

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.02.03

康斯特液与威斯康星大学液保存供体心脏的对比研究

袁 媛, 郭莎莎, 李勇男, 刘 刚, 李景文, 楼 松, 吉冰洋, 郑 哲, 宋云虎, 王 巍, 胡盛寿

[摘要]:目的 回顾性分析康斯特(HTK)液与威斯康星大学(UW)液在供体心脏冷缺血保存期间的临床对比效果。方法 纳入阜外医院 2004 年 6 月至 2014 年 5 月期间心脏移植手术 436 例,其中使用 UW 液保存供体心脏为 100 例,使用 HTK 液保存供体心脏的为 336 例,比较两组相关临床资料,评价两种心脏保存液的保存效果。结果 261 例供体心脏保存时间少于 360 min,设为 A 组,其中应用 UW 液保存 26 例,应用 HTK 液保存 235 例;175 例供心保存时间大于等于 360 min,设为 B 组,其中应用 UW 液保存 74 例,应用 HTK 液保存 101 例。在 A、B 两组中,UW 液冷缺血保存时间均较 HTK 液保存时间长[(309.85±40.82) vs (219.12±73.99) min, ($P<0.05$); (458.07±80.57) vs (427.58±54.49) min, ($P<0.05$)]。两组组内对比指标,包括术后血清肌钙蛋白 I(cTnI)值、自动复跳率、机械辅助通气时间、体外膜肺氧合(ECMO)、主动脉内球囊反搏(IABP)应用情况均无统计学差异。在长时间保存供心的 B 组中,应用 UW 液术后 ICU 停留时间较短(3.78±3.51) vs (7.03±8.24)d, ($P<0.05$)。结论 在心脏移植中,应用 UW 液保存供体心脏可耐受更久的冷缺血时间,且其 ICU 时间缩短,较于 HTK 液更具有优越性。

[关键词]: 心脏移植;保存液;体外循环

Outcome analysis of heart transplantation: to compare HTK solution with UW solution

Yuan Yuan, Guo Sha-sha, Li Yong-nan, Liu Gang, Li Jing-wen, Lou Song, Ji Bing-yang, Zheng Zhe, Song Yun-hu, Wang Wei, Hu Sheng-shou

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National center for Cardiovascular disease, Chinese Academy of Medical science and Peking Union Medical College, Beijing, 100037, China

Corresponding author: Ji Bing-yang, Email: jibingyang@fuwai.com

[Abstract]: Objective To summarize retrospective data of heart allografts preserved in University of Wisconsin (UW) or histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solutions. **Methods** From June 2004 to May 2014, 436 heart transplants were performed in our institute. The heart allografts were preserved using UW solution (n=100) or HTK solution (n=336). The clinical outcomes of the two heart preservation solutions were compared. **Results** A total of 261 heart allografts had an ischemia time less than 360 minutes, regarded as group A, including 26 hearts in UW and 235 hearts in HTK. There were 175 heart allografts whose ischemia time was longer than or equal to 360 minutes, regarded as group B, including 74 hearts in UW and 101 hearts in HTK. Heart allografts preserved in UW took longer time than HTK in both groups (309.85±40.82) vs (219.12±73.99) min, ($P<0.05$); (458.07±80.57) vs (427.58±54.49) min, ($P<0.05$). There was no statistical difference in terms of post-operative cTnI, as well as the auto-rebeat rate, ventilation, extracorporeal membrane oxygenation and intraaortic balloon pump. In group B, UW solution was associated with shorter length of staying in ICU (3.78±3.51) vs (7.03±8.24) days, $P<0.05$. **Conclusion** This study suggests that heart allograft preserved in UW solution has better clinical outcomes compared with HTK solution in heart transplantation.

[Key words]: Heart transplantation; Preservation solution; Cardiopulmonary bypass

基金项目: 国家 863 计划“心脏移植标准化技术及免疫调控研究课题”

作者单位: 100037 北京,北京协和医学院中国医学科学院国家心血管病中心阜外医院体外循环科(袁媛、郭莎莎、李勇男、刘刚、李景文、楼松、吉冰洋),心脏外科(郑哲、宋云虎、王巍、胡盛寿)

