

# 心脏移植治疗终末期冠心病五例

陈良万 陈道中 吴清玉 张鹏 陈龙 黄雪珊 吴锡阶

【摘要】 目的 总结心脏移植治疗终末期冠心病的体会。方法 共有 5 例患者, 1 例为 2 次急性心肌梗死后行左心辅助泵植入术后 25 个月的患者, 3 例为急性心肌梗死后大面积无存活心肌、出现心力衰竭的患者, 1 例为经皮冠状动脉支架置入术和冠状动脉旁路移植术后仍反复发生心力衰竭的患者。均施行标准式原位心脏移植术。术前使用达利珠单抗诱导治疗 1 次, 术后采用环孢素 A、霉酚酸酯和泼尼松预防急性排斥反应。结果 5 例患者均痊愈出院, 恢复正常的生活和工作, 心功能均恢复至 I 级; 术后未发生严重的感染和急性排斥反应。结论 心脏移植可作为治疗不适宜施行冠状动脉旁路移植术, 或冠状动脉旁路移植术后效果较差的终末期冠心病患者的有效手段; 选择合适的供心、良好的心肌保护、合理的抗排斥治疗方案, 以及围手术期血压、血糖、血清胆固醇、尿酸的有效控制, 是手术成功的关键。

【关键词】 冠状动脉疾病; 心脏移植

Orthotopic heart transplantation for 5 cases of end-staged coronary heart disease CHEN Liang-wan\*, CHEN Dao-zhong, WU Qing-yu, et al. \*Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objective To summarize the early effect of orthotopic heart transplantation for 5 patients with end-staged coronary heart disease. Methods Orthotopic heart transplantations were performed on 1 patient with left ventricular mechanic circulatory support for 25 months after twice acute myocardial infarction, 3 patients with failing heart after acute myocardial infarction, 1 patient with failing heart after PTCA and CABG. Results Five patients recovered well. No any severe acute rejection and infection have been found. All survivors had good life quality and good heart function (NYHA D). Conclusion Orthotopic heart transplantation is an effective treatment for patients with end-staged coronary heart disease. Proper donor heart, excellent donor myocardial conservation, suitable immunosuppression treatment and appropriate control of hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia and uricacidemia are key measures of successful orthotopic heart transplantation for patients with end-staged coronary heart disease.

【Key words】 Coronary disease; Heart transplantation

近年来, 虽然我国临床心脏移植得到迅速发展, 但报道的病例数仍较少, 且接受心脏移植治疗的大多数为终末期扩张型和肥厚型心肌病患者。近 2 年来, 我们为 5 例难治性终末期冠心病患者实施原位心脏移植, 获得满意的近期效果, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

例 1 男, 35 岁。2000 年 4 月发生急性广泛性前壁透壁性心肌梗死, 冠状动脉造影提示前降支、钝缘

支和右冠状动脉弥漫性狭窄, 前降支近中段闭塞, 行经皮穿刺冠状动脉前降支成形术。8 个月后再发生急性广泛性前壁心肌梗死, 并出现左、右心衰竭, 经药物治疗, 心力衰竭(简称“心衰”)无法控制, 于 2001 年 3 月行 Novacor 左心辅助泵植入术, 术后并发大量渗血和肝、肾功能损害。2002 年 8 月发生过过敏性紫癜。2003 年 4 月行同种异体原位心脏移植术, 术前放射性核素<sup>99m</sup>锝-甲氧异丁基异腈(<sup>99m</sup>Tc-MIBI)和<sup>18</sup>氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)心肌显像检查提示左心室前壁、下壁、前间隔无明显存活心肌, 左心室外侧壁严重缺血、少量存活心肌; 超声心动图检查显示室间隔厚度为 4 mm, 左室舒张末径为 59 mm, 左室射血分数(EF)为 0.15; 肺血管阻力为 2.6 wood 单位。

例 2 男, 63 岁。家族性高胆固醇血症, 近 2 年

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学附属协和医院心外科(陈良万、陈道中、黄雪珊、吴锡阶); 清华大学附属第一医院(吴清玉); 天津医科大学总医院(张鹏); 南京军区福州总医院(陈龙)

