

浅谈心脏移植治疗顽固性心衰

Introduction of Heart Transplantation as a Treatment of Obstinate Heart Failure

□ 北京心肺血管疾病研究所 陈宝田

内容提要: 本文介绍了心脏移植治疗心衰的历史背景。心脏移植自 60 年代南非做的第一例患者由于排异死亡后,直到 1980 年才逐渐有了发展,目前已是大学中心常规手术。此外,简单介绍了心脏移植手术的适应证和禁忌证,最常见的手术病种是扩张性心脏病、冠心病、先天性心脏病。心脏移植术后必须解决的问题是排异反应,本文就排异反应的种类和免疫抑制剂预防和治疗做了一般性介绍,如环孢素 A、硫唑嘌呤、强的松的临床应用,也对大量免疫抑制后感染并发症及目前心脏移植概况作了讨论。

作者简介: 陈宝田,男,1956 年毕业于中国医科大学医疗系,曾任首都医科大学北京安贞医院原心外科主任,现为北京心肺血管疾病研究所研究员、心脏移植研究室主任。北京市政府授予“有突出贡献专家”称号。从事心胸外科临床医疗、科研、教学 40 年。

关键词: 心脏移植, 治疗顽固性心衰, 治疗概况

Key words: heart transplantation, treatment of obstinate heart failure, general situation of treatment

Abstract: We simply recommend historical background about heart transplantation for treatment of obstinate heart failure. In 1960s, the first heart transplantation was performed in South Africa, but the patient died of organ rejection. Heart transplantation rapidly developed only since 1980, but presently it has become a routine operation in many large medical centers. Dilated cardiomyopathy, coronary

atherosclerotic heart disease and congenital cardiovascular disease are very common diseases in heart transplantation. After heart transplantation, rejection must be solved. We present rejection types, protection and clinical treatment of immune inhibitors such as cyclosporin and predison et al, postoperation infection and general situation recently about heart transplantation.

1. 历史背景 Historical background

终末期心脏病的顽固性心衰在内科治疗无效时,心脏和心肺联合移植作为唯一的常规外科治疗手段,无疑给广大心脏病患者带来极大的福音。同时它也标志着一个单位、一个国家医学领域的发展水平。因此,这一技术已成为广大学者研究治疗难治性心衰的焦点。

早在 1905 年,Carrel 和 Guthrie 就在犬的颈部进行了异位心脏移植,术后移植心脏跳动了 2 小

时,为研究移植心脏的动物模型开创了先例。1933 年 Mann 改进了该动物实验,使移植心脏存活达 8 日之久;1948-1951 年 Sinson 和 Marcus 对血管吻合方法进行了改进;1956 年 Demikhov 把犬的异体同种心脏植入右侧胸腔,经过多次动物实验,终于使异位心脏存活 32 日,而且能维持循环,成为当今世界异位心脏移植的先驱。50 年代末期低温技术的进步和体外循环的问世,为心脏移植奠定了基础。1960 年 Lower 和 Shumway 在美国

旧金山 Stanford 大学成功地进行了犬心脏的同种异体移植,他们的移植技术就是当前世界心外科医生所采用的原位心脏移植方法。1967 年南非的医生 Barnard 首次把上述技术用于临床,成功地为一男性 57 岁患有缺血性心脏病的患者施行了原位心脏移植术,术后存活 18 日,死于急性排异和感染。在此期间 Stanford 大学又做了大量实验和临床工作,为心脏移植打下了良好基础,并推动这一工作不断地登上一个又一个新台阶。

首次临床心脏移植后曾掀起一阵热潮,但由于排异反应缺乏有效的免疫抑制剂,术后成活率低,这一工作很快走向低谷,直到1976年环孢素A问世,心脏移植才重新掀起高潮。1980年Stanford大学提出环孢素A、硫唑嘌呤、强的松联合用药抗术后排异,取得了满意的临床疗效,从此心脏移植开始稳步向前发展,目前在一些单位和个人已成为治疗晚期心脏病的常规外科治疗手段。1981年Reity做心肺联合移植成功,1984年美国洛杉矶、罗马林达大学Beiley医生为新生儿成功施行了心脏移植。1980年全世界仅有17个心脏移植中心,到1985年猛增到100个,到1991年12月31日根据国际移植学会登记名录229个移植中心统计已有21,886例胸内器官移植,其中原位心脏移植19,079例、异位心脏移植372例、异种心脏移植4例;1,212例心肺、716例单肺、289例双肺和6例肺叶移植。心脏移植存活率1年为78.29%;5年为66.79%;10年为52.48%。心脏移植技术基本上已经解决,然而对排异反应应用免疫抑制剂(不论化学的或生物的)的副作用,术后早期和晚期都未能得到满意的解决。因此,一些学者正在研制新的免疫抑制剂,探讨如何诱导免疫耐受,从而提高近、远期生存率。此外,由于需要移植的病例日益增多,相对供体显得供不应求。在美国70岁以下每年需要心脏移植的病例约20,000-40,000例,而供体仅1600例,因此,一些学者也正在进行异种异体心脏移植的动物实验研究,为解决供体不足进行不懈努力。

