

的 6 例异位肝移植病人,术后经 5—23 月随访(平均 14 月),全部病人都存活且恢复工作,移植肝情况良好,功能正常^[3]。本例手术按上述要求进行,原病肝没有抑制供肝功能,术后患者生存 6 个月,经多次 B 超及 SPECT 检查均表明供肝功能良好,而病肝功能一直很差。说明异位肝移植是一种有希望的治疗晚期良性肝脏疾病的方法。

异位肝移植适用于所有用其他手术或非手术疗法不能治疗的、终末期良性肝脏疾病,特别是有肝移植手术指征而病人情况差难以耐受原位肝移植手术者。异位肝移植目前主要用于各种原因的晚期肝硬化及其所致的门静脉高压症,如食道静脉曲张出血、肝性脑病、顽固性腹水;次之为急性暴发性肝衰竭、各种反复发作的慢性活动性肝炎伴肝衰竭^[1]。本例为一多囊肝所致晚期肝硬化及门静脉高压症患者,反复出现食道静脉曲张出血和顽固性腹水。

肝具有免疫特惠器官性质,临床上同种肝移植供受体间不需进行 HLA 配型及细胞毒试验,只需 ABO 血型相同即可。有作者认为,异位肝移植由于受者原肝保留,术后排斥反应常较原位肝移植强烈^[1]。本例术后未出

现严重排斥反应,尸体解剖也未见明显肝脏慢性排斥反应病变。虽然术后患者因有职业病所致骨髓抑制和多囊肾及肾功能损害等原因,影响了免疫抑制剂的选择和用量,曾发生二次排斥反应,但均经及时治疗很快控制。因此,我们认为有力的免疫抑制剂的应用,在异位肝移植中有着更为重要的作用,并且要根据病情的变化适当调整免疫抑制剂的应用。

本例术后曾多次出现白细胞病毒感染、菌群失调及霉菌感染。因此,术后及时发现和控制巨细胞病毒感染和霉菌感染非常重要,本例虽注意到此问题,但未能彻底解决。本例尸解还发现门静脉有混合血栓形成,可能与术后 3 月时过早停用抗凝剂有关,故我们认为,术后应较长时间(0.5~1 年)用抗凝剂,以防血栓形成。

参考文献

- 1 吕新生 王志明 辅助性异位肝移植术 实用外科杂志 1994(待发表)
- 2 Terpstra OT, Reuvers CB, Schalm SW: Auxiliary heterotopic liver transplantation. Transplantation 1988; 45: 1003—1007
- 3 Terpstra OT, Schalm SW, Weimar W, et al: Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease. N Engl J Med. 1988; 319: 1507—1511

原位心脏移植 1 例报告

湖南医科大学附属湘雅医院 心脏移植协作组

摘要 报告一例晚期扩张型心肌病患者作原位心脏移植后的早期结果。体会到心脏移植须有良好的组织和密切配合,尽量缩短供心缺血时间。早期对循环系统的处理,除注意补足血容量外,须维持较快心率和减轻后负荷。三联免疫抑制治疗中,强的松和硫唑嘌呤剂量宜偏小,在保证肾功能正常前提下,环孢素血浓度可处于相对较高水平。严密而系统的临床观察和心脏超声检查有助于早期发现排斥反应。甲基强的松龙“冲击治疗”宜采用中等剂量。对于感染关键在于预防和早期发现及治疗。

关键词 扩张型心肌病 心脏移植

我们于 1994 年 4 月下旬为 1 例晚期扩张型心肌病患者施行了原位心脏移植术,术

后恢复顺利,至今已逾 4 个月,情况良好,现报道于下。

临床资料

1. 病例介绍:患者,女性,29岁,因心悸、呼吸困难、咳嗽,全身浮肿反复发作9个月,症状加重伴血痰30余天入院。体查:端坐呼吸,唇紫绀,巩膜轻度黄染,双肺有湿性啰音,心率98次/分,心界向两侧扩大,心尖区可闻及Ⅲ/Ⅳ级收缩期吹风杂音,奔马律,肝大肋下3横指,腹膨隆,腹水征(+),双下肢重度凹陷性水肿,皮肤有多个水泡。肾功能及ALT正常,血清总胆红素 $56\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $11.2\mu\text{mol/L}$ 。X线胸片示心影呈普大型,心胸比值0.70,肺瘀血。心电图示左室肥大劳累,左房扩大,高度顺钟向转位,ST段水平下移 $0.5\sim 1.5\text{mm}$,T波低平或倒置。超声心动图发现左房内径 44.6mm ,左室内径 68.3mm ,右室内径 27.1mm ,EF 19%,FS 9%,二、三尖瓣均有返流,前后心包腔有液暗区。漂浮导管检查:肺动脉收缩压 3.34kPa ,全肺血管阻力 5.8 Wood 单位。诊断为扩张型心肌病(术后经病理检查证实),心功能Ⅳ

