• 经验交流 •

同种异体原位心脏移植24例临床分析

闫志国 徐忠能 李立 李超 周翔辉 刘文攀 肖桂华

【关键词】 心脏移植; 右心功能衰竭; 排斥反应

Clinical analysis on 24 cases of allograft orthotopic heart transplantation Yan Zhiguo, Xu Zhongneng, Li Li, Li Chao, Zhou Xianghui, Liu Wenpan, Xiao Guihua. Department of cardiovascular surgery, the First Hospital of Kunming Calmette Hospital, Kunming 650011, China Corresponding author: Li Li, Email: 794613142@qq.com

[Key words] Heart transplantation; Right heart failure; Rejection

同种异体原位心脏移植是目前公认治疗终末期心脏病的有效手段之一^[1-2],但我国心脏移植受限于诸多因素尚未普及,目前全国每年心脏移植总量不足500例,与国外相比还有一定差距。昆明市第一人民医院2014年5月至2018年3月共成功实施24例同种异体原位心脏移植,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 供、受者资料

24 例受者中,男性 18 例,女性 6 例,平均年龄(37±14)岁(16~69岁),平均体质量(56±3)kg(42~65kg)。原发病包括心肌病 23 例和终末期瓣膜病 1 例,术前心功能分级为IV级 18 例、III级 6 例;术前内科治疗均无明显效果。术前心脏超声检查示左心室射血分数 8%~28%,肺动脉收缩压 30~70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同),平均肺动脉压超过 60 mmHg 时行右心导管检查,全肺阻力均 < 6 wood 单位。

24 例供者中男性 23 例 ,女性 1 例 ,年龄 17 ~ 51 岁 既往无心血管疾病或其他重要脏器病史。 21 例供、受者 ABO 血型相同 3 例 ABO 血型相容 (1 例供者 0 型 ,受者 B 型; 2 例供者 0 型 ,受者 A 型); 体质量差 <20% 淋巴细胞毒交叉配合试验均为阴性 群体反应性抗体均 <5%。 平均供心冷缺血时间(97 ± 28) min(76 ~ 360 min)。

DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2018. 04. 007

基金项目: 昆明市科技计划项目(昆科计字 2012-02-03-A-H-04-0001 문)

作者单位: 650011 昆明市第一人民医院甘美医院心胸外科

通信作者: 李立, Email: 794613142@qq. com

1.2 供心获取保存及移植手术

正中劈开胸骨,全身肝素化后缝合灌注荷包,阻断升主动脉,予升主动脉根部加压灌注 4 % HTK 液 $1\ 000\ \sim 1\ 500\ mL$,同时剪断右上肺静脉及左心耳,降低心房、室压力,防止心脏过度肿胀,心包腔内以冰屑降温。心脏停跳后,完整取下供心,离体后用 4% HTK 液 $1\ 000\ \sim 2\ 000\ mL$ 缓慢顺行灌注 $15\ min$ 注意防止冠脉扭转。灌注完毕后保存于HTK 液中,放入转运冰箱。运送至手术室。

移植心脏吻合方式采用双腔静脉吻合法^[3]。依次完成左心房、下腔静脉、主动脉、肺动脉和上腔静脉吻合,严格排气开放主动脉,体外循环时间平均(116±11) min(86~170 min),升主动脉阻断时间平均(75±19) min(62~118 min)。

1.3 免疫抑制方案

术前 24 h 及术后第 3 天分别给予 20 mg 巴利昔单抗诱导治疗。移植术中麻醉诱导后,静脉注射甲泼尼龙 500 mg,体外循环预充液中加入甲泼尼龙 1 000 mg,开放升主动脉前静脉注射甲泼尼龙 500 mg。术后气管插管期间,每 8 小时静脉滴注甲泼尼龙 120 mg,同时每 12 小时经胃管注入吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF) 0.75 g。拔除气管插管后,改为口服环孢素、泼尼松及 MMF(如果术后持续气管插管则通过鼻饲管给药)。泼尼松初始剂量为 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每 12 小时 1 次,其后每 3 天总量减少 5.0 mg,直至维持剂量 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。环孢素剂量为 4~6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次服用,术后早期将血药浓度峰、谷值控制在 800~1 100 和 200~300 ng/mL; 1 年后血药浓度峰、谷值目标范围为 400~600 和 100~200 ng/mL。他

