

peutic laser on myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles [J].
American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2008, 87
(12): 1006-1014.

[20] 李顺, 宋文阁. 医用 O_3 用于治疗肌筋膜疼痛综合征 [J]. 浙江

临床医学, 2007, 9(7): 969

[21] 肖征宇. 重视软组织风湿病的临床研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(6): 361

(收稿日期: 2010-06-27 修回日期: 2010-8-02)

心脏移植供心保存的研究进展[▲]

莫安胜 综述 林辉 审校

(广西壮族自治区人民医院心胸外科, 南宁市 530021)

【关键词】 心脏移植; 心脏保存; 供心保存液

【中图分类号】 R617 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-6575(2010)05-0489-04

首例人类同种异体心脏移植是南非的巴纳德 (Barnard) 在 1967 年 12 月 3 日施行的。至今, 心脏移植已成为终末期心脏衰竭的重要治疗方法之一。与其他医疗手段比较, 无论从对病人的治愈率还是从病人接受移植后的生存时间来看, 都是无可非议的, 甚至是最好的。随着心脏移植各方面的发展, 术后的生存率明显提高, 生活质量改善, 等待心脏移植的患者数量每年都在增多, 与供心紧缺形成明显对比。为了解决这个问题, 需要远距离运送供心、建立器官保存库和使用边缘供体, 使得对心脏保存技术提出更高的要求。故供心保存的研究是十分必要的。

1 心脏保存研究概述

供体心脏的损害可以分为三个阶段, 与供体分离之前, 供体的血流动力学波动、酸碱失调、电解质失衡、药物和神经内分泌紊乱就已经开始给心脏造成损害; 与供体分离到植入受体心脏再灌注前的一段时间内, 心脏要受到医疗操作、高钾、低温、缺血和缺氧的损害; 植入受体心脏再灌注后, 供心要承受再灌注损伤和受体的排异反应。所以, 广义的供心保存应该针对以上各个环节采取妥善措施。一直以来, 心脏保存研究工作主要集中在离体阶段, 也就是灌注方法和灌注液的研究。但是所有的这些方法都没有解决缺血损伤和再灌注损伤问题。

心脏保存的研究工作早在 1962 年由 Lowe 等首先开展, 离体心脏保存是低温体外循环心肌保护的延续, 故其理论和实验基础源于心肌保护的科研成果。心脏正常功能的维持需要不断地供给氧和能量; 心脏离体后, 代谢所必需的营养物质已告中断, 细胞新陈代谢仍在进行, 代谢产生的废物无法排除, 当心肌的磷酸肌酸的含量降至危险水平 ($2 \mu\text{mol/g}$) 细胞内的胞浆和线粒体很快发生变化, 最终导致细胞的损伤和死亡。为保持离体心脏的活力或至少避免不可逆的损伤, 有两种措施: ①降低器官的温度, 以降低其代谢; ②人工供给必需的营养物质和能量物质, 以维持最低的代谢水平并不断排除代谢废物。

心脏保存方法绝大部分是基于低温保存原理。降低组织器官温度虽然降低了代谢, 延迟了细胞的死亡, 但死亡过程仍然在继续, 避免不了细胞水肿、细胞酸中毒、代谢底物耗竭、再灌注损伤、冠脉内皮的损伤乃至组织器官死亡的结果, 所以其保存的安全时限只有 4 h~6 h。真正摆脱低温原理而基于供给必需的营养物质和排除代谢废物的的心脏保存研究是由美国的 Hassanein 完成的。2005 年, 由他领导的美国 TransMedics 公司^[1]研制出常温保存装置。至今, 包括了还处于动物试验的方法。心脏保存方法总主要有以下五种。

