

# 同种异体原位心脏移植受者疗效分析

王砚池, 刘天起, 王东, 厉泉, 李培杰, 毕严斌, 李敏, 许莉, 马延平, 王明华

(山东大学附属千佛山医院心脏外科, 山东 济南 250014)

**摘要:** 目的 探讨分析原位心脏移植术治疗终末期心脏病的疗效。方法 回顾性分析同种异体原位心脏移植受者 40 例的临床资料。其中扩张型心肌病 29 例、缺血性心肌病 6 例、肥厚型心肌病 4 例和限制性心肌病 1 例。免疫抑制治疗采用环孢素 + 糖皮质激素 + 吗替麦考酚酯三联方案, 35 例受者给予抗 Tac 单克隆抗体或巴利昔单抗诱导治疗。根据血药谷浓度 (C0) 与峰浓度 (C2) 调整环孢素的使用。结果 术后 1 个月存活率 95% (38/40)。1、3、5 年生存率分别为 90%、82.5%、77.5%。受体主要死亡原因包括右心衰竭、真菌感染及移植物流衰竭。出现急性排斥反应 7 例, 经激素冲击治疗后均逆转, 排斥反应发生率 17.5%。采用环孢素血药浓度 C0、C2 同时监测后发生排斥反应 3 例, 发生率 15%。结论 心脏移植术治疗各种终末期心脏病疗效确实可靠, C0、C2 同时监测可控制环孢素浓度在有效的范围内, 避免早期急性排斥反应的发生。

**关键词:** 心脏移植; 终末期心脏病; 免疫抑制治疗; 环孢素浓度; 感染

中图分类号: R654.2

文献标志码: A

## Clinical efficacy of orthotopic heart transplantation for 40 patients

WANG Yanchi, LIU Tianqi, WANG Dong, LI Quan, LI Peijie, BI Yanbin, LI Min, XU Li, MA Yanping, WANG Minghua

(Department of Cardiac Surgery, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To summarize and analyze the clinical efficacy and experiences of orthotopic cardiac transplantation for end-stage heart disease. **Methods** Data of 40 patients undergoing orthotopic heart transplantation in our center in the past 10 years were retrospectively reviewed. The enrollments included 29 cases of dilated cardiomyopathy, 6 cases of ischemic heart disease, 4 cases of hypertrophic cardiomyopathy, and 1 case of restrictive cardiomyopathy. Immunosuppressive therapy with cyclosporine A, corticosteroid, and mycophenolate mofetil was adopted. Thirty-five patients received induction therapy with Tac monoclonal antibody or basiliximab monoclonal antibody. According to trough concentration (C0) and peak concentration (C2), the dose of cyclosporine A was regulated. **Results** The rate of successful operation was 95% (38/40). The 1-, 3-, 5-year survival rate was 90%, 82.5%, and 77.5%. Main causes of death were right heart failure, fungal infection, and graft failure. Acute rejection occurred in 7 cases (17.5%), and all recovered after corticosteroid impulse therapy. Three cases were diagnosed as rejection after C0 and C2 were monitored spontaneously. **Conclusion** It's reliable to treat patients with end-stage heart disease with orthotopic cardiac transplantation. Monitoring C0 and C2 can control the cyclosporine concentration within the valid range and avoid occurrence of early acute rejection.

**Key words:** Heart transplantation; End-stage heart disease; Immunosuppressive therapy; Cyclosporine concentration; Infection