2. 心脏移植适应证

Indications

心脏移植的病人都是终末期心脏病,长期内科治疗无效。但是,并非所有终末期病人都适合于心脏移植。选择合适的受体,是手术成败的关键。特别是处于边缘状态的受体,要认真仔细的选择。近年来,由于心脏移植的知识的积累,临床经验不断提高,手术适应证的范围也随之拓宽。

2.1 成人常见心脏移植的手术适应证(见表1)

多数心脏移植的受者,一般状态心功

能III

-IV

级。在

等待供

体期间

用药物

表1. 心脏移植的手术适应症

内科、外科均无法治愈的终末期心脏病
生存时间有限,完善的内科治疗,心功能仍III-IV级,预期寿命<12月
年龄60岁以下(亦可放宽>60)
其它脏器功能正常
精神状态稳定,不愿长期内科治疗
无手术禁忌症,家属同意,并能长期支付各种用药和检查费用

维持生存占66.7%,一般在完善内科治疗的情况下,最好疗效1年生存率约60%。术前左心导管检查判断左心功能,左心射血分数<20%,每搏量≤40ml,肺楔形压>3.33kPa(25mmHg),左心房压>1.33kPa(10mmHg)。这些病人多数预计半年内死亡,生存率不到60%。上述情况,见于扩张性心肌病、冠状动脉硬化性心脏病、晚期心瓣膜病,常常是顽固性心衰、心律失常,经常规内科治疗无效,甚至恶化,常常用正性肌力药物,如多巴胺、多巴酚丁胺维持生存,或辅助循环、人工心脏维持生存。

扩张性心肌病是常见的病种,约占成人心脏移植的49%。它的病理基础是心肌萎缩、变薄,为纤维组织所代替。心室壁有时薄如羊皮样,称羊皮样心,最薄的心肌可以透过阳光。临床征象是:①进行性心衰;②心脏进行性扩大;③心排血指数<2.5L;④左心室舒张末压>2.66kPa(20mmHg);⑤常常伴有的心律失常。据Unvergerth报道69例扩张性心肌病,1年内24例(35%)死亡,其中22例是猝死,这些病例均有心衰或心律失常。Stevenson观察30例症状轻的扩张性心肌病,患者均不愿手术治疗,1年内14例死亡,其中9例是猝死;5例由于病情突然急剧恶化而急诊行心脏移植。1992年3月作者为一位患扩张性心肌病伴有进行性心衰、肝大、腹水、全身浮肿、顽固性心律失常的16岁女孩施行心脏移植,切除的心脏标本(巨大心房、心室),室壁薄如纸,部分可透阳光,心肌为纤维组织所代替,呈“羊皮样心”。

冠状动脉硬化性心脏病做心脏移植,多见于广泛多支冠状动脉狭窄或阻塞药物治疗无效,内科腔内

疗法、气囊导管扩张、瓣切术、置入支架等措施均难以实施,常规心外科旁路手术也无法进行,患者心

功能差,射血分数<30%,反复心衰、心绞痛,是成人心脏移植第二常见的病种,约占41%。

晚期心瓣膜病、巨大心脏;心腔已无法缩小的多瓣膜病;有无法控制的心衰,瓣膜置换也难以奏效;多瓣膜置换后大量血栓形成,都是心脏移植的指征。1997年11月安贞医院一例59岁女性患者(多瓣膜病,巨大心脏,心胸比率>98%,左心射血分数<20%,顽固性心衰、肝大、腹水,长期端坐),施行心脏移植术后恢复正常生活已两个月。据国外报道心瓣膜病占心脏移植的4%。

2.2 18岁以下儿童、婴儿、幼儿的移植受体选择(表2)

儿童、婴幼儿心脏病,包括部分青年,首先应考虑远期疗效,必

表2. 儿童的病例选择

终末期心脏病	内科治疗无效
生存时间有限	无手术禁忌症
心功能IV级(NHYA)	

须是内、外科均无法治疗、生存时间有限时,才选择心脏移植。心功能IV级时,施行手术早比至全身器官衰竭为好。儿童心脏移植的病种包括后天性和先天性心脏病两种,见表3。

扩张性心肌病,同成人一样是最常见的病种,占49%。多是病因不清楚、无有效疗法,甚至对症治疗也无效的不可逆的心肌病,但不是所有特发心脏扩大都适合移植手术。婴儿轻度扩张性心肌病较儿童治疗后恢复率高。肥厚性梗阻性心肌病严重者,心脏舒张受限、充血性心衰、可伴顽固心律失常、对一般治疗无反应、严重影响心脏分流动力学和威胁生命都是手术指征。缺血性心肌病是冠状动脉硬化性心



脏病范畴，多见于成人，儿童不常见。极少数儿童的左冠状动脉异常发生心梗、川崎氏病（Kawasaki）的冠状动脉瘤发生血栓，心功能严重受损，内、外科均无有效治疗，是心脏移植的指征。

心脏纤维病、横纹肌瘤并非恶性心脏肿瘤或终末期心脏病，但肿瘤体积大，慢性增长，常常压迫心室流出道，产生梗阻，或有顽固心律失常，威胁生命，但又无法彻底切除肿瘤，也只有心脏移植才能达到根治的目的。

