

# 心脏移植中的心肌和内皮保护

张科峰 臧旺福

现代心肌保护技术的应用是复杂心脏手术取得成功的必要条件<sup>[1]</sup>。心脏移植在很多方面也取得了重要进展,如新的免疫抑制治疗模式、慢性排斥反应的治疗、改进的手术操作(双腔吻合全心脏移植)等,伴随着这些进步,高风险患者的心脏移植不断增加,并取得了较好的近期及远期效果<sup>[2]</sup>,但心肌保护策略在近几十年中却没有明显变化,即使许多更先进的保护技术 10 年前就有<sup>[3,4]</sup>,但在植入和再灌注过程中,多数移植中心仍只采用晶体心脏停搏液,而没有进一步的保护措施。心脏移植要想取得较好的短期和长期效果,良好的技术程序必须包括周密的心肌保护策略,避免因缺血、植入和再灌注阶段以及脑死亡所造成的损伤。本文着重综述心脏移植中心肌和内皮保护的经验和展望。

## 一、心脏移植中心肌保护的重要性

目前心肌保护技术主要集中在通过对肌细胞的保护来避免肌细胞顿抑,保证移植物的良好功能,预防早期移植物功能衰竭的发生。心脏移植后早期移植物功能衰竭的一个主要原因是缺血时间延长后的不恰当心肌保护,缺血时间延长可增加早期发生移植物功能衰竭的风险,因此大多数移植中心都避免使总的缺血时间超过 4 h。有研究发现,在再灌注最初 3 min 使用富含底物和去除白细胞的血液心脏停搏液灌注,在允许的低温缺血时间后延长的最初 7 min 使用去除了白细胞的血液灌注,可以缩短需要肌力药支持的时间、减少心肌酶的丢失和预防超微结构的破坏。有人用去除白细胞和富含酶底物及 HOE-642 的血液心脏停搏液再灌注心脏,可以显著改善心肌的收缩性,使动物成功脱离体外循环。心脏移植后 24 h 血流动力学监测显示,停跳供心与非停跳的对照供心间无明显差别,尸检表明心肌只有微小的组织损伤<sup>[3,4]</sup>。因此在移植的过程中应用现代保护技术可以显著改善移植效果。

## 二、心脏移植中内皮保护的重要性

研究表明,内皮不但对维持早期移植物功能至关重要,而且在晚期移植物排斥和移植物血管病的发生中起着重要作用<sup>[5]</sup>。在心脏移植中,器官的切取、保存和灌洗的刺激造成的内皮损伤以及移植过程中的进行性损伤和修复最终导致内皮的激活<sup>[6]</sup>。内皮细胞的损伤增加了血小板源性生长因子和基本成纤维细胞生长因子的产生,它们可刺激平滑肌细胞在培养基中的增殖。这种增殖促成移植物血管病的发展,从而影响心脏移植后的远期效果<sup>[7,8]</sup>。内皮的损伤可导致前列环素、NO 和各种纤溶酶原激活剂的低表达,导致血管

收缩、血流异常,促进血小板的相互作用和血栓形成<sup>[9,10]</sup>。同时,有明确的证据表明,纤维蛋白原溶解激活可以促进血管损伤后的潜在增殖,内皮特异性 T 淋巴细胞破坏内皮或受者的抗体破坏供心内皮也可导致微血管的改变<sup>[10,11]</sup>。不断有新的证据表明,不仅仅是细胞排斥反应,还有微血管的状态与冠状血管病和移植物功能衰竭相关。因此,如果能成功地减轻缺血-再灌注损伤,就能通过它们对内皮细胞的保护效应为心脏移植提供一个良好的远期效果。白细胞过滤对治疗急性冠状动脉阻塞和心脏移植中内皮损伤是有效的<sup>[3,12]</sup>。另外一些研究者发现,自然一氧化氮的前体 L-精氨酸的输注抑制了内皮和肌细胞的破坏,甚至没有白细胞的消耗<sup>[13]</sup>。移植后的内皮损伤是持续性的,晚期内皮损伤对移植物血管病的影响程度尚不明瞭。

## 三、心脏移植中心肌和内皮保护的改进

1. 供者心脏的处理:脑死亡供者的血流动力学衰退,要想增加供者的来源就要改进对潜在供者的评估和成功利用<sup>[14]</sup>。Potter 等对供者的心脏成功地进行了功能评估和处理,Stoica 等<sup>[15]</sup>利用肺动脉导管,采取必要措施避免供心循环功能下降。对供心切取前的脆弱阶段进行预处理(如使用自由基清除剂及 HOE-642),并通过静脉途径提供代谢物质(如氨基酸、极化液),可减轻缺血-再灌注损伤,并解决血流动力学问题<sup>[16]</sup>。

2. 离体心脏的保护:离体心肌保护至关重要,可预防供心的损伤。对于较长的缺血时间,特别是远距离获取心脏时,关键是将供心置于深低温。近来,相对于晶体液心脏停搏,血液心脏停搏技术的优势已被认可,采用晶体液心脏停搏的人体心脏与采用血液胰岛素停搏的心脏比较,前者的转化生长因子(TGF)表达显著升高,TGF 的高表达与冠状动脉血管病相关,因而研究人员认为,血液胰岛素停搏技术的应用可以减少内皮损伤的范围,减缓移植物血管病的进程<sup>[6]</sup>。同时有研究表明,代谢的支持可以改善缺血后受损心脏的心室功能,抵消脑死亡供者血流动力学损害造成的心肌基质的损害<sup>[16]</sup>。一些研究人员还发现在降温 and 复温过程中抑制  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换的益处<sup>[17,18]</sup>。同时,无论是晶体心脏停搏液还是血液心脏停搏液,应用 L-天冬氨酸和 L-谷氨酸都可促进缺血后心脏功能和代谢的恢复。

