

· 综 述 ·

甲状腺激素在心脏移植手术中的应用

陈群清 综述 闫玉生 审校

(南方医科大学珠江医院 心胸外科, 广州 510282)

摘要: 心脏移植供心的严重缺乏以及供心质量问题是困扰心脏移植术后疗效进一步提高及心脏移植广泛开展的主要原因。随着甲状腺激素(thyroid hormone, TH)与心脏功能关系研究的进一步深入,在心脏移植手术中应用 TH 的研究取得了可喜的进展,它不但可提高供心的质量、心脏移植的成功率、降低死亡率,同时可使原本不适宜移植的供心得到利用,从而大大扩大了供心的数量。目前有许多心脏中心将 TH 作为常规治疗手段应用于心脏移植。现对 TH 在心脏移植中的应用作一综述。

关键词: 甲状腺激素; 心脏移植; 三碘甲状腺原氨酸

中图分类号: R654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-4848(2005)06-0426-03

Application of Thyroid Hormone in Heart Transplantation CHEN Qun-qing, YAN Yu-sheng. (Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Zhujiang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510282, P. R. China)

Abstract: The shortage of donor heart and the lack of satisfactory donor heart are embarrassing heart transplantation. With the development of the study of the effects of thyroid hormone(TH) on cardiovascular system, amazing achievement has been obtained. TH could improve the quality of donor heart, increase successful rate and reduce mortality of heart transplantation. In the mean time, some donor hearts that could not be used originally had been used after TH application, thus expanded donor pool. TH has been a routine treatment measure in heart transplantation in many heart centers. The application of TH in heart transplantation has been reviewed in this article.

Key words: Thyroid hormone; Heart transplantation; Triiodothyronine

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)可直接或间接地影响心血管系统功能,甲状腺功能异常的症状与体征常在心血管系统表现出来。随着 TH 与心脏功能关系研究的进一步深入,TH 在心脏手术,包括心脏移植手术中的应用越来越多的被关注^[1]。

1 低三碘甲状腺原氨酸综合征与心脏功能

Chopra 等^[2]发现在糖尿病、感染、恶病质、急性心肌梗死、慢性充血性心力衰竭和严重创伤等患者血浆中三碘甲状腺原氨酸(T₃)或甲状腺素(T₄)的水平明显下降,反 T₃(rT₃)水平明显上升,而促甲状腺激素(TSH)、游离 T₄(FT₄)仍保持在正常范围,临床上没有甲状腺功能低下的表现,一旦上述疾病治愈,TH 又恢复到正常水平。因此认为上述严重疾病可引起 TH 的代谢异常,称为低 T₃ 综合征或正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome)。一方面,它被认为是机体的一种自我保护性反应,另一方面,它也是机体中环境稳定受到破坏时对甲状腺功能产生损害

死亡率的提示指标,是提供病因学及预后判断的根据。

Opasich 等^[3]发现慢性充血性心力衰竭患者 T₃ 水平持续低下,死亡或需立即行心脏移植患者的 T₃/rT₃ 的比值(2.2 ± 1.6)明显低于存活时间长于 6 个月的患者(4.4 ± 2.5)。Hamilton 报道^[4],中度至重度心力衰竭的患者中,有 18% 出现低 T₃ 综合征,随访观察发现低 T₃ 综合征患者的死亡率(48%)明显高于无低 T₃ 综合征患者的死亡率(21%),表明低 T₃ 综合征与心脏功能的损害有明显的关系。

Carrel 等^[5]对心脏手术前后 TH 的变化进行了详细的观察,并对其临床意义进行了深入的研究,认为心内直视手术使 TH 代谢异常,术后患者出现低 T₃ 综合征,并认为应用 T₃ 来纠正低 T₃ 综合征状态可能对术后心功能的恢复及机体状况的改善有益。我们观察了体外循环对甲状腺功能的影响,认为体外循环可严重影响甲状腺功能,低 T₃ 综合征对心脏手术后患