1978 年我国完成首例心脏移植术<sup>[1]</sup>, 随着临床经验的积累, 手术技术及辅助设备的进步, 尤其是免疫抑制药物和用药方案的迅速发展, 使得心脏移植术已成为治疗各类终末期心脏疾病的可靠选择。本中心 2003 年至 2013 年间累计为 40 例终末期心脏病患者施行同种异体原位心脏移植术<sup>[2-3]</sup>, 在手术技术与疾病管理方面积累了一定的经验, 现将其临床资料总结并分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 选取 2003 年至 2013 年在我院施行同种异体原位心脏移植术患者 40 例, 其中男 29 例, 女 11 例, 13 ~ 65 岁, 平均(44 ± 13) 岁, 体重 43 ~ 110 kg, 平均(69.3 ± 13.1) kg, 术前诊断: 扩张型心肌病 29 例(73.2%), 其中心脏再同步治疗除颤器(CRT-D) 术后 1 例; 缺血性心肌病 6 例(14.6%), 其中合并有腹主动脉瘤 1 例; 肥厚性心肌病 4 例(9.8%), 其中曾安装永久起搏器 2 例; 限制性心肌病 1 例(2.4%)。术前心功能 IV 级(纽约心脏病协会分级, NYHA 分级) 33 例, 心功能 III 级 7 例, 其中 17 例需静脉给予血管活性药物或利尿剂等维持治疗。心脏超声示扩张型心肌病受体术前左室舒张末内径 62 ~ 88 mm, 平均(69.9 ± 10.1) mm; 所有受体左室射血分数 10% ~ 63%, 平均(30 ± 11)%。漂浮导管(Swan-Ganz 导管) 检查示: 肺动脉平均压 16 ~ 70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 平均(37.4 ± 14.1) mmHg, 肺血管阻力 1.3 ~ 9 Wood 单位, 平均(3.3 ± 2.0) Wood 单位。术前合并糖尿病或糖耐量增高患者 4 例。1 例受体术前行群体反应性抗体(PRA) 试验提示 PRA > 10%, 其余均阴性。

1.1.2 供心的获取 均为尸体供体, 男 38 例, 女 3 例, 1 例供受体质量差异 29.3%, 其余差异均 < 20%。依据参考文献[2]中的方法获取供心, 取出后置入 4℃ UW 器官保存液内保存, 置于冷盒内, 送至手术室。供心检查均未发现房室间隔缺损、瓣膜异常及冠状动脉硬化等异常。供受体间 ABO 血型相同者 33 例, 不相同但相容者 8 例; RH 血型均为阳性。

### 1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术在全麻、中低温体外循环下进行。除 1 例受者行标准 Stanford 原位心脏移植术外, 39 例受者均采用双腔静脉吻合法。各吻合口均采用单层连续外翻缝合, 左心房和右心房吻合采用

3-0 Prolene 线, 主动脉、肺动脉及上下腔静脉吻合均采用 4-0 Prolene 线。

1.2.2 术后处理 受者术后常规行心电监护和有创动脉压监测, 记录出入量, 检测电解质和动脉血气分析, 留置 Swan-Ganz 漂浮导管, 监测肺动脉压及肺血管阻力变化。肺动脉高压者术后继续给予 NO 吸入 16 ~ 72 h, 伊洛前列素 1 ~ 2 μg/h 持续静脉泵入, 米力农 0.3 ~ 0.5 μg/(kg · min) 持续静脉泵入。术中及术后 5 ~ 7 d 应用头孢曲松钠预防细菌感染。术后每日取血液、尿液及气道分泌物等行微生物培养及药敏试验。

1.2.3 免疫抑制治疗 采用环孢素 + 泼尼松 + 吗替麦考酚酯的三联方案进行免疫抑制治疗。最初 5 例未给予免疫诱导治疗, 此后 6 例于术中给予抗 Tac 单克隆抗体诱导治疗, 29 例于麻醉诱导及术后第 4 天分别给予 20 mg 巴利昔单抗诱导治疗。术后第 1 天开始应用泼尼松和骁悉, 泼尼松起始量 1 mg/kg, 3 d 后开始减量, 每 3 天每日量减少 5 mg, 维持剂量为 0.2 mg/kg; 吗替麦考酚酯 500 mg/次, 3 次/d。由于巴利昔单抗的诱导治疗, 环孢素推迟至术后 1 周使用。对环孢素的血药浓度控制, 前 20 例单纯监测血药谷浓度, 自 2010 年 12 月后的 20 例均同时监测血药谷浓度与峰浓度, 血药浓度谷值和峰值的目标区间分别为 150 ~ 200 ng/mL 和 800 ~ 1 200 ng/mL, 1 年后受者环孢素血药浓度谷值及峰值可分别降至 100 ~ 200 ng/mL 和 400 ~ 600 ng/mL。2 例女性受者因发生环孢素不良反应改用他克莫司, 他克莫司血药谷浓度维持在 5 ~ 15 ng/mL。

