

· 述评 ·

对心脏移植几个问题的再认识

臧旺福 田海



2009年国际心、肺移植协会的统计资料显示,截止至2008年6月,全球已经完成心脏移植84 740例^[1-5]。通过对1982年至2007年25年的数据进行分析,发现1982年仅完成心脏移植189例,以后逐年增加,1994年达到历史最高的4 460例,以后逐年下降,2004年后又有所增加,自2005年至2007年每年完成例数稳定在3 350例左右。心脏移植给终末期心脏病患者带来了新的希望,但是心脏移植受者的预后仍不乐观,心脏移植后1年、3年、5年、10年生存率分别为82%、75%、69%、51%,而15年、20年生存率更低,分别为34%、22%。现结合文献资料和笔者的经验谈谈对我国心脏移植发展中几个问题的认识,以便对限制心脏移植进一步发展的有关因素作深入了解。

一、受体的选择

心脏移植被公认为是治疗终末期心脏病的有效手段,但并非所有患者都适用此术。心脏移植入选受体受诸多条件的限制。首先是受体年龄,统计资料显示,1982年至1991年的10年间,心脏移植受体的年龄以40~59岁居多,而60岁以上极少,更未有1例受体超过70岁以上^[3]。自1992年至今受体年龄上限逐渐升高至69岁,并有少量70岁以上的受体。这一方面说明随着心脏移植技术的提高和疗效的改善,受体年龄已经突破以往的“禁区”,但同时也提示,年龄仍然是限制心脏移植开展的重要因素,对于一些经验尚不十分丰富的小规模的移植中心,控制受体年龄在50岁左右可显著地提高患者的生存时间。其次是受体的原发病种类,1982年以来的成人心脏移植数据显示:上世纪80年代,心脏移植受体原发病以心肌病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)多见,分别约占55%、40%,其余依次为先天性心脏病(先

心病)及血管疾病等。到了90年代,冠心病和心肌病所占的比例基本一致,均占45%左右。进入21世纪,心脏移植受体原发病种类逐渐发生变化,心肌病比例再次升高,而冠心病比例下降,2008年各原发病比例基本接近1982年的水平,心肌病占53%,冠心病占36%。再次,是受体的其他状态,统计数据结果表明:1992年至2001年,心脏移植受体中男性患者的比例为80.0%,2002年至2008年6月降至77.3%;心脏移植受体的体重指数(body mass index, BMI)由25.3 kg/m²增至26.0 kg/m²;糖尿病患者所占的比例由13%增至22%;有吸烟史的比例由18.5%增至44.9%;受者的肺血管阻力由2.8 W^{ood}降至2.6 W^{ood}^[3]。以上情况说明,随着心脏移植总体治疗水平的提高,原本限制移植的因素如受体BMI偏高、代谢性疾病史及吸烟史等现在逐渐放宽,但是受体肺血管阻力作为最重要的指标之一仍必须严格控制。

二、机械辅助循环装置的应用

随着免疫抑制剂的研发、心肌保护措施完善以及临床经验的不断积累,心脏移植治疗终末期心力衰竭的手术成功率和术后生存率不断提高。1969年,Cooley等^[6]将人工心脏应用于临床,这一具有划时代意义的事件大大激发了人们对心脏辅助装置的研究热情。国内外大量的实验和临床研究数据均比较肯定地认为,现有的心脏辅助装置等能为终末期心脏病患者提供有效、可靠的血流动力学支持,明显改善生活质量,减缓或逆转疾病的发展进程,促进心脏功能的恢复,部分患者甚至能够避免心脏移植。对于急性心肌损伤(如急性心肌梗死、心

肌炎等），短期的心脏辅助保证了病人的存活、促进心肌功能恢复，为临床下一步治疗赢得时间。对于准备做心脏移植的病人，心脏辅助装置可减轻因灌注不足导致的重要脏器功能损伤，直至顺利实施心脏移植。经过多年的研究，心脏辅助装置日益成熟和完善，许多性能优良的心脏辅助装置逐渐应用于临床。

