

心脏移植和心肺联合移植

景 华综述

高 声甫 审校

关键词 心脏移植; 心肺联合移植

1 心脏移植和心肺联合移植的概况

心脏移植和心肺联合移植是临床和基础研究相结合的典范。早在 1905年, Carrel和 Guthrie就进行了世界上第 1次犬心的颈部异位心脏移植术^[1], 初步探讨了心脏移植的可能性。著名的俄罗斯学者 Demikhov^[2], 则进行了一系列的犬心异位移植术的动物实验, 进一步揭示了供心可单独支持全身血液循环的可能性。心脏移植和心肺联合移植的发展也得益于心内直视手术的开展和其它异体器官和组织移植工作的开展, Lillehei 和其同事们第 1次成功地进行了犬的交叉循环(用犬肺作为生物氧合器), 而 Gibbon等^[3]首先用体外循环的方法为一系列患有先天性心脏病的儿童进行了心内直视手术修补, 他们的工作为后来心脏移植和心肺联合移植奠定了基础, 其贡献是巨大的。^{*}

1960年, Lower和 Shumway^[4]报告成功地进行犬的原位心脏移植术, 他们报告的某些技术至今还在应用。

1967年 12月, Barnard^[5]医师成功地进行世界上第 1例人的心脏移植术, 虽然移植后患者于第 3周死于肺部感染, 但这次手术的成功却在世界上引起了人们对于心脏移植的极大兴趣。他的第 2例患者生存了 20个月。在世界上第 1例心脏移植术后几周, 经过长期准备和实验的 Shumway 和他的同事们也完成了他们的第 1例心脏移植手术。尽管如此, 其后一段时间的移植工作的进展是十分缓慢的。人们一直在研究供、受体选择的标准、排异监测的方法、改进免疫抑制剂、提高外科手术技巧、术后监护和患者的术后生存率等, 直到 70年代后, 这些工作在肾移植的影响下才得以确定下来。1981年, 由斯坦福大学开始将环孢素 (Cyclosporine) 应用于临床, 1982年开始应用于梅尼苏达大学, 1984年开始在心

例人体心脏移植手术于 1978年由上海瑞金医院的张世泽等医师完成, 患者存活 109 d, 为我国在大的动态器官移植上开创了先河^[7]; 第 2例由北京安贞医院于 1992年完成^[8]。近年来, 国内几家大医院的心胸外科积极开展了这方面的基础研究和临床工作, 使我国在大器官的移植方面向前迈进了一步^[9-11]。

心脏移植的成功又促进了心肺联合移植工作的开展, 心肺联合移植初期实验的道路是不平坦的, 犬实验中的心肺联合移植后由于肺是去神经的, 术后犬没有自主呼吸, 无法存活。这个理论是 1972年由梅尼苏达大学的 Castaneda 及其同事们验证的^[12]。他们后来选用 40只狒狒做实验, 其中的 6只存活超过了 1个月, 有的存活超过了 1年。该实验的成功预示人们人类的心肺移植是有可能成功的。1981年在美国斯坦福大学, 由 Reity 和其同事们为 1例 45岁的终末期肺动脉高压的妇女进行了世界上首例人体心肺联合移植术, 术后使用了环孢素等治疗。数月以后他们又为 1例先天性心脏病室间隔缺损伴埃森曼格综合征的患者进行了心肺联合移植术, 术后获得了较长时间的生存^[13]。至 1994年 3月份, 国际上 250多个中心完成了 26 700多例心脏移植术, 90多个中心完成了 1 560多例心肺联合移植术。心脏移植的 1年生存率近 90%, 3年生存率 70%左右, 5年生存率为 60%左右, 10年生存率约为 42%。心肺联合移植的 1年生存率为 60%左右, 3年生存率约为 43%, 5年生存率约为 37%。心脏移植和心肺联合移植的术后生存率, 因年龄组的不同而有差异。心脏移植的受体中, 心肌病者占 43. 5%, 冠心病占 47. 2%, 先天性心脏病、心脏瓣膜病和其它疾病者占 9. 3%; 心肺联合移植的受体中, 原发性肺动脉高压占 31. 5%, 先天性心脏病占 27%, 肺囊性纤维化占 15. 7%, 肺气肿占 5. 7%, 其它疾病如特发性肺纤维化、再移植等占

