

# 心脏移植的现在展望

临床上心脏移植目前仍为一高难课题,尚有许多复杂问题未获解决。然而,近年来(1974—1976),据斯坦福(Stanford)大学医疗中心的经验,就病人的存活和康复而言,较前有了显著的进步。在这三年中,术后第一、二、三年的全部存活率分别是66%,63%,58%。本文目的在于阐述有关心脏移植所取得四项主要的进展,兹分述如下:

## 经静脉心内膜活检

经静脉心内膜活检术自1972年开始应用于心脏移植以来,即日益成为诊断心脏移植排异反应和测定治疗效果的重要临床手段。其操作在局麻下经皮肤穿刺仅需15分钟。按Seldinger氏技术,将心导管鞘插入右颈内静脉后,用一特制活检钳插进心导管鞘内并将其推进到右心室的顶端;从数处分别取2—3mm大小之标本。Seldinger氏技术的优点是心脏活检需重复进行时将是安全的。心外科的住院医师为78例病人作了830次活检。并发症包括室性早搏约20%,室上性心律失常3%,气胸0.4%,一例病人为了取出断裂的活检刀而进行了必要的颈内静脉切开。可提供正确诊断的活检标本占95%以上。

术后4—6周内,每5—7天常规地进行一次移植活检,用以早期诊断排异反应,评定治疗效果,附加分析受体免疫反应的其它重要指标。在临床病势不稳定时期应用活检是有益的,因为它尚可使我们能更保守地使用抗排异疗法,这种抗排异疗法完全是根据活检标本的客观组织学鉴定进行的。指示排异反应的形态学改变通常发生在临床表现之前,如房性心律失常,心电图电压降低,异常的舒张期奔马律等,故可在移植结构发生不可逆损伤前即着手进行治疗。这种重要现象足以说明我们经常进行心脏活检的原因。当前,活检仍然是早期发现急性排异过程的有价值的最敏感的特异指标。

## 兔源性抗人体胸腺细胞球蛋白(RATG)

临床上使用这种免疫抑制剂始于1973年10月,此后在60例病人身上使用了这种制剂。我们单位生产RATG的方法和Davis等的方法是同样的。受体开始9天投予免疫球蛋白总量为49mg/kg体重,分次肌注。于移植前及时开始使用,以后针对急性排异反应再给予同样剂量的RATG。

RATG尚被用于需要长期维持免疫抑制的病人,以预防复发性排异反应,中毒剂量的强的松所致的骨质疏松,肌肉耗损消瘦,严重感染及其它严重的肾上腺皮质功能亢进的体征。这一措施使强的松的剂量降低到可耐受的水平(“节省类固醇效应”)。为了调节剂量,我们还将免疫学检查(下文叙及)和心脏活检结合起来。这种办法成功地应用于四例患者。

在我们研究中心有关兔 ATG 和马 ATG 对心脏移植后免疫抑制的比较, 已有文章叙及。接受 ATG 的病人的特征是根据他们血清中排除兔球蛋白 (RG) 的动力学而定的。术后早期, 循环 RG 的半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 用改良的 Farr 氏技术所作的放射免疫测定法来计算。半衰期延长 (平均为  $11.4 \pm 1.6$  天) 直接关系到排异反应期的频度和严重性的减低, 首次排异反应的延迟发生, 存活率的增加; 半衰期缩短 (平均  $1.57 \pm 0.25$  天) 则说明发生相反的效果。

肌肉注射 RATG, 不论是给予 1 个或多个疗程, 都没有严重的毒性反应。臀部肌注可引起局部炎症和疼痛, 显微镜检查有淋巴细胞和白细胞浸润以及肌细胞溶介。在肌肉功能上有影响, 病人活动稍感困难, 停药后经加强理疗可完全恢复。由于肌注有局部毒性反应, 所以我们现正在改进制剂, 以便能自静脉给药。

