

298例原位心脏移植受者远期疗效分析

杨守国 王春生 陈昊 洪涛 胡克俭 庄亚敏 林熠 杨兆华

【摘要】 目的 分析原位心脏移植受者远期疗效。方法 2000年5月至2011年4月,复旦大学附属中山医院298例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术。男性235例,女性63例;病因构成:扩张性心肌病占73.2%、缺血性心肌病占8.7%、瓣膜性心脏病占6.4%、原发性心脏恶性肿瘤占2.3%、移植冠状动脉硬化占0.7%。供心不停搏获取238例、停搏获取60例。采用改良圣托马斯液或结合UW液或单用UW液保存技术,供心冷缺血时间69~600 min,平均 (191.0 ± 28.5) min。移植方法采用双腔静脉法272例、标准法19例、全心法7例。术后采用环孢素或他克莫司+激素+吗替麦考酚酯三联免疫抑制方案;85%受者采用单克隆抗体免疫诱导治疗。术后定期随访。结果 所有存活病例均获完整随访,随访时间1~121个月,平均 (42.5 ± 9.8) 个月。移植后1、3、5、8年受者存活率分别为90.3%、82.8%、73.4%、65.2%。移植物衰竭、急性排斥反应、感染、心脏肿瘤转移、猝死为术后1年内主要死亡原因。远期受者主要死亡原因包括移植冠状动脉硬化、移植物衰竭、急性排斥反应、感染、肾衰竭等。移植后并发症以感染、急性排斥反应、肾功能不全多见。243例存活受者90%心功能恢复至NYHA I~II级,20%恢复全日工作。结论 298例原位心脏移植受者长期疗效良好且稳定。严格规律随访并注意监测和防治感染、急性排斥反应、移植冠状动脉硬化对提高远期疗效具有重要意义。

【关键词】 心脏移植; 远期疗效; 终末期心脏病; 排斥反应; 感染; 监测

Long-term results of 298 cases of orthotopic heart transplantations: a single center experience

YANG Shou-guo, WANG Chun-sheng, CHEN Hao, HONG Tao, HU Ke-jian, ZHUANG Ya-min, LIN Yi, YANG Zhao-hua. Department of Cardiothoracic Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, the Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Transplantation Center of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: WANG Chun-sheng, Email: wang.chunsheng@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To summarize the 11 years' heart transplantation results at single center and analyze the risk factors of long term survival. **Methods** From May 2000 to April 2011, 298 patients, including 235 males and 63 females, underwent orthotopic heart transplantation in Zhongshan Hospital of Fudan University. Etiology comprised 73.2% dilated cardiomyopathy, 8.7% ischemic heart disease, 6.4% valvular heart disease, 2.6% primary malignant cardiac tumor, and 0.7% cardiac allograft arteriosclerosis. Donor heart grafts were harvested with beating hearts in 238 cases and with fibrillated hearts in 60 cases. Heart grafts were preserved with St. Thomas solution and UW solution, with cold ischemic time ranging from 69 to 600 min, (191.0 ± 28.5) min on average. The operative procedures included 272 bicaval anastomotic cardiac transplantations, 19 conventional Stanford orthotopic cardiac transplantations, and 7 total heart transplantations. Postoperatively, immunosuppressive therapy strategies included cyclosporine or tacrolimus, corticosteroids, and mycophenolate mofetil. Induction therapy with daclizumab was applied in the latest 85% patients. Regular follow-up was arranged postoperatively. **Results** All recipients were followed up with duration from 1 to 121 months, (42.5 ± 9.8) months on average. The actuarial survival rate was 90.8% after 1 year, 82.8% after 3 year, 73.4% after 5 year, and 65.2% after 8 year. Graft failure, acute rejection, infections, metastasis of primary cardiac tumor, and sudden death contributed to the main causes of death in the 1st postoperative year, while graft coronary vasculopathy,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2011.02.003

