

国内外医学科学进展

1989



卫生部科学技术司
上海市医学科学技术情报研究所

国内外医学科学进展(1989)

编辑出版 卫生部科学技术司
上海市医学科学技术情报研究所
《国内外医学科学进展》编辑组

印 刷 上海市印刷三厂

订 购 处 上海市医学科学技术情报研究所
(上海市建国西路602号) 邮政编码 200031

内部发行

定价 5.00

国内外医学科学进展

目 录

1. 心内直视手术中缺血心肌保护进展.....任长裕 (1)
2. 人工心脏瓣膜现状与展望.....罗征祥等 (5)
3. 病毒性心肌炎研究进展.....杨英珍 (11)
4. 心力衰竭治疗进展.....吕俊升 俞洁 (17)
5. 心包疾病研究进展.....王敬良 (24)
6. 近二年肿瘤治疗研究进展.....胥彬 (29)
7. 抗癌烷化剂致癌性研究进展.....王蘅文 顾琪 (35)
8. 消化道肿瘤标记物临床研究现状.....夏维新等 (41)
9. 褪黑素研究进展.....戴兰馥 (47)
10. 郎格罕细胞研究进展.....陈洪铎 (52)
11. 抗独特型抗体研究进展.....吴裕忻 顾力平 (58)
12. 麻风病研究进展.....叶干运 李文忠 (65)
13. 肺炎衣原体研究进展.....李子华 贾霁光 (71)
14. 获得性免疫缺陷综合征研究进展.....向近敏 向连滨 (77)
15. 丁型病毒性肝炎研究进展.....张永源 郝连杰 (85)
16. 流感病毒实验监测及防治进展.....郭元吉 (91)
17. 肺结核病发展趋向.....王宠林 (97)
18. 神经外科进展.....周良辅 (102)
19. 烧伤创面覆盖物质研究进展.....赵雄飞 (106)
20. 创伤感染后的多系统脏器衰竭.....林洪远 (112)
21. 吸入性损伤防治进展.....杨宗诚 (117)
22. 关于“安乐死”的研究.....黄淇敏 蔡仁华 (122)
23. 医院感染研究进展.....王枢群 (129)
24. 国内外环境医学进展.....鲁生业等 (135)
25. 卫生经济评价进展.....王吉耀 (141)

国内大学学术成就

26. 国际医院管理现状.....	陈志兴	蔡仁华 (146)
27. 医学统计方法研究进展.....	丁道芳	刘延令 (154)
28. 微囊技术在生物医学工程中的应用.....		施志清 (161)
29. 膈肌起搏研究进展.....		谢秉煦 (168)
30. 针刺镇内脏痛研究.....		黄仲荪 (174)
31. 食物结构与健康和疾病.....	赵法伋	郭俊生 (180)
32. 老年性骨质疏松症.....		王福权 (185)
33. 小细胞肺癌治疗趋向.....		廖美琳 (192)
(23) 樊 刚 文衡王		7
(14) 等 潘 夏		8
(47) 贻 兰 冀		9
(25) 等 樊 刺		10
(28) 平 丈 顾 洪 舒 吴		11
(22) 忠 文 李 廷 干 十		12
(17) 光 震 贾 半 干 李		13
(77) 寒 彭 向 煊 班 向		14
(28) 杰 彭 喻 永 湛		15
(12) 吉 元 陈		16
(72) 林 宏 王		17
(103) 麟 泉 周		18
(106) 广 赫 斌		19
(111) 远 兴 林		20
(117) 斯 宗 林		21
(122) 半 仁 慕 德 斯 黄		22
(129) 轶 琳 王		23
(132) 莘 业 生 曹		24
(141) 璧 吉 王		25

心内直视手术中缺血心肌保护进展

任长裕

上海市心血管病研究所

提要

体外循环心脏直视手术中缺血心肌的保护一直是临床心脏外科的一项主要研究课题,特别是在心肌长时间缺血后再灌注时产生的损伤是80年代以来的研究重点,近2年来对心肌缺血损伤的机理和防治有了新的发展,而且发现心肌在长时间缺血和再灌注氧合过程中产生的氧自由基,这种超氧阴离子是心肌再灌注损伤的直接因素。通过动物实验和临床研究工作,缺血心肌的保护和治疗再灌注损伤都取得了很大的进展,延长了心肌缺血的安全时限,使心脏外科医师能施行更为复杂的心脏手术。

70年代以来冷停搏液已在国内外广泛用于体外循环心内直视手术,用以保护升主动脉阻断后的缺血心肌,1986年《国内外医学科学进展》已有过综合性报道^[1]。近2年来,对心脏停搏液的成份,心肌缺血后的病理生理改变,特别是心脏再灌注损伤的机理和治疗进行了深入的研究,在临床上保护缺血心肌有了进一步的发展。

心脏停搏液的成份

国内外许多医学中心都有其自行研究配制的心脏停搏液,因此发表的停搏液配方已达数十种之多,有些配方还不断根据实验和临床应用效果作出修改,以国内外应用最广泛的St.Thomas医院^[1]的停搏液配方为例,1987年报道的2号停搏液(Plegisol)中氯化钾浓度已从原来的1号停搏液(MacCarthy)的20mmol/L减至16mmol/L,氯化钙由2.4mmol/L减至1.2mmol/L。无论在离体鼠心实验中或临床上都证明2号停搏液对长时间(3~4小时)缺血的心肌有较好的保护效果^[2]。关于停搏液中的钙离子浓度一直

是个有争论的问题,在Hearse等人的早期文献中过份强调了钙离子的作用^[3~5],但现在都认为以低浓度钙离子为宜,1986年Fumiyuki和Buckberg等^[6,9]报道其动物实验结果,特别强调在心肌长时间缺血后,重复灌注的停搏液中的钙离子浓度不能高于250 μ mol/L,同时也证明在这种停搏液中添加钙离子通道阻滞剂硫氮革酮(diltiazem)300 μ g/kg体重,可加强停搏液保护缺血心肌的效果。Boggs^[7]更在离体鼠心实验模型中发现无钙离子的充氧晶体停搏液能使心肌细胞较好地保留ATP和恢复功能,在添加有钙离子的停搏液实验中,鼠心功能恢复较差,细胞中ATP减少,而在未充氧的含钙停搏液实验中,鼠心恢复功能最差,细胞中ATP含量最少。因此不少研究者主张在停搏液中添加钙通道阻滞剂,除硫氮革酮外,还有心痛定(nifedipine)^[8],异搏定(Verapamil)^[10],以防止过多的钙离子进入心肌细胞和延缓心电活动的恢复,从而加强停搏液对缺血心肌的保护,但Hearse等人未能获得同样结果,而所持意见迥异^[10]。

