

- 63,730
- 3 Kapoor WN. Med Clin North Amer, 1995, 79, 1153
 - 4 Linzer M. Am J Med, 1991, 90, 1
 - 5 Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. JACC, 1991, 18, 1
 - 6 Recommendations for pacemaker prescriptions for symptomatic bradycardia. Br Heart J, 1991, 66, 185
 - 7 Abboud FM. N Engl J Med, 1993, 328, 1117
 - 8 Natale A et al. Circulation, 1994, 90, 281
 - 9 Fitzpatrick A et al. Lancet, 1989, 1, 658
 - 10 Petersen MEV et al. Br Heart J, 1994, 71, 274
 - 11 Revieje A et al. Am J Cardiol, 1990, 65, 1322
 - 12 Sra JS et al. JACC, 1992, 19, 402
 - 13 Grubb BP et al. Am J Med, 1991, 90, 6
 - 14 Os Iizlok PC et al. JACC, 1991, 17, 333A
 - 15 Dhala A et al. Am J Cardiol, 1995, 75, 251
 - 16 Sra JS et al. J Cardiovasc Electrophysiol, 1995, 6 (5), 751
 - 17 Fitzpatrick A et al. PACE, 1991, 14, 13
 - 18 Petersen MEV et al. PACE, 1994, 17, 882
 - 19 el-Bedawi ICM et al. Clin Auto Res, 1994, 4, 233
 - 20 Sra JS et al. N Engl J Med, 1993, 328, 1085
 - 21 Samoil D et al. Heart Dis Strok, 1993, 2, 247
 - 22 Benditt DG et al. Ann Intern Med, 1995, 122, 204

(收稿日期: 1996年4月)

异种心脏移植研究进展

第二军医大学附属长海医院胸心外科(200433)

邹良建综述 张宝仁审校

摘要 随着临床同种心脏移植的长足发展, 同种供心的供需矛盾日益突出, 研究异种心脏移植不仅可以提供可能应用的新的供心库, 而且可以更深入地了解异种移植排斥发生的机制, 目前, 已成为移植学界的重要研究课题之一。本文对异种移植的定义及分类、异种移植排斥机制, 防止异种心脏移植排斥的对策及异种心脏移植的近期研究趋势和展望进行了综述。

一、临床异种心脏移植现状

近10余年来, 临床同种心脏移植获得了巨大的成功, 但同时也带来了新的问题, 即同种供体心脏严重短缺, 为此, 每年都有大量病人在等待适合的心脏供体期间死亡^[1]。为了寻求新的供心来源, 多年来心脏移植学家们不断地进行异种心脏移植的基础研究并在临床上进行尝试。迄今为止, 有5例应用非人灵长类动物的心脏进行临床异种心脏移植, 最近者为1984年, 4例应用猪或羊的心

脏作为供体移植给人, 最近者为1992年, 移植心最长的存活时间, 前一类为20天, 后一类为24小时^[2,3]。可见异种心脏移植排斥问题没有根本解决, 临床异种心脏移植病人要获得长期生存, 尚需要进行大量的基础研究工作。

二、异种移植的分类

1970年Calne^[4]首次提出异种移植分类法, 将异种移植分为协调性 (Concordant) 异种移植和非协调性 (Discordant) 异种移

植两种。动物之间进化关系较近,移植物发生排斥的时间以“天”数来计算,称为协调性异种移植,例如:狒狒或猴的器官或组织移植到人体,仓鼠移植到大鼠。动物之间进化关系较远,移植物发生排斥的时间以“分钟”或“小时”来计算,称为非协调性异种移植,例如:猪或羊的器官或组织移植到人体,豚鼠移植到大鼠。由于该种分类法具有较严密的科学性和临床应用价值,为此至今仍被移植学界所广泛地采用。

三、异种移植排斥机制

(一)非协调性异种移植排斥机制

超急性排斥指立即的迅速发生在移植后24小时内的排斥,是非协调性异种移植排斥的特征。一般认为异种移植超急性排斥能够直接由受体循环中的供体特异性的天然抗体激活补体系统而介导,补体激活导致明显的血管收缩,损伤移植物的血管内皮细胞并产生与血管活性相关的因子,血小板聚集,激活凝血系统,有时继发中性粒细胞浸润。一些天然抗体对多种抗原起反应,这些抗体由表达CD₅糖蛋白的B细胞群所产生。最近已观察到在人体血浆中的多反应抗体有助于异源性细胞的辨认,CD₅B细胞产生的单克隆抗体可能是人体异种排斥中天然抗体的一个成份^[5],实验表明异种移植排斥中天然抗体主要是通过替代途径激活补体,而经典途径则由预先致敏所产生的抗体所激活。非协调性异种移植不需要天然抗体参与也能直接通过供体器官内皮细胞抗原激活受体中的补体替代途径^[6]。继补体激活后导致的是内皮细胞激活,内皮细胞激活的概念来自最近的研究,这些研究发现当内皮细胞受到有害的刺激,例如:肿瘤坏死因子或白介素-1,便发生多种代谢方面的改变,包括:(1)合成组织因子和纤维蛋白溶酶激活抑制因子,细胞表面血栓调节素丧失,从而引起纤维蛋白聚集;(2)释放刺激血小板聚集与粘附的血小板激活因子(Platelet-Activating Factor,

