

2001 年一等奖项目介绍

同种原位心脏移植的实验和临床应用研究

The Experimental and Clinical Study of Homologous

Orthotopic Heart Transplantation

主要完成人

夏求明	徐秀玉	藏旺福
陈子道	姚志发	祁家驹
高素心	崔林	孙晨光
田伟忱	蒋树林	刘宏宇
向桂玉	田家玮	陆桂芳

主要完成单位

哈尔滨医科大学附属第二医院

学科分类

器官移植外科

任务来源

部委计划

项目起止时间

1986 年 3 月—2001 年 1 月

项目详细内容

立项背景

终末期心脏病用其他治疗手段无法治愈,心脏移植是目前国际上公认的治疗手段。改革开放以后我国心血管外科临床飞速赶上国外先进水平,而它的尖端技术——心脏移植一直处于停顿和滞后状态。我们面临的问题是:这种状态要不要改变?这项技术能不能掌握?如何开展这项技术?

1987 年美国卫生和社会服务部就正式宣布心脏移植不再是实验性医疗方法,是治疗终末期心脏病的唯一有效手段。全球以每年 3000 余例的数字递增,无数病人得到新生。国外一些单位已列为常规手术,并每年完成数十甚至上百例手术。

我国患终末期心脏病的数量众多,他们迫切地渴望得到治疗,恢复健康,提高生活质量。如何满足人们迫切的需要,已经成为历史的重任,需要我国的移植外科医师去承担。

大器官移植是一个国家移植科学水平的体现,心脏移植是多科室高精技术协作的结晶,它是单位整体的医疗水平、科学协作精神、社会的文化素质、思想意识和观念水平的体现。同时也可推动医疗科技的发展,促进社会的进步。

心脏移植是一门高科技,由于心脏是个单一器官,移植后要求就能承担受者的循环需要,为此对于供心的质量、移植技术的水平等要求极高。国际首例心脏移植是在 1967 年南非完成的,我国首例是在 1978 年完成的,但仅短期存活,此后心脏移植基本处于停滞状态。课题组从 1986 年开始进行心脏移植动物实验研究,在实验研究取得成功的基础上,于 1992 年 4 月完成首例同种异体原位心脏移植,迄今健康存活最长

已 9.5 年,随后的几例也均获成功,分别存活 8、7、5、4、1.5、1 年。目前,移植操作技术基本已经成熟,已培养出一支包括麻醉、体外循环、取心、移植、术后监护的专业化队伍,逐步开展和推广心脏移植是有可能的。国内有很多设备条件和技术水平优良的单位,如能相继开展起来,我国心脏移植的总体数量可以很快累积起来,并赶上国外先进水平。

心脏移植还有很多远没有解决的根本性难题,如移植后的排斥反应、免疫抑制剂的毒副作用,以及影响远期存活的合并症等,因此,器官移植的重点在于创新和研究。21 世纪是与医学科学息息相关的生命科学为主导的时代,全方位系统探索移植领域的未知数,才是移植科学发展和提高的根本。某个方面的突破或创新的机遇人人都是平等的,只有跨越式高科技才有竞争力,才能尽快缩短与国外先进水平的差距。

详细科学技术内容

心脏移植是现代医学领域的一项高新科学技术,是衡量一个国家移植水平的客观依据之一。

本课题是在培养一支能完成心脏移植这一系统工程的技术骨干队伍的基础上,经过动物实验过渡到临床应用。同样,对临床应用中出现的问题开展了相应的实验研究。重点研究了心脏移植中的关键性问题,包括供心缺血性损害的预防与保护,移植方法的改进与评估,术后早期右心功能不全的影响因素与防治,移植心脏冠状血管病变对远期存活率的影响,以及受免疫耐受等相关方面的研究与探讨。

一、临床研究

1. 移植方法的改进原位心脏移植术中,目前大多数中心采用 Lower 和 Shumway 介绍的原位心脏移植的标准术式。但因受者的部分左、右心房保留,故称之为心室移植。这种术式吻合方法相对简单,移植近期效果肯定,从而被认为是原位心脏移植的“标准”术式。近年,通过课题组研究和一些心脏移植中心的研究结果发现,标准术式移植后的心脏存在一定的解剖学和生理学上的不足,如移植心脏二、三尖瓣关闭不全的发生率约为 67% 左右,可能是由于心房的异常增大,心房受两个窦房结的支配呈不协调收缩及房室瓣被变形的心房牵拉所致。另外,标准术式移植后心律失常的发生率较高,窦性心律失常发生率为 18%~44%,早期心动过缓为 38%,其中 40% 需安装临时起搏器。正是由于上述原因,课题组采用了一种改进术式,即双腔静脉吻合法心脏移植,此方法将受者右心房也全部切除后,供心的上、下腔静脉与受者的上、下腔静脉

