

# 尸体停搏心脏移植复苏的研究进展

中国人民解放军胸部外科研究所(200433)

龚 斌综述 朱家麟 张宝仁审校

**摘 要** 本文从有关尸体停搏心脏研究涉及的致死因素对预后的影响;濒死期变化;供、受体预处理;尸体心离体保存及移植后的复苏等方面,阐述了尸体停搏心脏移植复苏的研究进展。

## 1 问题的由来

首例成功的心脏移植手术采用的是脑死亡者的正常搏动心<sup>[1]</sup>。目前广泛开展心脏移植的国家法律承认一旦脑功能衰竭而死亡,定义为脑死亡。然而,还有较多国家甚至日本这样的发达国家尚未从法律上承认脑死亡为合法的死亡,沿袭至今接受的仍是机体丧失自主呼吸、循环运动的临床死亡<sup>[2]</sup>。在这些国家若从脑死亡者体内取出仍搏动或颤动的的心脏作为移植供心,无论在法律上还是伦理道德上均不能通过<sup>[3]</sup>。上述两个方面的社会因素迫使专业人员另辟途径,尝试开发临床死亡后的尸体停搏心脏(CNBH)作为供心进行移植复苏<sup>[3]</sup>。

## 2 研究现状

1993年,针对供心来源缺乏,适度调整供心筛选标准,分为绝对禁忌和相对禁忌两类<sup>[4]</sup>。这些标准在Stanford标准基础上有更大程度的放宽。临床上也开展了高危供心移植工作,取得了较好的中期疗效,但这些工作与CNBH移植的研究有质的区别<sup>[5]</sup>。CNBH的各项指标比高危供心更严重,依传统观点已属不可逆死亡。

### 2.1 致死因素对预后的影响

早期,一些作者研究不同的致死因素对动物CNBH离体后复苏的影响,包括阻断主动脉、电击、放血、药物诱导窒息等<sup>[6]</sup>。这些动物CNBH模型与临床“自然”CNBH有天壤之别,模拟的途径无法应用临床。同时

CNBH没有进行移植研究,亦限制其实用价值。近来,Shirakura等<sup>[7]</sup>探索出一套完善的动物CNBH模型并进行同种原位移植,显示较好的临床指导价值。

### 2.2 濒死期的变化

有学者较全面地比较研究失血休克、乙醚过量麻醉及机械窒息等因素导致的CNBH濒死期及死后期心肌能量代谢生化指标上的差异。以心脏停搏作为死亡起点,动物心脏在尸体内分别滞留15、30及60分钟后被摘取,其中15分钟组相当于对尸体正规、从容地备皮、消毒、开胸所需的时间。检测的指标包括ATP、ADP、AMP、Cr、糖原物质、乳酸、丙酮酸及心肌组织含水量。结果,心脏停搏15分钟后,失血休克死亡组心肌组织高能磷酸物、糖原含量均显著高于乙醚过量麻醉组和窒息组,而AMP、Cr及乳酸等代谢产物含量较低;窒息组心肌ATP、糖原物质消耗最快,出现明显的组织水肿,AMP水平明显高于其他两组。停搏30分钟后,三组均出现能源物质含量下降、代谢产物增多及含水量上升。停搏60分钟后已进入死亡期。Lundsgarrd等得出结论,濒死期的致死方式与濒死期的过程对死后心肌细胞的作用一样重要;失血休克死亡对心肌的损害最轻,代谢指标综合评价的结果得出印象:窒息死亡停搏30分钟相当于失血休克死亡停搏60分钟。

### 2.3 供、受体的预处理及移植复苏

温缺血-再灌注损伤的主要类型有:心肌

细胞死亡,属不可逆损伤;微血管与大血管损伤,属可逆性损伤;心肌顿抑是损伤在功能上的表现,可自然恢复;心律失常,虽属可逆性损伤,但具有潜在的致死性。有关 CNBH 的实验研究就是针对预防、解决这四种损伤展开。Shirakura 等<sup>[8]</sup>认为濒死期停搏的心肌遭受死前休克低压灌注、窒息时缺氧及常温下缺血性损害。而有的学者提出,在动物实验及以后的临床运用中应该警惕濒死期心脏在原位遭受的儿茶酚胺类、内皮素等“内源性缩血管物质风暴”冲击,引起心内膜下血管内皮细胞的损伤及心肌细胞的坏死<sup>[9]</sup>。停搏心脏在尸体处于这样一个复杂、恶劣的环境,在原位难于被复苏。一旦 CNBH 被取离尸体,脱离毒害因素,并对其干预中和濒死期的不良因素,可促进复苏成功。