统计数据显示：1992年至2001年与2002年至2008年6月相比，心脏移植受体患者术前入院治疗的比例由58.6%降至46.4%，术前应用血管收缩药物治疗的比例由48.9%降至44.8%，术前应用呼吸机的比例由3.1%降至2.9%，但无显著性减少。随着人们对心脏移植认识的不断深入，心脏辅助装置在心脏移植的应用逐渐增加。心脏辅助装置的分类从应用时间上可分为短期过渡支持、移植前过渡和术后支持治疗；从辅助的功能上可分为左心室辅助、右心室辅助、全心室辅助、体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）及主动脉内球囊反搏（intra aortic balloon pulsation, IABP）等。统计数据显示：1992年至2001年与2002年至2008年6月相比，应用IABP的患者比例由6.8%增至6.9%，无显著增加，应用左心室辅助装置的患者比例由4.1%大幅增至19.0%，应用右心室辅助装置的患者比例由0.1%增加至2.9%，应用全心室辅助的患者比例保持在0.4%，应用ECMO的患者比例由0.3%增至0.7%。由此可见心脏移植术前必要的心脏辅助治疗能够有效提高移植效果，其中以左心室及右心室辅助装置的应用最多^[3]。而术后应用IABP、ECMO及连续性肾替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）等必要的辅助装置也是提高心脏移植患者围手术期治疗效果和延长长期存活时间的关键措施。

三、供体短缺

供心匮乏是一个持续存在的难题。统计数据表明，1982年开展心脏移植手术初期，供体年龄以18~34岁居多，平均年龄为25岁。而以后35~49岁年龄的供体比例逐渐增加，到2007年，心脏移植供体的平均年龄达30岁^[3]。供体年龄提高原因，一方面是移植技术提高的结果，另一方面是移植供者短缺。心脏移植供体严重短缺是各心脏移植中心所必须接受的事实，这也是导致全世界范围内心脏

由于供体的严重缺乏，也促使很多学者展开了替代心脏移植新方法不断探索和研究，异种心脏移植、细胞移植、人工心脏、克隆技术等不断研究是否会改变或缓解心脏移植供体不足的现状还值得期待。我国心脏移植开展较世界发达国家明显滞后，这与我国经济发展水平和传统观念导致的供体缺乏有一定关系。到目前为止我国能够独立开展心脏移植的中心只有十余家，全年开展例数百余例。目前我国生存时间最长的心脏移植患者是1992年4月26日由哈尔滨医科大学附属第二医院完成，目前存活时间近18年。为了有效改善我国心脏移植落后的现状，除了增加医疗投入，加大医务人员培训之外，应尽早建立完善的脑死亡法，增加心脏移植供体来源，以解决心脏移植的瓶颈问题。

四、移植技术的选择

心脏移植的手术技术经历了近30年的不断探索已渐趋成熟。目前主要有三种术式，即经典法、双腔静脉吻合法和全心脏移植法^[7-9]。笔者认为经典法操作简单，适用于刚刚开展移植手术的心脏中心使用，但此术式保留了受体较多的心房组织，易导致移植后心房扩大、心脏位置扭曲等，这会明显增加右心功能不全及心率失常的发生率。故对于技术比较娴熟的心脏移植医生，应尽可能采用双腔静脉吻合法或全心脏移植法。心脏移植手术过程中的心肌保护也是提高手术效果的关键措施，目前各种类型的心肌保护液均能够达到较好的保护效果，其中持续低流量含氧温血灌注心肌保护最为理想。针对移植后开放时所产生的缺血再灌注损伤，开放前缺血预适应操作将有助于改善预后。