3. 转运过程中的心脏保护:此方面研究焦点集中在理想的保存液和保存温度。研究表明,保存液的使用比温度更重要,要避免移植器官在保存中被冻伤,同时用探针进行温

逆行灌注冷血心脏停搏液结束缺血期。由于这个阶段相对较高的冠状动脉血管阻力, 最初的流量在 150 ml/min。在灌注血液心脏停搏液后 20 min, 可用与普通心外科手术相同的策略进行追加灌注<sup>[18]</sup>。标准血液心脏停搏液通过滤除白细胞、清除自由基、镁的供应及更低的  $O_2$  分压来限制氧化损伤, 减少  $Ca^{2+}$ , 预防  $Ca^{2+}$  相关性损伤, 并应用  $Na^+-H^+$  交换抑制剂<sup>[3,4,19]</sup>。同时在保存液中加入 L-精氨酸, 能在再灌注早期阶段通过改善 NO 途径从而减轻心肌损害<sup>[19]</sup>。结束缺血期, 恢复缺血心脏活性的另一种办法涉及综合的心肌处理, 这种方法利用心脏停搏液和非停搏血顺行及逆行灌注, 显著缩短缺血期, 在复杂的非移植心脏手术中有良好效果<sup>[20]</sup>。

5. 早期再灌注阶段的心脏保护: 所有吻合建立后, 用 37 °C 的滤除白细胞并富含底物的血液心脏停搏液以 150 ml/min 的流量灌注 3 min, 然后用滤除白细胞的非停搏血灌注, 直到正常窦性心律恢复, 移植心脏出现有力的收缩。主动脉夹在循环压力为 50 mm Hg 时开放。空搏状态持续到无需肌力药支持循环旁路时终止。术中常规应用经食道超声描记来监测全心和局部心肌的收缩、腔内残余空气、瓣膜功能以及吻合部位的结构。

#### 四、今后的发展方向

心脏移植中心肌保护的目的是减少由于切取、储存、植入所造成的移植心脏的缺血损伤。过去 10 年, 新的研究成果拓宽了我们关于心肌保护策略与早期移植植物功能间关联的认识。心肌处理现在用于: (1) 缩短缺血时间; (2) 开放主动脉夹后减轻缺血-再灌注损伤; (3) 使脑死亡前发生的心脏损害、脑死亡引起的心脏损害以及心脏切取所致的血流动力学紊乱造成的心脏损害恢复; (4) 减少围手术期移植植物功能衰竭及细胞排斥反应的发生。今后心肌保护技术可能不仅用于减轻移植器官的缺血-再灌注损伤, 同时还要考虑其它可能的治疗方案, 如通过在冠状动脉内注入成人干细胞悬液来以受者的细胞取代供者的细胞, 从而避免长期免疫抑制的应用, 这可作为心肌保护策略的一个部分。

#### 参 考 文 献

- Davierwala PM, Maganti M, Yau T. Decreasing significance of left ventricular dysfunction and redo surgery in predicting CABG mortality: a 12 year study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126: 1335-1344.
- Kirklin JK, Naftel DC, Bourge DC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125: 881-890.
- Martin J, Sarai K, Yoshitake M, et al. Successful orthotopic pig heart transplantation from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18: 597-606.
- Martin J, Lutter G, Ihling C, et al. Myocardial viability 24 hours after orthotopic heart transplantation from non-heart-beating

- Parolari A, Rubini P, Cannata A, et al. Endothelial damage during myocardial preservation and storage. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73: 682-690.
- Billia F, Carter K, Rao V, et al. Transforming growth-factor expression is significantly lower in hearts preserved with blood/insulin versus crystalloid cardioplegia. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 918-922.
- Kirklin J, McGiffin D. Control of the inflammatory response in extended myocardial preservation of the donor heart. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68: 1978-1982.
- John R, Rajasinghe H, Itescu S, et al. Factors affecting long term survival (10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 189-194.
- Buckberg GD. Endothelial and myocardial stunning. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(suppl): 92-93.
- Benza RL. Commentary: non-immunologic vascular failure of the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 241-243.
- Dengler TJ, Pober JS. Human vascular endothelial cells stimulate memory but not native CD8 T cells to differentiate into CTL retaining an early activation phenotype. *J Immunol*, 2000, 164: 5146-5155.
- Yamamoto H, Moriyama Y, Hisatomi K, et al. A leukocyte depleting filter reduces endothelial cell dysfunction and improves transplanted canine heart function. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 670-678.
- Kronon MT, Allen BS, Halldorson A, et al. Dose dependency of L-arginine in neonatal myocardial protection: the nitric oxide paradox. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118: 655-664.
- Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 1153-1160.
- Stoica SC, Satchithananda DK, Chaman S, et al. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 615-622.
- Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery. Controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(suppl): 745-752.
- Stowe DF, Heisner JS, An J, et al. Inhibition of Na/H isoform-1 exchange protects the hearts perfused after 6-hour cardioplegic cold storage. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 374-382.
- Castella M, Buckberg GD, Tan Z. Blood cardioplegic protection in profoundly damaged hearts: role of Na-H exchange inhibition during pretreatment or during controlled reperfusion supplementation. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 1238-1245.
- Caus T, Desrois M, Izquierdo M, et al. NOS substrate during cardioplegic arrest and cold storage decreases stunning after heart transplantation in a rat model. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 184-191.
- Beyersdorf F, Allen BA, Buckberg GD. Integrated myocardial protection. In: Franco KL, Verrier ED, eds. *Advanced therapy in cardiac surgery*. New York: Marcel Dekker, 1999. 38-50.