2 供心保存方法的研究

2.1 单纯低温保存 是将 4°C 的灌洗液以一定高度借重力 (或有压力的) 快速灌入冠状动脉系统内, 使该器官的温度迅速而又均匀地下降到 10°C 以下, 然后浸泡于 $0^{\circ}\text{C} \sim 4^{\circ}\text{C}$ 的保存液中, 直到移植, 灌洗液与保存可为同一液体, 也可为不同液体。该方法对短期保存是一种安全、简单及经济的方法, 临床安全时限是 4 h~6 h 被绝大多数临床移植中心所采用。但这一具有一定的局限性, 因为不能提供氧和能量物质, 也不能排除组织内的代谢产物, 也不能避免低温的伤害。

2.2 低温高压氧保存 在单纯低温保存的基础上, 加用一个高压氧环境, 该方法在上世纪 60 年代和 70 年代研究得比较多, 心脏保存的结果有很多不同意见, 有认为低温下氧代谢已经很低, 给予高压氧可能会出现氧中毒现象。上世纪 80 年代至今, 该方法的研究未见报道, 可能已经停止研究。

2.3 连续灌注保存 将灌注液泵入冠脉系统, 供应代谢物质和清除代谢废物, 被认为有以下优点^[2-6]: 有利于心脏均匀降温, 有利于提高移植器官的功能, 有利于器官共享和得到组织配型的时间。虽然一系列的研究证实, 连续灌注保存优于单纯低温保存, 但鉴于温度、灌注压、灌注液成分、氧压、灌注液的黏度及流速之间存在着复杂的交互关系, 目前没有系统性地确定最佳温度范围。根据所用灌注液不同分为四种, ①低温充氧灌注保存: 用低温充氧晶体液进行灌注降温, 提供给心

阻力增加和血管内皮损伤。②低温微流量灌注保存:由于持续低温灌注对组织有损伤,有人改用微流量(3~6 ml/g)低温灌注的方法来克服这些缺点,效果好,能明显降低低温灌注损伤。③氧合血停搏液连续灌注保存:实验和临床应用都显示其心肌保护效果优于晶体停搏液。④稀释血液连续灌注保存^[17]:2005年,世界多家主要媒体报道了美国使用不停跳心脏保存大幅延长心脏体外存活时间,引起了很大的关注。TransMedics公司研制出一种常温器官保存装置,用去白细胞和血小板的供体血液给心脏提供氧气和养料,可根据需要向血液内添加药品,使供体心脏在运输途中不断跳动,体外存活时间长达12 h。目前该系统在欧洲和美国已经进入临床试验阶段并取得了良好的临床效果,有望成为心脏保存的主要方法。但该技术的研究很少,技术也尚未统一,缺乏远期研究资料^[8]。我国心脏不停跳保存的研究主要是局限于开展不停跳手术的单位^[7,9],是心脏不停跳心肌保护思维的延续^[10],目的是避免缺血一再灌注损伤。心脏不停跳保存的研究始于1988年,Chier等^[11,12]使用自己制造的自动灌注装置同时保存供体的心脏、肺脏、肝脏、胰腺和肾脏,连续血液灌注保存猪的工作心脏24 h。1993年,Kadpasaglu等^[13]体外不停跳保存12个人的受体心脏,保存时间为(96±49)min。1998年,Hassanein等^[14]用体外循环保存工作心脏12 h。2005年,TransMedics公司^[1]根据1998年Hassanein等的实验原理,制造出了轻便的器官保存装置,一种温血器官保存系统,大幅延长心脏体外存活时间。该系统目前已经进入临床试验阶段。2007年,Aupperle等^[15]用去白细胞的自体血灌注离体的空跳猪心12 h,比较不同灌注压力对保存离体跳动心脏的影响,结果证明40~50 mmHg的灌注压力对心肌的保护作用更好。不停跳保存的优点主要是避免心肌缺血和水肿,从而延长心脏保存的安全时限,适合于远距离的供体心脏摘取和边缘供体心脏的保存,能够在心脏移植前进行组织配型,对供心进行移植前功能评估。不停跳保存的缺点是:需要复杂的灌注装置,操作复杂,成本高,技术条件要求高。研究表明,心脏不停跳保存的心肌保护效果确实优于其他的保存方法^[7,9,11-15]。心脏不停跳保存供心有待研究解决的问题包括:①现有的心脏不停跳保存法还没有到达完全的避免缺血,在心脏采集和心脏吻合期间仍然遭受缺血、高钾和低温的损害。②TransMedics公司的器官保存系统(the organ care system)是针对多种器官保存设计的,应该还有进一步简化的余地,这包括减轻重量和使技术要求简单。③非工作模式和工作模式那个心肌保护更好?非工作心脏模式似乎更有利于血细胞的保护,技术要求相对简单;工作心脏模式使心脏保存更接近生理,然而血细胞破坏严重;目前还没有试验对这两种方法进行比较。④心肌保存的最佳灌注压力尚未确定。Aupperle等^[15]认为非工作心脏灌注的最佳压力是40~50 mmHg,除此外没有更多的相关文献报道。⑤灌注液的成分及合理比例尚未确定。心脏不停跳保存的核心技术是灌注液的配置和灌注装置,然而灌注液各种成分的最佳组成和比例没有定论。⑥灌注液的红细胞保护问题:红细胞

