

# 国际心肺移植新进展

## ——2006 年第 26 届国际心肺移植协会年会报道

陈静瑜 张海波 孟旭

2006 年 4 月 5 日至 4 月 8 日第 26 届国际心肺移植协会 (ISHLT) 年会在西班牙马德里隆重召开, 来自全世界从事心肺移植的专家, 包括心外科、胸外科、心内科、呼吸科、麻醉科、ICU、病理科、供体协调等从事基础及临床研究等相关科室的专家共 2000 多人参加了此次盛会。4 天的会议除半天在主会场进行外, 其余时间分为 12 个分会场进行, 会议内容广泛, 涉及心肺移植基础及临床各个领域, 作为国内第 1 次参加国际心肺移植协会会议的代表, 特将此次会议的精神总结如下, 供同道参考, 以推动我国的心肺移植的发展。

1. 心脏机械辅助循环支持: Kirklin 汇报了机械辅助循环支持统计资料 (MCSD), 结果显示: 2002 至 2005 年共有 1228 例心室机械辅助植入, 左心室辅助 969 例, 双心室辅助 227 例。其中作为心脏移植过渡 941 例 (76.6 %), 心功能恢复的过渡 70 例 (5.7 %), 最终治疗 158 例 (12.9 %), 其他不明确 59 例 (5.8 %)。在未来的几个月之内将会把国际性的 INTERMACS 登记系统和 ISHLT MCSD 登记系统相结合, 这样将可以从全世界的范围内对机械辅助设备的使用进行评估, 以利于今后更好地选择患者, 预测植入的风险, 减少并发症和获得更好的临床效果, 利于进行实践总结和制定使用标准。

会议讨论了心脏移植过渡性机械辅助 (BTT) 的指征问题, 维也纳大学 Wieselthaler 分析了目前欧州的研究现状, 证明只有一小部分机械辅助被用来作为心功能恢复的手段和最终治疗目标, 75 % 左右的患者是作为心脏移植的过渡性辅助。德克萨斯研究中心的 Frazier 汇报了在他们经验基础上对辅助循环设备改进的结果, 通过收集所有现在左心辅助设备的长期临床结果来看, 现在已经快到了在心功能 III/IV 级患者治疗时扩大应用机械辅助循环的时候。Radovacevic 总结了美国的机械辅助现状, 认为尽管心力衰竭治疗时机械辅助的指征应该扩大, 但至少在现在 BTT 仍需要保留下来, 直到单纯治疗心力衰竭作为最终辅助目的的研究结果进一步地被广泛确认。

会议同时讨论了机械辅助领域的其他最新进展。马里兰医学院 Griffith 作了题为“我们需要多小的机械辅助流量”报告, 提出在心力衰竭早期微创技术安装的小流量机械循环辅助可以作为有效的治疗方法, 临床效果良好。德克萨斯研究中心 Gregoric 讨论了左室辅助后再进行右室短期辅助的

治疗效果, 此研究中使用了轴流泵机械辅助, 临床效果良好。德国柏林心脏中心 Jurmann 分析了在机械辅助后心功能恢复患者的室辅助设备的撤除经验, 他们的研究中使用了一些新的超声参数来指导临床撤离设备的决定。Banayosy 报告了 MCSD 患者长期的院外随访资料, 提示其长期结果是安全可接受的, 而且再次入院率很低, 对于心功能 III/IV 级的患者来说使用机械辅助循环比单纯无创的药物治疗可以取得更加良好的长期效果。

