

# 脑死亡对供体心脏损伤的研究进展

张明宇 综述 臧旺福 审校

**摘 要** 早期原发性移植植物衰竭是心脏移植患者早期死亡的重要因素,而应用脑死亡供体是引起早期原发性移植植物衰竭的重要因素。急性脑死亡后可引起供体血流动力学的剧烈改变以及循环中生化指标的紊乱,并造成心肌形态学上的损伤。本文就急性脑死亡后机体各系统出现的变化及造成心肌损伤的研究进行综述。

**关键词** 脑死亡 心脏移植 心肌损伤

心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的措施之一,尽管近年来移植的疗效逐渐增高,但早期的并发症仍然非常突出,特别是早期原发性移植植物的衰竭,应用脑死亡供体心脏是影响心脏移植的一个重要因素,现将脑死亡后机体各系统出现的变化及造成的心肌损伤进行综述。

## 1 脑死亡后血流动力学改变

最早 Novitzky 应用给狒狒颅内加压造成脑死亡模型发现急性脑死亡能快速造成严重的血流动力学改变<sup>[2]</sup>。最近的研究肯定了这些发现并进行了更深入的研究。造成实验动物脑死亡后几秒钟后出现 Cushing 反应,表现为收缩压、舒张压的急剧升高,在短暂的心动过缓后出现心动过速,同时心输血量增加 30%,周围血管阻力增加 50%。这种紊乱过后,收缩压、舒张压和心律回复至正常水平,然后表现为进一步降低,体、肺循环阻力出现连续性下降至低于正常值的 50%。心输血量的增加可能是体循环阻力下降 50% 的结果,左、右室舒张末期压力增加 50% ~ 300%。脑死亡后 45 分钟,心肌收缩力从高血流动力学的峰尖降至明显低于正常水平以下,且实验过程中不会再恢复<sup>[3-7]</sup>。但这些指标的测定没有考虑前、后负荷是否有改变,因为前、后负荷也可影响心肌的收缩力。为了确定无前、后负荷改变影响的心肌收缩力变化,同一实验者又对实验进行了改进<sup>[8]</sup>,发现急性脑死亡后,左、右室收缩功能的显著下降,左、右心室肌的顺应性下降,僵硬度增加,这些改变影响了心肌的弹性舒张功能,而该机制在整个心功能中起重要作用。这些参数的损伤可以部分解释急性脑死亡后两心室的功能失常,对猫、鼠和猪进行了

急性脑死亡后血流动力学观察,得出了相同的结果<sup>[8]</sup>。在急性脑死亡后对心肌血流进行了检测,发现急性脑死亡后立即有左、右心室心肌灌注的明显增加,在 60 分钟时明显下降,这些改变的同时伴有冠状血管阻力的下降<sup>[9]</sup>。但该研究没有证明冠状血管的广泛扩张是由于灌注压下降引起还是由于脑死亡后冠状血管收缩机能下降引起。

由于急性右心室衰竭是影响心脏移植术后病死率的主要原因,一些学者设计实验来验证急性脑死亡后供体右心功能的变化。在犬模型中发现右心功能明显下降,较左心功能下降显著<sup>[10]</sup>。在进一步研究中,发现脑死亡动物供心直接植入受体内,如果缺血时间少于 90 分钟,移植术后 1 小时无左、右心室损伤表现,但是延长缺血保存时间到 4 小时则脑死亡组与对照组之间右心功能有明显差异。如果用一束带来束缚肺动脉来模仿移植后肺血管压力增加的情况,脑死亡后的动物难以维持肺血流,与正常组有显著差异<sup>[11]</sup>。

在另一些实验中,重点研究了脑死亡动物的供心切除后能否恢复其功能,但争议较大。在离体实验中脑死亡后的狗和鼠的供心能够和对照组一样完全恢复心脏功能,即使延长了低温缺血保存时间脑死亡的离体供心和对照组之间心功能恢复没有明显差异<sup>[12,13]</sup>。但大多数实验研究的结果认为切下来的脑死亡动物心脏的心功能有明显损害,将脑死亡动物作为供心组与对照组的心脏移植效果有显著差异<sup>[1]</sup>。

## 2 脑死亡对交感神经系统的作用

脑死亡后高血流动力学表现被认为与儿茶酚胺大量释放入循环有关。脑死亡后 30 秒内会出现血浆儿茶酚胺浓度增高,然后逐渐降低到正常水平或低于正常水平<sup>[2,9]</sup>,从心肌局部神经末梢分泌的儿茶酚胺可能

