

同种异体原位心脏移植术临床研究

王 东, 刘天起, 马延平, 王明华, 李培杰, 刘鲁祁, 李 敏, 许 莉, 张 辉

山东省千佛山医院 济南市 250014

摘要 目的 研究同种异体原位心脏移植术治疗终末期心脏病过程中的经验教训, 以进一步提高治疗效果。方法 为 20例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术, 其中采用标准原位心脏移植术 1例, 双腔静脉吻合原位心脏移植术 19例, 其中心肾联合移植 1例。术中及术后给予一氧化氮(NO)吸入及静脉持续泵入前列环素, 降低肺动脉压预防右心功能不全。手术应用巴利昔单抗及大剂量甲基强的松龙(MP)预防急性排斥反应。术后常规抗排斥治疗采用环孢素 A(CsA)与泼尼松(Pred)加霉酚酸酯(MMF)三联方案。肾功能不全患者延迟时间应用 CsA。结果 3例术后出现急性排斥反应, 给予大剂量 MP冲击治疗 3d缓解; 1例术后第 3d出现肾功能衰竭, 给予血液透析; 早期霉菌感染 2例。早期死亡 2例, 1例为术后 25h上消化道出血; 1例为心肾联合移植术后 18d发生肺动脉栓塞。随访 1~84个月, 晚期死亡 2例, 1例为术后 35d肾功能不全及抗排斥药物神经毒性反应所致; 1例为术后 46d感染性休克死亡。存活病例心功能恢复至 II级(NYHA分级), 恢复正常工作和生活。结论 严格掌握受体适应证、合适的手术方法及合理的围术期管理是提高同种异体原位心脏移植术疗效的关键。

关键词 扩张型心肌病; 肥厚型心肌病; 缺血性心肌病; 心脏移植; 心肾移植

中图分类号: R654.2 文献标识码: B 文章编号: 1672-3422(2010)22-0126-03

Clinical Study of Orthotopic Heart Transplantation

WANG Dong LIU Tianqi MA Yanping et al

Shandong Provincial Qianfoshan Hospital Jinan 250014, China

ABSTRACT Objective To explore the experience of orthotopic heart transplantation and to improve the therapeutic effect. Methods Totally 20 patients with end-stage cardiomyopathy were treated with orthotopic heart transplantation including a case of dilated cardiomyopathy, 1 patient received conventional Stanford cardiac transplantation and 19 patients received bicaval anastomotic cardiac transplantation and 1 patient with combined heart and kidney transplantation (CHRT). The patients with pulmonary hypertension were treated with inhalation of NO and continuous pumping into the pulmonary artery during and after operation, which could reduce pulmonary artery pressure to prevent right cardiac dysfunction. To prevent acute rejection, Basiliximab and high-dose Medrol were used. All cases were prescribed with Cyclosporine A + Corticosteroids + MMF. Results 2 patients died in an early post-operative stage, 1 of which died at 25 hours after operation for upper gastrointestinal hemorrhage, another patient with heart and kidney transplantation died at 18th day for thrombus of pulmonary artery. During 1~84 months follow-up, 2 patients died in the later stage, 1 of which died at 35th day for renal insufficiency and neurotoxicity of anti-rejection drug, another died at 46th day for infectious shock. The heart function of the survived patients recovered to level I~II (NYHA). Conclusion The operative result of heart transplantation can be improved by accurate selection for recipient, suitable surgical procedure and accurate management of peri-operation.

KEY WORDS Dilated cardiomyopathy; Hypertrophy cardiomyopathy; Ischemic cardiomyopathy; Heart transplantation; CHRT

床治疗效果满意。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 资料 受体男 13 例、女 7 例, 年龄 (41.5 ± 9.5) 岁, 体重 (65.4 ± 9.6) kg。扩张型心肌病 16 例, 肥厚型心肌病 2 例, 缺血性心肌病 2 例。合并主动脉瓣二叶畸形腹主动脉瘤 1 例, 肾功能不全 3 例, 中度以上肺动脉高压 7 例。心功能 (NYHA 分级) IV 级 18 例, II 级 2 例。术前心脏超声 (UCG) 示左心室射血分数 (LVEF) $19\% \sim 35\%$, 平均 $(25 \pm 7.2)\%$ 。采用标准原位心脏移植术 1 例, 双腔静脉吻合合法原位心脏移植术 19 例, 其中心肾联合移植 1 例。供体均为脑死亡者, 年龄 18 ~ 39 岁, 既往无心血管疾病史。15 例供、受体 ABO 血型一致, 2 例为 O 型和 A 型, 1 例为 O 型和 B 型, 1 例为 B 型和 AB 型, 1 例为 A 型和 AB 型。供体、受体体重相差 $< 20\%$ 。19 例群体反应性抗体试验 (PRA) 阳性率 $< 10\%$, 另 1 例 PRA 阳性率 $> 10\%$, 术前检验供、受体淋巴细胞毒交叉配合试验阴性 (阳性率 $< 10\%$)。

