

心脏移植中几个值得重视的问题初探

周汉槎 陈胜喜 袁明道 罗万俊 蒋海河

胡铁辉 欧阳淑其 谢颜勋

我们于 1994 年 4 月为 1 例终末期扩张型心脏病女患者施行了原位心脏移植 (供心者为男性), 患者存活逾一年半。现就本例所涉及的几个值得重视的问题进行初步探讨。

一、受者与供者的性别对心脏移植的影响

本例患者所用免疫抑制治疗剂量较大, 环孢素 A (CsA), 泼尼松 (Pred), 硫唑嘌呤 (Aza) 的初用量分别为 $4.0 \quad 1.0 \quad 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1 月末为 $3.33 \quad 0.58 \quad 1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 但术后第 4 天与第 1 天各发生急性排斥反应一次。排斥反应发生早而间隔时间短, 性别因素对此是否有影响值得重视。关于器官移植中受者与供者性别的影响虽早已受到注意, 但临床心脏移植中性别对手术效果的影响, 近年才引起重视。Crandall 等对连续 14 例心脏移植患者作回顾性分析后发现, 按性别区分男女两组心脏移植患者, 术后存活率虽无显著差别, 但女性受者急性排反应发生较早, 次数较多。术后 30 日内排斥反应率女性为 78%, 男性仅 42%。术后头 4 个月内女性受者排斥反应发生次数显著高于男性。术后 1 年内女性与男性发生排斥反应次数的差别继续存在。Kawach 等将 61 例年龄 ≤ 1 岁的婴儿和儿童心脏移植患者分为两: 第一组为 H-Y 抗原相容者 (供、受者性别相同或男患者接受女性供心, 4 例), 第二组为 H-Y 不相容者 (女性患者接受男性供心, 16 例) 发现心脏移植 3 个月和 1 年内第二组排斥反应发生次数显著多于第一组。他们认为女性患者心脏移植后排斥反应发生率高是由于 H-Y 抗原不相匹配。H-Y 抗原 (编码基因位于 Y 染色体短臂) 分布于男性细胞的胞膜上, 它决定生殖腺的性别分化, 女性细胞无此种抗原。故当男性的组织细胞植入女

性体内后, 即使其 HLA 相匹配, 亦可使女性的免疫系统激活发生免疫应答。我们这例患者便属此种情况。因此在选择供体时, 性别差异所引起的 H-Y 不相容应引起注意。如选取女患者作手术对象, 则供者亦宜为女性。若采用男性供心, 则在排斥反应的监测与防治方面应倍加小心。

二、心脏移植后的右室功能

心脏移植后右室功能容易受损, 甚至发生右心衰竭。这是由于患者术前多有长期心衰史, 左房压常增高, 导致肺慢性郁血, 血管床发生功能性和器质性改变, 使肺血管阻力增加。在移植手术过程中又因麻醉、低温、缺氧、间质水肿、血管活性物质的释放等因素, 肺血管床可能进一步收缩。而习惯于正常肺血管压力和阻力条件下工作的供心, 经过低温、缺血和再灌注后, 已遭受了一定损伤, 移植后突然面对过高的右室后负荷, 常难以适应, 因而发生右室扩大, 收缩压下降。严重者右室排出量减少, 左室充盈压降低, 出现低心排出量综合征。本例患者术前肺血管阻力 5.8 Wood 单位, 术后虽未出现典型右心衰竭, 但术后长期右室负荷过重, 心脏超声显示右室内径增大 ($21.6 \sim 25 \text{ mm}$), 肺动脉及下腔静脉增宽, 有肺高压表现, 并出现肺动脉瓣返流。患者术后早期即发现重度三尖瓣返流, 二尖瓣返流则较轻。至术后 1 年二尖瓣返流基本消失, 而三尖瓣返流仍较严重。术后 1 天彩色多普勒还发现心房水平有左向右分流, 两个多月以后才渐消失。据文献报道, 三尖瓣返流在心脏移植术后很常见。学者们认为手术时保留了受者左、右心房后部与供心的左、右房吻合, 使吻合后的心房增大, 形态异常, 且受者的心房与供心心房舒缩不同步, 从而影响了瓣膜装置的功能。此外, 右室扩大和术中、术后腱索遭缺血性或机械性损伤, 也可能造成三尖瓣返流。至于本例术后早期在心房水平出现左向右分

出现了间隙,以后随组织修复而逐渐愈合。笔者认为右室负荷增加和功能紊乱,除肺血管阻力增加是主要原因外,也应考虑三尖瓣返流和可能有左向右分流的影响。故除了在选择病例时不宜选肺血管阻力过高者外,术后处理上应注意降低肺血管阻力,调整右室前负荷,增强心肌收缩力,消除间质水肿,改善气体交换。本例术后早期曾使用硝普钠和异丙肾上腺素,效果满意。文献中介绍用前列腺素 E 和前列腺环素控制心脏移植后肺高压和减轻肺血管阻力,取得良好效果。

