

如果患者上气道存在明显的解剖性狭窄因素,无手术禁忌症,可考虑进行手术治疗。

治疗 OSAHS 的手术包括:解除鼻腔和鼻咽部狭窄手术,如,鼻中隔偏曲矫正、鼻内窥镜手术、腺样体切除术;解除口咽部狭窄的手术,悬雍垂腭咽成形术(UPPP)、激光悬雍垂腭咽成形术(LAUP)、软腭射频消融手术等;解除喉咽部狭窄的手术,如舌根部分切除、舌扁桃体切除术、舌根组织射频消融、上下颌骨前徙、舌骨悬吊固定等。其中以 UPPP 开展最为广泛。

自 1980 年 Fugita 报道以来,UPPP 在临床上得到了广泛应用,以 AHI 下降 50% 为标准,其有效率为 50% 左右。严格选择手术病例,即选择有明显口咽部狭窄的患者,有可能提高 UPPP 手术有效

率。UPPP 有可能造成鼻咽腔狭窄、闭锁、鼻腔返流、开放性鼻音等并发症。自 1998 年开始韩德民采用保留悬雍垂、扩大软腭切除范围的改良 UPPP 手术(H-UPPP),有效地避免了上述并发症的发生。

H-UPPP 手术的特点是:手术设计强调了结构、功能与症状三者之间的关系,首次提出了腭帆间隙的概念,扩大了软腭切除范围,同时完整保留了悬雍垂、功能性肌肉和较完整的黏膜组织。因为打鼾主要是因为软腭的震颤引起的,而 UPPP 手术中切除了部分软腭组织,所以能够有效地解除打鼾,但解除打鼾不一定能有效解除睡眠时的呼吸暂停,即使患者术后打鼾消失也应该定期做术后多导睡眠监测,以确定手术疗效,决定是否需要进一步处理。

LAUP 和软腭射频消融的优点操作相对简便、术中出血少等,其缺点是:手术范围一般仅限于软腭和悬雍垂,只适用于轻度 OSAHS 患者或单纯打鼾患者。对 OSAHS 患者应该强调内外科结合的综合性治疗。一般来讲,对于年老体弱、合并严重并发症者应采取保守治疗;对于存在明显上气道解剖性狭窄因素、无明显并发症者应首先考虑手术治疗。对于重度 OSAHS 患者应做好围手术期处理,以降低手术危险性。

● 小结

睡眠状态,尤其是 OSAHS 患者的睡眠状态,与心血管系统疾病的发生具有密切的关系。在很多情况下,OSAHS 是心血管系统疾病的源头疾病,对 OSAHS 早期治疗可有效的预防心血管疾病的发生。

(收稿:2002-12-09)

同种原位心脏移植的实验和临床应用研究

哈尔滨医科大学附属第二医院心脏外科(150086) 臧旺福 夏求明

【编者注】臧旺福,现任哈尔滨医科大学附属第二医院心外三科主任,主任医师、教授,博士研究生导师。曾去美国和加拿大研修,主修冠脉搭桥外科、复杂先天性心脏病的外科治疗和心脏、心肺移植。获得国家科技进步二等奖 1 项、中华医学科技进步一等奖 1 项、黑龙江省科技进步一等奖 1 项,医疗科技进步奖多项。主持国际合作研究课题 1 项、国家级科研课题 5 项、省级课题 7 项。对心脏外科的复杂先天性心脏病、风湿性心脏病的瓣膜置换和成形、感染性心内膜炎、动脉瘤、心脏肿瘤等外科手术具有丰富的经验。在近年的工作中,开展了大量的人工瓣膜置换、瓣膜成形以及各种先天性心脏病的外科手术治疗工作,特别是在同种瓣膜移植方面,具有丰富的经验。

心脏移植是现代医学领域的一项高新科学技术,是衡量一个国家移植水平的客观依据之一。

本课题是在培养一支能完成心脏移植这一系统工程的技术骨干队伍的基础上,经过动物实验过渡到临床应用。同样,对临床应用中所出现的问题开展了相应的实验研究。重点研究了心脏移植中的关键性问题,包括供心缺血性损害的预

防与保护,移植方法的改进与评估,术后早期右心功能不全的影响因素与防治,移植心脏冠状血管病变对远期存活率的影响,以及免疫耐受等相关方面的研究与探讨。

● 临床研究

1. 根据供心质量的要求,结合国情,设计“急性脑死亡”取心法—因客观原因内容从略。

2. 移植方法的改进:原位心脏

移植术中,目前大多数中心采用 Lower 和 Shumway 介绍的原位心脏移植的标准术式。但因受者的部分左、右心房保留,故称之为心室移植。这种术式吻合方法相对简单,移植近期效果肯定,从而被认为是原位心脏移植的“标准”术式。近年,通过我们的研究和一些心脏移植中心的研究结果发现,标准术式移植后的心脏存在一定的解剖学和

