

心脏移植供心冠状动脉内皮保护进展

胡志斌 严志焜

[关键词] 心脏移植; 冠状血管; 内皮

[中图分类号] R617 [文献标识码] A [文章编号] 2095-2260(2013) 01-0008-04

心脏移植作为终末期心脏疾病的治疗方法已被广泛接受和应用,而高质量的供心保存是提高心脏移植手术的成功率和术后远期生存率的重要因素。随着心肌保护的深入研究,越来越多学者已认识到供心的保存不仅仅是保护心肌,更重要的是保护供心冠状动脉血管尤其是内皮,并逐渐开始对心脏保存技术在心肌保护和冠状动脉血管内皮功能保护两方面进行重新评价^[1-2]。因为血管内皮保护的好坏直接影响着术后移植心脏的血流调节和功能状态以及血管的长期通畅情况。

在整个心脏移植过程中,供心保护包括供心的获取、暂存及供心移植等阶段。而在离体供心保存阶段中,保存技术和保存液是两个关键因素,直接影响供心的质量。目前,保存液和保存技术对心肌保护方面的研究已较为深入,为此笔者就心脏移植供心冠状动脉血管内皮保护的重要性,以及两者导致内皮损伤或功能障碍的因素和保护机制等进行综述。

1 血管内皮

血管内皮细胞为衬贴于心血管内腔面的单层扁平细胞,参与体内许多重要的平衡调节及细胞功能的调控,具有非常活跃的内分泌功能,可合成和分泌多种生物活性物质,如前列环素、内皮素、一氧化氮、内皮源性超极化因子、血管黏附因子等,维持血管的舒缩状态,调节心肌血流量,对血液凝固、白细胞活性、血小板聚集起调节作用。在心脏缺血再灌注中,内皮细胞的形态和功能发生异常,主要表现在细胞代谢及合成各种血管活性物质和细胞因子的失调,可引起心脏血管阻力增加、毛细血管收缩阻塞,引起无复流现象^[3]。无复流现象不仅加重血管内皮细胞的损伤,而且导致心肌灌注不足,心

肌组织缺血梗死,心脏移植后早期心功能衰竭等严重后果。因此,保持冠状动脉内皮细胞形态和功能的完整是决定心肌灌注效果的关键因素,直接影响供心的质量。目前,心脏保存液和(或)保存技术对冠状动脉内皮细胞合成与释放血管活性物质等功能影响的研究成为热点。

2 冠状动脉血管内皮损伤及其保护机制

2.1 心脏保存液对冠状动脉血管内皮细胞的影响及其机制

心脏保存液是心脏移植中用于供心缺血期间心脏保护的液体,最初是以心肌细胞保护为中心环节而设计的。目前心脏保存液对心肌细胞的保护机制已较为明确,但是由于心肌细胞和血管细胞(内皮细胞和平滑肌细胞)在结构和功能上的差异,此类液体对冠状动脉血管细胞的保护作用尚不十分清楚。目前保存液类型上较为普遍应用的有细胞外液型保存液如 Celsior 液,细胞内液型保存液如 HTK 液(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate)及 UW 液(University of Wisconsin solution)。但各种心脏保存液保存心肌细胞或(和)冠状动脉内皮细胞效果的研究结果并不一致。有研究认为,UW 液或 HTK 液低温保存供心具有更好的心肌保护作用而更利于长时间器官保存及保存 24 h 后冠状动脉内皮功能的恢复等^[4-6]。但相比之下临床上普遍应用的各种保存液中,Celsior 液是惟一的心脏专用保存液。近年来,不论是离体鼠心 Langendorff 灌流模型,还是大鼠异位心脏移植模型研究均显示其对低温保存供心心室机械能保护作用更好,更能保护冠状动脉内皮舒张功能和降低移植后 1 个月严重冠状动脉内膜增生疾病的发生率等^[7-10]。我们前期对比 Celsior 液和 HTK 液低温保存鼠供心研究也发现,两种保存液均表现出良好的心肌保护作用,在供心心肌乳酸脱氢酶、磷酸肌酸激酶及肌钙蛋白 I 含量,心肌含水量及心肌细胞超微结构方面的作用,Celsior 液比 HTK 液的保护效果更好^[11]。进一步实验证

