

原位心脏移植 51 例临床经验

韩杰 孟旭 张海波 曾文 许春雷 李菲 孙凌波

1992 年 4 月至 2006 年 4 月我们共完成 51 例原位心脏移植, 现将临床疗效及经验总结如下。

资料和方法 本组 51 例中男 41 例, 女 10 例; 年龄 14~71 岁, 平均(39.6±13.4); 体重 25~86 kg, 平均(61.5±15.8) kg。扩张性心肌病 42 例, 晚期瓣膜病 5 例, 冠心病 2 例, 心脏肿瘤、病毒性心肌炎各 1 例。术前心功能均 III~IV 级, 经内科治疗无明显效果。其中 4 例有心脏骤停病史, 1 例装有 DDD 起搏器, 16 例肝功能异常(ALT>56 U/L), 12 例肾功能轻度受损(Cr>97 μmol/L)。超声心动图检查示左心室舒末内径 57~98 mm, 平均(71.0±12.3) mm, 左室射血分数 0.05~0.48, 平均 0.28±0.10, 肺动脉压 30~78 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 平均(48.8±12.7) mm Hg, 平均肺动脉压超过 60 mm Hg 者行右心导管检查, 全肺阻力均小于 6 Wood 单位。

供体 51 例, 均为男性, 年龄 21~43 岁。既往无心血管疾病或其他重大脏器病史, 供体符合美国器官分享联合网络(ONOS)选择标准, 供心热缺血 3~8 min, 平均(4±2) min, 冷缺血 104~280 min, 平均(135±18) min。所有供、受体 ABO 血型相同, 体重差在±20%以内, 供、受体淋巴细胞毒抗体试验及供、受体群体淋巴毒试验阳性率均小于 5%。

摘取供心的路途时间在 1 h 内者, 供心切取前主动脉根部灌注 4℃改良 St Thomas 液 2 000 ml, 心脏停跳后, 取下供心, 保存于 St Thomas 液中放入冰盒, 运送至手术室。时间大于 1 h 者, 供心切取前主动脉根部灌注 4℃改良 St Thomas 液 1 000 ml 同时心包腔放入冰屑, 心脏停跳后, 取下供心, 用 4℃HTK 液 2 000 ml 顺行缓慢灌注 15 min, 并保存于 HTK 液中放入冰盒, 运送至手术室。

受体均采用全麻, 常规体外循环, 插入直角上、下腔静脉管, 常规置留 Swan-Ganz 漂浮导管, 术中、术后监测肺动脉压及心脏指数。其中 3 例采用标准法术式, 48 例采用双腔静脉法术式。心脏复跳后, 10 例于右室流出道心外膜下埋置单腔永久起搏器电极导线, 关胸时接永久起搏器置于左前胸大肌下。各吻合口均采用连续缝合法, 体外循环 70~270 min, 平均(75±24) min, 主动脉阻断 61~84 min, 平均(72±8) min。

术后气管插管带管 7~84 h, 平均(24±7) h, 围术期常规应用多巴胺、硝普钠、异丙肾上腺素等血管活性药物, 术后平均动脉压超过 40 mm Hg 者应用前列腺素 E₁ 3~8 ng·kg⁻¹·h⁻¹, 术后血糖升高者应用胰岛素 4~16 U/h。有 7 例术后因肾衰应用持续肾脏替代治疗(CRRT), 4 例因低心排出量(低心排)应用

