

临床异种心脏移植进展

田进涛 徐 何 董宗俊

同种心脏移植供心短缺问题十分严重,许多移植中心重新对异种心脏移植产生兴趣。异种心脏移植始于本世纪六十年代,存活效果极差,临床迄今只有7例,综合如下:

例1,1964年由Hardy所做^[1]。患者男,68岁,因严重高血压性心脏病、冠心病、房颤、心腔内多发血栓和休克入密西西比大学医院。已呈半昏迷状态,病情进行性恶化。用血管收缩药使收缩压维持在12~13.3kPa,用黑猩猩心脏做原位移植。供体体重43.58kg,心横径10.5cm(患者12cm),每分钟输出量为4.25升/分(患者3.6升/分)。手术缝合约45分钟,一次除颤成功,心跳规整有力,约80次/分。很快供心不能处理回心血液,置起搏器,同时给予地戈辛将心率调至100次/分,勉强维持收缩压于8~12kPa,需胸前按摩方能处理回心血,停机1小时后供心停止跳动。未用免疫抑制剂。

例2,1968年由Cooley所做^[2]。患者男,48岁,体重74.91kg,患严重冠心病,心衰发生后数小时循环状态进行性恶化,用体重为56.75kg的公羊做供体行原位心脏移植,淋巴细胞毒交叉配合试验阳性,吻合时间35分钟,术后立即出现超急排斥反应。未用免疫抑制剂。

例3,60年代后期由英国伦敦的Longmore所做,未公开报道^[3]。将猪心植入人体,心跳数分钟发生超急排斥。未用免疫抑制剂。

例4,1977年由南非Barnard所做^[4]。患者女,25岁,因严重主动脉瓣狭窄和主动脉根部发育不良于体外循环下行17mm主动脉瓣置换术,术后出现严重溶血;二次行Kono术更换23mm主动脉瓣,出现严重左心衰,考虑到心衰原因为右冠开口处狭窄,又做右冠脉搭桥,但仍不能脱机、行主动脉内气囊反搏无效。当时无同种供心,用体重30kg的雄狒狒心脏做异位移植,复跳后停机,但患者本身心脏因反复室颤而停跳,狒狒心不足以维持充足的心输出,30分钟后亦因反复室颤而告失败。供心存活时间6小时。未用免疫抑制剂。

岁,因严重主动脉瓣钙化、狭窄于体外循环下行置换术,准备停机时发生左心衰,用黑猩猩心做异位移植,应用大剂量硫唑嘌呤、激素和抗淋巴细胞球蛋白(ALG),供心4天后停跳,受体本身心功能亦未能恢复。病理报告:供心严重急性排斥。

例6,1984年由Bailey所做^[5]。患者女,13天,左心发育不全综合征,需机械通气、维持正性肌力药物和持续输注前列腺素E₁。胸片连续检查示进行性肺水肿。因未能获得合适同种供心,故在6只3.6~4.5kg的雌狒狒中进行筛选,配型包括ABO、HLA、淋巴细胞毒交叉配合试验和混合淋巴细胞培养,从中选出一只配型最好的行原位移植(但ABO不相配,受体为O型,而O型狒狒极少见)。术前38小时始给予受体环孢素A(CsA),供心植入后自动复跳,心律规整,不需正性肌力药物。术后继续用CsA,出现排斥时加用硫唑嘌呤、强的松龙和ALG。供心初期情况较好,但心功能逐渐恶化,并发肾、肺功能衰竭,20天后死亡。病理报告:无明显细胞介导的排斥迹象。

例7,1992年由波兰Czaplicki所做^[6]。患者男,31岁,身高202cm,重80kg,患马凡氏综合征、巨大升主动脉瘤、主动脉瓣严重关闭不全和慢性肺水肿。术前14天,患者口服早期胎牛胸腺胶囊(ETC)、冻干早期胎牛血清(EFCS)、CsA和硫唑嘌呤;术前8天开始肌注Thymex L和TFX-Thymomodulin。供体处理:选90kg猪两只(E₁和E₂),术前18天始E₁和E₂口服ETC,肌注早期胎牛胸腺提取物(ETCE)和EFCS;术前8天开始,每只猪口服CsA和硫唑嘌呤,肌注Thymex L和TFX-Thymomodulin。对照组的猪仅给予抗生素。移植程序:用患者血灌注对照组的猪心,20分钟后出现超急排斥反应,随后用E₁心与患者血循环连接80分钟。之后用E₂心行原位心脏移植,复跳后心率120次/分,规整。患者脱机2小时后关胸。前4小时患者

