

心脏移植的现状与展望

广西区人民医院 (530021) 贺榜福 综述 林 辉 审校

自 1967年首例人类心脏移植成功以来,心脏移植效果已有了显著提高,目前全世界每年大约有 3500人接受心脏移植手术,截至 1999年 4月为止,全球已经有 304个医疗中心完成心脏移植手术 48841例,心脏移植后总的 1年、3年、5年和 10年生存率分别为 79.4%、71.9%、65.2%和 45.8%⁽¹⁾。心脏移植已成为晚期充血性心力衰竭的有效的治疗手段。本文就心脏移植的现状与未来的发展前景综述如下。

1 心脏移植的历史与现状

1967年 12月,南非开普敦 Barnard医生成功地进行了世界第 1例人的原位心脏移植,虽然移植后患者因肺部感染仅存活了 13天,但这次手术的成功却在世界上引起了人们对于心脏移植的重视。他的第 2例心脏移植患者存活了 20个月。在世界上第 1例心脏移植术后几周,经充分准备的 Shumway和他的同事们也完成了他们的第 1例心脏移植手术,尽管如此,其后一段很长的时间,因为移植后器官的排斥和供体、受体选择标准等一系列问题得不到很好解决,使心脏移植工作的发展停滞不前。直到 1981年,由斯坦福大学开始将环孢素 (Cyclosporine) 应用于临床,1982年开始应用于梅尼苏达大学,1984年开始广泛应用于心脏移植,从此心脏移植进入了飞跃发展的阶段。目前全世界每年大约有 3500人接受心脏移植,全球至今大约完成 5万例左右的心脏移植。在亚洲首例临床心脏移植 1968年由 WADA完成,但由于传统文化及宗教的影响,此后很长一段时间停滞不前,直到 1987年心脏移植数量才有所增加,1987年 7月 17日至 1996年 12月整个亚洲完成心脏移植数量为 380例,其中台湾完成了 178例,泰国完成了 95例,南韩 1992年至 1996年共完成 65例,新加坡和印度分别完成了 12例⁽²⁾。我国心脏移植手术起步较晚,第 1例人体心脏移植手术于 1978年由上海瑞金医院张世泽等医师完成,患者活存了 109d,在我国心脏移植上开创了先河⁽³⁾,近年来我国心脏移植无论从数量上和质量上都有着长足的发展,它成为移植量最多的医院是福建医科大学附

例⁽⁴⁾,其次为复旦大学附属中山医院 2000年 5月~2001年 4月共完成 10例⁽⁵⁾,第 3位的是哈尔滨医科大学第 2临床医学院 1992年以来共完成了 6例,最长存活 8年⁽⁶⁾。

2 心脏移植的受体选择与供体选择

2.1 受体选择:①年龄在 60岁以下,除心脏以外其他脏器功能良好者 65岁亦可。②心功能Ⅳ级 (NYHA) 或心功能未至Ⅳ级,但危及生命的心律失常而药物治疗无效或无法用一般心脏外科手术治疗者。③有严重的心绞痛而无法再行冠脉搭桥手术者。④终末期心肌病 (特发性心肌病、肥厚性心肌病和扩张性心肌病和冠心病)。⑤心脏射血分数 $< 0.2 \sim 0.25$ 。⑥肺血管阻力 $< 6 \sim 8$ Wood单位或用药物后可以纠正至此水平以下者。⑦无恶性肿瘤或活动性感染性疾病。⑧无近期肺梗塞。⑨无严重的外周或脑血管疾病。⑩肝、肾、肺和中枢神经系统功能正常或可逆性功能不全。

2.2 供体选择:①年龄小于 60岁;②不需使用大量的正性肌力药物;③无心脏病史;④心电图正常;⑤ ABO血型相配;⑥体重相差不超过 20kg;⑦ T-淋巴细胞交叉配型阴性;⑧血清学检查无病毒性肝炎。

