

# 心脏移植的发展近况

沈阳军区总医院 林朝胜 综述 佟 铭 审校

自从1967年Barnard等人首次成功地完成了人体心脏移植术以来,全世界已有上万人接受了这种手术<sup>[1,2]</sup>。随着手术技术的提高,医疗设备的改进,免疫抑制疗法和心脏保护措施的发展,心脏移植的成功率和远期生存率都有明显提高,它可望成为治疗晚期心脏病的一种很有价值的先进方法,本文对其发展近况作一综合论述。

## 一、心脏移植的应用范围及术前准备<sup>[3,4]</sup>

(一)受者的选择及准备:各种晚期心脏病患者,用其它药物和外科疗法无法医治,顽固性心力衰竭达Ⅳ级,预期只能存活数月者可考虑接受心脏移植术,包括心脏病、冠心病、风心病、先心病和放射性心脏病等。凡有严重的全身性疾病如肝肾疾患、活动性溃疡病、胰岛素依赖性糖尿病和有感染者应为禁忌,肺血管阻力升高,但肺动脉瓣压力阶差 $<2.0\text{kPa}$  ( $<15\text{mmHg}$ ),以及60岁以下老人为相对适应症<sup>[5]</sup>。

受者在术前需作全面检查,包括系统查体,检查肝肾功能,胃肠功能,肺功能,神经和精神活动,凝血机制,血流变学和免疫学指标。心脏检查包括心电图,二维超声心动图,左、右心导管的血流动力学测定和左心室、冠状动脉造影。在等待手术期间,患者仍需抗心衰和支持疗法,有些人还需要用主动脉内气囊泵或Jarvik-7型全人工心脏进行辅助循环<sup>[6]</sup>。

(二)供者的选择及准备:因其它原因造成的脑死亡而无器质性心脏病者可作为心脏供者。一般是指外伤或脑部病变引起的持久性中枢神经系统损害。脑电图和神经系统

检查确诊为脑死亡,左心室和冠状动脉造影正常,心脏大小和重量、血型和组织相容性都与受者相配者,可确定为供者。轻型糖尿病人也可作心脏供者,但应在术前将血糖及离子控制在正常范围。术前常规检查血,尿,痰,切勿将感染传播给受者。供者在术前还应控制体温,高浓度吸氧,同时给予免疫抑制剂。合适的预处理可以使术后排斥反应减轻,延长生存期。

## 二、术后的心脏处理和保护<sup>[7]</sup>

受者在全麻和体外循环支持下开胸手术,在肺动脉瓣远端切断肺动脉,在冠状动脉孔下方1cm处切断主动脉,然后从心房后壁开始环切心房壁和房间隔。供者心脏切除后立即置入4摄氏度等渗盐水内,使其迅速降温至12~15摄氏度,并停止收缩。将供者和受者的心房壁、房间隔、主动脉和肺动脉依次缝合。从供者被夹住主动脉到移植后开放主动脉钳为心脏缺血时间,此期的长短对移植心脏的预后至关重要, $<3$ 小时者,移植心脏不发生明显病理改变。冠状循环建立后十分钟,可停止体外循环,使心脏复温复律。

## 三、移植心脏的病理生理及其保护

由于排斥反应对心脏血管的损害,移植心脏在24~36小时内会出现一过性功能抑制,心搏指数降低,右房压和肺动脉平均压升高<sup>[8]</sup>。病理学研究显示此时心肌呈暗红色,血管壁渗出心肌水肿,心肌灌注量减少,左心室腔容积缩小,有纤维素性心包炎,心内膜和心肌出血。心肌细胞膜和内质膜结构损害,膜通道系统活动障碍。上述改变持续3~7天。患者表现心功能不全和低位心房节

