

临床研究

心脏移植受体性别对心脏移植术后生存影响的研究

史立英, 黄洁, 胡盛寿, 宋云虎, 王巍, 郑哲, 廖中凯, 邱建丽, 王勇

摘要

目的: 回顾性分析单中心 10 年内连续进行的 439 例心脏移植患者的生存情况, 探讨心脏移植受体性别对心脏移植患者中期生存的影响。

方法: 提取本中心心脏移植数据库中 2004-06 至 2014-06 期间完成的 439 例患者手术前后及随访数据。将患者按性别分为女性受体组($n=76$)与男性受体组($n=363$)。使用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 比较两组术前危险因素及术后 1 年内各时间段内心膜心肌活检(EMB)监测排异反应的病理评分, 并采用 Kaplan-Meier 法绘制两组患者的生存曲线, 两组生存率的比较采用 Log-rank 检验。

结果: 与男性受体组比, 女性受体组患者年龄较小($P=0.027$), 体重及体重指数较低(P 均 <0.05), 术前心肌病比例较高($P<0.001$), 术前血肌酐水平较低($P<0.001$); 术前体外膜肺氧合(ECMO)应用率、总胆红素水平、抗群体反应性抗体(PRA)阳性率、人白细胞表面抗原(HLA)中 A 位点错配数目等, 两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。对 42 例女性受体(占 55.3%)和 193 例男性受体(占 53.2%)分别在术后 1 个月、 $>1 \sim \leq 3$ 个月、 $>3 \sim \leq 6$ 个月、 $>6 \sim \leq 12$ 个月进行 EMB, 各时间段排异反应病理平均评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。随访女性受体组和男性受体组术后各时间段的生存率分别为: 1 年, 96.0% vs. 94.2%; 3 年, 92.2% vs. 91.5%; 5 年, 89.1% vs. 88.5%; 7 年, 86.0% vs. 81.0%。Log-rank 检验显示, 两组生存曲线比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

结论: 本研究显示, 在国人心脏移植受体以心肌病为主要病因、供体以男性为主的情况下, 受体性别对于心脏移植术后排异反应的发生以及中期生存的影响不明显。

关键词 心脏移植; 受体性别; 生存率

The Influence of Recipient Gender on Survival Condition in Patients After Heart Transplantation

SHI Li-ying, HUANG Jie, HU Sheng-shou, SONG Yun-hu, WANG Wei, ZHENG Zhe, LIAO Zhong-kai, QIU Jian-li, WANG Yong.

Heart Transplant Center, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: Huang Jie, Email: huangjie@medmail.com.cn

Abstract

Objective: To explore the influence of recipient gender on survival condition in patients after heart transplantation (HT) by retrospectively analyzing 439 consecutive recipients from a single center for 10 years.

Methods: A total of 439 consecutive patients who received HT in our hospital from 2004-06 to 2014-06 were retrospectively studied. The clinical data at before and after HT with the follow-up condition were summarized. The patients were divided into 2 groups: Female group, $n=76$ and Male group, $n=363$. Pre-operative risk factors and the endocardial myocardial biopsy (EMB) monitored pathological grading score for rejection were analyzed by SPSS17.0 software. The survival curve was made by Kaplan-Meier method and the comparison of survival condition was conducted by log-rank test for both groups.

Results: Compared with Male group, the patients in Female group had the younger age, $P=0.027$, lower body weight and BMI, $P<0.05$; more pre-operative cardiomyopathy and lower level of pre-operative serum creatinine, all $P<0.001$. While the utility ratio of pre-operative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), total level of

基金项目: 心脏移植标准化技术及免疫调控研究(2012AA021009); 心血管病关键治疗技术临床多中心研究信息平台(2011BAI11B02)

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 心内科(史立英、黄洁、王勇), 心外科(胡盛寿、宋云虎、王巍、郑哲、廖中凯、邱建丽)

