

原位心脏移植 14 例

Orthotopic heart transplantation in 14 patients



简劲峰¹, 封加涛¹, 彭峰¹, 苏艳玲¹, 叶华安¹, 林家旺¹, 陈良万², 黄雪珊², 吴锡阶²

1. 广东省佛山市第一人民医院暨中山大学附属佛山医院 心血管外科 (广东佛山 528000)

2. 福建医科大学附属协和医院 心外科 (福州 350001)

【摘要】 目的 总结 14 例原位心脏移植的治疗经验。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月至 2015 年 9 月我院行原位心脏移植术终末期心脏病患者的临床资料, 其中男 11 例、女 3 例, 年龄 22 ~ 62 (46.7±10.1) 岁。4 例使用抗 Tac 单克隆抗体诱导治疗, 10 例使用巴利昔单抗克隆抗体诱导治疗。采用 4℃ 组氨酸-色氨酸-酮戊二酸 (HTK) 液保护供心。2 例采用经典式原位心脏移植, 12 例采用双腔静脉法行心脏移植。术后采用环孢素或他克莫司+吗替麦考酚酯+激素三联抗排斥方案。**结果** 术后早期 1 例因多器官功能衰竭合并严重感染死亡。早期并发症有: 败血症 1 例, 硬膜外血肿 1 例, 急性肾功能不全 1 例, 移植术后右心功能不全 2 例, 低心排血量并需要体外膜肺氧合支持 1 例。术后长期随访: 截至 2016 年 6 月, 2 例失访, 1 例于术后 30 个月因自行停药抗排斥药物死于急性排斥, 1 例于术后 36 个月死于肺癌。余 9 例存活 9 ~ 121 个月, 生活质量良好。**结论** 心脏移植是治疗终末期心脏病的有效方法, 熟练的手术技巧、合理的免疫抑制治疗, 围术期管理经验、密切监测和治疗感染和排斥及患者依从性均影响着心脏移植的效果。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制; 治疗效果

终末期心脏病患者人数每年呈上升趋势, 心脏移植是治疗终末期心脏病的唯一有效方法, 心脏移植主要目的是为了改善患者病情, 延长生命, 最大限度提高患者生存质量。我科 2006 年 1 月至 2015 年 9 月为 14 例终末期心脏病患者施行了同种异体原位心脏移植术, 效果良好, 现报告如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

14 例受者中, 男 11 例、女 3 例, 年龄 22 ~ 62 (46.7±10.1) 岁, 体质量 45 ~ 70 (53±15) kg。受者术前通过胸部 X 线片、心电图、心脏超声、心肌核素灌注扫描和冠状动脉造影检查, 均确诊为终末期心力衰竭。12 例为扩张型心肌病, 2 例为缺血性心肌病。1 例合并乙型肝炎, 1 例合并丙型肝炎, 1 例合并 2 型糖尿病。超声检查: 左室射血分数 18% ~ 32% (25%±0.4%), 肺血管阻力为 184 ~ 392 (264±136) dyn·s·cm⁻⁵。供体均为男性脑死亡患者, 供受体 ABO 血型一致, 群体反应性抗体 (panel reactive antibodies, PRA) 检测均阴性, 13 例体质量差 < 20%, 1 例体质量差约为 25%。

1.2 手术方法

1.2.1 供心的摘取 正中开胸供体全身肝素化后, 阻断上下腔静脉, 阻断升主动脉远端, 心肌灌注液为 30 ~ 50 ml/kg 组氨酸-色氨酸-酮戊二酸 (HTK) 液。先用 4℃ 1 000 ml HTK 液直接灌注心脏, 依次切断上腔静脉、下腔静脉、左、右肺静脉、升主动脉远端和肺动脉分叉处, 剪下心脏后装入无菌器皿中, 继续将余量 HTK 液灌完后, 密闭保存。

1.2.2 心脏移植术 前 2 例采用经典式原位心脏移植技术, 后 12 例均采用双腔静脉吻合法, 后者为完全切除右房, 保留上下腔静脉开口和左房后壁。供心上下腔静脉尽量保留长些, 受体上下腔静脉插管尽可能位于远端。右上肺静脉置入左房引流管。吻合顺序为左心房、下腔静脉、上腔静脉、肺动脉和主动脉, 术毕常规安置心外膜临时起搏导线。

