

原位心脏移植 56 例的临床经验

王春生 陈昊 洪涛 赵强 秉军 王宜青 宋凯 赖颢 赵东 杨守国

【摘要】 目的 总结分析复旦大学器官移植中心 56 例原位心脏移植的临床经验。方法 2000 年 5 月至 2003 年 12 月连续为 56 例患者行原位心脏移植术, 包括扩张型心肌病 47 例, 终末期瓣膜性心肌病 2 例, 终末期缺血性心肌病 2 例, 原发性心脏恶性肿瘤 2 例, 复杂先天性心脏病 1 例, 肌营养不良性心肌病 1 例, 恶性心律失常 1 例。手术按标准法行原位心脏移植手术 19 例, 双腔静脉吻合合法移植手术 37 例。术后抗排斥反应治疗采用环孢素+泼尼松+霉酚酸酯三联方案。结果 手术死亡 1 例, 死因为第 5 次手术术后渗血不止。所有存活病例获完整随访, 在平均 12.4 个月的随访中, 术后 1 年内死亡 5 例, 1 年存活率 91%, 其中死于肾功能衰竭 1 例, 慢性右心衰 1 例, 急性排斥反应 2 例, 车祸 1 例。1 例术后 3 年 2 个月死于移植冠状动脉硬化。存活病例心功能恢复至 I-II 级。结论通过选择适当的受体病例, 保护良好的心肌, 采用双腔静脉吻合技术, 加强术后监测与预防多种并发症, 心脏移植可获得满意的早中期疗效。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制; 治疗结果

Orthotopic heart transplantation: clinical experience on 56 patients WANG Chun-sheng, CHEN Hao, HONG Tao, ZHAO Qiang, DING Wen-jun, WANG Yi-qing, SONG Kai, LAI Hao, ZHAO Dong, YANG Shou-guo. Department of Cardiothoracic Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Transplantation Center of Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience on 56 patients undergoing orthotopic heart transplantation. **Methods** Between May 2000 and December 2003 56 patients, 47 with cardiomyopathy, 2 with end-stage valvular heart disease, 2 with end-stage ischemic heart disease, 2 with primary malignant cardiac tumor, 1 with complicated congenital heart disease, 1 with muscular dystrophy cardiomyopathy, and 1 with refractory malignant ventricular arrhythmias underwent orthotopic heart transplantation in the Transplantation Center of Fudan University. The operative procedures included 19 conventional Stanford orthotopic cardiac transplantation in 19 cases and bicaval anastomotic cardiac transplantation in 37 cases. Postoperatively, the patients were prescribed with cyclosporine A + corticosteroids + MMF or FK506 + corticosteroids + MMF as anti-rejection therapy. **Results** One patient undergoing his fifth operation died of bleeding 3 days after operation. All survivors were followed-up for 12.4 months on average. Five patients died within 1 year postoperatively with a one-year survival rate of 91%. One patient died of allograft vasculopathy 38 months after operation. Other patients enjoyed heart function recovering to class I-II (NYHA). **Conclusion** With proper recipient selection, excellent donor heart conservation, bicaval anastomotic technique, and efficient postoperative surveillance and treatment, heart transplantation may produce satisfying mid-term results.

【Key words】 Heart transplantation; Immunosuppression; Treatment outcome

同种异体心脏移植目前已成为多种原因所致终末期心脏病最有效的治疗手段之一。自 1967 年 Barnard 成功将原位心脏移植应用于临床以来, 至 2003 年 6 月止, 据国际心肺移植协会 (ISHLT) 统计全世界共完成近 64 700 例次原位心脏移植, 已逐渐成为心血管外科的常规手术。我国自 1978 年开展至今, 初期病例报道数量较少, 近几年获得迅猛发展, 效果亦与国际先进水平接近。其中我们中心手术组自 2000 年 5 月至 2003 年 12 月共完成了 56 例原位心脏移植, 现将其初步临床疗效报告如下。