服用他汀类降脂药控制血脂在正常范围。2003 年 1 月发生急性广泛性前壁透壁性心肌梗死, 并发左心功能不全(心功能 IV 级)。2003 年 5 月行同种异体原位心脏移植术, 术前冠状动脉造影显示左、右冠状动脉弥漫性闭塞; $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  心肌显像检查提示左心室侧壁基底部少许存活心肌, 左心室其余部位无存活心肌; 超声心动图检查提示左室舒张末径为 67 mm, 左室 EF 为 0.17; 肺血管阻力为 2.1 wood 单位。

例 3 男, 60 岁。2000 年 7 月和 2003 年 12 月 2 次发生急性广泛性前壁及侧壁心肌梗死, 第 2 次心肌梗死后反复出现左心衰, 心功能 IV 级。于 2004 年 4 月行同种异体原位心脏移植术, 术前检查提示糖耐量异常, 高脂血症(血胆固醇 7.2 mmol/L)和高尿酸血症(血尿酸 653 mmol/L); 冠状动脉造影显示左、右冠状动脉弥漫性病变, 远端血管均匀性缩小和闭塞; $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  心肌显像检查提示左心室下壁近基底部严重缺血, 少量存活心肌, 左心室其余部位无明显存活心肌; 超声心动图检查提示左室明显扩大(舒张末径为 75 mm), 左室 EF 为 0.20; 肺血管阻力为 1.8 wood 单位。

例 4 男, 49 岁。高血压病史 5 年, 2 型糖尿病史 3 年。2002 年 4 月发生急性广泛性前壁透壁性心肌梗死, 并发急性左心衰, 此后稍一活动即出现心悸、气促, 心功能 III~IV 级。于 2004 年 7 月行同种异体原位心脏移植术, 术前注射胰岛素控制空腹血糖在 7.2~11.0 mmol/L, 术前检查提示高胆固醇血症(7.8 mmol/L)和高尿酸血症(610 mmol/L); 冠状动脉造影显示左前降支闭塞, 回旋支和右冠状动脉弥漫性狭窄 75%~90%;  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  心肌显像检查提示左心室前壁、外侧壁无存活心肌, 下壁严重缺血、少量存活心肌; 超声心动图检查显示巨大左室(舒张末径为 80 mm), 左心尖室壁瘤形成伴附壁血栓, 左室 EF 为 0.13; 肺血管阻力为 2.5 wood 单位。

例 5 男性, 63 岁。有高血压、高胆固醇血症病史 15 年。1995 年 10 月安装心脏永久起搏器。2000 年 4 月冠状动脉造影显示前降支、回旋支和右冠状动脉弥漫性狭窄, 于前降支、右冠状动脉近段各置 1 个冠状动脉内支架。2003 年 8 月行冠状动脉旁路移植术和左室巨大室壁瘤切除术, 术后心功能无法改善(心功能 IV 级)。于 2004 年 11 月行同种异体原位心脏移植术, 术前检查提示肾功能异常(血肌酐为 170  $\mu\text{mol/L}$ )、高胆固醇血症(6.3 mmol/L)和

高尿酸血症(620 mmol/L); 冠状动脉造影显示左、右冠状动脉弥漫性病变, 远端血管均匀闭塞, 左内乳动脉-前降支和大隐静脉-后降支桥路通畅; $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  心肌显像检查提示左心室前壁无存活心肌, 侧壁和下壁极少量存活心肌; 超声心动图检查显示左室扩大(舒张末径为 65 mm), 左室 EF 为 0.19; 肺血管阻力为 2.4 wood 单位。

供者均为男性, 年龄分别为 24、27、29、27 和 31 岁, 供心热缺血时间分别为 8、15、12、12 和 7 min, 冷缺血时间分别为 267、917、143、109 和 226 min。供、受者 ABO 血型一致, 淋巴细胞毒交叉配合试验小于 0.10, 供者体重均比受者重, 但相差在 20% 以内。