作者简介: 史立英 硕士研究生 主要从事心脏移植方面研究 Email: 18800106263@163.com 通讯作者: 黄洁 Email: huangjie@medmail.com.cn 中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 05-0465-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.05.013

bilirubin, positive rate of population reactive antibody (PRA), mismatch number in A-point of human leukocyte surface antigen (HLA) were similar between 2 groups, all $P>0.05$. EMB was performed in 42/76 (55.3%) female and 193/363 (53.2%) male recipients, the pathological grading scores for rejection were similar between 2 groups among 1 month, >1 month ≤ 3 months, >3 months ≤ 6 months and >6 months ≤ 12 months, all $P>0.05$. The follow-up study presented that the survival rate in Female group and Male group at different time points were similar, as at 1 year (96.0% vs 94.2%), 3 years (92.2% vs 91.5%), 5 years (89.1% vs 88.5%) and 7 years (86.0% vs 81.0%) respectively. Log-rank test showed that the survival condition was similar between 2 groups, $P>0.05$.

Conclusion: Cardiomyopathy is the main etiology in Chinese HT recipients. Based on the situation that major donors are male subjects, the recipients' gender has no significant influence on post-operative rejection and mid-term survival condition.

Key words Heart transplantation; Recipient gender; Survival

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:465.)

心脏移植是治疗各种病因导致的终末期心脏病的最有效手段。随着免疫抑制剂的发展以及外科技、术后管理水平的提高,心脏移植术后生存率明显改善。据 2013 年国际心肺移植学会 (ISHLT) 报道^[1], 目前心脏移植术后中位生存时间达 11 年。心脏移植受体中女性所占比例较低, 除了与经济因素有关外, 有关受体性别对心脏移植术后排异反应发生率和生存率的影响, 国际报道的结果不一^[2-5]。据此, 本研究就本心脏移植中心 10 年内连续进行的 76 例女性心脏移植受体与 363 例男性心脏移植受体的术前危险因素、术后 1 年内排异反应发生率、1 年生存率 and 中期生存率进行回顾性比较分析, 从而明确受体性别对于我国心脏移植患者术后存活的影响, 以期消除医生选择女性心脏移植受体时的顾虑。

1 资料与方法

研究对象:2004-06 至 2014-06 在本中心连续行心脏移植共计 439 例, 平均年龄为 (41.4 ± 15.3) 岁, 原发心脏病因中心肌病占 76.3%, 冠心病占 17.5%, 有糖尿病病史者占 15.5%, 高血压病史者 16.9%。随访时间中位数 42 个月, 随访率 100%。

研究内容:按性别将 439 例心脏移植受体分为女性受体组 ($n=76$) 与男性受体组 ($n=363$)。随访截止于 2014-06。从本中心心脏移植数据库中提取 ISHLT 报道的影响心脏移植患者生存的相关因素: 心脏移植受体术前资料包括基本资料 [年龄、身高、体重指数、原发心脏病因、既往糖尿病史、输血史, 术前应用体外膜肺氧合 (ECMO) 等], 术前检查结果 [肝肾功能、抗群体反应性抗体 (PRA) 阳性、人白细胞表面抗原 (HLA) 中 A 位点错配数目]; 术前反映心力衰竭

严重程度的相关指标 (超声心动图检查结果、漂浮导管检查结果) 以及心脏移植供体资料 (包括年龄、性别、体重、供体心脏冷缺血时间、供受体体重差值等)。随访资料包括截止至 2014-06 患者免疫抑制剂应用情况、排异反应发生情况及存活状态。

免疫抑制治疗方案:对于所有患者均用两剂巴利昔单抗 (20 mg/剂) 进行诱导治疗。维持免疫治疗方案采用环孢素 A (或他克莫司)、霉酚酸酯 (或硫唑嘌呤) 及泼尼松预防排斥反应。

统计学分析:采用 SPSS 统计软件 (17.0 版) 进行统计学处理。正态分布计量资料数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏态分布计量资料数据用中位数 (四分位数) 表示, 计数资料用例数 (%) 表示。符合正态分布且方差齐性数据的组间比较采用完全随机设计两样本比较的 t 检验, 否则采用两独立样本的 Wilcoxon 检验, 计数资料用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法对两组患者生存情况进行分析并绘制生存曲线, 两条生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。所有分析均采用双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组受体术前一般资料比较 (表 1): 女性受体术前有妊娠史者占 64.5%, 平均妊娠 2.65 次/人; 心脏移植术后妊娠 1 例, 未分娩。与男性受体组相比, 女性受体组患者年龄较小 ($P=0.027$), 身高、体重指数均较低 (P 均 <0.001), 术前心肌病比例较高 ($P=0.001$)、糖尿病比例较低 ($P=0.017$), 术前血肌酐、内生肌酐清除率均较低 (P 均 <0.001), 术前左心房内径及左心室舒张末期内径均较小 (P 均 <0.001)。两组比较, 术前总胆红素水平、术前 ECMO 使用