1987年美国的Robinson、Hearse^[11]和苏联的Semenovsky^[12]分别在离体鼠心实验和临床上证明Robinson^[13]在1984年提出的论点。Robinson等在常规晶体停搏液中添加ATP和磷酸肌酸可加强St. Thomas医院配方停搏液保护心肌的效果。Semenovsky则在血液停搏液中添加磷酸肌酸(8~10mmol/L),应用于41例心脏换瓣病例中都获得良好效果,无论在心脏复跳、恢复窦性节律和右心室心肌超微结构的保存都优于对照组,从而进一步证明在停搏液中添加能量物质包括磷酸肌酸和ATP都能增强对缺血心肌的保护作用。

1979年以来,美国加州大学的Buckberg等^[14~17]一直主张应用含谷氨酸盐和天冬氨酸盐的心脏停搏液,因为这二种物质是三羧酸循环中的重要中间产物,在进一步的无氧代谢中每克分子谷氨酸盐可产生16克分子ATP,而不产生乳酸和丙酮酸,并在供应心肌细胞能量方面远优于葡萄糖。葡萄糖虽是一种高能物质,在正常供氧情况下每克分子葡萄糖可产生32克分子ATP,但在缺氧时仅依赖于酵解产生2克分子ATP,且同时产生大量对心肌细胞有毒的中间酸性产物。Buckberg等不但在动物实验而且在临床上应用证明含谷氨酸盐和天冬氨酸盐的停搏液不但能有效地保护长时间缺血的心肌,而且对心肌“再灌注损伤”也有疗效^[14,18,19]。

近年来,更多的人认为在一般体外循环心脏直视手术中,冷血停搏液对缺血心肌的保护作用优于晶体液,在晶体停搏液中,充氧的停搏液又优于无氧停搏液^[20~23]。但Eugene^[24,25]等认为在有冠状动脉主要分支阻塞性病变的病人中,血液停搏液由于粘稠性较大,不易注入有严重阻塞的冠状动脉分支远段,特别是在侧支循环较少的情况下,使阻塞远端的心肌得不到停搏液的保护。而晶体停搏液在冠状动脉系统中分布较完善,能进入部分阻塞的动脉分支内,起到冷停搏液

的保护作用,所以在冠状动脉旁路搭桥手术中仍坚持应用晶体停搏液。为了克服血液停搏液的上 述缺点, Buckberg^[14]和Robertson^[26]主张在冠状动脉旁路搭桥手术中,首先做成狭窄最严重和最重要的冠状动脉分支吻合,立即用冷血停搏液灌注阻塞远段的冠状动脉分支,使之较早获得血液停搏液的保护。Daggett等^[21]在200例手术中采用高度稀释的血液停搏液,即在晶体停搏液中添加少量红血球,无1例发生心肌梗塞,效果明显优于一般晶体停搏液。血液停搏液的优点在于携氧能力强,能保持低温下心肌细胞的有氧代谢,从而减轻了缺氧损害和酸中毒。但在低温情况下,血红蛋白的氧分离曲线左移,氧不易释出,心肌仍处于缺氧状态。因此,研究者主张用充氧晶体停搏液的为数不少,特别是Ledingham和Hearse等英国研究者^[27]最近在离体鼠心实验模型中证明充氧的St. Thomas医院1号停搏液和2号停搏液分别在鼠心停搏缺血3小时和4小时后仍能获得心电和心搏功能的恢复,尤其充氧的2号停搏液效果更佳。

氟碳混悬液(Fluosol-DA)为临床采用的血液代用品。从1981年开始,即不断有人用充氧氟碳混悬液作为心脏停搏液的基质^[28~32],其优点是氟碳的氧合能力强,含Fluosol-DA 20%的停搏液充氧后的氧张力可高达 $586 \pm 25 \text{ mmHg}$,与血液停搏液 $584 \pm 41 \text{ mmHg}$ 相仿,氟碳释氧不受低温的影响,在低温情况下仍能正常向心肌供氧,因此在动物实验中,缺血心肌可获得较好的保护,但迄今氟碳混悬液仍限于动物实验,尚未见临床应用的报道。

虽然心脏停搏液的配方甚多,但不论何种停搏液必须满足下列基本要求:一、停搏液必须立即停止心肌的心电活动和机械活动(包括心肌颤动),减少能量消耗;二、停搏液必须预冷至 $4^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$,当快速注入冠状动脉时,使心肌迅速均匀降温,心室间隔温

度降至15℃以下,降低心机的代谢率,保留能量物质(ATP);三、停搏液中应含有心肌在缺血时所需的代谢底物,包括ATP、磷酸肌酸、谷氨酸盐/天冬氨酸盐或葡萄糖,供应心肌在低温下所需的能量;四、需用重碳酸盐或磷酸盐等碱性缓冲剂,保持停搏液的pH7.6~7.8^[14];五、停搏液需保持适当的渗透压(340~360mOsm/L),防止心肌水肿。

再灌注损伤

80年代初,人们即注意到缺血心肌在再灌注时出现比缺血期更为严重的细胞超微结构和代谢损伤,心脏功能不能复苏,可能与心肌在缺血和再氧合过程中产生的氧自由基(oxygen free radicals)有关^[33~36]。氧自由基是一种超氧阴离子,包括 O_2^- 、 $(OH)^-$ 、 $(H_2O_2)^-$ 等过氧化物。氧自由基具有细胞毒性,能使细胞膜中的磷脂膜过度氧化,致使细胞膜碎裂,导致钙离子大量进入细胞内和线粒体功能损害,从而使细胞的氧利用率下降,心肌损害加重,形成“再灌注损伤”。

1986年Buckberg等人^[18,19]在动物实验和临床上证明在开放主动脉阻断钳前,用含谷氨酸盐/天冬氨酸盐的血停搏液灌注冠状动脉一次,然后开放主动脉钳,恢复冠状动脉循环,即使心肌缺血达6~8小时之久,仍能顺利复苏。近2年来进一步研究应用氧自由基清除剂来消除再灌注损伤。氧自由基清除剂中有辅酶Q10(coenzyme Q10)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、过氧化氢酶(catalase)和甘露醇等。其中辅酶Q10、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶已在动物实验中取得较好效果^[33,38~40]。辅酶Q10是细胞内产生能量的线粒体呼吸链中的主要成份,是一种还原剂,可作为氧自由基清除剂,抑制磷脂酶(phospholipase)的活力,从而稳定心肌细胞膜。在心肌缺血过程中,辅酶Q10耗尽,因此,在缺血心肌再灌注前5分钟

开始向冠状动脉内注入含辅酶Q10的停搏液,可使心肌细胞中磷酸肌酸和ATP等能量物质获得恢复,达得保护心肌的目的^[38]。Gharagozloo^[37]、Stewart^[38]和Gardner^[39]等在动物实验中应用超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等氧自由基清除剂处理和治疗缺血心肌的再灌注损伤都获得良好的效果,确能促进心肌收缩功能的恢复和心肌梗塞范围的缩小。目前氧自由基清除剂仍处在动物实验研究阶段,尚无临床应用的报道。

