

原位心脏移植 21例近期疗效分析

陈良万 陈道中 黄雪珊 吴锡阶 林峰 王齐敏
黄忠耀 邱罕凡 曹华 戴小福

【摘要】 目的 总结 21例原位心脏移植的近期疗效。方法 2002年 4月至 2005年 6月连续对 21例终末期心脏病患者行原位心脏移植治疗。受体肺血管阻力为 3.0~5.9 wood 单位, 平均 (4.3 ± 1.4) wood 单位; 应用 4℃ Stanford 大学心肌保护液或 HTK 液保护供心, 供心冷缺血时间为 52~310 min, 平均 (81 ± 23) min, 3例受体有既往体外循环心脏手术史, 除 1例采用全心脏原位移植术外, 其余 20例为标准式原位心脏移植手术; 术前使用抗 Tac 单抗诱导治疗 1次, 术后采用环孢素 A、霉酚酸酯和泼尼松预防急性排异反应; 术后应用药物控制血压、血糖、血清胆固醇和尿酸水平在合理范围。结果 术后早期并发急性右心衰 3例, 心包大量积液 4例。未出现感染、急性排异反应和急性肾功能衰竭等并发症。均痊愈出院。21例患者已生存 2~37个月(平均 23个月), 出院后生活质量良好。结论 原位心脏移植可获得满意的近期疗效。低肺血管阻力受体的选择、良好的供心心肌保护、熟练的移植技术、免疫抑制剂的合理选择和围手术期的正确处理是提高心脏移植近期疗效的主要措施。

【关键词】 心脏移植; 治疗结果; 病例对照研究

Early outcome of orthotopic heart transplantation a report of 21 cases CHEN Liangwan CHEN Daozhong HUANG Xue shan WU Xi jie LIN Feng WANG Qim in HUANG Zhongyao QIU Han fan CAO Hua DAIXiao fu Department of Cardiac Surgery, Union Hospital Fujian Medical University Fuzhou 350001, China
Corresponding author: CHEN Liangwan Email: chenliangwan@tom.com

【Abstract】 **Objective** To report the preliminary experience of 21 orthotopic heart transplantations without early death. **Methods** Between April 2002 and June 2005 21 patients underwent orthotopic heart transplantation. Recipients' pulmonary vascular resistance ranged from 3.0 to 5.9 wood units [mean (4.3 ± 1.4) wood units]; Stanford myocardial protective solution or HTK solution was perfused for donor heart myocardial preservation. donor heart cold ischemic period ranged from 52 to 310 min [mean (81 ± 23) min]; Three patients had previous cardiac operations under cardiopulmonary bypass, conventional Stanford orthotopic cardiac transplantation in 20 cases and total heart technique in 1 case. Recipients received simulect preoperatively and cyclosporine A, cellcept and prednisone postoperatively for prevention of acute allograft rejection. Patients received appropriate medical control of hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia and uricacidemia. **Results** Acute right heart failure in 3 cases and pericardial effusion in 4 cases were observed at the early postoperative stage, but no any infection and acute rejection were found. All patients survived with good life quality. **Conclusions** Heart transplantation may produce satisfying early results. Suitable selection of recipients with low pulmonary vascular resistance, excellent donor heart conservation, practised anastomotic technique, proper immunosuppression treatment and efficient postoperative management are key measures of orthotopic heart transplantation with excellent early outcome.

【Key words】 Heart transplantation; Treatment outcome; Case control studies

近年来我国的临床心脏移植得到迅速发展,但
仍尚未形成规模,因而目前国内开展单位较多地借
鉴国外成功经验。我科于 1995年开始临床心脏移
植工作,开展初期近期疗效较差^[1],但自 2002年 4
月至 2005年 6月连续进行的 21例心脏移植均获得

满意的近期效果。

资料与方法

一、研究对象

1. 受体: 21例中,男性 17例、女性 4例;年龄 15
~65岁,平均 (31 ± 6) 岁;体重 36~75 kg 平均 (56 ± 12) kg。术前诊断为扩张型心肌病 11例,冠心病

