

# 心脏移植治疗严重的心力衰竭

陈彧 解基严

1967年首例心脏移植在南非开展,而1968年在美国Stanford大学进行的心脏移植才真正获得临床上的成功。心脏移植历经大约40年的发展,目前已经公认为终末期心脏病的标准治疗方案之一。尽管如此,由于供体数目的限制,全球每年心脏移植例数仅限于4 000例左右,因此心脏移植在心力衰竭现代治疗中的作用还十分有限。

## 一、心脏移植的受体选择

心脏移植受体选择的主要原则:(1)各种原因的终末期心脏病在最强内科治疗手段下预计寿命小于1年;(2)年龄小于65岁;(3)合并顽固性致命性心律失常者或者依靠机械辅助装置生存者优先考虑。为了进一步量化适应证的选择标准,1993年美国ACC/AHA在心脏移植指南中主要参考心衰存活指数(Heart Failure Survival Score, HFSS), HFSS评分系统,采用最大氧耗量( $\text{VO}_2 \text{ max}$ )的指标来进行适应证评估(表1)。

在心脏移植受体的发病原因中,非缺血性心肌

病和缺血性心脏病是最大的两类原因,约各占45%,瓣膜性心脏病约占4%,先天性心脏病约占2%,再次心脏移植占2%,其他原因者占2%。

在心脏移植的禁忌证中(表2),最重要而严格的一项是不可逆性肺动脉高压,肺血管阻力持续大于6 Wood单位。其他一些禁忌证指标是旨在进一步提高心脏移植的成功率。

## 二、心脏移植的供体要求

理想的供体有如下要求:(1)年龄小于50岁;(2)供体和受体之间体重相差 $\pm 20\%$ ;(3)ABO血型一致;(4)群体反应快,抗体 $< 10\%$ ,或者供受体淋巴细胞交叉配合试验阴性;(5)无心脏病史或者累及心脏的胸部外伤史。而目前由于供体来源相对紧张,供体的入选标准也在不断被修改。比如,将大于55岁的供体选择性地用于某些高危的受体;有轻微冠状动脉病变的供心也可以选择性地用于高危受体。甚至一小部分供心在移植的同时接受冠状动脉搭桥手术,也可以有较好的长期效果。乙型肝炎表

表1 心脏移植的受体标准

受体	选择标准
1. 明确的受体	HFSS评分高危 峰值 $\text{VO}_2 < 10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 最强内科治疗下 NYHA III ~ IV级 严重心肌缺血无法进行介入治疗 或者外科治疗反复发作的室性心律失常对药物、自动除颤治疗和外科手术无效
2. 可能的受体	HFSS评分中危 峰值 $\text{VO}_2 < 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和严重功能受限 限盐、限水、利尿、控制体重等治疗仍出现肾功能和液体量的不稳定 反复发生的不稳定缺血,再血管化治疗无效
3. 不恰当的受体	HFSS评分低危 峰值 $\text{VO}_2 > 15 \sim 18 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,没有其他指征 单纯左心室射血分数 $< 20\%$ 单纯 NYHA分级 III ~ IV级 单纯室性心律失常

表 2 心脏移植的禁忌证

项目	禁忌证
1. 心脏疾病	不可逆的肺动脉高压 (PVR>6 Wood Unit)
2. 其他疾病	活动性感染 肺栓塞 6~8周内 严重的慢性肾功能损害、肌酐持续高于正常值高限 2.5倍或者肌酐清除率持续<25 ml/min 严重的慢性肝功能损害、胆红素持续高于正常值高限 2.5倍或者 ALT/AST大于 2倍正常值 活动性或者近期内的恶性肿瘤 淀粉样变等全身性疾病 严重的慢性肺病 严重的有症状的颈动脉或外周血管疾病 严重的凝血功能障碍 长期活动能力不良 合并终末期器官损害的糖尿病 过度肥胖 (如超过 30%的标准体重)
3. 社会心理原因	活动性精神疾病 6个月内药物、烟草和酒精滥用的证据 需要专业人士干预的社会心理不稳定状态
4. 年龄	大于 65岁