PAF);(3)细胞表面分子改变以促使炎症细胞粘附;(4)阻止血浆蛋白和血细胞从血管内漏出的屏障破坏^[7],从而导致超急性排斥的病理学改变。

(二)协调性异种移植排斥机制

在协调性异种移植中,应用仓鼠到大鼠异位心脏移植模型发现移植心排斥约发生在移植后的第3~4天。在第1~2天,可见少量单核细胞浸润到组织间隙,第3天组织间隙发生广泛的或局灶性梗死并伴有中性粒细胞浸润,后期为混合细胞浸润,同时出现明显的动脉及小动脉炎症,血栓形成,坏死,组织间隙出血,进而形成更广泛的心肌坏死。与同种移植相比体液免疫反应在协调性异种移植中起着更为突出的作用,IgG、C₃附着于移植物,组织间隙发生弥漫性纤维蛋白原-纤维蛋白反应,血管通透性增加。实验证明排斥发生时,大鼠抗仓鼠的淋巴细胞毒抗体水平极高,而抑制这些抗体的反应,可使移植物存活期得于延长^[8]。

四、异种心脏移植排斥反应的对策

由于协调性与非协调性两类异种移植发生排斥的机制不同,抗排斥的方法也不一样,防止协调性异种移植排斥研究的焦点为免疫抑制方面,非协调性异种移植排斥病理学上类似于临床ABO血型不配或高敏感的同种移植排斥,通常的免疫抑制一般无效。Cooper等^[9]在猪到狒狒异种心脏移植中采用供体器官灌注吸收受体血液中的天然抗体,结果移植心平均存活时间从3.1小时延长到62小时。用肝脏、脾脏吸收抗体效果较肾脏稍优,实验表明约有5%~12%的天然抗体残留,有证据表明残留抗体仍可导致异种移植排斥。血浆交换可以降低天然抗体水平,也可清除部分补体及其它成份,同样可使异种移植存活期延长。在协调性异种心脏移植中,应用免疫抑制剂,如环孢霉素A、FK506等;应用生物免疫抑制剂,如抗淋巴细胞血清、抗胸腺细胞血清,都可延长异种

移植心存活时间。鼠类协调性异种心脏移植单用抗淋巴细胞血清,移植心存活时间延长到38~94天,加胸腺切除则延长到86~161天^[10]。临床上可应用的单克隆抗体有明显的毒性而且缺乏特异性,近年来致力于发现毒性低而特异性高的单克隆抗体。全淋巴组织照射(Total Lymphoid Irradiation, TLI)可通过改变淋巴结的微环境使辅助性/诱导性T细胞不能在淋巴结内发育成熟并繁殖,此外,还能降低单核细胞对免疫刺激物的反应能力,使B细胞成熟变慢。Knechtle等发现单用TLI或环孢霉素A均不能明显延长仓鼠到大鼠异种移植心存活期,但同时应用TLI和环孢霉素A则移植心存活期多数超过100天^[11]。在猴与狒狒组合的异种心脏移植中也取得了类似效果。防止超急性排斥的另一个主要目标是抑制补体激活,蛇素因子(Cobra Venom Factor, CVF)为补体清除剂,能够选择性地降低C₃水平, CVF分子结构类似于C_{3b},其与补体激活替代途径的成份结合后形成一个高度稳定的酶复合物,引起C₃、B因子和膜攻击复合物的大量消耗,导致补体反应耗竭。Leventhal等应用高纯化的CVF于豚鼠到大鼠、猪到狒狒的异种心脏移植,结果移植心存活时间前者从18.6±7.2分钟延长到88±10小时,后者从90±30分钟延长到68小时^[12]。近年来研究证明1型可溶性人补体受体(Soluble Human Complement Receptor Typel, SCR1)可使豚鼠到大鼠异种移植心存活延长, SCR1能抑制补体激活的经典与替代途径^[13]。

五、异种心脏移植展望

异种心脏移植的超急性排斥,尤其是非协调性异种移植,至今仍是一个没能克服的难题。近期研究趋势最有可能解决这个关键问题的途径有下述两种:

(一)诱导“适应”状态

在移植前清除天然抗体或/和补体,并在移植后一段时间(约两周)维持在一个低水平

内,尽管以后抗体或补体水平回升,但移植物存活并不被排斥,这种状态称为“适应”(Accommodation)。这一现象已在世界上几个移植中心受到重视^[14],迄今为止,Platt等在动物实验中仅观察到1例。有证据表明人抗猪抗体作用的猪抗原决定簇是碳水化合物结构,应用特异性的碳水化合物免疫吸收剂进行体外免疫吸收天然抗体或在移植期几天中持续静脉滴注特异性的碳水化合物可能获得“适应”^[15]。

