM with thrombospondin motif, ADAMTS)归类为一大类具有相似锌依赖性内肽酶结构的蛋白家族,称金属蛋白酶家族,其在破坏 ECM 和膜结合受体的脱落过程中具有相似的作用<sup>[6]</sup>。炎症反应中 ADAM 和 ADAMTS 的表达与 MMP 具有一致性,或成为与 MMP 关联的研究新方向<sup>[7]</sup>。

## 2 MMP 在肾脏中的表达与分布

MMP 在肾脏中的表达较复杂, MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13、MMP-14、MMP-24、MMP-25、MMP-27、MMP-28 和 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 都在肾脏中表达,其中 MMP-2 在兔的肾小球、大鼠的近端小管、猴的近端和远端小管中表达<sup>[8-10]</sup>, MMP-9 和 MMP-2 在人的肾小管上皮中表达<sup>[11-12]</sup>。正常状态下,在人的肾小管上皮中未检测到 MMP-7,但在许多病理状态下,人和小鼠的远端小管中 MMP-7 表达上调<sup>[13]</sup>。一些研究在信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)层面进行了检测,在大鼠的肾小球中检测到 MMP-13 的表达,在肾小管和远端小管中检测到 MMP-14 的表达<sup>[9]</sup>。也有研究在大鼠肾脏中检测到 MMP-24、MMP-25、MMP-27 和 MMP-28 的表达<sup>[14]</sup>。在 TIMP 的空间表达方面, TIMP-1、TIMP-2 和 TIMP-3 在大鼠肾脏中检测到表达, TIMP-1 和 TIMP-2 在人的肾脏中检测到表达<sup>[15]</sup>。MMP 在肾脏中的表达可能依赖于其他酶的催化作用,定位尚未完全明确。

## 3 MMP 与肾移植相关损伤

### 3.1 MMP 与缺血-再灌注损伤

最早在 1993 年, Bonventre 等<sup>[16]</sup>首次发现在 IRI 中,肾小管细胞发生蛋白水解现象。陆续有研究者在动物模型中检测到 IRI 伴随 MMP 表达水平的改变。

Caron 等<sup>[17]</sup>发现, IRI 小鼠的 MMP-2、MMP-9、pro-MMP-2、pro-MMP-9 和 TIMP-2 的表达水平均显著升高; 也有研究发现 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平升高, TIMP-1 的表达水平下降<sup>[13]</sup>; 肾缺氧-再灌注处理后, 小鼠敲除 MMP-2 基因或经 MMP-2 抑制剂(米诺环素类)干预, 肾小管坏死程度及细胞凋亡水平明显改善<sup>[18]</sup>; MMP-14 可介导肾小管上皮细胞中的钙黏附蛋白降解<sup>[19]</sup>; IRI 小鼠在敲除 MMP-7 基因后, 其病死率、血清肌酐水平更高, 肾小管凋亡和间质性炎症反应更明显<sup>[20]</sup>。MMP 与肾移植 IRI 相关, 其机制可能为破坏 ECM, 导致血管和肾小管通透性增加。

### 3.2 MMP 与急性肾损伤

有研究表明, AKI 模型大鼠移植肾冷灌注期 MMP-9 和 MMP-2 的表达水平上升, 在灌注液中加入 MMP-2 抑制剂后, MMP-9 和 MMP-2 的表达水平下降<sup>[21]</sup>。也有研究报道, 肾移植术后急性排斥反应期 proMMP-2 的表达水平增高, 而排斥反应后期 MMP-2 活性降低<sup>[22]</sup>。有研究对 30 例肾移植术后急性排斥反应受者及 40 例 CAN 患者的血清 MMP 水平进行了检测, 结果发现急性排斥反应受者的 proMMP-1 表达水平显著升高, CAN 患者血清 proMMP-2 和 proMMP-3 水平明显高于对照组及急性排斥反应受者<sup>[23]</sup>。临床研究表明, MMP-9 可能与移植肾冷缺血时间及术后移植肾功能延迟恢复有关<sup>[24]</sup>。