级(NYHA)。起病以来因心衰发作前后5次住院,经积极内科治疗症状改善不明显,决定行心脏移植术。

2. 手术及术后经过:获得供心并确认其质量可靠后开始手术。切除病变心脏,按左房、右房、肺动脉、主动脉顺序吻合,共费时82分钟,主动脉阻断111分,供心缺血时间(从供体主动脉阻断至受体主动脉开放)3小时零2分。心脏电击1次复跳,留置临时起搏导线,逐步脱机。术后43小时停用呼吸机,拔除气管插管。经扩容、正性肌力药及血管扩张剂等治疗,术后2天循环稳定,但B超示右心负荷过重。以异丙肾上腺素稀释连续静滴,藉以维持较快心率,并持续使用硝普钠扩张血管,心功能逐渐好转。免疫抑制治疗采用环孢素(CsA)、强的松(Pred)和硫唑嘌呤(Aza)三联用药(见附表)。术后第4天和第17天发生两次急性排斥反应,均用甲基强的松龙冲击治疗而控制。此后恢复顺利,原来的症状完全消失,术后2个月生活已能基本自理,目前健康情况及精神状态良好。

附表

术后头3个月免疫抑制使用情况*

	CsA ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	Pred ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	Aza ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)
初用量	4.0	1.0	2.0
第1月末	3.33	0.58	1.25
第2月末	3.0	0.33	1.25
第3月末	2.33	0.25	1.25

* 表内为每日总量,分2次服用。

讨 论

心脏移植用于治疗常规内外科疗法不能治愈的终末期心脏病人,近十余年来发展很快,近、远期效果良好。到1992年底,全世界心脏移植病例总数已超过2万例^[1]。我国张世译等于1978年首次作心脏移植,存活109天^[2]。此后的14年没有发展,直到1992年才

有少数单位开展此项工作^[3]。

1. 术后早期处理:心脏移植术后的早期处理和一般低温体外循环心脏手术基本相同,但也有某些特点:①供心自主神经被切断,交感神经和迷走神经对心脏的直接作用消失。心率调节主要受循环血液中儿茶酚胺水平和静脉回心血量影响,对体内的代谢需求反应迟缓。心搏出量的多少与心室前负荷

和心率密切相关,故补足血容量、维持较高的中心静脉压和较快心率十分重要;②受体因长期左心衰肺血管阻力多有不同程度增高,再经麻醉、低温、缺血、缺氧等影响,肺血管可能进一步收缩。而供心在低温缺血期间遭受一定损伤,恢复循环后如突然面对过高的后负荷,容易出现左、右心衰,尤其是右心衰。而术后早期右心衰又可导致心排出量降低。所以,减低后负荷、特别是右室的后负荷(肺血管阻力),值得重视。本例术后虽未出现典型心衰,但相当长时间内右室负荷过重。硝普钠在减低后负荷方面有良好效用。异丙肾上腺素除可增加心率、加强心肌收缩外,也能降低肺血管阻力,是心脏移植术后早期支持心功能的重要药物。本例在术后第 1 周用稀释的异丙肾上腺素静滴使心率维持于 110~130 次/分,以后逐渐减量(心率维持于 85~110 次/分),2 周后撤除。此后心率有时过缓(<70 次/分),则藉临时起搏器维持适当心率。1 周后自主心率逐步增加而停用起搏器。本例应用硝普钠持续 28 天(剂量 $2\sim 5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$),头数日还应用了多巴胺加强心脏泵血功能,术后患者未发生明显心衰。本例术后早期曾出现较多室性早搏,我们除注意电解质平衡和应用利多卡因外,还补充适量 MgSO_4 ,避免异丙肾上腺素用量过大,室性早搏逐渐消失。