3 心脏移植的外科技术

Lower及 Shumway于 1960年提出的原位心脏移植技术,一直沿用至今,它包括从心房中部离断 (保留受多根肺静脉与左房后壁的连接),切除供者和受者的心脏,并于相应的半月瓣上方切断大动脉。而原位心脏移植术开展 40多年来,手术术式虽在不断改进,但可归纳为全心原位心脏移植术 (TOHT)、双腔原位心脏移植术 (BOHT)和标准原位心脏移植术 (SOHT) 3种,3种术式各有其优缺点。

早年供心切取需于相邻的手术室进行,因此必须将脑死亡供者 (在生命维持下) 送至受者所在医院。1962年的实验证明冷缺血时间延长至 7小时仍然是安全的,并能保持移植心脏的正常功能。在 70年代中叶,所谓“远程心脏采集”已成为常规;现在供心的切取多在远地的医院中,受者小组施行。

同时另一移植小组准备受者,并以同样方法切除受者的心脏,然后将供心原位植入,吻合心房中部及大动脉。近年双腔原位心脏移植术逐渐为人接受,该法虽然手术时间延长了15分钟,但其保存了右房解剖的完整性,从而维持了术后三尖瓣的正常功能,而且窦房结的功能亦较好保留。

4 心脏移植术后免疫抑制治疗

环孢素主要抑制淋巴活素(Lymphokine)的产生和释放。自从20世纪80年代早期该药用于心脏移植以来,大多数心脏移植中心均采用环孢素、硫唑嘌呤和皮质激素三联疗法,进行长期免疫抑制治疗,虽然每个中心用药方案不同,但都共同遵循一个给药原则,即开始时给予强烈免疫抑制,然后逐渐减轻给药强度,多数病例逐渐停用皮质激素,还有许多中心术后早期加用多克隆抗胸腺细胞球蛋白或单克隆抗CD3制品(DKT3)进行溶淋巴细胞或诱导疗法数日。对诱导疗法目前仍有较多争议,但它对临界肾功能低下的患者可能有延缓环孢素应用,推迟首次排斥的作用。

20世纪90年代是免疫抑制药物和疗法发展活跃的时期,其在心脏移植临床的反应主要集中在免疫抑制的维持和移植排斥的治疗上。最初的研究显示 Tacrolimus 对于心脏移植的顽固排斥可替代维持疗法中的环孢素,但在心脏移植患者进行的临床随机试验显示,该药并无特别的优越性⁽⁷⁾。

Mycophenolate mofetil 是美国FDA于90年代批准的第二种免疫抑制药物,在心脏移植上,该药有优于硫唑嘌呤的令人鼓舞的初步报告,但是,还需要长期随访以便确定该药是否能减少移植血管病的发生。该药的作用机理是通过抑制次黄嘌呤核苷一磷酸脱氢酶从而阻断嘌呤的合成,达到选择性阻断T、B细胞增殖,抑制抗体形成及毒性T细胞的产生,但该药不影响细胞因子的产生⁽⁸⁾。

FK506是一种强有力的免疫抑制剂,受到国际器官移植中心的广泛重视,在临床应用和基础研究中发现:该药的免疫抑制作用的分子机制是通过与内细胞受体结合成复合物,抑制胞浆内磷酸酶神经钙蛋白的活性,阻断JL-2转录,抑制T细胞活化,从而发挥强大的免疫作用⁽⁹⁾。

