

心内畸形修补同期行肺移植治疗 埃森曼格综合征的进展

黄日太 薛松(审校)

作者单位 200127 上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院心胸外科

中图分类号 R654.2 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2007)08-0621-03

埃森曼格综合征(Eisenmenger syndrome, ES)是左向右分流型先天性心脏病发展到重度肺动脉高压,出现不可逆性肺动脉压力升高,导致血液通过心内或心外异常通路产生双向或反向分流的一种病理生理综合征。患者一旦产生ES,心内畸形即失去修补的手术机会,预后很差。早期心肺联合移植(heart-lung transplantation, HLT)是治疗ES的唯一的外科治疗手段,它能提高患者的生活质量,并可能延长患者的生存时间^[1]。但是由于存在供体的缺乏、心肺移植术后存在心脏和肺不同的排异反应,以及由于单纯肺移植后肺血管阻力的降低可以改善右心室的功能等原因,单纯行一侧或双侧肺移植同期行心内修补术(combined repair of the underlining congenital heart lesion and lung transplantation, CCLT)已经成为治疗合并心内畸形的ES的另一种手术治疗方式。1988年,Fremes等^[2]首次为1例因动脉导管未闭致ES的患者行单侧肺移植同期行未闭导管结扎术取得成功。之后,另外一些作者陆续报道了其他心内畸形修补同时行单肺或双肺移植治疗ES的病例报道^[3-7]。滨州医学院附属医院于2004年2月为1例先天性心脏病巨大室缺合并ES的患者进行了同种异体单肺移植同期行室缺修补术获得成功^[8]。之后这一手术也在国内其他地方相继开展^[9,10]。本文拟对这一手术的时机、手术方式的选择和手术效果及近几年的发展作一综述。

1 手术时机

尽管目前已经有许多资料报道肺移植同期行心内修补的手术,但对于何时行此种手术目前尚无统一的标准。对原发性肺动脉高压患者,从诊断确立到无治疗死亡的平均时间为2.8年^[11],但对于由先天性心脏病引起的肺动脉高压患者,有报道大约有75%的患者可以成长到成年^[12]。Choong等^[13]总结了13年间35例婴幼儿患者行CCLT的资料,他们对于手术前的评估主要依据患者的肺动脉高压是否为可逆的,即是否可以用药物[前列腺素和(或)正性肌力药物]

的,即列入(list)肺移植的名单。由于供体的缺乏,部分已列入患者在等待移植过程中死亡,其中5例为肺静脉狭窄患者,从列入到死亡的平均时间只有16d,表明肺静脉狭窄患者的手术指征非常强。11例患者除1例等待时间超过5年外,其余10例从列入到死亡的平均时间为162d。因此,对于婴幼儿患者,如果先心病出现ES,肺动脉压力用药物不能控制的情况下,CCLT不失为良好的治疗手段。而对于青年或成年ES患者,有资料表明,其自然生存期较其他病因需要肺移植的患者要长,而引起死亡的相对危险则较低。影响生存期的主要因素包括先心病的复杂程度及出现症状的时间以及心功能情况。D'Alto等^[14]统计三个移植中心188例ES患者,结果发现60%的有复杂先心病的患者病变恶化时的年龄较其他患者明显为早,而生存期短。影响生存期的主要危险因素有右室功能不全、症状的初发年龄以及心内畸形的复杂程度。Cantor等^[15]报道了单中心109例患者(其中9例行移植手术),简单先心病的ES患者其平均生存期超过40岁,而复杂先心则低于30岁。复杂先心包括房室共同通道、永存动脉干、单心室、大动脉转位等。

2 手术方式的选择

对先天性心脏病ES患者手术方式的选择包括是CCLT还是HLT,以及选择单肺移植还是双肺移植两个方面。

2.1 CCLT和HLT 对于先心病引起ES的患者,早期HLT是唯一的外科治疗手段。CCLT早期是作为HLT供体缺乏的一个替代方法,部分患者在等待行HLT的过程中转为行CCLT。随着CCLT手术的日益增多,其自身的优越性也得到了较充分的认识。其主要优点包括:等待移植的时间明显缩短,等待移植的平均时间,单纯肺移植为150d左右,而心肺移植需453d。大多数文献报道其长期生存率与HLT相同。减少一个器官的移植同时可以减少一个器官相应的排斥反应。避免了因心脏移植产生的相关并发症,其中主要是移植后冠心病的发生。有报道在行心肺联合移植的

