

· 综 述 ·

心肌保护液与心脏移植

夏春秋综述, 景 华审校

(南京军区南京总医院 心胸外科, 江苏南京 210002)
南京大学医学院临床学院

摘要: 供心保护是心脏移植成功的关键之一。近年来, 国内外心脏移植的开展日趋广泛, 作者就心脏移植中心肌保护液的临床应用和实验研究进展作一综述。

关键词: 心脏移植; 心肌保护

中图分类号: R654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2007)12-1329-04*

Heart transplantation and myocardial preservation solution

XIA Chunqiu reviewing JING Hua checking

(Department of Cardiothoracic Surgery Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command PLA School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: Myocardial preservation plays a critical role in heart transplantation. Recently, heart transplantation has been practiced widely all over the world. The aim of this review is to summarize the progress in the researches on the clinical application and experiments of myocardial preservation solution.

Key words: Myocardial protection; Heart transplantation

0 引 言

对于终末期心脏疾病的治疗措施, 心脏移植是获得长期生存的有效治疗方法。1967 年, 南非 Bar-nard 实施了首例人体同种异体心脏移植^[1]; 自 1981 年环孢素在心脏移植临床应用以来, 心脏移植的数量及移植后的近、远期生存率明显上升, 现在 5 年存活率超过 60%, 这与改善供心保护密切相关。心肌保护和心肌保护液是心脏移植过程中的重要步骤和手段。供心在保存期间受到损害的主要原因包括缺氧、低温、炎性反应、再灌注损伤等。心肌保护的基本目的是维护心脏微血管、细胞和功能的完整性, 使

微血管、细胞损伤降至最小化和具有可逆性, 手术后再灌注和停止心肺转流术 (cardiopulmonary bypass, CPB) 后心肌收缩、舒张功能可保持正常或仅轻度异常。心脏保护的最重要也是最简单方法是保持低温转运, 使心肌细胞能量消耗达到最小, 实践证明近 4℃ 的储存温度是最合适的。目前心脏保存有两种低温方式, 单次灌注低温浸泡法和持续低温灌注法, 其中, 单次灌注低温浸泡法在供心灌注一次心肌保护液后, 放入塑料袋, 并浸没在冷保护液中, 袋外置碎冰屑, 是目前广泛采用的心脏保低温方法, 安全时限 4 h。作者对供心停跳后心肌保护及心肌保护液主要添加成分作简要概述。

1 心肌保护液

1.1 保护液分类 目前, 心肌保护液根据 Na^+ 、 K^+ 浓度分为细胞内液和细胞外液两型。细胞外液型是指模拟细胞外离子浓度设计的, Na^+ 浓度超过 100 mmol/L , 钾浓度不超过 40 mmol/L 。细胞内液型是指模拟细胞内离子浓度, 属于高钾低钠, 钾浓度超过 100 mmol/L 。细胞内液型的不良反应与钾浓度 $> 100 \text{ mmol/L}$ 过高有关。目前, 细胞外液型作为大多数实体器官保护液已得到广泛运用, 也取得了满意的心肌保护效果。

1.2 心肌保护液主要成分及一般作用

1.2.1 防止细胞肿胀 低温保护液导致心肌细胞水肿^[3], 围移植期增加温缺血时间后, 无胶体 UW 液增加心肌细胞的肿胀, 无渗透性的高分子量添加剂, 如乳酸盐、棉子糖或更小的如五羟淀粉、羟乙基淀粉和甘露醇, 在防止细胞水肿的作用中比添加离子成分更重要。

