

## 临床心脏移植几个问题的探讨

臧旺福\*

(哈尔滨医科大学第二临床医学院 心外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[关键词] 心脏移植; 肺动脉高压; 疗效; 移植血管病

[中图分类号] R616; R654.2 [文献标识码] A [文章编号] 1000-1905(2004)05-0480-03

1967 年人类首例同种心脏移植成功以来, 全世界已经有 330 个医疗中心完成了心脏移植 62 851 例(截至 2002 年 6 月 30 日)。随着移植技术提高和其他相关学科的发展, 移植疗效有了很大改善, 1982~1987 年间、1988~1992 年间、1993~1997 年间和 1999~2001 年间的移植后 1 年生存率分别为 76.5%、79.9%、81.3% 和 81.5%; 3 年生存率分别为 67.8%、72.7%、74.3% 和 75.2%<sup>[1]</sup>。近年国际上心脏移植中心在增多, 但移植例数并无增加, 而是处于一个相对的平台期, 预示一些因素在限制着心脏移植的进一步发展。本文就心脏移植以下几个方面的研究状况进行简要综述。

## 1 移植受体的选择与肺动脉高压

合适受体的选择是心脏移植成功的关键。通常认为, 经过内科和外科常规治疗不能逆转的终末期心脏病, 在无手术禁忌证的情况下都是心脏移植的手术适应证。国外把心脏移植受体分为住院患者和非住院患者两大类, 前者是那些不能脱离血管活性药物支持、低心排状态、用主动脉球囊反搏、用左或右心辅助装置及人工心脏的患者。而后者通常是心功能略好、不用上述生命支持的患者, 在获得供体后随时到移植中心接受心脏移植<sup>[2]</sup>。我国近年选择的病例均为心功能 IV 级、生命近于垂危的患者, 这对移植后近、远期的疗效影响较大。对于重症患者, 采用辅助循环支持作为心脏移植的过渡, 这是我国应进一步研究的方向。早年扩张性心肌病是成人心脏移植的主要适应证(占移植总病例的 54.73%)。近年冠状血管病患者成为移植受体的比例逐年增多(1998 年占移植总病例的 45.75%)。儿童心脏移植受体主要选择先天性心脏病复杂畸形外科无法进一步纠正的患者。心脏移植受体年龄分布在 50~64 岁者占 49.14%<sup>[1]</sup>。近年研究证明<sup>[3,4]</sup>, 高龄受体移植后可获得与非高龄受体近似的远期疗效。

术前肺动脉高压是导致心脏移植术后急性右心功能衰竭的重要因素。肺血管阻力(PVR)、肺血管阻力指数(PVRI)和跨肺压差(TPG)是判断肺动脉高压的主要指标。资料证明<sup>[5]</sup>,  $PVR < 2 \text{ Wood}$ ,  $PVRI < 4 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$ ,  $TPG < 10 \text{ mmHg}$  的患

者术后 30 天死亡率分别为 5.1%、5.7% 和 4.9%, PVR 为  $2 \sim 3 \text{ Wood}$ ,  $PVRI 4 \sim 7 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$  或  $TPG 10 \sim 14 \text{ mmHg}$  的患者术后 30 天死亡率分别为 10.6%、12.9% 和 14.0%, 而  $PVR > 3 \text{ Wood}$ ,  $PVRI > 7 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$ ,  $TPG > 14 \text{ mmHg}$  的患者术后 30 天死亡率分别为 17.7%、18.0% 和 21.4%。可见, 心脏移植受体术前常规心导管检查确定心肺功能的状态, 对移植后的效果非常重要。

## 2 供体心脏的来源和保护方法

目前移植心脏均选择于脑死亡供体。脑死亡是一种病理生理状态, 在其早期常伴有血流动力学改变, 暂时的心肌缺血可导致心肌的组织学损伤, 这可能成为移植后心功能衰竭并导致死亡的原因之一<sup>[6-8]</sup>。通过有创性的(心导管检查等)检查和无创性的(经食道超声心动图)检查, Goanin 等<sup>[6]</sup>在 22 例年轻脑死亡供体的研究中, 发现 11 例(50%)的射血分数低于 50%, 其中 4 例射血分数低于 30%; 作为心脏移植的供体, 有 67.5% 的患者存在局限性的心室壁活动异常。Vedrinne<sup>[7]</sup>证明, 28% 的供体存在右心功能不全。另有人证实脑死亡供体, 由于有氧代谢变为无氧代谢, 从而降低了心肌的能量储备, 同时导致循环中的激素, 特别是三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )明显下降。应用  $T_3$  替代治疗可以逆转这种代谢的变化, 促进能量的储存并促进心脏功能的恢复<sup>[9]</sup>。