10%^[13]。其缺点则为手术复杂,术后心功能恢复不完全。而对于 HLT,其优点为手术简单,术后心功能恢复好以及部分报道其生存率相对较高,但其缺点为供体来源少以及心脏移植相关并发症。最近的国际心肺移植协会(international society of heart lung transplantation, ISHLT)根据 6 个小儿移植中心的报告得出结论,行 HLT 的小儿总的生存率较单纯行肺移植为低。2001 年以后,行 HLT 的病例数逐年减少,全世界于 2001 年行 HLT 总数仅有 10 例左右,青少年患者也同样存在这一趋势^[16]。对于何种病例选择 HLT,何种病例选择 CCLT,不同的作者有不同的意见。Stoica 等^[11]认为,对于不复杂的先心病如 ASD、PDA 等合并 ES 的病例可行 CCLT,而对于 VSD 及其他复杂内心畸形,或者存在严重左、右心室功能不全患者仍选择 HLT。而 Choong 等^[13]统计自 1990-2003 年共 35 例行 CCLT 的患者,并与同期行 HLT 16 例相比较,内心畸形包括大血管转位,房室共同通道、室间隔缺损、肺静脉梗阻、肺动脉闭锁或狭窄等。CCLT 组住院生存率为 74%,而 HLT 组为 69%,CCLT 组较高。CCLT 组术后 1、3、5 年生存率分别为 62.9%、51.4%及 51.4%,HLT 组则分别为 66.5%、66.5%及 60%,HLT 组稍高,但差异均无统计学意义。本组病例复杂性内心畸形相对较多,因此作者认为,CCLT 适用于所有可纠正的内心畸形,但患者的左心功能要好,而 HLT 适用于无法行内心修补的畸形,如解剖或生理上的单心室以及严重的左室功能低下者。Bridges 等^[7]研究也得出相同的结论,认为只要心室功能良好的患者,如果内心畸形可以修补,均可以行 CCLT。

2.2 单肺移植和双肺移植 早期行 CCLT 的病例大部分行单肺移植加内心修补,单肺移植手术相对简单、创伤小,但其一个严重的缺点是存在术后再灌注损伤以及严重的通气-血流比例失调。Bridges 等^[7]对 19 例患者行 CCLT 的研究中发现,有 4 例患者术后检查发现 85%~93%的心排量进入单侧移植肺。大部分心排量进入单侧肺可以增加术后闭塞性支气管炎(obliterative bronchitis, OB)的发生率。国际心肺移植协会数据也表明双侧肺移植较单侧肺移植其生存率为高。因此在国外,越来越多的 CCLT 采用的是双侧肺移植。但在国内,由于 CCLT 属于刚起步阶段,所有 3 例报道病例均采用右侧单肺移植^[8-10]。

3 CCLT 的效果

CCLT 的死亡率仍相对较高,据报道,其住院生存率在 70%~80%之间^[7,13,17]。中长期生存率的报道较少,总体 1 到 5 年的生存率在 50%~60%之间。Bridge 等^[7]报道两年生存率为 55%。而 Choong 等^[13]的报道 5 年生存率为 51.4%。术后死亡的主要原因仍为超急性排斥反应。晚期死亡直接或间接的原因多为闭塞性支气管炎,其他原因包括排斥反应

因为术后右室流出道梗阻,在部分患者表现非常严重并可引起死亡^[18]。其原因是在原有肺高压的基础上右室流出道发生肥厚梗阻,但在肺高压的基础上右室流出道尚能扩张,在行肺移植后,右室后负荷明显下降,肥厚的右室流出道无法扩张而引起梗阻。简单的讲,即是以一个新的高后负荷(右室流出道)取代旧的高后负荷(病肺),因此,术中及术后必需引起注意。

由于需要行 CCLT 的患者均为终末期心肺疾病患者,尽管其死亡率仍较高,仍有手术的必要。而且 CCLT 更重要的作用还在于其能提高患者的生活质量。因此,这一手术方式有值得进一步推广的价值。