原发性心脏恶性肿瘤(病理诊断为间叶肉瘤)1例,马凡综合征 1例。有心脏手术史者 3例,2例行冠状动脉旁路移植术和巨大室壁瘤切除术,1例为左房恶性肿瘤切除术后 3个月局部复发并导致急性左心功能不全。所有患者术前心功能 NYHA IV级,经过规范内科治疗未见明显效果,其中 7例合并恶性心律失常,3例有心脏骤停病史。彩色超声心动图检查:左室舒张末径 51~132 mm,平均 (63.8 ± 4.7) mm;左室射血分数 14%~58%,平均 $(21.4 \pm 7.1)\%$;缩短率 7%~23%,平均 $(12.1 \pm 3.2)\%$ 。漂浮导管(Swan-Ganz)检查:肺动脉压 19~73 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),平均 (45 ± 9) mm Hg 其中轻度 6例,中度 8例,重度 7例;肺血管阻力 3.0~5.9 wood单位,平均 (4.3 ± 1.4) wood单位。术前有 11例血尿素氮、肌酐高于正常水平。

2 供心:脑死亡供心,均为男性,年龄 21~51岁,平均 (25 ± 7) 岁。供心热缺血时间 5~14 min,平均 (8 ± 4) min,冷缺血时间 52~310 min,平均 (81 ± 23) min。20例供、受体 ABO 血型相同,1例受体血型为 A、供体血型为 O。供、受体体重相差 $< \pm 20\%$,淋巴细胞毒抗体试验阳性率均 $< 10\%$ 。

二、方法

1 供心的摘取:见参考文献[1]。心肌保护液前 11例为 4℃ Stanford 大学心肌保护液,后 10例为德国克勒化学制药生产的心肌保护液 HTK 液。

2 移植手术:1例因心脏恶性肿瘤复发的患者采用全心脏原位移植术外,20例为标准式原位心脏移植手术。左房后壁吻合时采用双层 3-0 prolene 线连续外翻缝合法,其余部位的左、右心房吻合采用单道 3-0 prolene 线连续缝合法,主动脉和肺动脉吻合采用 4-0 和 5-0 prolene 线连续缝合法。对有既往有体外循环心脏手术史者,开胸前先暴露股动、静脉备插管,用摇摆锯劈开胸骨,按解剖层次分离粘连。术中先吻合主动脉,然后开放升主动脉,在心脏复跳情况下吻合肺动脉。肺动脉吻合后常规检查吻合口近、远端压力。受体体外循环 89~153 min,平均 (108 ± 24) min,主动脉阻断 58~129 min,平均 (65 ± 18) min。

3 抗排异治疗:按参考文献[1]中的方案 III 预防急性排异反应,后 14例术后不使用环磷酰胺。三联抗排异治疗方案的药物剂量、用法以及血药浓度监测同文献[1],但后 12例术后第 1个月的血环孢素 A(CsA)浓度谷值(TD_x法检测)维持在 0.166~

4 术后监测和处理:(1)一般监测:监测患者的血流动力学指标,定期进行胸部 X 线片、心电图和超声心动图、血生化和血常规检查,必要时进行痰培养和尿培养等检查。(2)感染的预防:术后应用舒普深、青霉素和氨苄青霉素三联抗生素,口服制霉菌素和更昔洛韦,小剂量二性霉素 B 雾化吸入。(3)肺动脉高压的处理:肺血管阻力 > 4 wood 单位者术后前 3 d 常规应用前列腺素 E(PGE) $0.02 \sim 0.04 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。(4)术后血压、血糖、血胆固醇和尿酸的控制:术后前 3 d 均应用小剂量多巴胺和多巴酚丁胺 $(< 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$ 。术后早期出现高血压时,口服络活喜 $(5 \sim 10 \text{ mg/d})$ 控制。移植后出现高血糖时,以胰岛素推注泵定量注射控制术后前 3 d 血糖在 7~9 mmol/L 范围内,3 d 后在正常水平。术后早期出现高胆固醇血症时,经饮食控制和阿托伐他汀钙 (5 mg/d) 降脂治疗 3 周。术后早期出现高尿酸血症时,服苯溴马隆 (1 片/d) 10~14 d。