(二)基因调控技术的应用

初步的实验材料显示将人的补体抑制分子表达于鼠类细胞上可以保护它们免受抗体与补体介导的溶解。补体抑制分子如:CD46和腐败加速因子(Decay Accelerating Factor, DAF)表达于内皮细胞膜上,这些抑制因子存在种属特异性,即存在于猪内皮细胞上的抑制蛋白在抑制人的补体方面不一定特别有效。假设在猪内皮细胞上存在人的补体抑制分子,依靠这些分子将抑制人血浆中的天然抗体及补体的作用。体外实验证明将人的DAF注入猪内皮细胞中,表达了DAF的猪内皮细胞明显受到了保护,免受人血浆所致的细胞溶解^[16]。这一方法最后应用可能将产生出一种表达了人DAF和其它膜相关的补体抑制因子的基因突变猪,用其作为供体移植给人后不发生抗体与补体介导的超急性排斥,前景令人鼓舞。

参考文献

- 1 Hunt SA. JAAC, 1993;22(1):1—64
- 2 Bailey LL et al. J Am Med Assoc, 1985; 254(23):3321—3329
- 3 Czaplicki J et al. J Heart Lung Transplant, 1992;11(2Pt1):393—398
- 4 Calne RY. Transplant Proc, 1970; 2(4): 550—556
- 5 Turman MA et al. FASEB J, 1990; A2086
- 6 Miyagawa S et al. Transplantation, 1988;

- 46 (6), 825—830
- 7 Pober JS. Am J Pathol, 1988, 133 (3), 426—433
- 8 Homan WP et al. Transplantation, 1981, 31 (3), 164—166
- 9 Cooper DK et al. J Heart Transplant, 1988, 7 (3), 238—246
- 10 Burdick JF et al. J Immunol, 1979, 23 (2), 945—955
- 11 Knechtle SJ et al. J Heart Transplant, 1986, 5 (3), 254—261
- 12 Leventhal JR et al. Transplantation, 1993, 55 (4), 857—866
- 13 Xia W et al. Transplant Proc, 1992, 24 (2), 479—480
- 14 Bach FH et al. Transplant Proc, 1991, 23 (1), 205—207
- 15 Good AH et al. Transplant Proc, 1992, 24 (2), 559—562
- 16 Dalmaso AP et al. Transplantation, 1991, 52 (3), 530—533

(收稿日期: 1996年4月)

电话传输心电图监测系统的应用与进展

北京军区总医院(100700)

孟繁华综述 崔吉君审校

摘 要 随着电话传输心电图监测 (Transteleponic electrocardiographic monitoring TTM) 系统的广泛应用, 业已证明这种设备能对严重心电改变, 如心肌缺血、心肌梗塞、高危心律失常等及时做出诊断和指导现场救治, 并对偶发、短暂的心律失常及ST-T改变有可靠的诊断价值, 有助于可疑心脏疾病的鉴别诊断。

TTM 系统是以微机为基础的心电传输/接收和心电数据库管理系统, 通过电话传输心电信息和计算机处理实现对病人的心电监护。病人应用记录/发射器可随时、随地通过电话向监测中心传输心电信息, 医生根据心电改变和患者诉说的病情, 向患者提供诊断及治疗意见, 因此大大缩短了医生和患者的距离, 为院外心脏病人的长期心电监测和治疗指导提供了方便。目前主要用于: (1) 不明原因的心悸、胸闷、胸痛、头晕、晕厥病人。当症状发作时由患者或家人记录和传输心电图, 医生判定症状时有心率、心律及ST-T改变, 从而鉴别这些症状是否为心源性。不易发现的偶发和短暂的心律失常可通过较长时间的监测得到诊断。(2) 严重心律失常和急性心肌梗塞后病人可及时记录和传输症状即刻心电图, 以得到医生的

救治指导。(3) 随访心律失常情况的发展与转归, 并对应用抗心律失常药物和洋地黄类药物的病人判断药物疗效及副作用, 以便及时调整药物及用量。(4) 为安装起搏器的病人观察起搏器感知和起搏功能。(5) 观察体内埋藏式自动心脏复律除颤器(AICD) 的工作情况。

1973年 Peter T 等^[1]报道了用TTM观察急性心肌梗塞后心律失常、永久性起搏器安装术后与诊断不明的阵发性心悸病人。认为TTM有助于检出急性心肌梗塞出院后病人的室性异位激动, 发现恶性心律失常的潜在危险, 发现起搏器功能异常, 并为阵发性心悸及晕厥病人提供诊断依据。近年来在以下方面报道较多。

一、捕捉伴有偶发、短暂症状的心律失常

Safe AF等^[2]做了82例患者TTM与