率、PRA 阳性比例、HLA 中 A 位点错配数目及术前漂浮导管检查指标差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 1 两个心脏移植受体组术前一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	女性受体组 ($n=76$)	男性受体组 ($n=363$)	P 值
年龄 (岁)	41.4 \pm 15.3	45.2 \pm 13.1	0.027
身高 (cm)	161.3 \pm 5.1	172.0 \pm 6.5	<0.001
体重指数 (kg/m ²)	19.6 \pm 3.1	22.3 \pm 3.4	<0.001
心脏病 [例 (%)]	69 (90.8)	266 (73.3)	<0.001
冠心病 [例 (%)]	2 (2.6)	75 (20.7)	0.001
糖尿病史 [例 (%)]	5 (6.6)	63 (17.5)	0.017
输血史 [例 (%)]	5 (6.6)	16 (4.4)	>0.05
术前 ECOM 使用史 [例 (%)]	6 (7.8)	1 (0.2)	>0.05
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	78.5 \pm 20.1	97.9 \pm 36.2	<0.001
内生肌酐清除率 (ml/min)	70.4 \pm 23.6	84.5 \pm 28.4	<0.001
血尿素氮 (mmol/L)	8.2 \pm 3.4	9.0 \pm 4.0	>0.05
总胆固醇 (mmol/L)	4.5 \pm 1.3	4.6 \pm 1.4	>0.05
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$) [*]	22.9 (16.0,40.6)	26.2 (17.7,393)	>0.05
PRA 阳性 [例 (%)]	6 (7.9)	13 (3.6)	>0.05
HLA 中 A 位点错配数目			
0~1 点 [例 (%)]	29 (43.3)	97 (33.3)	>0.05
2 点 [例 (%)]	38 (56.7)	214 (66.7)	>0.05
左心房前后径 (mm)	43.9 \pm 8.2	48.9 \pm 10.2	<0.001
左心室舒张末期内径 (mm)	63.8 \pm 13.4	71.8 \pm 13.6	<0.001
室间隔厚度 (mm)	8.7 \pm 2.2	9.1 \pm 2.1	>0.05
左心室射血分数 (%)	30.3 \pm 13.2	28.0 \pm 9.9	>0.05
术前漂浮导管检查结果			
肺动脉收缩压 (mmHg)	41.8 \pm 18.0	44.1 \pm 19.9	>0.05
肺动脉舒张压 (mmHg)	21.4 \pm 11.3	22.4 \pm 11.4	>0.05
平均肺动脉压 (mmHg)	28.0 \pm 14.5	30.8 \pm 13.3	>0.05
肺毛细管楔压 (mmHg)	19.0 \pm 10.0	19.2 \pm 10.8	>0.05
肺血管阻力 (wood)	2.8 \pm 2.3	3.1 \pm 2.4	>0.05
心输出量 [L/(min·m ²)]	2.0 \pm 0.6	2.0 \pm 0.7	>0.05

注：^{*} 为偏态分布以中位数 (P_{25} , P_{75}) 表示; ECOM: 体外膜肺氧合; PRA: 抗群体反应性抗体; HLA: 人白细胞表面抗原; 1 mmHg=0.133 kPa

两组供体资料比较 (表 2): 76 例女性受体中接受男性供体者占 97.4%。供一受体体重差值之间存在差异 ($P<0.001$)。男性供体比例、供体体重及冷缺血时间比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 2 两个心脏移植受体组供体资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	女性受体组 ($n=76$)	男性受体组 ($n=363$)	P 值
男性供体 [例 (%)]	74 (97.4)	362 (99.7)	>0.05
供体年龄 (岁)	28.2 \pm 5.7	29.1 \pm 6.9	>0.05
供体体重 (kg)	66.0 \pm 8.6	68.3 \pm 8.4	>0.05
冷缺血时间 (min) ^{**}	270 (113~576)	328 (53~650)	>0.05
供一受体体重差值 (kg) ^{**}	16 (-8~31.5)	2 (-32~34)	<0.001