5 随访:出院后患者与医生保持电话联系,每月患者来院复查 1 次,并行血 CsA 浓度、心电图、胸部 X 线片和超声心动图检查。

结 果

所有患者术后血流动力学平稳。于术后 10~21 h 拔出气管插管,术后隔离 14~30 d。术后早期发生急性右心衰 3 例(肺血管阻力为 5~6 wood 单位),经利尿和降低肺动脉压力治疗后痊愈;心包大量积液 4 例,行心包引流后积液消失。未出现感染、急性排斥反应和急性肾功能衰竭等并发症。均痊愈出院。

21 例患者已生存 2~37 个月,平均 23 个月。随访时间为 1~35 个月,平均 20 个月,随访期间无患者死亡。所有患者出院后均能从事正常的工作,生活质量良好,无明显的胸闷、心悸、气促、腹胀和双下肢浮肿等不适,无不明原因的乏力、食欲差,心功能 I 级。血压、血液生化指标正常,心律均为窦性;胸部 X 线片提示心影正常或稍大,双肺门影无增大,肺纹理正常;超声心动图示房室大小正常,各瓣膜无返流,左室射血分数正常。1 例原发性恶性心脏肿瘤患者心脏移植后已存活 20 个月,术后多次检查未见肿瘤复发。

讨 论

术期处理是主要影响因素。

1. 受体的选择: 本组 21 例受体为患有扩张型心肌病、肥厚型心肌病、冠心病、先天性心脏病和心脏原发恶性肿瘤的患者, 均获得满意的临床疗效, 提示心脏移植可作为各种终末期心脏疾病有效的治疗方法。原发性心脏恶性肿瘤是否适宜心脏移植目前争议较多^[2], 本组 1 例原发性恶性心脏肿瘤患者心脏移植后已存活 20 个月, 无肿瘤复发, 提示此类患者若肿瘤无远处转移且局部肿瘤在术中能完全切除, 仍可为心脏移植的对象。

我国心脏移植受体术前心脏病十分严重, 且导致全身其他器官功能不同程度的损害, 因此术前改善心功能和其他器官功能极为重要。单纯药物治疗常无法使终末期患者心功能得到明显的改善, 国外常用人工心脏作为心脏移植的桥梁^[3], 但人工心脏价格昂贵, 不易被我国患者接受, 因此我们认为尽早行心脏移植是最佳选择。术前肾脏功能轻度受损不是手术禁忌证, 但受体肺血管阻力的高低是影响心脏移植近期疗效主要因素之一, 如受体肺血管阻力过高, 术后供心无法适应肺血管阻力而产生右心功能衰竭, 严重者甚至死亡, 为此美国器官资源共享中心明确肺血管阻力超过 6 wood 单位是心脏移植的手术禁忌^[4]。

2. 心肌保护: 本组病例心肌保护采用 Stanford 心肌保护液和 HTK 液, 供心冷缺血时间最长分别达 291 和 310 min, 但术后心功能恢复良好, 提示 Stanford 心肌保护液和 HTK 液均可使心肌在一定的时间内得到良好的保护。Stanford 心肌保护液配方简单, 价格低, 但长时间冷缺血时需多次灌注; HTK 液为细胞内保护液, 通常仅需灌注一次即可, 但价格昂贵。

3. 移植技术: 我们认为, 左房后壁和肺动脉的吻合是标准法移植技术的关键。左房后壁吻合处是术后出血的常见部位, 且在心脏复跳、停止体外循环后不便于搬动检查和补针缝止出血点, 因而本组病例中在左房后壁吻合时采用双层 prolene 线连续外翻缝合法, 其余部位的心房吻合采用单道 prolene 连续缝合, 结果无一例发生左房吻合口漏血和需要补针。肺动脉吻合不当常导致扭曲或吻合口狭窄, 从而产生跨吻合口压差, 造成右室后负荷加重, 术后易发生右心功能不全。本研究中先吻合主动脉, 然后开放升主动脉, 在心脏复跳情况下吻合肺动脉, 除能