1.2.3 免疫抑制方案 采用单克隆抗体诱导治疗联合钙调磷酸酶抑制剂 (CNI)+吗替麦考酚酯+激素四联方案。免疫诱导治疗早期 4 例采用抗 Tac 单克隆抗体 (商品名: 塞尼派)。后 10 例采用巴利昔单抗克隆抗体 (商品名: 舒莱), 术前 2 h 静脉注射 20 mg, 术后第 4 d 再注射一次 20 mg。术中麻醉后及主动脉开放前分别应用甲强龙 500 mg, 回到监护室后再次给予甲强龙 150 mg, 以后每 8 h 150 mg, 共 3 次。拔除气管插管后口服强的松 1 mg/(kg·d),

以后每 3 d 减量 10 mg 至 10 mg 维持 6 个月至 1 年。术后第 2 d 开始服用吗替麦考酚酯(商品名:骁悉)1.5~2.0 g/d。CNI 采用环孢素 A(CsA)或他克莫司(FK506)。根据血肌酐水平服用环孢素 A(CsA),肌酐水平小于 150 $\mu\text{mol/L}$ 时开始口服,3~8 mg/(kg·d),分两次口服。维持谷值浓度 0.20~0.30 mg/L,手术一年内维持在 0.20~0.25 mg/L,一年后维持 0.15~0.20 mg/L,接近 10 年维持约 0.08~0.15 g/L。如肾功能异常或群体反应性抗体水平>10% 时选用他克莫司(FK506),4~8 mg/(kg·d),术后一年内谷值浓度 10~20 $\mu\text{g/L}$,一年后维持 5~15 $\mu\text{g/L}$ 。

1.2.4 术后监测处理 ①一般监测和记录:常规心电图、有创血压和中心静脉压,记录出入量,定期检查电解质、血气分析,血糖,免疫抑制剂的浓度;②防治术后移植右心功能不全:常规多巴胺、多巴酚丁胺持续泵入,对术前肺动脉压力较高者给予一氧化氮吸入和前列腺素 E1 泵入。调整呼吸机参数,保证氧合功能,适度过度通气。加强利尿治疗,早期保持出入量负平衡;③防治肾功能不全:应用正性肌力药物维持肾灌注压,加强利尿处理,调整 CNI 剂量或改用其它免疫抑制药物。如效果不佳应及时行血液透析治疗;④识别急性排斥反应(acute rejection, AR)及处理:监测免疫抑制剂的血药浓度,根据症状和体征、心电图、超声心动图、血清心肌酶学和胸部 X 线片可有效识别 AR,高度怀疑 AR 时应行心内膜心肌活检。确认 AR 应马上行冲击治疗:连续 3 d 静脉注射甲强龙 1 g/d 或口服泼尼松 0.8~1.0 mg/(kg·d),逐渐减至维持量 0.2 mg/(kg·d)。耐激素 AR 患者使用抗胸腺细胞免疫球蛋白(anti-human thymocyte globulin, ATG)治疗,100 mg/d,连用 5~7 d 后口服泼尼松 0.8 mg/(kg·d),逐渐减量至维持量 0.2 mg/(kg·d)。

1.2.5 随访复诊 ①生存质量评价;②血压、血脂、血糖、肝肾功能、心肌酶指标、脑钠肽、血清巨细胞病毒抗体、免疫抑制剂药物浓度和微生物病原检查;③心电图、胸部 X 线片、心脏超声、冠状动脉 CT 血管造影(CTA),疑有冠状动脉狭窄时应行冠状动脉造影检查;④怀疑 AR 时,入院行心内膜心肌活检。

2 结果

体外循环时间 94~200(105 \pm 40) min,主动脉阻断时间 54~90(58 \pm 14) min。14 例患者中,1 例

因多器官功能衰竭合并严重感染死亡,其余 13 例顺利出院。1 例术后 2 周出现败血症及切口感染,经过降低免疫抑制药物强度、加强感染及切口清创二期缝合后痊愈。1 例患者术后第 3 d 出现硬膜外血肿形成脑疝,予紧急开颅清除血肿减压引流后治愈。1 例合并乙型肝炎患者和 1 例合并丙型肝炎患者均服用抑制病毒复制药物。2 例患者术后出现移植右心功能不全后经强心、利尿、降低肺动脉压力治疗后痊愈。1 例合并急性肾功能不全。1 例患者,供受体体质量差约 25%,术后出现低心排血量,予体外膜肺氧合(ECMO)治疗一周后心功能逐步恢复,痊愈出院。

截至 2016 年 6 月,13 例出院患者中,2 例因返当地医院随访且更改地址及电话失访。2 例死亡,9 例存活。1 例死亡患者是乙肝肝炎患者,返当地医院随访后服药不规律,自行停药部分药物,没有复查血药浓度,术后 30 个月余因急性排斥死亡。1 例患者术后第 2 年反复出现肺部卡氏肺囊虫肺炎,经调整抗排斥药强度后好转,但术后 36 个月因肺癌死亡。余 9 例存活 9~121 个月,其中 2 例分别于移植后 6 个月及 9 个月出现 AR,均予冲击治疗后好转。目前存活患者均生活质量良好,从事不同工作,心功能 0~I 级。