1.2.2 能量储备 心脏与其他器官移植的不同之处, 在于心脏移植后必须快速恢复功能, 以维持生命的最基本需要。心肌细胞能量储备少, 且能量消耗大, 移植前均有不同程度的缺血、缺氧, 再灌注后损伤冠状动脉内膜功能, 影响心脏自身调节机制, 因此, 心脏保护时既要快速停跳、保持低温以减少能量消耗, 又要增加能量储备。灌注液中添加三羧酸循环的成分能提高实验研究中心肌细胞的 ATP。如添加的天冬氨酸、谷氨酸盐经转氨基作用生成酮戊二酸, 进入三羧酸循环。腺苷可通过嘌呤消除途径升高 ATP 水平, 酮戊二酸可使缺血后心肌代谢正常。保护液中丁二酸等药物能抑制酶所消耗的 ATP^[3]。研究心脏停搏后代谢和功能, 发现灌注晚期收缩能力的提高与能量代谢的显著变化吻合, 实验表明, 改善心肌能量代谢有助于提高术后心脏功能。添加能量储备现已成为心肌保护液的必要成分。

1.3 预防再灌注损伤

1.3.1 再灌注压力 再灌注后压力能影响心肌功能恢复^[4], 心脏获取时, 高压有利于保护液分布和完全冲洗出心腔内血液成分。但压力超过 $70 \sim 80 \text{ mmHg}$ 时增加心肌水肿^[5], 降低心室顺应性, 加重

1.3.2 预防钙超载 缺氧后心肌细胞能量下降, 不能维持膜的完整性及肌浆网的功能, 维持细胞内钙离子浓度的机制失活, 再灌注的钙进入细胞, 激活心肌收缩机制。若肌浆网不能将细胞内的钙重新摄取, 就会发生致命的心肌挛缩。降低保护液钙离子浓度, 维持细胞膜的完整和预防细胞肿胀是预防钙超载的最佳措施。减少钙内流的方法还包括提高镁浓度、轻度酸化、加入钙螯合剂等。

1.3.3 自由基清除剂 缺血再灌注损伤时, 细胞内自由基清除物质明显下降。自由基毒性在于攻击细胞膜脂质双层, 促进细胞肿胀, 线粒体断裂, 破坏肌纤维膜, 损害膜转运系统、细胞色素酶和核酸等。心肌保护液添加抗氧化剂能使自由基失活, 还原型谷胱甘肽是最有效的自然清除剂之一。还原型谷胱甘肽是一种低分子量抗氧化剂, 能灭活 H_2O_2 和防止毒性氢氧基的合成。甘露醇有抗氧化特性, 尤其对于氢氧基^[6]。实验证明, 酶性清除剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶加入保护液, 均能促进缺血后心肌的恢复^[7]。N-乙酰半胱氨酸是一种低分子量硫醇集团, 能渗透入细胞, 补充细胞内还原型谷胱甘肽。在一些实验中, 别嘌呤醇能提高心肌恢复, 但人类心脏的别嘌呤醇抗氧化效应与自身清除氧自由基能力有关, 而非通过抑制黄嘌呤氧化酶, 因为黄嘌呤氧化酶在人心肌中浓度很低^[8]。

1.3.4 血管内膜功能保护 一氧化氮 (NO) 产生明显的血管扩张和抑制中性粒细胞黏附和化学毒性, 实验中, 添加 L-精氨酸能改善再灌注后损伤心肌的恢复。血管内膜细胞通过单一的信号转导系统激活, 其中核因子 κB (NF- κB) 在外源性刺激作用下, 聚集转位至细胞核, 结合至特殊 DNA 序列, 导致不同因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞间黏附分子 (ICAM)、激素及受体如内皮素-1 (ET-1)、诱生型一氧化氮合酶 (NOS) 激活, 是 E 选择素、ICAM 白细胞介素-8 (IL-8) 和其他因子表达的基础^[9]。ET-1 是有力的血管收缩因子, 与缺血再灌注损伤后大多数生理和病理生理的改变有关, 是主要的血管激素和旁分泌因子, 但 ET-1 的血浆水平与排斥的严重程度无关^[10]。

ET 的拮抗剂分为肽类和非肽类, 肽类主要有 BQ-123 和 BQ-610 非肽类包括 BMS 50-235、SB-209670、BOSENTAN 和 BQ-788 等, 临床和实验均证明了 ET 拮抗剂的心肌保护作用

