

原位心脏移植 43 例

福建医科大学附属协和医院心外科 福建省胸心外科研究所

【摘要】 目的 探讨 43 例同种异体原位心脏移植的初步经验和体会。方法 自 1995 年 8 月至 2003 年 5 月福建医科大学附属协和医院心外科共为 43 例终末期心脏病患者实施了原位心脏移植。对这些患者的手术效果及其影响因素进行回顾性总结。结果 术后早期死亡 7 例, 分别死于急性右心功能衰竭(5 例)、感染(1 例)和急性肾功能衰竭(1 例), 死亡率为 16.3%; 晚期死亡 5 例, 分别死于急性排斥反应(2 例)、感染(2 例)和心律失常(1 例)。长期生存的患者生活质量良好。结论 心脏移植是治疗终末期心脏病的有效方法。低肺血管阻力受体的选择和合理的免疫抑制治疗方案的应用是心脏移植成功的关键。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制

Orthotopic heart transplantation: a clinical analysis of 43 patients Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China
Corresponding author: CHEN Liang-wan

【Abstract】 Objective To explore the experience of orthotopic heart transplantation. Methods Between August 1995 and May 2003, 43 patients with end-stage heart disease, 40 males and 3 females, aged 13 ~ 58, the underlying diseases being of dilated cardiomyopathy (39 cases), hypertrophic cardiomyopathy (3 cases), and coronary cardiopathy (1 case), underwent orthotopic heart transplantation in Union Hospital, Fujian Medical University. The surgical results and relevant influencing factors were studied retrospectively. Results Seven cases died of complication within one month postoperatively, among which 5 died of acute right heart failure, 1 of septicemia, and 1 of acute renal failure, with a mortality of 16.3%. 5 cases died much later, among which 2 died of acute rejection, 2 of infection, and 1 of arrhythmia. The long-term survivors had a rather good quality of life. Conclusion Heart transplantation is an effective treatment for patients with end-stage heart diseases. Appropriate selection of recipients with low pulmonary vascular resistance and proper immunosuppression treatment are key measures of successful heart transplantation.

【Key words】 Heart transplantation; Immunosuppression

自 1978 年我国临床心脏移植起步以来, 已有不少单位相继成功地开展了此项技术。为此, 我们总结了福建医科大学附属协和医院心外科自 1995 年 8 月至 2003 年 5 月完成的 43 例原位心脏移植, 现将诊治的经验报道如下。

对象与方法

一、对象

1. 心脏移植受体: 本研究受体 43 例, 男 40 例, 女 3 例, 年龄 13 ~ 58 岁, 平均 35 岁 \pm 6 岁, 体重 37 ~ 70 kg, (平均 51 kg \pm 10 kg)。术前诊断扩张型心肌病 39 例、肥厚型心肌病 3 例、冠心病 1 例。所有患者术前心功能 IV 级, 经规则内科治疗未见明显

效果。其中 11 例合并恶性心律失常, 5 例有心脏骤停病史。彩色超声心动图检查示: 左心室舒张末内径 43 ~ 107 mm (75 mm \pm 5 mm)、左室射血分数 17% ~ 25% (24% \pm 7%)、缩短率 8% ~ 17% (12% \pm 3%)。漂浮导管 (Swan-Ganz) 检查示: 肺动脉压力 37 ~ 89 mm Hg (41 mm Hg \pm 7 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa), 其中轻度肺动脉高压 7 例, 中度肺动脉高压 31 例, 重度肺动脉高压 5 例; 肺血管阻力 3.2 ~ 10.2 W (4.6 W \pm 1.2 W), 其中大于 6 W 有 2 例 (分别为 9 W 和 10.2 W)。

术前有 6 例经内科治疗后血尿素氮、肌酐高于正常。

2. 供心: 尸体供心, 均为男性, 年龄 20 ~ 48 岁, 平均 27 岁 \pm 6 岁。供心热缺血时间 3 ~ 11 min (6 min \pm 3 min), 冷缺血时间 63 ~ 196 min (73 min \pm 17

差 $< \pm 20\%$, 供-受体淋巴细胞毒抗体试验阳性率均小于 10% 。

二、方法

1. 供心的摘取: 生前同意自愿捐献遗体的供体在确认脑死亡后^[1,2], 仰卧位, 胸骨正中劈开, 全身肝素化, 阻断上、下腔静脉远端, 阻断升主动脉远端, 经升主动脉根部灌注 4°C Stanford 心肌保护液, 依次切断上腔静脉、下腔静脉、左、右肺静脉、升主动脉远端和肺动脉分叉处。取出心脏, 置入 4°C 冷生理盐水内, 放于冷盒内, 送至手术室。

2. 移植手术: 均在全身麻醉及体外循环下进行, 除 1 例行全心脏原位移植术外, 其余 42 例均为标准式原位心脏移植手术。左、右心房吻合均采用双层 3-0 prolene 线连续外翻缝合法, 主动脉和肺动脉采用 4-0 prolene 线连续缝合法。受体体外循环时间 $97 \sim 168 \text{ min}$ ($123 \text{ min} \pm 21 \text{ min}$), 主动脉阻断时间 $63 \sim 137 \text{ min}$ ($71 \text{ min} \pm 19 \text{ min}$) (2 例不能及时脱离体外循环例外)。

