

改变,说明左室舒张末容量增大与心室收缩状态变化无关。然而,并非所有病人的舒张期顺应性均可因治疗而改善。接受硝苯啶治疗者,左室舒张期压力-容积关系变化不定,压力-容积环或下移,或不变,或移向左上方,后者提示左室舒张期顺应性降低。

维拉帕米治疗后左室舒张期充盈特性改善。放射性核素造影证实,经本药治疗后,左室充盈最大速率和快速充盈期的充盈速率均增加;长期治疗后,至充盈峰值时间也缩短。超声心动图也证实,左室充盈改善与充盈早期左室腔径变化速率增快有关。静息时左室充盈最大速率之增加也与运动能力提高和运动持续时间的延长有关。由此表明,左室舒张期充盈增加乃是改善肥厚型心肌病人运动耐量的重要机制。维拉帕米也可改善左室弛缓特性。不论有无左室流出道梗阻存在,用药后等容弛张时间均能减少近30%。硝苯啶对左室弛张之影响则报道不一,有谓左室

等容弛张时间缩短适与左室 dp/dt 负峰值及左室压力衰减时间常数下降相一致;另些报告则认为弛张时间常数并未改变。

钙拮抗剂改善左室舒张功能的机制不明,其对肥厚型心肌病病人心室收缩期和弛张期负荷的影响以及对负荷非均匀性的影响迄今尚未充分阐明。

总之,钙拮抗剂是肥厚型心肌病的有效对症治疗药物,甚至使 β -阻滞剂治疗无效者症状得以改善。硝苯啶改善症状的效果不及维拉帕米。维拉帕米长期治疗后,运动耐量、运动时血流动力学参数和左室舒张功能均可获得改善,但左室流出道压力阶差之变化仍难预测。同维拉帕米相比,硝苯啶改善左室舒张功能之作用较不明显且较不稳定。钙拮抗剂改善肥厚型心肌病左室舒张功能似为减轻症状的主要机制。

[Am J Cardiol 1987; 59(3): 146B~152B (英文)
江智文节译 颜和昌校]

心脏移植的进展

上海市心血管病研究所
上海医科大学附属中山医院

胸心外科 王春生综述
王敏生审校

心脏移植(Heart Transplantation, HT)用于临床已近二十年,其间发展是曲折的,本文综述近年来的有关文献,重点介绍其最新进展。

一、历史与现状

1967年12月南非开普敦的Barnard,在参观了美国Stanford大学Shumway等的动物实验后,率先将同种异体心脏原位移植用于临床并获得成功^[1]。至1969年,全世界共约做了150例HT^[2]。由于供心保护不妥,排异认识不足和术后处理不当等原因,存活率很低,许多单位相继停止了此项工作,但

Shumway领导的Stanford组却一直坚持着,在1968.1~1984.4,他们为206位病人进行了227次HT,占同期HT的半数^[3]。近年来,由于用环孢霉素(Cyclosporine, Cs)作为抗排异反应的主要药物,使HT的存活率有了明显提高,从而又引起世界各地对HT的浓厚兴趣,形成了HT的“复苏时期”。据1986年8月召开的第11届国际器官移植协会代表大会及国际心脏移植协会(ISHT)的资料,全球140个中心,施行HT已逾3000例^[4,5]。主要开展的是北美和欧洲,南非、南美、中东、印度、日本和澳大利亚也开展了此项工作,Stanford组一直是处于HT领先地位

位。1969年 HT 18个月存活率为零,1982年是70%;至1985年,1年存活率达85%,5年存活率为78%。存活一年以上者,其心功能97%从IV级恢复到I级,大多数患者返回工作岗位^[6,7]。存活最长的是法国一位男性患者,手术后迄今已18年,仍正常生活着^[4]。这些成就的取得,除和Cs的应用有关外,受体选择与处理、供心的保护和排异反应早期诊断等方面的改进也是重要因素。