2. 免疫抑制治疗:免疫抑制治疗是心脏移植术不同于一般心内直视手术的另一特点。术后头 3 个月内排斥反应发生率最高^[4],免疫抑制治疗尤为重要。本例在进入手术室前给予口服环孢素 A(CsA)6mg/kg,硫唑嘌呤(Aza)2mg/kg。术中完成吻合、开放主动脉时立即从人工心肺机内给予甲基强的松龙 500mg,以后每 8 小时由静脉给甲基强的松龙 120mg,共 4 次。术后第 1 天静脉点滴 CsA 200mg,从第 2 天起采用 CsA、Aza 和 Pred 三药联合口服,随着时间推移其剂量逐渐减少。Aza 和 Pred 为非特异性免疫抑制剂,副作用多,而 CsA 选择性抑制 T 淋巴细胞,体

液免疫功能基本保存,也不抑制骨髓。所以,我们的方针是:采用较小剂量 Pred 和 Aza,在保证肾、肝功能基本正常前提下,让 CsA 的血浓度处于较高水平。实际上,本例给予的 CsA 用量并不太多,但测得的谷浓度(RIA 法)却偏高。分析其原因,除了药物的生物利用度个体有差异外,可能与同时服用了较大剂量大扶康(氟康唑)有关。许多药物与 CsA 伍用时对其体内代谢过程有很大影响,这点在用药时应引起高度注意。本例术后早期肾功能有轻度损害,不久即恢复正常。术后早期胆红素进一步升高,以后亦逐渐降低而至正常。转氨酶和白蛋白则一直正常。舒张压有时偏高,但可以控制。Aza 最初用量为 $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,但不久 WBC 下降,以后逐步调整为 $1.25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,病人耐受良好,一直未曾停药。

3. 排斥反应的监测和处理:急性排斥反应的早期发现和及时处理是心脏移植术取得成功的又一关键。在 CsA 广泛应用的今天,心内膜心肌活检(EMB)被认为是诊断急排最可靠的方法。但 EMB 是一种有创检查,频繁进行会给病人带来很大负担。而且,可靠的 EMB 检查须要掌握熟练的技巧并达到应有要求。本例迄今只做过两次 EMB,均未达到国际上规定的严格要求^[5]。因此,我们监测排斥反应主要依靠:①严密的临床观察。在应用 CsA 之后,病人排斥反应出现较迟缓而隐蔽,但严密细致的观察还是可能发现某些线索:病人可有不适,倦怠,焦虑,嗜睡,食欲下降,低热、轻微气短,活动能力变差,下背疼痛。检查时可能发现颈静脉扩张,心率加快,心律失常,舒张期奔马律,心包摩擦音;②彩色超声心动图检查。超声诊断排斥反应的价值近年已引起重视^[6,7]。急性排斥时的超声改变主要是心室功能异常,左室等容舒张时间(IVRT)和二尖瓣压力减半时间(PHT)缩短,室间隔和左室后壁增厚,心肌内出现异常反光点,心内膜回声增强。本例术后第 1 个月内每日作超声检查一次。我们体会上述改变

如仅仅出现少数几项不一定有重要价值,最重要的是:①在系统观察中出现了新的异常并逐渐发展加重,且无其他原因可加以解释;②多项临床异常征象同时出现,且与超声等客观检查相符。总之,要强调的是连续观察和综合分析。我们依靠临床观察和超声检查于术后第 4 天和第 17 天发现有急排征象(其中一次为 EMB 证实)。这两次除超声异常外,均发现舒张期奔马律。经积极治疗,上述异常改变不久消失,从而进一步证实了原来的判断。必须指出,我们绝无意贬低 EMB 对诊断排斥反应的重要性,只是提出商榷,结合我国情况,可考虑根据临床出现可疑征象时才予施行,以减少检查频度。当然,这有待于今后积累更多的资料和经验才能作出恰当的结论。对急排的处理一般主张采用大剂量(每日 1000mg)甲基强的松龙静脉滴注(“冲击疗法”),连续 3 天为一疗程。我们在两次急排时使用甲基强的松龙剂量分别为 750、500、500mg 和 500、500、980mg。第二次冲击疗法刚结束,病人多次排出大量血便,经积极处理得到控制。我们体会到冲击治疗时甲基强的松龙剂量不宜过大,特别对于早期排斥反应更应如此。近年国外亦有学者提出采用中等剂量甲基强的松龙(每日 500mg 静滴,共 3 天)可获与大剂量相同的效果,而副作用显著减少^[8]。冲击疗法之后应继续密切监测,观察治疗效果。

