

展,抑制异常运动和姿势的发展。通过训练,重组受伤大脑的功能,以减少和减轻脑瘫的发生。通过研究证明是正确的。

2. 采用方法安全、科学、经济和有效。所用方法包括早期教育、全身按摩、体操和主动运动训练(俯卧抬头、翻身、坐、爬、站和走)对大多数没有明显脑损伤的早产儿有强壮体魄、发展智力的作用。家长除去门诊随诊外,不需要医疗花费,对于因脑损伤出现异常神经征象的患儿,所采用物理康复技术也可帮助家长学习掌握,结合日常生活进行,大大提高疗效。

3. 建立新型的医疗服务模式。通过科研协作,各妇幼保健院形成了新生儿、保健、神经和康复各专业联合进行早期干预和康复的模式。有的单位服务甚至延伸到产前孕妇学校,宣传围生保健知识和早期教育和高危儿随诊干预的重要性。个别地区开始在

社区卫生服务中心推广,这是发展的方向,可以使更多高危儿得到早期干预,减少伤残的发生。将大大提高儿童早期生存的质量。

推广应用的社会经济效益:此项技术如能进一步推广应用,仅早产儿估计每年可减少3万余名脑瘫患儿。康复费用每人0.5万~1万元/月,按每患儿6万~12万元/月计算,每年可减少1.8亿~3.6亿。如果1年不能康复,累计康复费用和终身的抚养负担以及因病减少创造社会财富等,更是无法统计。本法同样适用于其他高危新生儿,也能减少其脑瘫发生率。一个残疾儿童对个人和家庭精神上的痛苦是无法用金钱来计算的。因此,推广应用上述技术是利民的好事,必将受到儿科工作者和广大患儿家长的欢迎,有广阔的应用前景。

(收稿:2007-05-16)

心脏移植现状及进展

张仁福 赵科研

〔作者简介〕张仁福,主任医师,教授,博士生导师,历任中国人民解放军心血管内外科研究所副所长,沈阳军区总医院心血管外科主任,中华医学会胸心血管外科学会常委,中华医学会东北地区胸心血管外科组长,中国人民解放军科学技术委员会委员,辽宁省心血管外科学会主任委员,沈阳军区心血管外科专业组主任委员,《解放军医学杂志》《中国胸心外科临床杂志》《中国临床康复杂志》等杂志编委。获国家科技进步一等奖1项,军队科技进步一等奖2项,军队科技成果二等奖2项,军队科技成果三等奖7项,先后在国内外核心期刊发表学术论文150余篇,编写专著3部。

自1967年首例人类心脏移植成功以来,心脏移植从试验阶段过渡到临床应用阶段,目前心脏移植技术日益成熟,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]。心脏移植是终末期心脏病的最有效的治疗手段,我国心脏移植存活时间最长的已经14年。本文就心脏移植的进展综述如下。

一、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。1968

年全世界有近60个医学中心共进行了102次心脏移植,由于排斥、感染等原因,病人大多死亡。1970年起,整个70年代进入低潮,大多停止,直到1981年Cyclosporine首次在Stanford大学应用于心脏移植,获得良好效果,心脏移植重新复苏。1987年美国列为常规手术,1987年7月17日~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,韩国1992~1996年共完成65例,新加坡和印度分别完成了12例。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109天,在我国心脏移植上开创了先河,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,完成心脏移植最多的医院复旦大学附属中山医院2000年至今已完成141例^[2],其次是福建医科大学附属协和医院1995年8月~2005年12月共完成66例,其他

单位均较少,第四军医大学西京医院 28例^[3],哈尔滨医科大学附属第二附属医院 1992年心脏移植存活时间最长,现已 14年。

二、心脏移植的受体、供体选择

受体肺血管阻力是影响近期疗效的主要因素,一般要求肺血管阻力 $<6\sim 8\text{ wood}$ 单位或用药后可以纠正至此水平以下者,如肺血管阻力过高,术后供心无法适应高肺血管阻力而导致右心衰竭甚至死亡,美国器官共享中心认为肺血管阻力 $>6\text{ wood}$ 是心脏移植的禁忌证^[4]。ABO血型相配是避免急性排斥反应的首要条件,符合输血原则即可,HLA配型不必严格要求。

三、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。1962年的实验证明冷缺血时间延长至 7h仍然是安全的,并能保持移植心脏的正常功能。目前,国外虽没有明确界定,多数中心已接受 5~7h甚至更长的时间为心肌缺血的可接受时限^[5]。近年双腔原位心脏移植术比标准术式能够减少十字结构扭曲导致的瓣膜关闭不全去除了受体自身的右房后壁和窦房结,从而减少了三尖瓣关闭不全及心律失常^[6]。