克莫司用量为 $0.15 \sim 0.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次服用 維持剂量 $0.15 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 术后早期他克莫司血药浓度谷值维持在 $10 \sim 15 \text{ ng/mL}$,半年后维持在 $8 \sim 12 \text{ ng/mL}$ 。

1.4 术后处理

(1)常规监测: 持续动态监测受者各项生命体征,每小时监测动脉血气分析,每日行胸部 X 线、心脏超声检查和痰培养。(2)预防感染: 根据血常规白细胞计数和痰培养结果调整抗生素使用方案,并预防性给予抗真菌及抗病毒治疗。(3)右心功能衰竭的处理: 严格控制入量,尽量将中心静脉压控制在12 mmHg以下,保持液体负平衡,必要时行连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, JABP)辅助治疗[4-5]。(4)维持血流动力学稳定: 术后持续应用异丙肾上腺素、多巴胺或肾上腺素维持心率、血压及中心静脉压; 术后早期出现高血压时,可先静脉应用硝酸甘油控制,并逐渐改为口服降压药。

2 结果

24 例受者住院期间死亡 2 例,1 例术后 24 h 死于移植物功能衰竭,考虑急性排斥反应所致;1 例术后发生急性右心功能衰竭,予 CRRT、ECMO、IABP辅助 A d 后撤除 IABP,7 d 后撤除 ECMO,于术后 29 d 死于肺部感染。截至 2018 年 4 月,存活的 22 例受者已随访 1~40 个月,受者出院后均未发生明显的排斥反应,能恢复正常工作,心功能均达到 II 级,生活质量较术前明显好转。随访心电图均未见明显异常(心率 90~115 次/min),心脏超声示左心室射血分数 58% ~72%,心肌损伤标志物及酶学基本正常,环孢素或他克莫司血药浓度在目标范围内,肝肾功能无明显异常。

3 讨论

心脏移植受者术前心功能差,导致全身其他器官功能不同程度损害,进而影响移植后存活率。为提高心脏移植成功率,术前改善心功能和肝肾等器官功能极为重要。移植前肾功能轻度受损不是手术禁忌证,但有学者认为合并心脏疾病所致肾功能损害的患者,其肾小球滤过率<正常值的30%或血清肌酐≥177 μmol/L 为心肾联合移植指征^[6-7]。对于单纯药物治疗无法改善的终末期心功能衰竭患者,

国外常用心室辅助装置作为心脏移植前的过渡^[8],但植入式心室辅助装置价格昂贵,因此尽早行心脏移植是最佳选择。

本研究 24 例供心保护均采用 HTK 液 冷缺血时间最长达 360 min 22 例受者术后心功能恢复良好 提示 HTK 液可使心肌在一定时间内得到良好的保护。当然 尽可能缩短供心冷缺血时间也是保证心脏移植术后成功的重要因素。供心冷缺血 4~6 h是安全的 不会引起移植心脏的病理改变^[9-10]。

目前心脏移植所采用的手术方式有标准法、双腔静脉法及全心脏移植法。采用双腔静脉法吻合可以保护窦房结功能,保持完整的右心房形态及正常血流动力学特征,从而减轻术后窦房结功能障碍并减少三尖瓣反流的发生率[11]。本研究均采用双腔静脉法吻合。在实际操作过程中,我们认为左心房后壁和肺动脉的吻合是手术难点和关键。

本研究仅1例受者在住院期间出现急性排斥反应。我们认为合理的免疫抑制方案十分关键 特别强调的是必须采用免疫诱导治疗。环孢素或他克莫司+MMF+泼尼松三联免疫抑制方案已经比较成熟 但应遵循个体化原则 根据各个受者的特殊情况对免疫抑制方案作出调整。

