

· 专家述评 ·

文章编号: 1000-2790(2005)23-2113-03

心脏移植和心肺移植现状与相关问题的探讨

易定华 (第四军医大学西京医院心血管外科, 陕西 西安 710033)

【摘要】目前全世界 300 多个心脏中心进行心脏移植, 总例数已超过 7 万, 每年 3000 多例, 30 d 手术死亡率 5% ~ 10%。2005 年国际心肺移植注册协会报告 70 201 例心脏移植患者, 1 a 存活率 79%, 以后每年以 4% 死亡率递减, 最长存活病例已超过 30 a。根据国际多中心研究结果显示死亡原因 22% 为急性心衰, 22% 为感染, 15% 为排斥反应, 随着移植时间延长冠状动脉病变和恶性肿瘤等也是主要死亡原因。目前我国心脏移植大约 300 例, 心肺移植术开展较心脏移植术晚, 手术与术后处理都较心脏移植难度大, 目前全世界共开展心肺移植 3000 例左右, 1 a 生存率 72%。西京医院 2000-01/2005-07 共开展同种异体原位心脏移植 29 例, 1 a 存活率 79%, 其中 2003 年后 11 例术后无手术并发症、排斥反应及死亡。本文结合文献分析和移植经验探讨几个有关问题。

【关键词】心脏移植; 心肺移植

【中图分类号】R654.2

【文献标识码】A

0 引言

上世纪初 Carrel 首先确立了器官移植这个概念, 1967 年 Bernard 首次进行人体同种原位心脏移植手术成功, 经过近百年来世界各国学者的艰辛研究与积极临床实践, 新型免疫抑制剂的临床应用, 以及手术技术的提高和改进, 同种心脏移植术已日益成熟, 心肺移植得到迅速的发展, 但仍有许多方面有待于进一步提高, 国内比西方国家还存在很大的差距^[1]。现结合文献分析和我科 29 例心脏移植的经验对几个有关问题予以总结和探讨, 以供参考。

1 心脏移植和心肺移植现状和手术效果

目前全世界 300 多个心脏中心进行心脏移植, 总例数已超过 7 万多, 每年 3000 多例, 30 d 手术死亡率 5% ~ 10%。2005 年国际心肺移植注册协会报告 70 201 例心脏移植患者, 1 a 存活率 79%, 以后每年以 4% 死亡率递减^[2,3]。也有人报道 1 a 存活率在 87% 左右, 5 a 存活率达 65%, 10 a 达 45% 以上, 最长存活病例已超过 28 a, 改善存活原因与新型免疫抑制剂的应用和减少致命性感染有关^[4]。每年婴儿和儿童心脏移植 350 ~ 400 例, 美国 Stanford 大学、Columbia 大

学等约有 30 个以上机构设小儿心脏移植组, 多中心报道 4410 例小儿心脏移植 1 a 生存率 80%, 5 a 存活率 65%, 9 a 存活率 60%^[5]。Loma Linda 大学 1985 年新生儿心脏移植获得成功, 他报道的 218 例新生儿心脏移植也取得良好效果。排斥反应后再次心脏移植 1 a 存活率为 49%, 10 a 存活率仅为 15%^[6]。根据国际多中心研究结果显示死亡原因 22% 为急性心衰, 22% 为感染, 15% 为排斥反应, 随着移植时间延长冠状动脉病变和恶性肿瘤等也是主要死亡原因。手术后 6 mo 内感染和排斥是大部分死亡原因, 增加死亡率的其他相关因素为机械呼吸依赖、再次心脏移植、手术前应用心室辅助装置或球囊反搏、受体年龄 > 65 岁、供体年龄 > 50 岁、受体或供体为女性。

