

心脏移植供心的保护

宋剑非

(桂林医学院附属医院心胸外科, 广西 桂林 541001)

摘要: 进一步提高手术的成功率和远期生存率是心脏移植研究的主要方面, 而如何提高供心的保存技术, 改善供心质量是其关键。供心离体保存有其独特的特点。移植供心的保存方法主要有两种: 单纯低温保存和持续灌注保存。不停跳行心肌保护的方法可能成为一种全新的供心保护方法。

关键词: 心脏移植; 供心保存; 心肌保护

中图分类号: R654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-2409(2002)02-0261-03

Preservation of Donor Heart for Heart Transplantation / SONG Jian-fei // Department of Cardiothoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China

Abstract The main research aspect of heart transplantation is to improve successful rate of operation and long term survival rate. The crux of heart transplantation is to improve the technique of donor heart preservation and also the quality. Preservation of donor heart in vitro has many distinctive characteristics. The two main preservation methods of donor heart are simple hypothermic storage and consistent perfusion storage. It is possible that the myocardial protection method of beating heart is a new and advanced preservation method of donor heart.

Key words transplantation; donor heart preservation; myocardial protection

心脏移植, 在医学上已日渐成熟, 作为终末期心脏疾病的治疗方法, 已被广泛接受, 受益于心脏移植的患者亦日渐增多, 如何进一步提高手术的成功率及远期生存率成为研究的主要方面。自心脏移植手术开展以来, 该领域研究的主要内容包括以下几个方面: ① 设计并制定一种简单易行的手术方法; ② 研究供心冠状血流被阻断以后低温保存防止心肌的缺血性损害; ③ 探索术后监测排异反应有效的方法; ④ 探讨移植后去神经心脏的功能问题; ⑤ 选择有效的抗排异反应的药物和研究最佳的组合方案^[1]。有学者认为, 手术成功率与远期生存率与以下几个方面有关: 受体与供体的健康状况、器官保存的效果、免疫技术^[2]。而如何提高供心保存技术, 改善供心的质量是提高手术成功率和远期生存率的关键, 也是心脏移植领域研究的重要课题之一。

1 供心离体保存的特点

在器官移植的研究中, 离体脏器的保存已取得重大进展, 许多脏器均可承受 24~48h 的冷缺血, 如肝、肾、脾等, 但心脏的安全保存时间仍不超过 4~6h^[3], 这是因为心脏主要是泵的功能, 一方面必须在再灌注时就恢复其 90% 的功能以维持生命, 而其他脏器可允许有数小时至数天来恢复, 另一方面心脏在功能和代谢上与其他脏器有很大差别, 表现在心脏一方面是高能量依赖的器官, 另一方面心脏具有收缩功能^[4]。心脏具有丰富的粗细肌丝, 当低温和 ATP 缺乏时, 心脏就会发生“石样心”样改变, 这是因为心肌细胞内肌动蛋白和肌球蛋白相互作用形成的桥联因缺乏能量而不能打开, 使心脏发生进行性的不可逆的收缩。因心脏的高能依赖特性, 心脏移植供心保护的

关键是减少能量消耗, 甚至补充能量。

2 供心的保护方法

心脏移植供心的保护技术, 主要源于体外循环中心内直视手术对心肌的保护。体外循环中心内直视手术对心肌的保护方法主要有以下几种: ① 停跳行心内直视手术, 包括冷晶体停跳、冷血温血间断灌注停跳、温血持续灌注停跳等。② 不停跳行心内直视手术。每种保护方法又有灌注方式上的顺行灌注和逆行灌注。供心的保护虽与心内直视手术对心肌的保护大致相同, 但有其特点, 包括① 热缺血期; ② 冷缺血期; ③ 手术缺血和再灌注期^[5]。有效的供心保护不仅使离体缺血的心脏具有生物活性, 更重要的是能在移植后立即承担起供血的作用。供心的保存方式、保存液的成分、保存温度都决定供心的保存效果。目前, 移植供心的保存方法主要有两种: 单纯的低温保存和持续灌注保存, 各种保存方法仍然以低温为基本原则^[6,7]。