起重要作用。早期应用狒狒实验证明,“儿茶酚胺风暴”可被双侧交感神经切除术或 $\beta$ -受体阻滞剂来阻断<sup>[14]</sup>。采用相似的方法用混合 $\alpha$ -和 $\beta$ -肾上腺能拮抗剂预处理能够阻断脑死亡后儿茶酚胺风暴,保存在体的心脏功能<sup>[15]</sup>。应用微透析技术,能观察到脑死亡后心肌内去甲肾上腺素的释放为双峰增加形状<sup>[15]</sup>。有学者从心肌内 $\beta$ -受体系统研究了心脏的收缩功能变化,在猪脑死亡模型中,心肌内 $\beta$ 受体密度不改变,心功能下降与心肌内 $\beta$ 受体信号转导系统的敏感度下降相关。作为对比,在犬模型中,增加脑死亡后心肌内 $\beta$ 受体的密度,心肌功能仍能下降,说明和 $\beta$ 受体系统无关。在临床实践中发现给脑死亡供体用儿茶酚胺预处理后能改善移植后疗效<sup>[17]</sup>。

### 3 脑死亡后内分泌系统和代谢的变化

脑死亡后,通常有快速明显的激素水平下降,如 $T_3$ 、 $T_4$ 、糖皮质激素和抗利尿激素<sup>[2,16,18]</sup>,这改变与脑死亡后的血流动力学变化相关,严重的代谢紊乱随着内分泌系统的紊乱而出现,心肌能量供应由有氧代谢转为无氧代谢,消耗大量高能磷酸盐,乳酸盐代谢产物积聚,这可能与脑死亡后冠状动脉血流减少相关<sup>[18]</sup>。使用激素替代疗法来保持血流动力学稳定的效果目前尚有争议。给脑死亡猪注射 $T_3$ 、糖皮质激素和胰岛素,切下心脏后实验中发现保持在心脏前、后负荷稳定的情况下有生化学和血流动力学的逆转改变。作为对比,在脑死亡后猪的在体模型中,当改变了影响心肌收缩的参数如前负荷时, $T_3$ 治疗不能提高心肌收缩力,心肌血流供应比对照组下降明显<sup>[19]</sup>。在另一个实验中,给移植后的受体鼠使用 $T_3$ ,2天后其心脏功能较对照组明显增强<sup>[20]</sup>。应该仔细分析这些资料,因为这些血流动力学的测量不是在控制前、后负荷不变的情况下测定的。给人体应用 $T_3$ 和糖皮质激素,在脑死亡后能够维持心脏功能的稳定,提高移植疗效<sup>[21]</sup>。

### 4 脑死亡后细胞因子的激活

对脑死亡后移植器官的细胞因子表达方面现在的研究较少。有人提出脑死亡后器官在血流动力学改变下的热缺血作用及随后的低温缺血保存,细胞因子表达水平较正常理想供体高。对脑死亡后供体循环内的可溶性细胞因子如IL-1、IL-2R、TNF- $\alpha$ 、IL-6等检测发现,仅有IL-6的升高<sup>[22,23]</sup>。最近的研究发现鼠脑死亡后供体内各种淋巴细胞和巨噬细胞介导的细胞因子都增加<sup>[24]</sup>。有人提出假设在脑死亡后器官免疫原性

增强,并在动物实验中得到证实,脑死亡后供体心脏移植术后的急性免疫排斥反应较对照组强烈。无论是在实验还是临床中都发现脑死亡后供体的急性排斥反应出现早,并对长期生存的移植效果有影响<sup>[25]</sup>。

器官缺血包括脑死亡后的热缺血时间和低温缺血保存时间,二者及心肌再灌注都可引起组织的损伤,再灌注进一步加重了缺血引起的心肌实质损伤。这引起了白细胞游走迟缓,循环内的细胞粘附于血管内膜,最后进入到供体的组织中。

在脑死亡后会迅速出现粘附因子升高,并引起一系列的变化。粘附的白细胞群表达其他类型的粘附分子(细胞内粘附分子、血管细胞粘附分子)和释放炎症介导淋巴因子(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )MHC I类和II类表达分子增加。脑死亡心肌缺血及再灌注增加IFN- $\gamma$ 的分泌,而IFN- $\gamma$ 又增加了供体MHC的表达。虽然MHC抗原的表达本身不引起同种排斥反应,但它通过T细胞识别步骤增加了移植物的免疫原性,在非特异性内皮损伤之后出现的抗原表达增强能够增加早期急性排斥反应的发生率,也是引起慢性排斥反应的关键因素之一,早期的排特异、非抗原产生的损伤也可能是代偿的,这种结果也可能改变移植物内皮表型而表达新的抗原,进而引起抗体产生激活经典排斥反应路径。看来脑死亡后血管内皮表面的损伤性改变和器官免疫原性的增加部分相关<sup>[26]</sup>。现在并不能肯定脑死亡供体器官内的细胞因子增加是造成急性脑死亡供体损害的原因,而且引起细胞因子增加的原因也不清楚<sup>[24]</sup>。

