

心脏移植的临床进展

华西医科大学附属第一医院心胸外科

张尔永 综述

田子朴 高治人 审校

自1967年 Barnard^[1] 开创了人类第一例心脏移植以来,已近20年。由于对手术适应证和禁忌证的严格掌握,手术操作技术的标准化和熟练,脑死亡概念受到法律的保护,使供心者在移除器官前有较稳定的生命体征状态;又加新型免疫抑制剂——环孢霉素(Cyclosporin)的应用;以及使用特制的活检钳经静脉心内膜活体组织检查术,从而提供了诊断早期心脏排斥反应的精确方法,使心脏移植术已成为治疗终末期心脏病的一个有效手段。目前,该手术已在8个国家的20多个医疗中心得到了开展,估计总数已逾1000例。疗效满意。在大的医疗中心,一年生存率70~80%^[2~4],五年生存率50%左右^[5]。因此,采用心脏移植术治疗终末期心脏病病人,以挽救病人生命,已为越来越多的医生和病人所接受。

一、心移植受者的选择^[3,5]

经过10余年的临床实践,目前对心移植受者的选择已有了比较一致的标准。

由于各种原因引起的不可逆的广泛心室心肌损害,导致顽固的慢性充血性心力衰竭,经内科治疗无效,又不能进行其他手术;估计病人将在6~12个月内死亡之终末期心脏病患者,且无以下禁忌者,可作为心移植术的受者。①年龄>50岁;②不可逆的肺血管阻力增高(压力>8个wood氏单位,此种情况可考虑做异位心移植或心肺联合移植术);③未吸收的肺栓塞;④活动性感染;⑤癌症;⑥严重肝肾功能阻碍;⑦胰岛素依赖性糖尿病;⑧淋巴细胞交配试验阳性;⑨急性溃疡病;⑩其他,如药瘾

者,精神病患者,心理社会问题,病人或家属不积极者。

二、供心者的选择

供心者多为脑损害所致的脑死亡患者。年龄应<35岁;无严重胸部损伤,体格大小与受心者相称;无活动性感染,无长期插管或周围组织灌注不良及血流动力学不稳定者;也无心脏停搏、心电图异常、需大量正性肌力药物的支持;无心脏病病史或心脏创伤者。

三、手术类型

心脏移植术分为原位心移植术(Orthotopic heart transplantation, OHT)和异位心移植术(Heteratopic heart transplantation, HHT)。两种术式均已定型。OHT以美国的斯坦福大学医学中心的Shumway为代表, HHT以南非的Barnard为代表。

和OHT相比, Barnard^[6]认为HHT有如下的优缺点。

(一)优点

1. 供心由于移植术造成的暂时性缺血而致功能低下时,和严重的急性排斥反应发生时,原心可起到辅助循环的作用;
2. 在不可逆排斥反应发生后,等待再次心移植术的过程中,原心可能维持循环;
3. HHT可能使某些原心的疾病逐渐恢复,如病毒性心肌炎;
4. 在肺动脉高压时,原心可支持供心的右室功能。

而患者发现率仅为10%,则效应指数(即对总病人的防治效果)为, $95\% \times 95\% \times 95\% \times 10\% = 8.6\%$ 。若患者发现工作加强进而基本普及发现工作,即使投药率等不变,也可使防治效果大大提高。患者发现率为30%、70%和95%时,其效应指数分别为25.8%、60.2%和81.7%。

因此,在一个地区如结防机构健全,在落实治

管的情况下,必须加强病人发现工作,这样才能使本地区的结核病疫情迅速下降。

病人发现工作必须与治管结合,做到“查出必治,治必彻底”。重点是发现传染源,要从实际出发,因地制宜。当前农村采用线索调查的方法较为适宜。发现工作须坚持经常化,经常性发现工作又应重视因症就诊。

(二) 缺点

1. 由于原心收缩功能很差, 胸腔内易形成血栓, 栓子脱落, 可危及患者生命, 故术后需要长期抗凝治疗;

2. 如原为缺血性心脏病, 心绞痛将持续存在;

3. 如原心植有人工瓣膜, 则有感染和/或血栓形成的危险性;

