

• 临床研究 •

存活十年以上同种原位心脏移植三例

姚志发 田海 张临杰 田伟忱 蒋树林 祁家驹 陈子道 夏求明

【摘要】 目的 总结同种原位心脏移植后患者获得长期存活的临床治疗经验和体会。**方法** 为 2 例扩张性心肌病和 1 例慢性克山病患者施行心脏移植,术前患者的肺动脉压力为 42~53 mm Hg (5.60~7.07 kPa),肺血管阻力为 5.6~7.0 wood。供、受者体重相差 10%~15%,HLA 配型有 3 个抗原相同。供心采用含钾温血经冠状静脉窦连续逆行灌注。2 例采用标准法心脏移植,1 例采用全心法心脏移植,心房及大血管均采用外翻缝合法。术后应用环孢素 A、硫唑嘌呤及皮质类固醇激素预防排斥反应。**结果** 3 例患者术后存活时间分别为 13 年 10 个月、12 年及 10 年 3 个月,患者心功能 NYHA 分级为 I 级,均恢复正常生活和工作。3 例术后分别发生 6、3、1 次排斥反应,经治疗逆转。心电图检查显示,例 1、例 2 有 2 个 P 波,例 3 为正常窦性心律。超声心动图显示,例 1、例 2 有左、右心房增大,三尖瓣轻度返流,例 3 各心腔大小正常,无二尖瓣、三尖瓣返流。3 例术后经 4~9 次冠状动脉造影,均未发现异常。**结论** 选择合适的供、受者,保护好供心,采取恰当的术式和吻合技术,合理应用免疫抑制剂以及预防心脏移植血管病,是关系心脏移植患者长期存活的重要因素。

【关键词】 心脏移植;幸存者

Three cases of orthotopic heart transplantation surviving more than 10 years YAO Zhi-fa, TIAN Hai, ZHANG Lin-jie, et al. Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: TIAN Hai, E-mail: doctor_tianhai@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To summarize the experience of long-term survival of the patients undergoing orthotopic heart transplantation. **Methods** Heart transplantation was performed on 2 cases of dilated cardiomyopathy and one case of Keshan disease. Before operation, pulmonary artery pressure was 42-53 mm Hg (5.60-7.07 kPa) and pulmonary vascular resistance 5.6-7.0 wood. The body weight difference between donors and receptors was 10%-15%. There were three same antigens in HLA zygosity experiment for all of three patients. Two cases were subjected to standard heart transplantation and one case to whole heart transplantation. All the atriums and big vessels were sutured by evting suture method. Cyclosporin A, azathioprine and corticosteroid were used to prevent patients from rejection. **Results** Survival time of 3 patients was 13 years and 10 months, 12 years and 10 years and 3 months. Heart functions of three patients were NYHA I and all of 3 patients are living and working commonly. Six, 3 and 1 rejection(s) occurred in 3 patients respectively and cured by appropriate treatment. Electrocardiogram revealed that case 1 and case 2 had two P waves and case 3 sinus rhythm. Ultrasonic cardiogram showed that in case 1 and case 2, the left and right atriums were enlarged and tricuspid valve had slight backstreaming, and in case 3, all of the cardiac chambers were normal and had no backstreaming of tricuspid valve and mitral valve. No abnormal findings were found in 3 cases by 4-9 times of coronary arterionography. **Conclusion** The important factors for the patients' long-term survival after heart transplantation include the choice of appropriate donors and acceptors, protection of donors' hearts, selection of appropriate operations and suture methods, rational use of immunosuppressants and prevention of cardiac allograft vasculopathy.