文献报告的围死期多因素处理和复苏的技术要点如下<sup>[10-13]</sup>。

高剂量的心得安: CNBH 在原位时应运用,以便抵御内源性高浓度儿茶酚胺对心肌的损害。

钙离子拮抗剂:用于缓解内源性血管收缩物质的毒害作用及胞内钙离子超载,维持冠状血管处于舒张状预防心肌顿抑的发生,抗心律失常,保护心肌。建议 CNBH 在尸体、离体后及植入受体复苏时均应常规使用。

前列腺素类物质:有很好的抗血小板粘附作用,有效拮抗冠状循环微血管中微血栓的形成,同时对血管内皮有扩张效应,预防无再流现象的发生。供、受体均应常规使用。

Shirakura 和 Gundry 小组<sup>[10,14]</sup>对失血性休克低血压(50mmHg)20 分钟,窒息死亡 10 分钟的狗 CNBH 进行常规多因素预处理和保存,同种异体移植复苏后代代谢指标,血流动力学均与健康供心移植无差异。

Gundry 小组<sup>[15]</sup>在羊、狒狒失血性休克及窒息 CNBH 模型证实: CNBH 虽停搏达 30~40 分钟,但经常规多因素处理,离体后多因素保存,受体也接受多因素处理联合控制性

再灌注, CNBH 成功复苏且存活良好。

#### 2.4 灌注方法的改进

早期,有学者在缺氧死亡的动物模型上进行 CNBH 复苏成功率极低。Gundry 等<sup>[14]</sup>分析认为除了缺乏有效预处理措施外,可能与再灌注技术的落后有关。为此其设计羊急性失血休克 CNBH 模型,模拟临床不能对供心预先施加多因素处理,仅给预 500ml 生理盐水权作复苏措施。死亡停搏 30 分钟后开胸,在原位用含链激酶 20 万单位、10ml 50% 葡萄糖的 4℃CROC'S 液 250ml 灌注停搏心脏。心脏离体后用冰生理盐水浸渍保存 1.5 小时。同种受体经多因素预处理,取 CNBH 行原位移植成功。作者强调未接受预处理的 CNBH 移植复苏成功基于控制性再灌注技术,要点是:(1)采用低钙灌注液降低胞外钙,灌注液中添加钙离子拮抗剂抑制胞内钙沉积;(2)添加大剂量的葡萄糖,补充糖原物质,尽快恢复能量供应;(3)采用去白细胞的含血灌注液,剔除化学趋化因子、缩血管物质和蛋白水解酶等对细胞有损伤作用的物质;(4)尤其强调主动脉开放前用低血球压积(0.08~0.12)、低钙(0.3~0.5μg/L)、低灌注压(30mmHg)及低流量(25ml/min)温含血灌注液灌注心脏 15 分钟,然后开放主动脉复温 40~50 分钟;HCT 逐渐升至 0.3。

1993 年,国际公认标准中将体外心肺复苏(PR)超过 30 分钟或多次 CPR 作为供心的禁忌证<sup>[5]</sup>。而 Begona 等<sup>[16]</sup>总结 140 例婴幼儿心脏移植,术时年龄从出生~17 岁,其中 68 例的供心曾行 CPR,平均为(18.8±14.6)分钟,最长为 60 分钟,冷却血时间长 9.6 小时,动脉血 pH<6.5。根据移植术后早期呼吸机支持时间、正性肌力药物量评价移植心的早期功能,于术后 1 周、1 个月、6 个月、1 年及 2 年用 M 型超声心动图评价移植心的收缩、舒张功能,并于术后 1 年行冠脉造影, CPR 组与对照组间各项指标无差异,仅 CPR 组中 1 例冠脉造影显示右冠状动脉发现一局限

