

心脏、心肺及肺移植现状与进展

吴清玉

目前对于终晚期心肺疾病患者,心脏、心肺和肺移植是唯一有效的治疗方法,在许多发达国家发展迅速,而国内却尚在起步阶段。因此,了解心、肺移植的现状研究方向,以推动我国心脏、心肺和肺移植的发展。

1 发展现状

1996年,国际心、肺移植登记处报道了近12年来该领域的发展情况。1982年全世界开展了190余例心脏移植手术,90年代,全世界每年平均开展3500余例心脏移植手术。到1996年共实施了34300多例心脏移植术(包括再次移植1243例)。低于16岁的儿童心脏移植也发展较快,每年约200例左右,其中1岁以内婴儿787例和6~15岁儿童923例各占35%,1~5岁儿童523例占30%左右。成人心脏移植术后1年存活率约为79%,每年以4%的速度递减,12年后存活率约32%左右。近年来术后存活率有所增加,45~54岁间的受体患者存活率最高,当年龄大于等于65岁时,术后死亡率显著增加。儿童组1年和3年的存活率分别为82%和66%。再次心脏移植1年和3年生存率分别为52%和44%,死亡率与距初次手术时间显著相关,6个月以内再次手术者死亡率显著增加。心脏移植术后早期(<1月)死亡原因主要是非特异性移植器官功能衰竭(>45%),其次为急性排斥反应、感染和超急性排斥反应等因素。术后中期(1年内)的主要死亡原因有感染(40%)、急性排斥反应(30%)、移植心脏血管病变和其它因素。远期(>1年)死亡原因主要是移植心脏血管病变(40%),其它原因是恶性肿瘤、急性排斥反应和感染等。

至1996年全世界共报道了1954例心肺联合移植手术(包括再次移植60例),从1982年完成了13例开始,1989年完成24例达到最高峰,1995年减至137例。供体心肺器官来源严重不足和部分病例被单或双肺移植所取代是其减少的主要原因。儿童心肺移植以6~12岁占比例较大(70%),每年可实施20~30例。心肺移植术后1年存活率为60%,11年后低于20%。再次心肺移植1年和3年生存率分别为28%和22%。术后早期死亡原因主要是出血(40%)和非特异性移植器官功能衰竭(30%),其它包括感染、急性排斥反应和手术技术等因素。术后中期的主要原因是感染(60%),其它尚有阻塞性毛细支气管炎、非特异性移植器官功能衰竭、巨细胞病毒感染和急性排斥反应。远期主要原因是阻塞性毛细支气管炎(65%),其它为感染、移植心脏血管病变和恶性肿瘤等。

1988年以前,肺移植仅报道100余例,此后病例数迅速增加,1995年度共做了1020余例,其中单、双肺移植各占50%。到1996年全世界共完成了3194例单肺移植和1845例双肺移植手术,其中包括再次移植150余例。进入90年代,儿童肺移植也有长足进展,每年约开展40余例,其中以6~15岁儿童为主(60%~83%)。肺移植术后1年和6年的生存率分别为70%和40%,单肺移植结果与此近似,双肺移植6年生存率约为50%,近年来生存率又有新的提高。再次肺移植1年和3年生存率分别为42%和27%。45~54岁间的受体患者存活率最高,年龄大于65岁时,生存率明显下降。肺移植术后早期死亡的主要原因是非特异性移植器官功能衰竭(40%)和感染(25%),其它为支气管吻合口瘘(5%)、急性排斥反应和出血等因素。术后中期的主要原因是感染(55%),其它还有阻塞性毛细支气管炎、非特异性移植器官功能衰竭和恶性肿瘤。远期主要原因是阻塞性毛细支气管炎(60%),其它为感染和非特异性移植器官功能衰竭。

我国临床心脏移植工作始于1978年,上海瑞金医院完成首例心脏原位移植,患者存活109天。1992年2月北京安贞医院成功报道1例,患者存活近1年。迄今患者存活时间超过1年的约有5例,最长已存活5年(哈尔滨医科大学第二临床医学院),生活良好。国内临床心肺移植也已开展,1994年北京阜外医院为1例19岁女性晚期先天性心脏病患者做了联合心肺移植手术,术后患者存活16天,死亡原因是肺部感染和肾功能衰竭。北京安贞医院1995年2月,为1例特发性肺纤维化患者进行了左肺移植,患者已存活2年。