动脉不宜留置过长, 否则也易造成扭曲。采用 5-0 prolene 连续缝合吻合肺动脉, 吻合时走针宜慢, 边距宜小且均匀。肺动脉吻合后常规检查吻合口近、远端压力, 不应有跨吻合口压差存在。

本组 3 例患者既往有体外循环心脏手术史, 心肌组织与周围组织粘连严重, 心脏明显扩大、心肌变性使室壁变脆弱易损, 剥离粘连困难。如果认为受体心脏最终被切除, 在剥离粘连时不沿正确解剖层次分离或钝性分离, 常导致术后止血困难和创面广泛出血。故我们认为, 术中应耐心地寻找心包界面, 并沿心包面锐性分离, 是防止创面渗血的重要措施。

4. 免疫抑制剂的选择: 本组采用方案 III^[1] 预防急性排异反应, 但后 14 例术后未应用环磷酰胺, 后 12 例术后早期血 CsA 浓度在较低水平, 无肾功能不全及明显的急性排斥反应和感染等并发症发生, 提示较低剂量免疫抑制治疗方案安全、有效, 适于我国心脏移植患者。

5. 围手术处理: 合理处理移植术后早期出现的糖尿病、高血压、血脂紊乱等并发症, 也是提高近期生存率的关键。本组受体围手术期采用抗 Tac 单抗免疫诱导方案、低冲击剂量激素并快速减量撤退以及低剂量 CsA, 目的是尽可能减少高血糖反应。对术后早期高血糖以胰岛素注射治疗为主, 血糖控制较好, 无严重感染发生。控制术后血脂升高是减少移植物冠状动脉病变的重要措施, 血脂控制以饮食控制为主, 效果不佳者应配合服用他汀类降脂药, 但此种药物与 CsA 均影响肝内细胞色素 P₄₅₀ 微粒体氧化代谢酶活性, 联合应用时血药浓度将明显增高, 并可能出现横纹肌溶解或肝肾毒性等严重并发症^[5], 故他汀类药物应以最小剂量开始同时减少 CsA 用量, 用药期间密切随访观察血液生化和血 CsA 浓度。本组 5 例患者采用小剂量阿托伐他汀钙治疗, 降脂效果较好, CsA 用量减少 20%。心脏移植后高尿酸血症和痛风的发生率高达 84% 和 30%, 与年龄、性别、肾功能、服用免疫抑制剂和利尿剂等有关^[6], 本组有 9 例移植后出现高尿酸血症, 饮食控制加短期应用低剂量苯溴马隆 (通益风宁片) 治疗, 疗效显著, 且对血 CsA 浓度影响小。

参 考 文 献

- 1 福建医科大学附属协和医院心外科 福建省胸心外科研究所. 原位心脏移植 43 例. 中华医学杂志, 2004 84 646-648
- 2 Gowdanamajm A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? Curr Opin Cardiol. 2000

mechanical circulatory support Transplant Proc 2000 32: 583-584.

4 Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: cardiac transplantation. Task force 3: recipient guidelines/prioritization. J Am Coll Cardiol 1993 22: 21-31.

5 黄雪珊, 廖崇先, 陈道中, 等. 5例心脏移植术后高血脂症的处理. 中国动脉硬化杂志, 2003 11: 581-582.

6 Shibolet O, Elinav E, Ilan Y, et al. Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart transplantation: a long-term follow-up study. Transplantation 2004 77: 1576-1580.