【Key words】 Heart transplantation; Survivors

自 1992 年 4 月至 1995 年 11 月,我院共完成 3 例同种原位心脏移植,患者至今存活 10 年以上。现

将我们的临床治疗经验及体会报告如下。

资料与方法

一、一般资料

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院心外科
通讯作者:田海, E-mail: doctor_tianhai@yahoo.com.cn

1. 患者情况: 3 例患者均为男性, 年龄分别为 32、35 及 48 岁, 体重分别为 52、58 和 55 kg, 术前心功能 NYHA 分级为 IV 级, 例 1、例 2 经心肌活检诊断为扩张性心肌病, 例 3 诊断为慢性克山病, 其中例 2、例 3 伴有顽固性心律失常、室性期前收缩、室性心动过速、心室颤动等, 例 3 曾发生过心跳骤停。3 例经超声心动图检查提示左室舒张末内径为 88~108 mm, 肺动脉压力为 42~53 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 肺血管阻力为 5.6~7.0 wood。

2. 供、受者的选配: 供、受者 ABO 血型相同, 淋巴细胞毒交叉配合试验 <0.1 , HLA 配型有 3 个抗原相同, 供、受者体重相差 10%~15%。

3. 供者处理: 供者年龄 20~26 岁, 死亡后立即建立呼吸及静脉通道, 肝素化, 正中开胸。阻断上、下腔静脉及升主动脉, 采用改良的 Thomas 液经升主动脉根部灌注, 保护供心, 心包腔内放冰泥降温。切断下腔静脉、右肺静脉、上腔静脉及左肺静脉, 在分叉处切断升主动脉及肺动脉。将供心放到盛有 4℃生理盐水的多层无菌塑料袋中封好, 再放入有小冰块的专门运送器官的塑料箱中, 安全送到手术室。供心修整后, 采用含钾温血 (28~30℃) 经冠状静脉窦连续逆行灌注, 进行心肌保护。

二、手术方法

例 1、例 2 采用标准法心脏移植, 左、右心房采用 3-0 聚丙烯线连续外翻缝合, 主动脉、肺动脉采用 4-0 聚丙烯线连续外翻缝合。例 3 采用全心法心脏移植, 左、右肺静脉, 上、下腔静脉及主动脉、肺动脉均采用 4-0 聚丙烯线连续外翻缝合。3 例患者术中体外循环时间分别为 163、185 及 175 min, 心脏阻断时间分别为 91、81 及 101 min, 手术过程顺利。

三、术后免疫抑制治疗方案

术后 3 例患者均采用环孢素 A (CsA)、硫唑嘌呤及皮质类固醇激素预防排斥反应。CsA 于术后第 5 天开始口服, 剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 以后逐渐减量, 根据全血 CsA 浓度及有无药物毒性反应来调整其用量。最初 1 周每天测 CsA 浓度 1 次, 维持 CsA 浓度谷值在 $0.749 \sim 0.832 \mu\text{mol/L}$ (荧光偏振免疫测定法测定)。术后第 1 个月内隔日测 CsA 浓度 1 次, 2 个月后每周测 1 次, 术后 2 个月时, CsA 浓度谷值降至 $0.582 \sim 0.666 \mu\text{mol/L}$, 术后 3~5 个月维持在 $0.416 \mu\text{mol/L}$, 第 6、7 个月, CsA 浓度谷值降至 $0.250 \sim 0.333 \mu\text{mol/L}$, 维持该浓度至术后 12 个月。12 个月后, CsA 的最小维持量为 $2 \sim$

$3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, CsA 浓度谷值维持在 $0.125 \sim 0.166 \mu\text{mol/L}$ 。甲泼尼龙于术后第 1~2 天开始静脉滴注, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 术后第 3 天给予泼尼松 100 mg/d , 分 4 次口服, 从第 4 天起, 每隔 3 d 泼尼松减量 7 mg, 术后第 1 个月减量至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 2 个月减量至 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 3 个月减量至 $0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 并维持此剂量, 术后 12 个月完全停用该药。硫唑嘌呤于术后第 1 天起口服, 200 mg/d , 分 2 次口服, 然后逐渐减量, 术后 1~3 个月减量至 $1.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 按照是否出现骨髓抑制及肝脏毒性来判定硫唑嘌呤的最大耐受水平, 维持白细胞计数在 $(5.0 \sim 8.0) \times 10^9/\text{L}$ 。术后第 4 个月硫唑嘌呤用量减至 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 12 个月后的长期维持量为 $0.3 \sim 1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在 12 个月以后的长期维持治疗中, 每隔 3~4 个月测定 1 次血 CsA 浓度谷值, 定期检测外周血白细胞计数。