25.7%^[14]。我国现在有的单位也在积极地进行这方面的实验工作,并已有个别单位进行了人体心肺联合移植的临床实践。

2 临床心脏移植

2.1 受体的选择^[15]

2.1.1 年龄在60岁以下,除心脏以外其它脏器功能良好者65岁亦可。

2.1.2 心功能Ⅳ级(NYHA)或虽然心功能未至Ⅳ级,但有危及生命的心律失常而药物治疗无效或无法用一般心脏外科手术治疗者。

2.1.3 有严重的心绞痛而无法行再血管化手术者。

2.1.4 终末期心肌病(特发性心肌病、肥厚性心肌病和扩张性心肌病和冠心病)。

2.1.5 心脏射血分数 $<0.2\sim 0.25$

2.1.6 肺血管阻力 $<6\sim 8$ Wood单位或用药后可以纠正至此水平以下者。

2.1.7 无恶性肿瘤或活动性感染性疾病。

2.1.8 无近期肺梗塞。

2.1.9 无严重的外周或脑血管疾病。

2.1.10 肝、肾、肺和中枢神经系统功能正常或可逆性功能不全。

2.2 供体的选择 ①年龄小于60岁;②不需使用大量的正性肌力药物;③无心脏病史;④心电图正常;⑤ABO血型相配;⑥体重相差不超过20 kg;⑦T淋巴细胞交叉配型阴性;⑧血清学检查无病毒性肝炎。

3 心肺联合移植

3.1 受体的选择^[16-18] ①年龄小于50岁;②终末期肺血管病变或实质性肺病变伴有右心功能不全和(或)严重的三尖瓣返流;③先天性心脏病合并有艾森曼格综合征,肺血管阻力 >10 Wood单位;④原发性肺高血压;⑤复杂性先天性心脏病合并肺畸形,不能常规手术矫正或单行心脏移植者;⑥其它脏器功能正常或系可逆性功能不全;⑦以前未进行过大的开胸手术或胸骨切开口;⑧未使用大剂量的糖皮质激素。

3.2 供体的选择 除与心脏移植的供体要求相同外,还有如下标准:①供者的体型应不大于受者的体型,最好略小于受者;②无肺部疾病,胸部X线片正

气道峰压为4.0 kPa时,其潮气量应正常;⑤气管内无脓性分泌物。

4 移植技术^[19]

4.1 心脏移植的手术简述如下:完整的切取心脏—良好的心肌保护—心脏大血管的正确对位—严密的缝合—满意的体外转流技术—精心的止血—合理的抗排异药物应用—术后心功能的维护—抗感染—免疫监测和治疗—一定时心内膜活检。

4.2 心肺联合移植术除整块切取心肺、良好的心肌和肺的保存、保护受体的两侧膈神经和术后加做肺活检以外,比心脏移植少左心房吻合与肺动脉吻合,而多一主气管吻合。

5 术后的免疫抑制治疗

心脏移植和心肺联合移植术后的免疫抑制治疗是至关重要的。目前国际上惯用的是三联免疫疗法,即使用环孢素、硫唑嘌呤和强的松^[20]。一般情况下,术后第1个月应保持环孢素的血浓度为600~800 mg/L,3个月后应维持在400 mg/L的水平。急性排异反应的治疗主要是用甲基强的松龙冲击,如果效果不佳应改用ATG(兔或马的抗人胸腺细胞免疫球蛋白)或ALG(抗淋巴细胞免疫球蛋白)治疗。其它比较好的免疫抑制剂还有OKT3、FK506和RS-61443等^[21],应根据移植患者的具体情况合理选用。前面所述的三联免疫治疗药物原则上系终生服用,随着移植时间的延长,药量可以减少,但从理论上讲,一般不可停用免疫抑制剂。

6 移植术后的并发症

6.1 排异反应^[22] 心脏移植和心肺联合移植以后的并发症首先是排异反应,如果不能及时发现和正确处理,其后果便是患者的死亡。移植后的排异反应分为超急、急性和慢性三种类型:①超急排异反应是在移植术后几小时到几天内发生的,由抗心肌抗体所介导的体液免疫型排异反应,可能系由于患者的组织配型不合,HLA之位点相差甚多所致。超急排异反应可以使移植的心脏和肺立即肿胀、小血管闭塞、顺应性降低、器官失去原有的功能而致使患者死亡。这种反应来势凶猛,一般是无法用药物治疗的,唯一的方法是去除移植的心脏或心肺,重新移植,但这种反应在临床上极为少见。