表面黏附分子的表达^[11]。ET-1 生成增加, NO 前列腺素 (PG) 生成下降, 交感儿茶酚胺、血管紧张素生成增加, 加上内膜肿胀、管腔狭窄, 导致局部血管收缩, 毛细血管“无再流 (no reflow)”现象。缺血再灌注损伤后内膜平滑肌的增殖是心脏移植血管病变和动脉粥样硬化的重要因素, 因此, 血管内膜细胞的功能保护是决定移植心脏近、远期预后的重要环节。

1.3.5 阻断中性粒细胞的毒性 再灌注时, 补体的激活和花生四烯酸的产物等, 诱导中性粒细胞在内皮表面聚集, 充满小的毛细血管, 加重“无再流”现象。中性粒细胞通过不同的作用机制产生心肌损害, 如通过产生自由基, 释放各种蛋白水解酶和炎性介质, 促进小分子物质的渗漏和间质水肿等。Yukio 等^[19]通过检测内膜损伤的形态学改变及心脏收缩功能, 发现中性粒细胞过滤液灌注能明显减轻冠状动脉和心肌的损伤, 证明了再灌注时中性粒细胞过滤的益处。运用 CD18 单克隆抗体和可溶性补体受体, 能有效降低白细胞在内膜的黏附, 从而减轻缺血再灌注损伤^[12]。通过向保护液内添加弹性蛋白酶、环氧化酶、血小板刺激因子 (PAF) 抑制剂来抑制白细胞炎性介质, 可阻断中性粒细胞诱导的缺血再灌注损伤。中性粒细胞过滤及阻断其毒性机制, 目前仅限于理论和实验阶段。

1.3.6 线粒体 ATP 敏感性钾通道 (mitoK_{ATP}) 开放剂^[13] 心肌内 mitoK_{ATP} 有两种亚型, 一种在肌纤维膜上; 另一种在线粒体内膜上, 与之结构相似的药物具有相反的作用效果和强度, 称为钾通道开放剂 (KCO) 和抑制剂。后来发现, ATP 敏感性钾通道开放剂 (Diazoxide) 心肌保护作用的关键受体是 mitoK_{ATP}^[14]。钙预处理、缺血预处理、Na⁺-K⁺ 交换抑制剂、慢性缺血适应性预处理等的心肌保护作用均与 mitoK_{ATP} 有关。Rajes 等^[15]认为, 心脏长时间保存所导致的移植后功能不全与线粒体损伤有关, 证明了线粒体渗透性转换孔 (PIP) 在延长心脏保护时间中的作用。心脏移植中 mitoK_{ATP} 的研究仍处于实验阶段。

1.3.7 其他 Scheu 等^[16]应用 Na⁺-H⁺ 交换抑制剂 Cariporide (HOE 642) 添加至 UW 心脏保护液中, 减轻了心肌损伤, 提高已停跳供心移植后的功能。通过 Celsio 液内添加 P38 有丝分裂原活化的蛋白激酶 (P38 MAPK) 抑制剂, ERK1/2 可减轻供心在移植过

糖 (ROP) 可降低供心保存中的 ATP 消耗及心肌酶释放, 提高术后自动复跳率^[18]。ICAM-1、淋巴细胞免疫功能相关抗原-1 (LFA-1) 等黏附分子和 IL-1、TNF- γ 、转化生长因子 β (TGF- β) 等细胞因子在心脏移植供心保护中的作用, 仍有待进一步研究。