面抗原阳性和乙型肝炎核心抗体阳性的供心, 5年生存率也有满意的报道。供体与受体之间的体格大小差别、供心功能不良, 供心的结构变化、供体恶性肿瘤、供体感染等指标也可能被扩大和延伸。

伴随着供体入选标准的扩展, 供体的管理更加重要。脑死亡患者, 去甲肾上腺素的分泌容易引起心内膜下心肌缺血, 细胞因子的释放可以进一步导致心肌抑制, 血管扩张显著, 体温调节丧失, 特别是经过利尿脱水治疗后出现相对性的容量下降, 这些都可能产生不良影响。理想的供体血流动力学管理应包括使用肺动脉导管, 来判断和帮助达到正常的心排血量。代谢管理主要是纠正酸碱平衡紊乱的问题和激素使用。不少研究认为, 胰岛素、皮质激素、三碘甲状腺激素和血管紧张素等激素的使用可能对供体是有好处的。

### 三、心脏移植的手术方法

人体同种心脏移植的手术方法可以分为两类: 原位心脏移植和异位心脏移植。

原位心脏移植是指切除自体病变心脏, 将供心植入到原来心脏的部位。这是最为常用的方法, 按照不同的技术细节又分为经典法、双腔法和全心法。三种技术方法都是很成熟的方法, 根据外科医生的熟悉程度和偏好来进行选择。目前双腔法可能使用最多, 有报道认为可以减少术后心律失常的发生。

异位心脏移植是指不切除自体病变心脏, 而将供心植入到受体胸腔中, 与受体心脏并列行使功能。

这种方法使用很少, 只在供心不佳或者肺动脉高压严重等情况下, 考虑供心无法单独承担功能的时候采用。但是这类方法存在不少问题, 如胸腔器官与心脏之间的相互影响、容易发生凝血现象和长期并列心脏中某一个心脏的功能萎缩等, 临床效果并不好。

### 四、心脏移植的免疫治疗和免疫监测

自从 1980年开始使用免疫抑制治疗, 心脏移植的手术成功率和近远效果均得到显著提高。20余年来, 免疫抑制治疗的主要方案是三联治疗: (1)钙尿素抑制剂, 如环孢霉素或者他可莫司 (FK506); (2)抗增生剂, 如硫唑嘌呤或者霉酚酸酯, 还有目前已经很少使用的环磷酰胺; (3)皮质激素, 如强的松或者强的松龙。不少中心在围术期还使用抗淋巴细胞抗体 ATG、OKT3 或者 IL-2 受体阻滞剂 (basiliximab 或者 daclizumab), 组成所谓四联疗法, 并引入免疫诱导的方法, 来减少心脏移植排斥的频率和严重性。有报道还推荐使用雷帕霉素及其衍生物来逆转难治性的心脏移植排斥反应。

心脏移植术后的免疫监测是一项持续而重要的工作。移植物的排斥反应早期识别有时并不容易, 临床表现、心电图、超声心动图、核磁共振检查等方法都是非常常用的评价手段, 近来心肌内心电图的使用也是非常有望的监测方法, 但是心内膜心肌活检仍然是诊断移植排斥反应的金标准。不少中心都推出严格的定期心内膜心肌活检方案, 术后

1个月开始每3~6个月进行一次。

此外,环孢霉素A或者他可莫司的血药浓度监测也是术后免疫监测和药物指导治疗的重要依据。术后不同阶段的患者采取血药浓度的优化方案,既可以有效防止排斥反应,又可以减少药物不良反应。

### 五、术后主要并发症

术后早期并发症中术后低心排、右心功能不全和术后感染最值得重视。术后低心排的主要原因是供心保护不良或者急性排斥反应,而右心功能不全多见于术前肺血管阻力偏高的患者。大约30%的心脏移植患者术后有一次以上的感染发生。最常见的是细菌感染(50%),其次是病毒(40%),霉菌(5%)和原虫(5%)。