目前我国心脏移植同国外比较存在很大差距, 国内有几十个单位开展心脏移植, 如哈尔滨、福建、北京、上海、西安等大的中心, 但总心脏移植例数大约 300 例, 技术和经验方面同国外相比仍有较大差距, 尤其是脑死亡立法工作存在很大难度, 但近几年有较好发展趋势。西京医院自 2000-01/2005-07 共开展同种异体原位心脏移植 29 (男 25 女 4) 例, 年龄 13 ~ 58 (37.6 ± 4.7) 岁。其中扩张性心肌病 20 例, 冠心病 5 例, 瓣膜病 1 例, 克山病 3 例。伴肾功能不全 3 例, 伴肝肾功能不全 3 例, 左心室射血分数平均 (21.4 ± 4.3)%, NYHA 心功能分级均 IV 级。肺毛细血管阻力 1.5 ~ 6.0 Wood 单位, 平均 3.0 Wood 单位。1 a 存活率 79%, 其中 2003 年后 11 例术后无手术并发症、排斥反应及死亡。

心肺移植术开展较心脏移植术晚, 手术与术后处理都较心脏移植难度大。1968 年 Cooley 首先在临床开展心肺移植术, 自 1981 年 Stanford 大学医学院附属医院报道心肺移植术临床长期存活以来, 全世界开展该项手术的医院逐年增加, 到目前全世界共开展心肺移植 3000 例左右, 每年以 155 ~ 200 例增加, 患者年龄从新生儿到 59.3 岁^[7]。心肺移植成为人们可以接受的治疗终末期心肺疾病的一种有效方法。心肺联合移植术后的早期 (30 d 内) 死亡率, 随着经验的积累已从 26.2% 下降至 10% ~ 20%。国际心肺移植注册协会报告术后 1 a 生存率已提高至 70%。5 a 生存率

移植手术经验丰富的医学中心疗效相对较好, Stanford 大学 1^a 生存率为 73%, Papworth 医院为 75%^[5]. 国内也进行了相关方面的研究, 总计开展了 10 余例心肺移植手术, 仅个别存活超过 1^a. 总体上讲国内仍处于摸索阶段, 与国外有较大的差距. 心肺移植手术处理难度较大, 操作复杂, 肺组织内富含大量的组织相容性抗原, 刺激机体强烈的排斥反应, 同时肺脏作为开放器官, 比其他器官移植更容易发生感染, Gibber 等^[8] 回顾性分析心肺移植术后 1^{mo} 平均发生 1.4 次排斥反应, 2.7 次感染. 心肺移植后死亡原因随手术后时间推移有所不同, 早期死亡 (1^{mo} 以内) 原因多为多器官衰竭、感染、出血、移植器官保存不良或排斥反应所致的器官功能衰竭等. 远期死亡原因最常见的为闭塞性细支气管炎, 其他还有感染、恶性肿瘤和冠心病.

对于某些严重肺动脉高压但心功能尚可的患者也可以考虑进行肺移植合并心内畸形矫治, 特别是供体缺乏的情况下这种方式能够满足更多的患者的需要, 而且尽可能的利用患者自身的心脏减少手术后排斥反应等并发症的发生, 但需要注意的是畸形矫治手术后患者的心功能不能受到过于严重的打击, 以免影响术后患者的整体恢复.

2 心脏移植手术有关问题的探讨

2.1 供、受体组织的相容性检测 相容性检测包括 ABO 和 HLA 检测, 以及淋巴细胞毒交叉配合试验和群体反应性抗体检测. 器官移植的研究表明 ABO 血型检测是避免急性排斥反应的首要条件, 供、受体间 HLA-I, II 类分子配匹是保证移植器官的长期存活的重要条件. 国内由于供体来源的局限性和详细查体困难, 选择上有一定特殊性, 特别是 HLA 检测的及时性不够, 对于 HLA 检测在移植早期的意义也有很多争论. 西京医院除常规进行 HLA 检测外, 并应用了“氨基酸三联”体方法评估和预测排斥反应发生. 即以 40 个可能有抗原性氨基酸位点为基础, 比较每个位点 3 个氨基酸序列, 来确定可接受的 HLA 错配, 较 HLA 传统检测方法更为精确和实用.

