

心脏移植供心的保护

高 宏综述 臧旺福审校

【摘要】 供心从供体到受体经历了停搏、切取、运输和移植等不同阶段,在此过程中供心处于缺血、缺氧、缺少能量的病理状态,如果得不到相应的保护,将关系到移植手术的成败。供心保护就是在心脏移植的过程中减少供心的损害,保证移植后心脏的功能。改进供心的保护技术还可以延长供心的保存时间,扩大供心的来源。

【关键词】 心脏移植;供心保护;血液灌注

中图分类号: R654.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6583(2006)04-0220-03

1 供心的保存原则及特殊性

供心的保护措施应针对心肌结构的保护、能量状态的保护和能量资源的保护^[1]。其原则是:(1)供心快速地停搏并均匀地降温,从而减少能量消耗。心肌的能量消耗主要由三部分组成:机械做功、维持室壁张力和细胞代谢,前两者约占 90%,后者仅占 10%;(2)停搏液含有相应的离子,并具有高渗性和缓冲性,能防止细胞水肿和酸中毒;(3)提供能量底物,维持细胞的代谢需要;(4)添加自由基清除剂,减轻缺血-再灌注损伤^[2]。

供心保护的的特殊性:(1)在心脏移植的过程中,供心先后经历了脑死亡期、热缺血期、冷缺血期和手术移植期,每一阶段各有其特点,保护方法也不完全相同^[3];(2)供心停搏前后的温度变化比一般的心内直视手术大,对心肌的损伤也大;(3)供心失去侧枝循环的血供,处于完全的缺血、缺氧状态;(4)供心失去神经系统的支配,仅靠体液来调节其功能;(5)供心在缺血保存期间难以进行灌注,而一般心内直视手术的的心脏不经历此阶段^[4]。只有充分了解供心保存的特殊性,才能采取相应的保护措施。

2 脑死亡期的供心保护

脑死亡期是指从供体脑死亡到主动脉阻断的一段时间,此阶段的供心保护是保证供体呼吸循环的稳定,使供心能得到充足的血液灌注。一项对 22 例脑死亡供体的研究发现:有 50% 的供体

心脏射血分数低于 50%,其中有 4 例低于 30%。目前认为脑死亡对供心的损伤机制是:(1)在应激状态下,心交感神经丛的末梢释放大量的去甲肾上腺素导致心肌损伤;(2)脑死亡受体内的三碘甲状腺原氨酸水平明显降低导致心肌损伤^[5]。在供体脑死亡期间应立即采取相应的措施,应用呼吸机维持血氧饱和度、氧分压及二氧化碳分压的正常;通过中心静脉压监测和输液,保持血流动力学指标的平稳,必要时使用正性肌力药物。但也有一些学者提出以心搏出量、心脏指数和心脏的机械效率等来评价心脏的收缩功能,以乳酸盐水平、混合静脉血氧饱和度及氧耗量等数据来衡量心脏的灌注水平^[5]。

3 热缺血期供心的保护

热缺血期是指从主动脉阻断到供心从胸腔中取下的一段时间,此阶段供心保护的措施是心脏的快速停搏和均匀降温,停搏液有晶体停搏液和含血停搏液。临床上应用 4℃ 的高钾停搏液, K⁺ 使心肌的电生理活动快速停止,低温可降低心肌的代谢,减少能量的消耗。近年来应用的氧合血液停搏液使心脏在有氧的状态下停跳,使心肌细胞在最小的氧需下得到最大的氧供,而且血液可缓冲酸中毒,调节渗透压,提供代谢底物,减轻了缺血-再灌注损伤。常温血可使白细胞及补体激活,组胺释放,并且引起神经系统的并发症^[6]。在停搏的过程中,不但要保持恒定的灌注压力,使灌注液均匀分布,心脏均匀降温,而且在灌注的同时将供心的下腔静脉和右肺静脉剪开,放出血液

这既降低了心腔内的压力,又有助于降低心肌的温度^[7]。

4 冷缺血期供心的保护

冷缺血期是指供心从取出到心脏移植手术前的较长一段时间,此阶段是供心保护的重要阶段,其特点是保存时间长,而且供心在运送过程中不便于进行灌注,保存的方法有单纯低温浸泡法和持续灌注法^[8]。