## 二、方法

1. 供心的摘取: 平卧位, 胸骨正中劈开, 全身肝素化, 阻断上、下腔静脉远端, 阻断升主动脉远端, 经升主动脉根部灌注 4  $^{\circ}\text{C}$  Stanford 心肌保护液(例 1、2)或 HTK 液(例 3~5), 依次切断上、下腔静脉, 左、右肺静脉, 升主动脉远端和肺动脉分叉处, 取出心脏, 置入 4  $^{\circ}\text{C}$  冷生理盐水中, 放于冷盒内, 送手术室。

2. 移植手术: 在全身麻醉和体外循环下进行, 均采用标准式原位移植技术, 左、右心房吻合采用 3-0 prolene 线连续外翻缝合, 主动脉和肺动脉吻合采用 4-0 prolene 线连续缝合。例 1 和例 5 为再次心脏手术患者, 受者的心脏与周围组织粘连严重。这 2 例患者开胸前先暴露股动、静脉备插管, 用摇摆锯劈开胸骨, 沿正确的解剖层次分离粘连。受者的体外循环时间分别为 250、135、186、163 和 271 min, 主动脉阻断时间分别为 209、93、105、116 和 238 min。

3. 免疫抑制剂的使用: 术前 24 h 受者静脉滴注达利珠单抗 1 次(1 mg/kg), 升主动脉开放前静脉注射甲泼尼龙 500 mg。术后早期考虑因体外循环导致达利珠单抗丢失, 于引流液量减少后补充给予达利珠单抗 0.5 mg/kg。术后头 3 d 分别静脉推注甲泼尼龙 250~500 mg, 拔除气管插管后给予霉酚酸酯(MMF)1~2 g/d, 术后第 4 d 开始给予环孢素 A(CsA)和泼尼松(Pred), Pred 的初始用量为 1~2 g/d, 逐渐减量至 2 周后的 0.2 mg  $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 维持 3 个月后停药。根据血中 CsA 的浓度调整 CsA 的用量, 术后头 1 个月维持其浓度谷值为 0.166~0.208  $\mu\text{mol/L}$ , 1 个月后为 0.125~0.166  $\mu\text{mol/L}$ 。

4. 术后血压、血糖、血胆固醇和尿酸的控制: 除例 1 外, 其余 4 例术后早期均出现高血压, 给予氨氯地平 ( $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ ) 口服后均控制在满意水平。移植后 2 周, 所有患者均出现血糖升高, 以胰岛素推注泵定量注射胰岛素控制血糖, 而后逐渐减量、停药, 术后头 3 d 控制血糖在  $7 \sim 9 \text{ mmol/L}$ , 3 d 后在正常范围内。所有患者术后早期均出现高胆固醇血症, 例 1 和例 2 经饮食控制后血胆固醇波动在正常范围, 例 3~5 经饮食控制和阿托伐他汀 ( $5 \text{ mg/d}$ ) 降脂治疗 3 周后血胆固醇均恢复正常。例 3~5 术后早期出现高尿酸血症, 服用苯溴马隆 (通益风宁,  $1 \text{ 片/d}$ )  $10 \sim 14 \text{ d}$  后, 血尿酸恢复至正常范围。

5. 随访: 出院后患者与医生保持电话联系, 每个月患者回院复查 1 次, 复查内容包括临床主诉和体征、血压、血液生化指标、血 CsA 浓度、心电图、胸片和超声心动图等。

## 结 果

5 例患者术后血流动力学平稳, 均应用小剂量多巴胺和多巴酚丁胺 ( $< 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )  $3 \sim 5 \text{ d}$ 。于术后  $12 \sim 17 \text{ h}$  拔除气管插管, 未出现感染、急性排斥反应和心功能不全等并发症。5 例患者均痊愈出院。

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, 无不明原因的乏力、食欲差, 心功能 I 级。血压正常; 血液生化指标正常; 心电图检查均为窦性心律; 胸片提示心影正常或稍大, 双肺门影无增大, 肺纹理正常; 超声心动图显示房室大小正常, 各瓣膜无返流, 左室射血分数正常。