2.2 受体的选择 肺血管阻力应小于 6 Wood 单位, 国内报道有 2 例术前肺血管阻力大于 8 Wood 单位, 接受心脏移植后并发急性右心衰竭而死亡^[9]. 然而, 患者循环状况对肺血管阻力的影响应当引起重视. 当患者反复心功能衰竭时, 全身水钠潴留比较明显. 由于左心泵血功能受到限制, 肺循环大量淤血, 必然

升高. 这种情况下计算的肺血管阻力并不能真正体现出患者肺血管的实际情况, 我院有 2 例患者入院后漂浮导管检查的结果和经过纠正后的结果有明显差异, 后者比前者明显减低, 而两次的特殊药物剂量相同. 因此应当在患者全身状况尽可能的纠正的情况下进行漂浮导管检查.

此外, 应在周身脏器尚未出现不可逆性变化前进行手术, 我院早期有部分病例术前即有肝肾功能不全, 术后恢复极为困难, 仅有一半左右的患者肝肾功能能够缓慢恢复. 绝大部分患者被迫需要进行较长时间的血液透析, 一方面使术后的肺功能、心功能的恢复以及循环调整面临极大的困难, 另一方面长时间的侵入性操作使患者感染的可能性成倍增加. 因此应当尽可能的在术前调整好患者的全身状况, 避免不必要的风险.

2.3 手术方案的选择 国外的文献报道认为, 双腔静脉吻合的术式比较标准术式能够减少十字结构扭曲引起的关闭不全, 去除了受体自身的右房后壁和窦房结从而减少心律失常发生的可能, 保留了右房结构的完整性, 且房室结功能较好^[10]. 但相应的延长了手术时间. 国内有研究两种手术方式认为未发现两者之间有明显的差异, 结合我们医院的情况, 28 例患者均采用标准术式, 仅 1 例患者术后 B 超发现三尖瓣在收缩早期存在微量返流, 返流量 0.2 mL, 连续随访未发现明显变化. 所有患者术后均未发现心律失常的情况. 因此我们也认为标准术式同双腔静脉吻合术比较无明显差异, 且操作相对简单, 体外循环时间较短, 有利于减少体外循环并发症的出现.

2.4 围手术期循环变化 移植手术前, 患者由于长期的慢性心衰, 虽经术前调整, 但或多或少的存在水钠潴留的情况, 因此术后总的循环状态是以容量控制为主. 术后早期, 可能存在有心脏停跳的打击和冷缺血后心肌顿抑, 心脏的收缩功能受到影响, 此时的主要矛盾是心肌收缩力的问题, 应当在适度的容量下加强正性肌力药物的使用, 过多的补充容量反而会加重右心的前后负荷, 严重的可能导致右心功能的衰竭. 在渡过心肌的恢复期后移植心脏有力的工作使循环处于高动力状态, 且由于术前的低心排导致的外周末梢循环的高阻力状态, 因此扩血管药物的使用要较正性肌力药物的使用时间更长一些. 同时根据出入量严格的控制容量, 一方面有利于血压的控制, 另一方面在保证外周循环的前提下减轻心脏的负担, 有利于移植心脏的进一步恢复.

抗力下降,手术创伤,留置各种导管和频繁的医疗操作,都是造成感染的易发因素。术后早期应用广谱抗生素是预防感染是一个重要措施,但如未发现感染迹象应酌情减量或停药,避免使用不当引起菌群失调而增加霉菌感染机会。西京医院 4例早期死亡病例,死亡原因中除 1例多脏衰外,3例与霉菌感染直接相关,1例肾衰透析后出现肺部曲霉菌感染后使用大扶康和两性霉素 B而艰难治愈。感染已经成为移植手术失败的主要原因,且一旦出现感染很难控制。以下措施是必要的:严格无菌操作,预防为主;避免过量使用免疫抑制剂;没有感染迹象,尽早停用预防性的广谱抗生素;加强检测,发现感染根据药敏结果有选择性使用抗生素;尽早撤除各种侵入性监测装置和管道,尽早下床活动。