病灶。所以 Begona 认为即使 CPR 长达 60 分钟, 停搏心也能安全地用于移植, 术后不必采取额外的循环、呼吸支持, 长期疗效与对照组无差异。

Begona 等<sup>[16]</sup>回顾性研究 400 例成人心脏移植术的供心, 18% 接受 CPR, 时间为 3 ~ 60 分钟, 其中 1 例开胸按压心脏 60 分钟。术后移植心长期存活, 功能良好, 他强调超声心动图对原位供心评价的重要性, 并提醒专业人员针对 CPR 供心, 加强内皮细胞方面的研究。Kawauchi 等<sup>[17]</sup>回顾 15 例婴幼儿心脏移植病例, 分析超长时间 (> 30 分钟) CPR 对移植供心复苏的影响。7 例供心曾接受 CPR, 时间为 35 ~ 125 分钟。两组间在供受体年龄、供心缺血时间, 术后 1 周移植心的收缩、舒张功能等方面无差异。超长 CPR 组的肌浆球蛋白浓度高于对照组, 但比同期的心肌梗病人低, 据此认为, 长时间 CPR 的小儿供心用于婴幼儿心脏移植仍属安全、有效; 术后肌球蛋白升高宜重视。

### 3 展 望

有关 CNBH 的研究目前主要停留在实验室阶段。认为临床有望开发利用的 CNBH 的死因主要有: (1) ICU 内长期依赖呼吸机支持的病人, 一旦决定终止治疗撤停呼吸机引发窒息缺氧死亡的 CNBH; (2) 院外大出血休克死亡的 CNBH。前者在撤停呼吸机前允许进行大量与心脏移植有关的准备工作, 待一切就绪后停机取心供移植。故这一类实验模型研究目标: (1) 比较各种围死期干预措施对移植复苏的促进作用; (2) 安全的最长的心脏停搏-取心间隔时间; (3) 取心后未经保存供移植复苏的再灌注技术。文献报告复苏的最长间隔时间是 10 分钟。后者, 死前不可能为移植复苏作多因素预处理, 取心后必须有足够的保存时间供临床做最基本的心脏移植准备工作<sup>[18,19]</sup>。

目前, 有关 CNBH 的研究课题有: 供体年龄对移植复苏的影响; 急性失血死亡濒死期凝血机制变化的研究, 防冠状循环微血栓之虞; 实验动物种属间的差异; 从分子水平了解 CNBH 濒死期及移植复苏期内皮细胞的变化对移植复苏的影响。

### 参 考 文 献

- 1 Anaise D et al. Transplant Proc, 1993; 25(2): 2153 ~ 2155
- 2 Meguro A. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1994; 42(6): 906 ~ 913
- 3 Chandra M. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 111(3): 684
- 4 Hunt SA. JAAC, 1993; 22(1): 1 ~ 64
- 5 Sweeney MS et al. Ann Thorac Surg, 1990; 50(1): 7 ~ 11
- 6 Wuerflein RD. Circulation, 1996; 34(suppl 2): 92 ~ 95
- 7 Shirakura R et al. Ann Thorac Surg, 1992; 53: 440 ~ 444
- 8 Shirakura R et al. Transplant Proc, 1991; 23(1): 662
- 9 Fukushima N et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995; 109(6): 1097 ~ 10910
- 10 Shirakura R et al. Eur Surg Res, 1990; 22(4): 197 ~ 205
- 11 Shirakura R et al. Ann Thorac Surg, 1992; 53: 440 ~ 444
- 12 Shirakura R et al. Transplantation, 1992; 53(6): 1215 ~ 1218
- 13 Gundry SR et al. J Am Coll Cardiol, 1990; 15: A224
- 14 Gundry SR et al. Ann Thorac Surg, 1992; 53: 772 ~ 775
- 15 Gundry SR et al. Arch Surg, 1993; 128: 989 ~ 993
- 16 Begona JA et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 106: 1196 ~ 1201
- 17 Kawauchi M et al. J Heart Lung Transplant, 1993; 12(2): 185 ~ 188
- 18 Cope JT et al. Ann Thorac Surg, 1996; 62(5): 1418 ~ 1423
- 19 Cope JT et al. Ann Thorac Surg, 1997; 63(5): 1664 ~ 1668

(收稿: 1997 年 12 月)