4 参考文献

- [1] Stoica SC, Afras ED, McNiel KD, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72: 1887-1891.
- [2] Fremes SE, Patterson GA, Williams WG, et al. Single lung transplantation and closure of patent ductus arteriosus for Eisenmenger's syndrome. Toronto lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, 100: 1-5.
- [3] Fann JJ, Wilson MK, Theodose J, et al. Combined heart and single-lung transplantation in complex congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65: 823-825.
- [4] McCarthy PM, Rosenkranz ER, White RD, et al. Single-lung transplantation with atrial septal defect repair for Eisenmenger syndrome. *Ann Thorac Surg*, 1991, 52: 300-303.
- [5] Spray TL, Mallory GB, Canter CE, et al. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54: 216-223.
- [6] Matsuda H, Minami M, Ichikawa H, et al. Living-related lobar transplantation and simultaneous atrial septal defect closure in a young patient with irreversible pulmonary hypertension: a case report. *Heart Vessels*, 2004, 19: 203-207.
- [7] Bridges ND, Mallory GB, Huddleston CB, et al. Lung transplantation in children and young adults with cardiovascular disease. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59: 813-820.
- [8] 张庆广,陈静瑜,高学军,等.单肺移植同期行内心缺损修补术一例. *中华器官移植杂志*, 2006, 27: 81-83.
- [9] 马增山,马胜军,董峰铭,等.单肺移植治疗艾森曼格综合征(附 1 例报告). *山东医药*, 2005, 45: 15-17.
- [10] 王平,彭浩,陈新隆,等.单肺移植治疗艾森曼格综合征 1 例报告. *云南医药*, 2006, 27: 80-82.
- [11] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national

- [12] Young D, Mark H. Fate of the patient with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*, 1971, 28: 658- 669.
- [13] Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: A 13- year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129: 661 - 669
- [14] Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*, 1998, 19: 1845- 1855.
- [15] Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 677- 681.
- [16] Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixth official pediatric report- 2003. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 636- 652.
- [17] Spray TL, Mallory GB, Canter CB, et al. Pediatric lung transplantation: indications, techniques, and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107: 990- 1000.
- [18] Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI, et al. Suicide right ventricle after lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59: 995- 997.

(收稿日期: 2007- 05- 18)

综述

改善高血压患者血管内皮功能的药物治疗进展

雷莹 于晓玲(审校)

作者单位 :121000 锦州市 ,辽宁医学院附属第一医院心内科

中图分类号 R544.1 文献标识码 A 文章编号 1672- 5301(2007)08- 0623- 03

高血压病是严重威胁人类健康和生命的常见疾病。有研究证实人类的高血压患者存在血管内皮功能减退,后者又加速了高血压靶器官的损害。目前认为血管内皮细胞所分泌的一氧化氮(NO)/内皮素(ET- 1)的失衡在高血压的发生、发展中起重要作用。内皮细胞是“内皮- 高血压- 心血管事件”链的始动因子和载体^[1]。高血压时血管内皮功能减退的机制可能与下列因素有关: 氧自由基产生增加,使 NO 破坏增加。ADMA(一种内源性的 NO 合成酶竞争性抑制剂)生成增加,使 NO 生成减少。最近研究表明,血浆 ADMA 浓度与高血压患者血压成正相关。血浆肾素浓度较高,肾素- 血管紧张肽系统(renin- angiotensin system, RAS)处于激活状态。血管紧张素(Ang)合成和分泌增加使 NO/Ang 比率降低,也使血管内皮功能减退。Ang 还可直接使 NO 受到破坏。逆转高血压内皮功能不全已经成为降压之外的另一治疗新靶点。改善内皮功能对于控制高血压的发展进程和预防并发症有重要意义,同样,对改善内皮功能的研究也为高血压的治疗提供了一些新的思路。

1 NO 前体物及外源性 NO

酶(NOS)作用下转化为 NO。给予 L- Arg 可增加血管 NO 生成和减少超氧阴离子,改善内皮依赖性血管舒张功能。Candipan 等实验表明,给血管内膜损伤的动物服 L- Arg,能增强血管 NO 的合成,并且口服 L- Arg 的量(或时间)和损伤表面积减少呈相关性,说明 NO 活性的恢复能导致血管内膜损伤的消退。

内皮功能减退时,血管平滑肌对外源性舒血管物质敏感性增加,外源性 NO 能间接起到对 VEC 的修复保护作用,硝普钠和硝酸酯类是临床上常用的 NO 供体。亚硝胺类(nitrosoamine)药物为含硝基或亚硝基的胺类化合物,在体内代谢过程中可产生 NO,可改善大血管弹性,对周围阻力血管却无影响(不降低舒张压),这提示很有可能被开拓为选择性地作用于收缩压和脉压升高的药物,NO 供体的研究已成为近年来生物医学和药学领域研究的热点和前沿之一^[2]。

2 通过不同途径使 Ang 减少的药物

2.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARBs) ACEI 早就在临床用于高血压的治疗。高血压时, RAS 处于激活状态, ACEI 可通过抑制血管内 Ang