先天性心脏病是儿童组第二大常见的病种，约占 44%，仅次于心肌病。一些先天性复杂畸形造成心泵功能严重损害，一般心外科不能矫治，即或勉强手术矫治效果也不好，是移植手术指征。最常见的病种是左心发育不全综合征。先天性心脏病合并肺动脉高压是原位心脏移植的禁忌证；不可逆的肺血管病变，唯心肺联合移植才能奏效。由此可见，凡因不能矫治的心脏畸形或心外科手术术后仍重度心功能衰竭、药物治疗无济于事或一些姑息减状手术的效果不满意时，最终治疗仍是心脏移植。

近年随心脏移植逐年增加，成人和儿童都有因排异反应无法控制不得不施行再移植心脏者，极少数需要三次心脏移植。

3. 心脏移植的禁忌证

Contraindications

选择终末期心脏病病人施行心脏移植，为了提高疗效，必须清楚心脏移植的禁忌证。禁忌证有些是绝对的，有些是视具体情况决定手术，是相对禁忌证，如表 4。

3.1 全身有活动性感染病灶

患者全身或某部位有活动性感染病灶，如肺部化脓性感染病灶、甚至慢性支气管炎，都应视为手术禁忌证，因为心脏移植后大量免疫抑制剂的应用，势必导致人体免疫系统功能受到抑制，从而使早已存在的感染病灶进一步恶化。

3.2 恶性肿瘤

患有恶性肿瘤同时进行免疫抑制治疗，可使肿瘤进行性恶化。即

或肿瘤做过治疗，残余肿瘤也会因免疫系统功能抑制，瘤细胞复发、增殖，使已稳定的病情恶化。因此，恶性肿瘤可视为心脏移植的高危因素，应尽可能予以避免。但近年也有人认为某些恶性肿瘤（如结肠癌）根治手术后已三年、又无复发征象时，仍可考虑心脏移植手术。

3.3 重要脏器功能不全

严重的肝肾和肺功能不全是心脏移植的禁忌证。常用的免疫抑制剂如环孢素 A 具有肾毒性、在肝代谢，一旦发生肝、肾功能衰竭，则难以治疗。除此之外，体内其它器官发生了不可逆的病变，伴严重功能损害的患者，都不应选择心脏移植手术。但是，肝肾功能障碍，经术前检查证实为心功能不全是即发的，并且是可逆的，应不在此列。严重肺功能不全，如慢性阻塞性肺气肿、肺囊性纤维化等，尽可能不选择心脏移植，而作为心肺移植的对象。

3.4 重度肺动脉高压

心脏移植前一般常规做右心导管检查肺动脉压，以评估肺血管病变的程度。重度肺动脉高压是心脏移植的禁忌证，即或中度肺动脉高压，术后死亡率也明显增高。因为不可逆的肺血管改变造成全肺阻力增高，会使供心右心系统不能克服肺阻力，产生右心衰竭。如肺动脉压超过 $8.66 - 9.33 \text{ kPa}$ ($65 - 70 \text{ mmHg}$)，肺小动脉楔压 $\geq 5.33 \text{ kPa}$ (40 mmHg) 或更高，全肺阻力 $6 - 8 \text{ Wood}$ 单位，即使吸氧和给予血管扩张剂也不下降，右心导管检查结果肺动脉高压，预示肺血管有不可逆病变的可能，则不要选作原位心脏移植的对象，可考虑心肺联合移植。肺动脉和肺小动脉平均压差 < 10 效果满意， $10 - 15$ 效果差，超过 15 为手术禁忌证。患有慢性支气管炎也是心脏移植的高危因素。

3.5 HIV 阳性的患者

感染人类免疫缺陷病毒（HIV）者，也应列为手术禁忌证。因为多数 HIV 抗体阳性会发展成为获得性免疫缺陷综合征（爱滋

病）。吸毒成瘾的 HIV 感染率甚高，故一些移植中心也将其列为手术禁忌的对象。

3.6 肺梗塞

肺梗塞的患者易于发生感染，术后免疫抑制剂的应用使肺部易化脓感染，形成空洞。现在对肺梗塞多长时间可以安全地接受心脏移植还不清楚，一般认为至少 6-8 周内没有发生梗塞。有的医生在肺梗塞期间做了心脏移植，术后抗凝和抗排异治疗同时进行，结果受者度过术后非常困难。因此，肺梗塞多数认为稳定后手术为宜，列为相对禁忌证。

3.7 活动性胃肠溃疡病

活动性胃肠溃疡病患者接受大量免疫抑制剂后可诱发胃肠溃疡穿孔、大出血或局部感染，因此是手术禁忌证。过去有胃肠溃疡病史者，术后易于发生胃肠并发症。经过治疗、内窥镜检查溃疡病灶已恢复愈合的患者，不是心脏移植的禁忌证。