四、其它治疗措施

3 例术后均口服防止冠状血管病变的药物, 如钙通道阻滞剂、他汀类降胆固醇药物、抗血小板药物、维生素 C 等。

结 果

至截稿时止, 3 例患者已分别存活 13 年 10 个月、12 年及 10 年 3 个月, 心功能 I 级, 均恢复了正常生活和工作。心电图检查显示, 例 1、例 2 有 2 个 P 波, 例 3 为正常窦性心律。超声心动图显示, 例 1、例 2 有左、右心房增大, 三尖瓣轻度返流, 例 3 各心腔大小正常, 无二尖瓣、三尖瓣返流。左心室射血分数分别为 66.0%、65.6% 及 68.5%。3 例术后经过 23、12、9 次心肌活检, 经光镜及电镜观察, 诊断为 I a~III a 级排斥反应分别为 6、3、1 次, 经甲泼尼龙冲击或改用其它免疫抑制剂治疗而逆转。2 例术后发生高血压, 减少泼尼松的用量、采用钙离子拮抗剂及血管扩张剂后血压维持平稳。1 例术后血糖升高, 采用降糖药物治疗。例 1 术后 5 年出现喉息肉伴上呼吸道感染, 呼吸困难, 经抗炎治疗后症状消失。术后第 10 年, 患者因胃部不适自行停药半个月而发生排斥反应。1 例术后发生右心功能不全, 采用强心、利尿、血管扩张剂及前列地尔治疗, 尿量增多, 肺动脉压下降, 循环平稳。1 例发生肺部感染, 根据细菌培养及药物敏感试验结果, 采用有效的抗生素治疗而治愈。3 例术后经 4~9 次冠状动脉造影均未发现异常。

讨 论

据国际心肺移植学会报告,成人心脏移植后存活 10 年以上者仅占 40 % 左右^[1]。本组 3 例心脏移植后存活 10 年以上,现就我们的病例,并结合文献探讨如下。

一、选择合适的供、受者是心脏移植成功的前提

我国心脏移植受者病情往往较重,入院后心功能的改善非常重要,可给予吸氧、强心、利尿、血管扩张剂及前列地尔等,待心功能改善后再行心肌活检及右心导管检查,肺动脉压力应在 50 mmHg 以下,肺小动脉阻力在 2~4 wood 为理想,若为 5~7 wood 的患者术后易发生右心功能不全,肺小动脉阻力超过 8 wood,应视为心脏移植的禁忌证,如果肺小动脉阻力过高,移植的心脏不能适应过高的后负荷,术后易发生右心功能不全,导致心脏移植手术失败。本组例 3 的肺小动脉阻力为 7 wood,术后未发生右心功能不全,是否与采用全心移植有关,需进一步研究。供、受者配型也很重要,除 ABO 血型应相同外,淋巴细胞交叉配合试验 <0.1 ,HLA 配型越好,术后出现急性排斥反应的机会就减少。供、受者的体重相差在 10 % 以内为最佳。

二、供心保护是心脏移植患者长期存活的关键

供心保护得好能防止术后移植心功能不全及冠状血管内膜的损伤。本组 3 例供心均采用含钾温血(28~30 °C)经冠状静脉窦连续逆行灌注,此种心肌保护法能避免低温保存供心的诸多缺点:如降低酶活性,ATP 生成减少,导致心肌 Na^+ 、 Ca^{2+} 沉积;损伤细胞膜,破坏心肌细胞的完整性;可导致心肌细胞冷挛缩;冠状动脉内皮细胞损伤;含血停跳液中细胞成分聚集,堵塞毛细血管等^[2]。本心肌保护法能提供足够的氧及营养物质供心肌正常有氧代谢,维持良好的酸碱平衡,使内环境稳定,也能防止供心的缺血-再灌注损伤,防止冠状血管内皮损伤导致的血管病变。经光镜和电镜检查,心肌细胞排列正常,线粒体无水肿及破坏。经冠状动脉造影,3 例均未发现冠状血管病变。

三、吻合方法的正确选择

原位心脏移植包括标准法、全心法及双腔法三种吻合方法。国内外有 95 % 的患者采用标准法心脏移植,该方法简单,手术时间短。但 Angermann 等^[3]应用经食管超声心动图检查发现,标准法原位心脏移植时,供、受者的 2 个心房吻合形成一个大的