3 讨论

随着新型免疫抑制剂的使用和围术期处理技术的改进,目前国内心脏移植中心均接近国际水平^[12]。心脏移植的效果与多因素有关,现就多环节处理进行讨论。

3.1 供受体的选择

选择合适的供体,是心脏移植成功的关键之一^[3]。不可逆的肺动脉高压和肺血管阻力>480 dyn·s·cm⁻⁵为心脏移植禁忌证。对于术前合并中度以上肺动脉高压患者,尽量选择供体体质量比受者大,心功能良好的供体。女性患者尽量选择男性供心。接受心脏移植的患者术前一般多器官均有不同损害,术前应积极改善心功能及肝肾功能。摘取供心时应尽量缩短热缺血时间,目前认为热缺血 10 min,心肌细胞出现不可逆损害。心脏冷缺血的安全时间相对较长,4~6 h 是公认的安全时限^[4-5]。

3.2 吻合方法

本组前 2 例采用经典式原位心脏移植,后 12 例均采用双腔静脉吻合法。双腔静脉法心脏移植可保持完整右心房形态及正常血流动力学,减少三尖瓣反流及术后心律失常的发生。双腔静脉吻合法

关键在于左房及肺动脉的吻合。左房后壁的吻合采用双层外翻连续缝合,并于体外循环结束前检查出血。肺动脉的吻合注意避免扭曲或吻合口狭窄,以免加重术后右心负荷。

3.3 右心功能不全的处理

有资料表明,心脏移植术后右心功能不全占有并发症的 50%,且占术后早期直接死亡原因的 19%^[6]。较高的平均肺动脉压是影响患者心脏移植术后 1 年存活率的主要因素^[7]。术前肺血管阻力 $>480 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 是移植禁忌证,当肺动脉收缩压(PASP)超过 55~60 mm Hg 容易发生术后右心功能衰竭^[8]。研究表明如果接受心脏移植的患者术前平均肺动脉压 $>20 \text{ mm Hg}$,则其在行心脏移植后 1 年的生存率较平均肺动脉压 $<20 \text{ mm Hg}$ 者低^[9]。但术前伴有可逆性肺动脉高压患者接受心脏手术治疗并配合有效的降肺动脉压力治疗,中远期生存率较术前无肺动脉高压的患者差异无统计学意义^[10]。心脏移植术后早期肺血管阻力仍处于较高水平,1~2 周后才逐渐下降。右心室需要 2 周左右才能适应肺血管阻力^[11]。移植心脏仍可能面对升高的肺循环阻力,短时间内代偿适应能力较差,因此可发生急性右心衰竭^[12]。由于移植心脏去神经化,心肌内儿茶酚胺贮备在几天内耗尽。心脏收缩功能需要依赖血循环中的儿茶酚胺和心室舒张末期容量来增加心排血量。因此术后常规加强强心、利尿,必要时使用连续性肾脏替代治疗、ECMO 支持。有研究表明,ECMO 支持需要持续使用至移植心脏功能改善,移植心脏功能可在术后 1~7 d 恢复,大多数在 72 h 内恢复^[13]。本组患者中,有 2 例术后肺动脉压力分别为 48 mm Hg 和 54 mm Hg,术后出现右心功能不全。其中 1 例经过加强利尿,使用血管活性药物,加用前列腺素 E1 和一氧化氮吸入后好转。另 1 例经处理后效果不佳及时予 ECMO 支持一周后好转。

3.4 急性排斥反应的观察处理

尽管免疫抑制剂组合方案的不断改进,移植后的 AR 处理不及时可导致迅速死亡。AR 多发生在术后 1~20 周,术后 10 周发生率最高。半年后下降,一年后发生更少。心内膜心肌活检是诊断 AR 的金标准,但由于检查有创伤性且有滞后性,临床使用有局限性,有学者认为,根据症状、心电图、心脏超声、胸部 X 线片及心肌酶学可以及时判断 AR^[14-15]。

发生 AR 时,可出现以下症状:乏力、嗜睡、胸闷、心悸、食欲下降。心电图可表现为频发房性、

室性早搏。心脏超声可表现为左室等容舒张时间缩短,右室迅速增大,三尖瓣反流增加,心包积液突然增加,射血分数下降。临床表现结合超声无法明确者才行心肌活检以确诊。本组 2 例患者分别于移植后 6 个月及 9 个月出现 AR,均予激素冲击治疗后好转,激素改口服后缓慢减量。调整环孢素 A 浓度 C_0 250~300 $\mu\text{g/L}$, C_2 700~900 $\mu\text{g/L}$ 。