基金项目: 2009年上海市人才发展资金和2010年上海市领军人才专项资金

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院心外科 上海市心血管病研究所 复旦大学器官移植中心

通讯作者: 王春生, Email: wang.chunsheng@zs-hospital.sh.cn

graft failure, acute rejection, infections, and renal failure contributed to most of long-term mortality. Ninety percent of survivors (243 cases) enjoyed heart function of class I-II (NYHA) and 20% of them resumed full-time job. **Conclusion** Long-term results of heart transplantation in the 298 patients proved to be promising and stable. Regular follow-up with more attention on surveillance and management of acute rejection, graft coronary vasculopathy and infections should result in a better long-term survival.

【Key words】 Heart transplantation; Long-term outcomes; End-stage heart failure; Rejection; Infection; Monitor

我国 1978 年心脏移植成功应用于临床^[1], 33 年来不断有突破, 移植规模不断扩大且早期疗效已经与国际水平相近^[2-3]。然而, 到目前为止, 国内尚无移植受者 5 年以上存活率及生存质量、监护管理等方面多病例数的经验报道。我国心脏移植受者病因构成、供器官保存技术、种族遗传背景、术后管理等方面与国外存在一定差异, 国际上通行的一些管理措施并不完全适用。因此总结我国心脏移植术后长期管理经验, 分析受者远期疗效的影响因素很有必要。复旦大学附属中山医院自 2000 年 5 月以来共完成 298 例原位心脏移植, 其中 6 例受者存活超过 10 年, 已积累目前国内单中心最大宗的原位心脏移植长期存活病例资料。现将这些病例资料作一回顾性分析, 以期发现一些我国心脏移植受者长期存活的特点, 为进一步研究提供思路。

1 对象与方法

1.1 受者资料

2000 年 5 月至 2011 年 4 月复旦大学附属中山医院共完成原位心脏移植 298 例(其中 1 例恶性肿瘤患者心脏移植 3 年后复发, 统计为移植物 3 年死亡, 再次心脏移植时作为新病例), 受者男性 235 例, 女性 63 例; 年龄 8 ~ 75 岁, 平均(43.96 ± 14.57) 岁。病因构成: 扩张性心肌病 218 例(73.2%)、缺血性心肌病 26 例(8.7%)、瓣膜性心脏病 19 例(6.4%)、肥厚性心肌病 9 例(3.0%)、限制性心肌病 5 例(1.7%)、先天性心脏病 5 例(1.7%)、原发性心脏恶性肿瘤 7 例(2.3%)、移植物冠状动脉硬化 2 例(0.7%)、其他 7 例(2.3%)。术前受者肺动脉收缩压 20.3 ~ 88.0 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa, 下同), 平均(43.5 ± 14.3) mm Hg, 其中 55 例患者肺动脉收缩压 > 60 mm Hg。所有受者移植术前心功能为纽约心脏协会(NYHA) III ~ IV 级, 其中 57% 的患者需静脉应用正性肌力药物或利尿剂维持治疗。既往史中瓣膜手术 9 例(12 次)、搭桥手术 7 例、心血管先天畸形纠治术 4 例、心脏肿瘤剖胸探查术 6 例、埋藏式心

律转复除颤器植入术 13 例、心脏再同步化治疗植入术 2 例。17 例(5.7%) 患者合并糖尿病或糖耐量异常, 合并慢性肾衰竭 3 例、合并肝衰竭 1 例。术前检查群体反应性抗体阳性(大于 10%) 5 例, 其中 2 例大于 25%; 其余阴性。