1.2.4 随访与监测 术后第 1 年每月随访 1 次, 1 年后每 3 ~ 6 个月随访 1 次。随访内容: ①心功能及生存质量评价; ②空腹血糖、肝功能、肾功能、环孢素或他克莫司血药浓度、血清心肌酶谱、BNP 及肌钙蛋白 I; ③心电图、超声心动图及胸部 X 线摄片检查; ④特殊病例需要配合 CT 检查, 血液、尿液、痰等细菌培养以及血清病毒抗体的检测。

## 2 结 果

2.1 手术相关时间 供心冷缺血时间 90 ~ 417 min, 平均(219 ± 98) min, 其中 4 例冷缺血时间 > 6 h; 热缺血时间 3 ~ 18 min, 平均(5.3 ± 2.3) min, 其中 2 例 > 10 min。受体体外循环时间 83 ~ 496 min, 平均(173 ± 78) min; 主动脉阻断时间 38 ~ 165 min, 平均(85 ± 37) min; 并行时间 26 ~ 241 min, 平均(76 ± 49) min。术中吻合完毕后行常规放置 Swan-Ganz

导管监测肺动脉压力。

2.2 受体存活率 所有受者术后随访 1~129 个月,平均(46±45)个月。受者 1 个月生存率为 95% (38/40),1 例受者于术后 25 h 死于肠道出血,1 例于术后 5 d 死于右心衰竭。受者 1、3、5 年生存率分别为 90%、82.5%、77.5%,其中 2 例患者生存期>10 年。特殊病例:1 例受体因急性右心功能衰竭于术后第 2 天行二次心脏移植术,术后恢复顺利;1 例 PRA>10% 受体术后未出现急性排斥反应;7 例肺血管阻力>6 Wood 者,1 例二次手术,其余均恢复顺利。受者死亡原因:1 例受体术后 35 d 死于肾功能衰竭并免疫抑制剂神经毒性反应,1 例术后 56 d 死于肺部霉菌感染造成的多器官功能衰竭,1 例术后 41 个月死于肺癌,另 4 例分别于术后第 13、14、25、38 个月死于移植物失功。受者随访期间心电图检查均为窦性心律;术后 1 个月超声心动图检查左心室射血分数升高至 55%~75%,二尖瓣和三尖瓣轻度关闭不全 2 例。存活受者术后心功能均恢复至 I~II 级(NYHA 分级),恢复正常生活。

### 2.3 并发症

2.3.1 肾功能损害 6 例术后出现不同程度的肾功能异常,其中急性肾功能衰竭 3 例,给予血液透析治疗后肾功能恢复正常。术后晚期出现肾功能不全 4 例,其中 1 例受者于术后 33 个月出现肾结石并泌尿系统感染,导致肾功能衰竭,术后 38 个月开始隔日行血液透析治疗;余 3 例受者经药物治疗后肾功能恢复正常。

2.3.2 急性排斥反应 术后早期发生急性排斥反应 2 例,经大量糖皮质激素冲击治疗后逆转。晚期发生急性排斥反应 5 例,其中 3 例因自行减少口服药量所致,1 例经心内膜心肌活检(EMB)证实为轻度排斥反应。