来维持患者的生命,待到合适的供心时再行心脏移植术;而对于心肺联合移植后所发生的超急排异反应,则暂以体外循环机维持生命,其预后不佳。②急性排异反应是淋巴细胞介导的细胞免疫型排异反应,多在术后1周以后开始发生。大量的淋巴细胞浸润心肌、血管和肺间质等,引起心肌细胞和肺细胞的变性、失活等,患者可表现为发热、乏力、嗜睡、纳差、血压下降、肝脏肿大、呼吸困难和口唇紫绀等,如不能及时判断和处理,情况会逐渐恶化,最终导致死亡。③慢性排异反应是存活较长时间以后,由于体液免疫和细胞免疫的双重作用而致心肺的慢性损伤,其表现主要为心肺小血管的病变,类似于粥样硬化性血管病变,使小血管管腔变小乃至闭塞,心肌表现为缺血性改变,有时还可以引起心脏传导系统的退行性改变,发生心脏传导阻滞,甚至导致猝死等;肺的病变则可以使患者发生肺的纤维化、低氧血症和肺血管阻力增高等,可表现出明显的缺氧症状。为防止和减轻发生慢性排异反应,除长期进行免疫监测外,还应给予长期应用降血脂和防止血小板积聚的药物。上述三种类型排异反应称宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR)。

6.2 感染 由于手术后应用了大量的免疫抑制剂,造成了患者的免疫功能低下,因而比较容易发生感染。感染源可以是细菌、霉菌、病毒和原虫。一般术后早期容易发生细菌感染,尤其是心肺联合移植后特别容易发生肺部感染而引起死亡^[23-25]。由于术后早期使用大量较强的抗生素,患者也较易发生霉菌感染,这也是术后早期死亡的原因之一。术后1个月以后,容易发生病毒感染。因此,手术以后患者的隔离消毒制度是十分严格的,一般说来,术后1个月患者应处在完全隔离的环境下,监护病房必须每天消毒,限制进入的人员,必须进入者需戴口罩帽子、穿隔离衣,接触患者前必须洗手。术后第2个月患者可以戴口罩帽子到室外活动,但必须尽量少与外人接触。第3个月时方可以解除隔离,但仍必须注意防止各种感染。

6.3 淋巴细胞增生性疾病(post-transplantation lymphoproliferative disease, PTL D)^[26] 移植后由于大量免疫抑制剂的应用,患者易发生淋巴细胞增生性疾病,甚至发生淋巴瘤等,系由于机体免疫监视功能减低所致。

生与这些药物有关的一些疾病,如应用硫唑嘌呤可引起严重的骨髓抑制和肝功能损害等;环孢素则可引起明显的肾功能损害、多毛、齿龈肥大、高血压,有时可致溶血性贫血等。

7 排异反应的监测

心脏移植和心肺联合移植术后,都必须进行严密的监测有否排异反应的发生。目前,对于心脏移植术后的排异监测,最可靠的方法和“金标准”仍是心内膜心肌活检^[27],可判定排异的级别,并指导临床治疗。虽然心内膜心肌活检有一定的危险性,如心脏传导系统的损伤、心脏穿孔和发生严重心律失常等,但只要操作认真仔细就可以避免这些情况的发生。有时在心内膜心肌活检的间隔期仍有可能发生排异反应,因此,即使活检表现为无排异或轻度排异,也不可掉以轻心,可用其它无创方法帮助判断有无排异,如二维超声心动图检测等容舒张时间(IVRT)和压力减半时间(PHT)、心排量、心室射血时间^[28];磁共振检查、心电图总电荷检测以及血或尿检测等方法^[29-32]。

心肺联合移植术后的监测与心脏移植后的监测基本相同^[33],但心脏和肺的排异不一定在同一时间发生,心内膜心肌活检阴性并不代表没有肺的排异。因此,也必须定期通过光导纤维支气管镜进行肺活检或者计数肺的灌洗液中的淋巴细胞数来判定有无肺的排异。另外,还可以利用临床观察的方法来帮助判断有无排异的发生。

