

心脏移植后的一些问题

Roger M Mills

在即将到来的十年内，临床学家们将关心于心脏移植的受者们的各种问题，正如现在关心于人工心脏瓣膜、各种起搏器及可植入的心律转复除颤器一样。即使在只有有限的心脏供者情况下，心脏移植的成功必然地出现上述现象。设若仅以当前的心脏移植后的持续生存率，并且总的心脏移植活动没有改变的话，那么到本世纪末美国将约有 4 万个病人是以移植后的心脏生活着。本文集中讨论心脏移植后病人的护理基本原则，及移植后五个主要问题。在进行成功的心脏移植的病人中，在五个主要方面存在着困难：(1) 感染与免疫抑制；(2) 与免疫抑制药物有关的代谢问题；(3) 移植后高血压；(4) 对运动的耐受性；(5) 在移植的心脏上发生冠状动脉病。

感染与免疫抑制

心脏移植后发生感染（即刻的危险）与排斥的危害性，在移植后最初六个月内最大，并且对此期内发生强烈的排斥作用的原因了解得很少。接受年青供者心脏的女性病人，和供者受者间 HLA 失配，都是发生排斥的危险因素。而需要高度免疫抑制处理排斥时，加大了发生感染的危险。手术后一个月这个早期阶段，必须有高度的警惕，对心脏移植后合并感染的后果有较好的了解，任何副作用都是即将发生感染或排斥的指征。一般说，细菌性感染多发生于术后第一周内，多半是细菌性肺炎，偶见切口感染。霉菌感染的危险期在术后第一个月内，并带来极高的死亡率。按心脏移植研究库（CTRD）的统计约为 36%。巨细胞病毒（CMV）感染是移植后人群中最多见的单纯感染，发生较晚，高峰期在一至两个月之间，CMV 属疱疹病毒，在一般人群中普遍存在，移植前 CMV 抗体阴性者，或接受 CMV 阳性供者心脏的病人发生 CMV 感染的危险最

大，发生率约为 17%。感染的表现可轻如感冒，或极严重表现为肺炎、视网膜炎、胃肠道溃疡或败血症。按 CTRD 统计 164 例病人中，13 例（8%）CMV 感染者死亡。虽无明确资料，但许多医院对有高度 CMV 感染危险的接受血清阳性供者心脏的血清阴性病人给予 12 周的预防性治疗，包括大剂量无环鸟苷。

任何不良现象出现应考虑感染问题，做血培养，取浅黄色膜和尿检查 CMV。除考虑败血症外，一般不给抗生素，对证实的感染处理给予窄谱抗生素。

同样发生任何血液动力学上的障碍时，应考虑排斥现象，早作活体组织检查。急性排斥表现为舒张期功能不全，如充盈压升高，射血分数相对保持，此时用无损伤性手段难于作出确切的诊断。如果考虑排斥存在，必须立即取活体组织。按照国际心脏与肺移植学会的标准，根据活体组织组织学的改变定级，处理原则是在转入单克隆抗体治疗前，至少用一个疗程的大剂量皮质类固醇。各医院给的剂量不同，或给泼尼松口服每日 100mg 共两周，或给 SoluMedrol 静脉注射每日 1g 共 3 日。口服药物较便宜且同样有效。对一至两个疗程大剂量皮质类激素无应答反应的细胞排斥现象，可给予 OKT3 静脉注射。

移植后的代谢问题

移植后的代谢问题是复杂的、困难的，大部分病人体重增加，少数人出现可怕的肥胖，继而发生高血糖和高血脂。葡萄糖不能耐受多反映在饮食和减少激素时的低血糖问题上。

心脏移植后血脂升高表现为胆固醇与甘油三酯均升高。这种高血脂症难于处理，常需用 HMG-辅酶 A 还原酶抑制剂，但必须当心此类药物与环孢素合用时偶然发生的横纹肌溶解现象。与环孢素有关的肾损伤常导致高氮血症

