

心 脏 移 植

人类的心脏移植是在1967年12月首次进行的。此后,全世界总共对288例患者作了296次心脏移植。据美国大学外科医师和美国国立健康学会联合主办的器官移植登记处的统计,截至1976年1月有52例患者现仍生存。其中最长的2例,在心脏移植后已生存7年以上。

由这些统计可以看出,全世界对临床心脏移植的经验是普遍得到生存率低的结果。因此,许多心脏中心在其开始进行心脏移植后不久,很快就停止了这项工作。但在Stanford大学医学中心,自1968年1月起一直保持积极的心脏移植工作方案,至1976年1月共对97例患者完成了102次心脏移植。现仍生存的心脏移植受者中,65%是来自Stanford大学的病例。本文介绍作者等对选择适宜的受者以进行生物学的心脏替换,这种患者术后早期和后期处理的原则,估计其生存及康复,以及移植心脏的一些生理学特殊的经验。

受 者 的 选 择

近年来,每月平均约有10例患者作为可能的心脏受者被介绍到Stanford医学中心,其中约有15%被选为心脏移植的适宜对象。

选择可能的心脏受者最重要的特点是,由通常的内科或外科治疗均医治无效的严重

(上接82页)

- marrow acid phosphatase: Prognostic value in patients undergoing radical prostatectomy. The J. urol. vol 117 January 1977.
- 6) Edwin P. Alyea et al: An aggressive approach to prostatic cancer. The J. urol. vol 118. July part 2, 1977.
- 7) S. Morganstern et al: Large prostatic hematomas associated with carcinoma of prostate. The J. urol. vol 117, 1 1977.
- 8) Richard T. Nichols et al: The morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I prostatic adenocarcinoma. The J. urol. vol 117. Jan. 1977.
- 9) S. A. Loening et al: A comparison between lymphangiography and pelvic node dissection in the staging of prostatic cancer. The J. urol vol 117, June 1977.
- 10) Eric W. Taylor et al: Granulomatous prostatitis: confusion clinically. With carcinoma of the prostate. The J. urol. vol 117, March 1977.
- 11) A. W. Bruce: Carcinoma of the prostate: a critical look at staging. The J. urol. vol 117 March. 1977.
- 12) Meredith F. Campbell and J. Hartwell Harrison: urology. third edition. 1970.

心脏疾病。这种病人都具有4级的功能(纽约心脏协会的心功能分级)残废。大多数患者主要表现为充血性心力衰竭和低心排出量的症状,但有些则主要表现为顽固的致命性心律失常。除常规采取病史和体检外,进行心导管检查、心血管造影和冠状动脉造影,有些病例作心内膜心肌活检。此外,还作肝、肾、骨髓和脂质代谢指标的检查。

证实有无禁忌因素同样重要,包括心血管系统特异的禁忌症,以及其它系统疾病。前者主要是肺血管阻力过高,超过8—10Wood单位。因正常的供体右室缺乏迅速增加其外部工作负荷的能力,以克服由高度肺血管阻力所强加的限制。后者中特别重要的是任何活动性感染,需要胰岛素治疗的糖尿病,或设有吸收的肺梗塞(术后有形成肺脓肿的高度危险)。由于老年病人的心脏移植后生存率低,故作者目前选择受者的年龄上限是55岁。

根据这些标准,过去7年已正式选择131例患者作为可能的心脏受者。其中大多数(62%)为终末期的冠状动脉疾病,其次为特发性心肌病(29%),其它病因诊断有大的外伤后左室壁瘤1例,用机械修补术作瓣膜置换后发生多发性冠状动脉栓塞1例。

心 脏 供 者

供者的选择:人类心脏的取出和移植,对死亡的解释产生很多争论。关于Stanford方案中,宣布脑死亡的标准,一般就是由哈佛医学院特别委员会所提出的关于“不可逆性昏迷”的标准。

在Stanford方案中,大多数心脏供者(57%)是由于闭合性头部损伤所致持续性不可逆的和完全性大脑损害,其余为头部枪伤(18%)或自发性颅内出血(21%)。平均年龄为27岁(12—51岁)。