心房,有房室运动不协调,内翻吻合的切缘突入到大的房腔内,在粗糙、没有内膜化的吻合缘上附有血栓。本组采用全心法心脏移植的例 3 经超声心动图检查,未发现上述情况,可见全心法心脏移植加上吻合口外翻吻合是较理想的心脏移植方法,但对于刚开展心脏移植的医生,还是应采用标准法。

四、合理应用免疫抑制剂及抗生素

我们认为,心脏移植患者血 CsA 浓度谷值维持在 0.125~0.166 $\mu\text{mol/L}$ 最为适合,既能抑制排斥反应的发生,又能将毒性减到最低,同时能降低医疗费用。排斥反应的诊断方法包括无创伤的超声心动图、心电图、胸部 X 线片、发射计算机辅助断层显像等,但心肌活检仍是诊断排斥反应的金标准。本组患者均发生过几次排斥反应,采用心肌活检均能正确及时诊断,采用甲泼尼龙冲击治疗或改用其它免疫抑制剂治疗均能逆转。抗生素的应用要合理,最好根据细菌培养及药物敏感试验的结果选用 1~2 种中、高效抗生素治疗,才能取得好的疗效。不能为了预防心脏移植患者发生感染而使用多种高效的广谱抗生素,这样易造成真菌感染^[4]。

五、心脏移植血管病(CAV)是影响心脏移植患者长期存活的首要原因^[1,5]

心脏移植患者术后多伴有高血压和高脂血症,预防和治疗高血压及高脂血症是减少 CAV 发生的重要环节。一项非随机的回顾性研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物不仅可减少血管紧张素 II 的生成,还能降低患者的血压,合用或单用 ACEI 类药物能够显著减轻 CAV,还能提高血液中 CsA 的浓度,减少其用量及减轻不良反应^[6]。另一项随机研究表明,将 502 例经冠状动脉造影证实已发生 CAV 的患者分为两组,一组接受普通剂量的普伐他汀治疗,另一组接受大剂量的阿托伐他汀治疗,术后 18 个月,接受阿托伐他汀治疗的患者血脂水平和 C 反应蛋白明显低于普伐他汀组,且冠状动脉内超声波显示 CAV 进展也较慢^[7]。因此,降低血脂对预防心脏移植后的 CAV 非常重要,大多数心脏移植患者即使血脂水平正常,也应预防性给予羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。目前,治疗 CAV 惟一有效的手段是再次心脏移植,但术后较低的存活率严重限制其在临床中的应用,其术后 1、5 年存活率分别为 60 % 和 30 %。由于目前供者的严重缺乏,大多数心脏移植中心并不推荐再次移植。我们术后给予患者口服防止冠状血管病

变的药物,3 例经 4~9 次冠状动脉造影,均未发现病变。因此,预防 CAV 是保证心脏移植患者长期存活的重要措施。

参 考 文 献

- [1] Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. J Heart lung transplant, 2005, 24(8): 945-955.
- [2] 李庶,刘晋泽. 体外循环中不同停跳液的心肌保护作用. 心血管病学进展, 2004, 25(1): 1-8.
- [3] Angermann CE, Spes CH, Tammew A, et al. Anatomic characteristics and valvular function of the transplanted heart: transthoracic versus transesophageal echocardiographic findings. J Heart Transplant, 1990, 9(4): 331-338.
- [4] 姚志发,张庆华. 心肺联合移植后曲菌性败血症全身播散一例. 中华器官移植杂志, 2005, 26(10): 630.
- [5] 张庆华,姚志发. 心脏移植血管病变. 中华器官移植杂志, 2003, 24(1): 61-62.
- [6] Erinc K, Yamani MH, Starling RC, et al. The effect of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 1033-1038.
- [7] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med, 2005, 352(1): 29-38.