1.2 供者资料与供心保存

尸体供心 291 例、临床脑死亡供心 7 例。年龄 18 ~ 45 岁, 平均(26.8 ± 4.5) 岁。其中男性 283 例, 女性 15 例。均无明确心血管疾病或其他重大脏器疾病史。供心获取方法与以前的报道相同^[4]。在 298 例中, 自 2007 年后有 60 例供心在心室颤动或心搏停止状态下获取, 其余在心脏仍搏动时获取。早期的 10 例供体以改良圣托马斯(St. Thomas) 液停搏并保存, 其后 131 例以改良圣托马斯液 500 mL 停搏加 UW 液 1000 ~ 2000 mL 保存, 最近 157 例供心均以 UW 液 500 mL 停搏加 UW 液 500 ~ 1500 mL 保存。心脏冷缺血时间 69 ~ 600 min, 平均(191.0 ± 28.5) min, 有 116 例冷缺血时间大于 240 min, 其中 60 例大于 360 min。供心检查发现卵圆孔未闭 25 例、大室间隔缺损 1 例、冠状动脉开口异常 1 例。

供受者 ABO 血型相合 283 例, 另 15 例不相合但相容。除 5 例 Rh 阴性受者接受 Rh 阳性供心外, 余均为 Rh 血型相合移植。术后回顾性 HLA 配型检查发现, 仅有 10.1% 的患者达到 1 ~ 2 个位点 HLA 匹配。

1.3 移植方法

所有患者术前置 Swan-Ganz 漂浮导管, 监测肺动脉压、计算肺血管阻力。早期的 19 例(6.4%) 患者采用标准法原位心脏移植手术, 其后的 272 例(91.3%) 患者采用双腔静脉技术吻合, 操作方法与以前报道的相同^[4]。2005 年后将传统双腔静脉吻合技术进行改良: 先完成左心房、主动脉的吻合, 然后开放主动脉阻断钳, 心搏恢复后再依次完成下腔静脉、肺动脉、上腔静脉的吻合。这样可使心脏缺血时间减少 10 ~ 15 min。有 2 例复杂心血管畸形伴右位心的患者在采用供心修剪下的主动脉作为补片衔接供受者下腔静脉后仍采用双腔静脉技术完成心脏

移植。7例原发性心脏肿瘤患者均采用全心法心脏吻合技术。

1.4 术后处理

围手术期处理关键环节包括肺动脉高压的处理、术后右侧心力衰竭的处理、肾功能不全的处理、抗排斥反应治疗及感染的预防等。肺动脉高压的患者术前行心导管或漂浮导管检查评估肺血管阻力,以肺血管阻力 <6 Wood单位作为安全。术后经肺动脉给予前列腺素 E_1 $10 \sim 30 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,并予以气管导管内吸入一氧化氮或前列环素处理。出现肾功能不全受者调整钙调磷酸酶抑制剂(CNI)剂量或换用雷帕霉素、提高肾灌注压、血液透析治疗,应用正性肌力药物维持肾灌注压,加强利尿处理。

1.5 免疫抑制治疗方案

85%的患者采用了以CNI+吗替麦考酚酯+激素为基础结合单克隆抗体诱导治疗的四联方案。免疫诱导治疗采用巴利昔单抗(商品名舒莱)或抗Tac单抗(商品名赛尼哌),而CNI多选用环孢素。若患者合并肾功能异常或群体反应性抗体水平高于10%时,选用他克莫司,血清药物谷浓度维持在环孢素 $150 \sim 200 \text{ ng/mL}$ 或他克莫司 $5 \sim 15 \text{ ng/mL}$ 。随访中有3例患者因并发肾衰竭改用雷帕霉素+吗替麦考酚酯+激素免疫抑制维持方案。

1.6 随访与移植功能监测

术后定期门诊随访或短期入院检查。主要包括:(1)生存质量评价;(2)常见并发症的诊断:血压、血糖、血脂、肾功能;(3)急性排斥反应的诊断:超声心动图、症状和体征、血清心肌酶学指标、氨基末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP),怀疑发生排斥反应时进行心内膜心肌活组织检查;(4)长期随访病例行冠状动脉造影检查;(5)一般检测评估包括免疫治疗药物浓度、血清CMV抗体、各类微生物病原检测等。

1.7 统计学方法

运用SPSS 11.0统计软件包分析,连续变量采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者存活率

