

## 临床经验

## 同种原位心脏移植一例

吴亦志, 朱江, 涂韶松, 章响艳, 吴丽仙, 郭玲, 兰俊, 许咏冬, 王俊杰

(丽水市中心医院 心胸外科, 浙江 丽水 323000)

[摘要] 目的: 总结一例同种原位心脏成功移植的经验。方法: 2001年8月2日对一例晚期扩张性心肌病患者完成同种原位心脏移植。术中及术后共输血1600 ml, 均采用去白细胞血。供心的热缺血时间为零分, 术中心肌保护采用温血持续逆行灌注。术后在用多种指标监测排斥反应的前提下, 采用小剂量抗排斥药物。结果: 术后未发生排斥反应及感染并发症, 患者至今已存活1年零二个半月。结论: 尽量减少供心的热缺血时间, 良好的心肌保护, 去白细胞输血, 免疫耐受诱导剂的应用均可减少排斥反应和感染的发生。在控制排斥反应的前提下, 使用小剂量抗排斥药物可减少药物的毒性反应, 有利于提高远期疗效。

[关键词] 同种原位心脏移植; 移植排斥; 环孢霉素

[中图分类号] R654.23 [文献标识码] B [文章编号] 1000-2138(2003)02-0108-03

我们于2001年8月2日为1例晚期扩张性心肌病患者施行了同种原位心脏移植, 患者现已存活一年零二个半月, 且恢复了正常生活。现报告如下。

## 1 临床资料

1.1 病例资料 患者, 男性, 17岁, 身高1.72 m, 体重46 kg, B型血, Rh(+). 2年前开始心悸气短不能平卧, 确诊为扩张性心肌病。此后屡发心力衰竭而入院。入院检查: 胸片提示两肺呈淤血性改变, 全心扩大, 心胸比率0.70。Swans-ganz导管检查示肺动脉收缩压6.8 kPa(1 kPa=7.5 mmHg), 全肺阻力4.5 wood。心电图: 窦性心律, 左右心室明显肥大。超声心动图: 左室收缩末期内径71 mm, 左室舒张末期内径79 mm, EF 0.22, 全心扩大, 左室运动减弱, 主动脉轻度返流, 二尖瓣中度返流, 三尖瓣中度返流。临床确诊为晚期扩张性心肌病(术后病理证实), 心功能4级(NYHA), 经内科治疗无明显改善。

1.2 供体及供心 供体为27岁, 男性, 体重60 kg, 脑死亡者, 血型B型, Rh(+). 人体白细胞抗原HLA-A, B, DR, BI位点分型采用PCR反向杂交法和PCR-SSP法: 患者HLA-A 02, 11; HLA-B 15; HLA-DR, BI 04, 12。供体HLA-A 11, 24; HLA-B 35, 54; HLA-DR, BI 11, 15。淋巴细胞毒交叉配合试验呈阴性, 群体反应性抗体检测(PCR)呈阴性, 供受体巨细胞病毒, EB病毒, 肝炎病毒及艾滋病病毒均为阴性。

将供体胸骨正中锯开(带有电池的胸骨锯)。纵行剪开心包, 经主动脉注入3 mg/kg 肝素。膈肌上

阻断并剪断下腔静脉, 阻断并剪下上腔静脉(注意保留窦房结), 切开右上肺静脉排空心腔。即刻钳闭升主动脉, 在其根部灌注冷停跳液1000 ml, 心包腔内不断倒入冰盐水。在心包返折处剪断主动脉、肺动脉、四根肺静脉。将离体心脏放入密封冰盐水容器内。

1.3 手术经过 手术在全麻、低温、体外循环条件下进行。受体开胸和建立体外循环的同时, 修剪供心。首先分离主动脉肺动脉间隔达佛氏窦, 然后将左房后壁水平剪开以增加左房缝合线的周径, 使与较大的受体左房切缘周径相配。

受体心脏阻断循环后, 在右侧房间沟上方2 cm处纵行切开右房, 剪至右心耳根部, 向左水平横向往主动脉根部。右佛氏窦上方横断主动脉、肺动脉, 使受体残留的主动脉、肺动脉尽量留长些, 便于修剪。在房间沟前缘近房室环处向下纵行剪断房间隔达十字交叉, 将左房顶切口在右肺静脉前2 cm向下延长与右房和房间隔切口汇合, 即可移去病变心脏。用4个0的prolene将供体受体左心房的左上角和左下角分别缝在一起打结, 以摆正供心的方位。将受体的冠状静脉窦包埋在吻合口中, 以防术后出血。左房后壁吻合完后, 转至左房前壁时为4层吻合法, 即供心右房后壁、供心左房前壁、受心左房前壁、受心右房后壁4层缝在一起, 左房前壁及右房后壁4层吻合完成后, 剩下为供心受心右房前壁即右侧切口的吻合, 在最高点留一排气孔。主动脉、肺动脉的吻合, 需注意吻合口的大小匹配, 主动脉吻合完毕, 从主动脉根部留置的冷停跳灌注针排气。在供受体的吻合过程中, 采用温血持续逆行灌注, 肺动脉吻合完