有专门的报道。⑦肾上腺素的添加问题:目前肾上腺素的最佳添加剂量尚未确定。

2.4 间断灌注保存 这是一种介于单纯低温保存和连续灌注保存的方法^[16-18],即在保存期间断的给予含有氧和营养物质的液体灌注保存的心脏,保存的效果优于单纯低温保存,该方法被认为比连续灌注保存简单,无需特殊的灌注装置,所用灌注液少,能提供氧和营养物质,还可以冲洗掉代谢产物和酸性物质。

2.5 深低温保存 深低温心脏保存的研究不多,文献报道更少,而且也只是限于动物实验。近年来^[19-21],Gabriel Ami研究发现利用从鱼体内提取的抗冻蛋白零度以下保存鼠心取得成功,能改善生存和血流动力学,减少细胞死亡。

其他的保护供心的方法还有:①缺血预适应^[22],是在阻断冠脉血流离断供心前通过夹闭主动脉使心脏有轻微的或者很短暂的缺血以提高心脏对缺血的耐受能力。②去白细胞和去血小板血液灌注,目的是防止白细胞和去血小板聚集、阻塞和引起的氧自由基爆发,防止和(或)缓解再灌注损伤。

3 保存液的研究

在美国供心保存的液体至少有167种,这些保存液大体分为细胞内液型、细胞外液型、超极化保存液、血液和人造血液代用品。保存液添加物的研究也是研究热点之一,目的是提供能量底物、清除氧自由基、防止细胞水肿、防止细胞离子混乱、防止钙离子超载等。

3.1 细胞内液型保存液 其特点是钠离子小于70 mmol/L,钾离子浓度介于30~125 mmol/L。优点是渗透压低,可以加入高浓度的非渗透剂,以及可以诱导心脏快速停搏;主要缺点是钾离子诱导细胞膜去极化,导致细胞内钙超载和损伤内皮细胞。

3.2 细胞外液型保存液 钠离子浓度大于或等于70 mmol/L,钾离子浓度介于5~30 mmol/L。优点是可以避免去极化损伤和与高钾相关的冠状动脉血管阻力增加;缺点是容易出现细胞内水肿。

3.3 血液和人造血液代用品 稀释血保存液中的红细胞具有血液流变学特征^[23-26],有缓冲酸碱作用和氧自由基清除作用,所以稀释血保存液优于UW液;氟奴索(perfluorocarbon emulsion)和羟乙酸盐聚乙烯牛血红蛋白是能携带氧的人造血液代用品,实验证明它们有较好的心肌保护作用。

3.4 超极化保存液 超极化停搏是最近出现的新趋势,使停跳心脏的膜电位保持在静息电位状态来实现。超极化心脏保存有着许多优点^[27]:①为心肌代谢提供更理想的条件;②避免去极化时出现损伤性离子流;③术中无机械活动的静止期长;④能对左室收缩功能提供良好的保护。目前研究的有β受体阻断剂、尼可地尔、吡那地尔(piracidal)等。