通讯作者: 吉冰洋, E-mail: jibingyang@fuwai.com

离体心脏保存方法的优劣会直接影响到移植术后的心脏功能,甚至关系到患者术后能否存活^[1]。目前,离体器官冷藏保存液为国内外最主要最常用的供体心脏保存方式,其安全时限为 6~8 h^[2]。据报道美国各心脏移植中心临床应用的心脏保存液多达 167 种,但哪种供心保存液的效果最佳仍没有定论^[3]。University of Wisconsin solution (UW) 和 His-

tidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution (HTK)是目前应用最广泛的细胞内液型心脏保存液。众多基础及临床相关研究对该两种保存液进行对比的结果也尚不一致^[4-7]。本文就阜外医院 436 例心脏移植手术供体心脏应用 HTK 液和 UW 液保存的对比效果作一个回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 436 名患者于 2004 年 6 月至 2014 年 5 月在阜外医院行心脏移植手术,所有接受手术的患者均签署了知情同意书。其中 359 名患者为男性,77 名为女性,年龄为 13~78(44.76±13.70)岁。其中扩心病 258 例,冠心病 77 例,限制性心肌病 30 例,肥厚性心肌病 20 例,瓣膜性心肌病 19 例,致心律失常性心肌病 14 例,其他原因心脏病(酒精性心肌病、先天性心脏病、心肌炎、高血压心脏病、Betch 病、非致密性心室心肌、心脏肿瘤)18 例。所有患者均采用标准的手术方式、术后管理及免疫治疗。

1.2 器官保护方案 436 颗供体心脏中 101 颗由 UW 液冷藏保存,335 颗由 HTK 液冷藏保存。所有心脏均采用标准手术技术获得。供体心浸泡在保护液内,外面加无菌塑料袋,放入冰盒中运送至手术室

等待移植。

1.3 分组分析 根据冷缺血时间,将供体心脏分为 A、B 两组。冷缺血时间小于 360 min 的 261 颗心脏设为 A 组,冷缺血时间大于等于 360 min 的 175 颗心脏设为 B 组。A 组中 26 颗供体心为 UW 液保存,235 颗由 HTK 液保存。B 组中 74 颗供体心脏由 UW 液保存,101 颗由 HTK 液保存。

1.4 监测比较 所有患者记录并监测术前、术中和在移植术后的基本资料,以及移植后前三天的心肌钙蛋白 I(cTnI),ICU 时间和机械通气时间,术后自动复跳及机械辅助支持等情况。

1.5 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间进行 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 基本资料 A 组和 B 组及其 UW 组和 HTK 组患者的基本情况及术术前中资料是均匀分布的,且组内资料均无显著差异,见表 1。在 A 组和 B 组中,由 UW 液保存的供体心其平均缺血时间显著长于由 HTK 液保存时间(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 A 组和 B 组患者术前、术中情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组		B 组	
	UW 液(n=26)	HTK 液(n=235)	UW (n=74)	HTK (n=101)
基本资料				
男性(n,%)	22(84.6)	189(80.4)	64(86.5%)	87(86.1%)
年龄(yr)	44.50±15.50	44.68±13.75	45.38±12.05	44.58±13.44
体重(kg)	62.79±10.53	63.32±11.89	63.31±12.24	63.12±11.49
身高(cm)	169.81±6.07	169.98±5.58	171.28±7.09	169.35±6.05
体表面积(m ²)	1.68±0.15	1.73±0.18	1.71±0.18	1.72±0.16
术前资料				
血红蛋白(g/L)	141.54±18.65	136.27±19.53	138.06±17.68	136.04±18.23
血小板(10 ⁹ g/L)	186.77±47.94	187.82±57.18	177.73±65.99	186.62±65.83
血糖(mmol/L)	5.44±1.38	5.73±1.59	5.68±2.38	5.84±1.72
尿素氮(mmol/L)	8.76±4.05	9.67±7.63	8.90±4.71	9.19±7.84
肌酐(μmol/L)	90.00±18.46	92.58±23.99	99.36±28.84	93.87±24.51
白蛋白(g/L)	41.78±8.14	41.01±4.59	41.48±6.21	40.67±5.04
射血分数(%)	31.24±12.76	28.90±9.86	28.86±10.55	29.01±10.77
术中资料				
转机时间(min)	179.77±36.40	177.42±48.28	190.09±30.95	199.95±58.80
阻断时间(min)	72.38±11.54	83.12±34.28	76.99±14.79	79.27±18.10
后并行时间(min)	89.62±19.25	86.58±36.35	100.88±26.45	101.17±39.70