(收稿日期: 2006-03-29)

• 短篇报道 •

肝移植术后肝穿刺致腹腔局部间隔综合征一例

高伟 郑虹 马楠 沈中阳

腹腔间隔综合征是指任何原因引起的腹腔压力升高所导致的心血管、肺、肾等内脏及腹壁和颅内损害的一系列病理生理综合征。我们有 1 例肝移植患者术后发生腹腔间隔综合征,现报道如下。

患者为女性,55 岁。因乙型肝炎、肝硬化于 2006 年 3 月在我院接受非转流经典原位肝移植术,手术过程顺利。术后采用他克莫司(FK506)、霉酚酸酯及激素预防排斥反应。术后早期恢复顺利,术后第 16 天血清转氨酶升高,FK506 浓度为 5.0 $\mu\text{g/L}$,行肝脏穿刺活检,病理提示移植肝小胆管轻度急慢性炎症。8 h 后患者诉右季肋部钝痛,右上腹轻压痛,肝区叩击痛,腹部超声检查显示肝上不均区 11.3 cm \times 2.4 cm,考虑肝穿刺部位出血,给予止血药物及对症治疗。次日晨患者的腹部疼痛减轻,但乏力。实验室检查:血红蛋白 57 g/L,丙氨酸转氨酶为 4065 IU/L,天冬氨酸转氨酶为 5969 IU/L,肌酐为 286 $\mu\text{mol/L}$ 。腹部 CT 显示肝右叶大片低密度影,肝后下腔静脉受压,肝右静脉受压。考虑腹腔间隔综合征导致急性肝坏死,紧急行剖腹探查。术中发现肝肾间隙陈旧性积血块约 150 ml,肝脏膈面肝穿刺部位附近有新鲜积血及血块约 400 ml,肝脏明显肿胀,质地韧,肝右静脉引流区部分肝脏水肿,颜色暗红,与周围肝脏组织分界明显。托起肝右叶,肝脏质地变软,但肝右静脉引流区颜色无明显变化。术中超声检查,门静脉及肝动脉血流未见异常,肝后下腔静脉窄细,肝右静脉显示不清,证实术前诊断。予碘仿纱条及明胶海绵填充肝窝止血,并托起肝脏,以缓解流出道受阻。为减轻腹腔压力,单纯缝合腹壁皮肤。术后患者肝功能逐渐恢复,血清转氨酶持续下降,但血肌酐上升至 811 $\mu\text{mol/L}$ 。术后超声检

查显示肝右后叶大片不均匀回声区,肝右静脉未探及,肝后下腔静脉窄细。1 周后复查腹部 CT,显示肝脏肿胀明显好转,全身麻醉下行二次手术探查,术中发现肝脏肿胀明显消退,无腹腔感染征象,肝右静脉引流区域色暗红,轻度肿胀,与周围组织分界明显。彻底清洗腹腔后,逐层关腹。术后患者肝功能和肾功能逐渐恢复正常,术后 2 周复查,丙氨酸转氨酶为 37.6 IU/L,天冬氨酸转氨酶为 14.9 IU/L,胆红素总量为 27.5 $\mu\text{mol/L}$,肌酐为 117 $\mu\text{mol/L}$,腹部 CT 显示肝右叶大片低密度区。目前已术后 8 个月,患者一般状况良好,肝、肾功能正常,无肝脓肿表现,无胆道并发症。

许多原因可以引起腹内压的急性升高,腹腔间隔综合征是腹内压急性升高的结局,其病理生理改变主要表现在胃肠道及肝功能异常、胸腔容量及肺顺应性下降、心血管功能紊乱、肾功能不全、颅内高压、腹壁顺应性下降等。诊断腹腔间隔综合征尚无统一标准,普遍认为需满足以下两点:(1)腹内压 >25 mm Hg;(2)对器官功能产生了不良影响,如心排量下降、少尿、低氧血症、高碳酸血症或酸中毒等。本例为肝移植术后 2 周由肝穿刺诱发的腹腔局部间隔综合征。穿刺部位出血,加上手术后粘连,导致大量积血积聚,局部压力明显增高,压迫部分肝组织,造成肝内微循环障碍,微血管通透性增高,大量液体渗入组织间隙,形成水肿,同时肿胀的肝脏压迫肝右静脉及下腔静脉,肝脏血液回流受阻,进一步加重肝脏肿胀,增加局部压力,最终导致肝组织缺血性坏死。下腔静脉受压导致肾脏血液回流受阻,同时坏死肝脏释放的组织分解产物,应激反应产生的血管活性物质,造成急性肾功能异常。

(收稿日期: 2006-12-13)