3.5 感染的防治

各种导管的置入、免疫抑制剂、使用激素是心脏移植术后出现感染的因素。本组患者术后使用广谱抗生素预防感染,口服更昔洛韦,超声雾化制霉菌素治疗。术后监护室严格隔离,血流动力学稳定后尽早拔除各种穿刺管、导管、尿管及引流管。本组患者中,1 例术后 2 周出现败血症,予降低抗排斥药物浓度,使用广谱抗生素,加强支持对症治疗痊愈。

3.6 长期随访

设有专人负责心脏移植患者的随访,术后早期每月随访,一年后每 3~6 个月复查一次。项目包括:①生存质量评价;②血压、血脂、血糖、肝肾功能、心肌酶指标、脑钠肽、血清巨细胞病毒抗体、肿瘤标记物、免疫抑制剂药物浓度和微生物病原检查;③心电图、胸部 X 线片、心脏超声、冠状动脉 CTA,疑有冠状动脉狭窄时应行冠状动脉造影检查;④怀疑 AR 时,入院行心内膜心肌活检。长期存活的患者将面对移植物冠状血管病(cardiac allograft vasculopathy, CAV),据报道,CAV 在心脏移植术后一年的发病率是 7.1%,5 年发病率为 31.5%,10 年发病率为 52.7%^[16]。由于移植心脏去神经化,所以症状较隐匿,需要定期选择行心肌核素灌注扫描、冠状动脉 CTA 及冠状动脉造影检查。对于 CAV,目前无特效方法,预防的措施是:服用阿司匹林、降脂药物、钙离子拮抗剂和维生素 E,晚期的 CAV 只能接受再次心脏移植。本组 1 例存活达 9 年余的患者,冠状动脉 CTA 提示右冠状动脉及前降支少量斑块,管腔轻度狭窄,患者目前生活质量良好,心功能 I 级。该患者依从性较好,严格执行检查及医嘱,发现不适症状能及时就诊。

总之,心脏移植是治疗终末期心脏病的有效方法,移植手术技巧、合理的免疫抑制治疗,围术期管理经验、术后感染和排斥的监测及患者依从性均影响着心脏移植的效果。

参考文献

1 杨守国,王春生,陈昊,等. 298 例原位心脏移植受者远期疗效分

- 析. 中华移植杂志(电子版), 2011, 5(2): 101-105.
- 2 胡盛寿, 董念国, 魏翔, 等. 我国心脏移植现状分析—2013 年中国心脏移植年度报告. 中华器官移植杂志, 2014, 35(6): 324-328.
- 3 陈良万, 陈道中, 杨国锋, 等. 61 例心脏移植术的供心获取. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(4): 296-299.
- 4 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(10): 1089-1103.
- 5 杨国锋, 陈道中, 陈良万, 等. 改善的心脏移植术前准备方法对已停跳供心心肌的保护作用. 福建医科大学学报, 2009, 43(3): 263-265.
- 6 Stobierska-dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 923-931.
- 7 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(10): 1052-1064.
- 8 Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(3): 347-354.
- 9 Gude E, Simonsen S, Geiran OR, *et al.* Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(2): 216-223.
- 10 Bedanova H, Orban M, Vrsansky D, *et al.* Impact of pulmonary hypertension on early hemodynamics, morbidity and mortality after orthotopic heart transplantation. A single center study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013, 157(1): 35-40.
- 11 Perez-Villa F, Farrero M, Cardona M, *et al.* Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation. *Clin Transplant*, 2013, 27(1): 25-31.
- 12 Vakil K, Duval S, Sharma A, *et al.* Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: A UNOS registry analysis. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 595-599.
- 13 Listijono DR, Watson A, Pye R, *et al.* Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for early cardiac allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(7): 783-789.
- 14 邱志兵, 陈鑫, 蒋英硕, 等. 心脏移植术后急性排斥反应的无创性监测. 中国医师杂志, 2014, 16(8): 1035-1038.
- 15 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 心脏移植中远期急性排斥反应的临床观察. 南方医科大学学报, 2009, 29(7): 1465-1467.
- 16 Stehlik J, Edwards LB, Rowe A, *et al.* ISHLT international registry for heart and lung transplantation-three decades of scientific contributions. *Transplant Rev*, 2013, 27(2): 38-42.

收稿日期: 2016-07-06 修回日期: 2016-11-15

本文编辑: 董敏