

心脏移植进展

[Deng M c. Heart, 2002, 87: 177-184(英文)]

随着人类寿命的延长及急性心肌梗死处理技术的提高,重症心衰的发病在增加。尽管目前每年在全世界行心脏移植例数未超过 4 500 例,但其在终末重症心衰治疗中的重要地位是不容置疑的。

1 重症心衰的急症处理

ACEI 及 β -受体阻滞剂的应用是内科处理重症心衰的新进展。外科方面的进展包括冠状动脉搭桥术、非手术性的心室前壁内膜成形,二尖瓣功能重建加左心室减容术治疗合并心衰的扩张性心肌病,左心辅助装置的应用等。置入性起搏器应用于心律紊乱所致的心衰亦取得了好的效果。

2 当前心脏移植的疗效

心脏移植的病例选择标准一直处于争论与调整中。由于器官保护水平,终末期心衰病人的内、外科处理技术等提高,使移植心脏的供、受体范围在扩大,等待心脏移植的病人寿命也在延长,因而终末期心衰病人通过心脏移植而重获新生的机会也在持续增大。近 10 年来,接受心脏移植病人的病情较以往更重,既往有心脏手术病史或过度性应用心室辅助装置病史的病例均在增加。传统的心脏移植禁忌也一再被打破,因而总的说来,重症心衰病人行心脏移植的疗效在改善。

3 心脏移植的指征、禁忌与术前评估

3.1 指征:公认指征有:心衰存活指数(Heart Failure Survival Score)低值;峰值氧耗低于 $10\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,几乎达及机体耐受氧极限;内科无法纠治的顽固性 3~4 级心衰;内科与手术均无法纠治的心肌缺血;药物、起搏、手术均不能纠治的症状性室性心律失常。可行指征包括:中度值的心衰存活指数;峰值氧耗低于 $14\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,合并有严重的功能受限;在极佳治疗状态下的血容量及肾功能仍处于极不稳定之中;无法改善的不稳定性心肌缺血。偏弱的指征有:仅心衰存活指数略低;峰值氧耗大于 $15 \sim 18\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 却不合并其它指征情况;仅左心射血分数低于 20%;仅有 3~4 级心衰史;仅有室性心律失常史。

3.2 禁忌症:心脏疾病:不可逆的肺动脉高压,肺血管

于正常值高限 2.5 倍或肌酐清除率低于 $25\text{ml}/\text{min}$;慢性肝功能衰竭,有持续的胆红素水平高于正常值高限 2.5 倍;新近有癌肿病史,或明确的慢性肺部疾病史、或系统性疾病如红斑狼疮史;明确的症状性颈动脉或周围血管病史;明确的高凝状态;近期溃疡病史;主要的慢性致残性疾病史;糖尿病器官衰竭期或不稳定期;过度肥胖(体重超过正常值 30%)。心理疾病:未控制的精神病;6 月内的药瘾、滥酒、嗜烟史经专科治疗未获控制;难治性精神障碍经专科治疗未获控制。年龄 > 65 岁。

3.3 心脏移植评价实验:实验室检查:肌酐、尿素氮、电解质、肝功能、血脂、钙、磷、总蛋白、尿酸、血常规、甲状腺、核心抗体、血沉、血浆急性反应素、铁结合力、部分凝血酶原时间、凝血酶原时间、血抗巨细胞病毒 IgG 及 IgM、单纯疱疹病毒、HIV、水痘带状疱疹病毒、HB-SAg、丙肝抗体、弓形体病检查、前列腺素 > 50 岁男性)、催乳素 > 50 岁女性)、巴氏涂片试验、与供体相关的系列抗体(各种反应蛋白、人白细胞表型等),尿肌酐清除率、总蛋白、尿分析、尿培养,必要时对各种分泌物行普通细菌或真菌培养。心脏:包括 12 导联的 Holter 检查、超声心动图,必要时心肌同位素扫描、了解机体氧耗的运动试验、左右心导管检查,对心衰病因不明者行心肌活检。血管:颈动脉超声 > 55 岁)、周围血管、颅内超声检查。肾:必要时行静脉肾盂造影检查。肺:胸部 X 线、肺功能、CT 了解胸主动脉 > 65 岁)。消化道:B 超 > 55 岁),必要时作上消化道系列检查、或钡灌肠、肝脏活检。运动系统:查骨密度。神经与心理筛查。口腔疾病的全面评价。心脏病史及治疗评估。社会因素如病人态度、家庭支持、内科治疗保证、经济来源等状况的评估。此外还有心脏移植组成员内部的协调能力及教育水平的评价等。

心脏移植要确定有无手术的指征与禁忌。一旦作出心脏移植的决定则要成立由心内、外科专科医生参与的特别协作组,对病人进行充分而全面的术前评估,并且要在病人、家属、医生组间建立起长期的协作关系。评估过程的复杂性要求相关人员必须紧密协作。