作者单位: 310014 杭州 浙江省人民医院 浙江省器官移植重点实验室(心脏室)

通讯作者: 胡志斌,Email: hulinet169@163.com

实,经线粒体敏感性钾离子通道开放剂二氮嗪(Diazoxide)强化的 Celsior 液具有对鼠供心心肌细胞超长时间低温保存的有效性和安全性。打破了国际上公认供心冷缺血保存安全时间 4~6 h 的限制,可延长至 8~10 h 仍安全有效,为二氮嗪应用于临床,改进心脏保存液,扩大供心来源,提高心脏移植术的成功率提供进一步的理论依据^[12]。下一步将对二氮嗪强化的 Celsior 液冠状动脉内皮细胞的保护作用及机制进行研究。保持内皮形态和功能的完整是决定冠状动脉保存效果的关键因素。在保存期间,心脏完全浸没在保存液中,低温以及保存液的各种成分如高钾、新型添加剂等因素均不同程度影响着冠状动脉内皮细胞。He 等^[13]研究证实, K^+ 浓度在 30 mmol/L 而非 20 mmol/L 时会抑制内皮细胞和 5-羟色胺介导的血管舒张功能。Muraki 等^[14]研究心脏保存液中添加 ATP 敏感的钾离子通道开放剂 cariporide 对离体的猪左冠状动脉前降支动脉环的舒张功能变化,结果 cariporide 处理组舒张功能明显高于对照组,证实了它对冠状动脉内皮的保护作用。因此改进保存液成分及各种离子浓度或添加新型保护剂,将改善心脏保存期间的内皮细胞损伤。

2.2 心脏保存方式对冠状动脉血管内皮细胞的影响及其机制

心脏移植供心的保存方式主要有低温缺血浸泡法和灌注法。

2.2.1 低温缺血浸泡法

低温缺血浸泡法是一种安全、简单及经济的方法,现为绝大多数临床移植中心所采用。但其具有一定的局限性^[15-19]:不能给低温状态下的供体提供充分的氧和代谢基质;不能及时清除组织内的代谢性酸性产物及自由基;不能防止细胞水肿;细胞内外离子紊乱;出现钙超载,增加自由基损伤等。因此,对心脏保存多以 4~6 h 为安全界限。低温缺血浸泡法对冠状动脉内皮细胞的影响主要还是心脏保存液对冠状动脉内皮细胞的影响。

2.2.2 灌注法

灌注法又有持续灌注低温保存和间断灌注低温保存之分。持续灌注低温保存法以在灌注中加入活性物质,可以提供供体所需的能量,冲洗代谢产物,被认为是提高保护效果切实可行的方法。但是此法也有许多缺点:可引起组织水肿、血管阻力增加及血管内皮损伤;需用特殊的灌注装置;长途运输十分不便等。间断灌注低温保存介于单次灌注与持续灌注之间,只要界定合适的间

断时间,心功能及其代谢就不会受到严重损害^[20]。间断灌注保存方法优点与持续灌注保存相似,它是结合优质的心肌保护液,利用保护液存在有效保护时间限度的特点对心肌进行保护的方法,可减少保护液的用量,是一种比较经济的方法。