2.2 cTnI 在 A 组中,两种保存液方式移植后测得的 cTnI 无统计学差异。在 B 组中,术后三天的 cTnI 依然没有统计学差异,见表 3。

2.3 ICU 时间和机械通气时间 在 A 组中,UW 液组和 HTK 组的 ICU 时间无显著差异($P>0.05$)。在 B 组中,UW 液组比 HTK 液组的 ICU 时间显著缩短($P<0.05$)。对于 A、B 两组,UW 液与 HTK 液的机械通气时间均无显著性差异($P>0.05$),见表 4。

2.4 术后自动复跳及机械辅助支持 移植后,A 组中,UW 液保存供心者 50%自动复跳,HTK 液保存供心者 37%自动复跳,两者无显著性差异。B 组中,UW 液保存供心者 47%自动复跳,HTK 液保存供心者 60%自动复跳,两者依然没有显著性差异。移植术后于 A 组有 15 名患者需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO) 辅助支持,6 名患者使用了主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon

pump,IABP),使用 HTK 液与 UW 液无显著性差异;在 B 组,16 人使用了 ECMO,8 人使用了 IABP,两种保存液在术后机械辅助支持方面亦无显著差异,见表 5。

3 讨 论

截止 2013 年 6 月 30 日,国际心肺移植学会注册登记的肝脏移植数量已达 116 104 例,其中成人肝脏移植为 104 027 例,远远多于小儿的 11 000 例^[8-9]。供体心脏保存的效果极大影响着移植后心脏的功能,影响着患者的长期生存^[3]。由此,选择一种最佳的供体心脏保存手段就显得尤其重要,目前,离体器官冷藏保存液仍为国内外最主要最常用的供体心脏保存方式。然而临床上选择 UW 液还是 HTK 液仍尚未取得一致意见。

理想的器官保存液应满足以下条件:① 低温;②提供稳定的内环境;③减少缺血再灌注损伤^[10]。

表 2 A 组、B 组供体心冷缺血时间与总缺血时间($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组		B 组	
	UW 液(n=26)	HTK 液(n=235)	UW(n=74)	HTK(n=101)
冷缺血时间(h)	309.85±40.82	219.12±73.993 *	458.07±80.571	427.58±54.494 *
总缺血时间(h)	316.46±40.17	225.58±75.243 *	465.04±80.194	430.03±69.585 *

注:与 UW 组相比 * $P<0.05$ 。

表 3 A 组、B 组患者术后 cTnI 的结果($\mu\text{g/L},\bar{x}\pm s$)

项目	A 组		B 组	
	UW 液(n=26)	HTK 液(n=235)	UW(n=74)	HTK(n=101)
术后第一天	31.32±17.66	26.21±19.98	37.85±23.52	37.59±24.46
术后第二天	21.40±15.59	16.34±13.08	21.66±13.28	22.06±17.38
术后第三天	11.96±9.49	10.15±10.14	14.07±12.20	2.84±9.80

表 4 A 组、B 组术后住 ICU 时间与机械通气时间结果($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组		B 组	
	UW 液(n=26)	HTK 液(n=235)	UW(n=74)	HTK(n=101)
ICU 时间(d)	4.04±3.616	6.53±9.124	3.78±3.506	7.03±8.249 *
机械通气(h)	35.88±47.932	38.15±83.627	58.64±98.802	68.18±163.439

注:与 UW 组相比 * $P<0.05$ 。

表 5 A 组、B 组术后移植心脏自动复跳及机械辅助支持情况($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组		B 组	
	UW 液(n=26)	HTK 液(n=235)	UW(n=74)	HTK(n=101)
自动复跳	13 (50%)	87 (37%)	51 (46.9%)	60 (59.4%)
ECMO	1 (3.8%)	14 (6.0%)	4 (5.4%)	12 (11.9%)
IABP	0 (0%)	6 (2.6%)	3 (4.1%)	5 (5.0%)

UW 液相比 HTK 液,其高钠高钾的特点有益于心脏迅速停搏,从而降低能量消耗^[11-12]。另外,UW 液组成成分腺苷,为心肌细胞的代谢提供了能量底物,亦可以加速心脏停搏^[13-14]。Kofler S 等回顾总结了 1 000 例心脏移植的临床结果,发现虽然 UW 液的缺血时间较长,但其近远期临床效果是优良的^[7]。