心肌缺血损伤和再灌注损伤的预防和处理

虽然冷停搏液和心包腔内局部深降温对手术时缺血心肌起了很大的保护作用,仍难完全避免心肌缺血和再灌注损伤。为此,在心肌长时间缺血的手术中,不论应用血停搏液或晶体停搏液,都主张每隔20~30分钟间断地用停搏液重复灌注冠状动脉^[14,41]。在缺血期中,一旦出现心电活动或心肌颤动时,也应重复停搏液灌注,务使心肌的心电和机械活动完全停止。间断重复停搏液灌注的目的为:一、保持心肌活动完全处于停止状态,减少心肌细胞的氧耗;二、保持心肌低温,减少基础氧耗;三、清洗出心肌中有害的酸性代谢产物,保持适当的pH环境;四、补充氧和所需代谢底物。

手术时,由于室温和灯光的作用,右心房和右心室的温度仍然较高,特别是应用血停搏液者。因此,在缺血期中右心未能得到良好的保护,术后不少病人发生室上性心律失常,甚至因右心泵血功能差而出现心低输出综合征。虽然有些作者在晶体停搏液中添加硫苄草酮^[6]或心痛定^[8]等钙通道阻滞剂抑制心房活动,藉以加强缺血右心的保护,但术中注意保持右心房和右心室的低温仍然十分必要。在切开右心房室腔时用冰盐水灌洗心腔也可加强缺血心肌的保护。

开放主动脉阻断钳前,应用含谷氨酸盐/

/天冬氨酸盐的血停搏液^[41]重复灌注冠状动脉和开放主动脉阻断钳后延长体外循环支持的时间(一般不应少于主动脉阻断时间的1/3)可以减轻心肌缺血和再灌注损伤。Allen、Buckberg等人强调在长时间缺血心肌再灌注时作左心室减压可减少心肌氧耗,促使心肌损害的快速恢复^[42]。至于氧自由基清除剂的临床应用则尚有待于进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 姚震等: 国内外医学科学进展1986, p. 20
- [2] Ledingham SJM et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:240
- [3] Hearse DG et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1976, 72:880
- [4] Rosenfeldt FL et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1980, 79:29
- [5] Hearse DG et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1980, 79:39
- [6] Allen BA, Buckberg GD: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:564
- [7] Boggs Br et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:838
- [8] Clark RE et al: Am J Cardiol 1979, 44:825
- [9] Mullen JC, Buckberg GD: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 94:558
- [10] Landymore RW et al: Ann Thorac Surg 1987, 43:534
- [11] Robinson JA et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:415
- [12] Semenovskiy ML et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 94:762
- [13] Robinson LA et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 87:190
- [14] Buckberg GD et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:127
- [15] Rosenkranz ER et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 88:402
- [16] Lazar HL et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1980, 80:350
- [17] Buckberg GD et al: J Thorac Cardiovasc Surg

- 1979, 77:803
- [18] Allen BS, Buckberg GD et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:621
- [19] Allen BS, Buckberg GD et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:636
- [20] Swanson DK et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:687
- [21] Daggett WM et al: Ann Thorac Surg 1987, 43:397
- [22] Robertson JM et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 88:395
- [23] Risenkranz ER et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 88:402
- [24] Eugene J et al: Ann Thorac Surg 1987, 43:522
- [25] Engelman RM et al: Circulation 1981, 64: Suppl 12:67
- [26] Robertson JM et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1983, 86:80
- [27] Ledingham SJM et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:103
- [28] Rousou JA et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 91:270
- [29] Richard J et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1985, 89:547
- [30] John T et al: Circulation 1984, 69:585
- [31] Roosou JH et al: Circulation 1982 66 Suppl 1:55,
- [32] Kirk R et al: Circulation 1981, 64, Suppl II:75
- [33] Fumiyuki Oamoto et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:573
- [34] Mc Cord JM et al: N Engl J Med 1985, 312: 159
- [35] Hess ML et al: J Mol Cell Cardiol 1981, 13:767
- [36] Guarnieri C et al: J Mol Cell Cardiol 1980, 12:797
- [37] Gharagozloo F et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:631
- [38] Stewart JR et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1983, 86:262
- [39] Stewart JR, GardNer et al: Surgery 1983, 94: 423
- [40] Hess ML et al: Can J Physiol Pharmacol 1982, 60:1382
- [41] Rosenkranz ER et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 91:428
- [42] Sllen BS et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:605

人工心脏瓣膜现状与展望

罗征祥 蔡增欣 肖学钧

广东省心血管病研究所

提要 人工心脏瓣膜分机械瓣和生物瓣两大类。60年代笼球机械瓣问世, 70年代以后相继推出各种类型的侧倾式碟瓣和双叶瓣, 其设计不断更新, 制作日益精细, 质量明显提高, 但仍存在病人需长期抗凝治疗、血栓栓塞和出血等并发症较高的缺点。虽然生物瓣弥补了这一不足, 但其长期耐久性仍令人担忧。目前全世界尚无一种理想的人工瓣膜。今后应进一步改进瓣膜的设计, 研究生物瓣钙化、撕裂和退变的病因及其预防措施, 选择更理想的瓣膜材料。探索一种安全、耐久、免抗凝的新型人工瓣膜, 是人工瓣膜发展的趋势, 也是心外科医生和生物医学工程人员坚持不懈力求解决的课题。

自1960年Starr和Harken应用笼球瓣分别置换二尖瓣和主动脉瓣获得成功以来, 人工瓣膜的研制和临床应用经历了28年的历程。在这期间, 人工瓣膜不断改进和发展, 质量明显提高。迄今, 全世界研制的人工瓣膜约有百余种, 其中至少有50种曾应用于临床, 救治了数十万心脏瓣膜疾患的病人。

我国于1956年在上海首先用国产球瓣替换二尖瓣获得成功。1976年北京研制成功牛心包瓣。1978年上海制成侧倾式碟瓣。同年, 广州、上海等地又制成猪主动脉瓣(简称猪瓣)。此后, 我国许多大、中城市相继开展了人工瓣膜的研制和应用。

人工瓣膜分两大类, 一类是机械瓣, 一类是生物瓣。机械瓣有笼球瓣、碟瓣及双叶瓣; 生物瓣有同种主动脉瓣、同种硬脑膜瓣、猪瓣及牛心包瓣等。

机械瓣

一、笼球瓣 笼球瓣种类很多, 其中以Starr-Edwards笼球瓣(SE瓣)应用最早, 最

广泛, 数量最多, 随访时间最长。现在人工瓣膜的设计原理均在此基础上演变衍生, 并以此瓣作为标准来比较。SE瓣经过多次改良, 目前仍以6120(二尖瓣)及1260(主动脉瓣)型的效果最佳^[1]。

我国于1963年开始研究笼球瓣, 1965年应用于临床, 第1例病人长期生存已23年^[2]。

二、Björk-Shiley侧倾碟瓣 BS瓣在1969年应用于临床, 至1986年4月, 全世界约有354,000个BS瓣植入人体^[3]。经过改良, 现在有3种类型BS瓣可供使用。

(一)标准型 瓣架用钨铬钴合金制成, 碟片最初用Delrin制成, 1971年改为热解碳。二尖瓣碟片倾斜 50° , 主动脉瓣为 60° 。瓣柱原采用焊接, 因大瓣柱出现折断, 1975年改为整体加工, 而小瓣柱仍为焊接。