三、对监测排斥反应的探讨

目前认为心内膜心肌活检术(EMB)是诊断排斥反应唯一可靠的方法。按文献要求,在术后头6~8周每周应至少作一次,以后每两周一次,共2~4次,再往后检查间隔时间逐步延长。术后超过一年者,每年还得作一次 EMB。但 EMB 是一种有创检查,频繁施行会给患者的身心带来极大负担。有时还可能引起严重并发症,这对术后早期患者尤为不利。故是否可以适当减少其检查频度,值得探讨。本例急性排斥反应的监测系采取综合性手段:(1)严密的临床观察:应用 CsA 后,排斥反应症状的出现一般较迟缓而隐蔽,但细致的临床观察仍可发现某些线索。如不适、倦怠、焦虑、嗜睡、食欲减退、低热、轻微气促、活动能力下降、心率加快、心律失常、舒张期奔马律和心包摩擦音等。本例在两次排斥反应时都出现过多项上述临床表现,特别是两次均有舒张期奔马律,且均随排斥反应的控制而消失。(2)系列超声心动图检查:超声诊断排斥反应的价值近年已引起重视。本例术后每日由专人专机作一次心脏超声检查,连续45天,以后逐渐延长检查间隔时间。本例在急性排斥反应时的超声改变主要是:心功能异常(每搏量、排血量、射血分数、心肌收缩率均降低),室间隔及左室后壁厚度增加,回声光点增粗、不匀,心内膜回声增强,乳头肌增粗,左室心肌重量增加等。文献报告,左室等容舒张时间(IVRT)和二尖瓣压力减半时间(PHT)缩短也具有诊断意义。此外还应参考心电图(包括动态心电图)。X线等检查资料。本例曾作血清可溶性白细胞介素2受体(SIL-2R)的动态检测,发现两次急性排斥反应时 SIL-2R水平均明显升高。此法可作为排斥反应诊断的参考指标。我们认为多项临床异常征象同时出现,且与心脏超声检查、血清 SIL-2监测

失,则进一步证实诊断。我们认为 EMB 应选择性地应用,主要用于临床上有怀疑而无创检查资料难以确诊时。本例在术后一年内只作了3次 EMB。事实上即使在西方国家对于婴幼儿和年幼的儿童,也不作或仅在必要时才作 EMB。

四、免疫抑制治疗与骨质疏松症的发生:心脏移植后的免疫抑制治疗中甾类化合物占有重要地位。目前,不仅在免疫抑制诱导期和维持期广泛应用皮质类固醇,当出现急性排斥反应时还需用大剂量进行“冲击”。但长期应用皮质类固醇会引起许多不良反应。一般的不良反应易引起注意,而骨质丧失所导致的骨质疏松症却常被忽视。此种并发症的发生率可高达30%~50%。类固醇引起的骨质丧失主要影响松质骨,脊椎、肋骨、骨盆、髋关节等处最易受累,严重者可引起骨折。骨质疏松部位的X线表现为均匀性透明度增高,如有骨折,则可见大量假骨痂。此外,还可测定骨密度(双光子X线吸收比色法或定量CT),以帮助诊断。

本例患者在术后1个多月时全身情况恢复良好,可以自由活动,作蹬车锻炼,生活上基本自理。但第二月末开始感到左前胸肋骨疼痛,随后波及右肋部,时重时轻。术后4个月腰骶部亦出现疼痛,有时十分剧烈。同时还感到肌肉乏力,蹲下后难以起立,活动能力下降,最后竟卧床不起。我们曾疑为排斥反应所致,进行了多方面检查。但心脏超声检查及 EMB 均不支持此诊断,才考虑到骨质疏松症的可能,并根据临床判断决定按骨质疏松症处理:减少泼尼松用量(从每日12.5mg减为隔日10mg),增加钙的摄入,给予维生素D、密钙息和康力龙等药。患者症状逐步减轻,最后腰骶部和肋骨疼痛完全消失,体力活动恢复正常。此结果证实了骨质疏松症的诊断。关于骨质疏松症的治疗,最重要的措施是尽量减少类固醇激素用量,其他方法有:使患者维持良好的营养状态;增加钙的摄入而限制钠摄入量(减少尿钙排出);给予噻嗪类利尿剂和保钾利尿药;使用降钙素(抗骨质吸收作用)。此外,对绝经期妇女或由类固醇引起停经的妇女可用雌激素。男性患者如血清睾酮水平低者,可使用睾酮。为了刺激骨质形成,可考虑给予氟化钠(每日50mg)或同化激素。

由于皮质类固醇副作用多,所以近年心脏移植后免疫抑制治疗上有一种新趋势,就是尽量少用或