

探寻心脏移植世界的奥秘

本刊记者 陈铮

公元前6世纪前后,古印度的外科医师用从病人本人手臂上取下的皮肤来重整鼻子。这种植皮术实际上是最早的移植技术,它及此后的异体组织移植术成为今天异体器官移植手术的先驱,角膜移植是最先取得成功的异体组织移植技术,首次眼角膜移植是由一位爱尔兰内科医师比格于1840年前后完成的,他将从羚羊眼球上取下的角膜移植到人的眼球上。如今,随着血管吻合技术的创立、免疫学研究的进步、各种抗排斥药物的相继问世、体外循环技术的完善以及人工器官学科的发展,心脏——这一人体至关重要的大器官,已经可以进行移植。“换心”,已经为终末期心脏病患者、没有其他治疗方法能够奏效的患者,提供了有效的治疗途径。

心脏移植患者九寨黄龙高原行

这是一位中国仅有的,在换心手术后登得最高,走得最远的心脏移植患者,他就是北京某干休所所长诸惠华。

2006年3月,诸惠华接受了心脏移植手术,手术非常成功。

2006年5月,诸惠华在家人的陪同下和同事们一起,到最高海拔4200米的九寨沟、黄龙景区游览了一番。

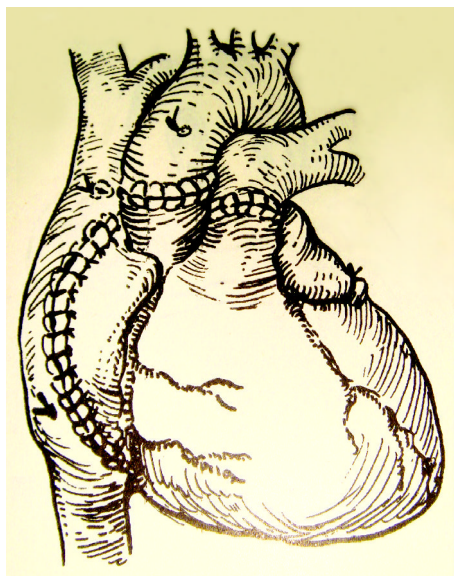
2007年他还计划去西藏领略我国最美的高原风情。

据诸惠华的家人描述,诸惠华无论是坐高原火车、徒步走山路去海拔3000米的喀纳斯湖,甚至是走上海拔4200米的黄龙风景区,都没有出现疲劳、头晕头痛等症状,简直比正常人的身体还要健壮!直到现在,诸惠华仍然坚持每天早晚快步走一个半小时,锻炼自己的心肺功能。

在接受记者采访时,诸惠华笑着说:



人类心脏移植手术先驱克里斯·巴纳德教授



移植吻合完毕后的心脏示意图

“现在身体情况很好,感觉和正常人一样有活力。”

1999年3月,诸惠华被诊断出患有扩张型心肌病,这是一种病因复杂的慢性心脏器质性疾病,因为当时他的症状并不严重,心内科医生只对他进行了相对保守的扩血管、饮食控制等内科治疗,希望他的病情能够有所改善,不影响他的正常生活就可以了。

但是,事与愿违,诸惠华的病情并没有好转,而是向着更加严重的方向发展。2004年8月的一天,诸惠华突然因阿斯综合征发作倒下了。他突然失去意识摔倒在地,面色

苍白,嘴唇青紫并且发生抽搐,后来,经过医生的紧急抢救,才脱离危险。据后来抢救他的医生说,他的心跳很可能停止将近15秒左右。

此后,诸惠华的病情每况愈下,他的心脏因为失代偿而极度扩大,甚至压迫到他的食管,使他吞咽变得非常困难;呼吸困难成为了他这段时间最痛苦的经历,据诸惠华自己回忆,最难受的时候,即使休息,也觉得呼吸非常费力,尤其是夜里根本无法睡觉,只能坐在床上,如果躺下,就会感觉呼吸更加困难,甚至严重憋气无法呼吸;此时,诸惠华的外周淤血非常严重,手脚都冰凉,而且水肿得发亮,却无法再使用利尿药物排水,因为他的血容量已经严重不足,再进行脱水就会发生休克……医生对诸惠华说,惟一能够使他脱离病痛“苦海”的,只有进行心脏移植一条途径。