(二)凸凹型 为了减少小开口区的涡流, 减轻血流瘀滞, 1976年将碟片改为凸凹型, 碟片倾斜 60° 。该型BS瓣的瓣口面积增大6.5%, 跨瓣压差降低12%, 减少阻塞35%。1980年生产侧倾 70° 的凸凹瓣, 进一

步降低了碟片启闭时的能量消耗和跨瓣压差,使主动脉瓣和二尖瓣的跨瓣压差分别降低30~40%和20~30%。凸凹型BS瓣最严重的并发症是瓣柱断裂,造成瓣膜功能丧失。断裂部位绝大多数在小瓣柱焊接处。由于瓣膜结构失灵,因此在1983年、1985年从市场全部收回70°和60°凸凹型BS瓣,不再使用。

(三)单瓣柱凸凹型 1982年在凸凹型瓣的基础上发展了单柱凸凹型BS瓣(单瓣柱CC瓣)。它吸取碟片凸凹型瓣能避免血流瘀滞,改善血流动力学之优点,又将凸凹型瓣小瓣柱改成单柱,以减少前向血流的阻力。该瓣瓣环与瓣柱均用Haynes 25钴合金整体加工无焊接制成。

三、Hall-Kester侧倾蝶瓣 为70年代推出的一种新型蝶瓣。瓣架为钛钢整体加工制成,瓣架低,瓣膜内有根“S”状制导柱可控制碟片启闭幅度。主动脉瓣碟片开放时倾斜75°,二尖瓣为70°。

四、Lillehei-Kaster侧倾碟瓣 该瓣1970年首次应用于临床。瓣架用钛钢整体加工制成,碟片为热解碳制作,悬垂于瓣环内。瓣膜关闭时碟片倾斜18°,开放时达80°,几乎为中心血流型。由于碟片倾斜角度大,尤其小号瓣膜更能显示优越性。医学界乐意选用作主动脉瓣置换,迄今已有30,000个Lillehei-Kaster侧倾碟瓣植入在主动脉瓣位^[4]。

五、Omniscience侧倾蝶瓣 是在Lillehei-Kaster瓣的基础上改良的一种低瓣架半中心血流型蝶瓣,自1973年临床应用以来,全世界已有20,000个瓣植入人体^[1]。瓣架材料为钛钢,蝶片为热解碳制成,呈凸凹型。蝶片关闭呈12°,开放时为80°。流出面的长而弯的叉形突起已改为短小鳍状突起,与Lillehei-Kaster瓣相比,该瓣支架更低,瓣叶启闭时作功更小,返流更少。Dewell^[5]报道440例,随访76个月的结果,5年半的

生存率为97%,免于血栓栓塞为95%,瓣周漏为1.5%病人年,一过性脑缺血为1.2%病人年。据欧洲的两组报道,认为血栓阻塞和瓣周漏的发生率较高^[6,7]。

六、Medtronic-Hall侧倾蝶瓣 也是在Lillehei-Kaster瓣设计的基础上改良的一种蝶瓣。蝶片通过“S”型导柱悬垂于钛钢瓣架内,蝶片倾斜最大弧度为75° Beaudet^[8]报道379例病人,血栓栓塞率为2.1%病人年,未发现瓣膜血栓形成和构件失灵。Antures^[9]总结第三世界国家应用1,000例结果,血栓栓塞率为3.3%病人年,血栓形成1.2%病人年。瓣周漏0.7%病人年,瓣膜功能丧失4.3%病人年。血栓栓塞及血栓形成较高的原因主要归咎于病人抗凝不适当。

七、国产侧倾蝶瓣 1974年上海研制侧倾蝶瓣,1978年12月首次应用于临床。瓣架用GB 1200-75不锈钢整体加工而成,蝶片为热解碳材料。碟片关闭时倾斜2°,开放时60°。蔡用之等^[10]报道235例使用该瓣结果,晚期死亡率为2.58%病人年,血栓栓塞0.92%病人年,出血率1.42%。近年来,北京研制的GK钩型蝶瓣已进入临床应用阶段。广州从1985年底开始研制St.Vincent's侧倾蝶瓣,瓣环由钛钢整体加工而成,碟片为Delrin材料。碟片开放时倾斜70°,瓣膜设计有所改进,经体外测试和动物实验证明符合临床要求,于1988年6月初首次用于临床。

八、双叶瓣

(一)St. Jude Medical(SJM)瓣 由一低瓣架二个小瓣叶及缝环组合构成。瓣环材料为热解碳整体加工而成。瓣环两侧各有两个弧形突起,为二个瓣小叶的侧突支轴的支点。SJM瓣开放时成85°,属中央流道,血流成层流,阻碍血液极轻微。1977年首次临床应用,至今已有170,000多个瓣植入人体^[11]。SJM瓣的跨瓣压差低,有效瓣口面积大,马生物瓣(牛心包瓣、猪瓣)及其他

机械瓣相比, SJM 瓣的血流动力学最佳^[12-14]。

(二) Duomedic瓣 是另一型低瓣架双叶瓣, 1982年3月用于临床。瓣环与瓣叶均由热解碳制成, 瓣环外有一钨铬钴合金环, 对瓣环起加固作用, 同时防止瓣小叶粘扎或脱掉。缝环用涤纶布制成, 外加 biolite 涂层。瓣小叶两端支轴纳入瓣环内两侧的凹槽内, 可随心脏收缩与舒张而斜行上下滑动, 属非固定型绞合系统, 这样较耐磨且不易形成血栓。瓣小叶呈平拱流线型, 几何学结构对称, 可使血流均匀, 加速小叶的开闭。瓣叶开放时二尖瓣倾斜 71° , 主动脉瓣 76° 。Mortiz^[15]报道 254 例结果, 晚期死亡率为 3.5% 病人年, 血栓栓塞率为 0.7% 病人年。Klepetko^[16]报道 400 例应用的经验, 晚期死亡率为 2.1% 病人年, 瓣周漏 0.7% 病人年, 血栓栓塞率为 0.9%, 瓣膜功能丧失为 1.8%。

生物瓣

目前广泛应用的生物瓣有猪瓣和牛心包瓣两种。同种主动脉瓣和同种硬脑膜瓣使用较少。猪心包瓣置换二尖瓣仅是一些探索。

一、猪瓣 第一代猪瓣有三大代表: Hancock 瓣、Carpentier-Edwards 瓣 (CE 瓣) 和 Angell-Shiley 瓣 (AS 瓣)。广州推出新一代猪瓣——广东二型猪瓣。

二、牛心包瓣 早期牛心包瓣以标准型 Ionescu-Shiley (IS) 瓣为代表, 属中央流道, 口径较猪瓣稍大, 血流动力学好。新一代牛心包瓣有: Edwards 牛心包瓣 (6900 型), Hancock 牛心包瓣 (410 型), Ionescu-Shiley 低瓣架牛心包瓣 (29 ISLM 型), Mitral Medical Mitroflow 牛心包瓣 (121-MM 型)。广州目前正准备推出一种新型牛心包瓣。