生理学上的不足,如移植心脏二、三尖瓣关闭不全的发生率约为 67% 左右,可能是由于心房的异常增大,心房受两个窦房结的支配呈不协调收缩及房室瓣被变形的心房牵拉所至。另外,标准术式移植后心律失常的发生率较高,窦性心律失常发生率为 18% ~ 44%,早期心动过缓为 38%,其中 40% 需安装临时起搏器。

正是由于上述原因,我们采用了一种改进术式,即双腔静脉吻合法心脏移植(国内领先),此方法将受者右心房也全部切除后,供心的上、下腔静脉与受者的上、下腔静脉吻合。尽管此方法吻合时间可能延长 15 分钟左右,但保存了完整的右心房,从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能,提高了病人的生存质量。国外文献报道,该方法移植术后 1、3、5 年生存率分别为 87%、82%、81%,较标准法分别为 74%、70%、62% 为高。另外,在我们的研究中还采用了另一种全腔原位移植术式(亚洲首例),它完整保留了供心解剖形态,对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全有重要作用。该例术后恢复特别顺利。但因临床操作稍复杂,临床推广应用有待进一步研究。

3. 手术技术的改进:从心脏移植上改进了易导致吻合口狭窄的后壁内翻缝合法,采用全外翻式吻合,保证管腔内壁的平滑,确保术后吻合口通畅,防止血栓形成。

4. 供心的保护:在供心保存期间(包括术中、恢复血供前),应用冠状静脉窦持续微流量逆行灌注氧合保存液(与国际同步),能及时提供给心肌氧和所需的代谢底物,又可排除心肌内代谢产物,具有较好的供心保存效果。另外,脑死亡之后呼吸和循环的维持十分重要,我们

采用的气管插管和维持血液循环正常等措施,使供心的心肌保护在脑死亡期间得以保证。

5. 移植后早期右心衰竭的防治:移植术后早期右心功能不全的发生除了与供心和受者的正确选择、心肌保护的优劣程度以及术后的正确处理等多方面有关以外,我们的临床研究证实,术前肺动脉高压是导致心脏移植术后急性右心衰竭的主要因素。心脏移植受者术常规右心导管检查,确定心肺功能状态,如 $PVR > 2.5$ Wood 单位,强调需进行肺血管降压实验以判定肺血管病变的可逆程度,以便选择适合的患者。体外循环中超滤的应用,调整转流后血流量,避免右心室容量负荷过重以及术后适当应用血管扩张药物,强调术后早期强心、利尿等方法,明显降低右心衰竭的发生率,提高了手术早期的存活率。

● 临床基础研究

1. 心肌保护的实验研究:针对心肌保护可能出现的问题进行了系列的实验研究。供心首次停搏液通常选用低温(4℃)停搏液直接灌注常温的心脏,但此方法可导致心脏的痉挛和冠状血管的痉挛,我们的一组动物实验研究证实,低温确实可以造成心脏的快速冷痉挛,它的危害主要有心肌能量消耗,冠状血流阻抗的增加,心肌功能恢复延缓。研究进一步发现温度降低,痉挛的发生率越高,产生痉挛的主要原因是激活心肌肌浆网 Ca^{2+} 快速释放通道,使大量 Ca^{2+} 进入肌浆,在实验基础上通过适当提高灌注液的温度,用 15℃ 停搏液首次心肌灌注,待心脏停搏后再全量灌注 4℃ 停搏液。结果证明心肌停搏确切,无痉挛现象发生,病理学检查无器质性病变。此外,我们还对心肌停搏液的成分进行研究和改进,认为钾的

浓度影响心肌保护的效果,如钾的浓度 $> 30mEq/L$ 会引起血管内膜的损害,研究结果表明其浓度应在 20 ~ 25mEq/L 之间。有关心肌冷挛缩问题,国外也引起重视,并有相应的文献报道。

2. 移植心脏远期冠状血管病变的实验研究:冠状血管增殖性病变是心脏移植远期主要并发症之一,其机制尚不清楚。国外的研究认为其与免疫排斥反应有关,且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤,认为免疫学因素和抗排斥反应药物是导致冠状血管增殖性病变的主要因素。但围术期供心缺血性损伤与冠状血管增殖性病变是否有直接的关系尚无定论。我们通过动物实验的研究证实,供心缺血缺氧以及恢复血供后的再灌注损伤均可以造成移植心脏的冠状血管内皮损伤,有时这种损伤是不可逆的。进一步研究表明,正是这种损伤可能是移植心脏冠状血管病变的始动因素,而免疫学因素和抗排斥药物在此基础上进一步影响冠状血管的损伤与修复,从而导致冠状血管增殖性病变。但确切的机制还有待深入的研究。另一组实验发现,在动物心脏移植早期应用 ACEI 可以明显地抑制移植心脏的冠状血管增殖性病变,同时也发现心肌局部的肾素—血管紧张素增高也参与移植后冠状血管病变。

3. 右心衰竭的实验研究:应用野百合碱注射,成功地建立了大鼠的慢性右心衰竭模型。研究发现,在右心衰竭的形成过程中—氧化氮合酶和肿瘤坏死因子起着十分重要的作用,对临床治疗和预防移植术后早期右心衰竭有一定的指导意义。

