

心脏移植研究现状与进展

李 幼平 蔡绍晖 步 宏 综述 石应康 审校

从60年代开始经历了30多年曲折发展,首例同种异体心脏移植至今,全球心脏移植例数已逾2.2万^[1]。我国心脏移植起步虽晚,但至1995年底已累计17例。随着心脏移植技术日趋成熟,抗移植排斥措施不断改进,全球心脏移植10年存活率已达56%^[2],我国有6例已存活1年以上,其中哈尔滨医科大学附属二院所施行的心脏移植有1例已存活达5年之久。全球心脏移植发展在80年代中期达顶峰,每年施行例数成倍增长,可开展心脏移植的医院由80年代初期1家猛增至236家^[3]。但与此同时,全世界终末期心脏疾患也在不断增加,据统计,每年新增充血性心力衰竭患者约40万人。虽然药物治疗已使充血性心力衰竭等终末期心脏疾患的近期或中期死亡率降低至20%^[4],但3~4年以上终末期心脏病的死亡率及住院率仍高居在50%左右。美国每年用于治疗心力衰竭的药费虽高达3.4亿美元,每年却仍有约4万人直接死于心力衰竭,约25万人间接死于心力衰竭。在美国每年有约25 000个心脏病患者急需心脏移植,但仅约2 500例能有幸如愿以偿。显然供者源严重短缺,极大地限制了心脏移植的发展,致使全球近10年来的心脏移植一直徘徊在一个相对稳定的平台阶段。近5年中,全球每年施行心脏移植例数均未超过3 500例^[5~8]。心脏移植的供求矛盾是当前困扰该领域的全球性难题。

1 对策与策略

最大限度地提高有限的同种异体供者源的利用率和开辟新型心脏供源是解决心脏移植供求矛盾的两大关键。充分有效利用现有的同种异体供者源并最大限度地提高心脏移植的成功率和长期生存质量,可一定程度地缓解其供求矛盾,只有开发人工心脏、异种心脏等新型心脏供源才可望从根本上解决心脏移植的供求矛盾。

1.1 充分有效利用有限的同种异体供者源 现行措

施包括严格挑选受者,开展动态免疫监测,推行高效、低毒、高选择性的免疫抑制剂,免疫抑制方案以及有效防治感染等并发症。

1.1.1 严格挑选受者 这是保证最大限度地利用现有同种异体供源的先决条件。对所选受者而言,心脏移植应是其求生的唯一希望,且应具备确保手术成功和术后获得理想生存质量的最佳手术指征。这就需要受者接受心脏移植的预后作出正确的估价与判断。目前心脏移植的最主要适应证是充血性心力衰竭;最常见病种为扩张性心肌病(占50%)和缺血性心脏病(占43%),其余为瓣膜性心脏病、充血性心脏病、高营养性心脏病、顽固性心绞痛、活动性心肌炎、肉瘤及淀粉样变病等。许多移植中心公认心脏移植受者的选择指南见表1,而衡量受者心脏是否能承受心脏移植的指征见表2^[2]。

表1 心脏移植受者选择指南

| 绝对禁忌证 | 相对禁忌证 |
|------------------|--------------------------|
| 情绪不稳定病史,医疗依从性不良者 | 生理年龄>60岁 |
| 肺动脉高压 | 严重外周血管病 |
| 严重脑血管病 | 活动性溃疡病、憩室 |
| 活动性恶性肿瘤及致死性并发症 | 严重支气管急、慢性阻塞性肺病患者 |
| | 病理性肥胖 |
| | 移植术后仍可复发的疾病如代谢性疾病、淀粉样变性等 |
| | 不可逆性肝、肾功能不全 |
| | 新近发生的血栓性肺梗死 |
| | 对供者抗原已致敏(有抗体形成) |
| | 严重骨质疏松 |
| | 活动性感染 |
| | 伴终末期脏器功能衰竭性糖尿病 |