吻合。尽管此方法吻合时间可能延长 15 分钟左右,但保存了完整的右心房,从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能,提高了病人的生存质量。国外文献报道,该方法移植术后 1 年、3 年、5 年生存率分别为 87%、82%、81%,较标准法分别为 74%、70%、62% 为高;另外,研究中还采用了另一种全心腔原位移植术式,它完整保留了供心解剖形态,对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全有重要作用。该例术后恢复特别顺利。但因临床操作稍复杂,临床推广应用有待进一步研究。

2. 手术技术的改进从心脏移植上改进了易导致吻合口狭窄的后壁内翻缝合,采用全外翻式吻合,保证管腔内壁的平滑,确保术后吻合口通畅,无血栓形成。

3. 供心的保护 在供心保存期间(包括术中、恢复血供前),应用冠状静脉窦持续微流量逆行灌注氧合保存液,能及时提供给心肌氧和所需的代谢底物,又可排除心肌内代谢产物,具有较好的供心保存效果。另外,脑死亡之后呼吸和循环的维持十分重要,课题组采用的气管插管和维持血液循环正常等措施,使供心的心肌保护在脑死亡期间得以保证。

4. 移植后早期右心衰竭的防治 移植术后早期右心功能不全的发生,除了与供心和受者的正确选择、心肌保护的优劣程度以及术后的正确处理等多方面有关以外,课题组的临床研究证实,术前肺动脉高压是导致心脏移植术后急性右心衰竭的主要因素。心脏移植受者术前常规右心导管检查,确定心肺功能状态,如 $PVR > 2.5 \text{ Wood 单位}$,强调需进行肺血管降压实验以判定肺血管病变的可逆程度,以便选择适合的患者。体外循环中超滤的应用,调整流转后血流量,避免右心室容量负荷过重以及术后适当应用血管扩张药物,强调术后早期强心、利尿等方法,明显降低右心衰竭的发生率,提高了手术早期的存活率。

二、临床基础研究

1. 心肌保护的实验研究 针对心肌保护可能出现的问题进行了系列的实验研究。供心首次停搏液通常选用低温(4℃)停搏液直接灌注常温的心脏,可导致心脏的痉挛和冠状血管的痉挛,我们的一组动物实验研究的证实,低温确实可以造成心脏的快速冷痉挛,它的危害主要有心肌能量消耗,冠状血流阻抗的增加,心肌功能恢复延缓,研究进一步发现温度越低,痉挛的发生率越高,产生痉挛的主要原因是激活心肌肌浆网 Ca^{2+} 快速释放通道,使大量 Ca^{2+} 进入肌浆,在实验基础上通过适当提高灌注液的温度,用 15℃ 首次心肌灌注,待心脏

停搏后再全量灌注 4℃ 停搏液,结果证明心肌停搏确切,无痉挛现象发生。此外,课题组还对心肌停搏液的成分进行研究和改进,认为钾的浓度影响心肌保护的效果,如钾的浓度 $> 30 \text{ mEq/L}$ 之间。会引起心肌的损害,研究结果表明其浓度应在 $20 \sim 25 \text{ mEq/L}$ 之间。有关心肌冷痉挛问题,国外也引起重视,并有相应的文献报道。

2. 移植心脏远期冠状血管病变的实验研究 冠状血管增殖性病变是心脏移植远期主要并发症之一,其机制尚不清楚。国外的研究认为其与免疫排斥反应有关,且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤,认为免疫学因素和抗排斥反应药物是导致冠状血管增殖性病变的主要因素。但围术期供心缺血性损伤与冠状血管增殖性病变是否有直接的关系尚无定论。课题组通过动物实验的研究证实,供心缺血缺氧以及恢复血供后的再灌注损伤均可以造成移植心脏的冠状血管内皮损伤,有时这种损伤是不可逆的。进一步研究表明,这种损伤可能是移植心脏冠状血管病变的始动因素,而免疫学因素和抗排斥药物在此基础上进一步影响冠状血管的损伤与修复,从而导致冠状血管增殖性病变。但确切的机制还有待深入的研究。另一组实验发现,在动物心脏移植早期应用 ACEI 可以明显地抑制移植心脏的冠状血管增殖性病变,同时也发现心肌局部的肾素-血管紧张素增高也参与移植后冠状血管病变。