## 讨 论

近年来, 尽管我国冠心病的介入和旁路移植手术治疗发展迅速, 但仍然有不少冠心病患者需到病情严重时才愿意接受手术治疗, 对于这些终末期冠心病患者是选择旁路移植术还是心脏移植术, 一直是心脏外科研究的热点之一。近年的临床实践表明, 对于术前心绞痛症状明显、心室壁仍有一定数量存活心肌、冠状动脉造影显示远端血管通畅者, 则旁路移植效果好, 因而对这类患者应首选旁路移植术; 但对于心室壁存活心肌少、冠状动脉造影显示远端冠状血管闭塞者, 则是心脏移植适应证<sup>[1]</sup>。

选择合适的受者是心脏移植取得成功的关键。

临床经验表明, 受者肺血管阻力的高低是影响心脏移植近期疗效最主要因素之一, 为此美国器官共享网 (UNOS) 明确肺血管阻力超过 6 woods 单位是心脏移植的手术禁忌证<sup>[2]</sup>。需要心脏移植方法来治疗的终末期冠心病患者常表现为左心功能不全, 而肺动脉压力和肺血管阻力较终末期扩张型或肥厚型心肌病患者低, 说明终末期冠心病患者的肺血管阻力通常不构成手术禁忌证。本组 5 例患者肺血管阻为  $1.8 \sim 2.6 \text{ woods}$  单位, 心脏移植术后围手术期右心功能恢复快, 无需较长时间的强心药物治疗, 也说明了这一观点。

冠心病患者多年龄大、肥胖, 且伴有糖尿病、高血压、高脂血症和高尿酸血症等, 本组患者心脏移植术后获得满意的临床效果, 表明这些因素并不构成心脏移植的绝对禁忌证, 但在供心的选择和术后处理等方面则有其特点。体重指数大的冠心病患者要求供者的体重应大于受者。冠心病患者由于多并存动脉硬化和外周血管高阻力, 移植术后易出现高血压, 因此术后常应用钙通道拮抗剂等扩张血管治疗, 以减少心、脑血管意外。术前并存冠心病危险因素的受者, 由于手术应激, CsA 和大剂量类固醇激素的应用, 移植后头 3 个月内糖尿病、高血压、血脂紊乱和肥胖等会加重, 并可能继发感染和加剧移植心脏冠状动脉病变的进展<sup>[3]</sup>, 故对这类受者移植后应积极防治这些原发疾病或并发症。本组 5 例受者围手术期采用免疫诱导方案、低剂量激素冲击并快速减量撤退, 以及低剂量 CsA, 目的是尽可能减少高血糖反应。本组患者术后早期降糖治疗以胰岛素注射为主, 血糖控制满意, 并未发生严重感染。心脏移植术后高胆固醇血症的发生率极高, 控制血脂是减少移植冠状动脉病变的重要措施, 主要通过控制饮食来实现, 效果不佳者应配合服用他汀类降脂药, 但这种药物与 CsA 均对肝内细胞色素 P450 微粒体氧化代谢酶活性产生影响, 联合应用时这两种药物的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<sup>[4]</sup>, 故他汀类药物应以最小剂量开始服用, 同时减少 CsA 的用量, 用药期间密切监测血液生化和血 CsA 浓度。本组例 3~5 采用小剂量阿托伐他汀治疗, 降脂效果颇佳, CsA 的用量减少 20 %。心脏移植后高尿酸血症和痛风的发生率高达 84 % 和 30 %, 往往与年龄、性别、肾功能、服用免疫抑制剂和利尿剂等有关<sup>[5]</sup>。本组有 3 例受者移植后出现高尿酸血症, 通过控制饮食加短期应