供者的心脏状态由仔细的病史和体检作出评价,但对35岁以上的男性和40岁以上的女性,或对提示有器质性心脏病时,作冠状动脉造影和左室造影等检查。

供者和受者的相配:尽量使供者和受者在体重方面达到相似,虽然曾有相差达15公斤者仍能很好地适应。供者和受者相配的免疫学参数,限于ABO血型的一致性,和淋巴细胞交叉配合无阳性反应(受者血清对供者淋巴细胞的细胞毒性作用)。对所有病例都作了组织适合性(HL-A)的分型,但对任何确定的供者选择受者时未作予示性的应用,因为分析作者过去的经验未证实抗原性不相符合的数量与术后结果之间有显著的相关。

手术技术和术后早期护理

原位心脏移植的技术,与作者以前所报告的相似。建立心肺转流后,从心房中部水平半月瓣的紧上方切断心房和大血管,而将受者的心脏切除。在原位留下受者的右房和左房后壁,使供者心脏的相应部分与其吻合。在残留的受者右房中,窦房结则被保留。

供者的心脏,在全身肝素化后取出,并立即浸于3—4℃的冷盐水中冷却。实验室和临床经验均已证实这种短期保存的简单技术,对移植时心脏遭受不可避免的缺氧,提供了安全期。关于吻合技术的细节,以前已有叙述。必须注意保存供体窦房结的完整

性,虽然在术后早期常见明显的低位心房节律,但几乎所有受者最后都出现正常的窦性节律。

心脏受者的术后早期护理,除因供体的心排出量暂时性下降而常规使用异丙基肾上腺素建立正性肌力支持,进行免疫抑制,以及仔细注意预防和诊断感染合并症外,与通常心脏手术病人者并无不同。病人住院期间进行隔离。

免 疫 抑 制

移植的心脏,象其它实体器官移植物一样,易发生宿主免疫反应,而在大多数病例引起急性可逆性排斥发作。因此,需要无限期的免疫抑制治疗。在Stanford医学中心对这些患者应用“三联”免疫抑制疗法,即皮质激素、硫唑嘌呤和抗人胸腺细胞球蛋白的联合,后者是家兔对人类胸腺细胞免疫所产生。通常使用的激素是强地松,开始以1.5毫克/公斤/日的剂量给予,在术后最初2周期间逐渐减至1.0毫克/公斤/日的水平。硫唑嘌呤则按耐受情况(决定于白细胞和血小板计数)给药。抗胸腺细胞球蛋白通常限于移植后即刻短期地使用,但当术后后期的急性排斥发作时,可再行短程治疗。偶尔抗胸腺细胞球蛋白可长期用于对家兔球蛋白耐受的患者,以减少强地松的需要和其伴有的付作用。

免疫抑制的付作用,构成心脏移植后的主要病残和死亡,其中最重要的是感染合并症。长期激素治疗的其它作用有食欲增加、类柯兴氏征、肌病(尤以持重肌)、高血糖、胃肠道出血、溃疡性疾病、白内障和骨质疏松。从整个重要性来看,骨质疏松引起脊柱塌陷和背痛,以及无菌性坏死,成为最大的临床问题;移植后生存超过3个月的患者,有 $1/3$ 出现这种合并症,但这些通常属短暂性质并与剂量有关。硫唑嘌呤的危险性主要是抑制粒细胞生成。

家兔抗人胸腺细胞球蛋白虽系异种蛋白,但作者的经验,患者均耐受良好。仅开始时,肌注部位发生疼痛和炎症,以及一过性发热,但继续使用则显著缓解。在本系列患者中使用马的抗淋巴细胞球蛋白治疗,仅有1例发生过敏反应。未曾遇到典型的血清病。

急 性 心 脏 移 植 物 排 斥

急性排斥的诊断:移植心脏由免疫引起的损害程度和频度,与其它实体器官移植所发生者相同。在心脏移植后最初6—8周期间,急性排斥发作的次数和严重性,较之后期已发生“宿主—移植物适应”时为严重。在本系列中,于术后最初90天内急性排斥发作的次数平均为每35个病人一日1次,而在1年后则减至每748个病人一日1次。仅有10—20%的患者,在移植后的若干时间里不出现急性排斥的迹象。

