

· 综 述 ·

心脏移植的进展

石应康

一、现状

根据国际心脏移植协会 (ISHT) 发表 1989 年统计资料⁽¹⁾: 全世界开展心脏移植的医院数已从 1980 年的 17 个增至 236 个, 其分布地域极不平衡, 在美国有 148 个, 欧洲有 61 个, 其它地区仅 17 个。全世界心脏移植病例总数已达 12 631 例, 其中 85% 在 1985 年以后施行手术。全世界每年心脏移植的例数 1985、1986 两年成倍增加, 1987 年至 1989 年已稳定在 2 500 例左右。心脏移植已从 80 年代早中期迅速发展进入相对稳定阶段, 但存在手术相对普及而供心来源极其有限的严重供需矛盾。

截至 1989 年底, 心脏移植总数的 98% 为原位移植, 异位移植仅 312 例, 其手术指证为: (1) 受者与供者体重差异超过 20%, 受者的心脏状况不允许继续等待供心; (2) 受者的肺血管阻力已达 4~6 Wood 单位; (3) 供心缺血时间超过 3 小时、供体年龄大于 40 岁、供体的血流动力学不稳定需使用大剂量正性肌力药物⁽²⁾。

成人心脏移植的原因仍主要为心肌病、冠心病和瓣膜病等。1989 年的手术死亡率, 原位移植为 10%, 异位移植为 15%。早期死亡原因中, 40% 为心脏并发症, 包括手术技术并发症、供心保护不良、右心衰竭、出血等, 37% 为急性排斥或感染, 其它原因尚有脑血管意外、肾功能衰竭、肝功能衰竭、肺栓塞等。心脏移植的 1 年存活率为 70%~90%, 平均 81%。5 年存活率, 原位移植为 72%, 异位移植为 54%。感染与排斥仍是影响术后存活的重要原因。每年急性排斥的发生率为 1.12~2.6 次/患者, 感染率为 0.07~1.5 次/患者。其它晚期死因尚有恶性肿瘤、脑血管意外以及心、肺、肾的并发症等。

二、儿童心脏移植

近 3 年儿童心脏移植的比重持续增加。ISHT 报告全世界已有 105 个移植中心开展了儿童心脏移植, 19 岁以下的心脏移植总数已达 900 例, 占全年病例的 9% 以上⁽¹⁾。自 1984 年首例婴儿心脏移植开展以来, 新生儿、婴儿心脏移植数目的增加令人瞩目。

1989 年统计 118 例儿童心脏移植中, 1 岁以下的病例占 39%。1989 年先天性心脏病首次超过心肌病而成为儿童心脏移植的主要原因。据估计, 美国每年有 25 000 个新生儿患先天性心脏病, 其中 10% 无法手术或手术后远期疗效差。因而适于心脏移植的候选者人数众多。

儿童心脏移植手术的死亡率较成人高, 且与年龄呈反比: 0~4 岁为 25.9%, 5~9 岁为 16.3%, 10~18 岁为 11.8%。先天性心脏病的死亡率较心肌病高, 与合并肺血管疾病、复杂畸形和以前姑息手术有关。儿童心脏移植的晚期疗效也远比成人差, 1 年存活率 1 岁以上儿童为 76%, 1 岁以下为 66%。目前儿童心脏移植存在以下问题: (1) 儿童体重变化范围大, 对供受体的体重要求更为苛刻, 适宜的供心更难得到; (2) 新生儿的心肌对缺血的耐受性较成年心肌差, 不少移植中心已放弃远距离采摘新生儿供心; (3) 1 岁以下的受体多为左心发育不全综合征, 目前尚缺乏资料来评价比较心脏移植与其它矫治手术的远期效果; (4) 由于婴幼儿无法描述症状, 心内膜活检较困难, 需根据发热、心动过速、厌食、倦怠等临床表现诊断急性排斥。

