

心脏移植术供体选择的研究进展

徐迪 综述 程可洛 审校

自 1967 年人类首例同种原位心脏移植术开展以来,心脏移植术已成为终末期心力衰竭患者的常规疗法^[1]。截止 2006 年,全球心脏移植例数已超过 73 000 例^[2]。美国器官分享联合网络(UNOS)制定了明确的心脏移植手术指征^[3]:内科或其他外科治疗手段无效的终末期心脏病;射血分数(EF)<0.20;预计生存时间大于 1 年的可能性<75%;年龄不宜>55 岁;肺血管阻力必须<6Wood;其他脏器无严重器质性病变。目前心脏移植术后 1 年生存率接近 90%,7 年生存率接近 75%^[4]。如何在有限的供体中筛选合适的心脏,达到供-受体的最佳匹配,以提高术后患者的生存率,是目前各国学者关注的热点。本研究总结了国内外有关心脏移植术供体选择的研究结果,旨在了解供心选择标准的变化。

1 供体来源及传统的供心标准

人类首次心脏移植采用的供心是已停跳心脏(NHBD)。随着脑死亡法在国际上的广泛认可,脑死亡患者成为供心的主要和标准来源^[5]。脑死亡器官捐献(DBD)有利于推动临床心脏移植的公开化、正规化、合法化。传统的供体心脏标准包括:年龄<50 岁;心脏超声没有心脏运动异常;左心室射血分数>50%;瓣膜结构功能良好;正性肌力药物多巴胺<15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;供-受体体质量比例为 0.7~1.5;冷缺血时间<4h;没有感染;血清学检查未发现乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病等;心电图正常或者轻微的 ST-T 改变,无心脏传导异常。

2 供心选择标准变化

随着心脏移植术的不断发展,上述标准在临床实践中的各项具体指标已经逐步放宽。

2.1 年龄 传统标准认为供者年龄<50 岁,高龄(>50 岁)供者存在心脏功能性或器质性病变的潜在风险,增加术后死亡率及并发症、同种移植血管病变的发生率。但目前,许多研究中心都在积极探索在严格掌握心脏移植术适应症条件下,降低供者年龄限制的道路。有学者^[6]以 1986~1997 年德国心脏中心所施行的 989 例心脏移植供者为研究对象,供者均为脑死亡者,年龄 4d~69 岁,平均(33 \pm 14)岁;将供者分为年龄>55 岁组与 \leq 55 岁组,以 Logrank 法进行比较,两组受者存活率差异无显著性。国际上移植成功病例中最大供体年龄为 69 岁^[6],国内则为 48 岁^[7]。国内目前供者年龄多为 25~35 岁,平均(30 \pm 5)岁。

2.2 健康状况

2.2.1 循环系统以外的器质性或功能性疾病 一般认为下述脑死亡供体伴有心脏病变的高风险,应视为供心选择的禁忌指标:①泌尿系统:肾小球疾病,急、慢性肾功衰;②内分泌系统:Graves 病,甲亢性心脏病;③代谢疾病:糖尿病;④中枢神经系统:脑梗死,脑出血。

由于感染是心脏移植术后早期死亡的主要原因,故传统标准规定供体应无全身性感染,肝炎病毒、巨细胞病毒(CMV)、HIV 检测阴性。由于供心紧缺,一些中心采用了血培养阳性,但心脏不受累的供心。受者常规术前应用预防性广谱抗生素治疗,同时对供体作血培养,根据培养结果改用敏感抗生素。Valluvan 等^[8]收集了 32 例供体感染者,其中 7 例供体因真菌感染、病毒性脑膜炎或心内膜炎而弃用,其余 25 例用于心脏移植;所有受者术前术后均接受抗生素治疗,其中术后 10 例细菌培养阳性;除 3 例供心需用肾上腺素维持血压外,余者功能良好。