2006年3月3日,经过精心准备,诸惠华在北京阜外医院实行了心脏移植手术。

手术进行得虽然艰难,却很顺利,手术后的诸惠华恢复得非常好,现在他已经恢复了正常生活,术后的一切检查都达到正常人的指标,诸惠华已经带着一颗健康的移植心脏,回归到了社会之中。

北京安贞医院心外科谢进生教授告诉记者,像诸惠华这样术后恢复极佳的患者,国内已经有多例,心脏移植已经是一种发展成熟的治疗技术了。

心脏移植技术发展迅速

心脏这样的大器官移植比其他组织移植复杂得多,难度也更大。现代的心脏移植历史应该从美籍法国外科医生阿历克西斯·卡雷尔的工作算起。1905年他把一只小狗的心

脏移植到大狗颈部的血管上,并首次在器官移植中缝合血管成功。结果小狗的心脏跳动了两个小时,后由于血栓栓塞而停止跳动。这位最早尝试移植心脏的先驱者,因他的多项研究成果而荣获1912年诺贝尔医学和生理学奖。

20世纪50年代,美国科学家完成了动物心脏的移植,一只狗换了心脏之后,活了13个月。

1967年12月4日,南非开普敦的巴纳德医师,首次成功地完成了人类异体心脏移植手术,虽然患者只生存了2天,但仍使全世界为之兴奋。

1987年,美国国立卫生院宣布心脏移植不再是临床实验,可以作为临床的治疗手段,即通过器官移植,用健康的器官代替病变或功能衰竭的器官,已成为最有效的治疗手段。

据不完全统计,仅在1982~1998年的16年中,全世界已有47939名病人接受了心脏移植,2504名病人接受了心肺联合移植。心脏移植已成为许多不可逆转性心脏疾病终末期治疗的有效手段,同时还带动了医学研究和相关医药产业的快速发展。

1978年,中国首例心脏移植手术在上海完成。

1992年4月26日,我国著名的心外科专家夏求明教授为哈尔滨患者杨玉民换心,14年来,移植心脏的功能良好,成为我国心脏移植后生存时间最长的纪录保持者。

1997年8月祝秀民接受了世界上最新术式“双腔原位心脏移植”,他是一名乡村医生,手术后不但解决了自己的生活问题,还可以继续为当地病人服务。

2000年1月作家杨孟勇接受了心脏移植手术,接受手术时他已57岁,是我国接受心脏移植年龄最大的病人,术后一年他还出版了一本新的诗集。

心脏移植技术已经成熟 却并不完美

近年来,国际上心脏移植中心在增多,

但移植数量并没有人们想象中那样显著增加,而是处于一个相对的平台期,心脏移植中的一些难题仍然困扰着医学专家们,如果不能解决这些心脏移植过程中的难题,移植手术完成后患者的预后可能会非常糟糕。

心脏移植的准备工作是一项浩大的工程,医生们首先面对的难题就是移植对象的选择。选择合适的移植对象是心脏移植成功的关键,并非所有的不可逆性心脏疾病患者都适合进行心脏移植,一些过于高龄,或者肺动脉严重高压等情况的患者属于不适合接受移植的患者。

通常认为,经过内科和外科常规措施不能逆转的终末期心脏病,在无手术禁忌症的情况下都是心脏移植的手术适应症。国外把心脏移植受体分为住院患者和非住院患者两大类,前者是那些不能脱离血管活性药物支持、低心排状态、用主动脉球囊反搏、用左或右心辅助装置的患者,而后者通常是心功能略好、不用上述生命支持的患者,在获得供体后随时到移植中心接受心脏移植。我国近年选择的病例均为心功能级、生命近于垂危的患者,这对移植后近、远期的疗效影响较大。

早年扩张性

心肌病是成年人心脏移植的主要适应症(占移植总病例的54.73%),近年冠状血管病患者为移植受体的比例逐年增多(1998年占移植总病例的45.75%)。儿童心脏移植受体主要选择先天性心脏病复杂畸形外科无法进一步纠正的患者。心脏移植受体年龄分布在50~64岁者占49.14%。近年研究证明,高龄受体移植后可获得与非高龄受体近似的远期疗效。