许多移植中心还制定了尽可能全面的心脏移植术前常规评价项目,包括综合病史及全面体检、肝肾功能、血生化分析、外周血象及出凝血时间、肺功能及血气分析、恶性肿瘤普查、心血管功能检查、血清抗体滴度、血型、病毒滴度、真菌血清学试验、结核皮试以及受者对社会的态度、社会支持、保健医疗、精神状态、可移植

定特别重要,可直接反映心脏移植手术的预后。Costard-Jackle等^[9]报道固定性肺血管阻力增高,超过 2.5wood单位,心脏移植术后3个月死亡率约4%;经 Nitroprusside 灌注后肺血管阻力降低于2.5wood单位,但伴全身低血压者死亡率约28%;Nitroprusside灌注可使肺血管阻力降低至2.5wood单位以下且血压稳定者,死亡率不到5%。

表2 受者自身心脏能否承受心脏移植指征

| 可接受心脏移植 | 接受心脏移植依据不足 |
|------------------------------|------------------------------------|
| 最大氧耗量 < 14ml/kg·min, 且日常活动受限 | 射血分数 < 20% 心功能III~IV (纽约心脏协会标准) |
| 严重活动限制性心肌缺血, 且无血管重建 | 有室性心律失常发作病史 |
| 顽固反复发作室性心律失常, 药物治疗无效 | 最大氧耗量 > 15ml/kg·min |
| 原发性持续或不稳定性体液失衡 | |

1.1.2 术式的改进 除外诸如受供者体重差异超过20%,受者心脏状况已不允许继续等待与之相匹配供心;供心缺血时间已超过3小时;供者年龄大于40岁,供心血流动力学不稳定必需正性肌力药物维持等采用异位心脏移植以及受者肺血管阻力已达4~6wood单位需做心肺联合移植等情况外,迄今98%的心脏移植采用原位移植。原位心脏移植多选用 Lower shumway 标准术式。近年来,一种保留右心房完整性的双腔静脉吻合心脏移植术式正逐步推向临床。西德 Riel 大学心血管外科 Rainer 等比较了15例双腔静脉吻合术式和12例标准术式术后心脏血流动力学特点。发现标准术式组83%的病例右心房容积扩大,运动性三尖瓣返流突出;而双腔静脉吻合术式可以较好地避免上述现象,其运动耐力及能力均高于标准术式^[10]。

1.1.3 急、慢性排斥反应动态监测 及时、准确、动

态地监测心脏移植术后急、慢性排斥反应发生情况对于提高心脏移植成功率和长期生存质量,充分利用有限供源十分必要。美国心脏移植研究数据库的资料表明:排斥反应发生风险在术后3个月内最高,6个月后明显下降,18个月后约97%的患者可能摆脱致死性排斥反应的威胁。理想的排斥监测方法不仅要求快速、准确、灵敏、特异性高,而且应当是无创性的、可重复进行的。但目前尚无能满足此条件的无创性监测措施,仍以心内膜、心肌活检作为诊断心脏移植急性排斥的“金”指标。对排斥反应程度的划分在 Stanford 分类法基础上各移植中心已提出许多修改意见,但其根本还是以移植植物炎性浸润及心肌受损程度作为判断严重程度的依据^[11~13]。

1.1.4 免疫抑制剂与免疫抑制方案的改进 目前最广泛应用的免疫抑制方案是由环孢素 A(CsA)、硫唑嘌呤和可的松类激素组成的“三联疗法”。由于三种药物之间的协同作用,使各自用量减少,从而大幅度降低了毒副作用。除常规“三联治疗”方案外,许多移植中心也开始运用抗胸腺球蛋白、OKT3、抗淋巴细胞免疫球蛋白(ALG)等进行术后早期免疫抑制诱导。这些措施可一定程度地延长术后急性排斥反应发生,至少可在术后伤口愈合阶段减少甾体激素的用量。弗吉尼亚大学医学中心心血管外科心脏移植的免疫抑制诱导与维持方案见表3^[12]。

