

原位心脏移植治疗终末期心脏病 25 例 临床分析

刘天起 王东 李培杰 李敏 马延平 王明华 李军 许莉 厉泉 张辉 路平

【摘要】 目的 总结同种异体原位心脏移植治疗终末期心脏病的临床疗效和经验。方法 山东大学附属千佛山医院心外科自 2003 年 3 月至 2012 年 10 月为 25 例终末期心脏病患者施行了同种异体原位心脏移植术。原发病包括扩张型心肌病 18 例、肥厚型心肌病 4 例和缺血性心肌病 3 例。采用标准原位心脏移植术 1 例, 双腔静脉吻合法原位心脏移植术 24 例。7 例受术术前合并中度及以上肺动脉高压, 术后给予一氧化氮吸入、伊洛前列素持续静脉泵入等综合措施降低肺动脉压。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, 有 6 例受术术中给予抗 Tac 单克隆抗体诱导治疗, 14 例受者在麻醉诱导时及术后第 4 天给予巴利昔单抗克隆抗体诱导治疗。根据血药浓度谷、峰值调整环孢素用量。结果 手术成功率为 96% (24/25), 1 例受者于术后 25 h 死于肠道出血。余 24 例受者术后平均随访 (58 ± 37) 个月 (1 ~ 116 个月), 受者 1、3、5 年生存率分别为 87.0%、82.3%、72.7%。术后早期发生急性排斥反应 2 例, 晚期发生急性排斥反应 4 例, 均经糖皮质激素冲击治疗后逆转。术后早期发生急性肾功能衰竭 2 例, 经血液透析治疗后肾功能恢复正常; 晚期发生肾功能不全 4 例。肺部霉菌感染 3 例, 2 例治愈。发生移植物流失 2 例, 受者分别于术后 14 个月和 41 个月死亡。1 例受者术后 17 个月发现子宫内膜肿瘤行子宫切除术。结论 心脏移植治疗终末期心脏病疗效肯定, 需严格掌握手术适应证及加强围手术期受者管理, 术后规范抗排斥反应药物治疗, 同时重视急性排斥反应及感染的监测和治疗。

【关键词】 心脏移植; 心脏病

Analysis on 25 cases of orthotopic cardiac transplantation for end-stage heart disease LIU Tian-qi, WANG Dong, LI Pei-jie, LI Min, MA Yan-ping, WANG Ming-hua, LI Jun, XU Li, LI Quan, ZHANG Hui, LU Ping. Department of Cardiovascular Surgery, Qianfoshan Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250014, China

Corresponding author: LIU Tian-qi, Email: tianqiliu84@gmail.com

【Abstract】 Objective To analyze and summarize the clinical effects and experiences of orthotopic cardiac transplantation for end-stage heart disease. **Methods** Twenty-five patients underwent orthotopic cardiac transplantation from March 2003 to October 2012 in Qianfoshan Hospital affiliated to Shandong University. The primary diseases included dilated cardiomyopathy in 18 patients, hypertrophic cardiomyopathy in 4, and ischemic heart disease in 3 (one also accompanied by abdominal aorta aneurysm). Conventional Stanford orthotopic cardiac transplantation was performed in 1 patient and double cavity vein anastomosis method was performed in 24 patients. Seven patients with moderate or severe pulmonary hypertension received nitric oxide inhalation and iloprost intravenous pumping to treat pulmonary arterial hypertension. Immunosuppressive therapy included cyclosporine A, corticosteroid, and mycophenolate mofetil. Six patients received the Tac monoclonal antibody induction therapy during operation, while 14 received the basiliximab monoclonal antibody during anesthesia induction and on postoperative day 4. According to the plasma peak and vale concentration, the dose of cyclosporine A was regulated in time. **Results** The succesful rate of the operation was 96% (24/25),

with 1 patient died of intestinal bleeding in 25 h after operation. The rest 24 patients were followed up (58 ± 37) months (1–116 months). The 1-, 3-, 5-year survival rate was 87%, 82.3%, 72.7%, respectively. Acute rejection occurred in 2 cases at early stage and in 4 at late stage after operation, all recovered after corticosteroid impulse therapy. Renal failure occurred in 2 cases at early stage (renal function recovery after hemodialysis) and in 4 at late stage after operation. Three patients had lung aspergillus infection (2 of them were cured). Two patients died from transplant dysfunction in 14 months and 41 months after operation. One patient was diagnosed as having endometrial neoplasm after 17 months and was cured by hysterectomy. **Conclusion** Orthotopic cardiac transplantation is a reliable choice for end-stage heart disease. Strict indication, careful management, and regulatory immunosuppressive therapy of perioperative period are required. Moreover, we should pay attention to observation and treatment of acute rejection and infection.

