

同种原位心脏移植 26 例

李 彤 蔡振杰 刘维永 张卫达 王晓武 周更须 孙国成 俞世强 陈 敏 薛卫斌 杨秀玲

摘 要 目的:总结 26 例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术的经验。方法:2001 年 1 月 26 日至 2003 年 9 月 26 日,先后对 26 例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术。供者均为脑死亡者,供心保护采用灌注冷晶体心脏停搏液,术式为标准原位心脏移植术,术后采用新三联他克莫司(FK506)骁悉和泼尼松免疫抑制治疗。结果:6 例死亡,20 例患者存活至今,生活质量良好。结论:选择合适供、受体,加强围术期处理及合理免疫抑制治疗是提高心脏移植术后疗效的重要因素。

关键词 心脏移植 心脏病 免疫抑制

Orthotopic heart transplantation of twenty-six cases LI Tong, CAI Zhen-jie, LIU Wei-yong, ZHANG Wei-da, WANG Xiao-wu, ZHOU Geng-xu, SUN Guo-cheng, YU Shi-qiang, CHEN Min, XUE Wei-bin, YANG Xiu-ling. Department of Cardiovascular Surgery, Xi Jing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective A review of experience in orthotopic heart transplantation from twenty-six cases. **Methods** From Jan 2000 to Sep 2003 twenty-six patients with end-stage heart disease underwent orthotopic heart transplantation. Donors were all brain death patients. The donor hearts were protected by perfusing cold cardioplegia. The technique of operations were standard orthotopic heart transplantation. The new immunosuppressive triple therapy (tacrolimus + mycophenolate mofetil + prednisone) was taken postoperatively. **Results** Six patients died. Twenty patients survived with good quality of life. **Conclusions** Accurate selection for recipient and donor, correct perioperative management, suitable curing of the acute cardiac rejection are important factors for improvement of the curative effect after transplantation.

【Key words】 Heart transplantation Heart disease Immunosuppression

2000 年 1 月 26 日至 2003 年 9 月 26 日,我院共施行原位心脏移植 26 例,其中 20 例存活至今,恢复正常生活,现将 26 例心脏移植术经验总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般情况 26 例患者,男 21 例,女 5 例。年龄 12~68 岁,平均 31.4 岁。体重为 26~90 kg,平均 68.3 kg。扩张性心肌病 22 例,克山病 1 例,缺血性心肌病 3 例(其中 1 例为冠状动脉架桥术后)。全部病人心功能为 IV 级,EF 值(20 ± 3)%。肺动脉压 24~46 mmHg,平均为(34 ± 4) mmHg,肺血管阻力 1.30~6.33 wood 单位;平均为(3.12 ± 0.23) wood 单位。

供者均为男性,脑死亡者,年龄 22~39 岁,无心血管病史,供、受者之间 AB 血型相同,淋巴细胞毒抗体试验阴性<10%。供、受者血源的巨细胞病毒、EB 病毒、肝炎病毒和艾滋病病毒均为阴性。供、受体之间体重差<20% 24 例,>20% 2 例(包括 1 例受体体重 26 kg,供体体重 60 kg,供受体体重相差 110%;另 1 例受体体重 90 kg,供体体重 60 kg,供受体体重相差 50%)。1.2 手术方法 (1)供心摘取:脑死亡后,用麻醉机维持呼吸,静脉输液维持循环功能,全身肝素化后,按常规方法摘取心脏,心肌保护采用冷晶体停搏液诱导心脏停搏,4℃ Stanford 大学配方液保存运输。(2)心脏

移植:常规开胸,建立体外循环。体外循环降温至 30℃时分别阻闭上、下腔静脉及升主动脉,切除病变心脏。采用标准原位心脏移植术式完成心脏移植。吻合时间 55~67 min,平均为(60 ± 3)min;供心冷缺血时间为 90~130 min,平均为(110 ± 11)min;体外循环转机时间为 160~220 min,平均为(180 ± 16)min。

1.3 术后免疫治疗及监测 采用新三联免疫抑制治疗方案,即 FK506+骁悉+泼尼松。术后给泼尼松龙 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 3 d,以后每日减量,至 1 个月时改为泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每月递减 5 mg,直至 5 mg 维持半年。FK506 用量为 0.10~0.33 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,F506 血药浓度治疗窗为:术后第 1 个月 15~20 mg/L;第 2~3 个月 10~15 mg/L;第 4~6 个月 8~10 mg/L,6 个月 5~8 mg/L。骁悉 2.0 g/d 分 2 次服,术后 6 个月减至 1.0 g/d 分 2 次服。

术后免疫监测包括有创性心内膜活检和无创性免疫监测。无创性免疫监测包括症状、体征、心电图、胸部 X 片、二维超声及血清酶谱、肌钙蛋白 $\text{I} \cdot \beta_2$ 微球蛋白、T 细胞亚群变化。术后 1.6 个月及每年常规进行心肌活检共 48 次。6 例出现急性排斥反应:IA 级 1 例;IB 级 1 例;II 级 1 例;IIIA 级 2 例;IIIB 级 1 例。其中 3 例 II 级急性排斥反应采用泼尼松龙 1 000 mg/d

例; 霉菌感染2例; 术后右心衰竭1例; 反应性精神病1例; 消化道大出血1例。存活的20例中最长存活已超4年。18例安返工作及学习岗位, 2例康复中。

2 讨论

同种原位心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的手段, 在国外发达国家心脏移植已成为终末期心脏病常规治疗方法, 而我国起步较晚、发展缓慢, 与国外技术水平差距尚远。我院近4年来开展26例心脏移植术, 积累了一定经验, 现总结如下。