三、心脏再移植

随着心脏移植病例的增多, 心脏再移植的地位与效果也日益得到重视, 全世界心脏再移植病例已达 325 例, 12 例已接受第 3 次心脏移植, 绝大部份病例在最近 5 年内施行, 再移植的时间为移植术后数小时至 10 年⁽¹⁾。早期再移植的主要原因有原发性移植物衰竭、手术技术问题和急性排斥。心室辅助装置与全人工心脏为需要早期再移植的患者渡过等待供心阶段创造了条件。晚期再移植的原因多为加速性移植物动脉粥样硬化 (AGAS)。

心脏再移植的手术死亡率约为 29%, 手术死亡率与再移植手术时间有明显关系。在首次移植术后 1

本文作者单位: 华西医科大学第一附属医院, 邮政编码: 610041

月内施行再移植手术的死亡率高达 63%，1~6 月为 42%，6 月以上仅 13%⁽¹⁾。心脏再移植手术后的 1 年存活率为 49%⁽¹⁾，主要死因为感染。鉴于有限的供心和早期再移植的死亡率高，一般多选择 AGAS 作为心脏再移植候选者。

术后 5 年 AGAS 的发生率可高达 50%，大多数病理表现为弥漫性同心性内膜增生，并累及心外膜和心肌内小血管，进展迅速，无法施行经皮冠状动脉腔内成形或冠状动脉搭桥术，心脏再移植是目前唯一的治疗方法。另有少数病理表现为局灶性非同心性胆固醇和脂质沉着，血管钙化，多发生在心壁外冠状动脉近端，与一般缺血性心脏病相同，适宜于经皮冠状动脉腔内成形术^(3~4)。目前 AGAS 已成为心脏移植术后长期存活的最大障碍，高居心脏移植第 2 年以后死亡原因的首位，其产生机制尚不明。一般认为免疫介导的血管内皮细胞广泛损伤是发病机制中的始动因素，因而也称为慢性排斥。术后容易发生 AGAS 的因素有：(1) 供者年龄大于 40 岁；(2) 巨细胞病毒感染；(3) 高甘油三酯血症；(4) 高胆固醇血症等。一些临床中心采用以下措施企图减少 AGAS 发生，如减少胆固醇和饱和脂肪酸的摄入，服用减少血胆固醇的药物，控制高血压，戒烟和抗血小板及抗凝治疗，但疗效并不显著。诊断 AGAS 主要依靠心脏移植术后定期冠状动脉造影术。根据病变程度和病理分类选择治疗方式。

四、免疫抑制与排斥监测

心脏移植术后预防排斥已普遍采用以环孢素为中心的三种药物联合治疗(环孢素、强的松和硫唑嘌呤)，已有 6 500 例接受这种疗法。术后 5 年随访证明，其能有效地预防急性排斥，减少术后感染的发生，明显改善疗效，效果优于以前使用的硫唑嘌呤、强的松和抗胸腺球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白的方案⁽¹⁾。80 年代初 OKT₃ 被用来治疗肾移植术后的急性排斥，取得良好效果，80 年代中期 Gilbert⁽⁴⁾ 首先使用 OKT₃ 预防心脏移植术后早期排斥。近 4 年来接受 OKT₃ 作为预防术后早期排斥的患者逐年增多，现已达 1 300 例，但尚无资料证实三联药物加 OKT₃ 的优越性⁽¹⁾。

监测移植排斥仍是心脏移植具有挑战性的问题，几乎所有移植术都将经历程度不同的急性排斥。在环孢素时代，心律紊乱、充血性心衰、X 线片心影增大和胸腔积液、心电图 I~III 及 V₁、V₆ 导联 QRS 波总和减少 20%、超声心动图心脏后壁增厚、舒张期顺应性下降以及同位素扫描和细胞免疫监测等都