二、受体的选择

受体(Recipient)的选择标准:凡不可逆性广泛心室心肌损害,经各种内科治疗均无效,也不适于外科矫正手术(如冠状动脉旁路术和瓣膜替换术),心功能IV级,估计很少可能存活12个月,都可选为心脏移植受体^[8]。根据ISHT的统计资料,在2577例HT中,80%是男性,在受体的病种方面,心脏病占51%,冠心病占40%,先心病占2%^[9]。心脏病,尤其是特发性扩张型心肌病,其发病年龄较轻,除心脏外,其它器官尚正常,一般治疗预后极差,50%患者在确诊后二年内死亡,是HT最恰当的适应证^[7]。

心脏移植的禁忌证包括^[9,10]:(1)年龄:1981年以前按Stanford的早期经验,认为50岁以上,HT死亡率明显升高。但随着Cs的应用,越来越多的单位报告,50岁甚至55岁以上,手术后存活率并不低。在已做HT的受体中,其年龄范围从出生几天到66岁,平均年龄是40岁,所以目前趋向按生理年龄来选择病人,可放宽到65岁;(2)严重肺动脉高压,其肺血管阻力 >8 wood units,且经扩血管药物如硝普纳等治疗无改善,是心脏移植的绝对禁忌证。当然,这恰是心肺移植的指征;(3)尚未控制的活动性全身感染;(4)不可逆的肝、肾功能损害;(5)新近出现的肺梗塞;(6)恶性肿瘤;(7)某些严重的疾病,可因HT后用激素等药物使病情加重,如消化性溃疡、结肠憩室病、癫痫、胰岛素依赖性糖尿病等。

但已有手术后免疫抑制治疗只用Cs和硫唑嘌呤,而不用激素治疗的成功报道,因此,有的学者认为,胰岛素依赖性糖尿病等将不再是HT的禁忌证;(8)严重的外周和中枢血管病变;(9)有药瘾或慢性酒精中毒者;(10)精神障碍患者;(11)缺乏心理支持,精神脆弱者。以前做过心脏手术不是HT的禁忌证,还可能因为以前输过血,产生免疫保护作用^[11]。

三、供体的选择和处理

凡大脑死亡,年龄 <35 岁(女性 <40 岁),心功能正常者,都可作为HT的可能供体(Donor)。供体应和受体的ABO血型相同,体重相仿(相差不超过20%)。大多数中心还要求供、受体的淋巴细胞交配试验为阴性,以免发生超急性排异反应^[2,12]。但近来有一些报道表明,在应用Cs等免疫抑制剂的情况下,即使交配试验阳性,也可避免超急性排异的发生。故认为交配试验可以免做^[13]。HLA(人类白细胞抗原)测定对于供心的选择意义并不大,但对于长期生存率可能有影响^[8]。

供心的禁忌证包括明显的细菌或病毒血症,恶性肿瘤,原发的心脏病或全身性疾病累及心脏,肝炎,结核,高血压等,在胸部外伤的供体中,要特别注意避免使用心脏有挫伤者,供体也应尽量少用儿茶酚胺如多巴胺等药物。

随着HT的不断增多,供心越来越显得不足,因此,人们对供心的保存作了许多研究,希望能延长心脏的冷缺血安全期限,使更多的心脏得到利用。虽然在动物试验中,缺血时间达72小时,甚至更长,也有成功的报道^[14],但一般临床应用的供心缺血时间不超过5小时。目前,广泛采用的供心保存方法是按照Stanford组创立的,将供心浸在4℃生理盐水中。结果表明,保存3~4小时,其功能良好^[15]。但也有报道:缺血1小时和

2~3 小时者之间,其 4 年存活率有显著差异(85%对 40%)^[16]。所以,要尽量缩短供心缺血时间。Cooper 等发明了一种便携式可作冠状动脉连续低温灌注的装置,比冷盐水浸泡法对心肌的保护更有效,给远距离的供心利用带来更多的希望^[17]。