2. 供者短缺的解决方法: (1) 持续氧合血灌注供心保护新设备的临床应用: 为改善心脏移植的临床效果, 增加可利用的供者器官数目。会议专题讨论了“心脏移植供心零缺血”的新型器官保存技术, Griffith 总结了过去和现在为促进心肌保护所做出的探索过程。Zavala 分析了减少冷缺血时间对心脏移植患者的益处。会议上介绍了应用持续氧合血灌注心肌的保护方式的 Transmedics 供心保护设备, 这一技术可以使心脏保持在跳动有功能状态下运输, 减少了冷缺血时间, 有利于改善术后心脏移植的效果。今后此技术会应用于供肺的保存, 使肺移植供者也能达到零缺血。(2) 增加供者的来源: 会议重点介绍了欧洲在扩大供者来源上所做的努力, 西班牙器官移植协会主任 Matesanz 报告了西班牙供者捐献的现状和数据分析结果, 该模式中建立的多层次的、由特殊培训的器官移植协调员组成的管理网络系统, 使得全国供者捐赠率高达每百万人 35.1 (欧洲平均每百万人 18.2, 美国每百万人 24.1), 供者捐献率和器官移植率都在逐年增加。他特别强调了评估和培训协调员能力的重要性, 除了器官移植专业的培训外, 还包括对患者、家属以及新闻媒体等交流能力的重要性。他认为供者缺乏是世界性的难题, 但是仍然有很多供者没有被很好的利用, 在某种程度上是我们没有发现供者。近年西班牙医院在移植协调员努力下, 死亡患者的家属有 82 % 都同意捐献器官以帮助他人。(3) 无心跳供者的应用: 会议就无心跳供者在肺移植中的应用展开专题讨论。北卡罗莱那州大学的 Thomas 强调肺实质并不是仅仅依赖血液循环来维持组织活性的, 循环骤停后空气起到了关键作用。低代谢和低能量需求使无心跳供者的应用成为可能。比利时的 Dirk 综述了无心跳供肺的体外模型进展。他讲述了和瑞典 Steen 的小组的合作, 指出了分离肺和体外灌注进行氧合肺功能评估, 他总结说这样的模型在技术上可行并可稳定 2 小时。会议介绍了马德里在无心跳供者移植中

Freeman 医院的 John 阐述了无心跳供者的重要性和现存的困难,他阐述了死亡的分类,在法律道德上使用无心跳供者在得到其亲属的同意之前更需要公众舆论的接受。

4. 心肺移植术后并发症的诊断与治疗进展: (1) 移植肺功能丧失(PGD): 肺移植后严重的肺功能丧失往往导致不良的后果。在无心跳供者肺移植后移植肺失功的一个重要因素是肺栓塞。明尼苏达州大学的 Sullivan 指出术前高的肺动脉压往往预示着严重的移植肺失功。临床资料显示 3 度移植肺失功但存活的患者其肺功能仍持续下降并可发生梗阻性细支气管炎。威斯康辛州大学的研究建议在肺移植中最好使用体外膜肺氧合(ECMO),起到桥梁的作用减少移植肺失功。维也纳大学的 Aharinejad 教授指出可以根据肺移植术前患者血清中的血管内皮生长因子(VEGF)水平预测术后发生移植肺失功的风险。来自以色列的 Amital 指出肺移植的过程中使用牛肺泡表面活性物质可改善肺移植的预后。(2) 心脏移植后血管内膜增殖性疾病(CAV): 大会以“以心脏移植后血管内膜增殖性疾病的世界性的难题为目标”进行专题讨论 CAV 预防和治疗的策略。在过去的 30 年中,随着多种新型免疫抑制剂的出现,器官移植已经进入一个稳定成熟的阶段,术后 1 年生存率得到极大提高。但是不幸的是长期的移植存活率并没有得到大的改进,心脏移植术后 1 年生存率仍然至少每年递减 4%。长期生存的重要问题仍然是急性排斥和 CAV,大会上报告了冠脉血管内超声成功应用于心脏移植术后慢性 CAV 的诊断,除了可以直观地准确诊断内膜增厚的优势外,还可以预测 CAV 的结果和移植后心力衰竭的发生和发展。细胞增殖信号抑制剂依维莫司(everolimus)不仅能在部分心脏移植患者减少 CAV 的发生,最新的研究显示还能明显减少心脏移植术后主要不良事件的发生。(3) 分子生物学 AlloMap 技术无创监测移植后免疫排斥反应: 分子生物学技术监测免疫排斥反应在心肺移植领域的应用是一个崭新的课题,其原理为利用对血液中单核粒细胞等免疫细胞的上百种基因表达状态的分析,来评估机体的免疫排斥系统的状态,从而迅速及时地监测机体对移植物的排斥反应程度。AlloMap 是最新系统化的基因检测系统,最早是在 2005 年由美国 XDx 研究中心发展出来的,主要在全美国最顶尖的心脏移植中心使用,此外欧洲少数几个研究中心也在使用。研究结果显示它可能是心肺移植领域的巨大进展,是一种移植患者很容易接受的免疫监测方法,初步的临床结果预示着将来其临床推广应用的广阔前景。它可用于心肺移植术后长期的免疫监测,同时也能用在其它脏器移植上。维也纳大学心脏外科 Zwermann 教授报告了 AlloMap 技术员在临床应用的结果,并分析了将来可能推广的应用方案。哥德比亚大学心脏移植研究中心主任, Deng 讨论了使用 AlloMap 来监测和预测心脏移植术后 CAV 的初步结果,这些研究检测了与 CAV 相关的基因表达,提示心脏移植术后早期不同的基因表达形式可以预测将来发展 CAV 的风险。多伦多肺移植中心 Keshavjee 教授讨论了肺移植应用