免疫排斥仍是心脏移植的 巨大障碍

供体心脏大器官移植虽是20世纪以来发展最快的医学技术之一,但至今仍有一个最大的根本性难题未解决——免疫排斥。

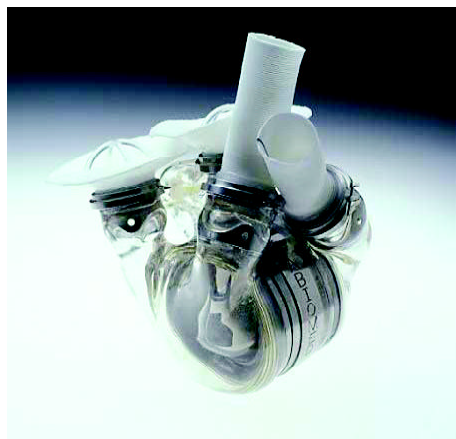
移植前免疫配型困难是许多患者预后不良的重要原因。合适的心脏,需要与需求者自身的器官尽可能相近,包括MHC抗原、mH抗原、血型抗原等多种移植相关的免疫抗原都要与需求者想近,如此苛刻的免疫配型条件,往往很难达到。目前国内进行免疫配型的实验方法和仪器多从国外引进,费用很高,一位患者在进行术前免疫配型时的花费就有数万元,而且因为供体心脏少之又少,多数患者仅仅血型、淋巴细胞毒交叉配型试验、HLA配型试验等几个主要的免疫

抗原配型符合就可进行移植手术,但术后所产生的排斥反应会比较严重,抗排斥药物使用也非常多,远期预后也不甚理想。

降低机体排斥反应仍然依赖于免疫抑制剂的应用。因为移植进体内的心脏是外来物,身体的免疫系统会认为



它是侵犯身体的“坏东西”,马上对它产生排斥反应。身体通过激活B细胞、T细胞这两种淋巴细胞,与自然杀伤细胞(NK细胞)、巨噬细胞等协同作用,直接溶解和吞噬移植心脏的细胞。这样的排斥反应,是引起移植器官功能丧失的主要原因,可以在移植手术后立即发生,或者术后数月甚至数年才发生。而抑制身体对移植器官的免疫排斥反应最有效的方法,就是使用免疫抑



人工心脏可能成为新一代心脏移植供体

制药物,而事实上,器官移植技术的发展,也和免疫抑制药物的发展是相对应的。

免疫抑制药物的作用,就是降低人体整体免疫能力水平,使人体对体内的外来物不再敏感。使用的药物一般是环孢霉素、硫唑嘌呤以及激素类药物等,但这些药物同时会降低人体对疾病的抵抗能力,一些药物还会对人体一些器官造成损害。

中国的多数移植中心,沿用早年国外很多移植中心的做法,术前24~48小时均应用免疫抑制剂,有效地预防了急性排斥反应的发生。近年,考虑到大剂量免疫抑制剂会严重影响肝肾功能等因素,大多国外移植中心术前已较少应用免疫抑制剂。

此外在国外,目前新发展的诱导移植耐受技术十分先进。诱导移植耐受就是让身体只对供体心脏失去免疫而对其他疾病的病原体仍有免疫能力。美国目前诱导移植耐受的成果集中在T细胞诱导领域,主要通过清除发生免疫反应的T细胞、通过药物使T细胞忽略移植物的抗原、利用其他细胞阻断T细胞对移植物的反应等方式,保证T细胞对移植植物无反应。

供体心脏保护技术 对心脏移植成功与否作用重大

需要移植给患者的心脏,需要是一个“活”的心脏,而手术切取已经没有血液供应的心脏,在35~37度的常温下,会在5分

钟内失去活力而“死亡”。因此,为了延长离体心脏的存活时间,保证移植手术中心脏的活性,心脏需要遵循三个原则进行保护:低温、预防细胞肿胀、避免生化损伤。临床中,医生一般利用低温停搏液灌入心脏,使其停跳,对心脏进行保护。