### 5 脑死亡后心肌形态学的变化

脑死亡后常伴有不同程度的心肌损害,电镜研究发现,脑死亡后心肌损伤主要是损伤线粒体和肌小节,左、右心室受损程度相同,低温缺血保存不引起额外的损伤。这是由于“儿茶酚胺风暴”期间释放出的大量儿茶酚胺的作用,狒狒脑死亡后12小时切除心脏,发现传导系统、冠状动脉平滑肌、心肌细胞、尤其是心内膜下心肌都有损伤<sup>[27]</sup>。在脑死亡前行心脏交感神经切除术后,心肌没有组织学改变,说明儿茶酚胺在脑死亡后心肌损害中起重要作用<sup>[28]</sup>。微血管痉挛造成局部心肌坏死可能是儿茶酚胺损伤心肌的一个作用机制。在广泛的 $\beta$ 受体刺激后,大量 $Ca^{2+}$ 进入细胞造成心肌损害。因此,用维拉帕米来阻断钙慢通道,不仅防止了血流动力学的改变,也防止了心肌的损伤<sup>[29]</sup>。心肌损伤的程度与颅内加压的速度和严重程度及儿茶酚胺释放的量有关,在狗的脑死亡模型,突然增加颅内压伴有儿

茶酚胺的大量释放,导致心肌严重缺血,而逐渐增加颅内压,仅引起儿茶酚胺的少量释放,轻度的心肌缺血。也有实验研究发现脑死亡后心脏前、后负荷的改变及冠状动脉血流的改变造成的心肌损害比神经体液系统造成的损伤更严重<sup>[4,6]</sup>。

## 6 小结

脑死亡是引起供体器官损伤的一个原因。动物实验模型证明脑死亡后有严重的心肌损害和血流动力学变化,中枢神经损害后出现儿茶酚胺的波动看来是造成心肌损害和血流动力学改变的原因。脑死亡后急性的神经体液系统的改变和代谢失衡进一步造成器官功能损害加重。但仍有争议是作用的因子到底是什么,这种改变是否有可逆性,能否用其他预处理来预防。进一步对脑死亡供体的研究,有可能提供新的治疗原则,提高供体器官的质量。

## 参考文献

- 1 Bharati Shivalkar, Johan Van Loon, Werner Wieland, et al. *Circulation*, 1993, 87: 230 - 239
- 2 Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DKC, et al. *Heart Transplant*, 1984, 4: 63 - 9
- 3 Chen EP, Bittner HB, Kendall SWH, et al. *Crit Care Med*, 1996, 24: 1352 - 9
- 4 Szabo G, Hacker T, Christian S, et al. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 683 - 93
- 5 Chiari P, Hadour G, Michel P, et al. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 675 - 82
- 6 Szabo G, Sebening C, Hacker T, et al. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 46: 339 - 43
- 7 Karl S, Robert B, Eello FM, et al. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 350 - 57
- 8 Bittner HB, Chen EP, Craig D, et al. *Circulation*, 1996, 94(supplII): 320 - 5
- 9 Herijgers P, Leunens V, Tjandra - maga TB, et al. *Transplantation*, 1996, 62: 330 - 5
- 10 Kendall SW, Bittner HB, Peterseim DS, et al. *Eur J Cardiothorac surg*, 1997, 11: 609 - 15
- 11 Bittner HB, Chen EP, Kendall SW, et al. *Chest*, 1997, 111: 708 - 11
- 12 Szabo G, Sebening C, Hackert T, et al. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17: 921 - 30
- 13 Biswas SS, Chen EP, Bittner HB, et al. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62: 1808 - 15
- 14 Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, et al. *Ann Thorac Surg*, 1986, 41: 520 - 4
- 15 Siaghy EM, Halejcio - Delophont P, Devaux Y, et al. *Transplant Proc*, 1998, 30: 2842 - 3
- 16 Bittner HB, Kendall SWH, Campbiee KA, et al. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14: 308 - 17
- 17 Peter S, Stefan B, Jan de B, et al. *Transplantation*, 2001, 72: 455 - 63
- 18 Cooper DKC, Basker M. *Transpl Proc*, 1999, 31: 1001 - 2
- 19 Meyers CH, D'Amico TA, Peterseim DS, et al. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12: 68 - 79
- 20 Votapka TV, Canvasser DA, Pennington DG, et al. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62: 78 - 82
- 21 Boudaa C, Lalit JM, Perrier JF, et al. *Ann Transplant*, 2000, 5(4): 51 - 3
- 22 Lopau K, Mark J, Schramm L, et al. *Transpl Int*, 2000, 13(suppl 1): 282 - 5
- 23 Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. *Transplant Proc*, 2002, 34: 3259 - 60
- 24 Takada M, Nadeau KC, Chandraker A, et al. *Transplantation*, 1998, 65: 1533 - 42
- 25 Tullius SG, Nieminen M, Bechstein WO, et al. *Kidney Int*, 1998, 53: 465 - 72
- 26 Wilhelm MJ, Bratschke J, Beato F, et al. *Circulation*, 2002, 102: 2426 - 33
- 27 Szabo G, V Buhmann, S Bahrle, et al. *Transplantation*, 2002, 73: 1846 - 8
- 28 Szabo G, Sebening C, Hagl C, et al. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 13: 449 - 59
- 29 Novitzky D, Rose AG, Cooper DKC, et al. *Transplantation*, 1988, 45: 964 - 6