

心脏移植的理性审视

——浅谈哲学思想对于临床工作的重要性

王 默^① 吴树明^{①*}

摘要: 心脏移植实现了人类长期以来渴望生命再生的梦想, 并成为 一种治疗终末期心脏病的有效方法。心脏移植的发展史、心脏移植术式的选择、抗排斥和抗感染相互关系的处理、抗排斥方案的制定以及对异种心脏移植的探索 等各个方面无不体现哲学辩证法的光辉。为了造福更多的终末期心脏病患者, 要理性地审视心脏移植有关问题。

关键词: 心脏移植; 理性的; 审视; 辩证法

中图分类号: R-02; R654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-0772(2005)07-0030-03

Dispassionate Survey of Heart Transplantation WANG Mo, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract Heart transplantation has become a useful clinical treatment of unrecoverable heart diseases, realized human being's long dream of reliving. Each aspect, from history of heart transplantation to selection of surgical procedure from coordination of anti-rejection and anti-infection to making program of anti-rejection as well as quests of xenotransplantation, is implication of philosophical thinking. In order to benefit more and more patients with unrecoverable heart diseases, every aspects of heart transplantation should be surveyed dispassionately. The development of medicine need the guidance of philosophy.

Key Words: heart transplantation; dispassionate; survey; dialectic

自 1967 年首例人类心脏移植成功以来, 经过多年基础研究和临床实验, 心脏移植已成为一种应用于临床治疗终末期心脏病的有效方法^[1], 实现了人类长期以来渴望生命再生的梦想, 为医学科学开辟了一个新的领域。目前全世界每年大约有 3 500 人接受心脏移植手术, 但急慢性排斥反应、感染、移植血管病和恶性肿瘤仍严重威胁着病人的存活, 供体的短缺也困扰着心外科医生^[2], 仅仅依靠医学难以解决, 必须用哲学思想做指导, “双剑合璧”才是惟一的, 同时也是必然的选择。

1 心脏移植术的发展史——认识论的体现

1.1 心脏移植的发展史, 一部认识论的历史

Carrel 和 Guthrie 于 1905 年首次报道应用血管吻合技术进行了犬异位心脏移植, 移植后心脏只存活了 2 小时。由于对移植免疫认识不清, Carrel 将移植失败归因于手术技术。1942 年 Medawar 从肿瘤和皮肤移植领域认识到, 移植排斥反应实际上是一种免疫反应, 从而奠定了器官移植免疫学基础。正是有了心脏移植的理论基础, 1967 年 12 月, 南非的 Barnard 医生成功地进行了世界上第 1 例人原位心脏移植, 虽然移植后患者因肺部感染仅存活了 18 天, 但这次手术的成功却在世界上引起了人们对于心脏移植的重视, 在其后的一年里, 掀起了心脏移植的一个小高潮, 仅在 1968 年就进行了近 100 例, 但人们对心脏移植的认识还是初级阶段, 供心保存、移植后器官排斥和感染等一系列问题还认识不深刻, 使早期心脏移植死亡率很高。正是在实践中所发现的问题, 推动理论不断完善发展, 即认识在实践中不断深化, 终于由感性认识上升到理性认识, 并指导实践获得成功。其中一个重要标志为 1981 年斯坦福大学开始将环孢素应用于心脏移植后排斥反应, 心脏移植进入了飞跃发展的阶段, 全球至今大约完成 6.0 万例次, 心脏移植后总的 1 年和 7 年生存率分别接近 90% 和 75%^[3]。在实践中人们又逐渐发现新的问题, 心脏移植病人的长期存活, 使得移植血管病和恶性肿瘤等慢性并发症表现出来, 向人类提出新的挑战, 也为人类指出奋斗的方向。