目前,国内的心脏移植机构进行供心首次停搏灌注通常是用冷(4℃)停搏液直接灌注常温的心脏,取得了很好的保护效果。但是在临床实践中专家们发现,这种保护方法可导致心肌和冠状血管的挛缩,停搏液灌注不充分,影响保存效果。用含钾温的或微温的停搏液进行首次灌注可获得较好的动物实验供心保护效果,但临床上进一步应用尚需进一步探讨。国内供心保存期间常规方法是用生理盐水或停搏液单纯浸泡保存,优点是方法简单、方便、短期保存效果好,但因其保存期间是完全性缺血缺氧,代谢产物不能及时排除,供心的远期保存效果较差。近年的研究证实,含高钾的细胞内液型供心保存液具有较好的保存效果(以UW液为代表),但高钾可导致冠状血管内膜损害,移植后的远期效果具有一定影响,其临床广泛应用尚有争议。

国外对供体心脏保存所做的研究起步比较早,目前在供体心脏保存期间,国外移植专家经常应用经冠状静脉窦持续逆行微流量灌注氧合保存液既能及时提供给供心氧和代谢底物,又能排除心肌内的代谢产物,具有较好的供心保存效果。

如果一位患者需要进行心脏移植时,没有适合的供体,美国的医疗机构多会采用机械辅助装置用于心脏移植的“过渡桥梁”,这样可以暂时解决供体短缺问题。

由于会伴有相关的凝血、能源供应和外源性感染等难题,国内的机械辅助装置的应用受到很大限制。改善机械辅助装置的使用效果还有赖于国内材料学等学科对国外相关学科的追赶和自我创新。

目前国外还利用动物供体进行异种心脏移植的研究,以此作为解决供体器官短缺的具有潜力的生物学途径。另外,国外解决

供体心脏缺乏的最新途径是利用分子生物学方法制造“基因工程”的供体,并通过诱导使供、受体骨髓之间产生嵌合现象,在异基因器官的受体内产生免疫耐受。基因工程制造的供体和具有免疫耐受的受体联合应用、用或者不用非特异性免疫抑制剂,这将是成功、最具有前途的战略方向。

国内沿用的 心脏移植“标准”术式受到挑战

随着心脏移植的广泛开展,国内目前移植中心大多采用的是Lower和Shumway首先使用的原位心脏移植的标准术式,因受体的部分左、右心房被保留,故很多人称之为心室移植。这种术式吻合方法相对简单,操作时间短,移植近期效果肯定,从而被确定为原位心脏移植的“标准”术式。

近年的研究发现,标准术式移植后的心脏存在一定的解剖和生理学上的不足。Bhaltia等证明标准术式移植后的心脏,二、三尖瓣关闭不全的发生率为67%,可能是由于心房的异常增大、心房受两个窦房结的支配而呈不协调收缩及房室瓣被变性的心房过分牵拉所致。另外,标准术式移植后心律失常的发生率较高,窦性心律失常的发生率为18~44%,早期心动过缓为38%,其中40%需用临时起搏器。

近年来,国外一种改进术式即双腔静脉吻合法心脏移植术受到重视。此术式将受体右心房全部切除后,供心的上、下腔静脉分别与受体的上、下腔静脉吻合。尽管此术式吻合时间可能要延长15分钟左右,对供体心脏的保护提出了更苛刻的要求,但保存了完整右心房,从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能。据报道,其移植术后1年、3年和5年生存率(分别为87%、82%和81%)较标准法(分别为74%、70%和62%)高很多。另有一种全心脏原位移植术式,完全保留了供体心脏的解剖形态,对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全具有重要作用,但其操作稍复杂,进一步临床

应用尚有待观察。

移植手术患者术后随访 开始受到专家重视

随着心脏移植近期疗效的提高,移植后远期并发症的防治显得更为重要。移植远期主要致死原因有CAV(移植冠状血管病)、恶性肿瘤、感染,分别占术后5年死亡原因的25%、18.6%、7.9%。

其中CAV是移植后中远期发病和死亡的主要原因。CAV发病后进展迅速,除再次移植以外,内、外科治疗效果均较差。因此,研究其发病机制并探索有效的预防措施势在必行。CAV的发病机制尚不清楚。目前认为存在免疫学因素和非免疫学因素。一般认为与免疫反应有关,且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤,引起CAV。国外较多研究认为,免疫学因素和抗排斥反应药物的应用是CAV发病的重要因素。

