

· 论 著 ·

原位心脏移植治疗终末期心脏病 33例

易定华, 俞世强, 王红兵, 刘维永, 张近宝, 刘金成, 程 亮, 崔 勤

(第四军医大学西京医院心血管外科, 陕西 西安 710032)

摘要: 目的 分析总结同种异体原位心脏移植治疗终末期心脏病改善早期存活率的经验。方法 2000年1月至2006年4月共开展33例原位心脏移植术, 男性29例, 女性4例, 年龄13~58(38.62 ± 8.93)岁, 体重31~86(58.2 ± 10.4) kg。扩张性心肌病23例(其中合并升主动脉瘤1例), 冠心病5例, 瓣膜病1例, 先天性心脏病1例, 克山病3例。其中1例曾行冠状动脉旁路移植术。伴肝肾功能不全6例, 左心室射血分数 $18.2 \sim 26.4$ (21.6 ± 4.2)%。供心热缺血时间为2~7 min, 冷缺血时间为85~137(112 ± 16) min。33例患者全部进行标准 Stanford 原位心脏移植术, 2003年以前17例于术后即开始应用免疫抑制剂, 2003年后16例采用改良的免疫抑制剂应用方法, 即于手术前后应用达利珠单抗, 于术后5~6 d才开始应用 FK506 维持血浓度谷值为15 ng/L。结果 2003年前早期死亡3例, 2例分别于术后14 d和38 d死于霉菌感染, 1例于术后31 d死于精神抑郁和多脏器衰竭。2003年后16例术后无手术并发症、排斥反应及死亡。1年存活率90.9%。结论 终末期心脏病行原位心脏移植的临床疗效良好, 免疫抑制剂应用的改良方法可减少手术后早期免疫抑制剂用量, 减少感染机会, 提高早期存活率。

关键词: 心脏移植; 免疫抑制剂; 早期存活率

中图分类号: R654.2 R654.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-1403(2006)04-0200-04

33 Cases of Orthotopic Cardiac Transplantation for End-Stage Heart Diseases

YI Ding-hua, YU Shi-qiang, WANG Hong-bing, LIU Wei-yong

ZHANG Jin-bao, LIU Jin-cheng, CHENG Liang, CUI Qin

(Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shanxi Xian 710032, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To summarize the outcome and clinical experience of orthotopic cardiac transplantation for end-stage heart disease treatment. **METHODS** 33 patients were underwent orthotopic cardiac transplantation from January 2000 to March 2006, including 29 males and 4 females, age range from 13 to 58 (38.62 ± 8.93), age-weight range from 31 to 86 (58.2 ± 10.4) kg, who were diagnosed as dilated cardiomyopathy in 23 (one also accompanied ascend aorta aneurysm), ischemic heart disease in 5, valvular heart disease in 1, Keshan disease in 3. One patient has undergone CABG operation before. 6 Patients had liver and kidney dysfunction. EF value were from $18.2 \sim 26.4$ (21.6 ± 4.2)%. Donor heart hot ischemic time were from 2 to 7 minutes and cold ischemic time were from 85 to 137 minutes. The operative procedures of all were standard Stanford orthotopic cardiac transplantations. 17 Patients who underwent transplantation before 2003 received immunosuppressive therapy immediately after operation. While 16 Patients who underwent transplantation after 2003 received modified immunosuppressive therapy, and they were administered with Daclizumab (anti-CD25 monoclonal antibody) before and after transplantation and FK506 was given to patients from 5 to 6 days after operation, with the serum concentration kept around 15 ng/L. **RESULTS** Among the 17 cases done before 2003, there were 3 operative deaths, with an operative with one patient died of aspergillus infection, one died of fungal infection and one died of mental depression and multiple organ failure. Among the 16 cases done after 2003, no postoperative complications, rejection or death has happened and the survival rate after one year was 85%. **CONCLUSION** Orthotopic cardiac transplantation was proved to be a reliable choice for end-stage heart disease with excellent outcomes. By applying modified immunosuppressive therapy, the doses of immunosuppressive drug and infection rate were reduced and survival rate was increased.