3.8 糖尿病

患有严重糖尿病可并有动脉硬化、慢性消耗、肢体感染，术后大量类固醇激素的应用，使糖尿病难以控制，故列为心脏移植的禁忌证。轻度糖尿病仅用饮食疗法或少量用药、胰岛素用量不超过 45 单位就能很好控制糖尿病者，施行心脏移植仍可取得较好疗效。用小量强的松有时也是切实可行的措施，因此糖尿病被作为相对禁忌证。

3.9 精神和心理状态不稳

凡做心脏移植的患者，应精神、心理状态正常，才能在术后同广大医护人员合作定期检查、坚持服药。如果有精神病史、心理状态不平衡，术后由于大量激素的应用，环孢素 A 的副作用可诱发精神失常。心脏移植属大型心脏手术，植入他人心脏，思想压力大，也常常会影响患者精神心理状态平衡，发生精神不正常，忧抑、谵妄是常见征象，术前必须予以重视。

3.10 年老患者和心脏恶液质

表 3. 儿童病种的选择

后天性心脏病	先天性心脏病
扩张性心肌病	无法整治的复杂先天性心脏病
肥厚性心肌病	心室泵功能衰竭
缺血性心肌病	心外科手术失败
恶性威胁生命的心律失常	
非恶性心脏肿瘤	

在环孢素 A 问世前的年代生存率低, 大量激素应用并发症多, 当时将 50 岁看作上限不选作受体。随三联免疫药物抗排异的应用、心脏移植的经验积累, 50 岁以上已经不是心脏移植的年龄上限。1987 世界心脏移植学会登记心脏移植患者有四分之一年龄 50 或 50 岁以上, 50 岁以上有 1194 例, 6 例是 65-69 岁。而且老年组 (50-59 岁) 和年青组 (20-49 岁) 早期一个月死亡率无显著差别。到 1991 年心脏移植登记患者年龄 60 岁以上有大幅度增加, 最高年龄已达 70 岁。目前一般认为 <65 岁是合适的心脏移植年龄, 也包括一岁或一岁以内的婴幼儿。对于年龄过大或心脏恶液质状态的患者, 选择心脏移植势必影响存活率、增加死亡率。因此, 当前选择受体趋于未发生多脏器衰竭前, 等待供体期间经药物支持、辅助循环和人工心脏支持治疗改善全身情况后做心脏移植, 从而提高远期存活率、降低死亡率。

4. 供体的选择和处理 Selection of donor

供体应是经内科和神经科医师鉴定的脑死亡者, 家属和死者生前遗嘱将脏器捐献社会。现代医学认为, 一个人死亡不是以呼吸、心跳为标准, 而是以大脑功能是否能恢复为判定死亡的标准。脑死亡的标准, 各国家不完全相同, 如美国 1968 年“哈佛”标准、1981 年 7 月里根总统医学顾问建议的统一死亡标准报告、1989 年建议的脑死亡标准和英联合王国标准等, 大致如表 5。

脑死亡捐献供体的要求:

① 体重同受体比较相差 $< \pm 20\%$, 如有胸片可作心脏像对比。供心一般要求不要过小, 特别是婴幼儿应稍大一些, 如关胸有困难, 可以暂不闭合胸骨, 待心脏缩小后再次关闭。

② ABO 血型相一致, 极少数情况下用“O”型给其他血型。

③ 供体年龄男性 ≤ 35 岁, 女性 ≤ 40 岁。随心脏移植患者逐年增多, 有一些医学中心供体年龄已适当放宽。据 Chau 报告: 1988 年-1994 年连续 77 例心脏移植, 供体 <40 岁者 60 例, >40 岁 17 例。30 日内年轻组有 2 例死亡, 年老组无死亡, 而且一周内射血分数和三个月内排异发生率无差别。老年供体组仅心律失常、安装起搏器较为常见。可见年龄在供体缺乏的情况下适当增加是近年的趋势。

④ 心脏无外伤史, 也没有因心脏复苏造成的创伤。心电图检查没有病理性 Q 波。生前无心脏病史, 必要时可作心脏血管造影, 明确心脏有无异常, 来选择供心。

⑤ 生前无恶性肿瘤、感染疾患和 HIV 抗体 (+)。

⑥ 淋巴细胞毒性试验低于 10%。

⑦ 心脏缺血时间不超过四小时。超过四小时心肌超微结构有改变。

5. 供体的处理

Process of donor

供体的健康心脏对移植成败极其重要。脑死亡者多数是急性创伤的后果, 除大脑以外必须对循环、呼吸系统给以支持、使供体心脏维持在一定的健康水平。首先建立动脉路监测血压、脉搏, 其次是中心静脉压、尿量, 监护室应有详细记录。多数供体需要气管插管用人工呼吸器支持呼吸, 使供体处于稳定状态, 心血管稳定是关键, 为了保持心肌足够血供, 动脉平均压应保持不低于 80mmHg, 如有低血压时可给以正性肌力药物维持血压。如果经补充流体后血压仍低, 可静脉