3.5 保存液添加物 ①钙离子:保存液中含钙能防止“钙反常”,不含钙离子的保存液使心脏左室功能低下(约下降

认为具有良好的抗渗透作用,能防止细胞水肿。③能量底物:保存期间细胞内的ATP水平低于阈值,就会发生不可逆的挛缩。被研究较多的有二磷酸果糖(HDP)、腺苷、L-丙酮酸盐和L-谷氨酸。④抗氧化剂:抗氧化剂是否应该添加一直存在争论,一些人认为抗氧化剂可能产生双重作用。研究发现,谷胱甘肽、甘露醇、组氨酸、L-精氨酸、别嘌呤、环氧化酶抑制剂、细胞因子抑制剂有比较肯定的抗氧化作用。⑤钠离子和氢离子交换抑制剂^[28]:抑制钠离子与氢离子交换,防止细胞内水肿和细胞内钙超载,具有保护心肌的功能。⑥血管紧张素II的I型受体拮抗剂^[29]:实验认为能提高心室和心内膜的功能。⑦添加中草药。在大量的添加物中,抗渗透药物、能量底物和抗氧化剂在将来有可能被常规使用。

4 展 望

回顾心脏保存的发展过程,发现这是一个从低温、浅低温到常温的发展过程,是一个从停循环到保持循环的发展过程,这种发展是以科技进步为依托而逐步接近生理的过程,即尽可能地避免缺血、缺氧和冷损伤的过程。随着科技的发展,将来心脏的保存可放置于一个模拟人体内,在最接近生理的条件下保存,从而大大地延长心脏保存的时间。

参 考 文 献

- [1] TransMedics Inc. The Organ Care System. Clinical Trial Training Program R], 2005. 1.
- [2] Yotsumoto G, Jeschkeit Schubert S, Funcke C, et al. Total recovery of heart grafts of non-heart beating donors after 3 hours of hypothermic coronary oxygen persufflation preservation in an orthotopic pig transplantation model [J]. Transplantation 2003 75(6): 750—756.
- [3] Namiki 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]. J Surg Res 2006 135(1): 107—112.
- [4] Tsutsumi H, Oshima K, Mohara J, et al. Cardiac transplantation following a 24 h preservation using a perfusion apparatus [J]. J Surg Res 2001 96(2): 260—267.
- [5] Fischer H, Funcke C, Yotsumoto G, et al. Maintenance of physiological coronary endothelial function after 3.3 h of hypothermic oxygen persufflation preservation and orthotopic transplantation of non-heart beating donor hearts [J]. Eur J Cardiothorac Surg 2004 25(1): 98—104.
- [6] 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 [J]. Surgery 2005 138(4): 795—805.
- [7] Lin H, Mo A, Zhang F, et al. Donor heart preservation in an empty beating state under mild hypothermia [J]. Ann Thorac Surg 2010 89(5): 1518—1523.
- [8] Jacobs S, Røge F, Meyns B. Current preservation technology and future [J]. J Thorac Cardiovasc Surg 1988 95(1): 55—61.
- [9] 周绍昉, 何巍, 林善昌, 等. 心不停跳心脏移植的初步研究 [J]. 广西医学, 2008 30(6): 788—790.
- [10] 谭伟, 方海宁, 吴锋耀, 等. 微创伤体外循环心脏直视手术的临床研究 [J]. 微创医学, 2008 3(5): 459—460.
- [11] Chien S, Todd E, Diana J, et al. A simple technique for multiorgan preservation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg 1988 95(1): 55—61.
- [12] Chien S, Diana J, Oelgen P, et al. Functional studies of the heart during a 24-hour preservation using a new autoperfusion preparation [J]. J Heart Lung Transplant 1991 10(2): 401—408.
- [13] Kadipasaoglu KA, Bennink GW, Conger JL, et al. An ex vivo model for the reperfusion of explanted human hearts [J]. Tex Heart Inst J 1993 20(1): 33—39.
- [14] Hassanein WH, Zellos L, Tyrell TA, et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function [J]. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 116(5): 821—830.
- [15] Aupperle H, Garbade J, Ullmann C, et al. Comparing the ultrastructural effects of two different cardiac preparation and perfusion techniques in a porcine model of extracorporeal long-term preservation [J]. Eur J Cardiothorac Surg 2007 31(2): 214—221.
- [16] Zhang SD, Kennedy WH, Risher et al. Forty-hour heart preservation by intermittent perfusion [J]. J Heart Lung Transplant 2002 21(1): 138.
- [17] Zhu Q, Yang X, Hicks GL Jr, et al. Twenty-four-hour intermittent perfusion storage of the isolated rat heart. II. Perfusion pressure and functional preservation [J]. J Surg Res 1996 61(1): 159—164.
- [18] Yamada T. Intermittent warm blood cardioplegia: an experimental study [J]. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1998 46(8): 677—88.
- [19] Amir G, Rubinsky B, Bashier SY, et al. Improved viability and reduced apoptosis in subzero 21-hour preservation of transplanted rat hearts using anti-freeze proteins [J]. J Heart Lung Transplant 2005 24(11): 1915—29.
- [20] Monzen K, Hosoda T, Hayashi D, et al. The use of a supercooling refrigerator improves the preservation of organ grafts [J]. Biochem Biophys Res Commun 2005 337(2): 534—539.
- [21] Amir G, Rubinsky B, Kassif Y, et al. Preservation of myocyte structure and mitochondrial integrity in subzero cryopreservation of mammalian hearts for transplantation using antifreeze proteins: an electron microscopy study [J]. Eur J Cardiothorac Surg 2003 24(2): 292—297.
- [22] Argaud L, Ovize M. How to use the paradigm of ischemic preconditioning to protect the heart [J]? Med Sci (Paris) 2004 20(5): 521—525.
- [23] Ramzy D, Rao V, Mallidi H, et al. Cardiac allograft preservation using donor shed blood supplemented with L-arginine [J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005 24(10): 1665—1672.
- [24] Novick WM, Wallace HW, Root KL, et al. Preservation of donor heart function and high-energy stores by continuous perfusion with synthetic plasma at 22 degrees C [J]. Circulation 1986 74(5 Pt 2): 1115—1121.