4. 当原心心律紊乱时, 需大剂量抗心律失常药物治疗时, 常影响供心。

Shumway^[4]认为, 在以下两种情况下, 方可考虑做 HHT。①供体和受体心脏大小相差悬殊, 估计供心不能负荷循环; ②估计原心功能最后能恢复者。

Losman^[7]认为, HHT 仅在目前一段时间可应用。随着免疫治疗的进展, 心肺联合移植的普遍开展, HHT 可能被取代。Barnard^[8]也认为, 今后如果成功地发现一个诱导免疫耐受的方法, 或者发现一个没有毒副作用的抑制剂, HHT 的某些优点不再显得重要。大多数病人将接受 OHT 的治疗方法。

四、排斥反应的诊断和监测

排斥反应的诊断, 主要通过症状、体征、心电图变化、免疫监测、经静脉心内膜活检等各种方法综合判断。后两种方法更及时和准确。

心脏移植术后的排斥反应诊断较为困难。为了避免严重的免疫反应所致的心肌损害, 绝不能等到临床症状出现时才确定诊断。心电图的变化可以提示排斥反应, 如各导联的 QRS 波电压下降 20% 以上时, 提示排斥反应的发生。但有许多因素可以引起 QRS 波电压的变化^[8]。这就影响了心电图诊断排斥反应的及时性和准确性。

1962 年 Sakakibard 等^[9]首次经静脉或动脉做右心室或左心室内膜活检取得心肌组织, 进行组织学的观察。10 年后, Caves^[3]等将此应用于心脏移植临床。

Cooper^[10]等用 5 个组织学变化及评分来判断排斥反应的严重程度, 有一定的参考价值。这五个标准是: ①血管周围间质水肿; ②心肌单核细胞浸润; ③甲绿派宁染色发现活跃淋巴细胞浸润; ④肌原纤维变性; ⑤血管的改变。

据每一项组织变化的有无及严重程度, 给予评分。0 = 正常; 1 = 轻度改变; 2 = 中度改变; 3 = 严重改变。各项指标的分数相加为总分; 最多可达 15 分。总分为 0, 提示无排斥反应; 0.5 ~ 2 分

示轻度急性排斥; 2.5 ~ 4 分示中度急性排斥; > 4 分, 为严重急性排斥反应。

经静脉心内膜活检术是目前最准确的诊断排斥的手段。而且可以指导临床用药。但由于为侵入性检查, 且有一定的并发症, 如栓塞、心室穿孔、心律紊乱、气胸等。故现在正寻求敏感的无创伤性的检查方法。

Nowygrad^[11]报道, 以器官质量 (mass) 作为诊断心脏排斥反应的指标, 以求早期诊断。此时, 患者的心功能尚在正常范围。他认为该法敏感, 且可以反复施行。左心室质量 = (心外膜容积 - 心内膜容积) × 1.05。心内外膜容积通过超声心动图检查而获得。还有作者采用⁹⁹锝标记的红细胞来测定右室容量和每搏输出量, 证实与组织学检查结果有高度相关性。

近年对排斥反应的发生机制及排斥反应的免疫学诊断研究较多。特别单克隆抗体的出现, 许多学者应用单克隆抗体来监测患者的免疫系统, 以期达到早期诊断排斥反应获得了一些进展。Rose^[12]指出, 在心肌组织中, T 细胞的出现, 特别是以 2a/T_H 亚群为主, 提示早期排斥反应。常规的组织学标准不能诊断的排斥反应, 如果应用单克隆抗体来区别细胞毒性 T 细胞及抑制 T 细胞, 却能得到阳性结果, 从而达到早期诊断的目的。Richard^[13]认为, 应用放射免疫标记的单克隆抗体来诊断排斥反应, 将有着远大的前途。Singh 等^[14]检测了用环孢霉素和小剂量强的松治疗的 35 个心移植病人的各项免疫指标 (包括 IgG、IgM、IgA、C₃、C₄、各 T 细胞亚群等) 后指出, 免疫球蛋白和补体在血管上持续地沉着, 提示着不可逆的脉管炎和移植物的排斥。在用环孢霉素和强的松治疗的病人中, 外周血液中的辅助 T 细胞/抑制 T 细胞的比值, 可以用来诊断排斥反应。

五、免疫抑制治疗

由于免疫学的进展, 使得移植心脏的排斥反应和感染率明显降低。因而一度处于低潮的心移植术又在一些医疗中心得到重视。有人称这是心脏移植的“复兴”。而这主要由于 1981 年来, 环孢霉素 (Cyclosporin A, Cy-A) 在临床上的成功应用^[15]。Shumway^[6]指出, 由于 Cy-A 的应用, 心移植术后, 70% 的病人以稳定的状态而出院, 5 年生存率至少是 50%。Cy-A 的作用机制主要是选择性地抑制 B 细胞和 T 细胞部份亚群的作用^[15, 16]。Borel^[15]