注：^{**} 以平均数 (最小值~最大值) 表示。

免疫抑制剂使用情况及发生排异反应情况: 采用环孢素 A (或他克莫司)、霉酚酸酯 (或硫唑嘌呤) 及泼尼松预防排斥反应, 出院时激素的使用率为 100%。与男性受体组比, 女性受体组环孢素 A 使用比例低 (62.5% vs. 75.1%, $P=0.029$), 他克莫司

比例高 (37.5% vs. 24.6%, $P=0.025$); 霉酚酸酯及硫唑嘌呤使用率两组比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。193 例男性受体 (占 53.2%) 和 42 例女性受体 (占 55.3%) 在心脏移植术后 1 年内共进行 734 次心内膜心肌活检 (EMB)。按照 1990 年 ISHLT 分级标准, 将细胞排异反应病理分级 0 级、I a 级、I b 级、II 级、III a 级、III b 级及 IV 级分别标记为 0、1、2、3、4、5、6 分。对男性受体和女性受体于术后 1 个月、 $>1 \sim \leq 3$ 个月、 $>3 \sim \leq 6$ 个月、 $>6 \sim \leq 12$ 个月进行评分, 平均评分分别为 0.61 vs. 0.61、0.97 vs. 0.71、0.99 vs. 0.7、0.66 vs. 0.58, 男性受体和女性受体在各时间段评分差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

中期生存率及影响因素: 女性受体组和男性受体组术后各时间段的生存率分别为: 1 年, 96.0% vs. 94.2%; 3 年, 92.2% vs. 91.5%; 5 年, 89.1% vs. 88.5%; 7 年, 86.0% vs. 81.0%。Kaplan-Meier 法绘制的生存曲线见图 1。Log-rank 检验显示两组移植术后的生存曲线差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

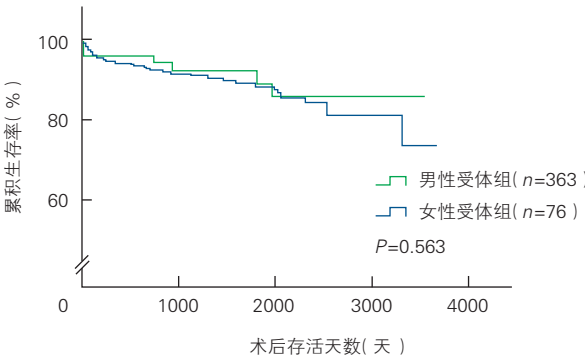


图 1 两组移植术后的生存曲线

3 讨论

本研究通过对本中心 76 例女性受体和 363 例男性受体心脏移植的中期生存结果分析, 发现受体性别对心脏移植术后 1~7 年生存率无差别, 与国外部分心脏移植中心进行的一些心脏移植术后中期生存回顾性研究结果一致^[6-9]。2013 年 ISHLT 对 16 194 名成年女性和 60 453 名成年男性心脏移植受体的研究显示, 女性、男性两组受体心脏移植术后 15 年内生存曲线无明显差别, 但至心脏移植术后 20 年女性受体生存率则明显高于男性^[1]。本研究随访最长时间达 10 年, 女性受体生存曲线在男性受体之上, 在术后 6 年已有分离趋势, 但差异未达到统计学

义。因此有关受体性别对国人心脏移植术后长期生存的影响有待进一步观察。

同男性受体组比较,本中心女性受体组患者存在体重指数较低,术前糖尿病患者较少,原发病冠心病比例低以及术前血肌酐水平较低等有利于术后中期生存的因素^[1]。美国器官共享网络进行多中心研究证实,接受女性供体的男性心脏移植受体术后 5 年累计死亡率较接受同性供体者高 15%。供体性别对于女性心脏移植受体术后生存影响不大^[2]。本中心既往心脏移植供体中 99.3% 为男性,可以排除供体性别对两组生存率的影响。但是,随着国人脑死亡供体使用增加,女性供体数量明显增多,有关女性供体给予不同性别受体对于国人心脏移植围术期和中长期生存率的影响有待进一步观察。