2.3.3 感染 术后在院期间均发生有明确微生物培养结果的感染事件,结果个体差异大,发生于肺部、口腔、泌尿道等不同部位,其中肺部真菌感染 3 例,2 例给予伏立康唑治疗后痊愈。其余均为细菌感染,结合药敏试验给予积极抗生素治疗均治愈,标本培养转阴后出院。

2.3.4 其他并发症 2 例患者术后出现急性右心衰竭。术后新发现糖尿病 4 例,给予注射胰岛素或口服降糖药物治疗。1 例受者术后 17 个月发现子宫内瘤行子宫切除术。1 例受者 38 个月发现肺部肿瘤,给予生物治疗。

## 3 讨 论

随着国内各心脏移植中心经验的积累,心脏移植术后 1、3、5 年生存率均优于国际心肺移植协会(ISHLT)公布的数据<sup>[4-5]</sup>。由于供体资源的短缺及受体的预后,国际上对受体的选择及手术适应证给予了明确标准。本中心曾对可逆性重度肺动脉高压者的处理及预后进行过相关探讨<sup>[3]</sup>,而对于存在多个危险因素病例的选择尚缺少经验。现有 1 例特殊病例值得探讨,该受体体质量 92 kg,供体体质量 65 kg,供受体体质量差异 29.3%,供体年龄 20 岁,供心冷缺血时间 412 min,重度肺动脉高压,药物试验前肺血管阻力 7 Wood 单位。手术吻合完毕复跳后无法停止体外循环,右心室收缩乏力,采用体外膜肺氧合(ECMO)辅助循环后返回监护室。术后第 2 天有一相同血型供体,34 岁,体质量 86 kg,供受体体质量差异 6.5%,综合考虑后行二次心脏移植术,术后未使用 ECMO 辅助,未出现右心衰竭,恢复顺利。分析该病例,首次术后右心功能衰竭的原因包括:供受体体质量差异大,供体年龄偏小,肺动脉压高,肺血管阻力大,供心冷缺血时间长。虽无明确手术禁忌,但多因素共同作用,可导致供心右心功能无法负担重度肺高压导致的后负荷增加。对伴有重度肺动脉高压的受体,本研究考虑应缩小 ISHLT 提示的供受体体质量差异<30%的指南,而且推荐使用供体年龄较大的供心。

合并其他脏器功能不全,尤其是肾功能不全的受体选择在国际上缺少统一共识。国外研究显示,将心脏移植术前合并肾功能不全患者分为透析依赖型和非透析依赖型进行比较<sup>[6]</sup>,透析依赖的患者行心肾联合移植的预后远较单纯心脏移植理想,但对非透析依赖患者如何进行心脏或心肾联合移植的选择尚不能得出符合统计学差异的结论。因此对逐渐增多的术前合并心、肾功能衰竭患者治疗方案的选择,尚需大量研究。

关于供心,心肌保护的优劣是影响受体预后的重要因素<sup>[7]</sup>。根据上述相关数据,供心冷缺血时间>6 h,开放后 3 例自动复跳及预后与冷缺血时间<6 h者无明显差异,1 例由于多个因素的存在,出现急性右心功能衰竭。结合其他研究报道,可充分说明 UW 器官保存液作为心肌保护与保存液可提供足够时间的心肌保护作用。

相对于冷缺血时间,供心热缺血时间对心脏预后影响更大,本研究 2 例供心热缺血时间>10 min



者,术中开放后复跳乏力,体外循环并行时间分别达到 163 min 和 241 min,术后在住院期间恢复亦较其他受体明显缓慢,但长期随访未出现明显差异。表明心肌组织对热缺血十分敏感,热缺血时间直接影响受体的短期恢复,获取过程中应尽量减少热缺血时间。

心脏移植相关技术中,免疫抑制是研究热点<sup>[8]</sup>。如前所述,本研究 5 例未使用免疫诱导治疗,其余均使用免疫诱导方案。结合报道,免疫诱导方案的应用可以减少术后急性排斥反应的发生<sup>[9-10]</sup>,将环孢素的使用推迟至术后 1 周,避免了环孢素对肾脏造成再次损害。