long-term cardiac preservation: the efficacy of low-flow continuous perfusion with fluorocarbon[J]. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1989; 37(11): 2328-2338

[26] Hasegawa Y, Suzuki M, Ohkaki A, et al. Effect of short-term coronary perfusion after cold storage for long-term heart preservation: A comparative study of university of wisconsin solution and diluted blood as the perfusate[J]. Transplantation Proceedings 1998; 30(7): 3772-3773.

[27] Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection and preservation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127(3): 794-805

[28] Stevens RM, Salik J, Ahania M, Mentzer RM, Jr, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition attenuates in vivo porcine myocardial stunning[J]. Ann Thorac Surg 2004; 77(2): 651-657

[29] Kajihara N, Nishida T, Boku N, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist protects ventricular and coronary endothelial function after 24-hour heart preservation[J]. J Heart Lung Transplant 2005; 24(7): 2211-2217

(收稿日期: 2010-07-05 修回日期: 2010-08-29)

进展期胃癌腹腔镜手术的现状与临床研究

刘祖军 综述 卢榜裕 审校
(广西医科大学第一附属医院微创外科, 南宁市 530007)

【关键词】 胃肿瘤; 腹腔镜根治术; 治疗
【中图分类号】 R 735.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-6575(2010)05-0492-03

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 中国是胃癌的高发区^[1]。目前外科手术仍是治疗胃癌的最主要手段。随着微创治疗学概念的发展, 病人治疗后心理和生理上最大限度的康复成为了外科治疗的终极目标。如何在不低于甚至高于传统手术治疗效果的前提下, 尽可能地减少病人近期和远期因手术带来的痛苦, 已成为广大外科医生日益关心的现实问题, 腹腔镜胃癌手术正是基于此理念而开展起来的, 并给胃癌的手术治疗注入了崭新的内容。在我国, 约 90% 的病例确诊时已为进展期胃癌, 有关进展期胃癌腹腔镜根治术的应用一直是医学界关注的热点。本文就此方面的概况及研究进展综述如下。