1.2 手术方法 手术采用标准原位心脏移植术 1 例, 双腔静脉吻合合法原位心脏移植术 19 例, 其中心肾联合移植 1 例。供心热缺血时间 4 ~ 8 min, 冷缺血时间 90 ~ 314 min。供心按常规步骤、方法获取, 心脏灌注、保存均用 UW 液^[1]。手术均在全身麻醉体外循环 ($24 \sim 28^\circ\text{C}$) 中度低温下进行。体外循环时间 (118.0 ± 74.5) min, 主动脉阻断时间 (65.5 ± 29.7) min, 心脏吻合时间 41 ~ 60 min。主动脉阻断开放后, 心脏均自动复跳。供、受体心脏的各吻合口均采用单层连续外翻缝合方法。

1.3 围术期管理 ①术中及术后持续监测肺动脉压, 应用一氧化氮 (NO) 吸入及静脉持续泵入前列环素, 预防发生右心功能不全。肺动脉高压者吸入 NO 16 ~ 72 h 术后留置 Swan-Ganz 漂浮导管监测肺动脉压 48 h 肺动脉内持续泵入前列环素 $0.5 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, PAP 维持在 $20 \sim 25 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$) 以下, 同时应用速尿、安体舒通等利尿剂, 控制中心静脉压 (CVP) 在 $9 \sim 17 \text{ cm H}_2\text{O}$ 。②排斥反应监测及处理: 手术应用巴利昔单抗及大剂量甲基强的松龙 (MP) 预防急性排斥反应。术后当日每 8 h 给予甲强龙 120 mg 静脉推注, 连续 3 次。拔除气管插管后应用环孢素 A (CsA) + 泼尼松 (Pred) + 骁悉 (MMF) 三联方案治疗, 肾功能不全患者延迟时间 (72 ~ 96 h) 服用 CsA。术后第 1 周每日监测肝、肾功能, 严密监测

UCG 以预防急性排斥反应。

2 结果

3 例分别于术后 6 9 13 d 出现急性排异反应, 给予大剂量 MP 冲击治疗 3 d 后缓解; 1 例术后 3 d 出现急性肾功能衰竭, 血液透析治疗 21 d 好转; 早期霉菌感染 2 例, 经长期抗真菌治疗后痊愈。早期死亡 2 例, 1 例为术后 25 h 上消化道出血; 1 例为心肾联合移植术后 18 d 发生肺动脉栓塞。随访 1 ~ 84 个月, 晚期死亡 2 例, 1 例为术后 35 d 肾功能不全及抗排斥药物神经毒性反应所致; 1 例为术后 46 d 感染性休克死亡。存活病例心功能恢复至 I ~ I 级 (NYHA 分级), 恢复正常工作和生活。心电图检查均为窦性心律。超声心动图检查 LVEF $(64.2 \pm 5.8)\%$, 5 例有二尖瓣和三尖瓣轻度关闭不全。

3 讨论

3.1 手术适应征 依据临床症状和体征, 结合超声心动图左室射血分数及对正性肌力药物的依赖程度, 可疑判定患者是否处于心脏病的终末期。准确判断肺血管的情况, 晚期心肌病患者多伴有不同程度的肺动脉高压, 此为影响手术成功的重要因素之一, 也是导致术后早期移植心脏右心功能衰竭的主要原因^[2]。不可逆性肺血管病变引起肺血管阻力增高导致心脏移植后右心衰, 而可逆性肺血管病变的肺动脉高压者, 因移植术后左心功能的改善而使肺动脉压力降低。术中及术后应用 NO 及前列环素可有效地降低肺动脉压力, 预防发生右心功能不全。一般认为, $\text{PAP} > 60 \text{ mm Hg}$, $\text{PVR} > 6 \text{ Wood}$ 单位为原位心脏移植的禁忌证。另外, 应判断其他器官功能, 排除肝、肾等脏器严重器质性病变, 恶性肿瘤及弓形虫感染、精神病等, 受者年龄一般应 < 65 岁。

3.2 手术方法 目前临床上常用的同种异体原位心脏移植术式有标准术式 (SOIH) 和双腔静脉吻合合法原位心脏移植术 (BOIH) 两种, 国际上推荐 BOTH^[3]。本组 1 例采用 SOIH, 19 例采用 BOTH 取得了满意效果。故同种异体原位心脏移植术应尽可能选用 BOTH。

良好的心肌保护是保障手术成功、预防早期心功能不全的另一主要因素。笔者体会以下几点: ①尽量缩短心脏的热缺血及冷缺血时间, 与术者操作的熟练程度密切相关。②供心采用逆行灌注方法, 以 4°C 冷晶体液灌注及 UW 液行主动脉