虽然治疗心脏移植排斥的基本方式仍然为加大皮质激素剂量,但是已对许多其他药物及疗法进行了探索,并将它们用于对皮质激素性的排斥反应。它们

巴细胞治疗),辅助使用甲氨嘌呤(剂量与治疗风湿类疾病相同),全身淋巴照射以及光消除法的应用。

5 心脏移植术早期并发症

5.1 围术期并发症: (1) 欲作心脏移植的病人约有10%~20%死于等待供心期中。这些终末期心衰常需加强治疗以过度到心脏移植,当病情恶化时必须迅速使用心室辅助装置。(2) 心脏移植后中期常因肺动脉压升高,导致严重和顽固的右心衰竭,是造成围术期死亡的主要原因。处理方法:① 选用缺血时间相对较短的供心;② 选用体重大于受者的供者供心;③ 认真纠正pH、 PO_2 、 PCO_2 ,防止肺血管的痉挛。④ 静脉给予多巴酚丁胺、异丙肾上腺素或前列腺素E₁,以迅速控制肺动脉压。对于上述无效者可选用肺动脉球囊反搏或机械循环支持泵⁽¹⁰⁾。(3) 肾功能不全也是心脏移植早期易出现的并发症之一,这是同种心脏移植病人常伴有肾功能不全,加上体外循环和移植本身亦会导致肾功能的损害,免疫抑制药物环孢素的主要副作用是肾毒性。术后早期要严密观察尿量及肾功能的变化,如尿量少者给予利尿,对出现急性肾衰药物治疗无效时,可使用腹透或血透。

5.2 排斥反应: 在非特异性免疫抑制的条件下,所有同种移植受者均处于过度免疫抑制和免疫抑制不足的威胁之下。免疫抑制不足可导致移植物的排斥或者甚至消失,过度免疫抑制虽然可保留有功能的移植物,但却有导致机体免疫力低下,产生各种感染的可能。所有同种脏器移植均有移植后早期排斥最为活跃,但以后逐渐消弱的倾向。故此临床可根据具体情况调整免疫的强度。

同种心脏移植排斥反应分为超急、急性和慢性三种类型: ① 超急性排斥反应是在术后几小时到几天发生,在早期往往没有临床症状和体征;晚期临床征象出现时,排斥可能已不可逆转。为早期检出心脏排斥,临床对超声心动图、核磁共振、心电图和免疫学等许多不同的方法进行研究⁽¹¹⁾,然而这些方法只能帮助判断有无排斥,但没有一种方法具有高度的敏感性和特异性,这些方法均不足指导临床做出生死攸关的免疫抑制的决定。到目前为止,对于心脏移植手术后的排斥监测,最可靠的方法和“金标准”仍是心内膜活检,可判断排斥的级别,并指导临床治疗。心内膜活检时如移植物IL-2mRNA呈阳性显现则意味着更严重的排斥将可能发生⁽¹²⁾。这一发现对于预防严重排斥方面有一定的帮助。

成了患者免疫机能低下,因而比较容易发生感染,感染源可以是细菌、霉菌、病毒和原虫,感染可累及任何器官,尤以肺部感染和泌尿系统感染常见。严格监测早期感染是非常重要的,采取积极的措施及时诊断和治疗各种感染关系到患者的生死存亡,术后的胸部 X线检查、血和尿检查特别重要。

虽然有效预防移植后受者感染的方法不多,但也有些行之有效的措施。譬如用磺胺甲基异恶唑和 Trimethoprim 预防卡氏肺囊虫感染,用 Ganciclovir 预防巨细胞病毒感染等等。

6 心脏移植术后晚期并发症

6.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病: 迄今已有越来越多心脏移植患者受到弥散闭塞性冠状动脉粥样硬化性疾病的影响。目前缺血性后遗症是严重威胁着心脏移植患者的长期存活的主要并发症,是导致移植受者死亡的主要原因之一,约占心脏移植后死亡的 39%⁽¹³⁾。术后 1 年冠状动脉造影, 10% 的患者可见冠状动脉受损, 术后 5 年可达 50%。这种血管病变仅限于移植心脏的血管,这与血管内皮依赖物氧化合酶 (NOS3) 活性降低有关⁽¹⁴⁾。除免疫外,许多学者普遍认为: 还有许多非免疫因素联合作用可加速这种病变的发展⁽¹⁵⁾。这些因素包括传统风险因子,如血脂异常、肥胖、糖尿病、吸烟等,近年来有些学者发现移植心脏的血管病变与巨细胞病毒感染有关⁽¹⁶⁾。血管病变早期出现者临床预后不良。

在形态上,移植心脏动脉病变是一种向心、纵向的弥散性病变,可累及所有心外膜冠状动脉及其分支;偶尔也可出现近端局灶性病变,但极为少见,并且很少有相应的侧支循环形成。这种弥散持续性使得只能描绘管腔轮廓的血管造影低估病变的严重性。血管内超声检查可弥补血管造影的不足,现已成为一种较为敏感的检测和随诊同种心脏移植血管病的手段⁽¹⁷⁾。