滴注多巴胺, 药物剂量不要高于 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 即 250ml 葡萄糖最多加入 200-400mg 多巴胺, 其次是 Isoprenaline, 一般不用肾上腺素。一旦液体平衡得到补充、血压恢复正常时立即停用正性肌力药物, 使中心静脉压维持在 10-12 厘米水柱。适当输注乳酸林格氏液, 补充电解质平衡和保持正常尿量, 必要时补充血浆和白蛋白维持循环容量; 尽量不输血, 但外伤后多数需要补充一定量全血或血代用品, 应使血色素不低于 $10\text{g}/\text{dl}$, 尿量 $100\text{ml}/\text{hr}$ (儿童是 $1\text{ml}/\text{Kg}/\text{hr}$), 如果补充液体后尿量少, 则给速尿或甘露醇, 或两种药物同时静脉输注。

脑死亡者失去温度调节功能, 体温很快下降, 从而诱发心律失常, 使循环系统功能变化。为了预防体温下降需要用电热毯积极保温, 或放些热水袋保持体温 36°C 。监测血气保持正常范围, 遇有肺水肿时增加吸入氧浓度或呼吸末加压 (PEEP)。脑死亡后随之而来的是心肌能量贮备减少, 循环血中甲状腺素、皮质激素、胰岛素、glucagon 和抗利尿激素均减少。如有糖尿病患者可发生大量排尿, 如不及时处理, 则导致严重低钾、高钠症。为了对抗利尿, 可肌注后叶加压素 (vasopressin) 0.1-0.25 单位/公斤体重, 必要时亦可 20 单位加入 200 毫升液体内静脉滴注。但多数情况下, 一旦发生脑死亡列为供体, 在没有发生或改变不大的情况下很快采取供心, 多不需要补充供体循环血中激素。

6. 供心采取

Obtainment of donor's heart

供心采取通常是多科移植医生合作, 在我国肾脏移植已广泛开展, 因此常常是同泌尿科医生合

表 4. 成人的禁忌症

绝对禁忌症	相对禁忌症
全身有活动性感染病灶	老年 (> 65 岁) 患者
恶性肿瘤	肺梗塞
肺、肝、肾有不可逆性或进行功能不全	
全身性疾病, 生存时间有限 (如全身胶原性疾病等)	糖尿病
肺动脉平均压 > 8kPa (60mmHg)	周围血管和脑血管病 (无症状)
全肺阻力 > 8Wood 单位	精神、心理状态不稳定
吸毒成瘾, HIV 抗体阳性	
活动性精神病	



表 5 脑死亡标准

病因明确	排除低温和药物中毒或代谢中毒引起的脑抑制,脑功能不能恢复
无脑反应(中枢神经死亡)	无感觉,无反应,强烈刺激也无疼痛反应,深昏迷
无反射	除简单脊髓反射外,瞳孔、角膜反射消失,无咳嗽反射
无自主呼吸	经检查证明呼吸功能停止
无可逆情况	脑电图平坦,脑放射核素扫描和脑动脉造影血流停止

作。供体取仰卧位,注意血压监测,特别是移动肾脏可引起血压下降,造成心脏缺血。

常规碘伏消毒从颈部到耻骨联合的全前胸和腹部皮肤。在此之前全身肝素化,以防供心血管形成血栓。胸部正中切口,进入心包腔立即检查心脏有无创伤、畸形和其它心脏病。钳起升主动脉灌注冷心停跳液,使心脏稍呈粉白色,冲出血管内血液。迅速摘除心脏置入盛有盐水的无菌塑料袋,密封袋口,再加两层无菌塑料袋,放入无菌容器进行运送。路程遥远时为了心肌保护,可在升主动脉置灌注针随时灌注心停搏液,一般情况下用盛有冰块的容器低温运送即可。

7. 心脏移植术式

Operating types of heart transplantation

7.1 原位心脏移植术

多数心脏移植采用 Lawer 和 Shumway 方法,取病心保留心房后壁,把供心吻合到左、右心房、主动脉和肺主动脉。方法简单易行,手术操作时间短。近年来,有的医生切病心时切除心房后壁,行上腔、下腔静脉和双侧静脉吻合到供心,术后观察血流动力学变化小,二、三尖瓣返流少,术后恢复窦性心律快,符合心脏几何形状和心房解剖生理要求。巨大心房的病心有其优点,但不足之处是操作多,增加了心肌阻断缺血时间。因此,98% 仍用经典原位心脏移植,改良式较少应用。

7.2 异位心脏移植术

保留受体心脏,在右胸腔放供心,事实上是两个心泵,置入心脏起着并列辅助作用。如肺动脉高压时全肺阻力 4-6Wood 单位、给血

管扩张剂后又不下降,则为了使受体心脏继续承担高肺阻力、预防原位心脏移植可能发生的右心衰,可采用异位(并列)心脏移植;供心来源供不应求、小供心匹配体重过重的受体做原位心脏移植有困难时,可采用异位心脏移植;供心处理过程疑有心肌保护不好、缺血时间过长时,可保留原受体心脏维持心排血量(包括供心)。有时受体心脏在减轻负担后,经过一段时间功能可以恢复。