鉴于灌注保存的优越性,许多学者在灌注流量、灌注压力、灌注时间等灌注技术上进行了研究。Peltz 等^[21]比较 Celsior 液和 UW 液对离体鼠供心分别进行持续灌注保存和静置浸泡保存在心肌 ATP 含量及心肌细胞凋亡基因表达方面影响的研究,结果提示灌注保存较浸泡保存具有更好的心肌细胞代谢率和心肌细胞存活率,并提出细胞外液型保存液可能更有利于加强心肌灌注期间细胞的代谢,而显得心肌保护效果更强。进一步对灌注流量的研究,认为心肌灌注受灌注流量影响:当以 15 ml/(g·min) 流量灌注时,心内膜与心外膜灌注量比可达 1:1,心肌组织灌注和心肌耗氧量均增加;若增加组织灌注量虽可降低心肌乳酸堆积,但会造成心肌水肿发生^[22]。Carbade 等^[23]对持续灌注压力进行研究,比较 40~50 mm Hg 与 80~90 mm Hg 灌注压力对常温血液不停跳灌注免供心心肌保护作用,认为 40~50 mm Hg 灌注压力组具有长时程保存的优越性。国内张新等^[24]用改良的 St. Thomas 液分别在 40、60、80 mm Hg 的灌注压下灌注猪冠状动脉,探讨心脏停搏液灌注压力高低对猪冠状动脉血管平滑肌功能及内皮依赖性舒张反应的影响,认为 60 mm Hg 的压力即可以造成冠状动脉内皮功能的损害,而且灌注压力越高,损伤越重。说明灌注保存的流量和压力均是灌注保存的主要技术指标,影响冠状动脉内皮和心肌保护。Nameki 等^[25]对比持续灌注保存和 1 h 灌注保存后再 11 h 静置保存方法对狗供心心肌保护作用,研究认为在长期心脏保存中,一个短期的灌注保存后再静置保存较持续灌注保存有更令人满意的结果,说明间断灌注保存方法更具优越性。国内陈信淳^[26]进行不同灌注方法对大鼠供心保护的比较研究,认为长时间保存离体心脏后,低流量持续灌注低温保存及 2 h 的间断灌注低温保存比传统的单次灌注低温静置保存能更有效地改善心功能,产生有效的心肌保护效果。并提出长时间保存中,2 h 的间断时间是间断灌注起有效心肌保护作用的前提。说明间断灌注的间断时间也是相当重要的参数。

总之,灌注保存心脏的关键在于:(1)理想的灌

注压; (2) 适宜的灌注流量和时间; (3) 优质的保存液。特定范围的灌注压力、流量和间断时间将有利于冠状动脉血管内皮和心肌保护。虽然许多学者在寻找合适范围的参数方面进行了研究,但是对于间断灌注低温保存方法在质量、大小及同源性等方面与人更接近的哺乳动物猪,更贴近临床实际应用的灌注容量、单次灌注持续时间等指标鲜有报道。而且目前许多研究主要集中于对心肌细胞的保护方面,对结构和功能上都存在差异的冠状动脉尤其是内皮细胞的保护研究甚少。因此,间断灌注低温保存方法的灌注容量以及对猪供心冠状动脉内皮细胞功能影响的研究十分必要,为过渡到人类的应用做好基础研究。