## 免 疫 学 监 护

从 1973 年 10 月当 RATG 作为一种免疫抑制剂在我们医学中心应用后, 循环 RG 的半衰期即被用来调节个体的免疫抑制疗法。如早已指出, 血清中 RG 的半衰期短, 则排异反应发生的时间短, 排异反应的频度增加, 存活率下降。这些记录的意义表明, RG 的半衰期短, 就应积极静注皮质类固醇, 增加 RATG 的注射次数。如第 74 例病人因有难以控制的复发性急性排异反应期而需行再植术, 在其第二次手术后血清 RG 的半衰期持续延长, 最低 1.5 天到最高 12.7 天, 病人术后没有发生排异反应。由于 RG 的半衰期延长对控制免疫抑制, 减少 RATG 给药次数来说, 是一个有利的特征, 故重复 RATG 疗程以进一步延长半衰期的好处是不言自明的。

我们曾证明, 用绵羊 e-玫瑰花瓣形成试验测定循环 T-淋巴细胞水平可反映人体的免疫反应。在术后时期末梢血液中 T-淋巴细胞比例的明显升高 ( $+3SD$ ) 和用直接移植物活检诊断的起始排异反应时间 ( $r=0.82$ ,  $P<0.001$ ) 之间存在密切关系。这种关系仅在术后头 30 天是可靠的, 此后 T-淋巴细胞数升高的假阳性则明显地增多。因此, 术后早期的一个主要目标, 是在一周内将末梢 T-淋巴细胞比例抑制在正常值的 10% 以下。如果每日所测玫瑰花瓣试验指出这一预期的反应未能达成, 那么 RATG 的给药剂量和次数均应增加。

在经活检证实排异反应前 1—3 天, 循环 T-淋巴细胞有一典型的升高。这种典型的升高可发生在 RATG 初次疗程之末或治疗停止之后。在这个 T-淋巴细胞返跳的临界时期, 考虑到促进免疫反应输出链的激活, 再开始注射 RATG 以预防排异过程的充分表现。继续不断用心脏活检观测, 如果活检结果一直正常, 就不加用其它免疫抑制剂。此外, 这一方法也能减少经静脉给予的皮质类固醇。然而, 现在还没有足够的经验来论证这类预防性免疫抑制的长期效果。这种治疗方法的局限性是它依赖于缓慢增高的 T-淋巴细胞分数, 当升高的曲线过于陡峭, 在应用 RATG 的情况下所获得的活检标本往往是不正常的。因此, 有必要采用静脉使用甲基强的松龙和放线菌素 D 这种治疗严重的初期排异反应的标准方式。

## 心 脏 再 植

我们为心脏再植规定了两个适应症: (1) 迅速的移植物的动脉粥样硬化, (2) 难以控制

的复发性急性排异反应。有5例患者需进行心脏再植，二例是由于前一原因，另三例是由于后一原因。其中两例术后分别存活33和14个月。两例均因第一次移植术后反复发生排异反应而行再植手术。第三例由于移植物的迅速动脉粥样硬化而于再植术后活了16个月，估计死于心律失常和中度冠状动脉粥样硬化症。

对移植术后最初二个月内反复发生急性排异反应而需过分免疫抑制的病人和在这种排异反应过程中有严重的移植物失败的临床征象的病人应考虑进行再植术。心外器官系统有活动性感染和进行性功能减退者禁忌再植术。

长期存活的病人每年进行心导管和冠状动脉造影检查以期发现冠状动脉粥样硬化。这一心脏移植的术后晚期并发症前已详述，如果显示已进展为严重的栓塞性疾病，又没有禁忌因素时，就应建议进行再植术。

Griep 在 1970 年根据病理学说提出一个控制移植物动脉粥样硬化的方案，这个学说以及从前 Kincaid-Smith 进行肾移植的经验，提示应联合使用 潘生丁和 新双香豆素钠来预防移植物的血管内微小血栓的形成，同时应降低血脂质的水平以减缓动脉粥样硬化病变的迅速产生。自从采取了这种预防措施后，移植物动脉粥样硬化的发生率有了显著的下降。因此，这种并发症已不再是心脏移植后长期存活的障碍了。

[Baumgartner.W.A, J.Cardiovas.Surg.75(4)525.1978) (英文)

胡大仁译、孙砚田校]