目前 EMB 一直是诊断急性排斥反应的金标准。研究证实急性排斥反应多发生在术后 1 年内^[10],本研究对本中心半数以上的患者连续在心脏移植术后 1 年内常规进行 EMB 监测,女性、男性两组受体各时间段排斥反应病理结果评分差异均无统计学意义。文献报道 PRA 阳性可增加心脏移植术后排斥反应的发生,女性受体心脏移植术后更易发生排斥反应可能与妊娠所致 PRA 阳性率增高有关^[4,5]。本中心女性受体 PRA 阳性率为 4.3%,远低于 ISHLT 所报道的 13.8%,虽然国外心脏移植受体妊娠及分娩状态与 PRA 阳性的关系未见详细报道,但本研究表明,国内女性心脏移植受体在目前妊娠及分娩状态下 PRA 阳性率较低,心脏移植术后 1 年排斥反应发生率未高于男性。此外,国人心脏移植受体 PRA 阳性率低,可能与本组受体术前输血史比例 4.8% 低于 ISHLT 报告的 21.7%,术前循环辅助装置使用率 1.8% 低于 ISHLT 报告的 29.6%,以及二次手术史 8.7% 低于 ISHLT 报告的 46.4% 等因素有关^[11]。

规范的免疫抑制治疗对预防排斥反应发生至关重要^[12]。本研究对于女性、男性心脏移植受体均进行两剂巴利昔单抗(20 mg/剂)诱导治疗,采用统一的免疫维持治疗方案以及相同的环孢素 A 或他克莫司的达标浓度,霉酚酸酯的剂量也无差别,均未采取泼尼松撤除治疗。本中心女性受体组环孢素使用率较男性低,是为了避免环孢素 A 导致多毛、牙龈增生等副作用有关。然而,尚无研究证实心脏移植受体使用环孢素与他克莫司生存率存在明显差异^[1]。因此,两组受体心脏移植术后生存率差别无统计学意义,考虑与环孢素 A 或他克莫司应用比例不同关系不大。

本中心心脏移植女性受体和男性受体术后 5 年生存率分别达 89.1% 和 88.5%,均远高于 2013 年 ISHLT 报告中心心脏移植术后 5 年生存率 69%^[1,13],其原因可能与本中心患者较 ISHLT 报道的总体原发病冠心病比例低(17.5% vs. 36.8%),患糖尿病比例较低(15.5% vs. 25.3%)、以及供体年龄较小(28.0 岁 vs. 34.0 岁)等有利影响有关。

总之,在国人心脏移植受体以心肌病为主要病因、供体以男性为主的情况下,受体性别对心脏移植术后排斥反应发生率以及中期生存率的影响不明显。

参考文献

- [1] Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transpl*, 2013, 32: 965–978.
- [2] Weiss ES, Allen JG, Patel ND, et al. The impact of donor-recipient sex matching on survival following orthotopic heart transplantation—analysis of 18,000 transplants in the modern era. *Circ Heart Fail*, 2009, 108: 844–849.
- [3] Wechsler ME, Giordina EGV, Sciaccia RR, et al. Increased early mortality in women undergoing cardiac transplantation. *Circulation*, 1995, 91: 1029–1035.
- [4] Esmore D, Keogh A, Spratt P, et al. Heart transplantation in females. *J Heart Lung Transpl*, 1991, 10: 335–341.
- [5] Fabbri A, Bryan AJ, Sharples LD, et al. Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl*, 1992, 11: 701–707.
- [6] Prendergast MD, Thomas W, Furukawa MD, et al. The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65: 88–94.
- [7] Schlechta B, Kocher AA, Ofner P, et al. Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation. *Transplant Proc*, 1999, 31: 3340–3342.
- [8] Al-Khalidi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl*, 2006, 25: 461–468.
- [9] 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.
- [10] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report—2011. *J Heart Lung Transpl*, 2011, 30: 1078–1094.
- [11] Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transpl*, 2011, 25: E61–E67.
- [12] 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 心脏移植围术期处理经验. *中国循环杂志*, 2004, 19: 222–224.
- [13] 胡盛寿, 王巍, 宋云虎, 等. 单中心心脏移植生存率报道. *中国循环杂志*, 2013, 28: 543–546.

(收稿日期: 2015-01-26)

(编辑: 王宝茹)