3 展望

众所周知,冠状血管内皮通过调节冠状动脉循环在维持心脏功能方面发挥重要的作用。内皮一旦受到损伤,就会造成毛细血管通透性增加、心肌水肿、微循环灌注不足,甚至出现无复流现象;术后早期可致心功能障碍,远期可致慢性排斥反应和心脏移植血管病变等。因此,心脏保存期间高质量的冠状动脉血管保护至关重要。在心脏保存方面,只有同时重视供心心肌和血管的保护,才能明显改善心脏移植术后心功能,减少移植血管病变的发生率,对有效提高患者移植成功率和远期存活率及生活质量有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Argano V ,Galinanes M ,Edmondson S ,et al. Effects of cardioplegia on vascular function and the "no-reflow" phenomenon after ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* ,1996 ,111: 432-442.
- [2] Verrier ED ,Boyle EM. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* ,1996 ,62: 915-922.
- [3] Beresewicz A ,Czarnowska E ,Maczewski M. Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig hearts. *Mol Cell Biochem* ,1998 ,186: 87-97.
- [4] Lee S ,Huang CS ,Kawamura T ,et al. Superior myocardial preservation with HTK solution over Celsior in rat hearts with prolonged cold ischemia. *Surgery* ,2010 ,148: 463-473.
- [5] Kajihara N ,Morita S ,Tanoue Y ,et al. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation. *Eur J Cardiothorac Surg* ,2006 ,29: 784-789.
- [6] Wilson CH ,Stansby G ,Haswell M ,et al. Evaluation of eight preservation solutions for endothelial in situ preservation. *Transplantation* ,2004 ,78: 1008-1013.
- [7] Oshima Y ,Mohri S ,Shimizu J ,et al. Celsior preserved cardiac mechanoenergetics better than popular solutions in canine hearts. *Ann Thorac Surg* ,2006 ,81: 658-664.
- [8] Lima ML ,Fiorelli AI ,Gomes OM ,et al. Comparative analysis of the performance of various crystalloid cardioplegic solutions on myocardial protection after prolonged cold ischemia. *Transplant Proc* ,2011 ,43: 80-83.
- [9] Pereda D ,Castella M ,Pomar JL ,et al. Elective cardiac surgery using Celsior or St. Thomas No. 2 solution: a prospective ,single-center ,randomized pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* ,2007 ,32: 501-506.
- [10] Perrault LP ,El-Hamamsy I ,Dumont E ,et al. Effects of crystalloid blood and Celsior solutions on porcine coronary endothelial function after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* ,2005 ,24: 912-920.
- [11] 胡志斌 ,潘晓华 ,严志焜. 含二氮嗪的 Celsior 液和 HTK 液对移植鼠心脏超低温保存效果的分析. *浙江医学* ,2008 ,30: 677-679.
- [12] 胡志斌 ,严志焜 ,贾敬年 ,等. 经二氮嗪强化的 Celsior 液延长大鼠供心冷保存时间的研究. *中华器官移植杂志* ,2009 ,30: 111-113.
- [13] He GW ,Yang CQ ,Rebeyka IM ,et al. Effects of hyperkalemia on neonatal endothelium and smoothmuscle. *J Heart Lung Transplant* ,1995 ,14: 92-101.
- [14] Muraki S ,Morris CD ,Budde JM ,et al. Blood cardioplegia supplementation with the sodium-hydrogen ion exchange inhibitor cariporide to attenuate infarct size and coronary artery endothelial dysfunction after severe regional ischemia in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* ,2003 ,125: 155-164.
- [15] Minatoya K ,Okabayashi H ,Shimada I ,et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia for CABG: extended interval of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* ,2000 ,69: 74-76.
- [16] Rebeyka IM ,Diaz RJ ,Augustine JM ,et al. Effect of rapid cooling contracture on ischemic tolerance in immature myocardium. *Circulation* ,1991 ,84: 389-393.
- [17] Tyers GF ,Williams EH ,Hughes HC ,et al. Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* ,1997 ,73: 766-771.
- [18] Hosseinzadeh T. Adverse effect of prearrest hypothermia in immature hearts: rate versus duration of cooling. *Ann Thorac Surg* ,1992 ,53: 464-471.
- [19] Parolari A ,Rubini P ,Cannata A ,et al. Endothelial damage during myocardial preservation and storage. *Ann Thorac Surg* ,2002 ,73: 682-690.
- [20] Yamada T. Intermittent warm blood cardioplegia-an experimental study. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* ,1998 ,46: 677-688.
- [21] Peltz M ,He TT ,Adams GA 4th ,et al. Perfusion preservation maintains myocardial ATP levels and reduces apoptosis in an ex vivo rat heart transplantation model. *Surgery* ,2005 ,138:

- 795-805.
- [22] Peltz M ,Cobert ML ,Rosenbaum DH ,et al. Myocardial perfusion characteristics during machine perfusion for heart transplantation. *Surgery* ,2008 ,144: 225-232.
- [23] Garbade J ,Krautz C ,Aupperle H ,et al. Functional ,metabolic ,and morphological aspects of continuous ,normothermic heart preservation: effects of different preparation and perfusion techniques. *Tissue Eng Part C Methods* ,2009 ,15: 275-283.
- [24] 张新 ,乔晨晖 ,张伟华 ,等. 低温停搏液灌注压力对猪冠状动脉内皮及平滑肌功能的影响. *第三军医大学学报* ,2006 ,28: 2077-2079.
- [25] Nameki T ,Takeyoshi I ,Oshima K ,et al. A comparative study of long-term heart preservation using 12-h continuous coronary perfusion versus 1-h coronary perfusion following 11-h simple immersion. *J Surg Res* ,2006 ,135: 107-112.
- [26] 陈信淳. 不同灌注方法对大鼠供心保护的比较研究. 福建医科大学硕士学位论文. 2009.

(收稿日期: 2013-02-04)

(本文编辑: 张澜)