本文回顾性分析了阜外医院共 436 例心脏移植的数据结果,cTnI 是心脏移植术后反映心肌受损的具有敏感性和特异性的指标^[15-16]。在冷缺血时间小于 360 min 的 A 组,及大于等于 360 min 的 B 组,UW 液与 HTK 液移植术后三天的患者血浆 cTnI 均无显著差异。另外,对于术后移植心脏自动复跳率、机械通气时间、术后 ECMO、IABP 机械辅助情况均无明显差异。对于供体心冷缺血时间大于等于 360 min 的 B 组,UW 液组的 ICU 时间较 HTK 液组时间短,但术后自动复跳率、机械通气时间及 ECMO、IABP 机械辅助的情况无显著差异。由此表明,虽然 UW 液保存的供体心脏耐受的冷缺血时间更长,但与 HTK 液相比,其临床结果依然相当满意,甚至当冷缺血时间大于等于 360 min 时,其 ICU 时间更短,因此 UW 液的离体心脏保存效果更优于 HTK 液。

4 局限性

文章为回顾性研究,保存液的选择具有明显的时间依赖性。2004 年到 2013 年全部采用 HTK 液,而 2013 年后均采用 UW 液,该时间依赖性会导致一定偏倚。且两组对比患者数量差异较大,降低检验效能。另外移植术后的远期结果,如移植后并发症及生存情况,在本研究未能体现。

4 结 论

UW 液能够耐受更长的缺血时间,且当冷缺血时间大于等于 6 h,UW 液相比于 HTK 液其 ICU 时间更短,而机械通气时间、术后 cTnI、机械辅助方面均无统计学差异。由此表明 UW 液在供体心脏保存方面可耐受更长冷缺血时间,同时又可以获得满意的临床结果,比 HTK 液更具有优越性。UW 液与 HTK 液对于移植患者长期生存情况的影响,还有待于完成对患者的长期随访等深入研究。

参考文献:

- [1] Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, *et al*. Heart preservation for transplantation: principles and strategies [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(5): 1983-1987.
- [2] George TJ, Armaoutakis GJ, Baumgartner WA, *et al*. Organ storage with University of Wisconsin solution is associated with im-

proved outcomes after orthotopic heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(9): 1033-1043.

- [3] Demmy TL, Biddle JS, Bennett LE, *et al*. Organ preservation solutions in heart transplantation—patterns of usage and related survival [J]. *Transplantation*, 1997, 63(2): 262-269.
- [4] Mohara J, Morishita Y, Takahashi T, *et al*. A comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions based on 12-hr preservation followed by transplantation in canine models [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(12): 1202-1210.
- [5] Lee S, Huang CS, Kawamura T, *et al*. Superior myocardial preservation with HTK solution over Celsior in rat hearts with prolonged cold ischemia [J]. *Surgery*, 2010, 148(2): 463-473.
- [6] Reichenspurner H, Russ C, Wagner F, *et al*. Comparison of UW versus HTK solution for myocardial protection in heart transplantation [J]. *Transpl Int*, 1994, 7: S481-484.
- [7] Kofler S, Bigdeli AK, Kaczmarek I, *et al*. Long-term outcomes after 1000 heart transplantations in six different eras of innovation in a single center [J]. *Transpl Int*, 2009, 22(12): 1140-1150.
- [8] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al*. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(10): 996-1008.
- [9] Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al*. The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report—2014; focus theme: retransplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(10): 985-995.
- [10] Vega JD, Ochsner JL, Jeevanandam V, *et al*. A multicenter, randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(5): 1442-1447.
- [11] Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, *et al*. Improved heart preservation with UW preservation solution [J]. *J Heart Transplant*, 1988, 7(6): 456-467.
- [12] Damiano RJ Jr, Cohen NM. Hyperpolarized arrest attenuates myocardial stunning following global surgical ischemia: an alternative to traditional hyperkalemic cardioplegia [J]? *J Card Surg*, 1994, 9(3 Suppl): 517-525.
- [13] de Jong JW, van der Meer P, van Loon H, *et al*. Adenosine as adjunct to potassium cardioplegia: effect on function, energy metabolism, and electrophysiology [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, 100(3): 445-454.
- [14] Jakobsen Ø, Muller S, Aarsaether E, *et al*. Adenosine instead of supranormal potassium in cardioplegic solution improves cardioprotection [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(3): 493-500.
- [15] Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, *et al*. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure [J]. *Transplantation*, 2001, 71(10): 1394-1400.
- [16] Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, *et al*. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation [J]. *JAMA*, 2000, 284(4): 457-464.

(收稿日期: 2015-04-07)

(修订日期: 2015-07-09)