供心首次停搏灌注通常是用冷( $4^\circ\text{C}$ )停搏液直接灌注常温的心脏, 这可导致心肌和冠状血管的挛缩, 停搏液灌注不充分, 影响保存效果<sup>[10]</sup>。用含钾温的或微温的停搏液进行首次灌注可获得较好的动物实验供心保护效果, 但临床上进一步应用尚需进一步探讨。供心保存期间常规方法是用生理盐水或停搏液单纯浸泡保存, 优点是方法简单、方便、短期保存效果好, 但因其保存期间是完全性缺血缺氧, 代谢产物不能及时排除, 供心的远期保存效果较差。近年的研究证实, 含高钾的细胞内液型供心保存液具有较好的保存效果<sup>[11]</sup>(以 UW 液为代表), 但高钾可导致冠状血管内膜损害, 移植后的远期效果具有一定影响, 其临床广泛应用尚有争议<sup>[12]</sup>。保存期间, 应用经冠状静脉窦持续逆行微流量灌注氧合保存液既能及时向供心提供氧和代谢产物, 又能排除心

供心短缺是限制移植进一步发展的重要因素。改善供心保护,延长供心有效保存时间,可拓宽供心来源。机械辅助装置目前被用于心脏移植的“过渡桥梁”,他可以暂时解决供体短缺问题,由于伴有相关的凝血、能源供应和外源性感染等难题,机械辅助装置的应用又受到限制<sup>[13]</sup>。用动物供体进行异种心脏移植是解决供体器官短缺具有潜力的生物学途径。通常,临床异种移植需要预防包括超急排斥反应、急性血管反应和细胞排斥反应在内的免疫反应难题。采用常规免疫抑制剂并根据异种移植免疫的重要环节应用最新制剂有望控制排斥反应。最令人鼓舞的途径是利用分子生物学方法制造“基因工程”的供体,并通过诱导使供、受体骨髓之间产生嵌合现象,在异基因器官的受体内产生免疫耐受。基因工程制造的供体器官和具有免疫耐受的受体联合应用、用或者不用非特异性免疫抑制剂,这将是最成功、最具有前途的战略方向<sup>[14]</sup>。

### 3 原位心脏移植技术

原位心脏移植术式中,目前大多移植中心采用 Shumway 等<sup>[15]</sup>介绍的原位心脏移植的标准术式,因受体的部分左、右心房被保留,故有称之为心室移植。这种术式吻合方法相对简单,操作时间短,移植近期效果肯定,从而被确定为原位心脏移植的“标准”术式。近年的研究发现,标准术式移植后的心脏存在一定的解剖和生理学上的不足<sup>[16]</sup>。Bhatia 等<sup>[17]</sup>证明标准术式移植后的心脏,二、三尖瓣关闭不全的发生率为 67%,可能是由于心房的异常增大、心房受两个窦房结的支配而不协调收缩及房室瓣被变形的心房过分牵拉所致。另外,标准术式移植后心律失常的发生率较高<sup>[18]</sup>,窦性心律失常的发生率为 18%~44%,早期心动过缓为 38%,其中 40%需用临时起搏器。近年,一种改进术式即双腔静脉吻合法心脏移植术受到重视。此术式将受体右心房全部切除后,供心的上、下腔静脉分别与受体的上、下腔静脉吻合。尽管此术式吻合时间可能要延长 15min 左右,但保存了完整右心房,从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能。据报道<sup>[19]</sup>,其移植术后 1、3 和 5 年生存率(分别为 87%、82%和 81%)较标准法高(分别为 74%、70%和 62%)。另有一种全心脏原位移植术式,他完全保留了供体心脏的解剖形态,对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全具有重要作用,但其操作稍复杂,进一步临床应用有待观察。

### 4 免疫抑制剂的应用

早年国外很多移植中心,术前 24~48h 均应用免疫抑制剂。近年,考虑大剂量免疫抑制剂会严重影响肝肾功能等因素,大多单位术前已较少应用免疫抑制剂。移植术中,主动脉开放后都应用甲基泼尼松龙 500~1 000mg。术后早期三联用药(环孢霉素,甲基泼尼松龙和硫唑嘌呤)。环孢霉素术后 2 周内保持血药浓度为 150~250ng/ml,术后 1 个月后保持血药浓度为 50~150ng/ml。硫唑嘌呤术后每天每公斤体重