对象与方法

一、对象

心脏移植受体患者 56 例, 其中男 43 例, 女 13 例; 年龄 12~65 岁, 平均 39 岁 ± 13 岁; 体重 35.0~87.0 kg, 平均体重 58 kg ± 12 kg。术前诊断: 47 例扩张型心肌病, 其中 4 例为永久性起搏器安装术后; 2 例终末期瓣膜性心肌病; 2 例原发性心脏恶性肿瘤; 1 例复杂先天性心脏病 (三尖瓣闭锁并房间隔缺损行肺动脉环缩术后); 2 例终末期缺血性心肌病; 1 例肌营养不良性心肌病; 1 例恶性心律失常。既往手术史: 1 例, 其中 2 例为肺恶性肿瘤行剖胸探查术。

并房间隔缺损行肺动脉环缩术后 6 年心衰; 1 例主动脉瓣置换术后 7 年, 左心室扩张、重度心衰伴持续室性心律失常; 1 例扩张型心肌病外院误诊为瓣膜病而行二尖瓣置换术术后心衰; 另 1 例行二尖瓣置换术后反复瓣周漏而先后 4 次行瓣膜再置换术。所有患者移植术前纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级为 IV 级, 内科保守治疗效果差, 应用较大剂量正性肌力药物仍无效果。2 例心脏肿瘤患者术前检查未提示存在远处转移病灶。术前超声心动图检查结果: 左室舒张末期内径 (LVEDD) 66.0 mm, 平均 77 mm \pm 14 mm; 射血分数 (EF): 19%~51%, 平均 34% \pm 8%, 肺动脉压: 20.37 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 平均 38 mm Hg \pm 14 mm Hg。

志愿者脑死亡后供心, 男 54 例, 女 2 例, 年龄 21~45 岁, 既往无心血管疾病或其他重大脏器疾病史; 供体选择均符合美国器官分享联合网络 (UNOS) 选择标准^[1]。供心冷缺血时间 69~380 min, 平均 182 min \pm 24 min。供-受体 ABO 血型相同; 淋巴细胞毒交叉配合试验阴性或群体反应性抗体 (PRA) 阴性。供心切取前主动脉根部灌注 4℃改良 St. Thomas 液 1000~1200 ml, 同时心包腔内放入冰屑。心脏取出后, 用 4℃ UW 液再顺行灌注并保存之, 放于冰盒内, 运至手术室。行双腔静脉吻合合法移植的供心需保留足够的上下腔静脉长度。

二、手术方法

全部 56 例病例中 55 例采用常规体外循环、动静脉插管法, 即上下腔静脉置引流管, 主动脉根部置灌注管; 另 1 例第 5 次手术者通过股动、静脉插管建立体外循环。所有患者术前均留置 Swan-Ganz 漂浮导管, 并监测肺动脉压, 计算肺血管阻力。手术方式: 19 例患者行标准 Stanford 原位心脏移植手术, 37 例患者行双腔静脉吻合合法原位心脏移植手术, 操作方法与本作者以前报道的相同^[2,3]。主动脉阻断时间 50~88 min, 吻合时间 4~170 min。

三、术后处理

所有患者均于术中主动脉阻断开放前应用甲泼尼龙 (MP) 500 mg。对于术前肺动脉压高于 50 mm Hg 的患者, 围术期静脉应用前列腺素 E (PGE) 1030 mg \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹; 有 14 例患者术后短期气管导管内吸入一氧化氮 (NO) 降低肺动脉压。术后抗排斥反应治疗按: 环孢素 + 泼尼松 + 霉酚酸酯三联方案进行, 其中环孢素的剂量应用按所监测的血清 CsA 浓度结果调节, 维持于 200~300 μ g/L; 泼尼松按 1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 剂量给予, 1 周后逐渐减量, 霉酚酸酯