4.1 低温浸泡保存法

低温降低细胞代谢率、减少能量消耗,保存液使心肌细胞停止电生理活动,使内环境稳定^[9]。目前,临床应用的保存液按所含电解质成分的不同分为细胞内液型(高钾低钠型)和细胞外液型(低钾高钠型)两种^[10]。一种成功的保存液应能减轻细胞水肿,防止酸中毒,维持内环境稳定,防止氧自由基损伤,提供高能磷酸化合物。因此,理想的保存液不仅要考虑到 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 等重要离子的浓度,还应考虑到溶液的缓冲性、渗透压、代谢底物的储备和自由基的清除等。正常情况下,细胞膜内外的 Na^+ 、 K^+ 浓度差的维持要依靠细胞膜上的 Na^+ - K^+ -ATP 酶的主动转运功能,这一过程要消耗 ATP,每消耗一个 ATP 可将 3 个 Na^+ 由细胞内转移到细胞外,同时将 2 个 K^+ 由细胞外转移到细胞内。 Na^+ 作为细胞外的不渗透离子能有效地抵抗来源于细胞内的蛋白质和其他非渗透性离子的胶体渗透压,从而防止细胞水肿。但是,低温和能量的消耗抑制了 Na^+ - K^+ -ATP 酶的活性,使水分子由细胞外进入细胞内,导致细胞水肿。由于血管内外的胶体渗透压差别可引起组织间水肿,因此,预防水肿还要维持有效的血浆胶体渗透压,羟乙基淀粉和甘露醇是高分子物质,不能透过毛细血管壁,可以预防组织水肿。

在供心保存期间,无氧糖酵解产生酸性代谢产物,损害心肌, NaHCO_3 和 KH_2O_4 具有较强的缓冲作用,对于预防酸中毒起着重要的作用。心肌在缺血期间对 ATP 的下降非常敏感,这可能与心肌内的肌动蛋白和肌球蛋白有关,心肌 ATP 的下降常伴有心肌的形态学改变,表现为线粒体和肌浆网的水肿,糖原颗粒的减少,最终导致收缩带的形成和细胞的破坏。为了节省能量的消耗,

肌酸、天门冬氨酸、组氨酸、葡萄糖等,都能取得延长供心保存的效果^[11]。在保存液中加入自由基清除剂可减少氧自由基的损伤,自由基清除剂有超氧化物歧化酶、过氧化物酶、别嘌呤醇、谷胱甘肽等。低温也有不利影响^[12]:(1)低温使 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶的活性降低,导致细胞水肿;(2)在缺氧的条件下,产生过量的乳酸,导致酸中毒和冠状血管内皮损伤;(3)低温保存使红细胞脆性增加、白细胞和血小板聚集,导致血管内血栓的形成^[13];(4)低温引起氧离曲线的变化,导致组织缺氧。

4.2 持续灌注保存法

在对供心保存的实验研究中,发现持续灌注方法有其自身的优点^[14]:(1)低温持续灌注避免了不均匀降温所造成的心肌损害;(2)持续灌注冲洗掉心肌的代谢产物,减轻了酸中毒,减少了氧自由基;(3)持续灌注为心肌提供了氧和能量底物,维持了 Na^+ - K^+ -ATP 酶的活性,减轻细胞水肿^[15,16]。Doherty 等^[11]用含蔗糖的低温含氧保存液对大鼠心脏进行持续灌注并保存,使心脏功能得到较好的恢复,且不增加乳酸盐的聚集。Steinberg 等^[17]发现在含氧保存液中加入葡萄糖及胰岛素,对大鼠心脏进行停搏及保存,能明显降低乳酸盐生成,增加 ATP 及糖原的产生,促进心脏功能的恢复。

长时间持续低温灌注可引起组织水肿和血管阻力增加^[8],并需要特殊的灌注装置^[18,19]。为了解决持续灌注过程中所出现的问题,有学者应用微流量持续灌注方法,低温保存兔心 24h。微流量持续灌注方法的优点如下:(1)使供心处于近生理状态下,减少有害物质的产生,避免了氧自由基的损伤;(2)为心肌提供了能量底物,降低了无氧代谢所致的酸中毒,清除了组织内的有毒代谢产物^[9];(3)微流量持续灌注的流量极小,每 24h 每克心脏重量灌注 3~6ml,其保存方法更接近于单次灌注,而区别于连续灌注(每分钟每克心脏重量灌注 1 ml)。