1 000mg)。对于顽固性术后排斥反应 OKT3 可获得较理想的效果,并且证实它的应用可以延长再次发生排斥反应的时间。应用时应当注意监测血液白血细胞的含量。

### 5 治疗效果

心脏移植的疗效与术前病人的周身和重要脏器功能状态有关,与免疫抑制剂的应用等也有密切关系。在心脏移植术后 30 天内死亡的主要原因中,非特异性移植植物衰竭占 35.0%,感染占 10.0%,急性排斥反应占 8.9%,超急性排斥反应占 3.3%,多器官功能衰竭占 6.1%,其他原因占 36.1%。感染是心脏移植术后 1 年最主要的原因,占 20.3%,急性排斥反应占 13.3%,移植后的冠状血管病占 4.6%,移植后的淋巴瘤占 0.9%,CMV 占 1.5%<sup>[11]</sup>。

心脏移植术后 1 年 89.7% 患者活动不受限,8.5% 的患者需要辅助,1.5% 需要完全辅助,术后 1 年不再住院患者占 56.8%,非排斥反应或感染的原因再次住院者占 9.6%,因排斥反应再次住院者占 10.8%,因感染再次住院者占 15.8%,因感染和排斥反应而再次住院者占 7.0%<sup>[11]</sup>。

术后 4 年随访,93.9% 患者活动不受限,5.3% 的患者需要辅助,0.8% 需要完全辅助。术后 4 年不再住院患者占 82.8%,非排斥反应或感染的原因再次住院者占 7.0%,因急性排斥反应再次住院者占 2.6%,因感染再次住院者占 7.1%,因感染和排斥反应而再次住院者占 0.5%<sup>[11]</sup>。

术后 1 年有 11.4% 的患者存在肾功不全,7.9% 患者血清肌酐水平大约 221μmol/L,有 1.2% 患者需要慢性透析。术后 4 年有 14.6% 的患者存在肾功不全,7.4% 患者血清肌酐水平大约 221μmol/L,有 1.9% 患者需要透析。术后 1 年有 39.3% 患者存在高脂血症,有 19.5% 患者存在糖尿病;术后 4 年有 56.3% 存在高脂血症,17.5% 患者存在糖尿病<sup>[11]</sup>。

### 6 影响长期存活的主要因素

随着心脏移植近期疗效的提高,移植后远期并发症的防治显得更为重要。移植远期主要致死原因有移植物冠状血管病(cardiac allograft vasculopathy, CAV)、恶性肿瘤、感染,分别占术后 5 年死亡原因的 25%、18.6%、7.9%。其中 CAV 是移植后中远期发病和死亡的主要原因<sup>[11]</sup>。CAV 发病后进展迅速,除再次移植外,对内、外科治疗效果均较差。因此,研究其发病机制并探索有效的预防措施势在必行。CAV 的发病机制尚不清楚,目前认为存在免疫学因素和非免疫学因素。一般认为与免疫反应有关,且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤,引起 CAV。国外较多研究认为,免疫学因素和抗排斥反应药物的应用是 CAV 发病的重要因素。

供心缺血性损伤可能是移植后 CAV 的发病原因:内皮对调节血管和凝血机制的稳定性发挥重要作用,它可以产生前列环素、纤维蛋白原激活因子、抗血栓素 III 和内皮依赖性舒张因子等。内皮的中断可影响其正常功能,对心肌的灌注、通透性、内皮与血小板间的反应都会产生有害的作

粥样改变少见, 坏死改变、胆固醇结晶、钙质沉积较少发生, 这与心肌缺血导致的弥漫性血管内膜病理改变相似<sup>[21]</sup>; 供心保护液的临床研究发现, 钾离子对冠状血管内皮具有损害作用<sup>[24]</sup>, 高浓度钾离子的 UW 液保存移植后的供心, CAV 的发病率是用 Stanford 液保存后的二倍<sup>[20]</sup>; Gaudin 等<sup>[22]</sup>对 50 例患者移植后的前 3 次心内膜心肌活检资料研究发现, 50% 患者存在冠状血管的病理改变, 通过多元回归分析证明, 心肌缺血性损伤在移植后 CAV 的发病过程中起重要作用, 并认为移植早期心内膜心肌活检的组织学改变可作为术后 CAV 的高危因素; 研究证明, 随供心缺血时间的延长, 心肌超微结构受到损害的同时, 冠状血管内皮也受到一定程度的损害甚至是不可逆的, 这对移植后的 CAV 可能是一个重要因素<sup>[23]</sup>。

CAV 可能是各种原因造成血管内膜损害后机体愈合反应的结果, 它的发生与发展也随损害的严重性而不同。改进供心保护方法, 改善供心保护效果不仅可以提高移植成活率, 也可以有助于移植后的远期存活率和生活质量。