和高尿酸血症。曾患有痛风性关节炎病的病人可能受临床痛风复发的严重打击。用别嘌呤醇治疗高尿酸血症危险, 因为此药抑制黄嘌呤氧化酶, 此酶可触发次黄嘌呤转化为黄嘌呤, 并转化黄嘌呤为尿酸。此酶还涉及 6-巯基嘌呤的代谢, 强骨髓抑制剂咪唑硫嘌呤为 6-巯基嘌呤的前体, 当服用别嘌呤醇时明显升高。与环孢素有关的肾损伤还能导致低镁血症, 伴随骨髓肌与心肌的功能不良。

许多移植受者发生激素诱导的骨质疏松症。女性病人如果有此指征时, 应给与内分泌替代治疗, 所有移植受者均应鼓励投身体育锻炼以维持骨的结构。硫唑嘌呤、预防性含硫抗生素、无环鸟苷、或氮质血症以及 CMV 感染时, 可发生骨髓抑制现象, 故需要小心监测血球容积、白细胞及血小板计数。偶有病人需要用促红细胞生成素或细胞系刺激因子治疗。

移植后高血压

几乎所有心脏移植受者均发生明显高血压。以前曾简单地认为是“与环孢素有关的高血压”, 但当将心脏移植受者与肾和肝脏移植受者比较时, 似乎心脏移植受者这一人群的高血压更难于控制。可能因对心脏输入性抑制作用和多种对血压控制机制的缺乏而使血压增高。作者发现心脏移植受者尤其是在运动时, 正肾上腺素、肾素和血管加压素的水平均明显升高, 为了加快心率而需要升高血循环中的儿茶酚胺可能部分地造成血压增高。强力的神经体液活化作用的其他方面有关机制尚不明了。作者还发现心脏移植受者对盐和水分的摄入极为敏感, 他们不能在不升高动脉压力情况下, 为了容纳血容量的负荷而调节血管的张力。总之, 虽然与环孢素有关的肾损伤可能在移植后高血压的病因学上, 起着明显的作用, 但是, 健康机体对心脏去神经的生理性应答也同样起作用, 这个问题需要进一步研究。

对运动的耐受性

心脏移植受者, 虽然已有主观改善, 但与同样年龄、性别、体质的健康人比起来, 对运动的最大耐受性明显削弱。其机理不完全明

了。不能调节心率应答是主要的, 特别是对运动的早期应答。有一些移植受者除难于控制心率外, 在没有明显肺部病变情况下, 运动时有动脉去饱和现象, 可能有隐藏的限制性心脏生理或心脏舒张功能不全, 运动使其左心充盈压增高, 增至干扰换气呼吸的程度。

对运动的耐受性的其他方面还包括因类固醇肌病而发生的肌肉张力丢失, 和由于长期处于患病状态及手术后恢复期而不可避免的对环境的难适应性。

移植的心脏上的冠脉病

对许多移植受者来说, 移植的心脏发生阻塞性冠状动脉病是长期生存的实质性障碍。此现象在文献上有多种名称, 但叙述的同一现象, 大部分搞移植的心脏病学家们现愿用“心脏同种移植物血管病 (cardiac allograft vasculopathy, CAV)”一词。CAV 是心脏移植受者晚期死亡的主要原因。早期发现移植受者的约 40% ~ 50% 于移植后 5 年内发生有定性血管造影证据的病变。最近, 定量血管造影研究指出 CAV 是心脏移植人群必有的普遍现象, 其证据是: 在几乎所有的病人中, 当在 3 年过程内系统观察血管造影的变化时, 发现弥漫性冠状动脉管腔丧失的现象。

CAV 与典型的动脉粥样硬化在病理学上变化不同。CAV 是一个弥漫性对称性增殖性过程。相反地, 动脉粥样硬化呈灶性不对称性, 以胆固醇斑块的聚集为特点。CAV 与血脂、血压、吸烟或移植前诊断等无关。CAV 只高度限于在心脏同种移植物上, 强调指出免疫机制是其发病原因的基础。病人如曾患 CMV 感染, 多次发生排斥, 与供者 Rh 血型失配等各种软联系也是导向免疫理论的根据。