此外,一些新的免疫抑制剂已用于临床或正在进行临床安全性试验。如影响细胞间信号传递和粘附的 CTLA4Ig、FK506、雷帕霉素等;影响 Primidine 合成的 Brequinar 及阻止已分化免疫细胞成熟的 des-oxyspergualine 等^[18]。但是现行免疫抑制剂及免疫抑

表3 免疫抑制诱导与维持方案

| | 术后第1天 | 术后第2天 | 术后第3~4天 | 术后第4天→出院 |
|------|--|--|---|---|
| 诱导阶段 | 术中 Solumedrol 1g 静注 硫唑嘌呤 2.5mg/kg 静注 抗胸腺球蛋白 15mg/kg 静注 | Solumedrol 250mg 静脉 q8h 硫唑嘌呤 2mg/kg 静注或口服 q d 抗胸腺球蛋白 10mg/kg 静注 环孢素 A 静注或口服 | 强的松 20mg 口服 q d 硫唑嘌呤 2mg/kg 口服 q d 抗胸腺球蛋白 7.5mg/kg 静注 q d 环孢素 A 5~10mg/kg 口服 q d | 强的松 20mg 口服 q d 硫唑嘌呤 2mg/kg 口服 q d 环孢素 A 5~10mg/kg 口服 q d |
| 维持阶段 | 强的松 硫唑嘌呤 环孢素 A | 每月减 2.5mg 口服 q d 直至停药 2mg/kg q d (以白细胞计数 > 4×10 ⁹ /L 为度) 1~6个月血药浓度水平 300ng/ml 6~12个月血药浓度水平 250ng/ml > 1年血药浓度水平 200ng/ml | | |

制方案最大缺点是非选择性广泛抑制受者免疫系统所致的严重感染、继发肿瘤及终生带药的巨额费用,这必然大大地影响了心脏移植术后长期生存质量。新近供者特异性免疫耐受诱导的提出为心脏移植的免疫治疗展示出崭新的思路,可望克服现行免疫抑制剂及免疫抑制方案的最大缺陷。

1.1.5 术后感染的防治措施 感染与急性排斥同为心脏移植早期死亡的主要原因。据统计,感染引起的死亡占移植后死亡率的25%,引起感染的病原体细菌占46%、病毒占40%、真菌占7%、原虫占5%。术后1~3月的早期感染多为金黄色葡萄球菌、肺炎球菌及革兰氏阴性肠道杆菌经静脉导管入侵所致。20%患者术后3周可发生菌血症。危及生命的有严重肺炎、中枢神经系统感染等。现行主要措施是:(1)加强术前受者和供者全面体检;(2)短程围术期使用抗菌药物预防。如麻醉期及术后48小时内使用头孢唑啉或头孢孟多等。术后3月所发生的晚期感染以巨细胞病毒(CMV)感

染率最高,病情重,常引起致死性双侧广泛浸润性肺炎或结肠穿孔。对巨细胞病毒感染的主要防治措施有:(1)术前供受双方常规CMV血清检查、组织病原体检查;(2)CMV阴性者避免接受CMV阳性供者的心脏;(3)术后受者CMV血清学动态监测;(4)术后若发生间质性肺炎者做纤维支气管镜灌洗液CMV检测,CMV抗原>0.5%细胞数者,提示CMV感染;(5)尽可能避免使用抗T细胞抗体;(6)住院期间常规口服阿昔洛韦(200mg Tid)。一些心脏移植中心把术后几周内应用氟康唑或酮康唑作为预防真菌感染的措施,有的在术后6个月常规口腔涂抹或口服制霉菌素(50万Uq,6h)以防止口咽、食道念珠菌感染^[14-15]。

1.2 开辟新型供心来源 这无疑是最最终解决心脏移植供求矛盾的根本途径。30多年来,心脏移植学家始终没有放弃从动物获得供心来源的尝试。迄今为止,全球已施行1例临床异种心脏移植(表4)。