3. 右心衰竭的实验研究 应用野百合碱注射,成功地建立了大鼠的慢性右心衰竭模型。研究发现,在右心衰竭的形成过程中,一氧化氮合酶和肿瘤坏死因子起着十分重要的作用,对临床治疗和预防移植术后早期右心衰竭有一定的指导意义。

4. 免疫耐受的动物实验研究 成功地建立了大鼠异位同种心脏移植的动物模型。在此基础上,进一步的研究认为,应用胸腺细胞或紫外线照射,可以成功地诱导大鼠的免疫耐受,是否适用于临床,有待进一步的研究证实。

5. 转基因的实验研究 供心短缺是限制移植工作进一步发展的主要因素,改善供心保护,延长供心有效保存时间可拓宽供心的来源。但根本的解决供心缺乏的方法还是需要利用分子生物学方法制造基因工程的供者。我们研究组与东北农业大学合作于 1998 年开始进行转基因猪的实验研究。

6. 心肌细胞移植 90 年代初期,有人发现移植到成年鼠心肌内或皮下的供者心肌能够存活,这是一个里程碑,标志着心脏治疗新领域的开始。近年,心肌细胞移植的研究已经有了重要进展。应用同种或异种的胚胎心肌细胞、成年心肌细胞、平滑肌细胞、骨骼细胞、骨髓细胞等作为供者细胞,以鼠类、兔、犬和猪等作为实验动物,用不同的实验模型和移植方法,都证明心脏缺血区的移植细胞能够存活并与宿主细胞结合而改善心功能。近期的研究已经模拟临床应用,把这种技术转移到大动物的模型中,说明细胞移植用于人类心肌修复的

时机已经逐渐逼近。目前,课题组实验研究的前期工作已经完成。

三、临床应用与推广应用

自1992年,课题组开展临床心脏移植工作以来,至今共完成9例,获得长期存活7例,存活时间迄今分别为9.5年、8年、7年、5年、4年、1.5年和1年,病人仍健康存活。经随访检查,病人心功能均恢复为I级,均从事正常人的生活。前3例均为国内存活时间最长(均大于7年)、生活质量优良的病例。全部存活病例均在随访过程中,并进行定期系统检查。

自1992年首例心脏移植成功以来,相继有福建协和医院、上海胸科医院、沈阳陆军总医院等20余家医院的专家组到我院学习心脏移植。学习后,福建协和医院、湖南湘雅医院等10余个单位开展了心脏移植工作,并取得了可喜的成绩。于1997年,由我院牵头,在哈尔滨成功地举办了全国首届心脏移植研讨会。著名移植专家夏穗生教授和心血管著名专家朱晓东院士对大会给予了极高的评价,认为医大二院的心脏移植工作无论是在临床工作还是科研工作中,在全国均处于领先地位,并极大地推动了国内心脏移植工作的开展。同年,我院心胸外科被卫生部授予心脏移植继续教育培训基地。

几年来,课题组共发表了论文80余篇,主编《现代心脏移植》、《实用心肺移植手术学》,并应邀参编相关著作中有关心脏移植内容共13部。

发现、发明及创新点

本课题研究动物实验始于1986年,于1992年进入临床,在整个研究中先后取得下列进展、结果和新的发现:

(1)改进易导致吻合口狭窄的后壁内翻缝合为全外翻式吻合,保证术后管腔通畅,无血栓形成,对预防右心功能不全有益。

(2)比较了3种心脏移植术式(标准原位心脏移植,全心脏原位移植和双腔原位心脏移植),发现后两种术式在保持供心心房解剖形态的完整性、保证术后心脏传导系统的完整性、改善右心功能等方面明显优于标准术式。

(3)为了避免心肌保护中发生心肌冷挛缩现象,在切取供心时首次停搏液的温度改为15℃,待心脏松弛停搏后,再全量注输4℃停搏液,效果满意,停搏后的供心松弛,停搏确切。