(收稿日期: 2005-07-18)

(本文编辑: 姜民慧)

病例报告

马蹄肾原发性类癌一例

吴海洋 李新德 方海伟 姜支农

患者 男性, 68岁。因反复无痛性肉眼血尿 9个月余, 于 2005年 1月 10日入院。无腰痛、发热, 无腹泻、面部充血、心血管症状表现, 无高血压病史。查体: 生命体征平稳, 左肾区叩痛(+), 全身浅淋巴结未及肿大。CT检查: (1) 马蹄肾; (2) 平扫左肾中下极巨大囊实性占位病变, $9.0\text{ cm} \times 9.3\text{ cm} \times 7.6\text{ cm}$, 囊性部分可见高密度影, 部分肾实质破坏, 增强扫描肿块实性部分强化明显(图 1), 囊性部分未见明显强化, 腹膜后淋巴结未及明显肿大。CT诊断: 马蹄肾肿瘤(恶性考虑)。静脉肾盂造影: 双肾旋转不良; 下组肾盏破坏。术前诊断: 马蹄肾肿瘤。入院 3 d后在全身麻醉下行左肾根治性切除术, 手术顺利。术后病理检查: 左肾下极一 $9.0\text{ cm} \times 6.5\text{ cm} \times 5.0\text{ cm}$ 肿块, 色灰红灰黄多彩状, 切面呈囊实性, 囊内充满暗红色血性状物, 囊壁厚薄不均; 镜检: 肿瘤细胞成分单一, 多呈柱状排列成缎带状、脑回状, 或围绕血管形成假腺样结构, 间以胶原化的间质或扩张的血管, 细胞胞浆中等, 核染色质均细, 夹杂深染大核, 部分可见小核仁, 核分裂可见, 但单个细胞坏死少见, 肿瘤侵犯肾实质伴大片出血退变。免疫组织化学(免疫组化): 嗜铬粒蛋白 A(图

2), 神经元特异性烯醇酶、细胞角蛋白、波形蛋白表达均为阳性, 突触素、高血糖素表达局部阳性, S100蛋白、胰岛素、前列腺酸性磷酸酶表达阴性。病理诊断: 肾类癌。最后诊断: 马蹄肾原发性类癌。术后随访半年, B超检查未见复发及远处转移。

讨论 类癌常好发生于胃肠道, 而肾脏原发性类癌临床罕见^[1,2]。文献报道发病年龄为 13~79岁。多数患者临床表现主要为腹部或腰部疼痛, 伴或不伴肉眼血尿, 很少有类癌综合征表现。本例患者单纯以反复肉眼血尿就诊。肾类癌 CT影像多表现为实质性肿块, 而马蹄肾类癌多表现为囊实性占位, 部分肾实质破坏, 增强扫描肿块实性部分强化明显, 囊性部分无明显强化, 非强化的囊性病灶, 上述表现与较多肿瘤出血囊性变有关。确诊根据病理及免疫组化染色检查。化学治疗对类癌的效果较差, 放射治疗为姑息性治疗, 外科手术是目前最佳治疗方案。文献报道的 10例马蹄肾类癌术后 3年随访仅有 1例有肝脏转移, 余均未发现有局部复发或远处转移。马蹄肾发生类癌的相关危险性是正常肾脏的 62倍^[3], 提示马蹄肾发生类癌的比例较高, 与正常肾脏相比肿瘤恶性度明显较低。

参考文献

- 1 Soulie M, Escourrou G, Vazouler N, et al. Primary carcinoid tumor and horseshoe kidney: potential association. Prog Urol 2001 11: 301-303.
- 2 杨继华, 尹辉, 纪小龙. 马蹄肾合并肾类癌一例. 中华病理学杂志, 2001 30: 280.
- 3 Krishnan B, Tiong LD, Sakth G, et al. Horseshoe kidney is associated with an increased relative risk of primary renal carcinoid tumor. J Urol 1997 157: 2059-2066.

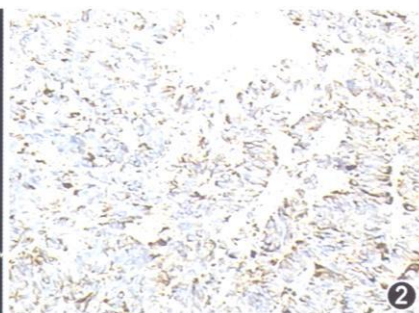


图 1 CT增强扫描显示马蹄肾峡部(黑色箭头)及左侧病变部位(白色箭头) 图 2 肿瘤细胞浆内可见棕黄色颗粒, 即嗜铬粒蛋白 A 表达阳性(免疫组化 $\times 100$)