三、生物瓣的改进 近年来的观察表明, 生物瓣的晚期功能丧失率与日俱增, 术后 5 年为 0.2% 病人年, 术后 7 年为 2% 病人年^[17], 术后 10 年为 10~20%^[18, 19]。因此,

解决耐久性问题成为改进生物瓣的主要目的。

(一) 生物瓣采集、固定及保存液的改进 瓣膜植入前造成的组织损害已引起高度重视。Carpentier^[20]认为可能由以下因素造成: 瓣膜采集运输过程保存不当; 从采集到固定间隔时间过长; 固定时压力过高。前两者可引起细胞变性及组织早期退化, 后者往往造成胶原纤维断裂和弹性纤维褶皱消失。改进措施: 采集的瓣膜组织冲洗后立即保存在 $0^\circ\sim 6^\circ\text{C}$ 缓冲液中, 以采集到固定的时间在 22 小时以内, 最长不超过 72 小时。瓣膜固定压力小于 4mmHg。经改进后瓣膜天然结构保存完好。电镜检查显示细胞无变性, 胶原纤维无肿胀, 横纹结构清晰。体外试验证明耐久性有较大提高。

固定液目前仍沿用戊二醛。戊二醛的 pH、浓度及纯度对生物组织形成较链的均匀度、处理后力学性能以及耐生物老化性能均有影响。商品戊二醛溶液中含有大量杂质, 使用前必须进行纯化。pH 值显著影响戊二醛的活性, 在酸性 pH 条件下, 戊二醛活性显著降低, 其固定效果很差, 最适宜 pH 应为 7.4, 浓度为 0.2~0.625%。目前主张用 HEPES 液^[20]或醋酸缓冲液^[21]代替以往的磷酸缓冲液配制戊二醛, 因为这两种缓冲液可减低组织中的磷, 从而减少磷/钙比例, 减轻组织钙化。采用低压固定瓣膜组织 ($0\sim 4\text{mmHg}$) 能较好地保持胶原纤维的波浪形态结构, 使组织保持较高的伸长率和柔韧性。

在生物瓣保存方面, Ionescu 主张用 0.5% 戊二醛磷酸缓冲液作为化学稳定剂, 4°C 下保存 2 周, 再改用 4% 甲醛醋酸缓冲液保存。上海某些医院用 0.25% 戊二醛 4% 甲醛混合液保存生物瓣, 既保持了生物瓣的柔韧性, 又灭菌效果好^[22]。广州将生物瓣浸泡在 4% 甲醛中 2 天, 再用 HEPES 液配制的 0.4% 戊二醛溶液保存。

(二)瓣架设计的改进 1. 弹性瓣架: 新一代生物瓣的支架更富有弹性, 环上型猪瓣的钢丝变细, 在模拟生理压力下, 瓣柱移动幅度为0.3~0.7mm, 平均0.55mm。近年来, 牛心包瓣的支架也全部改用钢丝或塑料弹性架。广州的猪瓣和牛心包瓣支架均用Delrin材料制成, 富有弹性。弹性支架可以减少瓣膜承受的剪应力, 对延长生物瓣者寿命具有重要意义; 2. 低柱身瓣架: 缩短了伸入心室腔的瓣柱高度, 有助于避免对心肌的损伤。瓣架厚度减低, 也使之弹性增加。上海通过改进, 将瓣架厚度降低, 架脚变狭, 瓣架弧度加深, 使瓣脚出现明显弹性, 深波浪形的瓣架基部也有少量弹性^[22]。环上型猪瓣比原瓣架高度减低2mm, 在心室内的突起高度缩减30%, 瓣口面积增加20~30%, 跨瓣压差优于BS标准瓣。牛心包瓣柱身减低, 其跨瓣压差、过瓣能量耗损及泄流率均低于原IS牛心包瓣; 3. 猪瓣瓣架底座根据猪主动脉瓣不对称的解剖结构, 也相应地制成不对称, 使之更为匹配。瓣架弧最低点明显减低, 仅保留缝环位置。

(三)制作技术的改进 1. 猪瓣除了瓣架设计和缝合技术加以改进之外, 在改善瓣膜功能方面也进行了研究。鉴于猪瓣的右冠瓣附有肌组织, 妨碍该叶的充分开放, Levine^[23]将附有肌组织的右冠叶切除, 取另一猪瓣的无冠瓣叶缝于已去除的右冠叶部位, 组成新的瓣膜(250型猪瓣)。这种改良型猪瓣3个瓣叶均能达到完全开放, 大大增加了有效瓣孔面积, 减少了跨瓣压差, 现已广泛用于临床。体外试验证明, 有效孔径增加25~30%, 血流动力学与IS瓣及BS瓣相当; 2. Walley^[24]分析了牛心包瓣撕裂的原因后指出, 支架顶端两相邻瓣叶交界处的包脚缝线是瓣叶磨损和撕裂的起点, 如果不缝这针, 将减少应力对该处瓣叶的作用, 同时又可增加有效瓣口面积。体外疲劳试验时发现, 牛心包瓣的疲劳损害主要是在瓣叶关闭

过程中引起的。因为瓣叶关闭时, 靠近瓣柱的瓣叶与瓣柱的包布发生磨擦, 造成瓣叶磨损和撕裂^[25,26]。改进方法是, 将瓣柱顶端用心包组织贯穿缝合固定方法改为包角及背侧复盖一层涤纶布, 缝针限于支架上, 避免穿透瓣叶造成损伤。广州研制的牛心包瓣瓣架用涤纶布包后, 三个架脚再复一层猪心包。这样, 瓣膜关闭时瓣叶组织与光滑的猪心包接触, 减少了磨擦。架脚顶端的缝线位于架脚外侧, 从而减少了瓣叶交界顶点处的应力。体外疲劳试验证明, 其寿命明显优于传统的牛心包瓣。由于牛心包瓣静止状态时三瓣叶呈紧密关闭状态, 植入体内后因负荷作用, 可能引起瓣叶过度关闭, 使之产生褶皱和游离缘间的磨损。因此, 新型Edwards牛心包瓣三叶关闭时留有小孔, 这种设计可避免上述缺点, 泄流率虽较其它牛心包高, 但在允许范围内。

(四)预防生物瓣钙化 预防生物瓣钙化还处于综合性探索阶段。除了改进瓣架设计及缝制技术以减少瓣膜承受的应力之外, 研究较多的是通过改进生物瓣化学处理方法来预防和延迟钙化发生^[27]。Lentz^[28]提出用十二烷基硫酸钠处理(称T₁处理)生物瓣组织可抑制钙盐在生物瓣中沉积, 其效果已在动物实验中得到了证实。现在经T₁处理的生物瓣已提供临床使用, 长期效果有待观察。另外, 在戊二醛处理生物瓣组织的同时加入氯化镁, 肌氨酸, HEPES, 甲醇, 环氧氯丙烷等化学制剂也证明有延迟生物瓣钙化的作用。最近Levy等^[29]将生物瓣组织植入大白鼠皮下, 嗣后在动物皮下注射乙烷羟基二磷酸盐, 剂量为10mg/kg/24h, 发现可明显抑制生物瓣组织钙化, 又不发生副作用。瓣膜制备过程中防止脱水和潜在性损伤, 限制钙盐摄入, 预防血栓和感染对减少或消除生物瓣钙化均很重要。