复跳, 复跳后的心律为窦性心律。主动脉阻断 80 min 40 s, 转机 139 min 58 s, 供心热缺血时间为零, 冷缺血时间 150 min。本例术后人工呼吸机支持 30 h,

术后第 3 天, CVP 高达 40 cmH<sub>2</sub>O, 发生一过性右心衰, 经强心利尿后好转。

1.4 抗排斥药物的使用 见表 1。

表 1 围术期免疫抑制剂治疗方案

Tab. 1 Perioperative treatment with immunosuppressive agents

药物	术前	术中	当天	第 2 天	第 5 天	半月	1 月	7 月	10 月
cyclosporin A (mg/kg)	2	不用	不用	4	150	175	150	150	150
methylprednisolone (mg/kg)	6	不用	3	不用	不用	不用	不用	不用	不用
zanapec (mg)	不用	50	不用	不用	不用	50	不用	不用	不用
MMF (g/d)	不用	不用	不用	2	2	2	1.5	不用	不用
prednisone (mg/d)	不用	不用	不用	45	35	25	10	5	5
azathioprine (mg/d)	不用	不用	不用	不用	不用	不用	不用	100	100
valley concentration of cyclosporin A (ng/ml)					299	259	156	111	110

1.5 心电图, 超声心动图, X 线胸片, 心内膜活检及全身情况的监测 心内膜活检为有创检查且耗资大, 本例仅分别在术后第 8 天、第 37 天、第 300 天各活检 1 次, 其结果分别为 1A、0、0-1A 级。主要依赖于其他指标的监测。术后 40 d, UCG 曾提示心包少量积液, 一是追踪观察, 二是加大抗排斥药物的剂量, 本例以 MMF 1.5 g/d 增至 2 g/d, 一个月后心包积液消失。

## 2 讨论

1967 年 12 月 2 日, 南非 Christian Barnard 医生首次完成对人的心脏移植术, 术后第 18 天患者死于肺部感染。1981 年环孢霉素 A 首次在美国斯坦福大学医学中心应用于心脏移植, 此后的心脏移植成功率达 65% 以上。由于外科技术、免疫抑制治疗方法、监测手段的发展, 使 20 世纪 90 年代心脏移植存活率有显著提高。全世界 1991~1997 年 21972 例成人心脏移植的半寿期为 9.4 年<sup>[1]</sup>。而且目前移植病例数大幅度递增, 受体的年龄上升, Alfrade trento 一组 100 例, 60 岁以上病例占 51%<sup>[2]</sup>。国内于 1978 年 4 月 21 日上海第二医科大学附属瑞金医院张世泽医生成功地完成我国第 1 例原位心脏移植, 患者存活 109 d。至 2000 年底全国心脏移植共计 82 例, 最长者已生存 10 余年。

本例患者为 B 型 Rh 阳性血型, 术中及术后共输血 1200 ml。除血型相同外, 均采用去白细胞输血。去白细胞输血有减少同种异体输血副作用的效果, 减少非溶血性发热反应的发生率和严重程度, 防止人类白细胞抗原(HLA)同种免疫和血小板输注无效, 降低传播白细胞相关传染性病原体(CMV, HTLV-12)的危险性。去白细胞输血有以下几方面

清除细菌和寄生虫: ①防止或消除输血相关免疫抑制综合征。②防止输血后由供者血液内活的淋巴细胞引起的致命的同种免疫反应(PTGVHD)。③降低传播克芬伊氏病(CJD)和新型变异克芬伊氏病(NVCJD)的危险性。以往未感染巨细胞病毒(CMV)的免疫功能不全患者也可以通过输入 CMV 阳性血液内白细胞而引起感染, 去白细胞 2 Log<sub>10</sub> 可预防 CMV 等病毒输血传播; 由于 CMV、HTLV I / II 等病原体只存在于白细胞中, 所以去白细胞可以显著地减少这些病原体的传播<sup>[3]</sup>。

血液中 HLA 抗原主要存在于白细胞中, 去除血液制品中的白细胞对防止 HLA 同种免疫有良好的效果<sup>[4]</sup>。因而去白细胞输血防止或减少了心脏移植术后排斥反应和感染的发生率。

对供体选择中几个指标的评估: 男性<40 岁, 女性<45 岁的脑死亡者可选为供体。术前为供体的系列检查如冠状动脉造影、ECG、UCG 等几无可能进行。惟一能实现的是供体的血液检查, 包括肝肾功能、血糖、血型、HLA、CMV、PRA 及血液常规检查。对术后处理及预后都是必要的。HLA 抗原各位点之间有相同部分公共抗原决定簇, 只要公共抗原决定簇相同, 效果与该位点相符相同。HLA 配型相符可减少急性慢性排斥反应的发生率, HLA-A<sub>2</sub> 阳性可能长期生存, 但由于供体困难, 配型也不可能完全相符。