2.1 术后重视血流动力学调整 移植的供心完全去神经, 术后可考虑使用异丙肾上腺素纠正因缺血而顿抑的心肌收缩力下降。此外多巴胺、多巴酚丁胺及米力农等强心药也可考虑使用。术后早期血流动力学比较理想状态指标为: 中心静脉压 $8 \sim 12$ mmHg; 血压 $100 \sim 110$ mmHg; 心率 $100 \sim 120$ 次/min; 尿量 100 mL/h。

术后加强右心功能支持是十分必要的。这是因为心脏移植为终末期心脏病患者, 由于长期心衰, 导致左房压增高、慢性肺郁血、肺血管痉挛, 甚至发生器质性改变, 导致肺动脉高压、肺血管阻力增高。而习惯于正常肺血管阻力和压力的供心, 移植后面对突然过高的右心室后负荷, 常难以适应, 引起右心功能不全。防止右心衰竭时应注意: (1)切取供心防止心室发生膨胀; (2)选用体重大于受者的供心; (3)认真纠正pH、 PO_2 、 PCO_2 在正常范围内, 防止肺血管收缩; (4)给予前列腺素类药物减轻右心负荷, 前列腺素E用量 $20 \sim 50$ ng \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 。

在调整术后血流动力学稳定方面, 也要注意高心排出量和高代谢的防治。本组1例供、受体体重差110%, 这种大心脏移植到儿童体内术后必然引起高心排出量、高血压和加重心脏负荷, 若不及时予以控制, 术后可能造成心力衰竭。对这类病人的处理, 我们的体会是: 在血红蛋白和排尿量正常、循环功能稳定的情况下, 中心静脉压最好维持低于正常水平, 以降低右心室充盈量。中心静脉压比正常降低多少比较合适, 我们是以中心静脉氧饱和度为尺度的, 在中心静脉血氧饱和度 $>70\% \sim 75\%$ 、血气分析无酸中毒的情况下, 尽最大可能降低中心静脉压。这项措施既保证了术后供心在低负荷下工作, 有利保护心功能, 控制术后高心排和高血压, 并有利于克服这类大体重供心的不利影响。

2.2 合理免疫抑制治疗 早期心脏移植术后多采用环孢霉素A作为联合免疫治疗的主要免疫抑制。与环孢霉素A相比, FK506的优点在于其活性是环孢霉

素A的100倍, 且无明显的肝毒性、多毛、面部感染、牙龈增生等不良反应。本组术后免疫抑制治疗采用FK506+骁悉+泼尼松三联免疫抑制治疗方案。使用FK506初期6例, 我们将治疗窗血药浓度为术后第1个月内 $20 \sim 30$ mg/L, 第2~3个月 $15 \sim 20$ mg/L, 3个月后 $10 \sim 15$ mg/L。我们发现, 当FK506血药浓度高于 20 mg/L时, 病人多出现明显肢体震颤和高血糖、血管性头痛症状, 个别病人出现肾毒性损害。在后20例病人治疗中, 我们下调了治疗窗浓度, 在病人未发生排斥反应的前提下, FK506不良反应较以前明显减轻。我们认为FK506合适治疗窗浓度范围: 术后第1个月为 $15 \sim 20$ mg/L; 第2~3个月为 $10 \sim 15$ mg/L; 第4~6个月为 $8 \sim 10$ mg/L; 6个月后为 $5 \sim 8$ mg/L, 此浓度范围即可达到满意的免疫抑制效果, 又可减少FK506的肾毒性。

对于出现的急性免疫排斥反应, 病理检查为I、II级排斥反应的病例适当增大FK506、泼尼松的使用量, 病理检查为II级以上的排斥反应, 采用泼尼松每日1次, 连续3d冲击治疗, 效果良好。

2.3 死亡病例剖析 6例中, 1例女性患者, 术前双下肢水肿严重、肝大, 总胆红素(TBIL) 245 μ mol/L, 术后TBIL升至 500 μ mol/L, 严重肝功能不全影响药物代谢, 虽然FK506药物使用量仅为正常的1/10, 但谷值高达 50 mg/L以上, 产生严重肾功能衰竭, 因多脏器衰竭死亡。1例男性患者53岁, 缺血性心肌病伴糖尿病、多支冠脉病变、陈旧性心肌梗死, 曾接受冠脉架桥手术, 手术后出现反应性精神病, 最终发展成木僵状态死亡。1例患者因术后难以纠正右心衰竭死亡。1例患者因术后消化道大出血死亡。最后2例因曲霉菌感染死亡。从死亡病因看, 术前重视肝、肾功能检查, 判断并积极调整肝、肾功能; 明确精神病及心理不健康者为禁忌; 发现有霉菌感染迹象, 积极主动加以诊治, 将给心脏移植手术带来更多成功机会。

3 参考文献

- 1 Paramashwar J, Schofield P, Large S. Long-term complications of cardiac transplantation. Br Heart J. 1995. 74(4): 341-342
- 2 Sewing KF. Dosing Principles and blood level monitoring of FK506. Trans Proc. 1994. 26(6): 3267-3269
- 3 文爱东, 蔡振杰, 李彤, 等. 心脏移植受者FK506治疗窗的临床初探. 中华胸心血管外科杂志, 2002. 18(4): 223-225
- 4 周汉槎, 主编. 临床心脏移植. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 290-295

(收稿: 2004-06-03)