Key words: Heart transplantation; Immunosuppressant; Treatment outcome

心脏移植术是治疗终末期心脏疾病的有效方法

长期存活率是重点关注的问题。2003年后西京医院 16例患者心脏移植手术后无感染及排斥反应等严重并发症,全部存活,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 患者资料 本院自 2000年 1月至 2006年 4月共开展 33例同种异体原位心脏移植,男性 29例,女性 4例,年龄 13~58(38.62 ± 8.93)岁,体重 31~86(58.2 ± 10.4) kg。扩张性心肌病 23例(其中合并升主动脉瘤 1例),冠心病 5例,瓣膜病 1例,先天性心脏病 1例,克山病 3例。其中 1例曾行冠状动脉旁路移植术。伴肝肾功能不全 6例,左心室射血分数 18.2~26.4(21.6 ± 4.2)%,心功能均为Ⅳ级(按 NYHA分级标准)。均分别有多次心力衰竭及恶性心律失常发作史,内科保守治疗效果差。术前胸片提示心胸比为 0.58~0.82(0.69 ± 0.14),术前所有患者均置 Swan-Ganz漂浮导管,监测肺动脉压,计算肺血管阻力,肺毛细血管阻力 0.83~5.98(3.57 ± 1.23) wood单位。

1.2 供体资料和供心保护 供心来自脑死亡者。患者均为男性,年龄 18~45(24.6 ± 7.2)岁。5例供、受者的体重相差较大(2例受者的体重约为供者的 50%,3例供者的体重仅为受者的 75%),其他供、受者的体重差<15%。所有供心均能合适植入受者的心包腔内。32例供、受者 ABO血型一致,有 1例不一致,通过检测红细胞表面 ABO抗体滴度为 1:2。术前 31例的群体反应性抗体(PRA)为阴性(<10%),2例 PRA阳性(>25%)。术后检查部分供、受者人白细胞抗原(HLA)的配型情况,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个可能有抗原性的氨基酸位点为基础,比较每个位点 3个氨基酸序列,来确定可接受的 HLA错配,进行回顾性分析。

前 17例供心保护以改良圣托马斯液(St Thomas液)冠状动脉冷灌注,后 16例应用康斯特保护液(HIK液)冠状动脉冷灌注 4℃心肌保存液中保存。供心热缺血时间为 2~7 min,冷缺血时间为 85~137(112 ± 16) min。

1.3 手术方法 所有患者均采用升主动脉和上、下腔静脉直角插管建立体外循环。33例患者全部进行标准 Stanford原位心脏移植术,升主动脉阻断后切去衰竭的心脏;1例扩张性心肌病合并升主动脉瘤患者同时切除动脉瘤,然后行心脏移植。依次吻合右房、右室、升主动脉和肺动脉。体外循环时间

1.4 术后处理 术中、术后漂浮导管进行血液动力学监测,术后预防性应用第二代头孢类抗生素 5~7 d,抗病毒药物 1个月。适当应用正性肌力药物,加强利尿处理。对于肺动脉高压的患者,肺动脉内给予前列腺素(PGE) 10~30 ng/(kg·min),中度以上肺动脉高压的患者,经气管导管短期吸入一氧化氮(NO),以降低肺动脉压。

1.5 免疫抑制治疗方案 于手术前、术中主动脉开放前给予甲基泼尼龙琥珀酸钠注射液各 500 mg静脉注射,以后每天 1次,5 d后改为强的松口服。术后应用他克莫司(FK506)或环孢素 A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)及激素预防排斥反应。2003年以前 17例于手术后即开始应用免疫抑制剂,2003年后 16例采用改良的免疫抑制剂应用方法,即于手术前和手术后分别应用达利珠单抗 1 mg/kg和 0.5 mg/kg,FK506于手术后 5~6 d才开始应用,20 d后改为 CsA口服。维持 FK506血浓度谷值为 15 ng/L, CsA血浓度谷值为 280 ng/L,1个月后维持 CsA血浓度谷值为 220 ng/L。