泼尼松冲击治疗。有 5 例患者出现环孢素不良反应而改用他克莫司 + 泼尼松 + 霉酚酸酯三联方案, 他克莫司起始剂量予 0.15 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 分 2 次口服, 以后维持血药浓度于 515 ng/ml。2 例患者术后短期加用塞尼哌 (Zenapax, 重组人源化的抗 TAC 抗体, 类似于 IL-2 受体拮抗剂) 诱导抗排斥治疗。

术后监测症状与体征、血清心肌酶学指标 cTnI、心电图、超声心动图, 当怀疑发生排斥反应时进行心内膜心肌活检 (EMB)。据胸片、血清病毒抗体、血、痰、尿、粪细菌与真菌培养进行感染监测。远期病例行冠脉造影检查是否存在移植冠状动脉硬化。

四、随访

术后每 1~2 个月随访 1 次, 内容包括: 临床主诉、体征、血尿常规、空腹血糖、肝肾功能、环孢素浓度、心电图、胸片、超声心动图; 部分病例结合临床进行 EMB 及冠脉造影检查。

结 果

56 例患者中, 手术死亡 1 例, 为二尖瓣置换术后第 5 次手术患者, 因受体心脏与周围组织重度粘连, 且切取供心耗时超过 3 h, 移植术后渗血不止, 第 3 天死亡。其余全部成功, 手术成功率 98.2%。

全部存活患者均获随访, 截至 2003 年 12 月, 分别随访 1~38 个月 (平均 12 个月 \pm 10 个月)。术后 1 年内死亡 5 例, 1 年生存率 91%。1 例术后 1 个月死于肾功能衰竭。1 例术后 7 个月死于慢性右心功能不全, 此例患者术前诊断为: 扩张型心肌病 (右心型), 术前即存在严重右心功能衰竭症状, 术后右心功能一直反复, 肝肾功能均难以恢复正常, 7 个月后因右心功能衰竭死亡。1 例术后 10 个月死于车祸, 另 2 例死因不明 (可能为急性排斥反应)。另 1 例患者术后 2 年冠脉造影提示冠脉血管弥漫性狭窄, 于术后 3 年 2 个月死于移植冠状动脉硬化。

余 49 例患者术后经过良好, 心功能明显改善, 术后 1 个月时恢复至 I~II 级 (NYHA)。平均住院时间 41 d, 平均 ICU 监护时间 14 d。所有患者均恢复正常生活, 部分患者已恢复工作。

所有患者在隔离的 1 个月中, 未发生感染或排斥反应现象。中期发生急性排斥反应 5 例 (经临床、超声心动图及心内膜心肌活检证实), 予甲泼尼龙冲击并加大抗排斥药物剂量, 3 例控制, 2 例死亡。急性肾功能衰竭 2 例, 死亡 1 例, 经血液透析等治疗治愈 1 例。重症肺部感染 2 例, 表现为胸片肺部感染

细菌+抗病毒+抗原虫+抗真菌四联药物应用后治愈。

讨 论

同种原位心脏移植是目前最为成熟、有效的治疗终末期心脏病的手段,全世界每年完成超过 3000 例原位心脏移植手术,据 ISHLT 2002 年的统计结果,其 1 年存活率为 84.0%,3 年存活率为 77.5%。本中心手术死亡率为 1.8%,1 年存活率为 91%,结合本组病例有以下几点体会。

1. 选择合适的受体是手术成功的关键因素,心脏移植适用于终末期心脏病的治疗,但并非所有的终末期心脏病患者均适合移植,临床上往往存在一个“窗口期”,太早则造成资源浪费,太晚则受体病情太重,围术期恢复差;其中肺血管阻力 <6 Wood 单位的原则必须严格遵守。原发性心脏恶性肿瘤是否适宜心脏移植目前尚有争论^[4-6],可视为姑息性手术。