受者肺血管阻力的高低是影响心脏移植近期疗 效主要因素之一,肺血管阻力过高可导致术后急性 右心功能衰竭 严重者甚至死亡 通常认为肺血管阻 力 > 6 wood 单位是心脏移植禁忌证[12]。术后早期 右心功能不全与高肺血管阻力密切相关,特别是在 右心室保护不良或供心相对较小时[13]。有学者认 为 移植心脏通常难以承受超过 50 mmHg 的右心后 负荷,当肺动脉收缩压超过60 mmHg时,术后往往 会发生右心功能衰竭[14]。为防止发生右心功能衰 竭,术后应严格控制液体入量,减轻心脏负荷,加强 利尿 密切观察 24 h 出入量并尽可能保持液体负平 衡; 小剂量应用正性肌力药物[15] ,如多巴胺和肾上 腺素; 及时纠正低钾和酸中毒。如果上述治疗效果 不明显 尿量有减少的趋势且使用利尿剂效果不明 显 即使肾功能正常也要及时使用 CRRT ,以达到有 效减轻心脏前负荷的作用。如果受者经过上述处理 后中心静脉压仍持续升高、血压逐渐下降、出现严重 右心功能衰竭症状,应果断使用 ECMO 辅助。对于 术前肺动脉压 > 40 mmHg 的受者,术后常规使用前 列地尔静脉泵入[16] 以降低肺血管阻力。

心脏移植受者术前心力衰竭、心输出量长期低下、造成肾脏灌注不足,加之长期使用利尿剂,很多

受者合并肾功能不全。心脏移植围手术期较长时间的体外循环、术后早期低血压状态以及免疫抑制剂对肾脏的损伤等,都是引起术后肾功能异常的原因^[17]。肾功能不全出现少尿又会加重右心负荷,因此术后肾功能的维护十分重要,必须保持血流动力学稳定,密切观察尿量变化。术前肾功能异常的受者术后可能会进一步恶化,如果术后早期出现少尿或血清肌酐 > 150 µmol/L,可以推迟环孢素使用时间,同时考虑巴利昔单抗等替代药物。

综上所述 影响心脏移植手术成败的因素很多,需对各个环节进行及时、合适的处理,才能提高术后长期疗效。妥善的供心保护、熟练的手术操作、合理应用免疫抑制剂及抗生素[18]、积极处理右心功能衰竭和肾功能不全,是提高心脏移植疗效的重要措施。

参考文献

- 1 Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplation: fourteenth pediatric heart transplantation report -2011 [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10):1095-1103.
- 2 Hertz MI, Aurora P, Benden C, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2011 annual reports [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (10):1071-1077.
- 3 王春生,陈昊,洪涛,等. 原位心脏移植56例的临床经验[J]. 中华医学杂志,2004,84(19):1589-1591.
- 4 Iyer A , Kumarasinghe G , Hicks M , et al. Primary graft failure after heart transplantation [J]. J Transplant , 2011: 175768.
- 5 Bacal F , Neto JD , Fiorelli AI , et al. [I Brazilian guidelines for cardiac transplantation [J]. Arq Bras Cardiol , 2010 ,94(1 Suppl): e16-e76.
- 6 Ruzza A , Czer LS , Trento A , et al. Combined heart and kidney transplantation: what is the appropriate surgical sequence? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg , 2013 ,17(2):416-418.
- 7 Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, 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.

- 8 李铁岩. 心室辅助装置的发展与临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2010,17(3):230-234.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty—seventh official adult heart transplant report -2010 [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(10):1089-1103.
- 10 杨国锋,陈道中,陈良万,等.改善的心脏移植术前准备方法对已停跳供心心肌的保护作用[J].福建医科大学学报,2009 A3 (3):263-265.
- 11 Traversi E , Pozzoli M , Grande A , et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study [J]. J Heart Lung Transplant , 1998 ,17 (11):1065-1074.
- 12 Jessup M , Banner N , Brozena S , et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006 [J]. J Heart Lung Transplant , 2006 25(9): 1003–1023.
- 13 Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation [J]. J Heart Transplant, 1988 7(5):331-336.
- 14 Perez-Villa F , Farrero M , Cardona M , et al. Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy , safety and outcome after transplantation [J]. Clin Transplant , 2013 27(1):25-31.
- 15 Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: asan medical center experience [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 46(6): 426–432.
- 16 潘禹辰, 罗爱国, 朱中权, 等. 29 例原位心脏移植近期疗效报告 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(1): 28-30.
- 17 Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ, et al. Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction [J]. J Heart Lung Transplant, 2005 24(2):166-169.
- 18 Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report -2013; focus theme: age [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10):951-964.

(收稿日期: 2018-04-13) (本文编辑: 鲍夏茜)

闫志国,徐忠能,李立,等. 同种异体原位心脏移植24例临床分析[J/CD]. 中华移植杂志:电子版,2018,12(4):174-176.