正是在认识和实践的循环往复中, 推动心脏移植技术不断向前发展。

1.2 心脏移植外科技术的发展也闪现认识论的光辉

在心脏移植的外科技术方面也有一个认识深化的过程, 早期心脏移植的手术方式较多, 仅前苏联的 Demikhov 医生一人就采用过 24 种心脏移植术式, 但没有一个具有突出的优势。Lower 及 Shumway 在前人和自己大量实践的基础上于 1960 年提出了标准原位心脏移植技术, 它包括从左心房中部离断(保留受体多根肺静脉与左房后壁的连接)切除供者和受者的心脏, 并于相应的半月瓣上方切断大动脉, 这种方法简化了操作, 吻合可靠, 很快得到普及。标准法虽吻合较快, 但移植后心房过大, 血液容易滞留, 加上双层心房壁的重叠吻合部突起易引起血栓形成, 并且, 受体心脏窦房结的保留, 使供者和受者心房的收缩非完全同步, 易产生心率失常和三尖瓣反流。人们在实践中发现这些问题, 逐渐产生新的认识, 对手术方式进行了改进, Reitz 提出全心原位心脏移植术, 全心原位心脏移植术有效地解决了标准法易引起心房血栓形成及两个窦房结所造成的心率失常和三尖瓣反流问题, 但在实践中, 人们发现该术式需将左右肺静脉、上下腔静脉、肺动脉和主动脉分别吻合, 需时太长, 不利于心肌保护, 且操作复杂, 吻合口漏血的可能性大大增加。于是人们想到将两种术式结合起来, 双腔原位心脏移植术由此诞生, Sarsam 于 1993 年报道了此方法。双腔原位心脏移植术按全心法吻合上下腔静脉, 使其具有全心法仅有一个窦房结的优点, 避免了心律失常和术后房室瓣反流引起的血流动力学紊乱, 按标准法吻合左房, 简化了操作, 既节省了时间, 又减少了漏血的可能。研究表明, 双腔原位心脏移植术效果优于其他两种术式^[4]。人们的认识正是在实践中不断深化。

2 排斥反应与感染的防治——矛盾的体现

2.1 抗排斥和抗感染从开始就是一对矛盾体

心脏移植术后早期, 急性排斥反应和感染是影响病人存活最重要的因素, 尤其急性排斥反应是导致供心早期出现功能衰竭并最终导致移植失败的主要原因^[5]。但同时也不能忽视感染

① 山东大学齐鲁医院 山东济南 250012

的治疗,据心脏移植资料研究组报道,约 31% 的患者术后发生 1 次或 1 次以上的感染,其中细菌感染占 47%、病毒感染占 41%、真菌与原虫等感染占 12%,平均每次感染的病死率为 13%,但真菌感染的病死率可高达 36%^[6]。抗排斥和抗感染治疗都很重要,但抗排斥和抗感染在治疗上是矛盾的。抗排斥就要求对病人采取免疫抑制治疗,使其降低对外来抗原的排斥能力,但过度免疫抑制虽然可保留有功能的移植体,却又因机体免疫力低下,使机体被感染的可能大大增加了。而抗感染治疗的很重要一部分是提高机体对外来病原微生物入侵的抵抗能力,即提高机体的免疫力。在有感染迹象时输免疫球蛋白就是这种治疗的一种,但提高机体的免疫力或减弱免疫抑制就可能导致移植体的排斥或功能丧失,使移植失败。因而,对排斥和感染的治疗是矛盾的,是对立的。

2.2 抗排斥和抗感染治疗又是统一的

排斥反应发生时,移植心脏功能下降,血流动力学不稳定,使肝肾等重要脏器血液灌注不良,加上排斥反应发生时,循环中大量炎症介质的释放,进一步加重各种脏器的损伤,使机体抵抗力下降,更易受感染,引发连锁反应,像多米诺骨牌一样,导致多器官功能衰竭综合症,造成移植失败。同样,感染发生时,炎症反应使机体产生大量活性因子,对移植心脏亦可造成损伤。如巨细胞病毒是心脏移植后常见的病毒感染,内皮系统是巨细胞病毒常累及的靶器官,病毒诱导内皮系统释放粘附分子,可促使宿主单核细胞对移植心脏粘附,激活排斥反应。由此可见,抗排斥和抗感染治疗又是密不可分的,缺一不可。况且,排斥反应和感染有时很难区分,其表现有许多相似之处,比如都可表现为乏力、血流动力学不稳定和肺内斑片状渗出。因此,抗排斥和抗感染又是统一的,要统筹兼顾,不能顾此失彼。