【Key words】 Heart transplantation; Heart disease

心脏移植是治疗终末期心脏病的有效方法,目前国际心肺移植协会注册登记的心脏移植数量每年约 3500 例,近年来我国每年心脏移植数量在 150 例左右^[1]。2003 年 3 月至 2012 年 10 月,山东大学附属千佛山医院心外科为 25 例终末期心脏病患者实施了同种异体原位心脏移植术,现将受者手术及随访情况总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

25 例受者中男性 15 例,女性 10 例;年龄 13 ~ 65 岁,平均(50 ± 7)岁;体质量 52 ~ 92 kg,平均(66 ± 10)kg。原发病包括:扩张型心肌病 18 例;肥厚型心肌病 4 例,其中 2 例曾安装永久起搏器;缺血性心肌病 3 例,其中 1 例合并腹主动脉瘤。术前心功能 IV 级(纽约心脏病协会分级, NYHA 分级) 23 例,心功能 III 级 2 例;10 例术前持续应用多巴胺、米力农及呋塞米等药物。超声心动图检查显示中度及以上肺动脉高压 7 例,平均肺动脉压(心导管测压)为(55 ± 5) mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);左心室射血分数为 15% ~ 50%,平均(31 ± 12)%。伴肾功能不全 2 例,血清肌酐 180 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$ 。

25 例供者中男性 23 例,女性 2 例,年龄 20 ~ 35 岁,既往均无心血管病史,与配对受者体质量相差小于 20%。20 例供、受者 ABO 血型相合,5 例不相合(供、受者对应血型分别为 O 型和 A 型 2 例, O 型和 B 型 1 例, A 型和 AB 型 1 例, B 型和 AB 型 1 例)。24 例受者群体反应性抗体检测阳性率 < 10%;1 例受者该检测阳性率 > 10%,但该例供、受者淋巴细胞毒性试验阴性(< 10%)。

1.2 手术方法

供心按常规方法获取,均用 UW 液(University of

Wisconsin solution)低温保存^[2]。供心热缺血时间 5 ~ 8 min;冷缺血时间 90 ~ 314 min,平均(158 ± 61)min。

心脏移植手术均在全身麻醉、中度低温体外循环下进行。第 1 例受者行标准 Stanford 原位心脏移植术,余 24 例受者行双腔静脉吻合原位心脏移植术。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 或 4-0 Prolene 线,主动脉、肺动脉、下腔静脉及上腔静脉吻合均采用 4-0 Prolene 线。体外循环时间 83 ~ 328 min,平均(145 ± 54)min;主动脉阻断时间 45 ~ 99 min,平均(106 ± 65)min。

1.3 术后处理

受者术后常规行心电图和有创动脉压监测,记录出入量,检测血电解质和动脉血气分析;留置 Swan-Ganz 漂浮导管,监测肺动脉压和肺血管阻力。术后呼吸机辅助呼吸 16 ~ 76 h,平均(19 ± 11)h。合并肺动脉高压的受者给予一氧化氮吸入 16 ~ 72 h,伊洛前列素 1.6 $\mu\text{g/h}$ 持续静脉泵入,米力农 0.3 ~ 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 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,口服盐酸伐昔洛韦片预防病毒感染,常规取血液、尿液及气道分泌物等行细菌培养及药敏试验。

1.4 免疫抑制方案

术中在主动脉阻断钳开放前静脉注射甲泼尼龙 500 mg,术后再每 8 h 注射 1 次,每次 120 mg,共用 3 次。25 例受者均给予环孢素 + 泼尼松 + 吗替麦考酚酯三联免疫抑制方案,其中有 6 例术中给予抗 Tac 单克隆抗体诱导治疗,14 例在麻醉诱导时及术后第 4 天分别给予 20 mg 巴利昔单抗克隆抗体诱导治疗。2 例术前伴有肾功能不全的受者,术后常规应用泼尼松和吗替麦考酚酯,延迟 3 ~ 5 d 开始环孢素