所有移植受者截至2011年4月底随访1~121个月,平均 (42.5 ± 9.8) 个月。1个月存活率达97.5%。受者1年存活率为90.3%,3年存活率为82.8%,5年存活率为73.4%,8年存活率为65.2%,其中有6

例受者存活超过10年。

5例限制性心肌病患者术后1年存活率20%(1/5),低于其他原发病患者($P < 0.01$)。7例原发性心脏恶性肿瘤的患者1年移植存活率57.1%,3年移植存活率28.6%,低于其他原发病患者(均 $P < 0.01$)。

受者性别、年龄、移植前的肺血管阻力、群体反应性抗体水平、血清胆红素水平、HLA匹配与否、心肌肝水平和供者性别、年龄、移植心脏缺血时间、保存液的种类、供心获取时心室颤动与否对受者存活率无影响。但移植前重度肺动脉高压、心脏获取时心室颤动患者移植后接受肾脏替代治疗或体外膜肺氧合支持的比例稍高。

2.2 并发症发生情况

移植后近期并发症以肾功能不全、感染、急性排斥反应、移植衰竭多见,远期并发症多见移植冠状动脉硬化、肾功能不全、急性排斥反应、感染等,这些并发症是术后再次住院的主要原因。

2.2.1 急性排斥反应

共发生急性排斥反应65例次,平均每年每例发生0.05次,大部分发生于术后1年内,经体格检查、超声心动图等无创性检查手段诊断。超声心动图表现为心肌水肿、心室收缩力减弱。多数患者心肌活组织检查没有特征性的排斥反应II B级以上证据,经激素冲击治疗后临床症状缓解。

2.2.2 感染

共发各类感染事件102例次,常见感染部位包括肺部、口腔、泌尿道、皮肤、胆囊及手术伤口等。肺部感染为较为严重的并发症,又以病毒性肺间质感染或混合感染多见。发生重度感染56例,其中肺部感染35例(包括3例真菌感染)、败血症1例、菌血症16例(导管源性)、化脓性胆囊炎2例、急性阑尾炎1例和纵隔感染1例。

2.2.3 肾功能损害

术后近期肾功能损害发生率8.3%,表现为心肌肝升高、尿少,多与环孢素剂量相关,采用肾脏替代治疗后大多患者恢复。术后远期慢性肾功能不全发生率30%,与受者长期服用环孢素、术前肾功能不全、高血压有关。本组有1例受者术后3年接受肾移植治疗。

2.2.4 移植心脏功能损害

术后早期右侧心力衰竭与肺动脉高压、心肌保存不良等有关,发生率约20%。经积极控制肺动脉

压、静脉药物强心利尿、持续血液滤过治疗,伴氧合障碍者予呼吸机支持处理。有5例患者接受体外膜肺氧合支持处理。

晚期移植物冠状动脉硬化发生率9.6%,主要表现为心功能不全症状或心律失常,心脏超声表现为心室壁增厚、舒张功能减退,冠状动脉造影表现为部分或弥漫性冠状动脉狭窄。死亡10例(占有死亡患者的18.2%),有1例接受再次心脏移植。

2.2.5 其他

包括高血压(70%)、高脂血症(40%)、移植后糖尿病(20%)。胃肠道功能障碍表现为腹胀、纳差、腹泻等,其中1例出现胃瘫。新发肿瘤较少,并发肺癌1例,未见皮肤癌或淋巴瘤。

2.3 受者转归

243例存活受者心功能改善明显,其中90%的受者心功能可恢复至Ⅰ~Ⅱ级,活动能力不受限,回归正常生活。近20%的患者恢复全日制工作,其中部分患者与正常人一样挑战体力极限活动,如登高、攀峰等。其他生活方式也与正常人类似,男性3个月后可恢复正常性生活。

8%的患者因发生并发症需入院治疗。入院的并发症多为急性排斥反应、感染、移植心脏功能损害、肾功能损害等。抑郁、失眠等精神症状早期干预取得良好疗效。1例并发肺癌患者经手术治愈。