左室辅助装置及全人工心脏应用于临床,减少了受体在等待所需供心期间的死亡率。Bailey 等曾报道用狒狒的心脏移植给一位患左心室发育不全的新生儿,患者存活二十天。不过,异种移植的可行性,目前尚有争议^[18]。

四、手术方式

HT 的手术方式可分为二种:原位心脏移植(Orthotopic Heart Transplantation OHT)和异位心脏移植(Heterotopic Heart Transplantation HHT),前者是将受体的心脏切除后,再原位植入供心,后者是保留受体的心脏,再并列移植供心于右侧胸腔内,故也称并列心脏移植。自 1974 年 Barnard 完成了首例 HHT 后,曾引起争议,Barnard 等认为,其优点在于^[19,21]:① HHT 保留了受体已肥厚的右心室,对肺动脉高压、肺血管阻力较高的病人,较能适应;②有时在紧急情况下,获得的供心较小,不适于 OHT,而 HHT 则可成功;③有些心肌病,其心脏还可部分工作,因而 HHT 可减少供心在术后早期或排异期间的负担。但 HHT 术后不易做供心内膜活检,且受体心脏易形成血栓,有时手术操作比 OHT 更困难,所以术后总的存活率并不比 OHT 高。绝大多数单位都是开展 OHT, HHT 迄今总数还不足 200 例^[4]。

五、排异反应的诊断

心脏移植术后,决定能否存活的主要因素之一就是排异反应。超急性排异反应,在移植后数小时之内就可发生,是由于受体体内先存在抗供体细胞的抗体,作用后,造成供

心血管内皮损害,形成栓塞,导致心肌缺血,一旦出现,难以控制^[22]。此情应和供心保护不妥鉴别。Cs 应用后,超急性排异反应已很少发生。一般出现的为急性排异反应,在移植后 10~14 天开始出现,其临床症状和体征要在排异反应发展到一定程度才表现出来。以往根据心电图 QRS 波电压下降来诊断排异;免疫监测如 T 淋巴细胞计数等方法,对排异诊断也有一定帮助。但 Cs 应用以来,这些方法已很难说明问题^[2]。1973 年 Caves 提出的经皮穿刺右颈内静脉作右心室心内膜活检,才使得排异反应能够早期诊断^[23],并成为 Cs 应用后诊断排异的金标准。目前,心内膜活检已成为原位心脏移植的术后常规。活检的病理诊断标准,是按照 Billingham 提出的^[24]:①轻度排异可见到血管内皮肿胀,间质水肿,也可有少量淋巴细胞浸润;②中度排异可见到血管周围淋巴细胞和嗜派洛宁(Pyronine)单核细胞浸润;③重度排异可见到血管内皮严重肿胀、破坏、间质内出血及心肌细胞变性坏死。一般认为用 Cs 的病人只有当出现心肌细胞变性坏死,才诊断为急性排异予以处理。尽管心内膜活检诊断价值很高,且有数千次操作无严重并发症的报道,但它毕竟是创伤性检查。所以,最近有许多学者探索用非侵入性检查来诊断排异:如用超声心动图,发现在急性排异时,左心室舒张功能下降,等容舒张期缩短,据此来诊断排异^[25];研究较多的是免疫监测方法,Fiieguth 报道测定外周血原始淋巴细胞(Lymphoblasts)和前原始淋巴细胞(Prelymphoblasts)绝对计数,如 >50 个/ μl ,则有意义,其敏感度为 90%,特异性为 80%^[26]。当然,这些手段目前仍只是急性排异的辅助诊断,其确诊仍靠心内膜活检,但根据这些辅助资料可减少心内膜活检的次数。