了解供体心脏质量的重要性及如何主动地与之相和谐适应,并及时启动生命支持系统等。

4 扩大的供体标准

为了扩大供体心脏来源,只有不断地改进供体标准。扩大范围包括供、受体心脏的大小匹配、供体年龄、心脏异常及感染程度等。一个正常大小的成人男性(70kg)心脏可适用于任何受体。供体年龄大于 60 岁已有报道。大于 55 岁者的心脏可选用于高危的受体。其它供体因素包括左室肥厚、缺血时间等。供体心脏如仅是心肌功级紊乱,一般移植后可以恢复。轻微冠脉病变可用于高危患者,已有移植同时行冠脉搭桥成功的报道。目前还没有关于乙肝表抗或核心抗体阳性对心脏移植预后影响的报道。当前的供体禁忌包括:年龄>55~60 岁;弥漫性冠脉病变;心肌梗死病史或其他心脏病史;顽固性室性心律失常;癌肿病史;难治性全身感染。

5 受体处理原则

对脑死亡患者尽可能维持血流动力学、代谢与呼吸。采用低温、扩张剂以保护心脏,但注意严防低血容量发生并予心导管监测。有效地防治酸中毒。要及时应用激素,这些激素包括胰岛素、皮质激素、三碘甲状腺素及垂体加压素。

6 心脏移植后的一般处理原则

6.1 术后处理目的:控制排异反应,减轻免疫抑制副反应,干预移植进程,恢复社会角色。早期处理主要针对排斥反应与感染,远期则主要面对肿瘤与血管疾病的治疗。

6.2 血管活性药物的应用:移植心脏因为去神经化的原因,对药物的反应已有所改变。洋地黄类药的强心作用仍存在,但对房室传导的阻滞作用则几乎消失;阿托品及奎尼丁对之则没有反应;肾上腺素与去甲肾上腺素的正性肌力及变时作用被加强;异丙肾上腺素仍具有一般的正性肌力及变时的作用;维拉帕米仍有减慢房室传导的作用;硝苯吡啶及肼苯哒嗪则不再具有反射性加快心率的作用; β 受体阻滞剂的副反应表现更强。

6.3 免疫抑制剂的应用:常用药物仍然是环孢菌素、硫唑嘌呤、皮质激素等,但它们因为仍然存在细胞毒性并且不能阻止移植心脏的冠脉病变发生。因此一些新的药物如多克隆抗胸腺蛋白、单克隆 OKT₃、IL-2 受体的抗体蛋白等已开始引入临床, Mycophenolate 可以替代硫唑嘌呤, Tacrolimus 可以替代环孢菌素, Cyclosporin

发生。

免疫监测,最常用的是有创的心肌活检。有人已经提出了无创性检查如炎症细胞,溶解性炎症分子检查等。综合的免疫监测项目包括移植心脏功能、单核细胞亚型分析、抗 HLA 相关抗体等。对低危险者很少进行心肌活检,而对中度危险者需制定完整的免疫监测与治疗计划,对高危险者还需采取预防措施。

6.4 感染的防治:机会性感染最易发生,而巨细胞病毒感染处理最困难。对供、受体病原学检查阳性者应加以预防,如军团菌素经加热可除之,其它常发生的感染还包括 L 型肺炎球菌、非肺炎型军团菌、结核、弓形虫、曲菌等,均应积极诊断与治疗。

6.5 冠脉血管病变的处理:心脏移植的血管病变是远期死亡的原因,其发生与损伤、局部排异反应有关,脂代谢过氧化、免疫药物、病毒感染也可能参与。为了判断预后需早期确定有无此病变发生。每年应作冠脉造影检查,而血管内超声比之更敏感。因为病变呈弥漫性,故治疗目的仅防止发展,但措施及效果均十分有限。一旦发生则病情一般进展迅速,如病情严重可考虑再行心脏移植。

6.6 肿瘤的预防:术后发生率高,是正常相同人群 10~100 倍,肿瘤以皮肤系统多见。使用环孢菌素类药物的淋巴系统异常增生率亦较高,达 2%~4%,并有致命性。通过减少应用免疫抑制剂或用 CD20 抗体可减少其发生率。

7 移植中心的基础与实践

尽管供、受体范围已经扩大,但由于围术期处理技术的提高,部分心脏移植数量较多的医疗中心早期存活率仍可达 90%,而 5 年生成率则可达 75%,接受移植病人的病情、病因、以及选择的手术医院均对预后有影响,但相关资料尚在统计之中。供体分配依赖于内科急症程度及等待的时间。未来可望在细胞移植、心肌再生、异种心脏移植、机械性循环支持等方面取得突破。

8 小结

在世界范围内重症心衰的发生都在增加,近 20 年来心脏移植成为部分病人治疗的最佳选择,供、受体间从数量、质量、供求量等方面的巨大差异都需要有效的平衡。心脏移植的对象正面临越来越重的高危心衰病人,而供体的有限性使人们不得不开展寻求其它替代供体心脏器官的基础与临床研究。