至随访日为止,共55例受者死亡。受者1年内主要死亡原因:移植物衰竭、急性排斥反应、感染、心脏肿瘤转移、猝死;3年内主要死亡原因:急性排斥反应、移植物冠状动脉硬化、感染、肾衰竭;3年以上主要死亡原因:移植物冠状动脉硬化、移植物衰竭、急性排斥反应、感染、肾衰竭。4例(80%)限制性心肌病患者术后1年内死于多器官衰竭、移植物衰竭。原发性心脏恶性肿瘤患者3例(42.9%)术后1年内死于肿瘤转移,2例分别于术后1年6个月、1年11个月死于肿瘤复发。1例受者移植后8个月因抑郁自杀。

3 讨论

国际心肺移植学会(ISHLT)2009年对心脏移植统计结果表明,术后受者平均手术存活率95%,1、3、5年存活率为84.5%、78.0%、71.4%^[2]。目前我国较大的心脏移植中心移植受者近期存活率均接近国际水平,表明国内在移植技术及术后近期管理上已逐渐走向成熟。但国内移植后远期疗效尚无大

宗报道。本文资料受者移植后1年存活率为90.3%,3年存活率为82.8%,5年存活率为73.4%,已与上述数据相近。心脏移植受者远期疗效受诸多因素影响,鉴于我国实际情况,结合我们这组资料的临床体会,提出以下几点进行探讨。

3.1 控制供心热缺血时间

心脏是较不耐受缺血损伤的脏器之一,热缺血较冷缺血对心脏的损伤尤为明显。目前,随着心死亡供者器官捐献试点工作开展,国内心搏停止供心所占比例越来越大,从而热缺血对供心的影响也越来越突出。动物研究发现,心脏热缺血10 min,心肌细胞线粒体将出现不可逆损伤合并细胞收缩功能下降^[5]。临床中我们发现,停搏供心术后右心功能不全发生率以及需要血液滤过或体外膜肺氧合支持的比率高。尽管采用停搏与未停搏供心受者的远期存活率未表现出明显差异^[6],临床仍有必要进一步研究并界定可用供体的热缺血时限。

心脏冷缺血的安全时限相对来说范围较宽,4~6 h是国内外公认的安全时限^[2-3,6]。临床实际冷缺血时间主要取决于交通的便利程度,ISHLT统计国外移植心脏的平均冷缺血时间已控制在平均(3.0±1.5) h左右^[2]。国内供心冷缺血时间通常为0.6~10 h。有资料表明,冷缺血时间大于4 h与小于4 h者心脏移植后早期疗效无差异^[7],而且心肌冷缺血时间大于5 h对于移植受者1、5、10年存活率无影响^[8-9]。由于国外供体为不停搏心脏供体,基本无热缺血损伤的影响,因此冷缺血时间6~8 h是可行的。综合上述因素,对于我国的供心获取,建议临床首选不停搏心脏;考虑到目前供体短缺及分布地区不匀,取停搏心脏需严格控制供心热缺血时间并尽可能控制冷缺血时间在6 h之内。

3.2 移植后急性排斥反应的诊断和移植物血管病的治疗尚待突破

急性排斥反应仍是影响受者存活率及生存质量的主要因素。与国外相比较,国内的心肌活组织检查率偏低,影响了急性排斥反应的早期诊断与规范治疗。我们发现,部分临床上疑似急性排斥反应的患者活组织病理检查结果并不表现出相应损害,但应用激素冲击治疗又有一定的效果,这对临床心脏移植后排斥反应的诊断提出了挑战。移植后排斥反应涉及细胞免疫、体液免疫等交互作用机制,2004年更新的ISHLT心脏移植急性排斥反应病理诊断标准已经纳入体液免疫介导的排斥反应^[10],因此针