通过动物实验证实, Cy-A 的抗免疫作用较硫唑嘌呤强 3 倍。许多学者^[3,16,17~20]指出, Cy-A 与小剂量强的松联合使用, 不仅可以使抗排斥作用明显增强, 还能减少感染率。

用药方法: Cy-A 最初剂量为 18mg/kg/天, 以后根据药物的血浆含量调节用量; 强的松最初剂量为 1 mg/kg/天, 两个月以后, 剂量调节至 0.2 mg/kg/天。

Cy-A 在血浆的浓度, 可以通过两种方法测定。一种方法是放射免疫法, 适当的血浆浓度为 50~200ng/ml。另一种方法为高效能液态亲和色谱法 (High-performance liquid chromatography, HPLC), 适当的血浆浓度为 100~200ng/ml。

六、Cy-A 的毒性反应^[15,18]

(一) 肾毒性: 最常见主要表现为肾小球滤过率降低; 血尿素氮与肌酐的比率升高; 高血压; 高钾血症; 高尿酸血症。

(二) 神经毒性: 不自主的手指震颤, 偶见癫痫发作, 手掌的烧灼感; 面部和躯干的多毛症。

(三) 增加其他肾毒性药物的毒性作用。

(四) 血流动力学的改变, Greenberg^[21], 对心脏移植后 13±3 个月的 19 个病人进行了心导管检查及心内膜活检术, 结果在无症状的、接受了 Cy-A 和强的松治疗的移植病人中, 轻到中度的血流动力学异常是常见的。最常见的血流动力学异常为房压升高, 左室舒张末期压力升高; 射血分数下降。

(五) 有致淋巴瘤的可能^[2,15,22]。

近来有学者在心脏移植术后, 除了常规的药物治疗外, 还同时采用全身淋巴照射 (Total lymphoid irradiation, TLI), 并做骨髓移植。Donald^[23]采用这个方法治疗了 6 个病人。认为该法能使患者对供心的抗原产生特殊的耐受性, 从而使排斥反应易于控制。Najarian^[24]在肾移植的研究中也证明了 TLI 的有效性。但感染仍然是一个主要的问题。

七、影响预后的因素^[25]

排斥反应和感染在目前仍然是影响心移植结果的主要因素。除此之外, 研究者在临床上观察到以下现象。

(一) 受体和供体的年龄越小, 生存期越长。Hassel^[26]在一组心脏病病人中发现, 在 40 岁以下的病人, 感染率较低。他们也发现年轻病人中, 较少由于排斥反应而死亡。

(二) 接受白色人种供心的病人的生存期较接受非白色人种供心的病人生存期短。

(三) 原来患风心病病人的生存期较原来是冠心病和心肌病病人的生存期长。

(四) 除去因技术因素和早期并发症而致死者外, 非 B 抗原血型 (O、A 型) 病人生存期是含 B 抗原血型 (AB、B 型) 病人的 5 倍。

(五) 原有输血史的较无输血史的病人的生存期长。

八、心移植术的未来

Cooley^[18]指出:

(一) 全人工心脏 (The total artificial heart) 及腹部左心辅助装置 (Abdominal left ventricular assist device, ALVAD) 的应用, 可延长终末期心脏病人的生命, 为等待供心赢得了时间, 这将有助于扩大心移植的数量。

(二) 供体的选择仍然是心移植的一个难题和障碍; 随着抗排斥反应的进展, 可望减少组织配型的严格要求。

(三) Cy-A 的应用, 已经明显延长了病人的生存期及减轻了排斥反应, 且减少了感染的并发症。可望这类或其他药物更有效。一旦排斥反应可以完全预防, 或明显减轻, 心移植术必将更为广泛地为人们接受。

(四) 心移植手术将可能仅限于在少数主要医疗中心进行。将有一支由心外科医生、免疫学家、心脏病学家、肾脏病学家组成的特殊队伍, 主持病人的治疗。

(五) 应努力地减少心移植术昂贵的费用。

可以预期在不远的将来, 心脏移植将是治疗终末期心脏病最有效、最切实可行的方法。而试图用人工心脏来替代心移植的想法, 是不现实的。

参 考 文 献

- [1] Barnard CN, Human cardiac transplantation, an interim report, S Afr med J, 41, 1271~1274, 1967
- [2] Copeland JG, et al, Heart transplantation, Four years' experience with conventional immunosuppression, J Am med, Assoc, 251/12, (1563~1566), 1984
- [3] Cooley DA, Artif Organs, 9(1), 12, 1985
- [4] Oyer PE, et al, Cyclosporin in cardiac transplantation, a 2.5 year follow-up, Transplant