2.6 免疫方案的选择 目前的免疫治疗方案主要是环孢霉素 A和他克莫司、骁悉和硫唑嘌呤之间的相互搭配并结合强地松的三联免疫抑制方案,环孢素 A对于肝肾功能特别是肾功能影响较大,而他克莫司对于血糖影响比较明显。在免疫诱导方案中,早期的普乐可复加骁悉方案对于术后肝肾功能影响较大,赛尼哌和 ATG因患者具有良好的耐受性和高效免疫抑制活性,对肝、肾无明显毒性作用,在 2003年以后我中心将赛尼哌作为首选,不仅能够有效的抑制术后早期的急性排斥反应,而且减轻了肝肾功能的损害,术后 IL-2受体饱和效果维持时间较长,可以在手术后逐步使用免疫治疗方案,亦有利于感染的防治。术后缓慢采用普乐可复过渡,10~14 d后考虑患者经济因素改用环孢素 A。术后早期普乐可复血药浓度保持在 $12 \sim 15 \mu\text{g/L}$ 患者无一例出现急性排斥反应,说明免疫抑制的力度是足够的。免疫抑制剂应用以控制患者不发生排斥反应的最低剂量为原则,当出现急性排斥反应时,应用大剂量激素进行冲击治疗仍为首选。

2.7 医疗费用问题 我们国家目前人均医疗费用仍较低,许多需要进行移植的患者都经过了反复长期的住院治疗过程中消耗了大量的财力、人力。西京医院面临的主要患者来自于西北地区,很多患者来自边远地区,降低费用的关键是:掌握手术指征,确保手术质

量;合理的使用各种药物,包括免疫抑制剂和抗菌素、蛋白等,在可能的情况下合理的简化用药,也避免了滥用药物引起的病情变化;将监护和清洁隔离分离开,患者在术后 5~7 d病情已经趋于稳定,特殊药物已经停用,全身免疫状态也在逐步恢复,大部分的患者仅需要 3~5 d的监护和 6~8 d的清洁隔离,以减少监护费用。目前,我们治疗的患者住院费用已大幅度下降,平均在 12万元左右。

【参考文献】

- [1] 臧福旺,夏求明.应进一步提高我国心脏移植水平[J].中华医学杂志,2004 84(19): 1585-1586
- [2] Marshall H, Mark MB, Marjo CD, et al. Trulock scientific registry of the international society for heart and lung transplantation. Introduction to the 2005 annual reports[J]. J Heart Lung Transpl, 2005, 24(8): 939-944
- [3] 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]. J Heart Lung Transpl, 2005, 24(8): 945-955
- [4] Garrity ER Jr, Mehra MR. An update on clinical outcomes in heart and lung transplantation[J]. Transplantation, 2004 77(9 Suppl): S68-S74
- [5] Vrijella LA, Karamichalis M, Ahmad S, et al. Lung and heart lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: The Stanford experience[J]. Ann Thorac Surg, 2002 74: 13-17
- [6] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation. Twenty-second official adult lung and heart lung transplant report- 2005[J]. J Heart Lung Transpl, 2005 24(8): 956-967
- [7] Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart lung and heart lung transplantation[J]. Arch Dis Child, 2004 89(4): 386-389
- [8] Gilbert S, Dauber JH, Hantler BG, et al. Lung and heart lung transplantation at the University of Pittsburgh, 1982-2002[J]. Clin Transpl, 2002 16: 253-261
- [9] 王春生,陈昊,洪涛,等.原位心脏移植 56例临床分析[J].中华医学杂志,2004 84(19): 1589-1591
- [10] Roselli EE, Smedira NG. Surgical advances in heart and lung transplantation[J]. Anesthesiol Clin North America, 2004 22(4): 789-807

编辑 许昌泰