必须指出:①异位心脏移植时保留病体心脏如原有心绞痛,术后仍会有心绞痛症状;②心梗后心脏瘢痕心壁,有附壁血栓的可能性,术后需要长期抗凝;③病心血流缓慢,易发生感染;④病心原疾病继续发展,最终可失去仅保留的少部分功能;⑤异位心脏心肌活检早期诊断排异反应有困难。这些缺点和不足有时也不易克服,由于原位心脏移植对排异反应的治疗已大大改善,因此异位心脏移植目前临床应用较少。

7.3 心肺联合移植

适用心肺联合病变的晚期患者的治疗。1982 年 Reitg 报告心肺联合移植成功后,逐年增多。适应证常见有原发性肺动脉高压、先天性心脏病伴有不可逆的肺高压,如肺动脉高压全肺阻力 9wood 单位、心导管检查时吸氧或给血管扩张剂全肺阻力不变,都是心肺移植适应证。如果肺为原发病变,心脏仍健康,心肺移植术后抽取的心脏可供原发心脏病晚期患者做原位心脏移植,即“Domno 心脏原位移植术,可缓解供心少、供不应求的当前社会状态。

7.4 异种异体心脏移植

由于供心来源有限,为解决这

种供求矛盾,移植专家不断探索,供心来源取之动物,迄今有 7 例报道,均未长期存活。近年用猪作为供心的动物实验似有突破,但用到临床还有学者们进一步研究。

8. 术后排异反应和治疗

Postoperative rejection and its therapy

心脏移植术后排异反应极为常见,心脏移植后 3 个月内有 60-70% 发生排异反应。移植心脏在受体引起免疫系统的排异反应,多靠心内膜心肌活检确定诊断。然而,免疫有体液和细胞免疫反应,细胞免疫反应主要是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的作用。杀伤 T 淋巴细胞的功能是溶解移植物的靶细胞,辅助 T 细胞既有增强体液免疫又有增强细胞免疫功能效应, T 抑制细胞具有控制体液和免疫反应的效应。机体对外来移植反应程度、发生速度同机体内抗体多少有一定关系。心脏移植术后排异反应有以下表现:

(1)超急排异反应 一般是受体血清有移植供心的抗体,供心有特异性 HLA 抗原。超急排异反应是发生在心脏移植后几分钟或几小时内的体液排异反应,多数发生在手术室内。心脏血管内皮细胞大量坏死导致移植心脏失败。特点是反应速度快,发病急骤,治疗效果差,死亡率高。一般需要迅速给供心以血流动力学支持,除正性肌力药物外常常要做机械辅助循环,如发展为不可逆的心功能不全时必须行再移植心脏。所幸的是,超急排异反应在临床上并不多见。如果术前做血清 PRA 监测有可能预防超急排异反应,但由于时间限制(4-6 小时),常常不能移植前获得供、受体的 PRA 结果。

(2)急性排异反应 临床上较为常见,多发生在术后 7 日到 3 个月,半年以后发病率则明显减少。急性排异是细胞免疫的表现,特点是心肌细胞浸润,以小血管周围更为明显,重度排异反应可大量细胞浸润,伴有心肌细胞灶性大量坏死。如果未能及时诊断和进一步治疗,移植供心将遭到严重排斥而失败。因此急性排异反应是术后重点预防

和治疗的并发症。急性排异很少术后立即出现,但术后或迟或早必然出现,虽然半年前后发生率较高,半年后也不能完全放松警惕并实施定期心肌内膜活检,术后免疫抑制药物需要长期服用,只是用量随发生率的下降,而有所减少。

(3)慢性排异反应 是心脏移植术后的晚期并发症,虽然术后3个月即可出现,一般情况下是一年后的常见并发症。排异反应来自逐渐产生的抗体,导致冠状动脉内膜增生、肥厚、向心性狭窄,形成弥漫性冠状动脉硬化,是血管内皮损伤的病理过程最终的结果。慢性排异的病因还不清楚,可能与长期大量应用环孢素、激素直接或间接创伤血管,病毒感染,低级排异等因素有关。

9. 急性排异的早期诊断

Early diagnosis of acute rejection

经皮穿刺内膜心肌活检,可在临床没有心功能低下时进行诊断,虽然有时标本不满意,但在诊断急性排异仍是最可靠的方法。无创检查有心电图监测对比检查电压总和降低15%以上,超声心动图容舒张时间缩短超过正常的10%,左室射血分数降低,心脏收缩功能减弱,核素检查心腔容积发生变化,均可预示有急性排异反应,方法简单,易于实施,但阳性所见出现较晚,只能做排异反应诊断的参考资料。因此,有的学者认为心内膜心肌活检是急性排异反应诊断的“金标准”。

心内膜心肌活检:一般经右颈内静脉置入活检钳,在右室间隔、心底、心尖部三个不同部位采取标本,进行病理检查。首次检查是术后一周,以后第一个月每周一次,第二、三个月隔周一次,第三个月每月一次,6个月后3到4个月一次,一年后视病情每年一次检查。根据活检病理切片检查结果,根据心肌细胞浸润、心肌坏死出血的不同程度,实施病理分级诊断,以指导临床抗排异治疗。必须指出,心脏移植近年来能够迅速发展,有赖于急性排异反应的预防、早期诊断,因此,心内膜心肌活检起着决