1.6 随访 术后每月随访 1次,内容包括:①心功能及生存质量评价;②空腹血糖,血脂,肝、肾功能,血 CsA或 FK506浓度的测定;③急性排斥反应的监测。依据患者的症状与体征、超声心动图(UCG)、血清心肌酶学指标、心肌肌钙蛋白(TcTnT)及心电图,怀疑发生排斥反应时进行心内膜心肌活检;④感染的监测。依据血清病毒抗体,胸片,血、痰、尿及粪细菌与真菌的培养等。

2 结果

2003年前病例中早期死亡 3例,2例分别于术后 14 d和 38 d死于霉菌感染,1例于术后 31 d死于精神抑郁和多脏器衰竭。有 1例肾衰透析后出现肺部曲霉菌感染,使用大扶康和两性霉素 B艰难治愈。自 2003年后 16例患者术后无手术并发症、排斥反应及死亡。其中 2例受者体重较大者,于术后第 3 d出现心房纤颤,1例用去乙酰毛花苷、盐酸胺碘酮等抗心律失常药后好转,另 1例抗心律失常药无效,后经体外电复律转为窦性心律。并发化脓性胆囊炎者 2例,接受胆囊切除术,恢复良好。1年存活率 90.9%。存活患者的心功能改善明显,存活的患者心功能达 NYHA分级的Ⅰ~Ⅱ级,恢复正常生活。

3 讨论

岭之间的相互搭配并结合强的松的三联免疫抑制方案, CsA对于肝肾功能特别是肾功能影响较大, FK506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^[2]。本组有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。感染已经成为心脏移植手术失败的主要原因,且一旦出现感染很难控制^[3]。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^[4]。在2003年以后我中心将赛尼哌作为首选,不仅能够有效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,术后白介素-2(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CsA。术后早期普乐可复血药浓度保持在12~15 ng/ml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。

3.2 供、受体组织的相容性检测问题 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长期存活的重要条件^[5-6]。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检测不够及时,对于HLA检测在移植早期的意义也有很多争论。本院除常规进行HLA检测外,还应用了“氨基酸三联”体方法评估和预测排斥反应发生。即以40个可能有抗原性的氨基酸位点为基础,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。

3.3 肺动脉高压和受体的选择问题 肺血管阻力应小于6 wood单位^[7],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。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,必然会导致肺毛细血管嵌压的升高,如患者右心功能尚可的情况下测量的肺动脉压、肺毛细血管嵌压会明显升高。这种情况不仅

实际情况。本院有两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。因此应当在尽可能改善患者全身状况的情况下进行漂浮导管检查。

心脏移植手术前,患者由于长期的慢性心衰,虽经术前调整,但或多或少都会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,严重时可能导致右心功能衰竭。在渡过心肌恢复期后移植心脏有力的工作使循环处于高动力状态,同时术前的低心排会使外周末稍循环处于高阻力状态,因此扩血管药物的使用时间应比正性肌力药物的使用时间更长一些。同时根据出入量严格控制容量,一方面有利于控制血压,另一方面在保证外周循环的前提下减轻心脏负担,有利于移植心脏的进一步恢复。

3.4 手术方案的选择问题 国外的文献报道认为,与标准术式相比双腔静脉吻合术式能够减少因十字结构扭曲而引起的关闭不全,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率,保留了右房结构的完整性,且房室结功能较好,但相应的延长了手术时间^[8]。国内有研究认为两种手术方式两者之间无明显差异。结合本医院的情况,33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合法比较无明显差异,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。

参考文献:

- [1] Hertz MJ, Boucek MM, Deng MC, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Introduction to the 2005 Annual Report. J. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(8): 939-944.
- [2] 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. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(8): 945-955.
- [3] Garrity ER Jr, Mehra MR. An update on clinical outcomes in heart and lung transplantation. J. Transplantation 2004; 15: 776-786.