表4 1例临床异种心脏移植

| 年份 | 实施者 | 供者 | 受者 | | | 术式 | 存活时间 | 死因 | 免疫抑制措施 |
|--------|-------------------|-----|-------|-----|---------------------------------------|---------------------------------------|------|---------|--------------------------------|
| | | | 年龄(天) | 性别 | 病史 | | | | |
| 1964 | Hardy (美国) | 黑猩猩 | 68 | 雄 | 严重高心病、冠心病 心腔多发性附壁血栓 | 原位 | 1小时 | 未报道 | 无 |
| 1968 | Cooley (美国) | 公羊 | 48 | 雄 | 严重冠心病心力衰竭 | 原位 | <1小时 | — | 无 |
| 60年代后期 | Longmore (英国) | 猪 | 未报道 | 未报道 | 未报道 | 未报道 | 数分钟 | 超急排 | 无 |
| 1977 | Barnard (南非) | 狒狒 | 25 | 雌 | 严重主动脉瓣狭窄 主动脉根发育不全 左心衰竭 | 异位 | 6小时 | 心室纤颤 | 无 |
| 1977 | Barnard (南非) | 黑猩猩 | 60 | 雄 | 严重主动脉瓣 钙化左心衰竭 | 异位 | 4天 | 急性排斥 | 硫唑嘌呤 激素、ALG |
| 1984 | Bacley | 狒狒 | 13 | 雌 | 左心发育不全综合征 | 原位 | 20天 | 心肺肾功能衰竭 | 排斥出现后用CsA 硫唑嘌呤、强的松、 ALG |
| 1992 | Czaplicki (波兰) | 猪 | 31 | 雄 | 马凡氏综合征 巨大主动脉瘤 主动脉瓣关闭不全 慢性肺水肿 | 原位,第一心 与受者血循环接 通30分钟后 再移植第二心 | 24小时 | 低心排出量 | 术前14天开始用噻 牛胸腺胶囊、CsA 硫唑嘌呤 |

上述1例异种移植虽未能取得较长的存活,但至少向人们表明了异种心脏移植外科技术的可操作性、用异种供心为受者重建心脏功能的可能性以及CsA等传统的免疫抑制剂可延长其存活期的事实。

近年来,对供体动物的选择已主要聚焦在家猪上,这是由于家猪易于饲养与管理,便于大量获得,解剖组织结构、生理生化功能与人接近并能大多数公

的异种移植供体^[16]。

2 展望与挑战

2.1 供者特异性免疫耐受诱导及免疫抑制剂的研究 人们已越来越清楚地认识到心脏移植抗排斥反应的最终成功不是通过对受者免疫系统的全面抑制而是通过调节受者与供者移植物之间的各种免疫应答

疫耐受现象已在越来越多的种系、不同脏器和个体得以证实。美国匹兹堡大学的研究人员最先报道 44 例存活 10 年以上肝移植患者中有 6 例已停用免疫抑制剂而长期存活;小鼠肝移植不需任何免疫抑制而呈天然耐受,且可保护继而移植的同一供者来源的心脏。进一步发现此现象与移植肝中未成熟树突状细胞(dendritic cell, DC)缺乏共刺激信号表达有关。他们应用骨髓未成熟 DC 或在体外延迟表达共刺激信号的骨髓 DC 或用受体封闭已表达共刺激信号的骨髓 DC 均可延长同一供者来源的心脏存活期。近来,他们还解决了小鼠未成熟 DC 体外分离、培养、纯化和大量增殖等技术问题。他们的研究为开发供者特异性免疫耐受诱导剂奠定了基础。

倘若在此基础上,人们能在体内外大量获取未成熟人源骨髓 DC,并用遗传修饰等技术限制其共刺激信号表达,开发出供者特异性的免疫耐受诱导剂,这将使心脏移植的抗排斥研究产生突破性的变化,具有广泛的临床应用前景^[17-18]。