1 腹腔镜胃癌根治术的手术适应证及争议

腹腔镜胃癌根治术的适应证范围在各医疗机构存在差异, 我国与日本、韩国及部分欧美国家学者的观点类似。国内腹腔镜胃癌手术操作指南(2007版)中指出, 腹腔镜胃癌手术适应证分为两部分, (1)已被认可的腹腔镜胃癌手术适应证: ①胃肿瘤浸润深度在 T₂ 以内者; ②胃恶性间质瘤、淋巴瘤等其他恶性肿瘤; ③胃癌的探查及分期; ④晚期胃癌的短路手术; ⑤胃癌术前、术中分期检查考虑为 I、II、III 期者。(2)可作为临床探索性研究的适应证: ①肿瘤侵及浆膜层, 但浆膜受侵面积 < 10 cm²者; ②胃癌伴肝或腹腔转移需姑息性胃切除术者。手术禁忌证则包括, (1)胃癌伴大面积浆膜层受侵, 或肿瘤直径 > 10 cm 或淋巴结转移灶融合并包绕重要血管和(或)肿瘤与周围组织广泛浸润者; (2)腹部严重粘连、重度肥胖、胃癌急症手术和心、肺功能不良者为相对禁忌; 全身情况不良, 虽经术前治疗仍不能纠正者; 有严重心、肺、肝、肾疾患不能耐受手术者^[2]。

术的最佳适应证, 但对于进展期胃癌的腹腔镜手术适应证仍存在争议。进展期胃癌根治性切除的概念必须遵循肿瘤根治原则, 其中关于胃癌淋巴结清除范围是至关重要的, 已被认可的进展期胃癌腹腔镜根治术的适应证为肿瘤浸润深度在 T₂ 以内的胃癌患者。而我国、日本及部分欧美学者认为, 由于腹腔镜胃癌手术与开腹手术在手术方式及肿瘤根治彻底性方面是一致的, 对于肿瘤侵犯浆膜层但浆膜面积较小的进展期胃癌患者也可采取腹腔镜胃癌 D₂ 根治术作为临床探索性研究。对于胃癌伴大面积浆膜层受侵, 或肿瘤直径 > 10 cm 或淋巴结转移灶融合并包绕重要血管者或(和)肿瘤与周围组织器官广泛浸润者则不宜采用腹腔镜手术。对于胃周淋巴结转移超过第 2 站, 尚需行根治性切除的进展期胃癌患者, 因腹腔镜下行 D₂ 手术的难度大, 应采取开腹胃癌根治术, 从而达到对胃癌的根治性切除^[2,3]。

2 进展期胃癌腹腔镜根治术的应用现状与进展

腹腔镜根治术应用于进展期胃癌同样必须遵循开腹手术的根治原则, 即充分切除原发灶及罹患的周围组织器官, 保证足够的切缘(肿块型 > 4 cm 浸润型 > 5 cm); 彻底清除胃周淋巴结; 完全消灭腹腔内脱落的癌细胞^[12]。如果进展期腹腔镜胃癌根治术能够完全遵循上述原则, 理论上即可获得与开腹手术相同的长期效果, 同时又具有微创特点的优势。但是, 进展期胃癌腹腔镜根治术是否能真正遵循上述原则并达到真正的根治性切除, 仍存在颇多争议, 成为外科界关注的焦点。

较多文献资料表明^[4,5], 对于较早期的进展期胃癌, 腹腔镜胃癌 D₂ 根治术能达到与开腹手术相同的根治疗效(如肿瘤直径 < 5 cm 且浆膜层受侵面积 < 10 cm²者), 对于中晚期的进展期胃癌, 腹腔镜胃癌 D₂ 根治术则难以达到与开腹手术相同的根治疗效。