(4)移植吻合时,应用温血停搏液持续灌注,明显缩短了供心完全性缺血时间,心肌保护效果良好,无明显缺血性损害。

(5)制定一整套术后防治早期排斥反应的方案和措施,并对主要并发症右心功能衰竭重点研究,提出了术前准确地判断肺血管的功能状态直接关系到术后早期右心衰竭的发生,提高了术后早期的存活率,获得应用成功,保证术后有功能存活。至今已施行临床心脏移植9例,最长存活1例已9年以上。

(6)对移植后远期冠状血管病变发病原因进行了实验探索,证实其与供心缺血缺氧以及恢复血供后再灌注损伤有直接关系,推测这些病理改变可能是远期冠状血管增殖性病变的始动因素。

解释术后很早期(9天)就有发生病变的现实。临床预防应用ACEI取得明显效果。

与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较

心脏移植早于本世纪初就在国外开始实验研究,直到1967年才在临床上首例应用,但仅活了18天。之后虽然一度掀起了移植高潮,但很快因为术后存活率低而不得不偃旗息鼓。80年代初环孢素问世之后才又复苏,全球纷纷建立心脏移植中心,至今总移植数已超过5万例。每年以3000例数字不断累积。

我国首例报道于1978年在上海的瑞金医院,术后仅存活了109天。随后,心脏移植在我国停顿10余年。直到20世纪90年代在我院重新开始以后,相继才有一些医疗单位开展心脏移植的临床工作。

本组移植病例,最长存活时间已超过9年。其中前3个病例在移植后长期存活时间以及能获得优良的生活质量上都在国内处于领先地位。

在国内我们最早引用了温血心肌保护法。与本校病理生理教研室协作的研究成果获得黑龙江省医疗卫生科技进步一等奖。本组首例成功应用温血心肌保护对移植心脏进行保护后,国外才见相似报道。可以说,我们的温血保护法在心脏移植中的应用与国外同步,国内首创。在取心过程中发现,并研究了预防心肌冷静缩的问题。有关问题见于少量国外文献报道。

全心脏移植法和双腔静脉心脏移植法是国外20世纪90年代发展的新技术,国内未见报道,本组第3例采用了全心脏移植术(亚洲第一例),第5例采用了双腔原位心脏移植法,术后效果满意,均取得了成功。

改革了移植吻合技术操作,尤其是肺动脉外翻式吻合以后,增大了血管内径,疏通了右室流出道,对预防右心功能不全有益。

在基础实验研究中,相继开展了移植免疫耐受的动物实验研究,移植心脏血管病变的实验研究以及术后早期右心衰竭的动物实验研究,取得了一系列的成果,处于国内领先地位。

应用情况

从92年到现在成功地完成了9例原位心脏移植,至今7例长期存活,在移植的存活时间以及生活质量上均取得良好的效果。前3例均为全国存活时间最长的病例。

术后出血和感染是心脏移植术后早期主要的合并症。出血是手术技术问题,感染主要依靠正确的无菌技术预防。本组均未产生此类合并症,证实所设计的全过程是正确有效的。

移植心衰竭是移植后早期存活的关键,冠状血管的病理改变是远期死亡的主要原因。在心脏移植的应用过程中,我们采用如下的相关技术:

1.供受者的组织相容性要好,减少错配,尽量选择好配型。采用国际上HLA6位点配型方法。

2.合理使用免疫抑制剂,一般情况下三联用法是有效的,防治心脏的急性排斥反应。

3.及时发现急性排斥反应,及早进行冲击疗法,以防排斥反应对心肌及血管的损害。在病情允许的条件下,尽早做心肌活检,有助于排斥反应的确诊和早期治疗。

4.尽可能缩短供心热缺血时间,心肌保护的关键是解决心肌供需之间的矛盾。不片面追求深低温。温血保护法是可取的。

5.在合理应用免疫抑制剂的基础上配合一些去脂药物和低脂饮食。

6.防治急性右心已衰竭。术前准确判定肺血管的功能,明显减少术后肺动脉高压的发生,提高移植早期存活率。

7.加强心脏移植后的随访工作,及时调整免疫抑制剂应用,及时发现相应的并发症,正确处理,确保心脏移植病人的长期存活,高质量生存,同时有助于总结经验,提高工作效率。

自1992年我院心脏移植在我国首次获得长期存活以来,国内先后有20多个单位到我院学习心脏移植,到目前为止,全国共有30余个医疗单位已完成心脏移植130余例。我们坚信再经过5-10年,我国心脏移植的发展,在完成数量上一定能够站在亚洲的前列,如果在研究工作中对于存在的一些难题或未知数有所发现,有望进入国际先进的行列。