在一项多中心队列研究中,Gasink 等^[9]收集了 1994~2003 年间的 10 915 例心脏移植患者,其中 261 例接受了 HCV 阳性供体的心脏;1 年、5 年、10 年生存率在 HCV 阳性供体组分别是 83%、53%和 25%,而 HCV 阴性组分别是 92%、77%和 53%,二组的差异具有统计学意义;HCV 阳性供体移植者更易因肝脏疾病或冠状血管疾病死亡,HCV 阳性供体相关的相对危险度为 2.1。作者的结论是 HCV 阳性供心可降低移植术后存活率,但不受移植者 HCV 状态和年龄的影响。高龄是 CMV 感染的高危因素,术后晚期感染又以 CMV 感染发病率最高,CMV 感染供体直接弃用。目前国内外尚无有关 HIV 抗体阳性供心的报道。

2.2.2 循环系统疾病 传统供心标准规定伴有器质性心脏病者不能作为供心者。供体伴有冠状动脉粥样硬化,不考虑作为供心。随着对供体年龄限制的放宽,高龄供体的冠状动脉存在潜在的病变即内膜增厚。应常规对供体行冠脉造影检查,以充分估计供体有无冠心病、心肌缺血的风险。如无条件行冠脉造影检查,可在取心时用肉眼判断和手指触摸排除冠状动脉硬化。对于可能被忽视的轻微冠状动脉硬化,认为对移植后早、中期患者的存活率无太大影响^[6]。国外有报道认为供心者年龄大并不增加冠状动脉弥散性病变更发生率,仅增加单一冠状动脉病变发生率;单一冠状动脉病变与移植术早期衰竭无明确关系,且这种病变可用 PTCA 或搭桥手术来治疗。

心功能不全的心脏无法满足循环的需要,一般不考虑作为供心;其中部分病例的心脏在正性肌力药物的支持下能够

恢复至正常的射血分数,当药物的需要量不大时,这些心脏可以用于移植。伴有心律失常的供心常被弃用,但脑死亡后才发生的完全性房室传导阻滞或三支传导阻滞于移植后可恢复,可以用作供心。P-W-P 预激综合征的供心可在术后使用射频消融术来消除预激,但 Q-T 时间延长的供心用于心脏移植将可能带来极严重的不良后果。

传统标准认为心脏瓣膜病变的供体应放弃选用,因术后可能导致患者再次出现心力衰竭。近年来,处于供体标准的边缘性供体(margin donor)正成为研究对象。2001 年在美国水晶市举行的最大程度使用尸体供心建议的会议中提出,同期实行继发孔型房间隔缺损修补或者功能正常的二叶式主动脉瓣、轻-中度二尖瓣或者三尖瓣返流能够用作供心,但同期进行换瓣手术应该慎重。王春生等^[10]报道:9 例卵圆孔未闭的供心,先行卵圆孔缝闭术,然后再行移植;1 例大室间隔缺损的供心,先行室间隔缺损修补术,然后再行移植;1 例冠状动脉开口异常的供心,复跳后心肌收缩乏力,遂施行右冠状动脉松解术,其后复跳良好。并认为患有单纯先天性心脏病的供体,经适当处理后移植,受者近期随访结果令人满意,提示有先天性缺陷的供心在适当处理后亦可作为良好的供体使用。

2.3 体重匹配 供受者体重比例应控制在一定范围内。UNOS 选择标准为体重差在 $\pm 20\%$ 以内^[3],我国一般采用体重差 $< 20\%$ 。上海复旦大学中山医院开展 212 例心脏移植术中,仅有 8 例体重差 $> 20\%$ ^[11]。

供心过大指供体与受体之间体重之比大于 25%。受者中度肺动脉高压(肺动脉阻力 3~6Wood 单位),术前应接受降肺动脉压力治疗,推荐使用过大的供心。有利于术后减少右心室衰竭并发症的发生。如无肺动脉高压,但供心过大时,则采取切开两侧心包解决供心过大的问题。

供心过小指供体/受体体重之比 $< 80\%$,或供体/受体体重差在 10%~20%者。过小的供心主要是由儿童提供。在很多情况下,由于受者为成年患者,体重匹配远远 $> 50\%$ 而遭到弃用。由于供心过小可引起术后肺动脉高压、右心室衰竭、循环血量不足等问题,故其使用多局限于儿童之间的供受体需求。Valluvan 等^[12]认为对于迫切需要进行心脏移植的患者,可以考虑过小的供体,但肺动脉压 > 5 Wood 单位是接受过小供心的禁忌证;随访资料显示,这些儿童的供心可发生功能和形态方面的适应性变化,心脏容量和质量都会增大。