合征所带来的临床问题越来越受到重视。

2 脑死亡患者 TH 水平与心脏功能的变化

随着器官移植的普遍开展,许多学者对脑死亡状态下各器官的病理生理变化进行了深入的研究。临床心脏移植的供心基本上在各种严重疾病或创伤的脑死亡患者中获得,脑死亡伴随着神经内分泌的改变,导致机体代谢功能的损害,在这种条件下,甲状腺功能亦受到严重的损害。Jeevanandam^[7]认为 85% 的脑死亡患者出现低 T_3 综合征,脑死亡患者的心脏表现为进行性、严重的血流动力学、生物化学损害,它与低 T_3 综合征有密切关系,它可导致心肌收缩力下降、高能磷酸盐缺乏、组织内乳酸堆积和心肌能量储备下降,最后导致心脏功能损害,临床上有相当一部分脑死亡患者的心脏并不能作为供心进行心脏移植。因此,避免脑死亡导致的这些损害,稳定供心的状况是个重要的课题^[8]。但同时也有实验显示补充 T_3 对心脏移植的供心具有良好的血流动力学效果。Votapka^[9]将实验大鼠分为两组,一组将脑死亡大鼠离体心脏用 T_3 进行处理后移植,另一组做对照,结果显示用 T_3 处理组大鼠心脏移植术后具有较高的左心室峰压 ($P < 0.005$),较低的左心室舒张期末压 ($P < 0.01$) 及较高的心排血量 ($P < 0.01$)。说明脑死亡大鼠心脏在移植前应用 T_3 处理将明显提高心脏移植后的功能。其具体的作用机制仍有待于进一步研究,它包括 TH 可增加心肌细胞膜 $Na^+-K^+-ATPase$ 的基因表达、肌浆网 $Ca^{2+}-ATPase$ 的基因表达、减少受损伤心肌细胞 Ca^{2+} 超负荷、提高线粒体的能量供应及提高心肌细胞耐受缺血-再灌注损伤的能力等。

3 TH 在心脏移植手术中的应用

随着心脏移植的广泛开展,心脏移植供心的严重缺乏以及供心的质量问题是困扰心脏移植术后疗效进一步提高的主要原因。Novitzky^[10]首先在心脏移植中应用 T_3 进行治疗,脑死亡患者的 TH 代谢发生异常,出现低 T_3 综合征,给心脏的捐献者(脑死亡患者)术前静脉注射 T_3 ,结果发现经 T_3 治疗组的 70 例供者心脏全部可供移植,且受者术后无 1 例因低心排血量综合征而死亡;而对照组 19% 供者的心脏因血流动力学的损害而不适合于心脏移植;同时,体外循环后 2 h 内,治疗组多巴胺和速尿的用量较对照组明显减少 ($P < 0.05$)。Novitzky^[11]的进一步研究表明, T_3 的应用可

Jeevanandam 等^[12]对 24 例患者进行心脏移植,其中 6 例接受了大剂量的正性肌力药物以提高左心室充盈压,从临床脑死亡到获得供心的时间为 49240 h (94.5 ± 73.5 h),其中 2 例心脏停搏 10 min,尽管应用大剂量的正性肌力药物,心脏彩色超声心动图仍提示供心的左心室功能明显下降,左心室舒张期末压高而血流动力学表现,供者在移植前应用 T_3 (最大剂量 $0.6 \mu g/kg$,时间 139.17 ± 32.00 min),移植时左心室舒张期末压下降,血流动力学逐渐稳定,正性肌力药物用量减少^[11]。表明 T_3 对供者心脏功能的恢复具有良好的作用。

Timek^[13]研究发现在大剂量或长时间的儿茶酚胺作用下,心肌细胞的收缩作用下降,这是脑死亡患者供心的典型表现,但应用 T_3 后,这些心肌细胞的收缩能力得到恢复,由此说明对供心进行 T_3 处理,有利于供心功能的提高。

Rosendale^[14]认为脑死亡患者因器官灌注不足可导致器官功能的损害,回顾性分析了 1999 年 11 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日联邦器官共享与器官移植网络的 4 543 例心脏移植患者,所有的供者都接受了三联激素替代治疗(口服甲基强的松龙、输注抗利尿激素、 T_3 或 T_4),应用单变量和多变量因素分析来评价三联激素替代治疗后供心的质量,观察术后 30d 内的死亡率及早期心功能不全情况。结果治疗组与对照组术后 1 个月的生存率分别为 96.2% 和 92.1% ($P < 0.01$),早期心功能不全发生率分别为 5.6% 和 11.6% ($P < 0.01$);多变量结果分析表明三联激素替代治疗术后 1 个月死亡的几率下降了 46%,早期心功能不全的发生率下降了 48%,并认为类固醇激素加甲状腺激素同样可以减少术后心功能不全的发生率。

对脑死亡者心功能的评估和处理,目前还没有标准的方法。为了评估脑死亡患者作为心脏移植供体可能的相关因素,法国南希学院医院(Academic Hospital of Nancy)对 71 例脑死亡患者进行了回顾性研究^[15],观察脑死亡原因、血流动力学指标、血管活性药物的用量、激素替代治疗、心脏超声心动图结果以及心肌细胞损伤的生化指标等,结果表明在脑死亡导致心功能不全的患者中,进行 TH 替代治疗可增强心功能,并可提高作为移植供心的数量。