对体液免疫反应的防治措施有可能是减少患者远期急性排斥反应、改善受者存活率的另一重要切入点。

移植物冠状动脉硬化是影响患者长期生存的另一主要原因,目前诊断主要依据冠状动脉造影检查。由于病因机制尚未明了,对此目前缺乏有效的治疗方法。虽然报道控制血脂、血压及服用吗替麦考酚酯或雷帕霉素有利于减轻移植物冠状动脉硬化,但移植后远期移植物冠状动脉硬化只能通过再次心脏移植治疗。随着心脏移植受者存活时间的延长,移植物冠状动脉硬化将成为亟待解决的问题。

3.3 提高移植受者生存质量

长期存活受者的生活质量取决于心功能的状态、精神心理的社会适应状态以及是否因不良事件再次住院。从生物学意义来讲,存活受者90%可恢复良好心功能状态,无活动能力受限,并能够接受大消耗量生理活动的考验,包括体育运动、体力劳动、性生活等,国内外都有移植后受者顺利攀登高山的报道。受者术后神经精神障碍以抑郁、偏执等性格异常多见,其中抑郁后果较为严重,本文资料中1例受者因抑郁导致自杀。因此一旦发现有神经精神障碍宜早期干预、早期治疗。约8%受者术后发生并发症需入院治疗,其中多为急性排斥反应、感染、移植物衰竭、肾功能损害等,严格、周密的随访可早期发现并治疗上述并发症,并间接提高患者的远期存活率。

本文资料中限制性心肌病患者术后存活率较低,多于术后近期因多器官衰竭死亡。对此国内外研究较少,我们认为限制性心肌病患者可能长期存在组织微循环灌注异常,导致机体其他器官如肝、肾功能损害,心脏移植后仍难以逆转,从而受者在手术创伤、药物毒性等综合因素作用下易并发多器官衰竭。原发性心脏恶性肿瘤患者移植后存活率低与受者的选择有关。由于心脏恶性肿瘤患者多已接受过探查或肿瘤切除手术,往往无法根治或已经因血流动力学障碍累及生命安全才考虑心脏移植,故而本身已经处于肿瘤较晚期阶段,移植只是挽救生命。

由于肿瘤转移早期难以探测到,因此许多患者术后仍死于肿瘤转移。这提示我们心脏移植对心脏恶性肿瘤患者仅仅是一种姑息性治疗手段,临床上需要严格排除存在肿瘤其他器官转移的情况再进行移植。

总之,原位心脏移植受者的远期疗效是多因素综合决定的。除手术技术及供心保护外,急性排斥反应、移植物冠状动脉硬化等的监测及治疗均对提高受者存活率具有重要意义。

参考文献

- 1 张世泽,周思伯,方立德,等. 原位心脏移植1例报告[J]. 上海医学,1978 (10): 625-627.
- 2 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]. J Heart Lung Transplant, 2010 29(10): 1089-1103.
- 3 王春生,陈昊,洪涛,等. 原位心脏移植治疗终末期心脏病141例[J]. 中华器官移植杂志,2006 27(3): 152-155.
- 4 王春生,陈昊,洪涛,等. 原位心脏移植56例的临床经验[J]. 中华医学杂志,2004 84(19): 1589-1591.
- 5 林宗武,洪涛,宋凯,等. 经静脉注射高钾溶液对心脏功能和心肌结构的影响[J]. 复旦学报:医学版,2006 33(3): 320-323.
- 6 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[J]. 福建医科大学学报,2009 43(3): 263-265.
- 7 洪涛,王春生,宋凯,等. 22例原位心脏移植术中长时间心肌缺血的心肌保护和术后近期效果[J]. 中华胸心血管外科杂志,2005 21(5): 299-300.
- 8 Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(5): 1624-1633.
- 9 Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D, et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005 28(1): 143-148.
- 10 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection [J]. J Heart Lung Transplant, 2005 24(11): 1710-1720.

(收稿日期:2011-05-01)

(本文编辑:沈敏)