术后抗排斥药物的选择及剂量调节和监测: 由于免疫抑制剂的使用, 使机体免疫功能下降, 易发细菌感染。另则剂量过大易致肝肾功能损害及晚期冠状动脉粥样硬化, 因此在能控制排斥反应发生的前提下, 其剂量易小不易大。患者在术后一个月 CsA 的血液谷值浓度监测为 225~259 ng/ml, 第 2 个月~第 3 个月为 158~178 ng/ml, 第 4 个月、第 5 个月为

110 ~ 191 ng/ml, 第 6 个月 ~ 第 7 个月为 100 ~ 110 ng/ml。

心内膜活检分别在术后 8 d、36 d、300 d 进行, 其结果分别为 1A、0、0-1A 级, 术后 40 d, 心脏彩超曾发现有心包积液, 左室后壁液性暗区为 13 ~ 15 mm, 但临床其他指标未见有急性排斥迹象, 心包积液持续 1 个月才消失。心包积液可能与广泛剥离主动脉和肺动脉使淋巴液积聚所致有关, 需要动态观察其量的变化, 这与发生急性排斥反应时的心包积液突然增加, 心包迅速增大, 室间隔及左室后壁迅速增厚不同, 两者应予以鉴别<sup>[5]</sup>。

心脏移植术后癌肿的发生率明显增高, 这与免疫抑制剂使用的剂量与时间成正比, 减少免疫抑制剂的使用剂量是预防癌肿发病率增高的既定办法<sup>[6]</sup>。免疫抑制剂的过量或不足是心脏移植术后死亡的主要原因, 惟有免疫的耐受性能提供我们预期的良好疗效, 即延长移植脏器的功能, 使其有正常的免疫功能而不需选择免疫抑制剂治疗, 耐受诱导剂的使用会带来较好的效果<sup>[7]</sup>。本例曾使用 2 次, 用

赛尼派(Zanapex)50 mg, q2 w, iv, 疗效甚佳。

## 参考文献:

- [1] 张兆龙, 韩玲. 心肺移植概述[A]. 见: 孙衍庆. 现代心胸外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000. 1571—1572.
- [2] Afrado Trento, Jchanna M, Takkenberg, et al. Clinical experience with one hundred consecutive patients undergoing orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112(6): 1496—1501.
- [3] 刘景汉, 欧阳锡林. 去白细胞血基础和临床应用研究进展[J]. 中国输血杂志, 2001, 14(4): 252—255.
- [4] Legler TJ, Fischer J, Dittmann J, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients[J]. Ann Hematol, 1997, 74, (4): 185—189.
- [5] 田家玮, 杨惠, 王素梅, 等. 心脏移植术后应用彩色多普勒超声检查的意义[J]. 中国超声医学杂志, 1998, 14(10): 17—19.
- [6] Kwok BW, Hunt SA. Neoplasia after heart transplantation[J]. Cardiol Rev, 2000, 8(5): 256—259.
- [7] Taylor DO. Immunosuppressive therapies after heart transplantation: best, better, and beyond[J]. Curr Opin Cardiol, 2000, 15(2): 108—114.

(本文编辑: 毛文明, 郑俊海)

## 临床经验

# 再生障碍性贫血患者淋巴细胞亚群及 T 细胞活化水平的分析

吴文仪<sup>1</sup>, 俞康<sup>2</sup>, 吴建波<sup>2</sup>, 沈志坚<sup>2</sup>, 江松福<sup>2</sup>, 高中孟<sup>2</sup>, 杨军军<sup>3</sup>

(1. 泰顺县人民医院 内科, 浙江 温州 325500; 2. 温州医学院第一附属医院 血液科, 浙江 温州 325000;

3. 温州医学院第二附属医院 血液室, 浙江 温州 325027)

[摘要] 目的: 观察再生障碍性贫血患者外周血的淋巴细胞亚群的变化和 T 细胞活化, 探讨免疫机制在再障发病中的作用。方法: 用流式细胞术直接免疫法检测 48 例再障患者外周血淋巴细胞亚群及 T 细胞的 HLA-DR 表达。结果: 再障组患者的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞明显增高, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值降低, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> 细胞明显增加。结论: 再障患者存在淋巴细胞亚群的失调及 T 细胞的异常活化。提示由 T 淋巴细胞介导的免疫异常对造血功能的抑制在再障的发生中起重要作用。

[关键词] 贫血; 再生障碍性; 淋巴细胞亚群; T 淋巴细胞活化; 流式细胞术

[中图分类号] R556.5 [文献标识码] B [文章编号] 1000—2138(2003)02—0110—03

免疫功能的紊乱是再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)的主要发病机制之一, 为了观察 AA 患者外周血淋巴细胞数量、功能和表型的异常改变以及 T 淋巴细胞的活化, 我们采用流式细胞术检测 48

例 AA 患者外周血淋巴细胞亚群及 T 淋巴细胞的 HLA-DR 抗原表达, 探讨其在 AA 发病中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例和标本

1.1.1 实验组: 48 例再障患者为 1997 年 12 月 ~ 2001 年 6 月温州医学院第一附属医院第二附属医院