2 心肌保护液的临床比较

2.1 常用保护液 目前临床无理想的供心心肌保护液, 正在使用的有 100 多种, 如细胞内液型有标准 UW 液、Euro Collins 液、HIK 液等。细胞外液型有: Celsio 液、St Thomas 液、Stanford 液等。标准 UW 液可满意保护心脏 6 h 以上, 在新生儿、儿童、成人心脏移植中广泛运用, 并证明了其安全性。但标准 UW 液 (K⁺ 120 mmol/L) 损伤了依赖内膜的血管扩张作用及 NO 释放。Desrois 等^[19]认为, K⁺ 能导致快速而完全的心脏停跳, 也易诱发心肌膜去极化, 增加 Ca²⁺ 内流, 故降低保护液 K⁺ 浓度, 能减轻内膜损伤, 改善心肌功能恢复, 且不降低高能磷酸盐水平。在 4~10℃ 时, 标准 UW 液造成血管内膜功能不全程度最轻^[20]。最近的实验和临床研究集中于细胞外液型保护液 (如 Celsio 液), 证明了其效果与 UW 液相似^[21-22]。临床上比较了标准 UW 液、Celsio 液和 HIK 液, 显示标准 UW 液、Celsio 液组早期病死率最低, 三种液体组术后血流动力学改变无显著差异, 供心保护效果相同。Monique 等^[23]比较了多种保护液后认为, 可根据具体情况调节液体成分, 集中各自优点, 设计出更好的心肌保护液。

2.2 含血保护液 国内开展心脏移植较早、较多的医院, 如中山医院采用改良 St Thomas 液或结合自配保护液^[24]; 亦有采用中低温氧合血保护液, 如南京军区南京总医院和哈尔滨医科大学附属第二医院, 并认为氧合血保护液有以下优点^[25-26]: 有较多的氧, 蛋白成分可预防心肌水肿, 补充缓冲物质, 改善微血管流体力学, 清除自由基, 避免过多的水分进入心肌内^[27]。Celsio 液与含血保护液、晶液体比较, 混合氧合血灌注能改善冠状动脉短期和长期的内膜功能。临床应用证实, 使用含血保护液诱导心脏停跳和再灌注提供了足够的心肌保护, 尤其在危险性高的手术时, 能减少术后右心室衰竭及心律失常^[28]。

3 结 语

但仍存在许多不足^[29],大多数心脏保护方法来自动物实验,其中体外缺血和再灌注小动物模型最多,大量动物实验为临床心脏移植提供新的理论与实验依据^[30]。由于不同物种间存在效果差异,因此,运用实验结果时要有全面的考虑。在保护机制、药物开发、保护方法等不同方面的实验研究正在深化,今后临床研究的可能方向包括:①延长供心保护时间,增加手术的半径。②完善和改变保护机制,增加供心选择范围。③研制新型心肌保护液,提高移植后心肌恢复速度与概率。④加强临床与实验结合,有效地减少和避免围术期损伤及近、远期并发症,扩大手术适应证,提高术后存活率。

参考文献:

- [1] Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur hospital, cape town [J]. *SAfrMed* 1967 41(6): 1271-1274.
- [2] Baxter K, Howden BJ, Jablonski P, et al. Pretransplant rinse of hearts preserved with collagen-free UW solution and more effective heart preservation: studies in a rat abdominal heart transplant model [J]. *Transplantation* 2002 73(1): 23-31.
- [3] Caus T, Izquierdo M, Lan C, et al. Simultaneous study of metabolism and function following cardioplegic arrest: a novel method of evaluation of the transplanted heart in the rat [J]. *J Heart Lung Transplant* 2001 20(5): 575-582.
- [4] Mohara J, Tsutsumi H, Takeyoshi I, et al. The optimal pressure for initial flush with UW solution in heart procurement [J]. *J Heart Lung Transplant* 2002 21(3): 383-390.
- [5] Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, et al. Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 92(4): 613-620.
- [6] Fridovich J, Freeman B. Antioxidant defenses in the lung [J]. *Ann Rev Physiol* 1986 48(1): 693-702.
- [7] Menasche P, Grousset C, Gauduel Y, et al. Maintenance of the myocardial thiopool by N-acetylcysteine [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 103(6): 936-944.
- [8] Meyers CH, D'Amico TA, Peterseim DS, et al. Effects of triiodothyronine and vasopressin on cardiac function and myocardial blood flow after brain death [J]. *J Heart Lung Transplantation* 1993 12(1): 68-79.
- [9] Boyle EM, Jr, Pohlman TH, Johnson MC. The systemic inflammatory response [J]. *Ann Thorac Surg* 1997 64(1): S31-S37.
- [10] Yukio Q, Zhi-li C, Satoshi Q, et al. Leukocyte-depleted reperfusion after long cardioplegic arrest attenuates ischemic reperfusion injury of the coronary endothelium and myocardium in rabbit hearts [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 18(1): 90-97.
- [11] McMillen MA, Hurlbald M, Sum P, et al. Common pathway of endothelial leukocyte interaction in shock, ischemia, and reperfusion [J]. *Am J Surg* 1993 166(5): 557-562.
- [12] Foman KE, Ingram D, Myrland JJ. Role of perfluorocarbon emulsions in the treatment of myocardial reperfusion injury [J]. *James D McCuib JD, Sidney L. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection [J]. Arch Biochem Biophys* 2003 420(2): 237-245.
- [14] Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V. The mitochondrial ATP channel as a receptor for potassium channel openers [J]. *J Biol Chem* 1996 271(10): 8796-8799.
- [15] Rajesh KG, Sasaguri S, Ryoko S, et al. Mitochondrial permeability transition pore inhibition enhances functional recovery after long time hypothermic heart preservation [J]. *Transplantation* 2003 76(9): 1314-1320.
- [16] Scheule AM, Jost D, Bejerle W, et al. Sodium-hydrogen inhibitor cariporide (HOE 642) improves in situ protection of hearts from non-heart-beating donors [J]. *J Heart Lung Transplant* 2003 22(12): 1335-1342.
- [17] Koike N, Takeyoshi I, Ohki S, et al. Effects of adding P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor to celcor solution in canine heart transplantation from non-heart-beating donors [J]. *Transplantation* 2004 77(2): 286-292.
- [18] 程晓峰, 景华. 1,6-二磷酸果糖心肌保护的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2005 18(4): 369-372.
- [19] Desrois M, Sczek M, Lan C, et al. Metabolic and functional effects of low potassium cardioplegic solutions for long-term heart preservation [J]. *Magn Reson Materials Phys Biol Med* 1999 8(1): 77-82.
- [20] Markad PS, Chester AH, Yacoub MH. Role of potassium concentration in cardioplegic solutions in mediating endothelial damage [J]. *Ann Thorac Surg* 1991 51(1): 89-93.
- [21] Reigner J, Mazzanjan M, Chapelier A, et al. Evaluation of a new preservation solution: celcor in the isolated rat lung [J]. *J Heart Lung Transplant* 1995 14(6): 601-604.
- [22] Garlicki M, Kolcz J, Rudzinski P, et al. Myocardial protection for transplantation [J]. *Transplant Proc* 1999 31(10): 2079-2083.
- [23] Mon Hue B, Thiery C, Martine S, et al. Optimized cardiac graft preservation: a comparative experimental study using P-31 magnetic resonance spectroscopy and biochemical analyses [J]. *J Heart Transplant* 1998 8(6): 572-581.
- [24] 王春生, 洪涛, 赵强. 11例原位心脏移植成功的初步经验 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002 30(1): 43-45.
- [25] 唐玉荣, 向桂玉, 夏新芬. 心脏移植术中供心的保护 [J]. *中华器官移植杂志*, 1999 20(4): 232-233.
- [26] 张希龙, 景华, 丁永清. 原位心脏移植一例围手术期处理 [J]. *临床麻醉学杂志*, 1995 11(11): 3-6.
- [27] Perrault LP, Nicklner C, Desjardins N, et al. Improved preservation of coronary endothelial function with Celcor compared with blood and crystalloid solutions in heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2001 20(5): 549-558.
- [28] Faggian G, Fomina A, Mazzaccola A. Donor organ preservation in high-risk cardiac transplantation [J]. *Transplant Proc* 2004 36(2): 617-619.
- [29] Soica SC, Sathidharanda DK, Atkinson C, et al. The energy metabolism in the right and left ventricles of human donor hearts across transplantation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 23(4): 503-512.
- [30] 夏春秋, 景华, 程晓峰, 等. 工作型大鼠异位心脏移植模型的建立 [J]. *医学研究生学报*, 2005 18(4): 330-333.