8 参考文献

- 1 Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med*, 1905; 10: 1101
- 2 Demikhov V P. Experimental transplantation of vital organs. New York Consultants Bureau, 1962
- 3 Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 1954; 37: 171
- 4 Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum*, 1960; 11: 18
- 5 Barnard CN. A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*, 1967; 41: 1271

1987. *J Heart Transplant*, 1987; 6: 63
- 7 张世泽,周思伯,方立德,等.原位心脏移植一例报告.中华外科杂志, 1980; 18(3): 204
- 8 陈宝田,韩玲,范涛,等.原位心脏移植一例.中华胸心血管外科杂志, 1994; 10(1): 12
- 9 夏求明,田伟忱.原位同种心脏移植一例报告.中华胸心血管外科杂志, 1994; 10(1): 2
- 10 刘晓程,张代富,韩世华,等.同种原位心脏移植2例.中华胸心血管外科杂志, 1994; 10(1): 5
- 11 景华,丁永清,李忠东,等.同种原位心脏移植一例报告(待发表)
- 12 Castaneda AR, Amar O, Schmidt-Habemann P, *et al.* Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J Cardiovasc Surg*, 1972; 37: 523
- 13 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, *et al.* Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*, 1982; 306: 557
- 14 Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report-1994. *J Heart & Lung Transplant*, 1994; 13(4): 561
- 15 Hastillo A, Hess ML. Selection of patients for cardiac transplantation. *Cardiovasc Clin*, 1990; 20(2): 107
- 16 Kriett JM, Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighth Official Report-1991. *J Heart Lung Transplant*, 1991; 10: 491
- 17 Noyes BE, Kurland G, Orenstein DM, *et al.* Experience with pediatric lung transplantation. *J Pediatr*, 1994; 124(2): 261
- 18 Lupinetti FM, Bolling SF, Bove EL, *et al.* Selective lung or heart lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. *Ann Thorac Surg*, 1994; 57: 1545
- 19 Smith CR. Techniques in cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1990; 32(6): 383
- 20 Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, *et al.* Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation*, 1990; 82(Suppl): IV - 276
- 21 Kirklin JK, Bourge RC, Neftel DC, *et al.* Treatment of recurrent heart rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443): initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13(3): 444
- 22 Diagnosis and treatment of cardiac allograft rejection. *Cardiovasc Clin*, 1990; 20(2): 147
- 23 Dummer JS. Infections complications of transplantation. *Cardiovasc Clin*, 1990; 20(2): 163
- 24 Albat B, Trinh DP, Boulfroy D, *et al.* Mediastinitis in heart transplant recipient: Successful treatment by closed local irrigation. *Cardiovasc Surg*, 1993; 1(6): 657
- 25 Whitehead B, Rees P, Sorensen K, *et al.* Incidence of obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation in children. *J Heart Lung Transplant*, 1993; 12(6): 903
- 26 Kurland G, Orenstein DM. Complications of pediatric lung and heart-lung transplantation. *Curr Opin Pediatr*, 1994; 6: 262
- 27 Billingham ME. Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog Cardiovasc Dis*, 1990; 33(1): 11
- 28 Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham ME, *et al.* Changes in diastolic function as a non-invasive marker of cardiac allograft rejection. *Heart Transplant*, 1984; 3: 286
- 29 Aherne T, Tscholakoff D, Finkbeiner W, *et al.* Magnetic resonance imaging of cardiac transplants: The evaluation of rejection of cardiac allografts with and without immunosuppression. *Circulation*, 1986; 74: 125
- 30 Ertel W, Reichenspurner H, Lersch C, *et al.* Cytoimmunological monitoring in acute rejection and viral, bacterial, or fungal infection following transplantation. *Heart Transplant*, 1985; 4: 390
- 31 Carrier M, Russell DH, Wild JC, *et al.* Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. *Heart Transplant*, 1987; 6: 290
- 32 Wombel JR, Larson DF, Copeland JG, *et al.* Urinary polyamine levels are markers of altered T-lymphocyte proliferation/loss and rejection in heart transplant patients. *Transplant Proc*, 1984; 16: 1373
- 33 Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, *et al.* A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. Heart Rejection Study Group. *J Heart Transplant*, 1990; 9: 587