国际上对排斥反应的诊断以 EMB 评分为金标准<sup>[11-12]</sup>,但由于 EMB 存在费用高、有创伤、并发症多等局限性,严重限制了临床应用。当前各心脏中心均较少采用 EMB 监测排斥反应的发生。而在无创指标监测排斥反应的研究中,单独使用诸如心肌酶、心脏彩超、肌钙蛋白 I 等指标均不能单独诊断排斥反应的发生。本研究根据受体症状和体征、心脏彩超、BNP、肌钙蛋白 I、CKMB 的综合诊断排斥反应,结合大剂量激素的诊断性冲击治疗,共发生急性排斥反应 5 例,发生率 12.5%,无排斥反应导致的死亡病例,可以较理想的诊断和治疗排斥反应的发生。

此外,环孢素的使用与血药浓度监测在各中心各不相同,尚存争议<sup>[13-15]</sup>。有研究证实,C2 更能准确反映药时曲线下面积(AUC)<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,C0 值在 150~200 ng/mL 与 C2 值 800~1 200 ng/mL 存在对应关系,降低了原有 C0 值 250~300 ng/mL 的目标区间,减少环孢素的使用剂量,且调整环孢素使用剂量后的排斥反应发生率无明显增高,提示此监测手段可有效调整环孢素的血药浓度,与单纯监测 C0 时的排斥发生率无明显差异,同时监测 C0 和 C2 值有利于早期发现环孢素药物吸收差异大的个体,避免早期急性排斥事件的发生。

对于术后相关感染,本研究结果提示,受体术后短期均存在痰培养阳性结果,且微生物种类及药敏结果差异巨大。考虑到上述差异及抗感染药物对肝、肾功能的影响,本研究未采用国际心肺移植协会推荐的预防用药方案<sup>[4]</sup>,而是单纯应用头孢类抗生素预防细菌感染,并结合症状、血常规、胸片、微生物培养等结果及时调整使用敏感抗生素或加用抗病毒、抗真菌药。本研究有霉菌感染 3 例,其中 2 例经调整免疫抑制剂剂量及应用伏立康唑得以治愈,1 例患者治疗过程中出现左肺实变,最终死于多器官功能衰竭。

本研究结果表明,心脏移植术治疗各种终末期

心脏疾病短期疗效确实可信。环孢素血药谷浓度、峰浓度同时监测可以将血药浓度控制在有效范围内。当前对排斥和感染事件的监测及免疫抑制剂的个体化治疗仍是未来影响心脏移植技术发展的重要问题。

#### 参考文献:

- [1] 张世泽,周思伯,方立德,等. 原位心脏移植一例报告[J]. 上海医学,1978,10: 625-627.  
ZHANG S Z, ZHOU S B, FANG L D, et al. The report of 1 orthotopic heart transplantation [J]. Shanghai Medical Journal, 1978, 10: 625-627.
- [2] 王东,王春祥. 同种异体原位心脏移植术(附 1 例报告)[J]. 山东医药,2004,44(2): 28-30.  
WANG D, WANG C X. orthotopic heart transplantations (1 case report) [J]. Shandong Medical Journal, 2004, 44(2): 28-30.
- [3] 刘天起,王东,刘培杰,等. 原位心脏移植治疗终末期心脏病 25 例临床分析[J]. 中华移植杂志: 电子版,2013,7(1): 10-13.  
LIU T Q, WANG D, LI P J, et al. Analysis on 25 cases of orthotopic cardiac transplantation for end-stage heart disease [J]. J Cardiovasc Med: Hagerstown, 2013, 7(1): 10-13.
- [4] Costanzo M R, Dipchand A, Starling R, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-956.
- [5] 杨守国,王春生,陈昊,等. 298 例原位心脏移植受者远期疗效分析[J]. 中华移植杂志: 电子版,2011,5(2): 101-105.  
YANG S G, WANG C S, CHEN H, et al. Long-term results of 298 cases of orthotopic heart transplantation: a single center experience [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011, 5(2): 101-105.
- [6] Schaffer J M, Chiu P, Singh S K, et al. Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure [J]. Am J Transplant, 2014, 14(2): 384-396.
- [7] Russo M J, Chen J M, Sorabella R A, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(2): 554-559.
- [8] John R, Rajasinghe H A, Chen J M, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(2): 440-449.