定性意义,使心脏移植走上一个新台阶。

10. 急性排异反应与免疫抑制剂的应用

Immune inhibitors using in management of acute rejection

术前口服环孢素A和硫唑嘌呤,术中停心肺机立即输入甲基强的松龙500mg,以后每8小时125mg一次(共24小时)。患者停用呼吸器后改口服强的松1mg/day/kg,术后一个月减剂量为0.5mg/kg,三个月减至0.25mg/kg。一般是三联用药(环孢素A,硫唑嘌呤,强的松),以加强药效,环孢素A4-6mg/day/kg,血中浓度维持200-250mg/ml;硫唑嘌呤2mg/day/kg,根据白血球计数调整剂量。

心内膜心肌活检发现轻度排异反应、心功能血流动力学无改变时仅用强的松100mg/日分两次服共5日,每日递减剂量10mg,约2-3周恢复强的松到冲击治疗前剂量,再次心肌活检观察治疗效果,一般情况下经过治疗基本上消退。如果轻度排异同时有血流动力学紊乱、心功能变化,采用冲击治疗:甲基强的松龙1g/day共三日,继而口服强的松如上述方法100mg/day递减剂量10mg/day共3周。中度和重度排异反应的治疗也是先用甲基强的松龙1mg/day共三日和2-3周口服强的松,必要时加用ALG或ATG。经过上述处理心肌活检排异反应仍未得到控制加用OKT3 5mg静注7-10日或FK506 0.3mg/day/kg重试行口服。一般均能得到控制。顽固的严重排异反应,经甲基强的松龙两个疗程、OKT3一个疗程仍不能控制,则应考虑心脏再移植。如果心功能不全持续发展,则可安置左心辅助循环,用人工心脏维持生存、等待供体。少数情况下,经T淋巴细胞免疫抑制剂治疗,心肌细胞浸润等无变化,心功能继续不全,应想到体液排异反应的可能性,应实行血液透析将血清中抗体排除,并加用B淋巴细胞的免疫抑制剂。对急性排异反应的处理,直接影响心脏移植的预后,有些患者急性反应有疲乏无力、高烧等症

状,有些症状并不明显,因此,除平时心电图、超声心动图等无创检查外,定期心内膜心肌活检不容忽视。

11. 心脏移植感染并发症的预防 Prevention of infection and complications after heart transplantation

早在1971年Stanford大学就注意到心脏移植术后感染的并发症。1972年Remington等复习最初40例心脏移植,发现71%有严重感染,21%患者死于感染并发症。肺部是最常见的细菌感染部位,非细菌感染有巨细胞病毒(CMV),Aspergillus, Toxoplasma(弓形体)和Pneumocystis。Stanford 1970年指出心脏移植最常见并发症是感染,总结13年经验,患者感染死亡占58%,一直到1980年这一感染趋势变化不大。近年由于受体适应证的选择、诊断技术提高,抗菌素种类增加,才有所改善。由于环孢素A的应用,特别是三联用药(环孢素,硫唑嘌呤,强的松),减少了单一用药剂量,从而感染死亡率从39%下降至11%。心脏移植术后免疫球蛋白直接作用于T淋巴细胞,用以预防和治疗排异反应,与此同时CMV病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒感染大幅度增加。Dummer报告119例心脏移植接受环孢素和强的松免疫抑制治疗980日,有过严重感染的发作为各种类型细菌占65%,病毒18%,霉菌10%,原虫7%。这些感染并发症主要是免疫抑制治疗降低了受体的抵抗力所致,随免疫抑制剂量减少,半年后感染率明显降低。为了预防肺部感染,术后应及时停用呼吸器、拔除气管插管,一般是术后24小时内拔气管插管。静脉插管、尿道插管也是细菌感染的部位,均应及早去除,同时辅以抗菌素治疗2-4周。术后早期一个月内预防细菌感染是非常必要的。随大剂量强的松和抗菌素的应用,对霉菌感染亦应随时进行控制,给以少量抑制霉菌药物,如大扶康或制霉菌素等。咳嗽,气短。

CMV感染的预防:巨细胞病毒感染也是心脏移植术后常见的并发症,特别是淋巴免疫球蛋白的应



用, CMV 发病率可高达 50%, 一般发病率为 10-20%。这种病毒可来源于供体, 或受体有过感染, 或输血、医用品等, 可感染呼吸道、胃肠道、心脏等器官。可没有症状或有呼吸道症状(咳嗽, 气短)、疲乏无力、胃肠道症状(腹部不适, 腹泻), 若白血球计数明显下降至 4,000 以下/L、血小板较基础值下降 50%、肝功能异常(转氨酶高出正常的两倍), 兼有 38℃ 以上高烧和肺浸润性阴影、CMV 血清(+) 或痰培养(+) 即可诊断。预防 CMV 一般是术后早期静滴 Ganciclovir 5mg/day/kg, 一日两次共两周, 以后口服 acyclovir 800mg 4/day 共三个月。心脏移植后免疫抑制治疗随时会引起肝肾功能不全、高血脂、高血压等并发症, 处理是调整免疫抑制剂剂量并辅以对症治疗, 多数可随上述药物剂量减量而得到恢复。至于晚期慢性排异反应与冠状动脉粥样硬化产生的弥漫性冠状动脉狭窄、闭塞的发生, 如何预防和治疗还有待进一步研究。