心脏移植技术已经很成熟, 是治疗终末期心脏病的有效措施。国外已经形成了一种体系, 是一种“常规”的心脏手术。我国心脏移植还处于起步阶段, 还有很多问题没有解决, 建议首先在有一定心脏外科经验的医院开展, 坚决反对为了追求某种效应而“大跃进”式的开展心脏移植; 脑死亡法的通过将促进器官移植的快速发展; 建立有组织的全国性的移植器官捐献和分配网络, 能够合理应用器官, 提高疗效, 造福人类。为突破器官移植的很多难题, 必须进行更深入的研究, 使心脏移植的并发症减少到最低, 远期疗效得到进一步提高。期望心脏移植能成为终末期心脏病的根治性手术。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Hertz MI, Mohacs PJ, Taylor DO, *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports 2003[ J ]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22 (6): 610-615.
- [ 2 ] Fower MB. Evaluating and selecting patients for cardiac transplantation. In: Smith JA. The Stanford manual of cardiopulmonary transplantation[ M ]. Futura Publishing Company Inc. 1996. 4-5.
- [ 3 ] Defraigne JO, Demoulin JC, Beaujean MA, *et al.* Cardiac transplantation beyond 55 years of age[ J ]. Transpl Int, 1990, 3(2): 59-61.
- [ 4 ] Frazier OH, Macris MP, Duncan JM, *et al.* Cardiac transplantation in patients over 60 years of age[ J ]. Ann Thorac Surg, 1988, 45(5): 129-132.
- [ 5 ] Chen JM, Levin HR, Michler RE, *et al.* Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: Determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality[ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(4): 627-634.
- [ 6 ] Goarin JP, Cohen S, Jacquens Y, *et al.* Left ventricular function in brain dead donor: Assessment using transesophageal echocardiography [ J ]. Anesthesiology, 1990, 73(3): 84-88.
- [ 7 ] Transplantation Proceedings, 1995, 27(6): 1655-1658.
- [ 8 ] Yeh T, Wechsler AS, Graham LJ, *et al.* Acute brain alters left ventricular myocardial gene expression[ J ]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1999, 117(2): 365-374.
- [ 9 ] Novitzky D, Rose AG, Cooper DK. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon[ J ]. Transplantation, 1988, 45(5): 964-946.
- [ 10 ] Takahashi A, Hearse DJ, Braimbridge MV, *et al.* Harvesting hearts for long-term preservation: Detrimental effects of initial hypothermic infusion of cardioplegic solutions[ J ]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1990, 100(3): 371-378.
- [ 11 ] Stringham JC, Love RB, Welter D, *et al.* Impact of University of Wisconsin solution on clinical heart transplantation. A comparison with Stanford solution for extended preservation[ J ]. Circulation, 1998, 98 (19 Suppl): II 157-161.
- [ 12 ] Drinkwater D, Ziv ET, Lais H, *et al.* Extracellular and standard University of Wisconsin solution provide equivalent preservation of myocardial function[ J ]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1995, 110(3): 738-745.
- [ 13 ] Argenziano M, Oz MC, Rose EA. The continuing evolution of mechanical ventricular assist devices[ J ]. Curr Probl Surg, 1997, 34(4): 317-386.
- [ 14 ] DiSesa VJ. Cardiac Xenotransplantation[ J ]. Ann Thorac Surg, 1997, 64(4): 1858-1865.
- [ 15 ] Shumway NE, Lower RR, Stofor RC. Transplantation of the heart[ J ]. Adv Surg, 1966, 2(3): 265-284.
- [ 16 ] EL Gamel A, Yonan NA, Grant S, *et al.* Orthotopic heart transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques [ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 109(4): 721-729.
- [ 17 ] Bhatia SJ, Kinshenbaum JM, Shernin RJ, *et al.* Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation[ J ]. Circulation, 1987, 8(6): 819-826.
- [ 18 ] Sievers HH, Legh R, Jahnke A, *et al.* Bicaval versus atrial anastomoses in cardiac transplantation[ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108 (7): 780-789.
- [ 19 ] Aziz T, Burgess M, Khafagy. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: Medium-term experience in cardiac performance and survival[ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 118(1): 115-122.
- [ 20 ] Demertzis S, Wippemann J, Schaper J, *et al.* University of Wisconsin versus St. Thomas hospital solution for human donor heart preservation [ J ]. Ann Thorac Surg, 1993, 55(6): 1131-1137.
- [ 21 ] Le Bidois J, Ladeia A, Vouhe P, *et al.* Risk of coronary graft disease following heart transplantation[ J ]. Nippon Kyobu Gakkai Zasshi, 1993, 42(10): 20-40.
- [ 22 ] Gaudin PB, Raybura BK, Hutchins *et al.* Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated atherosclerosis in heart transplant recipients[ J ]. Am Surg Pathol, 1994, 18(4): 338-346.
- [ 23 ] 臧旺福, 韩振, 夏求明, 等. 改善供心保护对移植后冠状血管病的影响[ J ]. 哈尔滨医科大学学报, 1999, 33(1): 113-115.