

# 再次心脏移植的研究进展

柴军武, 王凯, 孔祥荣 (天津市第一中心医院心血管外科, 天津 300192)

随着心脏移植技术的进步, 越来越多的晚期心衰患者接受了心脏移植, 而心脏移植术后供心可能再次因多种原因出现心功能衰竭, 此时再次心脏移植可能成为唯一有效的治疗方法, 本文将从以下几个方面综述再次心脏移植 (RTx) 相关的研究进展。

## 1 背景

原位心脏移植是终末期心脏病的最为有效的治疗方法, 国际心肺移植学会 (International Society of Heart and lung Transplantation, ISHLT) 报告全世界已经进行了超过 10 万例心脏移植手术。随着免疫抑制剂、心脏保存技术、手术技术、供体和受者的选择、排斥反应监测等方面的进步, 心脏移植受体在术后 30 d、1 年和 5 年的存活率分别为 90%、86% 和 70%。全球每年接受心脏移植的患者近 5 000 例, 而对于心脏移植患者, 近期可能出现急性排斥反应、感染、移植物失功等, 而中远期的排斥反应、感染、移植物血管病变等均可导致移植心脏功能衰竭, 而不得不接受 RTx, 而全球 RTx 的临床经验相对有限。对于移植物血管病变以及瓣膜病变, 目前采用了冠脉球囊成形、冠脉支架置入、冠状动脉旁路移植术、瓣膜修补术及机械循环辅助装置等方法。然而, RTx 仍然是更有效的再次心脏移植后心功能衰竭的治疗方法。考虑到器官短缺, RTx 与首次心脏移植 (HTx) 的预后相对较差, RTx 须慎重评估<sup>[1-2]</sup>。

## 2 再次心脏移植的适应证与相对禁忌证

再次心脏移植的适应证主要包括: ① 移植物血管病变; ② 急性排斥反应; ③ 早期移植物功能衰竭; ④ 不明原因的心功能衰竭等。Rizvi 等<sup>[2]</sup>报

道再次心脏移植以移植物血管病变为主 (61.5%), 急性排斥反应为 24.7%, 首次移植后早期心功能衰竭为 19.1%, 不明原因的慢性心衰为 27.1%。RTx 中其中约 35.2% 患者为首次移植后 30 d 内完成。RTx 距 HTx 平均时间间隔为 5.03 年。HTx 的相对禁忌证包括: ① 移植 6 个月以内虽然经规范化的抗排斥反应治疗, 仍然持续出现急性排斥反应, 并且心功能持续恶化者; ② 对于首次移植后应用机械辅助的患者须更加谨慎选择 RTx; ③ 年龄超过 60 ~ 65 岁以上; ④ 其他如首次移植后患有淋巴细胞增生性疾病等特殊情况<sup>[3]</sup>。

## 3 国际报道的 RTx 的临床数据

早期的文献报道显示全美有 13 个移植中心进行了 RTx, 1 年生存率仅为 60%, 但再次移植和原移植受体之间的排斥反应、感染和心脏同种异体移植物血管病变发生率并无差异。1982 年 1 月—2003 年 6 月, ISHLT 的登记数据共有 56 609 例患者接受心脏移植, 其中 1 125 例患者接受了再移植, 仅占移植受体总数的 2%。在国际移植注册系统中, 自 2000—2005 年共登记 364 例再次心脏移植, 临床数据分析中显示其 1、3、5 年移植物存活率明显低于首次心脏移植者 (分别为 82% 比 86%、70% 比 80%、58% 比 73%,  $P < 0.001$ )。文献显示再次移植后的效果明显受移植间隔时间的影响, 两次移植间隔 2 年或更短, 其 1 年生存率低于 60%。然而, 如果再次移植间隔大于 2 年, 1 年生存率接近 80%, 明显缩小与首次心脏移植的生存率差距<sup>[2, 4]</sup>。

## 4 RTx 的免疫抑制问题

尽管有人认为再次心脏移植可能需要更强的免疫抑制治疗, 但其实接受再次移植的患者已经为长期免疫抑制状态, 术后可能需要相对低剂量的免疫抑制治疗, 这样才可能减少术后感染及肿瘤的发

生风险<sup>[5]</sup>。再次移植的术后排斥发生率与首次移植相似,术后免疫抑制策略与常规心脏移植并无明显区别,免疫抑制用药同样需要考虑患者年龄、病种、首次移植后是否存在排斥反应、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)配型、药物毒性、肾功能情况、感染、肿瘤等<sup>[6-7]</sup>。

## 5 儿童 RTx

对于儿童的再次移植,由于移植心脏可能衰竭,儿童受者接受再次移植(有时还需要第三次移植)的可能性很大。一组来自美国器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)的数据显示,在1987—2004年期间4 227例儿童心脏移植受者中219例接受了再次心脏移植,其主要原因为移植物血管病(51%)、原发性失功(21%)、急性排斥反应(9%)、慢性排斥反应(7%)、超急排斥反应(3%)及其他原因(10%)。平均移植间隔时间为 $(4.7 \pm 3.8)$ 年,6个月内的再次移植风险明显大于6个月以后的再次移植,尤其对于在6个月内的原发无功情况,不能再次接受心脏移植<sup>[2,9]</sup>。

## 6 RTx 面临的问题与挑战

国际上考虑到心脏供体的短缺,再次心脏移植相对风险较大,对于供心的分配往往需要伦理与心脏专业团队全面慎重的评估。再次心脏移植主要面临以下几个方面的问题:①供心的短缺;②近期的( $< 6$ 个月)再次心脏移植的低存活率;③受体内抗体对再移植后结果的影响以及脱敏的必要性<sup>[8]</sup>;④再次移植后的免疫抑制治疗调整;⑤再次移植后的移植物血管病;⑥长期免疫移植剂所致的慢性肾功能不全的处理;⑦心肾联合移植受者评估与处理等<sup>[3,10]</sup>。

## 参考文献

- [1] Shuhaiber JH, Kim JB, Hur K, et al. Comparison of survival in primary and repeat heart transplantation from 1987 through 2004 in the United States [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83 (6): 2135–2141.
- [2] Rizvi SA, Luc JGY, Choi JH, et al. Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Cardiothorac Surg, 2018, 7 (1): 12–18.
- [3] Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation [J]. Am J Transplant, 2007, 7 (9): 2075–2081.
- [4] Parikh RV, Khush K, Pargaonkar VS, et al. Association of endothelin-1 with accelerated cardiac allograft vasculopathy and late mortality following heart transplantation [J]. J Card Fail, 2018, [2018–12–28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30543947>. [published online ahead of Dec 10, 2018]
- [5] Kubiak GM, Kwieciński R, Zakliczyński M, et al. Cardiac retransplantation as a promising treatment option for late graft failure – Zabrze experience [J]. Kardiologia Polska, 2018, 76 (6): 1015–1017.
- [6] Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report–2017; focus theme: allograft ischemic time [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36 (10): 1037–1046.
- [7] 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.
- [8] Klauss V, König A, Spes C, et al. Cyclosporine versus tacrolimus (FK 506) for prevention of cardiac allograft vasculopathy [J]. Am J Cardiol, 2000, 85 (2): 266–269.
- [9] Phan K, Luc JGY, Xu J, et al. Utilization and outcomes of temporary mechanical circulatory support for graft dysfunction after heart transplantation [J]. ASAIO J, 2017, 63 (6): 695–703.
- [10] Sabatino M, Vitale G, Potena L, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36 (11): 1217–1225.

(收稿日期: 2019–1–13)