4. 感染的防治:免疫抑制治疗使病人抗病能力降低,容易发生感染,这是可能导致心脏移植失败的另一严重危险。对于感染,关键在于预防。我们于术后早期对病人实行严密隔离:监护室内所有设施、用品均清洁消毒,严格控制进入室内人数,工作人员穿戴消毒的衣、裤、帽子、口罩和手套,穿刺及置管部位每日消毒并更换敷料,各种分泌排泄物要经常作培养。1 个月后逐步解除隔离。抗菌素主要采用第三代头孢素。一般主张在拔除各种置于深部的管道(纵隔、心包、胸腔引流管, CVP 管等)后即可停药。本例于两次大剂量激素冲击治疗后出现脓毒败血症和肺部感染,由于有强有力的抗菌素保护,未出现严重临床症状。故大量激素冲击治疗期间必须注

意感染的预防。在长期免疫抑制治疗下,病人的免疫能力降低,各种霉菌、病毒、寄生虫等引起的机会性感染可能性大为增加。本例术后虽长期应用无环鸟苷(抗病毒药)和大扶康(抗霉菌药)还是在术后第 2 月内先后出现轻症的单纯疱疹和巨细胞病毒(CMV)感染。据文献报道,心脏移植后 CMV 感染发生率可高达 62%~72%,其中 29%有明显临床症状^[9,10]。研究还表明,大剂量皮质激素是引起症状性 CMV 感染的唯一重要因素^[11]。故在保证有充分免疫抑制力的前提下,以采用较小剂量皮质激素为宜

(周汉槎 陈胜喜 袁明道 执笔)

参考文献

1. Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. tenth official report. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:541-548.
2. 张世译,等. 原位心脏移植 1 例报告. *中华外科杂志* 1980;18:204-207.
3. 周汉槎主编. 临床心脏移植. 湖南科技出版社 1993: 317-358.
4. Grattan MT, Moreno-Gabral CE, Starnes VA, et al. Eight-years results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99: 500-509.
5. The International Society for Heart Transplantation: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. *J Heart Transplant* 1990;9:587-593.
6. Valantine HA, Fowler MB, Hunt SA, et al. Change in doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation* 1987;76(Supp V): V-86.
7. Hsu DT, Spötnitz HM. Echocardiographic diagnosis of cardiac allograft rejection. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33:149.
8. Heublein B, Mahlers T, Haverich A. Pulsed steroids for treatment of cardiac rejection after transplantation. What dosage is necessary? *Circulation* 1989;80(Suppl 1): 1-97-99.
9. Pollard RB, Aryin AM, Gamberg P, et al. Specific cell-mediated immunity and infections with herpes viruses in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1982;73:679-687.
10. Dummer JS, White LT, Ho M, et al. Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplants who received cyclosporine. *J Infect Dis* 1985;152:1182-91.
11. Gorenssek MJ, Stewart RW, Keys TF, et al. Symptomatic cytomegalovirus infection as a significant risk for major infections after cardiac transplantation. *J Infect Dis* 1988;158:884-887.

cirrhosis in Jan. 1994. Postoperative immunosuppression was triple therapy with cyclosporine, methyprednisolone and azathioprine. Postoperative value of sGPT was basically normal. Size and shape of the graft were normal. Good graft function was demonstrated by B ultrasound and SPECT. Because the patient had depressed marrow induced by occupational disease and polycystic kidney, So the postoperative immunosuppressive therapy was interfered, that the patient occurred two rejection, but they were controled rapidly by the treatment of large dosage methy prednisolone. Six months after transplantation, the patient died suddenly, but the reason is not clear.

ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION: PRILIMINARY REPORT OF A CASE

Heart Transplantation Collaboration Group Xian-Ya Hospital, Hunan Medical University (湘雅心脏移植协作组) 410008

The early result of orthotopic heart transplantation on an advanced dilated cardiomyopathy patient was reported. After the operation, more than 4 moonths are elapsed and she is doing well. Participants of heary transplantation must be well organized and different groups closely collaborated. The best way of presservation of donor heart is to minimize the ischemic time as short as possible. In the immediate post operative period, except compensate the loss of circulation volume, it is very important to maintain a moderatè rapid heart rate and to decrease afterload of ventricles. As for immunosuppresive therapy, we prefer a low dose of steroids as well as azathioprine. Under the condition of normal or near normal renal and hepatic function, a morderate high trough level of cyclosporine is permitted. Close and systemic clinical observation and echocardiography are helpful in early detection of acute rejection. When rejection does occur, a moderate dose of pulsed steriods can achieve the same good result as high pulsed dose and with less morbidity. Prophylaxis and early detection of infection is the key of treatment.