2.4 免疫学相容性 急、慢性排斥反应是心脏移植术后患者死亡的另一个主要原因。器官移植组织配型的匹配可明显减少排斥现象的发生。组织配型的主要内容包括:①ABO 血型;②HLA 等位基因;③群体反应性抗体(PRA);④淋巴细胞毒交叉配合试验(CDC)。

ABO 血型必须相同或相容,临床上首选同血型供体。在供体严重不足时,可酌情考虑使用 O 型供体。国内已有供、受体分别为 A 型、AB 型配型成功的病例报道^[13]。由于新生儿或婴儿的免疫系统不成熟,ABO 血型不合的心脏移植可在新生儿或婴儿中选择性进行。Gambino 等^[14]发现许多心力衰竭晚期的婴儿,进行 ABO 血型非匹配的心脏移植没有发生超急性

排斥反应;1 例 2 月龄 O 型心脏肿瘤受者,接受 19d A 型婴儿供体心脏,手术非常成功。

一般来说,供受者间 HLA-A、B、DR&DQ 位点上 8 个等位基因需有 ≥ 3 个相合,其中以 HLA-DR 最重要。Kaczmarek 等^[15]总结了 240 例心脏移植患者的长期随访结果,发现 HLA-DR 完全匹配者 5 年生存率为 90%,1 个、2 个 HLA-DR 不匹配者 5 年生存率则分别为 79%、68.1%;HLA-DR 完全匹配者 5 年后血管病变发生率为 10%,而 1 个、2 个 HLA-DR 不匹配者 5 年后血管病变发生率分别为 39%、46%。我国学者认为^[16]无论是传统的 HLA 抗原配型标准,还是氨基酸残基配型标准,抑或仅 DR 位点配型,对心脏移植受者的急性排斥反应发生率及近期死亡率均无影响。而且影响移植心存活的因素有很多,包括重复移植、供受者年龄、原发病、冷缺血时间等。所以就我国目前国情而言,心脏移植术前不进行 HLA 常规配型亦是可行的。

PRA 可在移植前预测排斥反应和移植后预警移植物的丧失,使器官移植后各种排斥反应的发生率显著降低^[17]。国内常规做法是 PRA 百分比 $< 10\%$ 。Gonzalez Stawinski 等^[18]的研究显示:经活检确诊为急性排斥反应的心脏移植者中,20%出现移植性冠心病,移植前 PRA 与移植晚期死亡高度相关;表明 PRA 是心脏移植术后发生排斥反应、移植物功能丧失的重要原因和死亡危险因素。但国内有研究表明^[16]PRA 阴性和阳性者的急性排斥反应发生率和近期生存率无显著差异。移植术前供、受者应常规进行 CDC,国内对普遍采用 CDC 阳性率 $< 10\%$ 尚无争议。

2.5 性别匹配 心脏移植术中普遍存在性别不匹配,此现象目前已受到重视。男女两性在基因表达上均存在差异,临床表现和治疗反应等方面亦存在着基于生物学因素的差异^[19]。我国的供心者主要为男性,其中一部分是移植给女性患者。有研究^[20-22]表明性别是心脏移植术后 1 年内发生排斥反应的重要危险因素;与男性受者相比,接受男性供心的女性受者(特别是经产妇)移植后首次急性排斥反应发生更早,频数更高,HLA 抗体的出现时间也更早。Eric Weiss^[23]基于 UNOS 对约 1.8 万例心脏移植患者的跟踪调查,其中 71%患者接受同性供心,29%接受异性供心;接受同性供心者术后 30d 内死亡率 $< 25\%$,术后 1 年死亡率 $< 20\%$;认为最成功的心脏匹配是男性之间的心脏移植,成功率最低的是男性患者接受女性供心。

3 供体缺乏的解决办法

如何在有限的供体中筛选最佳的供心,达到最满意的临床疗效一直是心脏移植学界的研究重点。对于那些迫切需要治疗的终末期心力衰竭患者,选择供体的指征一再放宽,那些原来认为高风险的供体已逐渐在临床上使用,并取得令人满意的疗效。这给我们提出了一个新问题,即高风险供体的选择。随着医疗技术的不断发展,将会有越来越多的合适供体提供给患者,为之解除病痛。