### 3.3 MMP 与慢性移植肾肾病

MMP 可能与 CAN 相关的肾小球硬化、肾小管纤维化有关。在 CAN 大鼠模型中, TIMP-3 表达水平降低, proMMP-2、proMMP-9 和 MMP-2 表达水平升高<sup>[8]</sup>。使用 BAY 12-9566 (MMP-2、MMP-3、MMP-9 抑制剂)后, 肾移植术后 10 d 肾小管纤维化明显改善<sup>[25]</sup>。有研究发现, CAN 患者血清 proMMP-2 和 proMMP-3 的表达水平增加<sup>[23]</sup>; 肾脏组织病理检查发现 CAN 患者的 MMP-2 表达水平降低<sup>[26]</sup>, proMMP-9 表达水平增高<sup>[27]</sup>。对肾移植术后 1 年以上受者进行 MMP 水平检测, 发现血浆 MMP-2、TIMP-1、TIMP-2 和尿液 MMP-2 的表达水平增高<sup>[28]</sup>。也有研究表明, 在肾移植术后肾小管炎受者中 MMP-1、MMP-7、TIMP-1 的表达水平增高<sup>[29]</sup>。Kwiatkowska 等<sup>[30]</sup>分析肾移植受者 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1、TIMP-2 的表达水平, 结果发现术后 2 周的 MMP-2 水平与术后 12 个月的尿蛋白水平呈正相关, MMP-9 水平与肾脏纤维化进程呈正相关; 术后 3 d 的 TIMP-1 和 TIMP-2

水平与术后 2 周的肾小球滤过率呈正相关。由于肾移植术后受者的临床状况复杂, 临床结论尚未完全统一, 需要进一步及更加严谨的实验证据证实其规律性, 但不可否认 MMP 是一种潜在的评价 CAN 进展的指标。

### 3.4 MMP 与炎症反应

中性粒细胞可释放组织消化酶, 包括 MMP-9 和中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE), 从而促进炎症反应发生和加剧移植物损伤<sup>[31]</sup>。已有研究表明, 在肝移植和肺移植中, MMP-9 和 NE 的急性累积与移植物损伤相关<sup>[32-33]</sup>。中性粒细胞在局部炎症介导下通过水解 ECM 来破坏移植物的稳态和屏障, 包括胶原蛋白、弹性蛋白和纤连蛋白<sup>[34]</sup>。有研究结果提示, 在大鼠内皮祖细胞移植过程中, 中性粒细胞分泌的 NE 和 MMP-9 可参与肺组织损伤和肺细胞凋亡的过程<sup>[34]</sup>。中性粒细胞介导的炎症反应可能是一种潜在的肾移植相关损伤机制, 但需要更多的实验证据来证明。

## 4 小结

本文介绍了近 20 年来 MMP 在肾移植相关损伤中的表达及其作用, 其中包括 IRI、AKI、CAN 以及炎症反应。MMP 的表达水平与移植物病情进展之间存在密切关系, 可作为一种疾病进展的监控手段和潜在的治疗方式。但部分研究结果相互矛盾, 因果关系也缺乏研究证明, 仍需进一步研究其监控标准或干预方式。

### 参考文献:

- [1] 张洪海, 孙玉, 刘芳, 等. 肝细胞癌患者血浆基质金属蛋白酶的检测及临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4):825-829. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.023. ZHANG HH, SUN Y, LIU F, et al. Determination and clinical significance of plasma matrix metalloproteinase in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(4):825-829. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.023.
- [2] CUI N, HU M, KHALIL RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147:1-73. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
- [3] MARINO-PUERTAS L, GOULAS T, GOMIS-RÜTH FX. Matrix metalloproteinases outside vertebrates[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(11 Pt A): 2026-2035. DOI:10.1016/j.bbamcr.2017.04.003.