变得不敏感或不特异。监测排斥主要依靠心内膜活检。即使未发生急性排斥，术后第 1 年仍需常规做心内膜活检 12 次，以后每年 4 次。因而，迫切需要更敏感、更特异的非侵入性手段以减少或完全取代心内膜活检。近年来发展的同位素标记抗肌凝蛋白单克隆抗体检测技术⁽⁵⁾、尿液分析测定排斥过程中出现的生化产物⁽⁶⁾以及核磁共振技术等⁽⁷⁾都是有希望的无创检测技术。但是目前距离临床应用和取代心内膜活检术尚为时过早，有待于进一步发展。

五、心脏移植前机械辅助循环

1984 年 Portner 等⁽⁸⁾首先使用心室辅助装置(VAD)成功地使患者渡过等待供心期间出现的心源性休克，完成心脏移植手术。机械辅助循环装置包括 VAD 和全人工心脏(TAH)两大类。至 1989 年底，全世界已有 400 多例患者接受与心脏移植有关的循环支持，其中 VAD 219 例，TAH 178 例。使用指征大致分为：心脏移植前等待供心期间血液动力学明显恶化(363 例)，心脏移植后出现严重急性排斥，再移植前支持过渡(37 例)，心脏移植术后立即出现供心衰竭，且与急性排斥无关(45 例)。400 例中 272 例靠机械辅助循环支持到心脏移植，占总数 68%，163 例接受心脏移植后顺利出院。机械辅助循环后心脏移植的 2 年存活率为 65%，经 VAD 作单心室辅助过渡者高达 83%，与未使用机械辅助循环的心脏移植患者的存活率大致相同⁽⁹⁾。由此可见，使用 VAD 和 TAH 作为心脏移植前支持过渡的效果令人鼓舞，但机械辅助循环没有增加心脏移植的数目，并未改善供心的供需矛盾。

(田子林 唐孝达审校)

参 考 文 献

- 1 Kriett JM, Kaye MP. The registry of the international society for heart transplantation; seventh official report—1990. J Heart Transp, 1990, 9:323.
- 2 Desruennes M, Muneretto C, Gandbach I, et al. Heterotopic heart transplantation; current status in 1988. J Heart Transp, 1989, 8:479.
- 3 Billingham ME. The postsurgical heart; the pathology of cardiac transplantation. Am J Cardiovasc Pathol, 1988, 1:319.
- 4 Gilbert EM. OKT₃ monoclonal antibody for early prophylaxis in cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol, 1987, 9:30A.
- 5 Schutz A, Fritsch S, Weiler A, et al. Antimyosin monoclonal antibodies for early detection of mild cardiac rejection. J Heart Transp, 1989, 8:88.
- 6 Carrier M, Russell DH, Davis TP, et al. Value of urinary

polyamines as noninvasive markers of cardiac allograft rejection in the dog. *Ann Thorac Surg*, 1988, 45:158.

- 7 Revel D, Chapelon C, Mathieu D, et al. Magnetic resonance imaging of human orthotopic heart transplantation; correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transp*, 1989, 8: 139.
- 8 Portner PM, Oyer PE, McGregor CGA, et al. First human

use of an electrically powered implantable ventricular assist system. *Artif Organs*, 1985, 9(A):36.

- 9 Mill CA, Pae WE, Pierce WS. Combined registry for the clinical artificial heart in conjunction with heart transplantation: fourth official report——1989. *J Heart Transp*, 1990, 9:453.