4. 免疫耐受的动物实验研究:成功地建立了大鼠异位同种心脏移

植的动物模型。在此基础上,进一步的研究认为,应用胸腺细胞或紫外线照射,可以成功地诱导大鼠的免疫耐受,临床应用效果有待进一步的研究证实。

5. 心肌细胞移植:90 年代初期,有人发现移植到成年鼠心肌内或皮下的供者心肌能够存活,这是一个里程碑,标志着心脏治疗新领域的开始。近年,心肌细胞移植的研究已经有了重要进展。应用同种或异种的胚胎心肌细胞、成年心肌细胞、平滑肌细胞、骨骼细胞、骨髓细胞等作为供者细胞,以鼠类、兔、犬和猪等作为实验动物,用不同的实验模式和移植方法,都证明心脏缺血区的移植细胞能够存活并与宿主细胞结合而改善心功能。近期的研究已经模拟临床应用,把这种技术转移到大动物的模式中,说明细胞移植用于人类心肌修复的时机已经逐渐逼近。目前,我们实验研究的前期工作已经完成(在全国器官移植学术会议上大会报告)。

● 临床应用与推广应用

自 1992 年,我院开展临床工作以来,至今共完成原位心脏移植 9 例,心肺移植 1 例。获得长期存活 7 例,存活时间迄今分别为 9.5 年、8 年、7 年、5 年、4 年、1.5 年和 1 年,病人仍健康存活。经随

访检查,病人心功能均恢复为 I 级,均从事正常人的生活。前 3 例均为国内存活时间最长(均大于 7 年),生活质量优良的病例。全部存活病例均在随访过程中,并进行定期系统检查。

自 1992 年首例心脏移植成功以来,1995 年以后相继有福建协和医院、上海胸科医院、沈阳陆军总医院等单位的专家组到我院学习心脏移植。学习后,福建协和医院、湖南湘雅医院等十余个单位开展了心脏移植工作,并取得了可喜的成绩。于 1999 年由我院牵头,在哈尔滨成功地举办了全国首届心脏移植研讨会。著名移植专家夏穗生教授和心血管著名专家朱晓东院士对大会给予了极高的评价,认为医大二院的心脏移植工作无论是在临床工作还是科研工作中,在全国均处于领先地位,并极大地推动了国内心脏移植工作的开展。同年,我院心胸外科被卫生部授予心脏移植继续教育培训基地。

几年来,我们共发表相关论文 100 余篇,主编《现代心脏移植》、《实用心肺移植手术学》,并应邀参编有关心脏移植内容的相关著作共计 14 部,在中华医学网上进行心脏移植的专题讲座、特邀参加并分组主持脑死亡法制定会议。获得了

1998 年黑龙江省科技进步一等奖、2001 年中华医学科技进步一等奖和国家科技进步二等奖。

● 创新点

首创急性脑死亡取心法避免供心热缺血性损伤,保证供心的质量;改良后壁内翻缝合为全外翻式吻合,保证术后管腔通畅,无血栓形成,对预防右心功能不全有益;亚洲首例全心脏移植术临床应用;比较了标准原位心脏移植,全心脏原位移植和双腔原位心脏移植,发现后两种术式在保持供心心房解剖形态和术后心脏传导系统的完整性、改善右心功能等方面明显优于标准术式;发现心肌保护中的心肌冷挛缩现象,经研究证实是由于心肌与保护液温差所致,首次采用 15℃ 停搏液,心脏松弛停搏后,再全量注射 4℃ 停搏液,效果满意;移植吻合时创用持续温血停搏法,缩短了供心完全性缺血时间,提高心肌保护效果;制定一套术后防治早期排斥反应的方案和措施;并对主要并发症右心功能衰竭重点研究;对移植后远期冠状血管病变发病原因进行了实验探索,证实其与供心缺血氧以及再灌注损伤相关外,冠状血管内膜受损是远期冠状血管增殖性病变的始动因素。实验证明应用 ACEI 抑制血管增殖性病变有明显效果。

(收稿:2003-11-20)

上海转基因小鼠模型研发平台通过验收

上海转基因和基因剔除小鼠模型研发平台,新近通过专家验收。

目前这个国内最大规模的小鼠常规转基因和基因剔除技术平台,获得了各种类型的转基因小鼠 30 种,基因剔除小鼠 7 种,基本实现了转基因或基因剔除小鼠的规模化生产。这个研发平台已达到每年可研制 60 种转基因小鼠和 25 种基因剔除小鼠的能力,为国际一流水平。

随着国际人类基因组计划的即将完成,利用基因组结构、个体发育过程、组织细胞结构等与人类相近的小鼠模式生物体系,来建立与功能基因、疾病基因、药物基因相关的动物模型,已成为国际生命科研的热点。有了这类转基因小鼠动物模型,就能更好地揭示人类基因的奥秘。上海转基因和基因剔除小鼠模型研发平台的问世,有助于科学家解析人类基因组中所包含的数万条基因的功能,有助于搞清哪些基因具有药用价值,哪些基因有缺损,为我国相关领域的研究和生物医药产业的发展提供强有力的技术支撑。

(新华社稿)