(五)新瓣膜设计和瓣膜新材料 1. Meadox牛心包单叶瓣: 为1982年Oakland

与 Gabbay 协作所设计。瓣架用 Delrin 材料制作,呈圆楔形,支架由牛心包复盖,牛心包单瓣叶代替传统的三瓣叶。体外试验表明,该瓣的跨瓣压差,有效开口面积,功能指数和耐疲劳性能均明显优于 SJM 瓣和其他各种生物瓣^[30]。然而,Shemin^[31]最近的动物实验结果显示,尽管单叶瓣的血流动力学优良,组钙化率比对照组的猪瓣高。此外,瓣叶出现过度伸长而松弛,而猪瓣则无此现象; 2. 双叶牛心包瓣: 1983 年 Walker^[32]报道了一种模拟人体二尖瓣解剖结构的二叶型牛心包瓣,瓣架由 Delrin 制成,呈对称性锥型双支柱。瓣叶用牛心包缝制而成,关闭位时呈对称水泡型结构; 3. 高分子材料三叶瓣及其他材料制成的瓣膜,目前有四种高分子材料制作的三叶瓣进入动物实验阶段^[33]。两种由聚氨酯制成,另两种分别由聚四氟乙稀和共聚物 (copolymer) 制成。

1986 年日本 Mitamura^[34]报道一种用微晶陶瓷新材料制作的侧倾碟瓣,支架为钛钢,碟片由微晶陶瓷制作而成,厚 0.6mm,开放时碟片倾斜 75°。国内四川应用牦牛心包制作瓣膜,已用于临床。也有用猪腹膜制作的瓣膜进行了实验研究。

人工心脏瓣膜体外测试装置

人工瓣膜在临床应用之前必须进行严格的物理模型试验、动物实验和临床试用。物理模拟试验是人工瓣膜性能测试的重要内容。目的是建立与天然心脏瓣膜的生理条件相似的物理模型,然后在模型上进行人工瓣膜的血流动力学模拟实验,所得到的血流动力学参数可作为评价瓣膜质量优劣的直接指标,以便在植入人体之前对瓣膜质量有一个客观的评价,并为进一步优化设计提供依据。

目前测试人工瓣膜的物理模拟装置主要有定常流模拟装置、脉动流模拟装置、疲劳

试验装置、泄漏试验装置。我国于 1986 年首先研制出人工心脏瓣膜测试仪^[35]。随后,上海一些医院^[36,37]也相继研制了类似的模拟装置。这些装置主要用于测定人工瓣膜跨瓣压差,有效开口面积,返流率及过瓣能量消耗等血流动力学指标,疲劳测试装置仍处于研究阶段。

展 望

人工瓣膜经过近 30 年的不断研究和改进,已取得很大进展。但是,至今全世界尚无一种理想的人工瓣膜。耐久性强的瓣膜需长期抗凝,有血栓栓塞和出血并发症高的缺点,非血栓源的瓣膜又受到耐久性较差的限制。要研制一种耐疲劳又无需抗凝的人工瓣膜,还须作不懈的努力。今后有待进一步研究和解决的问题。

一、进一步改进机械瓣的设计,增大瓣膜有效开口面积,降低跨瓣压力阶差,避免血液与人工材料界面的相互作用,减少血流绕过人工瓣膜所形成的湍流,减少血液受损伤。提高加工工艺,防止因加工制作而造成瓣膜构件失灵。选择血栓源更小或非血栓源的人工材料,进一步减少血栓栓塞率。

二、对于生物瓣,最主要的是进一步探索生物瓣钙化、撕裂和退变的机理。然后从生物瓣组织的固定和保存,瓣架的结构和形态,瓣膜的设计和缝制方法等方面进行改进,寻找预防或延迟生物瓣钙化、撕裂和退变的有效措施。另一方面,寻找耐疲劳性能更好的生物材料,或人工合成抗血栓形成,经久耐用,不产生钙化的高分子材料制作瓣膜。

三、研究更能反映人工瓣膜在人体内血流动力学功能和使用寿命的体外模拟测试装置,以便对优选瓣膜提供可靠的依据。

四、加强人工瓣膜生产的管理和监督,制定人工瓣膜的质量标准和检测措施,建立切实可信的动物实验系统。这些方面在我国存在不少问题。迄今,我国对人工瓣膜质量

尚无统一的国家标准,也无统一的管理和监测措施,测试手段也比较落后,以致难以保证人工瓣膜的质量。

五、深入了解人工材料与血液的相互作用、血小板在血栓栓塞中的作用、红细胞力学以及凝血机制。寻找更理想的抗凝药物和监测抗凝剂不足或过量的简易方法,简化或避免抗凝治疗。

六、鉴于机械瓣和生物瓣各自均有其优缺点,应根据病人病情各异而选用最适宜的瓣膜。

参 考 文 献

[1] Carlson D et al: Cardiology Clinics 1985, 3:439
[2] 蔡用之等: 胸心血管外科杂志1986, 2:193
[3] Ostermeyer J et al: Thorac Cardiovasc Surg 1987, 35:71
[4] Stewart S et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:1023
[5] Dewall RA et al: J Cardiovasc Surg 1987, 28:328
[6] Fananapazir L et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1983, 86:621
[7] Rabago G et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1984, 87:136
[8] Beaudet et al: Ann Throac Surg 1986, 42:644
[9] Antures MJ et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:980
[10] 蔡用之等: 胸心血管外科杂志1985, 1:67
[11] St. Jude Medical, Inc. J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:64A
[12] Wortham DC et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1981, 81:615
[13] Horstkotte D et al: Circulation 1981, 64 (Suppl II): 230
[14] Kawachi Y et al: Ann Thorac Surg 1985, 39:

456
[15] Moritz A et al: Texas Heart Institute J 1985, 12:315
[16] Klepetko W et al: Ann Thorac Surg 1987, 44: 303
[17] Oyer PE et al: In Cohn LH and Gallucci (eds): Cardiac Bioprostheses. New York, Yorke, 1982, p 539
[18] Schoen SP et al: Am J Cardiol 1983, 51:957
[19] Magilligan DJ et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1985, 89:499
[20] Carpentier A et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1982, 83:27
[21] Dunn JM et al: Cardiology Clinics 1985, 3:385
[22] 王一山等: 上海第二医科大学学报1987, p. 18
[23] Levine FH et al: Circulation 1978, 58 (Suppl): 33
[24] Wally VM et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 93:925
[25] Gabbay S et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:208
[26] Trowbrige EA et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:577
[27] 肖学钧等: 国外医学心血管疾病分册1987, 1: 21
[28] Lentz DJ et al: In Cohn LH et al: (eds): Cardiac Bioprostheses. New York, Yorke 1982, p306
[29] Levy RJ et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1987, 94:551
[30] Gabby B et al: Ann Thorac Surg 1984, 37:448
[31] Shemin RJ et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95:912
[32] Walker DK et al: Med & Biol Eng & Comput 1983, 21:31
[33] Clark RE: In Stark PJK (eds): Yeak Book Medical, Chicago, London 1987, p 285
[34] Mitamura Y et al: Trans Am Soc Artif Intern Organs 1986, 42:444
[35] 清华大学: 人工心脏瓣膜检测技术资料 1986
[36] 王克强等: 自然杂志 1988, 11:52
[37] 上海第二医科大学附属仁济医院等: RJ人工心脏瓣膜测试仪技术资料 1987