治疗,待肾功能基本恢复正常(血清肌酐接近正常范围,尿量满意)后开始给予环孢素,防止环孢素进一步损害肾功能,避免术后早期肾功能衰竭的发生。术后监测环孢素血药浓度,将其血药浓度谷值和峰值分别维持在 250~300 ng/mL 和 800~1100 ng/mL;泼尼松按 1 mg/kg 给予,3 d 后开始减量,每 3 天减少 5 mg,维持剂量为 0.2 mg/kg;吗替麦考酚酯 500 mg/次,3 次/d。1 年后受者环孢素血药浓度谷值及峰值分别维持在 100~200 ng/mL 和 400~600 ng/mL^[3]。2 例受者因发生环孢素不良反应改为他克莫司,他克莫司血药浓度谷值维持在 5~15 ng/mL。根据受者症状与体征、超声心动图、心电图、血清心肌酶学及肌钙蛋白 I 等指标综合判断是否发生急性排斥反应,酌情行心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)。疑为急性排斥反应者,连续 3 d 予甲泼尼龙 500 mg/d 静脉滴注冲击治疗。

1.5 随访

术后早期每月随访 1 次,1 年后每 3~6 个月随访 1 次,内容包括:(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、血清心肌酶及肌钙蛋白 I 的检测;(3)心电图、超声心动图及胸部 X 线摄片等检查;(4)特殊病例需要配合 CT 检查和血液、尿液、痰等细菌培养以及血清病毒抗体的检测。

2 结果

2.1 术后受者存活情况

手术成功率为 96%(24/25),1 例受者于术后 25 h 死于肠道出血。截至 2012 年 11 月 30 日,余 24 例受者术后随访 1~116 个月,平均(58±37)个月,受者 1、3、5 年生存率分别为 87.0%、82.3%、72.7%。受者死亡原因包括:1 例于术后 35 d 死于肾功能衰竭及免疫抑制剂神经毒性反应,1 例肺部霉菌感染于术后 56 d 死于多器官功能衰竭,另 2 例分别于术后 14 个月和 41 个月死于移植术失败。受者随访期间心电图检查均为窦性心律;超声心动图检查左心室射血分数升高至(66±5)%,二尖瓣和三尖瓣轻度关闭不全 2 例。存活受者的心功能恢复至 I~II 级(NYHA 分级),恢复正常生活。

2.2 并发症发生情况

术后早期发生急性排斥反应 2 例,及时应用糖

皮质激素冲击治疗后逆转。晚期发生急性排斥反应 4 例,其中 3 例因自行减少口服药量所致,1 例经 EMB 证实为轻度排斥反应,均经糖皮质激素冲击治疗后逆转。术后早期发生急性肾功能衰竭 2 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 个月发生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 例受者口服药物治疗。术后发生肺部感染 3 例,均为霉菌感染,其中 2 例给予伏立康唑治疗后治愈。术后发现糖尿病 4 例。1 例受者术后 17 个月发现子宫内腺瘤行子宫切除术。

3 讨论

心脏移植已成为治疗终末期心脏病的有效方法,其手术指征已有详细的标准^[4-5],但合并肾功能不全者是否同时行肾移植术尚无共识。长期心衰可导致肾功能不全,免疫抑制剂的应用会进一步损害肾功能,故这类患者行心脏移植术后常因肾功能衰竭导致手术失败;但行心肾联合移植同样也增加手术风险,特别是术后早期受者管理难度明显增加。有学者认为^[6-7],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 时作为心肾联合移植的指征。本组中 2 例受者术前合并肾功能不全,血清肌酐 180~200 μmol/L,心脏移植术后适当延迟环孢素应用时间,顺利渡过围手术期,随访期间监测肾功能接近正常范围。