体外氧合膜肺(ECMO), 1 例因供心原因应用心室辅助(BV5500)。

所有受者均于手术前 24 h 及 12 h 给予环孢素 A(CsA) 2 mg/kg 及霉酚酸酯 0.5 g 口服; 术中体外循环开始前及升主动脉开放前各应用甲基强的松龙 500 mg 静脉注射; 手术结束后带气管插管期间给予甲基强的松龙 1~2 mg/kg 静脉滴注, 8 h 一次, 同时胃管入霉酚酸酯 0.5 g, 12 h 一次。拔除气管插管后, 改口服环孢素 A+泼尼松+霉酚酸酯三联方案进行。CsA 每日 4~6 mg/kg, 分 2 次服用, 按 TDx 法监测血清 CsA 用量, 谷值血药浓度维持在 300~350 ng/ml, 服药后 2 h 的药物浓度(C₂)远期维持 800~1 200 ng/ml, 泼尼松起始剂量按每日 1 mg/kg, 分 2 次服用, 1 周后减至每日 0.5 mg/kg, 霉酚酸酯分 2 次服用。本组 51 例受者中有 2 例因肾功能恶化停用 CsA, 给予赛尼哌(Zenapax, IL-2 受体拮抗剂) 1 mg/kg, 诱导抗排斥治疗, 1 周后待肾功能好转, 继续口服 CsA。治疗期间每日行心肌内心电图监测、超声心动多普勒监测, 以发现早期急性排斥反应, 必要时行心内膜活检。如有排斥反应发生, 应用甲基强的松龙 1 g 静脉滴注, 连用 3 d。

结果 手术期死亡 7 例, 其中低心排死亡 3 例(考虑与供心质量及保护有关), 低心排引起肾衰、感染引起多脏器衰竭, 术后肺部霉菌感染引起的呼吸功能衰竭死亡各 1 例, 双心室辅助 1 个月术后行移植术 1 例, 因周围组织渗血严重, 术后 1 d 死亡。

住院期间, 低心排 4 例均死亡。多源性室性心律失常 2 例, 治疗后好转。经实验室培养证实感染 19 例, 1 例引起多脏器衰竭死亡, 1 例因肺部霉菌感染引起呼吸功能衰竭死亡。右心衰 10 例, 治疗后好转。肾功能不全及肾衰 16 例, 7 例应用 CRRT, 2 例死亡, 余好转。2 例肝功能衰竭者中死亡 1 例。急性排斥反应 8 例(经超声、心肌内心电图、活检证实), 2 例死亡。慢性排斥反应 12 例, 给予甲基强的松龙冲击治疗, 调整免疫抑制药后好转。

讨论 心脏移植是治疗终末期心脏病的有效手段, 但仍是心脏外科的高风险手术, 因此, 应慎重选择病例。

供心的冷缺血时间是心脏移植成败的关键, 供心缺血时间延长会导致术后炎症反应的程度增加。引起间接抗原递增机会增加, 增加排斥反应的发生^[7]。这是引起心脏移植术后死亡的危险因素, 是早期供心衰竭、感染及早期排斥反应的危险因素^[2]。供心冷缺血应在 6 h 以内^[3]。本组只有 1 例超过 6 h。

下降, 通常需要 1~2 周左右才会恢复到正常范围。因此, 术后早期的右心功能不全与肺血管阻力高有密切关系, 特别是在右心室保护不良或者供心相对较小的情况下发生右心功能不全的机会就更大^[4]。本组对于术后肺动脉平均压超过 40 mm Hg 者, 常规加用 PGE₁。术后早期应用保护肺血管药物, 积极应用白蛋白及利尿剂, 对于右心衰严重者, 应用血液超滤或 ECMO 辅助装置支持。供心的心脏通常难以承受超过 50 mm Hg 的右心后负荷, 当肺动脉收缩压超过 55~60 mm Hg 时往往会发生术后右心功能衰竭^[5]。

感染是心脏移植术后死亡和发生并发症的重要原因, 细菌感染在术后 1 个月内常见, 而病毒感染多见于术后 2 个月, 真菌感染的高峰期也在术后 1 个月以内, 而原虫感染在术后 3~5 个月左右达到高峰。有迹象表明, 免疫抑制剂的强度越小, 发生感染的机会就越少^[6]。针对感染, 除术前准备应做详细的病原学检查, 手术过程中严格无菌操作, 术后采取隔离及严格无菌操作措施外, 治疗上采用抗菌、抗病毒联合预防用药; 对拔除的介入性插管均送培养, 积极实验室检查寻找病原, 以对症用药。同时控制免疫抑制剂的用量, 减少发生感染的机会。