白血 DNA 样本研究 Cyclin D1 (A870G) 基因多态性与原发性乳腺癌病理参数的关系。提示 Cyclin D1 (A870G) 基因多态性与乳腺癌患者的月经状态、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、TNM 分期、erbB-2 表达及 ER 表达均无显著性相关, 而该基因多态与乳腺癌患者的孕激素受体 (PR) 状态显著相关, 并且携带 GG 基因型的患者与 (AA+AG) 基因型患者相比, 其 ER/PR 蛋白表达状态显著性相关。为进一步探讨其在乳腺癌发生、发展、个体化治疗及预后等方面的认识具有重要意义。

参考文献

- [1] Betticher DC, Thatcher N, Altermatt HJ, et al. Alternate splicing produces a novel cyclin D1 transcript [J]. *Oncogene* 1995; 11: 1005-1111.
- [2] Ryan C, Lewis R, Robert M, Bostick D, Wen X, et al. Polymorphism of the Cyclin D1 Gene CCND1 and Risk for Incident Sporadic Colorectal Adenomas [J]. *Cancer Research* 2003; 63: 8549-8553.
- [3] Yu Jing Zhang, Shu Yuan Chen, Chien Jen Chen, et al. Polymorphisms in Cyclin D1 gene and Hepatocellular Carcinoma [J]. *Molecular Carcinogenesis* 2002; 33: 125-129.
- [4] Wang Rui, Zhang Jianhui, et al. The association of CY-

clin D1 (A870G) polymorphism with susceptibility to lung cancer in Northern Chinese population [J]. *Tumor* 2003; 23(5): 364-366.

- [5] Raquel C, Ana M, Daniela P, et al. Increased risk of cervical cancer associated with cyclin D1 gene A870G polymorphism [J]. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005; 160: 49-54.
- [6] Michea C, Can-Lan S, David V D B, et al. The effect of cyclin D1 (CCND1) G870A polymorphism on breast cancer risk is modified by oxidative stress among Chinese women in Singapore [J]. *Carcinogenesis* 2005; 26(8): 1457-1464.
- [7] Kripp P, Langsenlehner U, Renner W, et al. The 870G/A polymorphism of the cyclin D1 gene is not associated with breast cancer [J]. *Breast Cancer Research Treat* 2003; 82: 165-168.
- [8] Xiao S, Derek BM, Qiu C, et al. Association of Cyclin D1 Genotype with Breast Cancer Risk and Survival [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 91-97.
- [9] Xiao ou shu, Derek B Moore, Qiuyin Cai, et al. Association of Cyclin D1 Genotype with Breast Cancer Risk and Survival [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prev* 2005; 14(1): 91-97.

2010-08-29 收稿

(接 127 页) 灌注及保护作用。③吻合过程中仍要重视心肌低温保护, 必要时给予冷血停跳液灌注。

3.3 抗排斥治疗及排斥反应的监测 对于心脏移植受者, 移植中、远期的主要死亡原因为急性排斥反应与感染, 这与免疫抑制剂的正确使用密切相关。免疫抑制剂用量不足易发生排斥反应, 过量易导致感染等发生。手术时应用巴利昔单抗及大剂量甲基强的松龙 (MP), 可预防急性排斥反应发生。术后出现急性排斥反应, 可给予大剂量 MP 冲击治疗。肾功能明显损害者, 术后可适当延迟口服 CSA 的时间, 待肾功能恢复后再常规进行免疫抑制治疗, 必要时应用血液透析治疗辅助。术后抗排斥反应主要为 CSA+Pred+MMF 三联方案, 维持 CSA 血药谷浓度在 250~300 ng/ml, 注意 CSA 用量过大可造成严重的肝、肾功能损害而继发感染。一般认为心内膜活检术 (EMB) 是诊断术后排斥反应发生金标准, 但 EMB 属有创性检查且价格昂贵, 有引起并发症发生的危险, 术后早期频繁检查, 会给患者带来新的身心负担。笔者认为依据临床症状与体征、ECG 表现、心肌血清酶学检测

对照检查的方法可预测早期排斥反应。术后每周 3 次行超声心动图检查并连续 2 周, 以后逐减检查次数, 主要是检测室间隔厚度和射血分数 (EF) 的变化, 左室等容舒张时间 (LRT) 及二尖瓣压减半时间 (PHT) 对排斥反应的诊断也有意义^[4]。

综上所述, 严格掌握受体适应证、合适的手术方法及合理的围术期管理可提高同种异体原位心脏移植术的疗效。

参考文献

- [1] Favalloro R, Peradejordi M, Berlogetti A, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina [J]. *Transplant Proc* 2010; 42(1): 321-323.
- [2] Irving C, Parry G, O'Sullivan J, et al. Cardiac transplantation in adults with congenital heart disease [J]. *Heart* 2010; 96(15): 1217-1222.
- [3] Muş oz—Guipsa C, Ginel A, Montiel J, et al. Orthotopic heart transplantation in patients with transposition of the great arteries [J]. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(2): 216-219.