自南非 Barnard 医师于 1967 年首次施行同种异体原位心脏移植后, 国际心肺移植学会 (ISHLT) 1996 年发表资料表明心脏移植为 34,326 例 (1992 年 3469 例, 1993 年 3546 例, 1995 年 2953 例)。我国心脏移植起步较晚, 1978 年上海瑞金医院完成首例心脏移植, 存活 108 日, 其后 10 余年徘徊。1992 年 3 月北京安贞医院成功地进行心脏移植后, 牡丹江心血管病院、哈尔滨医科大学相继开展了心脏移植。从此, 武汉、湖南、南京和福建 (不包括台湾及香港) 均有心脏移植的报道。给我国终末期心脏病的广大患者带来福音。然而, 广大患者经济有限、供体来源困难, 是摆在广大人民群众和医务工作者面前两大难题。如何降低医药成本、扩大供体来源为当务之急。

参考文献

- Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med*, 1905; 1: 1101.
- Mann FC, Priestly JR, Markowitz J, et al. Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg*, 1933; 26: 219.
- Marcus E, Wong SNT, Luisads AA. Homologous heart grafts, transplantation of the heart in dogs. *Surg Forums* 212, 1951.
- Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs, Haigh B. (trans), New York, Consultants' Bureau, 1962.
- Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J*, 1967; 4: 1271.
- Lower RR, Stofer RC, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1961; 41: 196.
- Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*, 1960; 11: 18.
- Reitz BA, Burton NA, Jamieson SW, et al. Heart and lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; 80: 360.
- Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al. The registry of the international society of heart and lung transplantation: twelfth official report - 1995. *J Heart Lung Transplant*, 1995; 14(5): 805.
- Evans RW, Mannigen DL, Garrison LP, et al. Donor availability as the primary determinant of the future of heart transplantation. *JAMA*, 1982; 255(14): 11892.
- Borel JF. Cyclosporine: Historical perspectives. *Transplant Proc*, 1983; 15 (suppl 1): 3.
- Chartrand C, Guerin R, Kangah M, et al. Pediatric heart transplantation: surgical considerations for congenital heart diseases. *J heart Transplan(suppl)*, 1990; 9: 602.
- Bailey LL, Wood M, Razzouk A, et al. Heart transplantation during the first 12 years of life. *Arch Surg*, 1989; 124: 1221.
- Kaye MP. The registry of the international society for heart and lung transplant: ninth official report - 1992. *J Heart Lung Transplant*, 1992; 11: 599.
- Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, et al. Selection of patients for heart transplantation. *Circulation*, 1987; 75: 2.
- Unverferth DV, Magorieu RD, Moeschberger ML, et al. Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1984; 54: 147.
- Stevenson LW, Donohue BC, Tillich JH, et al. Urgent priority transplantation: when should it be done? *J Heart Transplant*, 1987; 6: 267.
- Aravot DJ, Banner HR, Khaghani A, et al. Cardiac transplantation in the seventh decade of life. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 90.
- Rhenman MJ, Rhenman B, Icenogle T, et al. Diabetes and heart transplantation. *J Heart Transplant*, 1988; 5: 356.
- Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, et al. Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106: 209.
- Stinson EB, Bieber CP, Griep RB, et al. Infectious complications after cardiac transplantation in man. *Ann Intern Med*, 1971; 74: 22.
- Remington JS, Gaines JD, Griep RB, et al. Further experience with infection after cardiac transplantation. *Transplant Proc*, 1972; 3: 699.
- Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972; 83: 168.
- Chau EMC, Rodeheffer RJ, et al. Increased incidence of chronotropic incompetence in older donor hearts. *J Heart Lung Trans*, 1995; 14: 743.
- Valenza M, Lawrence SCC, Pan H, et al. Combined antiviral and immunoglobulin therapy as prophylaxis against cytomegalovirus infection after heart transplantation. *J Heart Lung Trans*, 1995; 14 (4): 659.
- Jeffrey DH, Richard JN, Leah EB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth Official Report - 1996. *J Heart Lung Trans*, 1996; 15: 655.
- 张世泽, 周恩伯, 方立德, 等. 原位心脏移植一例报道. *中华外科杂志*, 1980; 18(3): 204.
- 苏鸿熙, 孙衍庆. 喜庆我国心脏移植新进展的思维. *中华胸心血管外科杂志*, 1994; 10: 1.
- 陈宝田, 韩玲, 范涛, 等. 原位心脏移植一例. *中华胸心血管外科杂志*, 1994; 10: 12.
- 刘晓程, 张代富, 韩世华, 等. 同种心脏移植 2 例. *中华胸心血管外科杂志*, 1994; 10: 5.
- 陈宝田. 心脏与肺移植现状. *中国胸心血管外科杂志*, 1997; 4(4): 195.
- 臧旺福, 夏求明, 陈子道, 等. 三例原位心脏移植的疗效分析. *中华器官移植杂志*, 1997; 18: 66. ■