律,此期适用异丙基肾上腺素维持静滴,既可提高心率,又可提高心搏指数。

随着组织学改变的消退,移植心脏可恢复窦性节律、心功能逐步恢复、心内各腔压力正常,对运动的耐力也随之增加,术后8周心功能可恢复至Ⅰ~Ⅱ级。

移植心脏晚期可发生冠状动脉粥样硬化性心脏病,这是使远期生存率下降的重要原因之一。慢性排斥反应刺激移植心脏的冠状动脉内膜增生,形成粥样斑块,堵塞管腔、因移植心脏缺乏神经联系,临床常表现为无痛性心肌梗塞。据报导许多人因此而第二次或第三次接受心脏移植<sup>[9]</sup>。鉴于这种病变发生率很高,术后常规应用降脂药和潘生丁,防治冠心病。

#### 四、术后排斥反应的诊断和治疗

(一)排斥反应的诊断<sup>[10]</sup>:急性排斥反应发生时,临床症状包括一过性心功能障碍;出现第三心音或第四心音,形成舒张期奔马律,提示心室的顺应性降低;心电图标准导联和肢体导联低电压,QRS振幅降低20%,ST段抬高,伴有房性心律失常。心内膜心肌活检的特异性组织学改变为心内膜肿胀,纤维素和血小板沉积,血管周围水肿伴免疫单核细胞浸润,继发性毛细血管破裂、出血,动脉中层坏死。电镜下可见心肌细胞膜成分改变,导致细胞溶解。慢性排斥反应可表现为冠状血管内皮和周围单核细胞浸润,内膜增生和纤维化,晚期出现弥漫性的粥样斑块和特征性的向心性管腔狭窄,心肌缺血坏死。

近几年无创检查方法的迅速发展使排斥反应的诊断趋于多样化,如同位素<sup>111</sup>钡标记淋巴细胞能定量分析淋巴细胞在移植心脏的浸润情况,是早期诊断的敏感方法<sup>[11]</sup>。二维超声心动图和同位素<sup>99</sup>锝扫描显示左室内径明显缩小常提示中、重度排斥反应<sup>[12]</sup>。磁共振能显示排斥反应致心脏结构改变的清晰图象<sup>[13]</sup>,如心肌内局灶性出

血、水肿、坏死,心腔内血栓和室壁水肿等。

细胞免疫学指标如末稍血中T淋巴细胞和自发的玫瑰花形成试验,是术后头一个月内敏感的诊断指标,后期因易受感染和药物反应的影响,假阳性增多<sup>[14]</sup>。尿中聚胺测定反映淋巴细胞增生和排斥反应的程度,升高>28%有诊断价值,可作为连续监测的指标<sup>[15]</sup>。

上述方法都有一定的诊断价值,但最关键最准确的诊断方法是心内膜心肌活检。

(二)排斥反应的治疗<sup>[16-18]</sup>:免疫抑制疗法是对抗排斥反应、改善生存情况的最重要的方法,目前主张术前预防性服用免疫抑制剂,术后立即三联用药,即强的松龙、环孢霉素A(CSA)和硫唑嘌呤,将末稍血白细胞控制在 $4 \sim 5 \times 10^9/L$ (4000~5000/mm<sup>3</sup>)。三联用药的目的在于加强免疫抑制效应,减少药物毒性,减轻排斥反应和感染的发生,实践证明这是有利生存期的合理治疗方案。

近几年问世一些新型免疫抑制剂,如抗总T淋巴细胞单克隆抗体(OKT<sub>3</sub>)能阻止T细胞的细胞毒作用、抑制排斥反应。多克隆抗人体胸腺细胞球蛋白(RATG)可加强免疫抑制疗效,且无肾毒性<sup>[19,20]</sup>。

虽然,受者常规应用免疫抑制疗法,但多数人仍会发生1~2次急性排斥反应。第一次在术后1~2天,第二次在术后8周左右。早期出现急性排斥反应需立即加用甲基强的松龙,更生霉素,或OKT<sub>3</sub>,RATG和抗淋巴细胞血清。为了防治排斥反应引起小冠状血管堵塞,需用肝素、华法令或潘生丁。95%的患者经合理治疗能安全渡过此关。晚期出现急性排斥反应常不甚严重,只要增加口服强的松量即可。