3. 免疫抑制剂的使用: 早期病例使用传统的三联免疫抑制治疗(方案 I), 后期病例均采用生物制剂免疫诱导耐受方法(方案 II 和 III)。

方案 I: 术前 24 h 受者口服环孢素 A (CsA) $6 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或他克莫司 (FK506) $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 与硫唑嘌呤 (Aza) $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或酶酚酸酯 (MMF) 2.0 g/d (体重大于 50 kg 者), 分 2 次口服。术中体外循环开始前及升主动脉开放前各用甲基泼尼松龙 (MP) 500 mg 静脉注射。术后前 3 d 每天用 MP 500 mg 静脉注射。后改用泼尼松口服, 起始剂量为 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 术后 1 个月末剂量降至 $10 \sim 15 \text{ mg/d}$ 。术后远期常规抗排斥反应药物的应用按 CsA (或他克莫司)、泼尼松与 Aza (或 MMF) 三联方案。CsA 或他克莫司用量依个体血药浓度谷值 (TDx 法检测) 来调节, 一般最初 1 个月 CsA 血药浓度谷值调节在 $250 \sim 300 \text{ ng/ml}$ 之间, 他克莫司在 $15 \sim 20 \text{ ng/ml}$ 之间, 术后第 2、3 个月 CsA 血药浓度谷值调节在 $200 \sim 250 \text{ ng/ml}$ 之间, 他克莫司在 $10 \sim 15 \text{ ng/ml}$ 之间。

方案 II: 术前 24 h 受者静脉滴注单次剂量赛尼哌 (daclizumab) 1 mg/kg , 以后每隔 14 d 重复应用同一剂量, 推荐使用 4~6 次, 可大大降低急性排斥反应的发生率。术后第 1 天至第 5 天静脉滴注抗胸腺免疫球蛋白 (ATG) $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。MP 的用法同

治疗方案, 剂量、用法以及血药浓度的监测同前面的方案 I。

方案 III: 赛尼哌、MP 的用法同方案 II, 所不同的有两方面, 一是术后早期回到监护病房后考虑体外循环导致赛尼哌丢失, 补充给予赛尼哌 0.5 mg/kg , 二是不用 ATG, 改用环磷酰胺 (CTX) 200 mg/d 静脉滴注, 患者气管插管拔除后口服 Aza 或 MMF 替代, 开始口服 CsA 的剂量和时间根据患者的肾功能状况来调整, 通常在术后第 4 天开始。1 周后仍用经典的三联免疫抑制治疗方案, 剂量、用法以及血药浓度的监测同前面的方案 I。

结 果

本组有 2 例术中供心复跳后出现明显急性右心功能不全而无法脱离体外循环, 其中 1 例给予右心辅助循环, 另 1 例给予延长体外循环并行转流 (时间达 610 min) 后脱离体外循环 (此 2 例肺血管阻力超过 6 W , 均于术后第 6 天死于右心功能不全)。其余病例手术过程尚顺利。

术后早期 (1 月内) 死亡 7 例, 分别死于急性右心功能衰竭 (5 例)、感染 (1 例) 和急性肾功能衰竭 (1 例), 死亡率为 16.3% 。晚期死亡 5 例, 分别死于急性排斥反应 (2 例)、心律失常 (1 例) 和感染 (2 例), 占存活总数 13.9% , 远期生存率 86.1% 。

术后早期生存的病例中并发急性右心衰 4 例, 急性肾功能衰竭行床旁持续肾脏替代治疗 2 例, 急性排异反应 9 例, 肺部霉菌感染经手术切除 2 例, 肺部和腰部结核 2 例, 带状疱疹 2 例, 心包大量积液 4 例。

长期生存的 30 例患者已生存 $8 \sim 101$ 个月 (平均 61 个月), 均生活质量良好, 能从事正常的工作和劳动, 心功能 $0 \sim \text{I}$ 级, 心电图检查正常, 超声心动图示移植心脏左、右室内径正常, 左心室收缩功能正常。

讨 论

本组病例中术后早期死亡 7 例, 晚期死亡 5 例, 死亡率较高, 但这些死亡患者均出现在我科心脏移植开展的早期, 新近连续 12 例患者无一例死亡, 提示我科在临床实践中逐步走向成熟。

选择合适的受体是心脏移植取得成功的关键, 为此美国器官资源共享中心 (UNOS) 制定了详细的受体选择标准, 据此标准要成为受体肺血管阻力

够, 为 2 例肺血管阻力超过此标准的患者实施心脏移植, 结果因急性右心功能不全而无法及时脱离体外循环, 延长辅助循环时间和应用右心辅助(1 例)、使用大剂量正性肌力药物(1 例)后勉强脱离体外循环, 但 2 例患者术后仍因严重的右心功能衰竭于第 6 天死亡。本组术后早期死于急性右心功能不全的另 3 例患者和出现急性右心功能不全但存活的 4 例患者的肺血管阻力均在 4~6 W, 而肺血管阻力小于 4 W 的患者无一例术后早期出现右心衰。这说明即使肺血管阻力小于 6 W 单位的患者仍可因为肺血管阻力高而使术后急性右心衰竭的发生率和死亡率上升。正是这个原因, 国内有学者主张受体宜选择肺血管阻力较低者^[4]。