六、环孢霉素和免疫抑制治疗

HT 的免疫抑制治疗历史可分为三个阶

段, 70 年代, 主要用糖皮质激素和硫唑嘌呤及兔抗胸腺球蛋白等来控制排异反应, 虽然这些药物对排异反应有一定作用, 但也抑制了人体的正常免疫功能, 造成致命的并发症——难以控制的感染; 进入八十年代, Cs 用于免疫抑制治疗, 由于其独特的疗效, 被迅速推广应用; 但近年来, 逐渐发现 Cs 副作用的危害, 故许多单位在探索 Cs 的合理应用, 以低剂量 Cs 和其它免疫抑制剂及抗 T 淋巴细胞单克隆抗体等合并应用, 可能给免疫抑制治疗带来更好的疗效^[27]。

环孢霉素(Cs)是土壤霉菌(Tolypocladium inflatum)的主要代谢产物, 1972 年由 Dreyfuss 分离出, 为中性环状多肽。1976 年 Borel 等筛选免疫抑制剂时发现它有意想不到的强力活性, 对多种动物, 多种器官移植均有免疫抑制作用^[28]。Cs 的免疫抑制机制还不完全清楚, 已知其可抑制 T、B 细胞的活性及某些吞噬细胞的功能。Cs 并未使排异反应的频率减少, 而是使排异反应的程度变轻、变慢, 来得及诊断和治疗^[29]。也有报道 Cs 可使受体产生免疫耐受, 从而使受体长期存活^[30]。Cs 最大的优点是没有骨髓抑制的副作用, 因而感染发生率下降, 自 1981 年应用于 HT 以来, 术后生存率明显提高。随着时间的增长和病例数的积累, Cs 也出现许多副作用, 主要是对肾、肝的毒性作用, 发生率可高达 30%; 其它副作用有高血压、心肌纤维化和神经系统损害等。有报道用 Cs 的病人, 淋巴瘤的发生率较高^[31, 32, 33, 34]。

七、结 语

HT 随着其疗效不断提高, 已公认为是治疗终末期心脏病的有效方法。近年来, 心肺联合移植在国外也正迅速开展, 随着移植免疫等科学的发展, 排异反应的防治当更加完善。我国人口众多, 特发性心肌病、冠心病等患者并不少见, 有计划地开展 HT 看来势在必行, 尽管我国关于脑性死亡的诊断标准尚

未建立, 供心来源较困难, 但如能象我国的肾移植那样, 克服困难, 去获得供心, 心脏移植在我国的前途应是十分光明的。

参 考 文 献

- [1] Barnard CN: Am J Cardiol 1968; 22: 584
- [2] Levett JM et al: Surg Clin North Am 1986; 65(3): 613
- [3] Pennock JL et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 168
- [4] Cabrol C et al: Transplant Proc 1987; 19(1): 88
- [5] Losman JG: Transplant Proc 1987; 19(1): 2574
- [6] Kemkes BM: Transplant Proc 1986; 18(4, suppl 13): 25
- [7] Goodwin JF: Circulation 1986; 74(5): 913
- [8] Cabrol C et al: Transplant Proc 1986; 18(4 suppl 3): 35
- [9] Solis E et al: Heart Transplant 1986; 5: 2
- [10] Copeland JG et al: Circulation 1987; 75(1): 2
- [11] Dong E et al: Surg Forum 1973; 24: 50
- [12] Frazier OH et al: Surg Clin North Am 1986; 66(3): 477
- [13] Griffith BP et al: Ann Surg 1982; 196: 324
- [14] Proctor E: Thorax 1971; 26: 99
- [15] Billingham ME et al: Circulation 1980; 62(suppl 1): 11
- [16] Emery RW et al: Ann Thorac Surg 1986; 41(4): 356
- [17] Cooper DKC et al: Heart Transplant 1983; 11: 104
- [18] Bailey LL: JAMA 1985; 254: 3321
- [19] Barnard CN et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74: 918
- [20] Losman JG: J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 716
- [21] Becerra E: Transplant Proc 1987; 19(1): 2512
- [22] Hayry P: Ann Clin Res 1981; 13: 172
- [23] Caves PK: Ann Thorac Surg 1973; 16: 325
- [24] Billingham ME: Heart Transplant 1981; 1: 25
- [25] Valentine H: Transplant Proc 1987; 19(1): 2556
- [26] Fieguth HG: Transplant Proc 1987; 19(1): 2541
- [27] Losman JG: Transplant Proc 1987; 19(1): 2500
- [28] Morris PJ: Transplantation 1981; 32(5): 349
- [29] Flechner SM: Urol Clin North Am 1983; 10(2): 263
- [30] Reemtsma K: Ann Surg 1985; 202(4): 418