终末期心脏病患者常合并肺动脉高压,不可逆的肺动脉高压和肺血管阻力>6 wood 单位为心脏移植禁忌证^[8],而肺血管病变为可逆性的肺动脉高压患者,心脏移植术后肺动脉压力可随左心功能改善而降低。伊洛前列素是新一代治疗肺动脉高压的药物,通过有效降低肺循环阻力和肺动脉压力,显著提高心排量,改善心脏功能。持续静脉注射伊洛前列素可有效降低术前合并肺动脉高压的心脏移植受者术后早期的肺循环阻力和肺动脉压力,改善血流动力学指标^[9],应用于进行心脏移植手术的可逆性肺动脉高压患者,效果良好。因此,随着新型扩血管药物的应用,心脏移植手术指征有所放宽。本组中 7 例受者术前合并中度及以上可逆性肺动脉高压,其中 2 例肺血管阻力达到 7~9 wood 单位,术后

给予一氧化氮吸入及伊洛前列素等治疗后肺血管阻力明显降低,受者恢复良好。随访期间肺血管阻力均在正常范围。

急性排斥反应是影响心脏移植近、远期效果的主要原因之一,及时有效的监测急性排斥反应直接影响着移植心脏的功能。EMB 是判断急性排斥反应的金标准,但由于 EMB 为有创性检查,同时给受者增加了经济和心理负担,受者不易接受。根据症状与体征、超声心动图、心电图、血清心肌酶学及肌钙蛋白 I 等指标综合判断,疑似急性排斥反应者再行 EMB 检查,显著减少了 EMB 检查次数,取得良好临床效果^[5]。如受者突然出现食欲下降、乏力,心率、血压发生变化,超声心动图显示室间隔厚度增加、左心室射血分数降低,结合血清心肌酶学变化等综合判断,疑似发生急性排斥反应的受者给予糖皮质激素冲击治疗。本组有 3 例受者分别于术后 15、18、20 个月时自行减少环孢素及吗替麦考酚酯剂量,导致急性排斥反应发生,均经糖皮质激素冲击治疗后症状消失,心功能恢复正常。

感染是心脏移植术后常见并发症,目前临床上比较重视细菌感染的预防及治疗。但由于广谱抗生素和免疫抑制剂的应用,容易继发霉菌感染,肺部霉菌感染较常见,如不及时发现和治疗,往往导致受者死亡。本组有 3 例受者继发肺部霉菌感染,1 例于术后 22 d 出现血性痰,CT 检查提示两肺有炎性包块,痰培养证实为曲霉菌感染;1 例术后 70 d 因发热再次入院,CT 检查及痰培养证实为霉菌感染;1 例先后发生两次急性排斥反应,给予大剂量糖皮质激素冲击治疗后继发霉菌感染。前两例受者通过调整

免疫抑制剂剂量、应用伏立康唑治疗后治愈,后 1 例受者左肺实变最终死于多器官功能衰竭。

总之,随着心脏移植技术的提高、围术期管理经验的积累及新型扩血管药物的应用,心脏移植的手术指征有了相应变化,心脏移植术后排斥反应及感染仍然是影响心脏移植近、远期疗效的重要因素。

参考文献

- 1 胡盛寿,王春生,董念国,等. 心脏移植的多中心研究. 中华器官移植杂志, 2012, 33(5): 264-266.
- 2 王东,王春祥. 同种异体原位心脏移植术(附 1 例报告). 山东医药, 2004, 44(2): 28-30.
- 3 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. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3329-3333.
- 4 Bethea BT, Yuh DD, Conte JV, et al. Heart transplantation//Cohn LH, Edmunds LH. Cardiac surgery in the adult. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 1427-1459.
- 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/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2011, 5(2): 101-105.
- 6 Savdidi E, Keogh AM, Macdonald PS, et al. Simultaneous transplantation of the heart and kidney. Aust N Z J Med, 1994, 24(5): 554-560.
- 7 Smith JA, Ribakove GH, Hunt SA, et al. Heart retransplantation: the 25-year experience at a single institution. J Heart Lung Transplant, 1995, 14(5): 832-839.
- 8 翁渝国. 心脏移植的临床实践(一). 中国心血管病研究杂志, 2003, 1(1): 16-18.
- 9 刘平,胡盛寿,杜娟. 心脏移植术后早期静脉注射依诺前列环素(Iloprost)对血流动力学的影响. 中国循环杂志, 2006, 21(3): 225-227.

(收稿日期: 2012-11-19)

(本文编辑: 鲍夏茜)

刘天起,王东,李培杰,等. 原位心脏移植治疗终末期心脏病 25 例临床分析[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2013, 7(1): 10-13.