2.2 异种供心源的研究 相对于同种异体心脏移植,异种心脏移植,尤其猪-人的远缘异种心脏移植的首要障碍是超急性排斥反应。这种排斥反应迅速、强烈,多发生在移植术后数分钟内,几乎不可能观察到异种心脏移植的功能重建。即使强大的免疫抑制剂也对此无能为力。90 年代以来,以英国剑桥大学为代表的科学家们将转基因技术及转基因动物技术直接引入异种心脏移植研究,成功地培养出其内皮细胞能表达 DAF、MCD 等人源补体抑制因子的转基因猪。在体外试验证实能有效抑制人补体系统的激活。在猪-猴心脏移植模型上也观察到有效地阻止超急性排斥反应发生,使猪-猴的心脏移植存活时间明显延长,这一成绩令人瞩目。

异种供心源研究虽极具吸引力,但也极具挑战性。能表达人源补体的转基因猪的培育成功仅仅是人类在寻找异种供体源的艰难道路上迈出的第一步。但此技术尚有许多问题有待深入探讨和解决。而且甚至在超急性排斥反应克服之后也必定存在着比同种异体心脏移植更为强烈的急性排斥、慢性排斥等反应发生,并对异种心脏移植进一步造成威胁,因此异种供体源的研究任重而道远。在我国,国家科委“863”计划已于 1996 年立项开发转 DAF 基因和 α -GT 基因(现已知的猪与人类之间异种种间抗原)的转基因猪,从而揭开了我国开展寻求异种供器官源的序幕。自然

题,并于 1999 年起组织全国攻关。

总之,随着基因工程的不断推广与应用将大大促进供者特异性免疫耐受诱导剂和异种供心源的开发,以最终解决心脏移植的供求矛盾,从而使心脏移植的发展进入良性轨道。

3 参考文献

- Petri W A. Infections in heart transplant recipients. Clin Infect Dis, 1994, 18(2): 141.
- Taylor A J, James D. Bergin cardiac transplantation for the cardiologist not trained in transplantation. American Heart Journal, 1995, 129(3): 578.
- 石应康.心脏移植的进展.中华器官移植杂志, 1994, 15(1): 46.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. New England J Med, 1992, 327(10): 685.
- Hosenpud J D, Novick R J, Daily O P. The registry of the international society for heart and lung transplantation eleventh official report-1994. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(4): 561.
- O'Connell J B, Bristow M R. Economic impact of heart failure in the United States. Time for a different approach. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(suppl): 107.
- Costanzo M R, Augustines S, Bourge R. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. Circulation, 1995, 92(12): 3593.
- Costanzo M R. Current status of heart transplantation. Current Opinion in Cardiology, 1996, 11(2): 161.
- Costard-Jackle A, Fowler M B. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation. Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. J Am Coll Cardiol, 1992, 19(1): 48.
- Leyh R G, Jahnke A W, Kraatz E G. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. Ann Thorac Surg, 1995, 59(6): 1495.
- Warnecke H, Schueler S, Hetzer R. Late acute rejection after cardiac transplantation: Incidence and treatment. Transplant Proc, 1987, 19(2): 2504.
- Kirklin J K, Naftel D C, Bourge R C. Rejection after cardiac transplantation: A time-related risk factor analysis. Circulation, 1992, 86(II): 236.
- 赵统兵,关振中,王璞.心脏移植术后心内膜、心肌活检的临床应用.中华器官移植杂志, 1997, 18(1): 31.
- 王尔健,刘裕昆.心脏移植术后感染的防治.中华胸心血管外科杂志, 1996, 12(3): 184.
- Griffiths P D. Current management of cytomegalovirus disease. J Med Virol, 1993, (suppl): 106.