四、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。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发现:该药的免疫抑制作用的分子机制是通过与细胞内受体结合成复合物,抑制胞质内磷酸酶神经钙蛋白的活性,阻断转录,抑制 T细胞活化,从而发挥强大的免疫作用。

霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)是美国 FDA于 20世纪 90年代批准的第 2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。该药的作用机制是通过抑制次黄嘌呤核苷-磷酸脱氢酶从而阻断嘌呤的合成,达到选择性阻断 T细胞增生,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。对诱导疗法目前仍有应用较多,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,目前赛尼派(zenapax)应用较为广泛。Zenapax为高度人源化单克隆抗体,无须做皮试,和 IL-2竞争性结合 IL-2受体,半衰期为 20天,5剂 zenapax能饱和循环淋巴细胞表面的 IL-2受体达 120天,推荐使用 5剂 zenapax治疗方案。现一般采用诱导治疗+三联方案:塞尼派(zenapax)+三联方案即环孢素 A(或 FK506)+泼尼松(pred)+霉酚酸酯(或硫唑嘌呤)。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,并将其用于耐皮质激素性的排斥反应。它们包括每日应用抗胸腺细胞球蛋白(或 KT3进行溶淋巴细胞治疗),辅助使用甲氨喋呤(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^[7]。

五、心脏移植术早期并发症

1. 围术期并发症: (1)欲做心脏移植的病人约有 10%~20%死于等待供心期中。在我国,死于等待心脏移植的更多,这些终末期心衰常需加强治疗以过渡到心脏移植,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选用心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 E,以迅速控制肺动脉压。对于上述无效者可选用主动脉球囊反搏或机械循环支持泵。(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不良反应是肾毒性。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^[7]。

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。所以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 3 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、磁共振、心电图和免疫学等许多不同的方法进行研究,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-2 mRNA 呈阳性显现则意味着更严重的排斥将可能发生,这对于我们预防严重排斥方面有一定的帮助。

3. 感染:由于手术后应用大量的免疫抑制剂,造成了患者免疫功能低下,因而比较容易发生感染,感染源可以是细菌、真菌、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。尤其对亚洲人,总结以往病例,感染比排斥原因死亡的比例更多,术后早期更应注重预防感染,减少排斥药物剂量及术后早期应用的时间。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 X 线胸片检查、血和尿检查特别重要。

六、心脏移植术后晚期并发症

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%。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,其他因素包括传统风险因子,如血脂异常、肥胖、糖尿病、吸烟等。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。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,尤其是曾经有一次缺血发作者,预后不良^[8]。在治疗方面,控制血脂、血压及血糖,有助于减缓冠状动脉硬化,经典的导管介入治疗和外科的冠状动脉搭桥术很少适用于心脏移植血管病患者,因为血管病变过于弥散,而且以远心端为主。有文献报道,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,但病死率较高^[9]。对于很多病例,再次心脏移植是解决移植后远期冠状血管闭塞的唯一方法。

2. 恶性肿瘤:长期免疫治疗均有发生恶性肿瘤的风险,最常见的是淋巴增生性疾病和皮肤癌,恶性肿瘤占心脏移植后死亡的 11%。强调早期诊断和切除可获得最好的效果^[10]。

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 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 原位心脏移植治疗终末期心脏病 141 例. 中华器官移植杂志, 2006, 27(3): 152-155
- 3 刘金成, 易定华, 俞世强, 等. 原位心脏移植 28 例报道. 中华器官移植杂志, 2006, 27(6): 369-370
- 4 Mudge GJ, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference cardiac transplantation Task force 3: Recipient guidelines Prioritization. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 21-31
- 5 Aziz TM, Burgess MJ, El-Gamel A, et al. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1242-1246
- 6 Roselli EE, Smedira NG. Surgical advances in heart and lung transplantation. Anesthesiol Clin North America 2004; 22(4): 789-807
- 7 贺榜福, 林辉. 心脏移植的现状与展望. 广西医学, 2002, 24(12): 1995-1999
- 8 Keogh AM, Vakantine 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
- 9 Musci MJ, Pasic M, Meyer R, et al. Coronary artery bypass grafting after orthotopic heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16 (2): 163
- 10 Rodriguez CE, Cintoni MR, Forbes TJ. Treatment of primary cardiac malignancies with orthotopic heart transplantation. Bol Soc Med P R 2000; 92(4-8): 65

(收稿: 2007-07-23)