术后心律失常的发生也不少见。经典法原位心脏移植可见供体和受体的窦性P波并存现象,而激动心室的供体窦性P波通常表现为固有心率,不受神经反射的调节。在此基础上出现的房性或室性快速心律失常不少见,缓慢性心律失常也常见到,但真正需要永久性起搏治疗者只占少数。有报道认为,双腔法原位心脏移植可见减少术后心律失常的问题。

术后远期并发症是影响长期生存的重要因素,主要有以下几项:

1. 心脏移植植物血管病变(CAV):这是心脏移植后移植物衰竭的最常见原因,表现为加速性弥漫性的冠状动脉粥样硬化,几乎所有的患者术后1年就出现这种疾病的组织学证据。分为有两种不同的病变发生,A型病变是动脉的近中1/3狭窄,而B型病变是远端冠状动脉的病变,表现为管状缩窄。CAV可能是各种复杂的免疫因素和非免疫因素相互作用的结果,病毒感染,免疫抑制药物的使用,血脂异常和氧化过激可能都起到一部分作用。CAV的早期识别是非常重要的,血管内超声(IVUS)、冠状动脉血流储备的测定和超声多巴酚丁胺试验有助于早期发现,而冠状动脉造影检查是最常用的确诊手段。很多中心已经将冠状动脉造影作为每年术后随访的例行检查。对于CAV目前还没有常规的治疗方法,重点在于预防其进展。钙通道阻滞剂,特别是地尔硫革和Statins可能有效。在一项前瞻随机研究中,新型的免疫抑制剂如依维莫司(everolimus)可能会降低CAV的发生。

2. 恶性肿瘤:心脏移植后恶性肿瘤的发生率较

正常人群高3~4倍。心脏移植后最常见的三种肿瘤是皮肤癌、移植后淋巴增生异常(PTLD)和肺癌。发生恶性肿瘤的危险因素有移植前的恶性肿瘤、移植前的冠状动脉疾病和高龄。

3. 高血压:几乎所有的患者在移植2年以后均有不同程度的高血压存在,可能与使用环孢霉素有关。治疗包括限钠、加用钙通道阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。

4. 慢性肾功能不全:移植术后5年,肾功能不全的发生率大约为10%,原因是多方面的,包括术前肾功能不全、围术期血流动力学不稳、高血压以及糖尿病等都可能起一定作用,但是最主要的原因是钙尿素抑制剂的长期治疗。治疗包括预防性的严密监测钙尿素抑制剂水平、高血压的治疗以及避免其他肾毒性药物。

### 六、心脏移植的手术效果

器官保护手段不断进步,技术和认识水平也不断提高,但心脏移植的生存率一直以来没有大的变化,可能原因是:(1)更多严重的患者进行了心脏移植;(2)使用了一些边缘性的供体心脏;(3)新兴的心脏移植中心存在学习曲线问题。目前心脏移植的手术成功率在许多经验成熟的中心达到90%以上,一年存活率达到80%以上。国际心肺移植协会总结了63000例心脏移植的长期生存率,五年生存率约为65%,10年生存率约为45%,而15年生存率约为23%。平均生存时间为9.3年。

心脏移植术后的主要死亡原因按术后时间不同而各有差别。在心脏移植术后30d内,移植植物功能衰竭占死亡原因的41%,随后是非巨细胞病毒感染(14.2%)和多器官功能衰竭(13.9%)。30d到1年,非巨细胞病毒感染占35%,随后是移植植物功能衰竭(19%)和急性排斥(12%)。5年以上,心脏移植植物血管病变(CAV)和晚期移植植物功能衰竭(可能源于CAV)占31%的死亡原因,而肿瘤和非巨细胞病毒感染分别占24%和10%。

### 七、异种心脏移植

异种移植从理论上可以提供更加充足的供体器官,但是免疫问题仍未解决,而且从伦理道德角度尚有争论,目前的动物实验还不能进入临床研究。