病毒性心肌炎研究近展

杨英珍

上海医科大学中山医院

上海市心血管病研究所

提要 近年来国内外对病毒性心肌炎的病因、发病机理、临床表现及预后,病毒学检查、心内膜心肌活检及治疗,尤其是激素及免疫调节失控等方面的实验及临床研究,细胞免疫对病毒性心肌炎及扩张型心肌病间的关系等均有进展。急性病毒性心肌炎病因学诊断,目前主要靠早期及恢复期血清抗体测定,约50%急性病毒性心肌炎患者有柯萨奇B组病毒近期感染的中和抗体 ≥ 4 倍上升或一次 $\geq 1:640$,在8年多的前瞻性临床随访中,发现病毒性心肌炎可分三型:重症型约占5%,预后差,死亡率高;心律失常型最多,占90%,其中以室性快速心律失常最多见;单纯ST-T波改变约占5%,后二型预后良好,虽心律失常型组随诊中70%有持续偶发室性早搏。治疗上发现重症患者在病程早期应用较大剂量激素,能起到挽救生命的作用,在培养搏动鼠心肌细胞的病毒性心肌炎模型中,也发现加用激素能减轻感染早期的心肌病变,中药黄芪及干扰素等有抗病毒,调节病毒性心肌炎患者的免疫失控,改善临床症状及心脏功能的作用,宜进一步探索。

近几年来,国内病毒性心肌炎的发病率有所增高,已受到全国医学界的关注。虽然病毒所致心脏疾病包括心包、心肌及心内膜炎等,而临床上以心肌炎最多见,其次为心肌心包炎。

病因

很多病毒都可引起心肌炎,其中以肠道病毒包括柯萨奇A^[1]、B组^[2,3]病毒、人肠道弧病毒(ECHO)^[4]、脊髓灰质炎病毒^[5]等为常见,尤其是柯萨奇B组病毒(CBV)。此外,流感^[6]、风疹^[7]、单纯疱疹^[8]、脑心肌炎^[9]及肝炎病毒^[10]等亦均能引起心肌炎。上海医科大学中山医院及上海市心血管病研究所自1978~1986年在临床拟诊为急性病毒性心肌炎患者早期及恢复期(距首次抽血后3周)检测双份血清(CBV)中和抗体者共

1,426例,其中CBV抗体 ≥ 4 倍上升或一次 $\geq 1:640$ 作为阳性者581例,阳性率为40.7%^[11],而其中395例住院确诊为急性病毒性心肌炎的患者中,阳性率为50%以上。CBV感染型另有演变趋势,1978~1984年平均以B₂最高,B₁次之,共占2/3。1985~1986年B₂及B₁亚型B₂^{781株}^[12]发病最多,但9年平均仍以B₂最高,与国外报道相似^[13]。

发病机理

建立病毒性心肌炎实验动物模型及培养搏动心肌细胞感染CBV致心肌病变模型,以逐渐阐明其发病机制,尤其在免疫方面的研究取得很大进展。早先曾认为病毒感染细胞产生溶细胞物质,病变直接与细胞溶解有关^[14]。此后Woodruff^[15]及Hashimoto^[16]

在 BALB/C 小鼠感染 CB₃V 的体内实验中证实了 CB₃V 心肌炎与 T 细胞介导免疫有关。Wong 等^[17]在 ⁵¹Cr 标记感染 CB₃V 的培养小鼠心肌细胞中加入同种免疫脾细胞,发现后者能显著地增高 CB₃V 感染对心肌细胞的溶细胞毒性,并用实验方法摒除了 B 淋巴细胞、补体、巨噬细胞等作为引起此作用的可能因素,亦提示这类溶细胞毒性主要由 T 淋巴细胞所介导。在 BALB/C 裸鼠感染嗜心性 CB₃V 后,由于无成熟 T 细胞功能,心肌病变远较一般 BALB/C 小鼠感染同种病毒者为轻^[18];又如 BALB/C 裸鼠先接受正常 BALB/C 小鼠的脾细胞,2 周后再接种脑心肌炎 (EMC) 病毒,也能产生严重心肌病变^[19]。有报道自 CB₃V 进入小鼠机体后,可能立即刺激各淋巴器官,使 T 细胞大量增殖和活化,在病变的发生和发展中起着极为重要的作用^[20]。在培养小鼠心肌细胞感染 CB₃V 后用 ⁵¹Cr 标记的细胞毒^[21]及超微结构方法^[22],发现病毒本身及 T 细胞介导免疫对病毒性心肌炎的发病都有重要作用。虽然新生 BALB/C 小鼠心肌感染 CBV 后 21 小时无溶细胞毒性^[23,28],但用 CB₃V 感染小鼠心肌细胞 3 天后溶细胞毒性即很明显^[21],又以 CB₃V 感染培养大鼠心肌细胞,在感染后 2~6 天,不论在光镜^[24]或电镜下^[25],均有明显心肌细胞的破坏,并能在透射电镜下找到病毒颗粒。培养心肌细胞的电生理检测也发现感染 CB₃V 的心肌细胞,不论静息电位 (RP)、动作电位振幅 (APA)、超射 (OS)、动作电位 O 相最大上升速率 (V_{max})、动作电位时程 (APD-50 及 APD-100),均明显低于或慢于未感染心肌细胞,并易出现短程阵发性心动过速,细胞对电极的机械刺激敏感,容易停搏;感染 4 天后,绝大部分细胞停止搏动、死亡,而未感染细胞则仍搏动良好(待发表资料)。婴幼儿急性病毒性心肌炎的发病可能与病毒关系密切^[18],因在婴幼儿心肌中常能分离到病毒^[26]。Herskowitz 等^[29]观察不同种小鼠感染 CB₃V 后所致心肌炎的早、晚期病理改变。认为早期病变系病毒使心肌产生单核细胞浸润的炎症反应及心肌坏死,而后期心肌出现纤维疤痕及单核细胞浸润少见的病理改变系免疫反应所致,早、晚期病变均受基因所控制。Gauntt 等^[30]曾用 14 种不同小鼠感染 CB₃V,发现早期心肌炎的严重度受 H-2 (H 为组织相容性) 及非组织相容性 (background) 基因所影响。Herskowitz 等^[29]指出主要组织相容性复合物可能控制小鼠 CB₃V 心肌炎的早期反应,而非组织相容基因似控制后期的病理改变。他认为 CB₃V 感染时免疫反应有相