对急性排斥的早期诊断,并通过加强免疫抑制使之纠正,是达到长期生存的关键。发生在心脏同种异体移植物的早期病理改变是典型的第一组排斥的特征,包括以单核细胞为主的细胞浸润、间质和细胞内水肿,以及血管充血,以后可出现不可逆性心肌细胞损害。已证实这些病理改变引起心肌收缩状态的损害和心室伸展性的减低(顺应性减低)。有效地治疗急性心脏排斥的目的,是在发生不可逆性形态学损害之前,作出早期

诊断并建立合理的治疗。

对临床开始治疗极为重要的早期实验室观察,是观察急性排斥早期阶段所出现的特征性心电图改变。包括主要是QRS电压的全般性减低、房性心律失常(房性早搏、心房扑动、心房颤动),以及偶尔在侧壁心前导联出现缺血型ST段改变。虽然这些改变并非完全特异性的,但多次连续心电图监测仍为诊断排斥及其经治疗后恢复的重要工具。

急性排斥的临床体征,主要是心室顺应性减低的证据。因此,排斥的一个敏感的床旁指标,是新出现的舒张早期或舒张晚期奔马律。偶尔,这种异常舒张期充盈音可来自残留受体心房的收缩,而在舒张期的任何一点产生非同步性心房奔马音。在大多数已确诊并经充分早期治疗的急性排斥发作中,受损心肌性能的临床证据,如表现在运动耐力或明显的充血体征上则少见。然而,顽固性急性排斥或当病变过程中对排斥发作诊断较晚,则伴有低心排出量和最后全身充血的表现。由于95%的急性排斥发作用加强免疫抑制容易逆转,因而需用 β -肾上腺素能药物支持心肌收缩力的病例低于10%。

鉴于人类急性移植排斥的临床和实验室指标的局限性,发展由活检对移植直接的组织学评价的技术,给临床处理提供有具了高度价值的工具。经静脉心内膜心肌活检提供了对移植心脏的客观指标,具有在其它实体器官移植受者活检中所不及的安全程度。在Stanford的心脏移植工作中,已作了700次以上的心内膜心肌活检,而无死亡或任何严重的病残发生。它提供了急性排斥发作的直接组织学诊断和严重程度的分级,以及确定经适当治疗后病理变化的消散。实验室和临床经验均表明,由活检发现的形态学改变先于移植心脏排斥的心电图和临床表现。因而,进行连续活检能提供急性排斥过程的最初证据。而且,移植心脏的活检能鉴别见于心电图或临床诊断排斥标准的假阳性改变,而且避免不必要并可能有害的增加免疫抑制治疗。活检的组织学排斥证据,即使最初不伴有排斥的临床表现,在不进行治疗时随后不可避免地发生临床体征,并在重复活检时有进行性组织学改变。反之,适当加强免疫抑制则通常伴有组织学改变的迅速消散。

急性排斥的治疗:通常,最初的排斥发作给予大剂量的甲基强地松龙(每日1克静注,共3—5天)冲击治疗。此外,如骨髓贮备力充足可给予另一种细胞毒药物,如放线菌素D一定剂量,并通常再进行不定时期的抗胸腺细胞球蛋白治疗,其时间长短由活检估计对治疗的组织学反应而定。由于在急性排斥发作时,移植植物中有微血栓形成参与的病理征据,以充分治疗剂量的全身肺素化,也用5—7天。使用这种治疗法,可使95%的急性排斥发作成功地恢复。

在第一次急性排斥发作后,则以更为个别化的方式进行治疗,这取决于排斥过程的组织学和临床的严重程度。因而,有可能在大多数病例由连续分析循环中抗胸腺球蛋白的水平和活检标本的组织学评价,重新建立分级剂量的抗胸腺球蛋白治疗,而成功地处理术后早期反复发作的急性排斥。

术后后期的急性排斥发作不常见且不严重,因而可能更大程度地个别化治疗。在术后第一年末至出院时,急性排斥发作为每231个病人-日1次,以后发作频率进一步减低,至每748个病人-日1次的水平。