心脏移植术后肾功能异常及肾衰也是常见的并发症^[7]。如果术后早期出现尿少或 Cr 高于 150 $\mu\text{mol/L}$ 可以推迟 CsA 的使用时间, 同时建议使用 ATG 或 OKT3 等免疫替代药物; 当 Cr 高于 220 $\mu\text{mol/L}$ 会增加严重感染的机会。肾衰不是导致心脏移植术后死亡的直接原因, 早期应用 CRRT 透析, 利于肾功能的恢复。

免疫排斥反应的监测是心脏移植术后早期及远期指导用药及提高生存率的关键。心内膜活检是较确切的指标, 但其中有创检查、费用高, 易出现合并症, 亦会出现假阴性, 故不可能反复使用。无创可靠的监测方法是今后的研究方向。CsA 血药浓度的监测是被广泛应用的指标, 我们将 CsA 谷值维持术后半年不低于 300 ng/ml, 远期不低于 200 ng/ml; 近来认为 C₂ 更能反映病人的个体差异, 准确指导临床用药, 减少远期慢性排斥反应的发生。但 C₂ 在术后早期受饮食、抗真菌药物、机体组织的吸收影响较大, 检测数值不够稳^[8], 我们

远期维持 C₂ 浓度在 800~1 200 ng/ml。本组 27 例受者采用了心肌内心电图 (IMEG) 监测心脏移植术后排斥反应的发生。排斥反应发生时, 会引起心肌细胞动作电位的改变, 表现为代表心室肌除极信号的 QRS 波电压值改变。当测到心肌内心电图 R 波波幅连续 2 d 下降大于 10%, 为阳性指标。本组有 1 例术后早期 IMEG 表现阳性, 活检亦证实, 予以甲基强的松龙冲击治疗后好转。在远期随访的病例中 2 例阳性表现者 (1 例活检证实), 均行冲击治疗, 临床症状消失。IMEG 在免疫排斥反应的无创监测中有良好的应用前景, 但有待进一步完善。

参考文献

- 1 Kirklın JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Rejection after cardiac transplantation. *Circulation*, 1992, 86S: 236-241.
- 2 Bourge RC, Naftel DC, Hill RA, et al. The emergence of comorbid diseases impacting survival after cardiac transplantation: a ten year multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 167.
- 3 Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10 year multi-institutional. Multivariate analysis. *J Heart Lung Transplant* 2001, 20: 212.
- 4 Kirklın JW, Naftel DC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant*, 1988, 7, 331-336.
- 5 Costared-Hackle A, Schroeder JS, Folwer MB. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation. *Circulation*, 1991, 84(Suppl 3): 329-337.
- 6 Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13: 381-393. (Reid KR, Menkis AH, Novick RJ, et al. Reduced incidence of severe infection after heart transplantation with low intensity immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 894-900).
- 7 廖东山, 廖崇先. 心脏移植术后并发症 13 例分析报告. *中华器官移植杂志*, 2001, 22: 291-293.
- 8 Ray JE, Keogh AM. Cyclosporin C₂ and C₀ concentration monitoring in stable long-term heart transplant recipients receiving metabolic inhibitors. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 715.

(收稿日期: 2006-09-11)

作者须知

关键词 论著须标引 2~5 个关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》医学主题词表 (MeSH) 内所列的词。如果最新版 MeSH 中尚无相应的词, 处理办法有: (1) 可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2) 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3) 必要时, 可采用习用的自由词排列于后。关键词中的缩写应按 MeSH 还原为全称, 如“HBsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。每个英文关键词第一个字母大写, 各词汇之间空 2 个字。

医学名词 以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定、公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准, 暂未公布者仍以人民卫生出版社编辑的《英汉医学词汇》为准。中西药物名称以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不应使用商品名。在需要使用商品名的情况下, 应先给出其通用名称, 括号内给出商品名。