AlloMap 进行免疫监测的结果,资料显示排斥和感染在肺移植后患者的外周血中有不同的基因表达。他认为这些研究结果令人鼓舞,“我们将进一步寻找出区分排斥与感染间具有标志性的基因”,“这将有希望仅用血液就可鉴定肺移植后患者是否发生排斥反应,而无需进行侵入性的检查”。同时 AlloMap 也可以成功地用于心肺以外其它的器官移植监测,作为一种创伤甚小的检测手段,可以用于评估机体的免疫状况,及免疫抑制药物的有效性。(4) 感染的预防与治疗: 在本次大会上还设有病毒、真菌和细菌感染的预防与治疗专题,对心肺移植术后病毒、真菌和细菌感染的预防和治疗进行了交流和讨论。Walker 报到了一个有趣的新发现,强调了巨细胞病毒在缺血性心脏病中的作用,他的研究发现在缺血心脏病接受移植的患者血清中巨细胞病毒阳性率很高。大会还讨论了心脏移植术后真菌感染的预防,以及巨细胞病毒和 EB 病毒感染的预防策略。(5) 钙调神经磷酸酶(Calcineurin)抑制药物研究新方向: 尽管他克莫司(FK506)和环孢素 A(CsA)的结构不相关,他们都抑制 IL-2 和其他多种细胞因子的合成。在广义上被统一归类为钙调神经磷酸酶抑制剂。二者均能明显改进了心肺移植患者预后,明显减少排斥几率,改善移植物和患者的存活效果,随着对钙通道抑制的研究将引领心脏和肺移植进入一个实用、严谨和令人鼓舞的新时期。由德国慕尼黑大学的 Bruno 教授和加拿大阿尔伯特大学的 Lori 教授主持的分会场回顾了这一领域的专家们所进行的实践和研究。报告指出单独使用 CsA 不能逆转已经发生的排斥反应,但是 CsA 和中性 IL-10 抗体联合使用则可以达到逆转的效果。FK506 可以对药物无效的急性排斥进行逆转。克里夫兰医学中心 Taylor 和意大利 Rinaldi 报告了两个随机的对比研究结果,总共 645 例心脏移植患者并且评估了 FK506 为主的和 CsA 为主的心脏移植免疫抑制效果。心脏移植后 FK506 和 CsA 为基础的免疫抑制方法在移植存活和患者生存率方面的结果很类似,但是有证据显示 FK506 组的患者急性排斥反应更少,排斥的严重程度更低,激素冲击治疗抵抗的几率更低。另外值得指出的是,FK506 的这些更有效的免疫抑制并没有增加感染和肿瘤的风险。到目前为止还没有研究证明 FK506 和 CsA 在慢性排斥反应的预防效果上的明显不同,但 FK506 可以更为明显地减少急性排斥反应,而急性排斥反应是慢性排斥最重要的危险因素。有一项超声研究的结果显示,在心脏移植术后 1 年内 CsA 可以更好地保护心外膜的内皮细胞功能,而 FK506 则能够更好地缓解移植冠脉内膜的增厚。已经证实移植术后免疫抑制剂引起的高血压和高血脂等副作用同样会增加移植血管病的发展,而 FK506 所引起的副反应的几率要低于 CsA。总之,FK506 是心脏移植术后 CsA 的有效的替代药物,临床免疫抑制效果类似,但是在预防急性排斥反应和减少慢性排斥反应高危因素方面效果更好。

(收稿日期: 2006-06-20)