- [4] 康玲玲, 高端敏. 三七皂苷 R1 对心房颤动大鼠心肌炎症相关因子和金属基质蛋白酶表达的影响 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2019, 40(6):921-929.  
KANG LL, GAO DM. Effects of notoginsenoside R1 on expression of myocardial inflammation-related factors and metalloproteinase in atrial fibrillation rats [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(6):921-929
- [5] BALKOWIEC M, MAKSYM RB, WŁODARSKI PK. The bimodal role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in etiology and pathogenesis of endometriosis (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3123-3136. DOI:10.3892/mmr.2018.9303.
- [6] MALEMUD CJ. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165:33-40. DOI:10.1016/j.bcp.2019.02.033.
- [7] MONTANER J, RAMIRO L, SIMATS A, et al. Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16):3117-3140. DOI:10.1007/s00018-019-03175-5.
- [8] INKINEN KA, SOOTS AP, KROGERUS LA, et al. Fibrosis and matrix metalloproteinases in rat renal allografts [J]. *Transpl Int*, 2005, 18(5):506-512. DOI:10.1111/j.1432-2277.2004.00053.x.
- [9] TOMITA M, KOIKE H, HAN GD, et al. Decreased collagen-degrading activity could be a marker of prolonged mesangial matrix expansion [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2004, 8(1):17-26. DOI:10.1007/s10157-003-0258-7.
- [10] OGBUREKE KU, FISHER LW. Renal expression of SIBLING proteins and their partner matrix metalloproteinases (MMPs) [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1):155-166. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00389.x.
- [11] KIM SS, SHIN N, BAE SS, et al. Enhanced expression of two discrete isoforms of matrix metalloproteinase-2 in experimental and human diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171625. DOI:10.1371/journal.pone.0171625.
- [12] FANG X, SUN R, HU Y, et al. miRNA-182-5p, via HIF2 $\alpha$ , contributes to arsenic carcinogenesis: evidence from human renal epithelial cells [J]. *Metallomics*, 2018, 10(11):1607-1617. DOI:10.1039/c8mt00251g.
- [13] CARON A, DESROSIERS RR, LANGLOIS S, et al. Ischemia-reperfusion injury stimulates gelatinase expression and activity in kidney glomeruli [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2005, 83(3):287-300. DOI:10.1139/y05-011.
- [14] BERNAL F, HARTUNG HP, KIESEIER BC. Tissue mRNA expression in rat of newly described matrix metalloproteinases [J]. *Biol Res*, 2005, 38(2/3):267-271. DOI:10.4067/s0716-97602005000200016.
- [15] NARULA S, TANDON C, TANDON S. Role of matrix metalloproteinases in degenerative kidney disorders [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(15):1805-1816. DOI:10.2174/0929867325666171205143441.
- [16] BONVENTRE JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 1993, 43(5):1160-1178. DOI:10.1038/ki.1993.163.
- [17] CARON A, DESROSIERS RR, BÉLIVEAU R. Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: stimulation of MMP-9 [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 310(1):105-116. DOI:10.1016/j.yexcr.2005.07.004.
- [18] KUNUGI S, SHIMIZU A, KUWAHARA N, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases reduces ischemia-reperfusion acute kidney injury [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(2):170-180. DOI:10.1038/labinvest.2010.174.
- [19] COVINGTON MD, BURGHARDT RC, PARRISH AR. Ischemia-induced cleavage of cadherins in NRK cells requires MT1-MMP (MMP-14) [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(1):F43-F51. DOI:10.1152/ajprenal.00179.2005.
- [20] FU H, ZHOU D, ZHU H, et al. Matrix metalloproteinase-7 protects against acute kidney injury by priming renal tubules for survival and regeneration [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5):1167-1180. DOI:10.1016/j.kint.2018.11.043.
- [21] MOSER MA, ARCAND S, LIN HB, et al. Protection of the transplant kidney from preservation injury by inhibition of matrix metalloproteinases [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157508. DOI:10.1371/journal.pone.0157508.
- [22] LAPLANTE A, LIU D, DEMEULE M, et al. Modulation of matrix gelatinases and metalloproteinase-activating process in acute kidney rejection [J]. *Transpl Int*, 2003, 16(4):262-269. DOI:10.1007/s00147-002-0540-8.
- [23] RODRIGO E, LÓPEZ-HOYOS M, ESCALLADA R, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-2 in renal transplant recipients with chronic transplant nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(12):2041-2045. DOI:10.1093/ndt/15.12.2041.
- [24] TURUNEN AJ, LINDGREN L, SALMELA KT, et al. Matrix metalloproteinase-9 and graft preservation injury in clinical renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(10):2831-2835. DOI:10.1016/j.transproceed.2015.10.056.
- [25] MANKHEY RW, WELLS CC, BHATTI F, et al. 17 $\beta$ -estradiol supplementation reduces tubulointerstitial fibrosis by increasing MMP activity in the diabetic kidney [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