由增加口服强地松剂量至大约为维持剂量的1倍水平,继之在2周期间内逐渐减至

排斥前的水平,对术后后期排斥发作的41%可被成功地治疗。反复心内膜心肌活检证实了这种治疗对晚期排斥(属轻度或中度)的有效性。然而据根病理或临床证据判定为重度的排斥反应,则采用与术后早期相同的方案治疗。

术 后 后 期 的 处 理

生存的病人平均在移植后55天出院。起初在门诊以每周2次的间隔复查,一年以后随访次数减至每3周1次。每次随访时除常规检查和询问阶段病史外,作心电图,胸片和适当的实验室检查,并特别注意获得血液学参数。每年所有病人都再住院作有创性检查,包括冠状动脉造影、左室造影和心内膜心肌活检。

由于激素慢性维持治疗带来的液体潴留倾向,必须限制饮食的盐摄入量。此外,饮食的组成按照有无血脂或葡萄糖耐量异常而个别制定,强调低胆固醇,低饱和脂肪的摄生法。对身体活动不加限制,而是鼓励进行有力的身体锻炼。大多数病人除从事其通常的职业外,还进行有规律的运动疗法。

感 染 合 并 症

感染合并症构成心脏移植后主要的病死或病残的原因。在本系列中最初的90例患者,总共发生290次感染。病原体的范围很广,包括很高数字的机会性病原体。这些病原体见表1。感染总共引起本系列中所有死亡的53%。混合感染常见于引起死亡的病例中,且其中大多数起源于肺部。

表1. 心脏移植的感染总数(按病原体分类)

病 原 体	感 染 次 数	病 例 数
细 菌 性	179	69
霉 菌 性	39	33
奴卡氏菌属	19	15
病 毒	41	37
原 虫	12	11
计	290	

由于心脏受者处于免疫受损状态,有效地治疗感染合并症的关键,是迅速而有力的诊断和建立恰当的治疗。因大多数的感染发作累及肺部,对疑有肺部感染时应迅速作气管吸引和经皮针刺抽吸肺部。据根患者的临床情况,在证实特异性感染病原体之前,可建立广谱抗菌素治疗,并加入对常见的机会性病原体的抗菌治疗。

手 术 后 期 的 合 并 症

移植动脉粥样硬化:除了由于无限期免疫抑制治疗的感染合并症和反复发作急性排斥的威胁外,有些心脏移植受者还引起比较独特的合并症,即加速型冠状动脉硬化。这种移植动脉粥样硬化,主要是产生内膜层增厚并导致管腔狭窄,或完全阻塞。纯粹的增殖性损

害而无动脉粥样硬化改变，最常见于移植后最初数月死亡的患者。

以后在内膜增殖阶段，或在某些病例同时可发生增厚的内膜层脂质浸润，这种脂质的起源未明。由此引起的动脉粥样硬化损害在大体和显微镜下与自然发生的动脉粥样硬化相似。这两型移植物动脉硬化，即内膜增殖和动脉粥样硬化，不仅发生在术前诊断为冠状动脉疾病的患者，也发生在特发性心肌病的患者，而与伴有的任何脂质代谢疾病无关。因此，在这种合并症的病原中，主要的因素象是不能控制的免疫反应，导致内膜增殖并在原位产生或有脂类物质浸润。

来自年轻供者的移植心脏形成严重动脉粥样硬化的时间，被缩短为通常形成自发性动脉粥样硬化所需时间的 $1/10$ 左右。然而，移植心脏的冠状动脉狭窄的合并症则相似，在本系列中这些合并症有心肌梗塞、猝死和伴有充血性心力衰竭的缺血性功能紊乱。由于经冠状动脉造影确诊的移植物动脉粥样硬化的严重后果，目前对这种合并症，如受者其它方面适当，是考虑进行选择性地心脏再移植的适应症。

移植物动脉硬化的控制：早期的心脏移植经验中，移植物动脉硬化看来是构成长期生存的障碍。努力控制这个合并症，是根据上述其病原假说的构想。以免疫学为媒介。内皮损伤伴有血小板和纤维蛋白微血栓的沉积，不仅在内皮也在较深的内膜层中发生。推测这种微血栓机化的反复或持续发生，是修复过程中导致内膜增厚的重要成分。抗血栓疗法已用于试图把这种损害的发展速度和程度减至最小。在本系列中，是由口服抗凝剂（华法林钠）和血小板拮抗剂（潘生丁）联合长期治疗所组成。