英国 Papworth 医院供体器官处理小组对那些起始并不适合做心脏器官移植的供者进行研究,他们发

力学状况并不理想的供者器官进行常规的激素替代疗法, 包括 T₃、抗利尿激素和胰岛素等, 结果表明供者可移植的器官数目增加了 30%^[14]。

随着研究的进一步深入, T₃ 已逐渐应用于心脏移植的各个方面。Jeevanandam^[17] 为解决供心缺乏的问题, 将低于标准的儿童心脏移植到成人体内(供者/受者体重比为 0.44±0.20), 经过严格的围手术期处理, 其中包括在心脏移植过程中灌注液里加入 T₃ 等措施, 所有 6 例患者心脏移植后均顺利出院。

目前, 应采取各种手段扩大供心数量及提高供心质量^[18], 许多国外心脏中心或移植中心将 T₃ 作为心脏移植围术期常规的治疗手段应用于临床, 随着研究的进一步深入, T₃ 的应用时机、剂量、适用范围以及其作用机制等方面的问题有待于进一步深入探讨。

参 考 文 献

- 1 Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. *Thyroid*, 2002, 12 (6): 517-521.
- 2 Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, *et al*. Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5-triiodothyronine (T₃) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975, 41(6): 1043-1049.
- 3 Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, *et al*. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J*, 1996 17(12): 1860-1866.
- 4 Hamilton MA. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Ann Thorac Surg*, 1993 56(1Suppl): S48-S53.
- 5 Canel T, Eckstein F, Englbinger L, *et al*. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(5): 577-582.
- 6 陈群清, 孙耀昌, 徐志飞, 等. 心脏手术对甲状腺功能的影响. *中国胸心血管外科临床杂志*, 1998, 5(2): 98-100.

- 7 Jeevanandam V. Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid*, 1997, 7(1): 139-145.
- 8 Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, *et al*. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*, 2003, 75(4): 482-487.
- 9 Votavka TV, Carvasser DA, Pennington DG, *et al*. Effect of triiodothyronine on graft function in a model of heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(1): 78-82.
- 10 Novitzky D, Cooper DK, Human PA, *et al*. Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. *J Heart Transplant*, 1988, 7(5): 370-376.
- 11 Novitzky D, Fontanet H, Snyder M, *et al*. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology*, 1996, 87(6): 509-515.
- 12 Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, *et al*. Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13(4): 681-687.
- 13 Timek T, Bonz A, Dillmann R, *et al*. The effect of triiodothyronine on myocardial contractile performance after epinephrine exposure: implications for donor heart management. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17 (9): 931-940.
- 14 Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, *et al*. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts with improved early function. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1336-1341.
- 15 Boudaa C, Lalot JM, Pernier JF, *et al*. Evaluation of donor cardiac function for heart transplantation: experience of a French academic hospital. *Ann Transplant*, 2000, 5(4): 51-53.
- 16 Lloyd-Jones H, Wheeldon DR, Smith JA, *et al*. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantation. *AORN J*, 1996, 63(2): 416-426.
- 17 Jeevanandam V, Mather P, Furukawa S, *et al*. Adult orthotopic heart transplantation using undersized pediatric donor hearts. Technique and postoperative management. *Circulation*, 1994, 90(5 Pt 2): II 74-II 77.
- 18 Ellman PL, Ronson RS, Kron IL. Modern concepts in heart transplantation. *J Long Term Eff Med Implants*, 2003, 13(6): 465-483.

收稿日期: 2004-11-23 修订日期: 2005-02-20

编辑 冯桂娟

· 医学名词 ·

创伤学(十一)

汉 文 名	英 文 名	汉 文 名	英 文 名
血栓	thrombus	变形	disfiguration
血栓形成	thrombosis	压凹性水肿	pitting edema
复发性出血	recurrent hemorrhage	创伤性水肿	traumatic edema
充血	hyperemia, congestion	粘液性水肿	myxedema, mucous edema
血肿	hematoma	淤血性水肿	stagnation edema
出血点	hemorrhagic spots, petechia	炎性水肿	inflammatory edema
瘀点	petechia	无菌性炎症	aseptic inflammation
出血斑	ecchymosis	炎性充血	inflammatory hyperemia
瘀斑	ecchymosis	强直	rigidity, rigor