五、移植术后免疫治疗与近、远期并发症

1995年至2008年6月的统计数据表明：心脏移植1年内单纯排斥反应发生率约为15.8%，单纯感染的发生率约为28.0%，排斥反应及感染同时发生的比例约为10.0%。而后这些并发症的发生率逐渐下降，至移植后第6年分别下降至1.71%、10.4%和0.67%^[3-5]。不同中心采用的抗排斥反应治疗方法不同，主要包括环孢素、他克莫司、麦考酚吗乙酯（mycophenolate mofetil, MMF）和泼尼松等，多数中心都采用联合应用的方法，主要以环孢素联合MMF和他克莫司联合MMF为主。2000年、2003年和2007年三个时间点对心脏移植1年的患者进行随访的数据表明，应用环孢素和

MMF的患者比例则逐渐增多。2007年时心脏移植1年患者应用以下免疫抑制剂的比例分别为:环孢素 30.4%、他克莫司 64.5%、MMF 77.5%和泼尼松 70.6%。

根据1994年4月至2008年6月的统计数据,心脏移植术后并发症主要包括高血压(术后1年73.3%、术后5年93.3%、术后10年97.4%)、肾功能不全(术后1年27.2%、术后5年31.9%、术后10年38.3%)、高脂血症(术后1年57.6%、术后5年87.7%、术后10年93.3%)、糖尿病(术后1年27.8%、术后5年36.1%、术后10年38.6%)和移植冠状血管病(术后1年7.8%、术后5年30.8%、术后10年51.9%)。随着移植时间的延长发病率显著提高。心脏移植术后恶性肿瘤的发生率为移植术后1年2.8%、术后5年14.4%、术后10年30.6%,主要以皮肤和淋巴组织的恶性肿瘤为主。导致心脏移植术后患者死亡的主要原因包括:移植冠状血管病、急性排斥反应、恶性肿瘤、巨细胞病毒感染、非病毒感染、移植功能衰竭、多器官功能衰竭、肾衰竭、呼吸衰竭、脑血管病变和手术操作不熟练等原因,其中以急性排斥反应、移植冠状血管病、移植功能衰竭和恶性肿瘤为主^[10-12]。

综上所述,心脏移植作为治疗终末期心脏病的有效手段之一,其合理有效地开展必将为广大患者带来福音。但与此同时,摆在每个心脏移植医生面前的也是严峻的挑战,不仅包括对社会法律健全的推动,更是对医疗设备不断创新、治疗理念不断更新和医疗技术不断提高的挑战。

参 考 文 献

- [1] Christie DJ, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart lung transplantation report—2009[J]. J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 1031-1049.
- [2] Aurora P, Edwards LB, Christie DJ, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official pediatric lung and heart lung transplantation report—2009[J]. J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 1023-1030.
- [3] Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report—2009[J]. J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 1007-1022.
- [4] Kirk R, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official pediatric heart transplantation report—2009[J]. J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 993-1006.
- [5] Hertz MI, Aurora P, Christie DJ, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 annual report[J]. J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 989-992.
- [6] Cooley DA, Lötters D, Hallman GL, et al. Orthotopic cardiac prostheses for two-staged cardiac replacement[J]. Am J Cardiol 1969; 24 (5): 723-730.
- [7] Koch A, Remppis A, Dengler TJ, et al. Influence of different implantation techniques on AV valve competence after orthotopic heart transplantation[J]. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28 (5): 717-723.
- [8] Sun JP, Niu J, Banbury MK, Zhou L, et al. Influence of different implantation techniques on long-term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study[J]. J Heart Lung Transplant 2007; 26 (12): 1243-1248.
- [9] Jacob S, Sellke F. Biventricular orthotopic heart transplantation superior to the biventricular technique? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9 (2): 333-342.
- [10] 吴若彬, 黄克力, 姚桦, 等. 原位心脏移植 16例报告[J]. 器官移植, 2010; 1 (2): 99-102.
- [11] Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, et al. Outcomes in biventricular versus biventricular techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database[J]. J Heart Lung Transplant 2008; 27 (2): 178-183.
- [12] Schnoor M, Schiffer T, Lüthmann D, et al. Biventricular versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134 (5): 1322-1331.

(收稿日期: 2010-03-17)

(本文编辑: 张彤)