2. 供体心脏的保护:供心保护不良可导致早期移植物功能衰竭及远期移植物冠状动脉硬化。临床上迅速灌注心脏停搏、切取心脏以缩短心脏热缺血时间,并采用 UW 液外加冰屑保存是心肌保护的有效措施。本组采用此方法最长 1 例供心冷缺血达 380 min,术后受体心功能恢复良好。

3. 手术方式的选择:目前临床上应用的吻合方法有标准法、双腔静脉法及全心脏移植法;其中以前两者最为常用。临床资料显示采用双腔静脉法吻合可以更好地保护窦房结功能、保持完整的右房形态及正常血流动力学特点,从而降低术后窦房结功能障碍的发生率及减少三尖瓣反流的发生率。本组随访中亦发现,双腔静脉吻合法的病例三尖瓣反流的并发率较少。对于原发性心脏肿瘤的患者,考虑到肿瘤切除的彻底性,建议采用全心脏移植法。

4. 排斥反应的监测:本组病例多采用临床症状、体征+心电图+胸片+UCG 表现+心肌血清学检测等无创手段综合判断。虽然 EMB 是判定急性排斥反应的金标准,但由于 EMB 为有创性检查,价格较高,有一定的并发症风险,给患者造成一定心理压力,故不宜反复进行。在无创性手段检查结果怀

疑存在排斥反应时再行 EMB,不仅可达到监测的效果,又可减少创伤,缩减费用。对于可疑排斥反应者可先增加药物剂量,明确后再考虑冲击疗法。

5. 术后并发症的防治:移植术后右心衰为多见并发症。右心衰的发生与术前受体肺动脉高压、供心保护不良等相关,故在受体的选择中对于重度肺动脉高压的患者宜慎重,明确其肺血管阻力 <6 Wood 单位,且其肺动脉压及肺血管阻力对吸氧及药物反应良好。此外,围术期密切监测、合理应用扩肺血管药物、利尿剂,在术后早期应用利尿剂、PGE 和 NO,减轻了右心系统的负荷,即减少了右心衰的机率,并可适当延长呼吸机辅助时间。急性肾功能衰竭是移植术后较严重的并发症,主要与术前长期心功能不全、手术中肾低灌注及肾毒性药物的使用有关;在体外循环中应保持平均动脉压 60 mm Hg 左右,尽量避免使用肾毒性药物。必要时果断进行血液透析,若肾功能不能恢复,可考虑肾移植。针对感染,重在预防;一旦发生感染,因早期病原难以明确且病情进展迅速,故主张四联药物联合用药(抗细菌+抗病毒+抗原虫+抗真菌)。此外,对于术后较多并发的高血压、高血脂及糖尿病需密切随访,加以控制,因其与晚期发生的移植物冠状动脉硬化相关。所以,远期疗效尚待于进一步的研究和提高。

参 考 文 献

- 1 Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Henry EL, ed. Cardiac surgery in the adult. NY: McGraw-Hill, 1997. 1409-1449.
- 2 Wang CS, Hong T, Zhao Q, et al. Preliminary experience of 11 successful orthotopic heart transplantations. Chin J Cardiol, 2002, 30: 43-45.
王春生,洪涛,赵强,等. 11 例原位心脏移植成功的初步经验. 中华心血管病杂志, 2002, 30: 43-45.
- 3 Wang CS, Chen H, Hong T, et al. Operative experience of orthotopic heart transplantations. Chin J Thoracic Cardiovasc Surg, 2002, 18: 274-277.
王春生,陈昊,洪涛,等. 原位心脏移植的手术体会. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18: 274-277.
- 4 Michler RE, Goldstein DJ. Treatment of cardiac tumors by orthotopic cardiac transplantation. Semin Oncol, 1997, 24: 534-539.
- 5 Gowdamanajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? Curr Opin Cardiol, 2000, 15: 121-125.
- 6 Grandmougin D, Fayad G, Decoene C, et al. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival. Ann Thorac Surg, 2001, 71: 1438-1441.

(收稿日期: 2004-02-06)

(供稿编辑: 陈新石)