(下转第 68 页)

151-176.

- [10] 李鹏飞, 姜能俊, 刘云台, 等. 用危险因素评分法分析超重及肥胖对糖尿病的影响[J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(9): 5-8.

LI Pengfei, LOU Nengjun, LIU Yuntai, et al. Contribution of overweight and obesity to the prevalence rate of diabetes and its other risk factor[J]. Journal of Shandong university: Health sciences, 2010, 48(9): 5-8.

- [11] 刘茂玲, 吕郁豪, 邹宇华, 等. 2 型糖尿病危险因素交互作用研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2008, 16(2): 136-139.

LIU Maoling, LÜ Yuhao, ZOU Yuhua, et al. The interaction between risk factors of type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Prev Contr Chron Non-commun Dis, 2008, 16(2): 136-139.

- [12] 肖卉, 王建华, 职心乐. 天津市农村人群 2 型糖尿病危险因素的病例对照研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(2): 95-98.

XIAO Hui, WANG Jianhua, ZHI Xinle, et al. A case-control study on risk factors of type 2 diabetes mellitus in

suburban of Tianjin[J]. Chin J Dis Control Prev, 2010, 14(2): 95-98.

- [13] 丁学屏. 糖尿病合并高血压病[C]. 第九次全国中医糖尿病学术大会论文汇编, 2006: 94-113.

- [14] 刘力生. 高血压[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.

- [15] Higashiura K, Ura N, Takada T, et al. Alteration of muscle fiber composition linking to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats[J]. American Journal of Hypertension, 1999, 12(6): 596-602.

- [16] Hosmer D W, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction[J]. Epidemiology, 1992, 3(5): 452-456.

- [17] Andersson T, Alfredsson L, Kallberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579.

- [18] 赵仲堂. 流行病学研究方法与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2005.

(编辑: 徐苗蓁)

## (上接第 63 页)

- [9] Rosenberg P B, Vriesendorp A E, Drazner M H, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(9): 1327-1331.

- [10] Aliabadi A, Grömmner M, Zuckermann A. Is induction therapy still needed in heart transplantation? [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2011, 16(5): 536-542.

- [11] Billingham M E, Cary N R, Hammond M E, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation[J]. J Heart Transplant, 1990, 9(6): 587.

- [12] Stewart S, Winters G L, Fishbein M C, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(11): 1710-1720.

- [13] Barnard J B, Thekkudan J, Richardson S, et al. Cyclo-

sporine profiling with C2 and C0 monitoring improves outcomes after heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(5): 564-568.

- [14] Knight S R, Morris P J. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review [J]. Transplantation, 2007, 83(12): 1525-1535.

- [15] Solari S G, Goldberg L R, DeNofrio D, et al. Cyclosporine monitoring with 2-hour postdose levels in heart transplant recipients [J]. Ther Drug Monit, 2005, 27(4): 417-421.

- [16] Puehler T, Goepel L, v Tschirschnitz M, et al. C2 therapeutic drug monitoring of cyclosporine is a safe and feasible method in de novo heart transplant patients [J]. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3329-3333.

- [17] Hermann M, Enseleit F, Fislér A E, et al. Cyclosporine C0-versus C2-monitoring over three years in maintenance heart transplantation [J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141(3): 13149.

(编辑: 徐苗蓁)