用低剂量苯溴马隆治疗, 疗效显著, 且对血 CsA 的浓度影响小。

本组中有 2 例患者既往有心脏手术史, 心脏移植术中均发现心肌与周围组织粘连严重, 而且这些心脏扩大明显, 因存活心肌少, 而使室壁变得脆弱易损, 安全剥离这些粘连是手术成功的关键。术中要求耐心地寻找心包界面, 并沿着心包面锐性分离, 钝性分离常使室壁破裂, 应视为禁忌。剥离这些粘连是一个耗时过程, 这就要求供心得到良好的保护。从本组的结果来看, 不管是 Stanford 心肌保护液, 还是 HTK 液, 均可使心肌得到良好的保护。剥离面术后渗血是常见并发症, 这些剥离面的彻底止血是防止术后渗血的重要手段, 同时在用鱼精蛋白中和肝素后, 再应用血小板、凝血因子等, 能有效地防止巨大剥离面渗血。

选择合理的抗排斥治疗方案是提高心脏移植患者近期存活率的一个关键, 冠心病患者的年龄往往较扩张型或肥厚型心肌病患者大, 全身器官的功能代偿能力较差, 而体外循环和 CsA 等抗排斥药物对肝、肾等器官功能有明显损害作用。因此, 我们在本

组病例中选用了无肾毒性的达利珠单抗诱导治疗, 且在术后早期控制血 CsA 的浓度在较低水平, 结果术后均未见肾功能异常的发生, 并在临床观察中未见明显的急性排斥反应和感染等并发症的发生, 提示这种抗排斥治疗方案对冠心病患者是安全有效的。

## 参 考 文 献

- 1 Kirklin JK. Recipient evaluation and selection. In: Kirklin JK, eds. Heart transplantation. Birmingham: Churchill Livingstone, 2002. 198-231.
- 2 Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Henry Edmunds L, eds. Cardiac surgery in the adult. NY: McGraw-Hill, 1997. 1409-1449.
- 3 陈良万, 吴锡阶, 黄雪珊, 等. 心脏移植长期存活七例患者冠状动脉病变的观察. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 508-511.
- 4 黄雪珊, 廖崇先, 陈道中, 等. 原位心脏移植术后高脂血症的处理. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11: 581-582.
- 5 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: 2005-04-20)

## · 消息 ·

### 欢迎订阅《中国药理学通报》

《中国药理学通报》是由中国药理学会主办, 安徽医科大学编辑出版的全国性学术性杂志, 主要刊登药理学研究论文, 辟有论著、讲座与综述、小专论、实验方法学、新药介绍与老药新用、国内外医药学动态、研究简报、快报等专栏。

本刊荣获 2003、2005 年两届国家期刊奖百种重点期刊奖, 第 1、2 届国家科委、中共中央宣传部、国家新闻出版署优秀科技期刊二等奖, 第 1~3 届中国科学技术协会优秀期刊二等奖, 第 1 届华东地区优秀期刊一等奖, 第 2 届华东地区最佳期刊奖。本刊 1999、2002、2004 年分别获国家自然科学基金和中国科协资助基础性和高科技期刊专项资金资助。

本刊已被中国科学院文献情报中心中国科学引文数据库确定为医学类核心期刊, 被北京大学图书馆主编《中文核心期刊要目总览》第 1、第 2 版及 2000 版、2004 版选定为药理学类核心期刊, 被国际核心期刊研究会确定为核心期刊, 被国家科委科技信息研究所确定为中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊)。

本刊已被国内几乎所有相关检索期刊及国际著名检索期刊 Chemical Abstract(美国)、《PK》(俄罗斯)、Biochemical Abstract(美国)、Index Medicus(美国)、EMBASE/Excerpta Medica(荷兰)、Kunst and Wissen(德国)、Centre for Agriculture and Biosciences international(CAB international, 英国)等收录, 连续 9 年进入《CA 千种表》。

本刊为月刊, 大 16 开 128 页, 彩色铜版纸印刷, 每期定价 15.00 元(零售: 20 元/期), 全年 180.00 元。邮发代号: 26-52, 请及时向当地邮局订阅, 漏订读者请直接汇款至本刊编辑部(零售价: 每期 20 元), 免收邮寄费。地址: 安徽省合肥市安徽医科大学校内《中国药理学通报》编辑部, 邮政编码: 230032 联系人: 吴慧、程西望、武明静, 电话: 0551-5161221、5161222, 电子信箱: qpb@ahmu.edu.cn。