此外,国内外目前正在积极开展供心保护技术改进、人工心脏研制、异体异位心脏移植研究、已停跳供体的供心移植。

4 展望

随着手术方式的改进,心肌保护技术的更新以及新型免疫抑制剂的问世,心脏移植正朝着多元化、成熟化的方向蓬勃发展。随着供体指征的逐渐放宽,将会有更多的供体投入到临床移植中,更多的患者得到医治。我国人口众多,有着其他国家无法比拟的巨大优势,可通过下述途径来获得较多的心脏供体:①建立完善的器官网络共享系统;②进一步完善有关器官捐献的法案;③政府大力宣传,转变国民大众传统的思想观念体系;④加强国际之间的学术交流,研讨新对策。

参 考 文 献

- Hertz M I, Boucek MM, Deng MC, et al. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2005 annual reports [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 939-944
- Jonge N, Kirkels JH, Klopping C, et al. Guidelines for heart transplantation [J]. NethHeart J, 2008, 16(3):79-87
- Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Edmunds HL. Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill, 1997: 1409-1449
- Taylor DO, Brown RN, Jessup ML, et al. Progress in heart transplantation: Riskier patients yet better outcomes: A 15 year multi-institutional study [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(2):s61
- Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors [J]. Minerva Anesthesiol, 2009, 75(3):125-133
- 洪丰, 翁渝国, 梁红, 等. 放宽心脏移植供、受者年龄的可行性研究. 中华器官移植杂志, 2000, 21(5):262-263
- 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. 原位心脏移植 43 例. 中华医学杂志, 2004, 84(8):646-648
- Valluvan J, Satoshi F, Thomas WP, et al. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. Ann Thorac Surg, 1996, 62:1268-1275
- Gasink, Leanne B. Blumberg, Emily A. Localio, ARussell, et al. Laubenbach, Ebbing Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. JAMA, 2006, 296 (15):

1843-1850

- 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 原位心脏移植治疗终末期心脏病 141 例. 中华器官移植杂志, 2006, 27(3):152-155
- 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 上海中山医院 212 例原位心脏移植经验. 心血管外科及体外循环汇编, 2005:463
- Valluvan J, Satoshi F, Thomas WP, et al. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. Ann Thorac Surg, 1996, 62:1268-1275
- 刘天起, 马延平, 王东敏, 等. 原位心脏移植 17 例报告. 中华现代外科学杂志, 2009, 6(10):589-592
- Gambino A, Torregrossa G, Cozzi E, et al. ABO-incompatible heart transplantation: crossing the immunological barrier [J]. J Cardiovasc Med, 2008, 9(8):854-857
- Kaczmarek I, Deutsch MA, Rohrer ME, et al. HLA-DR matching improves survival after heart transplantation: is it time to change allocation policies [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25:1057-1062
- 潘荪, 王春生. HLA 配型、PRA 检测在心脏移植中的应用研究. 中国临床医学, 2006, 13(5):703-704
- Ozawa M, Terasaki PI, Lee JH, et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the Prospective Chronic Rejection Project [J]. Tissue Antigens, 2007, 69(Suppl 1):174-179
- Gonzalez Stawinski GV, Cook DJ, Chui J, et al. A comparative analysis between survivors and nonsurvivors with antibody mediated cardiac allograft rejection [J]. J Surg Res, 2007, 142(2):233-238
- Wizemann TM, Pardue ML. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington, DC: National Academies Press, 2001
- Zeier M, Dohler B, Opelz G, et al. The effect of donor gender on graft survival. J Am Soc Nephrol, 2002, 13:2570-2576
- De Santo L S, Marra C, De Feo M, et al. The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. Ital Heart J, 2002, 3: 419-423
- Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ 3rd, et al. The role of gender in heart transplantation. Ann Thorac Surg, 1998, 65:88-94
- 埃里克·韦斯. 器官移植相关学科新闻. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 18:3420

(收稿:2010-08-16)