2.1 低温保存法

该方法即先在冠状血管灌注冷停跳液使心脏停搏, 然后浸泡于冷保存液中, 以后在保存期间间断灌注冷保存液直至移植入受体内。此法利用冷停跳使心脏能耗减少到最少这一优点, 包括: ① 电机机械活动完全停止; ② 肌纤维完全舒展; ③ 低温组织代谢活性下降。

低温的目的是降低组织代谢, 减少缺氧组织对营养的需求, 但是也同时破坏了正常的生理状态: ① 细胞膜通透性改变, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低, 引起细胞肿胀; ② 血红蛋白的气离曲线右移, 氧离解增加; 代谢废物和聚乳酸酸中毒; ③

细胞和线粒体受损,ATP酶功能异常,虽降低了代谢,但也抑制了能量的产生;④贮存中氧自由基的产生,钙离子内流,组织恢复血供后会产生再灌注损伤^[8]。

为了减少或避免上述不良损害,各地学者尝试了许多种保护液,如细胞内型的EC液、UW液、HTK液及细胞外型的CEL液、STHCP液及CP-8液等,并进行了相关的临床和实验研究,认为UW液在0~4℃条件下保存效果最好,HTK液在4℃和8℃时的保存效果无明显差异^[9,10]。Belzer等^[11]研究了低温下器官的各项生理改变,总结了保存液的特性,指出它们应具备以下特点:①降低组织水肿;②防止细胞内酸中毒;③减少再灌注时氧自由基的损害;④防止灌注时组织间隙的扩大;⑤在灌注时提供合成高能磷酸化合物的底物。这一原则被广泛采纳,并用于各种器官的保存技术中。此外,供心切取时,在热缺血期因温度较高,缺血缺氧,底物不能供给,心肌是通过糖酵解来产能的,加上酸中毒抑制糖酵解,线粒体膜的改变使脂肪酸的转运受限,心脏不能迅速停搏,产能减少,耗能增加,能量物质大量消耗,尤其是三磷酸腺苷(ATP)和磷酸肌酸(CP)。有研究表明,安全的热缺血时间应不超过计划10min^[12,13]。

2.2 连续灌注法

低温保存法虽简单易行,能适当延长供心的保存时间,但如上所述,有其固有的缺陷。与之相比,持续灌注则可克服上述不足。Cooper和Wicomb等^[14,15]指出持续灌注作为长期保存的方法更符合生理。通过灌注,脏器通过有氧代谢而非无氧代谢,得到营养供给,清除废物,这是低温保存所不能解决的。有报道证实,采用低温持续灌注可安全保存供心24h^[16],而单纯浸泡法一般不超过4h^[17,18]。持续灌注所存在的主要问题是:①血管内膜损伤;②组织间隙水肿。有报道证实,较高灌注压(>60mmHg)时,损害较重,而较低灌注压(20~30mmHg),内皮细胞损伤较轻^[6]。组织水肿,细胞间隙扩大,压迫毛细血管,使灌注液在组织中分布不均。如在灌注液中加入某些药物成分,如速尿等,则可有效地减轻组织水肿,获得良好的保存效果^[19]。

此外,能否采用常温或浅低温持续灌注法,目前尚未见报道。

3 心脏移植供心保护的发展和展望^[4]

心脏生理和功能的特点,决定了供心保护的复杂性和困难性。缺血状态下器官保存的一般原则是:最佳使用无氧能量来源,可逆地抑制无用的工作过程,抑制不可避免的酸中毒,保持所有细胞的容量调节,尤其是内皮细胞,保持结构性进而保持功能^[20]。Pegg DE^[21]认为:器官的保存,组织活性的鉴定是对所采用技术的最终判断,其评价包括生理学完整性、代谢活性、机械活性、有丝分裂活性及功能活性。心脏保护的宗旨就是完全避免缺血性或再灌注性损伤。

近年来,已有较多研究转向提高心肌自身保护耐受方面,如Murry等^[22]首先报道了缺血预处理可使心脏更好的耐受较长时间的缺血,具有自身保护效应。该方法在实验和临床中均已得到证实,但其机制尚不明确^[23]。腺苷学说认为系通过内源性腺苷而发生心肌保护作用^[24]。此外,也有报道通过诱导心脏产生热休克蛋白能明显改善离体心脏的保存质量^[25]。