- Physiol, 2007, 292(2):R769-R777. DOI:10.1152/ajpregu.00375.2006.
- [26] PALOMAR R, MAYORGA M, RUIZ JC, et al. Markers of fibrosis in early biopsies of renal transplants[J]. Transplant Proc, 2005, 37(3):1468-1470. DOI:10.1016/j.transproceed.2005.02.051.
- [27] RACCA MA, NOVOA PA, RODRÍGUEZ I, et al. Renal dysfunction and intragraft proMMP9 activity in renal transplant recipients with interstitial fibrosis and tubular atrophy[J]. Transpl Int, 2015, 28(1):71-78. DOI:10.1111/tri.12445.
- [28] MAZANOWSKA O, ZABIŃSKA M, KOŚCIELSKA-KASPRZAK K, et al. Increased plasma matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of proteinase-1 (TIMP-1), TIMP-2, and urine MMP-2 concentrations correlate with proteinuria in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(8):2636-2639. DOI:10.1016/j.transproceed.2014.08.034.
- [29] HIRT-MINKOWSKI P, MARTI HP, HÖNGER G, et al. Correlation of serum and urinary matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases with subclinical allograft fibrosis in renal transplantation[J]. Transpl Immunol, 2014, 30(1):1-6. DOI:10.1016/j.trim.2013.11.004.
- [30] KWIATKOWSKA E, DOMANSKI L, BOBER J, et al. Urinary metalloproteinases-9 and -2 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 are markers of early and long-term graft function after renal transplantation[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(3):288-297. DOI:10.1159/000443431.
- [31] SCOZZI D, IBRAHIM M, MENNA C, et al. The role of neutrophils in transplanted organs[J]. Am J Transplant, 2017, 17(2):328-335. DOI:10.1111/ajt.13940.
- [32] UCHIDA Y, FREITAS MC, ZHAO D, et al. The protective function of neutrophil elastase inhibitor in liver ischemia/reperfusion injury[J]. Transplantation, 2010, 89(9):1050-1056. DOI:10.1097/TP.0b013e3181d45a98
- [33] YAO W, HAN X, GUAN Y, et al. Neutrophil elastase inhibitors suppress oxidative stress in lung during liver transplantation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019:7323986. DOI:10.1155/2019/7323986.
- [34] JU YN, GENG YJ, WANG XT, et al. Endothelial progenitor cells attenuate ventilator-induced lung injury with large-volume ventilation[J]. Cell Transplant, 2019, 28(12):1674-1685. DOI:10.1177/0963689719874048.
- ( 收稿日期 : 2020-07-27 )  
( 本文编辑 : 方引超 邬加佳 )

( 上接 753 页 from page 753 )

- [31] PALMER SM, LIMAYE AP, BANKS M, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(12):761-769. DOI:10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00003.
- [32] GHASSEMIEH B, AHYA VN, BAZ MA, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(7):701-706. DOI:10.1016/j.healun.2013.04.010.
- [33] MCCOY MH, POST K, SEN JD, et al. qPCR increases sensitivity to detect cytomegalovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of gastrointestinal biopsies[J]. Hum Pathol, 2014, 45(1):48-53. DOI:10.1016/j.humpath.2013.07.040.
- [34] BRAVO C, GISPERS P, BORRO JM, et al. Prevalence and management of gastrointestinal complications in lung transplant patients: MITOS study group[J]. Transplant Proc, 2007, 39(7):2409-2412. DOI:10.1016/j.transproceed.2007.07.054.
- [35] PATERNO F, LONGO WE. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine[J]. Radiol Clin North Am, 2008, 46(5):877-v. DOI:10.1016/j.rcl.2008.06.005.
- [36] GILLJAM M, CHAPARRO C, TULLIS E, et al. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis[J]. Chest, 2003, 123(1):37-41. DOI:10.1378/chest.123.1.37.
- [37] BODET-MILIN C, QUERELLOU S, OUDOUX A, et al. Delayed gastric emptying scintigraphy in cystic fibrosis patients before and after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(9):1077-1083. DOI:10.1016/j.healun.2006.04.013.
- [38] NIKLASSON A, STRID H, SIMRÉN M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(4):335-341. DOI:10.1097/MEG.0b013e3282f2d0ec.
- [39] HIRJI SA, GULACK BC, ENGLUM BR, et al. Lung transplantation delays gastric motility in patients without prior gastrointestinal surgery—a single-center experience of 412 consecutive patients[J]. Clin Transplant, 2017,31(10). DOI:10.1111/ctr.13065.
- ( 收稿日期 : 2020-07-15 )  
( 本文编辑 : 方引超 邬加佳 )