目前,随着国内心脏移植的广泛开展,移植后远期并发症的研究已经成为了国内心脏移植专家们的主攻方向,其中,胡盛寿教授领导的北京阜外医院心脏医治中心,在供体心脏心肌保护,术后心血管内膜损伤以及供体心脏缺血再灌注损伤等方面的研究,已经达到了国际先进水平,相信不久的将来,心脏移植患者再也不用为CAV的发生而担忧了。

心脏移植手术的 未来发展前景广阔

诱导移植耐受技术将来有可能将移植患者从免疫抑制药物中解放出来。长期大量应用非特异性免疫抑制药物,会造成移植患者显著的并发症,特别是引起患者免疫力严重低下,非常容易受感染威胁。如果能够实现接受移植的患者只对移植心脏没有免疫能力,而完整保留对其他疾病的免疫能力,就可以避免因长期大量使用非特异性免疫抑制药物带来的诸多问题。诱导移植耐受技术

就是为了达到这样的目标而开创的,未来诱导移植耐受的特点将是使人体对一些特定的抗原长期不发生免疫反应,对移植组织、器官不发生排斥,而对其他抗原(如病原体)可以发生正常的免疫反应,无需使用现行的免疫抑制疗法。

相信在不远的将来,针对体内完整免疫系统的诱导移植耐受研究,将会使人体对移植心脏完全适应,不再出现排斥反应,心脏移植患者也就不必在服用昂贵且不良反应较大的抗排斥药物了。

人工心脏有可能成为今后心脏移植中使用最多的供体。北京安贞医院至今完成了5例心脏移植、3例心肺联合移植。院长张兆光和专门从事心脏移植的黄益民研究员介绍说,人工机械器官或动物器官替代品的研究正在世界范

围展开,因为心脏是管道型机械器官,理论上完全可以通过人工机械来替换病变心脏,而且,人工机械采用的材料与异体器官比起来,所引起的排斥反应要小得多,如此一来,可以解决许多因为配型困难、供体不足以及免疫排斥等因素引起的问题。但专家同时表示,随着心脏组织学研究的进步,心脏除了机械泵功能之外,也发现了一些内分泌功能,而且心脏对泵血能力的调节非常精密,影响心脏的各种神经体液因素也很复杂,也就是说,心脏对人体血液循环的控制是非常微妙的,而机械想要达到这种复杂的控制水平目前比较困难。这些都提醒学者们认识到,人工器官只能作为辅助而不能完全代替人的器官。未来的人工心脏需要解决材料与人体组织的相容性、尺寸小型化、永久性置入等问题,换句话说,

未来人工器官的发展将依赖于材料学、组织工程学的研究发展,而不是单纯心脏移植技术发展所能涵盖的。

转基因猪的心脏可能成为理想的供体来源。到目前为止,器官移植研究中最看好的是转基因动物器官,猪是异种器官移植的主要研究目标。科学家发现猪的器官在大小、结构和功能上与人体器官相近,如能解决不

同种系之间的免疫排斥和疾病感染问题,猪将是最好的器官来源。但猪细胞里有一种“阿尔法-1,3-半乳糖”分子,会导致人体免疫系统产生强烈排斥反应。理论上讲,可用转基因手段抑制该物质活性,减弱或消除排斥反应。目前为猴子、狒狒移植转基因猪心脏的实验已获得成功,我国也开展了这方面的研究。近来国外科学家通过基因敲除或基因重组等方法分别培育



12岁的换心人谢恩·鲍曼看到了自己原来的心脏,忍不住将旧心脏拿在手里把玩

出了肢体或器官改变的动物。随着研究和定向诱导分化技术的成熟,干细胞也将成为移植组织或器官的主要来源。

组织器官克隆技术以及干细胞诱导分化技术将为心脏移植提供完美供体。科学家展望,到21世纪20年代左右,源于组织克隆或干细胞技术的克隆器官将应用于临床人体器官移植治疗,医生只要从某个人的基因库中选取所需要的器官基因进行克隆,或者提取人体干细胞进行定向诱导分化,使其分化成为心肌组织,进而成长为成熟心脏器官,即可在短时间内培育或诱导出足够数量的、与本人器官遗传特征完全一样的健康器官。到那时,或许置换人体的病变器官就像现在更换坏损机器零件一样简单易行,再也不需要担心组织相容性和排斥反应问题了。