异基因骨髓移植治疗急性白血病一例

刘陕西 邵文斌 刘 心 强雅维 韩云峰 张 梅 陈丽梅

一、患者及供者选择：患者，男，31岁。1991年2月确诊为急性早幼粒细胞白血病(ANLL, M_3)，经小剂量三尖杉酯碱和维甲酸 60mg/d 治疗一个疗程，骨髓达完全缓解。巩固治疗仍用原方案，间歇期为1个月，单用维甲酸 60mg/d 维持。于1991年8月第3次入院，准备骨髓移植。复查骨髓仍为完全缓解。

供者为其孪生兄弟，身体健康。供、受者血型(ABO、Rh及MN)相同。HLA组织配型(A9、30; B13、61; DR7-)相合，混合淋巴细胞毒性试验阴性。红细胞同功酶 HP、GLDI、6-PGD、GPT 均一致，而 EsD 及 AcP 不一致，证实为双卵孪生。采髓前2周储血 500ml，以备采髓时回输。

二、预处理方案：自-12天(术前记录为-)开始口服复方新诺明，预防肺卡氏囊虫肺炎。-8天用 1:5 000 洗必泰全身药浴后入空气层流无菌室，进食灭菌饮食，用酮康唑、吡哌酸等肠道抑菌剂，并行万古霉素、庆大霉素和达克宁超声雾化吸入，中心静脉插管。-5及-4天，每天静脉滴注环磷酰胺 3.0g(60mg/kg)，共 6g；-3~-1天，直线加速器分次全身 X 线照射(FTBI)，每天 1 次，每次 2.8Gy，连续 3 次，共 8.4Gy，剂量率 7.099cGy/min。

三、骨髓移植：0天(术日)进行骨髓移植。供者行硬膜外麻醉，分别在髂前、髂后棘穿刺采髓，经滤过后立即静脉输给患者，输注骨髓血 900ml，有核细胞数 156.7×10^8 个($>3 \times 10^8$ /kg)。

四、移植抗宿主病(GVHD)的预防：采用环孢素 A(CsA)加氨甲喋呤(MTX)联合方案预防 GVHD。-3~+45天(术后记录为+)，CsA 100~125mg/d (2~2.5mg/kg)静脉滴注，根据血清 CsA 水平(50~200 μ g/L)调整用量。+46~+180天改为口服，每天 250~300mg(5~7.5mg/kg)。MTX +1天 15mg/m²，

+3、+6、+11天为 10mg/m² 静脉滴注。

五、感染的防治及支持治疗：从-8天到粒细胞数大于 0.5×10^9 /L，住空气层流无菌室，进食经微波炉灭菌的无菌饮食，行皮肤、消化道和呼吸道灭菌，应用广谱抗生素、达克宁、大蒜素、丙种球蛋白及无环鸟苷等静脉滴注，以预防各种感染及间质性肺炎。在骨髓移植早期外周血象极度低下时，选择巨细胞病毒抗体阴性的血液，适当进行成份输血，输前用 X 线照射(20Gy)，共输注血小板 38 个单位，去白细胞全血 1 600ml。

六、结果：大剂量化疗及全身 X 线照射预处理后，患者出现轻度恶心，食欲减退，短期皮肤色素沉着，腮腺肿大，脱发，大便稀糊状，每天 2~6 次，持续 15 天转为正常。-2 天出现轻度出血性膀胱炎，持续 10 余天，以后又短期反复两次，经补液、碱化尿液及输注血小板悬液等处理，症状消失。在粒细胞缺乏期出现短期低热，经加强抗生素治疗后体温恢复正常。白细胞总数+5天下降到 0，+14天回升到 0.01×10^9 /L，+48天为 3.1×10^9 /L。网织红细胞+9天为 0，+23天、+33天分别为 0.01、0.03。血小板计数，+11天降至 22×10^9 /L，+23天、+44天分别回升到 56×10^9 /L、 92×10^9 /L。骨髓象+7天呈重度减低，造血细胞为 0，全片仅见 2~3 个淋巴细胞及网状细胞，+18天骨髓增生减低，可见各系统各阶段细胞，+30天，骨髓基本恢复正常。+60天、+210天复查红细胞同功酶 EsD 和 AcP，证明供者的骨髓被植活。+210天复查血象及骨髓象均正常。

本文作者单位：西安医科大学第一附属医院，邮政编码：710061