冠状动脉阻塞性病变的临床表现一般为心肌缺血所致,常表现为左室功能衰竭、室性心律失常及猝死。缺乏心绞痛是本病的特点。血管造影确诊病变者,尤其是曾经一次缺血发作者,预后不良。在一组报告中: 冠状动脉任何损害为 40% 者 1 年成活率仅为 63%, 有充血性心力衰竭者 1 年成活率仅为 23%⁽¹⁸⁾。

在治疗方面,经典的导管介入治疗和外科的冠

章报道: 对美国心脏移植受者冠状动脉导管介入治疗的资料进行分析,结果显示导管介入治疗是安全的,并能获得良好的成功率,但是随诊期间病变继续进展并导致相应的后果。所以作者强调这些介入治疗仅有短期姑息作用。有些学者也进行了冠状动脉搭桥的尝试,结果表明: 冠状动脉搭桥对于治疗心脏移植冠状动脉阻塞是有效的,但死亡率较高⁽¹⁹⁾。

6.2 恶性肿瘤: 长期免疫治疗均有发生恶性肿瘤的风险,最常见的是淋巴增殖性疾病和皮肤癌,恶性肿瘤占心脏移植后死亡的 11%⁽¹³⁾。有一篇报道对美国、加拿大心脏移植中心的 173 份问卷进行分析,结果发现心脏移植后原发心脏恶性肿瘤 24 例,经过切除、化疗或综合化疗后,该组病人 12 个月存活率为 54%、24 个月存活率为 45%、36 个月、48 个月和 60 个月存活率均为 35%。作者强调早期诊断和切除可获得最好的效果⁽²⁰⁾。

7 心脏移植的展望

7.1 免疫抑制剂的改善: 新的免疫抑制剂的研制和临床试验结果证实: 新药的毒性似乎比拟代替的药物为低。动物实验显示,已有几种新药可能有助于减少同种心脏移植血管病的发生。即使这是新药的唯一优点,这也是一项非常重要的进展。人们期望免疫方面有重大的突破,进一步导致一种对特殊供体耐受的状态,从而不再需要长期维持免疫抑制,在这方面,最后有关 CTLA3- LG 和抗 CD4 联合使用的动物实验是令人鼓舞的⁽²¹⁾。近年来在排异反应的监测上,也有长足的发展,有研究证实: IL-6 mRNA 的动态检测在排异反应的发生中起着重要作用,它可成为排异反应的早期诊断的指标,抑制 IL-6 mRNA 的措施可望成为治疗排异反应的有效手段⁽²²⁾。受体心脏内产生的 IL-4 和由受体细胞携来的 IL-4 均具有降低心脏移植后排异反应的效果⁽²³⁾。此项研究结果有可能成为预防和排斥反应的新途径。

7.2 人工心脏: 即使有了最好的免疫抑制剂,我们依然不能解决日益增长的对供心的需求,不能解决 10 例潜在受体仅有 1 个供心的矛盾。为此人们仍在积极探索替代同种心脏移植的治疗方法,迄今研究最多的是非生物或机械心脏置换。在 20 世纪 80 年代,由最初作为暂时支持或移植过渡而推出的全人工心和左室辅助装置,有可能最终替代生物心脏的移植,当时研究侧重于安全性和有效性,而最近的研