在本系列中对最初18例患者未使用这种抗血栓疗法，生存超过术后最初3个月的8例受者，在移植后3年全部出现移植物动脉硬化的证据。以后，对所有患者无限期使用华法林钠和潘生丁，对其次14例术后3个月的生存者，于术后3年移植物动脉硬化的发生率为25%。虽然这些数据提示抗血栓疗法对迟滞移植物动脉硬化有效，但必须强调其它因素可能也起着良好作用。如在最近治疗的患者中更好地治疗免疫反应，饮食控制较严格，对血清甘油三酯增高的患者给予妥安妥治疗，以及减轻体重。

心 脏 移 植 后 总 的 生 存 率

根据1976年1月1日的资料，全系列97例患者术后1、2、3、4、5年的生存率分别为49%、40%、30%、27%和24%。有待注意的是有2例患者在初次移植后生存1年半和4年，由于心脏再次移植而继续生存。另外34例的生存经过，这些病例是经正式选择作为可能的心脏受者，在等待得到合适的供者之前死去。其中29例死于选择后的3个月内，共有32例死于6个月内，这种患者平均生存50天。当然这些患者不能构成真正的对照组，但他们有限的生存，却说明选择作移植患者的心脏疾病的严重性。

注意整个系列中的一些分组具有很高的生存率是有意义的。这些分组包括40岁以下的患者（其1年生存率为66%）和以前作过开心手术的患者（其1年生存率为68%）。作者的年轻组患者具有较高的生存率与以前在肾移植中的经验相似，但在以前手术过的患者中生存率高的观察，尚不能完全地解释。然而，这一观察证实以前手术治疗提供的功能改善的失效，并不损害而是提高心脏移植后的生存机会。还有值得注意的是心脏移植后的生存，不受原来心脏疾病类型的显著影响，例如严重冠状动脉疾病患者与特发性

心脏病患者相比,两者术后的生存率几乎相等。

象在肾移植中一样,最高死亡率发生在心脏移植后的最初3个月,活过这个关键性早期的患者,在移植后第1年的生存率为76%,第2年为63%。

死 亡 原 因

本系列的97例受者中,62例死亡。3例死于术后即刻,是由于正常的移植心脏右室不能迅速适应受者过度升高的肺血管阻力,而引起右室衰竭所致。然而,大多数的死亡是由于免疫抑制的感染合并症。

没有感染合并症的急性心脏排斥,在本系列中引起16例死亡。另5例死亡是由于移植物的动脉硬化。其余的死亡,由于明显的继发(de novo)淋巴瘤有2例(一种尚未完全了解,但属长期免疫抑制中常见的合并症),另2例是由于脑血管意外。

康 复

在本系列中,对移植后生存超过6个月(即超过术后恢复期)的51例患者的康复状态作了评价。对康复的确定是指身体和精神社会能力的恢复,足以使心脏受者返回积极的职业或一种选择的的活动。用此标准,51例中有46例(90%)被分类为健康状态,大多数已返回有竞争性的职业,但有13例选择退休。有5例受者原为学生,术后全部返回学校全日学习,其中4例被分类为残废,主要是身体因素所引起,包括术前的神经功能紊乱和术后合并症,如多次感染和重度骨质疏松。仅1例排除了康复,主要是由于精神因素。

移 植 心 脏 的 生 理 学

本系列中,事实上所有活过术后早期的患者,都恢复到心功能I级的状态。所有心功能I级的患者都已正常地活动,并耐受中等强度的身体活动而无心血管症状。大多数患者并连续进行有力的体育疗法。

血 液 动 力 学 研 究

心脏移植手术所保留的供体窦房结,控制着移植心脏的心率。在休息时,供体的心率比正常者快,与由兼有迷走神经和肾上腺素能药物阻滞的所谓“内因性”心率相同。供体的心率没有与呼吸有关的变化。休息时左右两心室的充盈压正常,心排出量呈典型的在正常偏低范围或略低于正常,因而心搏出量通常略低于正常。