2.3 在抗排斥和抗感染治疗时应分清主要矛盾和次要矛盾

抗排斥和抗感染治疗时要抓住主要矛盾或矛盾的主要方面,不能均衡用力,“眉毛胡子一把抓”是不行的。因所有同种脏器移植术后早期排斥最为活跃,所以在移植的早期,抗排斥治疗是主要的,是主要矛盾,应加强抗排斥治疗。但也不能忽视次要矛盾——感染的治疗,否则,抗排斥过度,容易使机体被感染,使次要矛盾变为主要矛盾。虽然自环孢素应用于心脏移植病人免疫抑制以来,由于减少了激素的用量,术后感染尤其是真菌感染发生率明显降低,但感染仍是心脏移植术后主要的并发症和死亡原因。Stanford 大学医学中心最近报道:感染是心脏移植术后早期仅次于排斥反应的死亡原因,但在术后晚期,感染是造成死亡的最常见原因^[7]。因此,主要矛盾和次要矛盾不是绝对的,在一定条件下可互相转化。

3 抗排斥方案的选择——共性与个性的统一

共性是所有事物共同的特性,它是由个性表现出来的,即共性包含于个性之中,无个性即无共性;个性是共性的具体表现形式,个性的存在是有条件的,是相对的。

心脏移植术后,所有病人都面临抗排斥问题,都要进行抗排斥治疗,这是心脏移植病人的共性。自从 20 世纪 80 年代以来,大多数心脏移植中心均采用环孢素、硫唑嘌呤和皮质激素三联疗法,进行长期免疫抑制治疗。三联疗法已被证实确实有效。但由于病人的年龄、身体状况、心理、文化素质、经济水平、生活方式等方面不尽相同,这要求我们在制定抗排斥方案时应充分考虑到方方面面的影响,不能忽视病人的个性特点。如硫唑嘌呤可产生难以恢复的骨髓抑制作用,环孢素亦可带来一些如肾

功能损害、高血压、肿瘤、神经系统异常等严重并发症。新型免疫抑制剂 FK506 为大环内酯类化合物,其对 T 淋巴细胞的免疫抑制活性比环孢素强 100 倍,而防止排斥反应的有效剂量还不到环孢素的 1/10~1/100;霉酚酸酯为另一类免疫抑制药,骨髓抑制的作用明显轻于硫唑嘌呤。因此,对于肾功能不全的病人,就不能用环孢素,可用肾毒性较轻的 FK506 来代替。对于贫血、白细胞和血小板低的病人,就不适合应用硫唑嘌呤,易用霉酚酸酯代替。但 FK506 和霉酚酸酯这两种药价格较贵,对经济上比较困难,且没有肾功能不全和骨髓抑制表现的病人就不合适。有报道说,一病人因无法承担昂贵的抗排斥药物,要求医生取出移植入其体内的肝脏。因此,医生在为病人制定抗排斥治疗计划时,要考虑各方面的因素,为病人做个性化处理,做到共性和个性的统一。

4 异种移植——福兮?祸兮?

绝对是相对的,相对才是绝对的。因此,事物没有绝对的,都是相对的,只有在一定的条件下,才是绝对的。福和祸也不例外,应辩证地看待这个问题,“塞翁失马”就是这个道理。供体缺乏仍是目前限制心脏移植发展的瓶颈^[8],即便是在欧洲和美国这样已经建有一套完整的器官采集和移植网络(the Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)系统的国家(包括等待人员的登记、器官的采集、运输)。虽然依靠采用 OPTN 系统,加上心脏保护措施的进步使心脏冷缺血时间延长,“远程心脏采集”也已成为可能,一些国家甚至立法保证脑死亡后的器官捐献,使有限的资源得到充分的利用,但供体短缺仍是很重要的问题^[9]。例如,仅在美国每年就有 17 000 人在等待供心来挽救他们的生命,但每年只有约 2 200 人得到供心。在我国供心短缺问题更为严重。一是因为我国还未建立一套完整的器官采集和移植网络,使我们的供心资源还不能有效充分利用,更重要的是我国仍未接受脑死亡这一重要的科学概念。由于儒家思想在国人心中根深蒂固,“死无完尸”被认为是不吉利的,加上希望“转世投胎”迷信观念作祟,大多数国人还不接受死后器官捐献。传统的死亡概念难以转变,对脑死亡也没有立法,人只有当心跳和呼吸完全停止,且不能再使其恢复时才被认定为死亡。但心跳和呼吸停止并不表明必然死亡,有些患者可通过人工起搏器和人工呼吸机使心肺复苏,维持血液循环和大脑供血。相反,心肺功能得到维持并不意味着病人仍然存活,脑死亡后尽管进行有效的机械复苏,但几乎没有一个复苏成功^[10]。对于已发生脑死亡的人来说,继续使用机械复苏等措施只是延续生物死亡而已。由此种种原因,我国心脏供体更加短缺。等待心脏移植的成人自然死亡率为 30%,而目前大多数移植中心心脏移植的 1 年存活率平均超过 80%,因此,等待心脏移植的风险已远远大于心脏移植手术本身,于是人们开始将目光投向异种移植,希望借此来挽救千千万万人的生命。