因为移植的心脏完全去神经, 故受者极少有阻塞性冠脉病的感觉。一些实验性证据指出再植入神经后, 移植受者极少发生典型的费力后出现的心绞痛。但在有明显的冠脉病病人, 可感到费力时呼吸困难增大, 或因左心室充盈压增高时的症状。系列的监视性血管造影检查, 是诊断 CAV 仅有的有效手段, 并需仔细

科学家“种植”替代心脏瓣膜

美国的研究人员正在检验为心脏病患者“种植”替代心瓣膜的一种新技术。他们应用病人自己的心脏肌细胞作为新组织的种子。波士顿儿童医院的内科医师 Christopher K Breuer 说,设计心脏瓣膜组织的新技术可对动物衍生膜 (animal-derived) 或机械的心瓣膜提供一种选择。Bretter 在阿纳海姆的美国化学学会会议上报告,设计的组织心脏瓣膜没有与目前的替代瓣膜相关的许多问题。而且,也许将来它的效果比今天采用的疗法效果好。

在美国,医师每年约做 6 万例心脏瓣膜置换术,其中大多数是用塑料假体或是用经改变的猪的血管瓣膜,这两种瓣膜有时都能促发免疫反应,导致凝血、感染或排斥反应。

Breuer 说,人工瓣膜只能持续 10~20 年时间,这给做心脏手术的儿童和 40 岁时需要置换新心脏瓣膜的成年人造成许多问题,可能还必须面临做第二次手术。Breuer 认为,这些都是难度较高的手术。而且,人们都希望手术一次完成。从理论上讲,新的活的瓣膜应完全能同病人的心脏组织成为一体,能同接受瓣膜的病人一起生长和发育。

为设计研制这种心脏瓣膜,医师从一名病人的心脏取一小块组织,然后,在实验室培养这些细胞,将细胞分成在心脏瓣膜中所见的 3 种细胞类型:平滑肌、内皮和成纤维细胞。然后将这些细胞植入到一种生物可降解的物质内,这种物质是外科医生在可吸收性外科缝线中应用的聚乙醇酸。将这种物质当作能使这些细胞形成活的瓣膜组织的支架。6 周后,异物物质完全溶解,留在其原处的是一个类似于天然心脏组织的生物瓣膜。

Breuer 及其合作者正在评价这些结构的生物机制性质,并将它们与天然心脏瓣膜组织进行比较。该研究小组估计,每年接受心脏移植的 2300 名病人多数能受益于本项研究。因为供者器官提供受到限制,需要置换心脏但又得不到的有 4 万名病人,他们也能受益于本项研究。

到目前为止,研究人员已在小羔羊中进行这种瓣膜的试验,其结果良好。但在开始进入临床试验之前,尚需进行广泛而深入的研究。

菲琳摘译自 Science News 147 (15): 228, April, 1995 陈

关君校

地定量分析系列的血管造影图,才能肯定诊断。

因为血管病变是弥漫性的,故大部分 CAV 病人没有适用机械性再建血管腔的病理解剖学基础。移植受者中有成功的冠脉血管成形术的病例,但多发生再狭窄,并且这一措施的远期效益也很有问题。仅于当前多中心研究观察中,35 例病人进行 51 次血管成形术,术后仅 66% 病人于 13 ± 3 个月出院时没有大的副反应,4 例病人死于术后 6 个月内,其他死于 6 个月以上。对于 CAV 患者再作心脏移植显然有较大危险,而且将极少供者的心脏决定

分配给有快速进展冠脉病变的病人,要涉及到对多种技术和伦理道德的问题在内的考虑。

较新的干预办法是当前研究的如何预防 CAV 的发生。钙通道阻断剂硫氮䓬酮可延缓 CAV 的进展,钙通道阻断剂、低镁血症和移植冠脉病之间的关系尚待探索。低分子量肝素通过其对心脏微循环的保护效应可能在延缓 CAV 过程中起作用。对心脏移植受者需要进行前瞻性随机临床试用观察,需要多中心努力,还需要数年才可能有肯定的资料。

被江译自 Clin Cardiol 17 (6): 287~296, 1994