情况好,之后血压下降,心脏指数只有 1.75 升/分/米²,24 小时 42 分钟后死于低心排。病理报告:无排斥征象。

讨 论

一、异种心脏移植的分类:根据 Calne^[7]对异种器官移植的分类,异种心脏移植分为两类,即协调性和非协调性。前者指种系相近的动物之间的心脏移植,如黑猩猩→人(例 1、例 5)和狒狒→人(例 4、例 6),约 2~4 天发生排斥,目前认为其机制与同种移植时发生的 T 淋巴细胞介导的免疫反应相似;后者指种系相差极远的动物之间的心脏移植,如羊→人(例 2)和猪→人(例 3、例 7),数分钟或数小时内即发生排斥,为体液免疫反应,称之为超急排斥反应(HAR)。对于非协调性异种心脏移植,当 HAR 被有效控制后,还会发生急性排斥。

二、供体的选择:在选择最佳供体时,应考虑以下几个问题:(1)供体必须能大量繁殖;(2)每一供体必须查明无动物传染病;(3)供、受体必须在解剖上相容,且在生理上供心能支持受体对氧的需求。与其它器官相比,供、受体心脏大小是否合适显得尤为重要。小心脏(如羊、猴和狒狒)仅仅是因为心腔小就不能维持成人尤其是肺动脉阻力较高患者足够的心脏指数;大动物(如牛、马)的心脏根本不可能植入胸腔,即便是可以植入患晚期扩张型心肌病患者的心包腔,却因供心会产生高充盈量和不适应受体的低灌注压,造成受体血液动力学方面的紊乱^[8]。非人灵长类虽然在种系发生上与人接近,但因其繁殖饲养困难、数量有限、易于传播致命性的动物传染病以及受到动物保护组织的保护,故不是最佳供体。大量资料表明,猪在解剖结构、生理特点上与人接近,易于大量繁殖,且传播动物性传染病的可能性极小,目前被认为可能是最佳心脏供体^[9]。

三、受体的选择:从这 7 例来看,受体有两种类型,一是因严重先天性心脏畸形,手术难以矫治,且无合适同种供心,方考虑行异种移植(例 6、例 7);另一种是心脏手术中发生顽固性左心衰,不能脱机,保护性措施无效,在无同种供心时行异种异位移植,期望供心能起到暂时性左心辅助的作用,并使受体本身心脏得以恢复(例 4、例 5),虽未获成功,但设想却不无道理。

四、外科手术方式:与同种心脏移植相同,异种心脏移植亦包括原位和异位。若受体肺动脉阻

极高,则禁忌行原位移植,因供心右室并不肥厚,如强行做原位移植,可引起早期右心衰;如行胸内异位移植,则受体原有肥厚右室可继续工作,将回心血部分泵入肺内。此外,若供心发生 HAR 或急性排斥,受体原有心脏可继续对总排水量发挥作用,直至供心排斥反应被妥善控制。

五、移植失败的原因:(1)排斥反应:例 2、例 3 未予免疫抑制剂,供心植入后立即发生 HAR。此时受体体内的天然抗体(NA)迅速与供心的内皮细胞结合,激活补体系统,进而使内皮细胞激活,释放血小板激活因子、组织因子等活性物质,导致纤维蛋白及血小板血栓形成、间质出血水肿及供心功能丧失,此为经由经典途径激活补体后而发生的 HAR。例 6 在移植前,于受体体内可查到针对人红细胞的抗 A 和抗 B 同种抗体以及低滴度的针对狒狒的异种抗体,但移植后消失,由此推测排斥的原因可能是 ABO 抗体和抗狒狒的抗体被逐渐吸附到供心内皮细胞表面,导致管腔狭窄、循环瘀滞、血栓和心肌缺氧。此外,该例应用的脂溶性 CsA 对心脏的毒性亦不能除外^[8]。例 7 的作者将生存时间延长归功于在应用常规免疫抑制剂的同时,对供、受体应用胸腺组织提取物和胎牛血清的作用,其实该例之所以能避免 HAR,主要是因为首先用两个猪心对受体血液进行灌注,将受体体内的 NA 和补体吸附到不足以引起 HAR 的水平。需要说明的是,该例对供体应用胸腺提取物和胎牛血清并无理论依据,而且这两种制剂是否有免疫调节作用仍有争议。此外,虽然作者报告无排斥征象,但从病理切片上看确实有在毛细血管的周围有一些多形核细胞,故不能除外与免疫相关的血管粘附分子的作用。总之,对于该例所用方法,应在大量动物实验证明有效后才能用于人体^[6]。(2)供心体积小,例 1 供心较受体原有心脏小,不能处理回心血液,在发生排斥前即出现供心功能衰竭。

六、针对排斥反应的措施:60 年代的 3 例异种心脏移植未行任何处理;70 年代所用免疫抑制剂与当时同种移植所用的相同,如例 5 应用硫唑嘌呤、激素和 ALG,存活时间无明显延长;80 年代, Bailey(例 6)在应用传统的免疫抑制剂的基础上应用 CsA,使存活期明显延长。目前认为对协调性异种移植, CsA 结合传统的免疫抑制剂可使存活期延长;而对非协调性异种移植,上述药物则无此作用,应根据其 HAR 的发生机制,采取下述措施:(1)消