能否将不停跳心内直视手术的心肌保护技术运用于心脏移植供心的保护,目前尚未见报道。1992年,广西医科大学附属医院设计了一种新的心内直视手术方式,即常温或浅低温不停跳体外循环心内直视手术^[26]。该方法突破了既往心脏手术对心肌保护的傳統概念,从现有大量的临床资料和有限的实验资料来看,该方法可获得较其他方法更为良好的心肌保护效果^[27,28]。随着医学的发展,循环灌注技术的提高和改进,该方法可能成为一种行之有效的、甚至可解决供心较长期保存的心肌保护方法。

参考文献

- [1] 夏求明.现代心脏移植[M].第1版.北京:人民卫生出版社,1998.4.
- [2] Southard JH. Improving early graft function: role of preservation[J]. Transplant Proc, 1997, 29: 3510-3511.
- [3] Kwansong K, Hidetaka O, Mohammed SA, et al. Prolonged hypothermic cardiac storage with HTK solution[J]. Transplantation, 1997, 64: 971-975.
- [4] Stringham JC, Southard JH, Hegge J, et al. Limitations of heart preservation by cold storage[J]. Transplantation, 1992, 53: 287-294.
- [5] 周汉槎,詹樾,王治平,等.临床心脏移植[M].长沙:湖南科学技术出版社,1990.107.
- [6] Southard JH, Senzig KA, Hoffmann RM, et al. Toxicity of oxygen to mitochondrial respiratory activity in hypothermically perfused canine kidneys[J]. Transplantation, 1980, 29(6): 459-461.
- [7] 周睿,朱洪生.器官保存原则和离体心脏的保存特点[J].国外医学,心血管疾病分册,1999,26:153-156.
- [8] Roe BB, Hutcheson NH, Ullgot DJ, et al. Myocardial delivery of blood cardioplegia[J]. Circulation, 1991, 34(suppl): 380.
- [9] 徐长宪,宋惠民,李守先,等.冷浸泡法保存犬心3h后原位心脏移植的实验研究[J].中华器官移植杂志,2000,6:331-333.
- [10] 史红宇,孙兆玉,龙村.对四种心肌保存液保护效果的评价[J].国外医学,麻醉学与复苏分册,2001,1:33-35.
- [11] Belzer FO, Southard JH. Principles of solid organ preservation by cold storage[J]. Transplantation, 1988, 45: 673-680.
- [12] Hearse DJ, Garlick PB, Humphrey SM. Ischemic contracture of the myocardium: mechanism and preservation[J]. Am J cardio, 1997, 39: 986.
- [13] Wicomb MN, Hill DJ, Avery JG, et al. Donor heart preservation: limitations of cardioplegia and warm ischemia[J]. Transplantation, 1992, 52: 1078.
- [14] Cooper DK, Wicomb WN, Barnard CN. Storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system: experimental development and clinical experience[J]. Heart Transplantation, 1983, 11: 104-110.
- [15] Wicomb WN, Collins GM. 24 hours rabbit heart storage with MN solution[J]. Transplantation, 1989, 48: 6-9.
- [16] Chen CH, Wang YS, Feng ZR, et al. Modified wicombs apparatus for preservation of heart for 24 hours[J]. Chin Med J, 1991, 104: 747.
- [17] Swanson DK, Myerowitz D, Watson KM, et al. A comparison of blood and crystalloid cardioplegia during heart transplantation