- [17] Buckberg GD. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. V. Anatomic and physiologic considerations in the healthy and failing heart. J. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001; 13(4): 358—385.
- [18] Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. J. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001; 13(4): 342—357.
- [19] Shapiro EP, Rademakers FE. Importance of oblique fiber orientation for left ventricular wall deformation. J. Technol Health Care 1997; 5: 21—28.
- [20] LeGrice IJ, Takayama Y, Covell W. Transverse shear along myocardial cleavage planes provides a mechanism for normal systolic wall thickening. J. Circ Res 1995; 77: 182—193.
- [21] Robb JS, Robb RC. The normal heart. Anatomy and physiology of the structural units. J. Am Heart J 1942; 23: 455—467.
- [22] Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. J. Circulation 1990; 81: 1236—1244.
- [23] Spontiz HM, Spontiz WD, Cottrell TS, et al. Cellular basis for volume related wall thickness changes in the rat left ventricle. J. Mol Cell Cardiol 1974; 6: 317—331.
- [24] Torrente Guasp F, Whinister WF, Redmann K. A silicone rubber mould of the heart. J. Technol Health Care 1997; 5: 13—20.
- [25] LeGrice IJ, Takayama Y, Holmes W, et al. Impaired subendocardial function in tachycardia-induced cardiac failure. J. Am J Physiol 1995; 268: H1788—H1794.
- [26] Suma H. Left ventriculoplasty for nonischemic dilated cardiomyopathy. J. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001; 13(4): 514—521.
- [27] Sessler RM, White RD, Sum B, et al. Noninvasive assessment of cardiac mechanics and clinical outcome after partial left ventriclectomy. J. Am Thorac Surg 2003; 76(5): 1576—1585.
- [28] Suma H, Isonuma T, Horii T, et al. Role of site selection for left ventriculoplasty to treat idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Heart Failure Rev 2004; 9(4): 329—336.
- [29] Isonuma T, Horii T, Suma H, et al. Septal anterior ventricular exclusion operation (Pacopexy) for ischemic dilated cardiomyopathy: treatment of not disease. J. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(Suppl): S245—250.
- [30] Calafore AM, Mauro MD, DiGiammarco G, et al. Septal reshaping for exclusion of anteroseptal dyskinesic or akinetic areas [J]. Ann Thorac Surg 2004; 77(6): 2115—2121.
- [31] DeOliveira S, Gowdak LH, Buckberg G, et al. Cell biology, MRI and geometry: insight into a microscopic/macrosopic marriage. J. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(Suppl): S259—265.
- [32] Caulfield JB, Janicki JS. Structure and function of a dial fibrillar collagen. J. Technol Health Care 1997; 5: 9.
- [33] Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2005; 79(2): 456—461.
- [34] Fopp LM, Hoffmann A, Amann FW, et al. Sudden cardiac death after aortic valve surgery: incidence and concomitant factors. J. Clin Cardiol 1989; 12(4): 202—207.
- [35] Gillinov AM, Faber C, Houghtaling PL, et al. Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease. J. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(6): 1350—1362.
- [36] Bogert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. J. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280(2): H610—620.
- [37] Castella M, Buckberg GD, Satch S, et al. Structure-function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. J. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(6): 980—987.
- [38] Jung B, Schneider B, Markl M, et al. Measurement of left ventricular velocities: Phase contrast MRI velocity mapping versus tissue-Doppler-ultrasound in healthy volunteers. J. Cardiovasc Magn Reson 2004; 6(4): 777—783.

(接第 202页)

- [4] Vricella LA, Kazanichalis 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.
- [5] 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]. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(8): 956—967.
- [6] Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart—lung and heart—lung transplantation. J. Arch Dis Child 2004; 89(4): 386—389.
- [7] Gilbert S, Dauber JH, Hattler BG, et al. Lung and heart—lung transplantation at the University of Pittsburgh 1982—2002 [J]. Clin Transpl 2002; 16: 253—261.
- [8] Roselli EE, Snedjira NG. Surgical advances in heart and lung transplantation. J. Anesthesiol Clin North America 2004; 22(4): 789—807.