移植心脏对仰卧位运动的血液动力学反应,与正常者颇为不同。正常时,心率在运动开始后迅速增快,停止运动后迅速减慢;而移植心脏在整个10分钟的稳定工作负荷中,呈逐渐而平稳地增快,并在停止运动后经20分钟或以上才减慢至对照水平。左室舒张末期压在运动开始时,迅速增高至异常水平。目前的证据表明,在运动的早期阶段左室舒张末期压的显著增高,与舒张末期容量的增加有关,心率的延迟加速可能也有作用。

心排出量对中等工作负荷的反应,其绝对值虽低于正常,但尚合适,即在氧耗时

(运动因素), 心排出量增加的不足尚属正常。

与正常相比显而易见, 当运动时移植心脏的心排出量增加, 主要是由于Frank-Starling机制的作用, 至少在用力的早期阶段是如此。这种适应机制是以支持心脏受者通常的身体活动。然而, 心脏受者当尽全力运动时的乳酸盐代谢的初步研究表明, 动脉的乳酸盐水平有显著异常地增高。

电 生 理 学 研 究

移植心脏的电生理学研究, 由确定窦房结恢复时间、AH和HV间期, 以及心房和房室结不应期均属正常, 而证实起搏点和传导系统功能正常。在输注正肾上腺素和异丙基肾上腺素的反应中, AH间期缩短, 这种作用可被心得安的 β 阻滞所消除。

手术后经过6年的研究, 没有发现受者的同种异体移植物有神经重新支配的证据。给予正肾上腺素时的高血压反应, 伴随产生受体窦房结频率的反射性减慢, 和供体窦房结频率的增快。以异丙基肾上腺素的单纯 β 兴奋则血压轻度降低, 并引起供者和受者的心率都增快。儿茶酚胺对两者窦房结的作用, 能被心得安所阻滞。除了证实稳定的电生理活动作为移植的去神经人类心脏的内因性质外, 这些研究也证实保存 β 受体部位的功能完整性, 不被直接的交感神经刺激所促进。

[Willerson JT, Sander CA: Clinical Cardiology, in Hunt SA et al: Cardiac Transplantation, 1977, p 613—622. 倪延枢节译, 迟复元校]

人体心脏淋巴系统的终末通路

心脏淋巴在反映因急性心肌局部缺血时所招致的组织变化方面, 比血液更为灵敏 (Feola和Glick, 1975)。淋巴引流之所以能缓解局部缺血性损害的严重程度, 可能是由于它减轻了组织间的水肿, 并排除了缺氧性代谢产物, 溶菌素酶和其它具有毒性的体液因素 (Feola和Glick, 1973)。由于这类实验观察具有一定的临床实用价值, 因此去推敲是否可以不经过一次大手术而能在胸外接近人心的淋巴系统是有其意义的。

有关各种动物, 尤其是狗的淋巴系统的资料是极为丰富的, 然而关于人心的资料却并不多; 这些研究主要涉及心内淋巴管的分布和引流。关于心脏淋巴终末途径的争执在于“输出通道中有很大的差异” (Kline, 1969; Polikarpov, 1972)。因此, 我们作了人尸解剖, 从心外膜丛开始直到颈部静脉, 研讨了淋巴系统。

材料和方法 解剖了一具孩童和八具成人的解冻尸体。切去胸前壁后, 在左无名静脉处结扎胸腺静脉, 切除胸腺。分清左右侧大静脉, 在左无名静脉的中部将它结扎并切断, 并暴露左、右静脉角。结扎并切断甲状腺下静脉后, 切除心包囊的前份。用配有哈佛 (Harvard) 唧筒的27号淋巴造影套管, 作混有等量过氧化氢的5毫升T-1824染料 (伊文思蓝) 的心肌内注射以显示心外膜下淋巴丛。在超过30分钟的时间内, 于左心室壁的前份, 它的钝 (左) 缘和后份内进行了注射, 同时按摩心脏, 利于染料的运行以便显示心上淋巴通路。30分钟后, 除左心房后壁外, 切除心脏。解剖出已被染成兰色的纵隔淋巴结, 追踪其输出管道直至终末部分。同时剖析右淋巴导管和胸导管, 见其注入相