本课题组共发表了论文80余篇,主编《现代心脏移植》和《心肺移植手术学》,该2部著作系我国有关心脏移植最先出版的专著。参编器官移植相关专著13部。这些论文、专著为推动我国心脏移植做出了贡献。1996年被确定为卫生部制定心脏移植继续教育学习班培训基地。1999年举办了全国心脏移植学习班。

社会效益

1.心脏移植的适应症仅限于终末期心脏病变,预计病员的存活时限仅半年,最多一年。移植后如果能长期存活,不仅延长了病人的生命,并且保护了一个家庭的幸福生活。

2.大器官移植是一门多科室协作的高科技,既代表一个医疗单位的整体水平,又能促进整体水平的共同提高。

3.我国脏移植开展较晚,发展较慢。我院有关心脏移植的文章发表以后,杂志编委特发表了评论,认为“我省的心脏移植工作推动了我国心脏移植历史前进的车轮”。

4.本成果在省内各报、电台、电视台发表,国内外各地报纸先后转载,也在美国纽约时报发表,这种宣传广度提高了社会对器官移植的认识,各地不断来信来电咨询和要求治疗(包括香港),人们对器官移植的认识有所提高。几年来接待了十几个来自全国各大医院来访的团体,大多数都由单位领导亲自带队,来访后一些单位相继开展了移植工作。

5.国内实际需要手术的病员不少,如果国内一些有条件的医院陆续都能开展这项工作,我国心脏移植水平就能上一新台阶。

(本栏编辑 李梦)

消息

《中华妇产科学》再版编写会议在京召开

《中华妇产科学》是人民卫生出版社推出的在全国有代表性和权威性的中华系列大型专著之一。它总结了我国妇产科学建国以来的经验和成果,包含了国内外妇产科学的最新成就,它不仅代表了我国妇产科学界最高学术水平,也是我国当代老、中、青妇产科学专家团结合作的结晶,是国内最具份量的妇产科学巨著。该书深受全国妇产科医师的喜爱,1999年6月出版至今印刷4次,总发行18030册,并荣获新闻出版总署、中国书刊发行协会“第十届全国优秀科技图书奖二等奖”,“第十三批全国优秀畅销书”。

该书自编写至今已历时6年载,当今医学科技形势发展很快,在妇产科领域又有了一些新理论、新技术和新经验。为了保持该书的先进性和权威性,中华医学会妇产科学分会常务委员会及人民卫生出版社组织开展了该书的再版修订工作,并于2002年3月6~7日在京召开《中华妇产科学》再版编写会议。

该书主编、副主编、编委、编者等151人参加了会议,其中42名为本次再版新增编写者。人民卫生出版社领导及有关编辑也参加了会议。中华医学会赵书贵副秘书长、人民卫生出版社刘益清社长、本书主编曹泽毅教授等作了重要讲话。香港大学4名同道参加了会议全程讨论,台湾、澳门等地妇产科专家也接受邀请并积极表示愿意参加编写工作。与会人员就修订目的和原则、修订内容、主编和编委职责、编者选择、编写进度、审稿程序及编写具体要求等进行了认真讨论。本次修订要查缺补漏,淘汰陈旧内容,增加新理论、新技术、新经验,使内容更全面更深入,体现科学性、先进性、实用性和权威性,注重基础理论与临床实践的联系,突出临床指导性并兼顾前瞻性。

修订后全书仍分总论、产科、妇女保健、妇科、妇科肿瘤、内分泌、计划生育等7大篇,共105章。其中新增“妇科内镜、女童保健、妇女的心理卫生、妇科常见病的防治、妇女营养、慢性盆腔疼痛”等6章。另外,“女性生殖生理、生殖器官损伤、多囊卵巢综合征、绝经的相关问题、男性不育症、辅助生殖技术、紧急避孕药”等章节有较多内容补充。参编者均为现在仍然从事该课题的专家。小章节的编写由某一个单位承担,大章节由多个单位联合写作,以保证该书的全面性和权威性。

再版《中华妇产科学》不仅在内容上彻底修订,还将在开本、版面设计、印刷、装帧等方面有全新改变,新书定于2003年6月出版发行。

(周春桃)