- proc 15, (suppl 1), 2546~2552, 1983
- [5] Shumway NE, Recent advances in cardiac transplantation, Transplantation proc, 15(1), 1221, 1983
- [6] Barnard CN, et al, Heterotopic versus Orthotopic heart transplantation, Transplant proc, 16(3), 886~92, 1984
- [7] Losman JG, Changes in indications for heart transplantation, An additional argument for the preservation of the recipients own heart, J Thorac Cardiovasc Surg, 84, 716~726, 1982
- [8] Baumgartner WA, et al, Cardiac homotransplantation, Curr probl Surg, 16, 1~61, 1979
- [9] Sakakibara S, et al, S, Endomyocardial biopsy, Jpn Heart J, 3, 537~42, 1962
- [10] Cooper DKC, et al, Technique complication and clinical value of endomyocardial biopsy in patients with heterotopic hearts transplants, Thorax, 37, 727~731, 1982
- [11] Nowygrod R, et al, Organ mass, An indication of heart transplant rejection, Transplantation proc, 15(3), 1225, 1983
- [12] Rose M L, et al, Use of monoclonal antibodies to quantitate T lymphocyte subpopulations in human cardiac allografts, Transplantation, 38(3), 230, 1984
- [13] Richard L, Wahl, et al, monoclonal antibody radioimmuno detection of transplant rejection Transplantation, 40/4, 451~453, 1985,
- [14] Singh G, et al, posttransplant monitor in cardiac allografts, Transplantation proc, 15(3), 1802, 1983
- [15] Kahan B D, Cyclosporine, The agent and it's actions, Transplantation proc, 17(4), 5, 1984
- [16] Cioley DA, Future of cardiac transplantation, Transplant proc, 16(3), 880~881, 1984,
- [17] Griffith B P, et al, Cardiac transplantation with Cy-A and Low-dose prednisone histologic graduation of rejection, Transplantation proc, 15(1), 1241, 15,
- [18] Griffith BP, et al, Powerful but limited immunosuppression with Cy-A and low-dose steroid, J Thorac Cardiovasc Surg, 87, 35~42, 1984
- [19] English T A H, Cardiac Transplantation, 3, 5-year experience papworth hospital, Transplantation proc, 15, (1), 1238, 1983
- [20] Reece I J, et al, Infection after cardiac transplantation treatment and prognosis, Tex heart Inst J, 11/1, 32~37, 1984
- [21] Oyer D E, et al, Cyclosporin A in cardiac allografting, A preliminary experience, 15, (1), 1247, 1983
- [22] Cleary ML, et al, Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphoma, Lancet, 1/8401, 489~493, 1984
- [23] Donald R Kaha, et al, Total lymphatic irradiation and bone marrow in human heart transplantation, The Annals of Thoracic Surg, 38, 2, 1984
- [24] Najarian J S, et al, Total Lymphoid irradiation and kidney transplantation, a clinical experience, Transplant proc, 13, 417, 1981
- [25] Cooper DKC, et al, Orthotopic and heterotopic heart transplantation, Aspects of cape town experience, Transplantation proc, 15 (1), 1232, 1983
- [26] Hassel LA, et al, Patients with congestive cardiomyopathy as cardiac transplant recipients, Am J Cardiol, 47, 1025, 1981

简 讯

中华医学会四川分会首次全省超声学术暨超声专委会成立大会于1986年9月在绵阳召开。来自医疗、教学、科研、部队、厂矿医院的143名超声医学的代表出席了会议。会上收到论文125篇,大会发言39篇,其中有属国内首次报告的文章;有在省内领先、国内尚少的文章;有罕见病种的超声诊断报告等。有关专家还作了国内外超声医学研究进展的

专题发言。会议放映了有关超声录像片,组织了专题学术讨论,制订了攻克我省薄弱环节的具体措施。会议生动、活泼,与会者收获颇大。

会议期间成立了首届超声专委会,黄承孝教授任主任委员,杨洁、李德旺教授和李思忠高级工程师任副主任委员。

(四川省医学会办公室)