在小鼠中感染嗜心性 CB₃V 后可产生心肌炎而非嗜心性 CB₃V 则否,认为非嗜心性 CB₃V 感染鼠所以不产生心肌炎是由于有抗原特异性的抑制细胞存在所致^[19]。用小剂量环磷酰胺处理嗜心性 & 非嗜心性 CB₃V 感染鼠均能增加心肌炎症反应,提示非嗜心性 CB₃V 亦能导致心肌病变,而当抑制因子存在时才不产生心肌炎;小鼠感染非嗜心性 CB₃V 后 10 天的脾细胞能抑制嗜心性 CB₃V 感染小鼠产生心肌炎,证实在嗜心性 CB₃V 感染鼠中产生了 T 抑制细胞,这种 T 抑制细胞属于 T 淋巴细胞 Lyt2+ 亚型,能干扰 CB₃V 产生心肌炎,但不能抑制由一无关病毒 (例 EMC 病毒) 所引起的 T 细胞介导性心肌损害^[19]。

免疫抑制剂环孢霉素 (cyclosporine, CS) 抑制 T 辅助细胞对白细胞间介素 2 (IL-2) 的产生,能明显增加感染 BALB/C 小鼠的死亡率及心肌炎症浸润和坏死,如在感染一周后给药,则死亡率可下降,可能在感染早期用药反使体内清除病毒能力降低,而病变加重和死亡率增高^[37]。亦有认为用环孢霉素 A (主要抑制淋巴因子释放,干扰 T 辅助细胞活力) 加剧小鼠 CB₃V 心肌炎,其作用是独特的与淋巴因子介导反应无关,或此药不能抑制所有淋巴因子,使 T 辅助细胞活力未完全受损,从而毒性 T 淋巴细胞活力仍存在^[29]。

Herskowitz 等^[29]观察不同种小鼠感染 CB₃V 后所致心肌炎的早、晚期病理改变。认为早期病变系病毒使心肌产生单核细胞浸润的炎症反应及心肌坏死,而后期心肌出现纤维疤痕及单核细胞浸润少见的病理改变系免疫反应所致,早、晚期病变均受基因所控制。Gauntt 等^[30]曾用 14 种不同小鼠感染 CB₃V,发现早期心肌炎的严重度受 H-2 (H 为组织相容性) 及非组织相容性 (background) 基因所影响。Herskowitz 等^[29]指出主要组织相容性复合物可能控制小鼠 CB₃V 心肌炎的早期反应,而非组织相容基因似控制后期的病理改变。他认为 CB₃V 感染时免疫反应有相

互矛盾的作用,首先免疫反应能阻止病毒继续复制,而后又使心肌炎症反应继续进行,并伴同心肌特异性自身抗体产生^[29]。这些自身抗体是否提示心肌炎后期是一种自身免疫疾病或仅是进行性心肌损害的标记尚不清楚。Paque等^[31]从CB₃V接种的动物心脏组织提取物中发现B₃病毒以外的新抗原,可激发特异性细胞介导免疫反应。在病毒性心肌炎患者中的心肌病理改变与小鼠CB₃V心肌炎相似^[29,32]。并在拟诊为病毒性心肌炎患者中发现有心肌特异性自身抗体^[37],又这种抗体也能在特发性扩张型心肌病患者中检测到^[34],并在扩张型心肌病患者中发现与某些组织相容性抗原有关^[35]。小鼠感染CB₃V及EMC病毒^[37]后期能有扩张型心肌病样改变。因此,病毒性心肌炎与扩张型心肌病有一定关系,且二者与免疫及基因有关。然而亦有扩张型心肌病患者未实证有细胞免疫异常的报道^[38,39]。Maisch等^[32]曾述及抗肌浆膜抗体染色阳性的血清在体外能溶解大鼠心肌细胞,至于用CB₃V感染小鼠提纯的心肌特异性自身抗体在未感染鼠中是否能产生心肌炎^[40],目前尚在研究中。

此外,在小鼠心肌炎模型中,中和抗体增高时病毒滴度即下降^[41],又BALB/C小鼠的致命性CB₃V感染,如腹腔接种未感染的成年同种鼠的巨噬细胞可阻止病变加剧^[42],提示巨噬细胞及中和抗体相互作用可限止病毒在靶器官播散,并可中止感染。因此,在急性病毒性心肌炎感染时宿主的防御机制很可能取决于巨噬细胞及中和抗体对病毒的清除及被自然杀伤(NK)细胞、抗体依赖细胞及毒性T细胞对感染细胞的细胞介导性溶解作用间的平衡^[43]。

Robinson等^[44]发现对CBV的抵抗力可不依赖T细胞功能而与NK细胞活性可能有一定关系。小鼠的NK细胞消失,抵抗力显著减低,死亡率增高,病毒增殖显著提示NK细胞为机体防御病毒感染所不可缺少的。在

CBV心肌炎患者中也发现临床表现未愈者外周血中NK细胞活力及 α 干扰素明显低于痊愈者及正常健康人。而 γ 干扰素则在临床症状痊愈及未愈患者中均高于健康献血员,提示病毒性心肌炎患者有细胞免疫失控现象存在^[45]。这种 α 、 γ 干扰素反应不一致的现象,在慢性肝炎患者中亦曾见到^[46],其机理尚不明了。此外,合并细菌感染、营养不良、剧烈运动、妊娠、缺氧等都为本病发病的诱因。

病毒性心肌炎(IVC)鉴别诊断

诊断及预后

一、病毒感染史 在我院确诊为CBV心肌炎的68例中,88%有先驱病毒感染史。美、英及日本等报道59~80%病毒性心肌炎患者有过发热、流感或腹泻等先驱症状^[47,49]。Parrillo等^[50]在9例经静脉内膜心肌活检确诊为心肌炎,10例符合心肌炎的患者中虽然50%左右无病毒感染史,但不能除外曾感染过病毒。

二、临床表现及预后 病毒性心肌炎的临床表现常取决于病变的广泛程度。症状的轻重变异很大,可完全没有症状,也可以猝死。男性多于女性,成人症状多半轻于婴幼儿。

我院1978~1986年393例急性病毒性心肌炎的临床表现可分为:(一)重症型,具有阿斯综合征发作、心包心肌炎、休克、心力衰竭、肝肾功能衰竭或持续性室性心动过速伴低血压等症状之一者,占5%左右,随访中住院期与远期死亡率均高,其中伴心包心肌炎及心力衰竭者死亡率最高,达33.3%;(二)心律失常型,表现为过早搏动、房室传导阻滞或异位心动过速,占90%,其中多见室性快速心律失常,占2/3以上,随访中18%早搏消失,70%仍有偶发室性早搏(室早),频发室早者12.6%,无1例死亡或有症状的室速持续发作,恢复正常工作占70%,但一般均从事较轻工作。持续服用抗心律失常药物组有偶发或频发室早者占85%,急性期后不