在免疫抑制剂治疗期间要始终监测细胞免疫学指标,以此指导用药,根据情况定时复查心内膜心肌活检、同位素、心电图等检测排斥反应的方法。

## 五、术后的心外合并症及其处理<sup>[21,22]</sup>

术后感染发生率高与大量应用免疫抑制剂有关,肺部感染占60%,泌尿系感染占30%,个别有霉菌感染。败血症是术后早期死亡的主要原因之一,应使患者置于隔离的监护病房,并常规用抗菌素。肺梗塞也是较常见的合并症和死亡原因,多继发于肺炎、败血症和全身衰竭状态。诊断依靠痰液和血气检查、支气管抽吸法和毛细支气管 lavage 法,极个别人需作肺活检和穿刺抽吸法确诊。腹部合并症包括结肠坏死、胆囊炎、胰腺炎等,与长期卧床和全身衰竭状态有关,因此术后应加强营养和支持疗法。免疫抑制剂可诱发肝肾功能损害,血细胞减少、淋巴瘤,激素可引起骨质疏松症、股骨头无菌性坏死、消化性溃疡和穿孔。还有一些少见合并症如肺动脉高压,脑血管意外,多脏器衰竭等也是造成死亡的原因。心外合并症也直接影响预后,因此应高度重视,及时诊断处理。

## 六、预后和随访<sup>[23]</sup>

近几年来,合理的治疗排斥反应及其它合并症,使心脏移植者的生存情况明显改善,据英国Stanford大学报导,术后一年生存率>80%、五年生存率50~60%,最长生存期>18年。多数生存者心功能恢复I级,生活完全自理,半数以上者回到病前的工作岗位,从事教师、商人等职业,个别人从事竞争性较强的工作。

患者长期服用免疫抑制剂和抗凝药、因此需长期随访。平均60天出院,以后头三个月内每周复查二次,后一年内每周复查一次,一年后每月复查二次。复查包括检查症状、体征,肝肾功能,血、尿中免疫指标,心电图,超声心动图和同位素等。心内膜心肌活检术后一周内每日一次,二月内一周一次,一年内每两个月一次,疑有排斥反应时立即加作。心导管和冠状动脉造影每年复查一次。

## 七、存在的问题和前景<sup>[24,25]</sup>

目前世界已有二十多个国家的上百所医院能够完成心脏移植手术,但远不能适应晚期心脏病需此手术的要求。这种手术尚不能广泛开展的原因如下:①手术对技术和设备的要求高,一般医院很难达到;②供者缺乏,脑死亡概念尚未被广泛接受,加上在性别、身高、年龄、血型和组织相容性上有严格的要求,故找到合适的供者很不容易;③排斥反应仍是影响预后的重要因素,还要探寻一种免疫抑制力强,毒副作用小的药物,这是器官移植学科的重大课题;④医疗费用昂贵,而重度晚期心脏病病人多半是经济条件较差的人,这也是限制手术开展的一个因素。

接受了心脏移植的人,心脏功能、运动耐力和精神状态得到很好的恢复,生活质量显著提高,说明这种治疗方法不是简单的死期的拖延,其社会效益是令人鼓舞的。我们有理由认为心脏移植术是治疗晚期重症心脏病的一种很有前途的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Jamieson W et al, Br Med J 1979, 1:93
- [2] Gerald W, New Engl J Med 1978, 298:683
- [3] Alank et al, Circulation 1975, 52:531
- [4] Gerald W, New Engl J Med 1984, 311:1436
- [5] Hardesty R L, Transplant Proc 1983, XX: 737
- [6] Arnold S et al, New Engl J Med 1986, 314: 644
- [7] Richard R et al, J Thorac Cardiovasc Surg 1981, 41:196
- [8] Alfredo et al, Circulation 1986, 74(II):77
- [9] Frazier et al, Transplant Proc 1989, 21: 2489
- [10] Henk-Jan Schuurman, ibid 1989, 21:2529
- [11] Howard J et al, Circulation 1987, 75:868
- [12] Novitzky O et al, Transplant Proc 1989 21: 2533
- [13] Thomas et al, Circulation 1986, 74:145
- [14] Wijngaard PLJ et al, Transplant Proc 1989, 21:2521
- [15] Kussell DH et al, J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 96:806
- [16] Galluoci V et al, Transplant Proc 1989, 21