右心分流术的历史和进展

秦 斌 综述 程邦昌 审校

40年代初期,学者们试图证实右心泵对维持正常血液循环的重要作用进行了大量实验。1943年, Starr^[1]给大部分右心室进行烧灼形成瘢痕,结果静脉压并不升高。1949年, Rodbard^[2]结扎主肺动脉,将右心耳与肺动脉进行吻合,使“右心室旷置”的实验获得成功。Haller^[3]依照“右心房作为肺循环泵”这一设想采取分阶段实验法,第一阶段行上腔-右肺动脉吻合,第二阶段关闭三尖瓣口达到完全性右心分流。实验结果表明:作上腔-右肺动脉端侧吻合可将上腔静脉回血引入双侧肺而非仅仅引入右侧肺。1950年, Carlon^[4]首次报道临床应用双向上腔-肺动脉吻合术。Azzolina, Abrams和 Hopkins将此术式作为姑息性手术以及用于 Fontan术后血液循环路径所致的流体力学变化的研究,创建了完全旷置或几乎完全旷置右心作用的术式,即全腔-肺动脉吻合术^[5-9]。

1 适应证

最初, Fontan术式仅用于治疗右心房室连接缺陷(三尖瓣闭锁)^[10],嗣后,扩大应用于其它复杂的心脏畸形,如左心房室瓣闭锁、左-右心室双入口室间隔完整型肺动脉闭锁、右心室发育不全、双腔心伴室间隔缺损有或不伴有房室瓣骑跨的右心室或左心室发育不全。

上述病例大部分在行 Fontan术前均已行某些姑

息性手术,如肺血流量高的患者行肺动脉环扎术(Banding),但更多的是作体循环-肺动脉分流或腔-肺动脉吻合。Fontan及其助手们制定了“三尖瓣闭锁患者选择标准”即“十大原则”,同时指出,平均肺动脉压应低于2 kPa(15 mm Hg),不应孤立地了解平均肺动脉压数值而不清楚肺血流量^[11]。DeLeval认为,术前的窦性心律并不是手术成功的必要条件,但肺小动脉阻力被认为是术前必知的最重要指标,应低于4 U/m²。同时指出,肺血流量低且平均肺动脉压低于2 kPa(15 mm Hg)的患者可伴有肺小动脉阻力异常升高;另一方面,肺血流量非常高,平均肺动脉压高于2 kPa(15 mm Hg)的患者 Fontan术后也可获得满意的循环效果。对于幼儿在能够爬行之前最好不要行 Fontan手术,因为在此之前肌肉的收缩尚不能帮助静脉血液的回流^[9]。对肺动脉口径的大小所起的作用也有不同的看法,法国 Bordeaux 大学和美国 Birmingham 大学的研究结果表明^[11], McGoon比值直接影响 Fontan手术效果。McGoon比值是收缩期左、右肺动脉起始部的直径之和与横膈上降主动脉直径之比,此值低于1.8时 Fontan术后循环衰竭的危险性大大增加。近年来双向上腔-肺动脉吻合(上腔静脉血转流入左、右肺动脉)和全腔-肺动脉吻合引起人们注意,其选择标准是^[9]:(1)年龄小于2岁;(2)需作广泛的肺动脉重建;(3)主动脉瓣下狭窄伴有严重的体循环心室肥厚的患者;(4)临界性肺血管阻力增高或临界性体循环心室功能衰竭的患者。

作者单位: 630036北京,空军总医院心脏外科(秦 斌);湖北医科大学附一院胸心外科(程邦昌)

16 田进涛,徐 何,董宗俊.临床异种心脏移植进展.中华器官移植杂志,1996,17(4): 152

17 Thomson AW, Lu L, Sinnotin V, et al. In vitro propagation and

18 Fu F, Li Y, Qian S. Costimulatory molecule-deficient cell progenitors (MHC Class II⁺, B7-1^{dim}, B7-2⁻) prolong cardiac allograft survival in non immunosuppressed recipients. Transplantation, 1996,