- 1987, 93(5): 687- 694.
- [18] Swanson DK, Myerowitz D. Heart preservation for transplantation [M]. Heart Transplantation. New York, Futura publication Co. Inc, 1987. 339- 355.
- [19] 臧旺福, 谢振华, 夏求明, 等. 速尿对改善供心保存的作用 [J]. 中华器官移植杂志, 1999, 2: 103- 105.
- [20] Demertzis S, Wippermann J, Schapr J, et al. University of Wisconsin versus ST Thomas hospital solution for human donor heart preservation [J]. Ann Thorac Surg, 1993, 55: 1131.
- [21] Pegg DE. Viability assays for preserved cells, tissues, and organs [J]. Cryobiology, 1989, 26: 212- 231.
- [22] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74: 1124- 1136.
- [23] 陈胜喜, 鲁尔雄, 周汉槎, 等. 缺血预处理对犬心移植供心的保护作用 [J]. 中华普通外科杂志, 1994, 6: 364- 368.
- [24] Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, et al. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction [J]. Circulation, 1992, 86: 659- 665.
- [25] Mehta NK, Carroll M, Sykes DE, et al. Heart shock protein 70 expression in native and heterotopically transplanted rat hearts [J]. J Surg Res, 1997, 70: 151- 155.
- [26] 韦世锋, 郑陈光. 常温心脏不停跳心内直视手术 43例报告 [J]. 广西医科大学学报, 1994, 11(2): 178- 181.
- [27] 何巍, 林辉, 郑宝石, 等. 浅低温体外循环心脏跳动中施术对心肌保护的实验研究 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17(2): 96- 98.
- [28] 林辉, 何巍, 彭青云, 等. 心脏不停跳心内直视手术的临床研究 (附表 1106例报告) [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17(3): 129- 131.

(收稿日期: 2001- 10- 10)

[责任编辑 王慧瑾 凌庆元]

外淋巴瘘的病因、诊断与治疗

王雪梅 综述, 雷 迅 审校

(桂林医学院附属医院耳鼻咽喉、头颈外科, 广西 桂林 541001)

摘要 临床上突聋患者病因不甚明确, 突聋伴眩晕、平衡障碍者治疗效果不甚满意, 因外淋巴瘘引起听力平衡障碍者, 经手术治疗有一定疗效, 笔者就外淋巴瘘病因、诊断治疗方面作一综述。

关键词: 突聋; 平衡障碍; 外淋巴瘘

中图分类号: R764. 43; R764. 7 文献标识码: A 文章编号: 1008-2409(2002)02-0263-03

The Causes, Diagnosis and Treatment of Perilymphatic Fistula/WANG Xue-mei//The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China

Abstract The cause of sudden hearing loss is uncertain. The treatment of sudden hearing loss accompanied with vertigo and balance disorder is difficult to get the satisfied effect. Patients with hearing loss and balance disorder caused by perilymphatic fistula can be cured in some way with surgical operation. This article reviews the causes, diagnosis and treatment of perilymphatic fistula.

Key words hearing loss; balance disorder; perilymphatic fistula

外淋巴瘘是指膜迷路周围的外淋巴与中耳腔之间的异常通道, 使外淋巴逸出内耳而引起听力障碍和/或平衡障碍。据统计, 外淋巴瘘人群发病率为 1/10 万, 约占突聋患者的 10%^[1], 目前临床对本病的认识不十分清楚, 对其诊断存在困难或误诊。手术治疗时机各学者主张不尽相同。笔者就其病因、诊断、治疗等方面作一综述。

1 病因

小儿与成年人发病病因有差异^[2], 小儿双侧发病率较成年人高, 在大多数病例中其发生与中耳或内耳畸形有关。病因可按先天性和后天性分类如下:

1.1 先天性

① 内耳骨性包裹的孤立缺损: 镫骨底板瘘、圆窗畸形、内听道管状板缺损、窗盖型中隔、内听道管型畸形等。②

先天性外淋巴瘘伴颞骨或颅外畸形: Mondini 型内耳发育不全、蜗小管宽大而开放、前庭小管扩大、先天愚型等。

1.2 后天性

① 外伤性: 中耳和内耳直接贯通伤, 闭合性头颅外伤或头颅顿挫伤、耳创伤、气压伤, 中耳和乳突手术直接损伤或通过听骨链间接损伤镫骨。② 内耳骨性包裹被中耳乳突胆脂瘤、肿瘤或梅毒侵犯。③ 特发性外淋巴瘘: 无外伤、气压创伤史, 亦无耳部手术史, 由于中耳或蛛网膜下腔(脑脊液)压力的急剧变化, 如用力擤鼻、大便、剧咳、从事需用力摒气的体力劳动(如抬举重物等)引起。

2 发病机理

动物实验发现, 单纯的圆窗膜破裂并不产生严重的耳蜗功能损害^[3]。据实验报告, 对圆窗或卵圆窗瘘修补后, 不少患