其泵血功能更为接近生理心脏

几种新型的人工心脏: (1) Cleveland clinic连续血流泵,其优点是体积小,简单,可靠且造价低,是第二代植入式血泵。80年代中期在心脏移植前对患者进行循环辅助使其存活了31天,从而再次证实了此种血泵的可靠性⁽²⁴⁾。(2) 振动血流泵(VFP),此种VFP可控制肺动脉阻力从而治疗肺动脉高压。VFP的主要特点为:经调节驱动频率来控制血液向各主要器官的血流分布,并可控制外周血管阻力和阻抗,从而对心、肺血管均产生有益作用⁽²⁵⁾。(3) 电液泵TAH是一种涡轮驱动的电液泵人工心脏,其解决了气动血泵的诸多技术难题,结构设计相对简单,电机和涡轮机均被包裹在隔膜内,不与血液接触,因而避免了对血液的损害。人工瓣膜的叶瓣周围血流通道中存在一个瓦氏窝,这一回流区可防止血栓形成。TAH的搏出量可以75ml至135ml,所以适应于不同体重的患者。TAH的质量与天然心脏接近(400~500g),使用寿命为2年,血泵的速度、压力和流量均可调节从而保持了两心房生理压力的平衡⁽²⁶⁾。(4) 第三代人工心脏,由美国ARROW公司制造,与前两代人工心脏不同的是,其主件部分被植入胸腔,代替功能衰竭的左心室;电池部分则被埋在右侧腹肌下,由佩带在腰间的充电器通过皮肤直接为其充电,不需要任何提供能源电线露在体外,此外电池拥有蓄电功能,可以在没有充电的情况下,继续工作25min,这些特点可以使患者随意触水,避免了患者身体遭受感染的危险,使患者能同健康人一样自由活动。但电池寿命只有两年。

7.3 异种移植:一种可与人工心脏置换相媲美的方法是非人类生物心脏置换,即异种心脏移植。异种心脏移植受阻于强烈的免疫排斥。然而,随着基因技术的进展,基因中插入重要抗原决定簇的转基因动物的产生可望解决这个难题。这些抗原决定簇的表达可以改善或消除超急性排斥,超急性排斥是一种非常强烈的免疫反应。因为超急性排斥有赖于补体的激活,所以目前的重要工作之一是将人类补体调节蛋白插入猪的基因组,从而产生不激活补体、不产生超急性排斥的猪的家系。该障碍解决后,细胞免疫反应以及随后发生的移植物血管病将成为主要的问题。常用免疫抑制可将其控制于何种程度仍不可得知。我们也不清楚基本生理不相容是否有碍异种心脏功能。

发生改变。这些对原宿主并不致病的微生物,有可能引起严重的传染病。如人类免疫缺陷病1和2的流行很可能就这猿猴逆病毒跨物种传播引起的⁽²⁷⁾。由于人与猪的系谱距离较远,因此目前尚无资料证实猪可能是一种较为安全的供体。这种对公共卫生的潜在威胁使有关学者呼吁:在对此风险有较好认识前,在国家和国际对此达成社会共识前,应暂缓进行异种移植。

参 考 文 献

- 1 夏求明,臧旺福.心脏移植进展.中华器官移植杂志 1999; 20 (4): 201
- 2 Chu SH, Hsu RB, Wang SS. Heart transplantation in Asia. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999; 5 (6) 361
- 3 张世泽,周恩伯,方立德,等.原位心脏移植一例报告.中华外科杂志 1980; 18 (3): 204
- 4 廖崇先,李增祺,陈道中,等.原位心脏移植18例.中华胸心血管外科杂志 2001; 17 (4): 204
- 5 陈昊,王春生,宋凯,等.10例同种异体原位心脏移植的术后近期处理经验.中华胸心血管外科杂志 2001; 17 (5): 266
- 6 孙晨光,夏求明,李咏梅,等.同种异体原位心脏移植(附6例报告).中华器官移植杂志 2000; 21 (4): 237
- 7 Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al. A prospective trial of tacrolimus (FK506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 1
- 8 Laskow DA, Delerhol MH, Hudson SH, et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443). Transplantation 1994; 57: 640
- 9 Hutchinson IV. The mode of action of prograft and its significance for longterm graft survival. New Horizons Kidney Transplant 1997; 1: 22
- 10 Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, et al. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. Intensive Care Med 2001; 27 (8): 1321
- 11 李天发,于波,张瑶,等.心肌细胞凋亡与急性心脏移植排斥的关系.哈尔滨医科大学学报 2001; 35 (4): 263
- 12 Zink M, Gombotz H, Wasler A, et al. Intra-graft interleukin 2 mRNA expression during acute cellular rejection and left ventricular total wall thickness after