异种移植(xenotransplantation, XT)并不是一个新鲜事物,1964 年 Hardy 首次将猩猩的心脏移植给人,就是在这方面的大胆尝试。就在人们以为看到异种心脏移植胜利曙光的时候,人们发现异种心脏移植的免疫排斥反应特别强烈,即便是协调性异种移植(在种系发生较近的种属间进行的移植,如将猩猩心脏移植给人),供体存活的时间也只是以日计。更不用说非协调性异种移植了(非协调性异种移植在种系发生较远的种属间进行,如猪的供体移植给人,发生排斥反应的时间通常以分钟或小时计,类似于第二次接触抗原的同种移植排斥反应,常导致超急性

排斥反应)。因此异种移植在早期的结果并不令人满意。随着分子生物学和基因工程技术的发展以及对排斥机制的深入认识,再度引发了人们对异种移植的广泛兴趣和全面研究,不仅对动物供体进行遗传免疫学修饰,而且对受者也可进行充分的术前预处理,异种移植所具有的同种移植不可比拟的优势才开始显现。例如将基因中编码重要抗原决定簇的基因插入动物基因中^[1],产生转基因动物成为用之不竭的供心来源,人类又一次迎来了心脏移植的春天。异种移植技术确实能缓解人类供体器官严重不足的问题,为解除许多晚期病人的痛苦提供现实的希望。

然而,没有什么事情是绝对的。异种移植的安全性到目前为止是不确定的。20 世纪 90 年代后所进行的异种移植研究,大多数都是由生物技术公司赞助的,在关于跨物种感染的不一致的实验结果背后有可能隐藏着商业利益的驱动^[12]。其中的安全性不仅是对接受移植的病人是否安全,而且是对整个人类是否安全。虽然目前还没有十分确定的证据证明异种移植中跨物种感染存在,但不要忘记,给人类造成极大危害的非典型肺炎的病原体就是来源于动物。关于异种移植的安全性问题有两个不同的概念^[13],动物传染病(zoonotic infection)和异种动物传染病(xenozoonotic infection)。动物传染病是指自然状态下动物病原体感染到人,异种动物传染病是指通过异种组织带入感染源。前者可通过规范饲养条件来控制,后者则难以控制。目前检测方法不能诊断,对致病后行为学方面也不清楚。影响异种移植安全的是病原微生物,尤其是病毒。所谓安全性包括三个方面:

(1)单一受者,致病微生物可导致致慢性感染、肿瘤发生、白血病等,尤其在免疫抑制状态下。增强检测手段,规范饲养环境,可降低感染风险。(2)受者以外的人群,受者以外的人群感染病原体后,早期无症状,是造成受者以外人群感染的主要原因。感染途径可能是性传播、呼吸道传播、医源性传播、垂直传播。典型的例证是 HIV。(3)供体动物,尤其是转基因动物,转人类基因后,某些蛋白可能是某些病毒的受体,原来在动物体内不致病的微生物转基因后可能变为致病微生物。目前,跨越种属的内源性逆转录病毒(PERV)感染对人类的威胁最大。所有哺乳动物染色体内均有逆转录病毒,异种移植后可感染人的免疫细胞,可与其他逆转录病毒 DNA 重组,因此,来自 PERV 感染的威胁使异种移植研究于 20 世纪 90 年代后期迅速转入低潮。正当人们谈异种移植色变的时候,随着对异种移植中逆转录病毒感染防治的重视,对 PERV 感染取得了令人满意的进展:通过基因敲除和育种筛选两种方法可以消除所选用猪种对该基因的携带,从而根除其感染源,目前对大多数 PERV 基因位点均已明确定位。人类并不像非人灵长类那样对 PERV 有较高的易感性。PERV 在复制过程中时常“流产”。