2 手术适应证与术式

成人心脏移植主要是晚期心肌病(65%)、冠心病(30%)患者,其它还有先天性心脏病、瓣膜病和再次移植

等。儿童患者主要是先天性心脏病(40%)和心肌病(30%)。临床广泛采用的心脏移植术式是完全移植供体心室,而心房采用供体心房和受体心房的成形术。90年代后开始实施全心脏移植术,即不保留受体右心房组织,而吻合供、受体上、下腔静脉,该术式可避免标准术式所致的心房扩大,心房吻合缘内凸,存在2个窦房结,易发生房性心律失常,房内血液形成涡流等缺点。国内已有1例全心脏移植报道,术后恢复良好。成人心肺移植患者主要是原发性肺动脉高压(30%)和先天性心脏病(28%),其它还有肺组织囊性纤维化、肺气肿、再次移植、特发性肺组织纤维化、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏等患者。临床心肺移植术式改进不大,均需吻合气管、主动脉和右心房,由于术后出血是早期死亡的首要原因,在如何更好地显露术野方面,许多作者做了有益尝试。成人单肺移植患者主要是肺气肿(44%),其它还有特发性肺组织纤维化、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏、原发性肺动脉高压、肺组织囊性纤维化和再次移植等。肺移植开展初期,气道吻合口并发症是移植失败的主要原因,由于吻合技术的改进和环孢素A的应用,使其已不再是主要危险。手术应尽可能多地保留受体支气管及其周围组织,并将供体支气管嵌入受体支气管内连续吻合,在是否同期吻合支气管动脉方面尚有争议。成人双肺移植患者主要是肺组织囊性纤维化(37.5%),其它还有肺气肿、原发性肺动脉高压、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏、特发性肺组织纤维化及再次移植患者。早期双肺移植术式是在体外循环下,将整个供体双肺连同左心房后壁植入受体胸腔,吻合左心房后壁、气管和主肺动脉。90年代临床开展了连续双侧肺移植术式,即先行右侧肺切除,移植供体右肺;再行左侧肺切除,移植左肺。该术式仅需并体循环或不用体外循环,因而可避免手术对心脏的损伤,减少术后出血;由于还可减少无血液供应的供体气道长度,减少了术后气道并发症,使术后早期生存率明显提高。儿童单肺、双肺及心肺移植患者主要是先天性心脏病、肺组织囊性纤维化和原发性肺动脉高压等。小于5岁儿童心肺移植患者主要是先天性心脏病和原发性肺动脉高压,5岁以上儿童患者主要是肺组织囊性纤维化。每年全世界约开展60例左右。

3 移植免疫

尽管对人类白细胞抗原(HLA)配型的临床价值仍有争议,但研究资料无可置疑地证明,供受体间HLA相符,尤其是HLA-II类分子包括HLA-DR相符,是保证移植物长期存活的重要条件。特别是对儿童或再次移植患者尤为重要。HLA分子中DRB1基因产物 β 折叠上氨基酸错配可能是启动急性排斥反应的关键。此外,血管内皮细胞抗原作为另一类主要组织相容性抗原,与心脏移植后排斥反应的关系已引起人们的重视。

心肌活检和肺活检仍是移植术后最重要的排斥反应监测手段之一。目前国际上有统一的心肺排斥反应诊断标准和分级标准,急性排斥反应的诊断主要依据血管外周及间质的单核细胞浸润,慢性排斥反应依据血管性粥样硬化症和阻塞性毛细支气管炎。此外还建立了多种新的检测指标,包括:(1)细胞因子及其受体水平,如血清白细胞介素、肿瘤坏死因子或细胞因子mRNA表达等;(2)可溶性粘附因子,如可溶性细胞间粘附分子1可溶性血管细胞粘附分子1等的水平。

同种异体移植急性排斥反应的治疗主要是应用免疫抑制剂,如联合应用环孢素A、硫唑嘌呤、抗淋巴血清及类固醇药物已取得良好治疗效果。OKT3、FK506及脱氧精肌素对于无法应用环孢素A的患者及难治性急性排斥反应也起到了积极的作用。其它方法包括:拮抗介导排斥反应的效应细胞或效应分子,局部免疫抑制疗法,诱导特异性免疫耐受,及采取免疫隔离等。

由于供体器官严重缺乏,异种移植已成为人们研究的热点和希望所在。目前临床已报道7例异种心脏移植,所用动物有猩猩、狒狒、猪和羊等,最长存活20天(狒狒)。由于猪来源丰富,器官大小与人类接近,是目前异种移植较理想的动物。克服猪-人异种移植后超急性排斥反应的关键是阻断补体激活。目前已进行的研究工作有:(1)培育表达人源补体调节蛋白的转基因猪;(2)外援性给药终止补体激活;(3)用分子生物学技术使猪不表达人天然抗体的靶分子等。

国外临床心脏、心肺和肺移植工作已开展了10余年,许多医疗中心视其为常规手术。但国内心、肺移植工作尚在起步阶段,现主要存在以下问题:(1)经费来源;(2)供体器官来源;(3)供体器官保存;(4)术后免疫监测和治疗,特别是对影响患者远期生存的慢性排斥反应的诊断和治疗,如血管性粥样硬化症和阻塞性毛细支气管炎。目前,在这些方面仍有大量的研究工作,在基础研究方面需积极开展免疫耐受和异种移植研究。做好上述工作,我国心脏、心肺和肺移植工作定会得到长足的进步。