5 移植手术中的保护

术中供心保护的灌注方法有间断灌注和持续逆行灌注,温血灌注是近年发展迅速的一种心肌保护方法,其优点为既能让心脏停搏,又能保证血

结构,特别是线粒体的完整性。目前,大多数采用温血持续灌注,但这种方法需要特殊装置来保持手术视野的清晰。持续灌注消除了心肌缺血缺氧以及由此而引发的再灌注损伤,有良好的心肌保护作用。持续灌注作为长期保存的方法更符合生理,通过灌注,脏器经有氧代谢(而非无氧代谢)得到营养供给。

近年来,温血持续逆灌注法对心肌的有效保护作用已得到学术界的公认,由于该方法避免或最大限度地减轻了围手术期心肌缺血性损害和再灌注损伤,故无论实验和临床应用都显示其心肌保护效果优于晶体停搏液,怎样选择一个合适温度仍是一个值得研究的课题。

供心保护的宗旨就是完全避免缺血-再灌注损伤。目前,供心的保护主要致力于以下几个方面的研究:(1)保存液的研究,在保护液中添加高效能的能量底物和自由基清除剂;(2)保存方法的研究,灌注流量和灌注温度的研究,使供心在更接近生理的状态下进行保存;(3)研究方便、安全、有效的灌注装置,不停跳下供心保护可能成为一种全新的供心保护方法。

参 考 文 献

- 1 夏求明.现代心脏移植[M].第一版.北京:人民卫生出版社,1998,111-112.
- 2 McLaren AJ, Friend PJ. Trends in organ preservation[J]. Transpl Int, 2003, 16(10): 701-708.
- 3 McCrystal GD, Pepe S, Esmore DS, et al. The challenge of improving donor heart preservation[J]. Heart Lung Circ, 2004, 13(1): 74-83.
- 4 Menasche P. New strategies in myocardial preservation[J]. Curr Opin Cardiol, 1997, 12(6): 504-514.
- 5 Duke PK, Ramsay MA, Paulsen AW, et al. Intraoperative hemodynamic heterogeneity of brain dead organ donor[J]. Transplant Proc, 1991, 23(5): 2485-2486.
- 6 Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. Protection, preoccupation, and perspective[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 102(6): 895-923.
- 7 Bonger MA, Ivanov J, Weisel RD. Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 19(5): 627-632.
- 8 Nameki 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[Epub ahead of print].
- 9 Masters TN, Fokin AA, Schaper J, et al. Changes in the preserved heart that limit the length of preservation[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(5): 590-599.
- 10 Michel P, Vial R, Rodriguez C, et al. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(9): 1030-1039.
- 11 Doherty NE3rd, Turocy JF, Geffin GA, et al. Benefits of glucose and oxygen in multidose cold cardioplegia[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103(2): 219-229.
- 12 Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia for CABG; extended interval of cardioplegia[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(1): 74-76.
- 13 Wu M, Dong YY, Yang Q, et al. Cellular electrophysiological and mechanical effects of celsior solution on endothelial function in resistance coronary arteries[J]. Transplantation, 2005, 80(12): 1765-1772.
- 14 Masters TN, Robicsek F, Fokin AA, et al. Comparison of intermittent warm and cold blood perfusion during hypothermic myocardial preservation on functional and metabolic recovery[J]. J Card Surg, 1999, 14(6): 451-459.
- 15 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.
- 16 Wheeldon D. Thoracic organ preservation[J]. Perfusion, 1991, 6(3): 191-202.
- 17 Steinberg JB, Doherty NE, Munfakh NA, et al. Oxygenated cardioplegia: the metabolic and functional effects of glucose and insulin[J]. Ann Thorac Surg, 1991, 51(4): 620-629.
- 18 Oshima K, Morishita Y, Yamagishi T, et al. Long-term heart preservation using a new portable hypothermic perfusion apparatus[J]. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(9): 852-861.
- 19 Koike N, Takeyoshi I, Ohki S, et al. The effect of short-term coronary perfusion using a perfusion apparatus on canine heart transplantation from non-heart-beating donors[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(7): 810-817.

(收稿:2006-04-07)

(本文编辑:章 敏)