现已知感染细胞仅释放出很低的病毒颗粒,但对病毒颗粒的稳定性尚不明了。人体细胞体外实验证明抗腺相关病毒制剂 zidovudine 和 dideoxyinosine 能有效抑制 PERV 复制。因此,多年来一直困扰移植界的 PERV 感染问题也许并不像人们想的那样严重。并且,PERV 有细胞依赖性和非细胞依赖性病毒之分,可从基因改良入手,培育无 PERV 猪系,令人鼓舞的是目前不携带 PERV 的转基因猪已培育成功^[14]。

但人们并没有因此项进步兴奋多久,研究发现猪的巨细胞病毒(PCMV)感染可能成为猪—灵长类异种移植的又一障碍,更

不幸的是目前的抗病毒治疗对该病毒收效甚微^[15]。而且,转基因技术打破了物种间的天然屏障,使不同物种间的基因可以进行新的组合,那么什么才是这种组合的界限?到什么程度,动物就不能再被称为动物?假如“精灵鼠小弟”真的成为现实,我们又该怎么对待“他们”?“他们”又该拥有何种权利?这些都向人类提出了新的挑战。

(* 指导老师)

参考文献:

- [1] GAMBINO A. Challenges in heart transplantation: now and the future [J]. Transplant Proc, 2003, 35(8): 3 069—3 071.
- [2] KIRKIN J K, NAFTEL D C, BOURGE R C, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(4): 881—890.
- [3] KIRKLIN J K, PAMBUKIAN S V, MC GIFFIN D C, et al. Current outcomes following heart transplantation [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 16(4): 395—403.
- [4] MORGAN J A, EEWARDS N M. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval and total techniques [J]. J Card Surg, 2005, 20(1): 102—106.
- [5] ELLMAN P L, RONSON R S, KROM I L. Modern concepts in heart transplantation [J]. J Long Term Eff Med Implants, 2003, 13(6): 465—483.
- [6] MILLER L W, NAFEL D C, BOURGE R C, et al. Infection after heart transplantation: a multi-institutional study [J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(3): 381—392.
- [7] MONTOYA J G, GIRALDO L F, EFRON B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(5): 629—640.
- [8] TRULOCK E P, EDWARDS L B, TAYLOR D O, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004 [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(7): 804—815.
- [9] 齐弘炜, 朱朗标, 高常青, 等. 中国心脏移植的现状与未来 [J]. 医学与哲学, 2001, 22(10): 29—30.
- [10] 蔡 煦. 脑死亡与心脏移植及其若干伦理问题 [J]. 医学与哲学, 1995, 16(6): 307—308.
- [11] MCGREGOR C G, TEOTIA S S, BYRNE G W, et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic [J]. Transplantation, 2004, 78(11): 1 569—1 575.
- [12] 雷瑞鹏, 殷正坤. 关于异种移植研究的争论 [J]. 医学与哲学, 2003, 24(10): 3—6.
- [13] 廖崇先. 实用心肺移植学 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2003. 63—64.
- [14] NIEMANN H. Transgenic pigs for xenotransplantation for humans [J]. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 1999, 106(4): 141—146.
- [15] MUELLER N J, KIWAKI K, DOR F J, et al. Reduction of consumptive coagulopathy using porcine cytomegalovirus-free cardiac porcine grafts in pig-to-primate xenotransplantation [J]. Transplantation, 2004, 78(10): 1 449—1 453.

作者简介: 王默(1976—), 男, 山东济宁人, 山东大学医学院心血管外科博士研究生, 主要研究方向: 心脏移植基础及临床研究。

收稿日期: 2005—03—17

修回日期: 2005—04—28

(责任编辑: 王德顺)