良好的供心心肌保护是心脏移植成功的保证。本组供心均选用 4℃ Stanford 晶体保护液进行灌注保护, 得到了满意的效果, 这种灌注液配方简单、价格便宜, 值得推广。至今临床应用的任何一种心肌保护方法均存在一个时间限度问题, 因此应尽量缩短供心热缺血及冷缺血时间。这就要求操作者具有熟练的手术技巧和一定的术中应激能力。本组供心热缺血时间 3~11 min, 而冷缺血时间 63~196 min, 这样就大大减少了心肌损伤的程度。

本组病例除 1 例采用全心脏原位移植手术方法外, 其余均采用标准 Stanford 移植方法。目前国际上更多学者主张采用双腔静脉吻合技术, 其目的可减少术后三尖瓣返流和更好地保护窦房结功能。但我们认为, 标准 Stanford 手术方法操作简单、容易掌握, 因而相对地缩短手术时间, 特别适宜初学者。

预防心肌排斥反应是心脏移植成功与否的另一个关键。我科早年采用经典三联免疫抑制治疗方案(方案 I), 发现患者术后早期极易出现急性肾功能不全, 这与 CsA 或他克莫司在体外循环对肾脏造成损害的基础上进一步损伤肾功能有关^[5]。为了避免这种传统的免疫抑制治疗方案对肾功能造成损害, 我们参照一些国外文献, 术后早期选用无肾毒性的生物制剂进行免疫诱导治疗(方案 II 和 III)。应用这 2 种方案的患者中术后未见到肾功能不全的病例。但我们临床观察中发现方案 II 的感染并发症发生率并不比方案 I 低, 可能与赛尼哌与 ATG 合用免疫抑制过强有关^[6], 进而我们应用方案 III。

值得一提的是, 应用方案 III 的 8 例患者中无一例出现急性排斥反应, 应用方案 II 的 15 例患者有 4 例出现急性排斥反应。应用方案 I 的 22 例患者中有

排斥强度应高于方案 III, 但本组中应用方案 II 的患者出现排斥反应的发生率明显低于方案 II, 究其原因尚不清楚。由于应用方案 II 的病例是近期完成的病例, 手术较心脏移植开展早期熟练、经验也较丰富, 使患者的应激和损伤较轻, 且感染的发生率也低。我们推测众多的非特异性炎性因素也能有效地启动免疫排斥反应。我们主张除应用免疫抑制药物外, 应减少手术创伤和感染来防止排斥反应的发生。

本组病例中晚期死亡 5 例, 其中 2 例死于急性排斥反应, 2 例死于感染。这可能与免疫抑制药物的使用不当有关。心脏移植长期存活病例的免疫抑制剂的合理使用是提高长期存活率的重要因素, 免疫抑制剂量不足易出现排斥反应, 用量过大易产生感染, 因此, 术后必须长期随访跟踪患者, 定期检查血药浓度和彩超检查极为必要。研究表明, 影响移植心脏远期效果的另一个重要因素是冠状动脉的广泛性闭塞^[7]。本组中有 1 例晚期死亡患者死于心律失常, 是否与冠状动脉病变有关未得到证实。本组长期存活的病例均没有进行定期冠状动脉造影, 有待以后进一步探讨。

(陈良万、吴锡阶、陈道中 整理)

参 考 文 献

- 1 Lin JM, Su XE. Clinical diagnosis of brain death-18 cases. *Pract Med*, 2002, 18; 34-35.
林俊敏, 苏雪娥. 脑死亡临床诊断实施研究 18 例. *实用医学杂志*, 2002, 18; 34-35.
- 2 The Drafting Committee for Diagnostic Criteria of Brain Death of the Ministry of Health. The diagnostic criteria for brain death (for adults) (draft for deliberation). *Natl Med J China*, 2003, 83; 262.
卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(征求意见稿). *中华医学杂志*, 2003 83; 262.
- 3 Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation. In Henry Edmunds L. *Cardiac surgery in the Adult*. NY: Mc Graw-Hill, 1997, 18; 1409-1449.
- 4 Wang CS, Hong T, Zhao Q, et al. Preliminary experience of 11 successful orthotopic heart transplantations. *Chin J Cardiol*, 2002, 30; 43-45.
- 5 Hakin M, Wallwork J, English T. Cyclosporine A in cardiac transplantation: medium-term result in 62 patients. *Ann Thorac Surg*, 1998, 46; 495-501.
- 6 Buz X, Drews T, Weng Y, et al. Heart transplantation after mechanical circulatory support. *Transplant Proc*, 2000, 32; 583-584.
- 7 Amato G, Filippo M, Roberto F, et al. The risk of coronary artery disease after heart transplantation is increased in patients receiving low-dose cyclosporine regardless of blood cyclosporine levels. *Clin Cardiol*, 1997, 20; 767-769.