- after heart transplantation palliative procedure or successful long term treatment? Heart 1999; 82 (1): 47
- 14 Vejlstrup N G, Andersen C B, Boesgaard S, et al. Temporal changes in myocardial endothelial nitric oxide synthase expression following human heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2002; 21 (2): 211
- 15 Yamani M H, Haji S A, Starling R C, et al. Myocardial ischemic- fibrotic injury after human heart transplantation is associated with increased progression of vasculopathy, decreased cellular rejection and poor long - term outcome. J Am Coll Cardiol 2002; 39 (6): 970
- 16 Hosenpud JD. Coronary artery disease after heart transplantation and its relation to cytomegalovirus. Am Heart J 1999; 138 (5 Pt 2): 469
- 17 Mehra M R, Ventura HO, Stapleton DD, et al. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. Heart Lung Transplant 1995; 14 362
- 18 Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992; 11 892
- 19 Musci M, Pasic M, Meyer R, et al. Coronary artery bypass grafting after orthotopic heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16 (2): 163
- 20 Rodriguez C E, Gnttron M RM, Forbes T J. Treatment of primary cardiac malignancies with orthotopic heart transplantation. Bol Asoc Med P R 2000; 92 (4- 8): 65
- 21 Kird AD, Harlan DM, Armstrong NN, et al. CTDL A4 - Ig and anti- CD40 prevent renal allograft rejection in primates. Proc Natil Acad Sci USA 1997; 94 8989
- 22 李敬来, 萧明第. IL- 6mRNA在排异反应中的动态表达及其与移植心脏生存时间的相关性研究. 上海医学 2002; 25 (1): 5
- 23 Bijlsma F J, Kuil J, Tilanus M GJ, et al. Donor interleukin - 4 promoter gene polymorphism influences allograft rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2002; 21 (3): 340
- 24 Medvedev A, Gerhart R, Horvath D, et al. Cleveland clinic centrifugal blood pump performance under carious motor control modes. J ASAIO 1999; 45 (2): 169
- 25 Nitta SI, lambe T, Kobayashi M, et al. Chaotic dynamics in circulation with tohoku university flow pump. J Artif Organs 1999; 23 (1): 119
- 26 Tatsumi E, Masuzawa T, Nakamur M, et al. In Vivo evaluation of the national cardiovascular center electrohydraulic total artificial heart. J Artif Organs 1999; 23 (3): 242
- 27 Bach FH, Fishman JA, Daniels N, et al. Uncertainty in xenotransplantation: individual benefit vs collective risk. Vat Med 1998; 4 141

急性脑梗塞的抗凝治疗

广西桂东人民医院 (543001) 蒋柳结

抗凝治疗作为缺血性脑血管病的一种预防和治疗措施日益受到关注。急性脑梗塞抗凝治疗的理论基础是防止血栓的扩展及由此导致的神经功能缺损的加重,防止脑血管意外的发生。抗凝药物能够干扰血栓形成过程,从而为重要侧枝循环的建立及减慢脑缺血的过程争取了时间。本文就急性脑梗塞抗凝治疗的适应症、时机、药物剂量用法及并发症进行综述。

1 抗凝治疗的适应症

从理论和经验上分析,抗凝治疗对动脉硬化性血栓形成有一定的治疗作用。基于动脉硬化性血栓形成引起脑缺血的病理基础,抗凝治疗可用于急性

而仅有轻中度的神经系统损害表现者⁽¹⁾。在心源性脑栓塞中抗凝治疗对其急性期治疗有较好的疗效⁽²⁾。

2 抗凝治疗的禁忌症

禁忌症: (1) 年龄 80岁以上; (2) 深昏迷; (3) 颅内出血; (4) 未能控制的高压血,收缩压 26.7kPa (200mm Hg) 以上或舒张压 16kPa (120mm Hg) 以上; (5) 休克; (6) 出血倾向; (7) 纤溶禁忌症,如有凝血异常、近期消化道出血、手术、大创伤等; (8) 严重贫血; (9) 遗传性获得性出血性疾病; (10) 病人患有易于发生严重出血的解剖结构