- [31] Goldman MH: Surg Clin North Am 1985; 65 (3): 637
[32] Bennett WM: Ann Intern Med 1983; 99: 815

- [33] Klintmalm GB: Transplantation 1981; 32: 488
[34] Beveridge T: Lancet 1984; 1: 584

体外循环心脏手术与宿主免疫防御系统

上海第二医科大学附属仁济医院 心胸外科

顾严己综述
王一山审校

一般情况下,比较大的外科手术均有可能影响宿主免疫防御系统,病人往往在术后短期内对病原生物入侵的防御能力下降,从而酿成术后不同程度的感染。近年来发现,凡经体外循环心肺转流的心脏直视手术病人,术后感染发生率远较一般外科手术为高。造成术后感染的因素除有手术环境、监护器械及植入人工制品消毒不严等外部因素外,亦与体外循环转流影响宿主免疫防御系统这个内因有关。本综述着重介绍体外循环心脏直视手术影响宿主免疫防御功能的观察及研究概况。

一、体外循环对免疫防御系统的影响

(一) 体液免疫成分: 早年 Hairston^[1] 等观察到,体外循环心肺转流时血中免疫球蛋白 IgG、IgA 及 IgM 值均有下降,且术后早期一直维持在较低水平,至术后 5 至 7 天才行恢复;而未经体外循环转流的心脏手术病人术中术后免疫球蛋白却无明显波动。以后文献对此类现象时有报道,但测定方法及观察结果大同小异^[2,3]。近年 Velzen-Bled 等观察一组病人后认为,体外循环转流后免疫球蛋白 IgG 虽有量的下降,其调理功能并未受到影响^[4]。另有学者观察到,转流后一周左右血中 IgM 值反而增高,分析原因,可能与转流时血液接触异物表面,以致术后产生抗体有关^[5]。转流时出现的免疫球蛋白及其它血清蛋白量的消耗现象主要起因于液气界

面,因蛋白分子结构受静电作用影响而出现排列紊乱,使蛋白出现变性及凝集。蛋白凝集后通常由体内网状内皮系统清除,故转流时可观察到机体酚四溴酞钠(BSP)试验值的上升^[6]。

血清补体在体外循环时亦受到影响。为数较多的观察证实,转流时血清补体总量 CH₅₀ 及补体系统主要成分 C₃ 及 C₄ 值均出现下降,一般在术后几天内恢复至术前水平^[6-9]。补体系统于转流时消耗主要与人工制品、氧合器和肝素鱼精蛋白的应用有关。体外循环管道中氧合器、储血器、过滤器及各种管道接头所用的高分子材料多数均会激活消耗补体,其中以尼龙作用最为强烈^[7]。鼓泡式氧合器以气泡形式进行氧合,存在很大血气界面和机械性破坏,严重影响补体;膜式氧合器虽在制作上模仿人体肺泡气体交换形式,但仍存在非生理血液接触面,同样亦能激活补体系统,不过其程度远较鼓泡式氧合器为轻。鱼精蛋白亦对补体有一定程度的影响,但肝素鱼精蛋白复合物对其影响程度更大^[10],有时在转流结束后继续作用,其作用机理与抗原抗体相结合需消耗补体相同。此外,变性蛋白亦可影响补体,至少在活体外已得到证实,变性的免疫球蛋白可导致补体激活并使之消耗^[11]。

补体激活后所产生的裂解产物,以及由此导致宿主机体出现的一系列病理生理变化引起人们更大的关注,被认为与体外循环心