2490

- [17] Micheal P et al, *ibid* 1989, 21:2467  
 [18] Spratt P et al, *ibid* 1989, 21:2481  
 [19] Wollenek G et al, *ibid* 1989, 21:2499  
 [20] Weimar et al, *ibid* 1989, 21:2497  
 [21] Miller et al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988, 96:696

- [22] Verdi J et al, *Transplant Proc* 1989, 21: 2579  
 [23] Loisk et al, *JAMA* 1976, 236:2082  
 [24] 中华胸心血管外科杂志 1987, 1:3  
 [25] Bristow R et al, *New Engl J Med* 1986, 316:873

## 钾与高血压的研究进展

第三军医大学大坪医院 张全贵 张晓莉\* 综述 刘光耀 审核

虽然德国生物化学家Bugne很早就指出钾具有拮抗钠的生物效应,直到新近一系列的研究才有更多证据提示钾摄入不足是高血压的发病因素之一,摄入高钾可明显的降低血压。本文分三个问题介绍近年来钾与高血压的研究进展,以引起人们的重视与争论。这三个问题是:①食物钾与高血压的流行病学研究;②钾供给对血压的影响;③钾降低血压的机制。

(一)食物钾与高血压的流行病学研究  
 一些研究者指出,高血压与钾摄入或尿钠/钾比率存在着一定关系<sup>[1-7]</sup>,血压与钾的排泄量呈反比,与尿中 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比率呈正比。早在50多年前的Addison以及后来的Priddle均发现,人摄入高钾饮食可明显降低血压。这种作用,对于血压正常者,效果不显著;而对于高血压患者,却有明显的降压作用。日本学者Sasaki等<sup>[8]</sup>报告日本北部两个村庄的居民,虽然都食用相似的钠盐,血压却出现明显的差别,血压较低的居民摄入钾盐比血压较高的居民明显高。Voors等通过一组5至14岁儿童的研究发现,白人小孩比黑人小孩排钾多50%,他们对食谱进行分析提示,这种差异主要是由于体内的钾不同,而不是钾的摄入差异<sup>[9]</sup>。但同时的另一篇报告则认为主要是由于摄入钾量不同引起(黑人 $23 \pm 2.2\text{mmol}$ ,白人 $54 \pm 2.2\text{mmol}$ )。尿钠及尿钾排出也有明显差异

(黑人钠 $130 \pm 10\text{mmol}$ ,钾 $24 \pm 2\text{mmol}$ ;白人钠 $162 \pm 7.4\text{mmol}$ ,钾 $40 \pm 1.8\text{mmol}$ )<sup>[9]</sup>在美国南方白人中也发现尿中排钾低而高血压发病率较高。有作者在试图给予高钾饮食以进一步证实摄入钾对血压的影响,研究中意外发现,富含钾的食物——新鲜蔬菜、水果、瘦肉均为昂贵食品,推测这很可能是美国经济地位较低的黑人摄入钾低,造成高血压发生高的社会原因<sup>[9]</sup>,这些资料提示,摄入钾低者,高血压发生率高;摄入高钾者,可降低血压。

流行病学研究发现尿中钠/钾含量的比率与舒张压和收缩压显著相关。从非洲游牧部落的研究中可以看出,生活在乡村环境中的男性居民,尿中钠/钾比率为1.9,他们的血压较低(平均 $17.2/10.4\text{kPa}$ );而移居城市的男性居民,尿钠/钾比率为3.4,他们的血压较高(平均 $18.7/10.7\text{kPa}$ ),这种尿中钠、钾比例的差异主要是由于他们食物中钠、钾比例不同造成的。而城市女性居民血压较高,除与钠/钾比率高有关外,不与她们比农村女性居民肥胖有关<sup>[9]</sup>。在美国,心血管流行病学调查发现黑人的高血压发生率明显高于白人。作者通过10年的观察,比较研究了20岁左右白人及黑人女孩(黑人491例,白人181例)的尿钠、尿钠/钾比例和血压,发现黑人女孩24小时尿钠平均为 $112\text{mmol}$ ,白人女孩为 $36\text{mmol}$ ;尿中钠、