浆透析和应用供体器官吸附；(2)应用补体抑制剂蛇毒因子(CVF)，效果确切，但因其有较强毒性，目前尚处于实验阶段^[10]，另外也可应用坏死加速因子(DAF)、膜辅助因子蛋白(MCP)、K76COOH和FUT175。(3)抑制内皮细胞激活后的一系列反应过程。

七、新生儿异种心脏移植：对患有严重先心病且手术难以矫治的新生儿，因其同种供心来源较成人更加困难，故异种心脏移植对此类患儿的意义更大。新生儿体内缺乏针对异种内皮细胞表面抗原的NA，接受异种器官后不出现HAR，据报道，NA在生后一个月开始出现，至两个月时达成人水平。根据这一特点，可考虑用异种心脏移植做为一时难以获得同种供心时的过渡，待以后获得合适同种供心再行同种移植。

八、异种心脏移植的可行性及前景：仅有的7例临床异种心脏移植虽未取得较长的存活效果，但至少可以说明：(1)异种心脏移植的外科操作有可行性；(2)异种供心确实能在受体内发挥作用，并能对地戈辛产生反应；(3)应用CsA和传统的免疫抑制剂可使协调性异种心脏移植存活期延长，提示异种移植与同种移植至少在某一部分是相同的。因此，对一时难以获得同种供心而又必须进行心脏移植才有希望延长生命的患者，可考虑在应用免疫抑制剂的基础上行协调性异种异位心脏移植，一方面作为暂时性的左心辅助，另一方面则作为以后同种心脏移植的过渡，但因在社会、伦理等问题上存在很大争议，故临床开展此项研究仍为时过早。鉴于非协调性异种心脏移植存活期极短，故在HAR尚未有效克服前不应在临床上开展。当前大量关于异种心脏移植的研究仅限于动物实验，研究的热点有：(1)适应：这一概念是说，通过抑制NA和补体系统的激活使非协调性异种移植(或ABO不相容的同种移植)物存活一段时间(2~3周)，随后不再进行抑制，那么即使NA和补体滴度回升后也暂不发生排斥，称此现象为“适应”^[11]。虽然关于这一现象的机制还不清楚，但却可以说明HAR并非不可逆转。(2)转基因动物：应用基因工程对供体内皮细胞表面抗原加以修饰，如基因工程猪就是应用转基因技术使猪的内皮细胞表达人的补体抑制因子(DAF、

MCP)，从而抑制人补体系统的激活，避免HAR。英国White D所领导的DAF和MCP转基因猪研究已取得了一些进展，但每一个体和不同组织所表达的水平不一^[12]。如这一技术能获成功，则有希望从根本上解决异种移植排斥问题。

参 考 文 献

- 1 Hardy JD, Kurrus FE, Chavez CM, et al. Heart transplantation in man: developmental studies and report of a case. *JAMA*, 1964, 118:1132.
- 2 Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD, et al. Human heart transplantation: experience with 12 cases. *Am J Cardiol*, 1968, 22:804.
- 3 Cooper DKC, Novitzky D. The transplantation and replacement of thoracic organs. 1st ed. England: kluwer, 1990:493~494.
- 4 Barnard CN, Wolpowita A, Losman JG. Heterotopic cardiac transplantation with a xenograft for assistance of the left heart in cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *S Afr Med J*, 1977, 52:1035.
- 5 Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, et al. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*, 1985, 254:3321.
- 6 Czaplicki J, Blonska B, Religa Z. The lack of hyperacute xenogeneic heart transplant rejection in a human. *J Heart Lung Transplant*, 1992, 11:393.
- 7 Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transp Proc*, 1970, 2:550.
- 8 Rose EA, Pepino P, Fuzesi L, et al. Cardiac xenotransplantation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1990, 33:105.
- 9 Kaplon RJ, Michler RE, Xu He, et al. Absence of hyperacute rejection in newborn pig-to-baboon cardiac xenografts. *Transplantation*, 1995, 59:1.
- 10 Tavakoli R, Michel A, Cardoso J, et al. Prolonged survival of guinea pig-to-rat heart xenografts using repeated low dose of cobra venom factor. *Transp Proc*, 1993, 25:407.
- 11 Bach FH, Turman MA, Vercellotti GM, et al. Accommodation: a working paradigm for progressing toward clinical discordant xenografting. *Transp Proc*, 1991, 23:205.
- 12 Rosengard AM, Cary NRB, Langford GA, et al. Tissue expression of human complement inhibitor, decay-accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation*, 1995, 59:1325.

(收稿: 1995-11-15)