

心脏移植进展

夏求明 臧旺福

1967 年人类首例同种心脏移植成功以来, 全世界已经有 304 个医疗中心完成了心脏移植 48 541 例(截至 1999 年 4 月)。国际上心脏移植后总的 1 年、3 年、5 年和 10 年生存率分别为 79.4%, 71.9%, 65.2% 和 45.8%。随着移植技术提高和其他相关学科的发展, 移植疗效有了很大改善, 1980 ~ 1985 年间、1986 ~ 1990 年间、1991 ~ 1994 年间和 1995 ~ 1998 年间的移植后 1 年生存率分别为 69.1%、79.3%、81.5% 和 82%; 3 年生存率分别为 58.9%、71.8%、74.5% 和 74.2%。近年国际上心脏移植中心在增多, 但移植例数并无增加, 而是处于一个相对的平台期, 预示一些因素在限制着心脏移植的进一步发展。本文就心脏移植几个方面的研究状况总结如下。

1. 移植受者的选择

合适受者的选择是心脏移植成功的关键。通常认为, 经过内科和外科常规措施不能逆转的终末期心脏病, 在无手术禁忌证的情况下都是心脏移植的手术适应证。国外把心脏移植受者分为住院患者和非住院患者两大类, 前者是那些不能脱离血管活性药物支持、低心排状态、用主动脉球囊反搏、用左或右心辅助装置的患者, 而后者通常是心功能略好、不用上述支持生命的患者, 在获得供者后随时到移植中心接受心脏移植。我国近年选择的病例均为心功能 IV 级、生命近于垂危的患者, 这对移植后近、远期的疗效影响较大。对于重症患者, 采用辅助循环支持作为心脏移植的过渡, 这是我国应进一步研究的方向。早年扩张性心肌病是成人心脏移植的主要适应证(占移植总病例的 84.73%), 近年冠状血管病患者为移植受者的比例逐年增多(1998 年占移植总病例的 45.75%)。儿童心脏移植受者主要选择先天性心脏病复杂畸形, 外科无法进一步纠正的患者。心脏移植受者年龄分布在 50 ~ 64 岁者占 49.14%。近年研究证明, 高龄受者移植后可获得与非高龄受者近似的远期疗效。

术前肺动脉高压是导致心脏移植术后急性右心功能衰竭的重要因素。肺血管阻力(PVR)、肺血管阻力指数(PVRI)和跨肺压差(TPG)是判断肺动脉高压的主要指标。资料证明, $PVR < 2 \text{ Wood}$, $PVRI < 4 \text{ Wood/m}^2$, $TPG < 10 \text{ mmHg}$ 的患者术后 30 天死亡率分别为 5.1%, 5.7% 和 4.9%, PVR 为 2 ~ 3 Wood , $PVRI$ 4 ~ 7 Wood/m^2 或 TPG 10 ~ 14 mmHg 的患者术后 30 天死亡率分别为 10.6%, 12.9% 和 14.0%, 而 $PVR > 3 \text{ Wood}$, $PVRI > 7 \text{ Wood/m}^2$, $TPG > 14 \text{ mmHg}$ 的患者术后 30 天死亡率分别为 17.7%, 18.0% 和 21.4%。可见, 心脏移植受者术前常规心导管检查确定心肺功能的状态, 对移植后效果的影响非常重要。

2. 供者心脏的来源和保护

目前移植心脏均选择脑死亡供者。脑死亡是一种病理生理状态, 在其早期常伴有血流动力学改变, 暂时的心肌缺血可导致心肌的组织学损伤, 这可能成为移植后心功能衰竭并导致死亡的原因之一。通过有创性的(心导管等)检查和无创性的(经食道超声心动图)检查, Goarin 等在 22 例年轻脑死亡供者的研究中, 发现 11 例的射血分数低于 50%, 其中 4 例射血分数低于 30%; 作为心脏移植的供者, 有 67.5% 的患者存在局限性的室壁活动异常。Vedrinne 证明, 28% 的供者存在右心功能不全。另有人证实脑死亡供者, 由于有氧代谢变为无氧代谢, 从而降低了心肌的能量储备, 同时导致循环中的激素, 特别是三碘甲状腺原氨酸(T_3)明显下降。应用 T_3 替代治疗可以逆转这种代谢的变化, 促进能量的储存并改善心脏功能的恢复。

供心首次停搏灌注通常是用 4℃ 停搏液直接灌注常温的心脏, 这可导致心肌和冠状血管的挛缩, 停搏液灌注不充分, 影响保存效果。用含钾微温的停搏液进行首次灌注可获得较好的动物实验供心保护效果, 但临床上应用尚需进一步探讨。供心保存期间常规方法是用生理盐水或停搏液单纯浸泡保存, 优点与缺点等。方便, 短期保存效果好。

时排除, 供心的远期保存效果较差。近年的研究证实, 含高钾的细胞内液型供心保存液具有较好的保存效果(以 UW 液为代表), 但高钾可导致冠状血管内膜损害, 对移植后的远期效果具有一定影响, 其临床广泛应用尚有争议。保存期间, 应用经冠状静脉窦持续逆行微流量灌注氧合保存液既能及时提供供心氧和代谢地物, 又能排除心肌内的代谢产物, 具有较好的供心保存效果, 但实验证明逆行灌注对右心的保护效果较差, 临床需要进一步证实其有效性。

供心短缺是限制移植进一步发展的重要因素。改善供心保护, 延长供心有效保存时间, 可拓宽供心来源。机械辅助装置目前被用于心脏移植的“过渡桥梁”, 他可以暂时解决供体短缺问题, 由于会伴有相关的凝血、能源供应和外源性感染等难题, 机械辅助装置的应用又受到限制。用动物供体进行异种心脏移植是解决供者器官短缺具有潜力的生物学途径。通常, 临床异种移植需要预防包括超急性排斥反应、急性血管反应和细胞排斥反应在内的免疫反应难题。采用常规免疫抑制剂并根据异种移植免疫的重要环节, 应用最新制剂有望控制排斥反应。最令人鼓舞的途径是利用分子生物学方法制造“基因工程”的供体, 并通过诱导使供、受体骨髓之间产生嵌合现象, 在异基因器官的受体内产生免疫耐受。基因工程制造的供体和具有免疫耐受的受体联合应用、用或者不用非特异性免疫抑制剂, 这将是成功、最具有前途的战略方向。

3. 移植技术

原位心脏移植术中, 目前大多移植中心采用 Lower 和 Shumway 介绍的原位心脏移植的标准术式, 因受体的部分左、右心房被保留, 故有称之为心室移植。这种术式吻合方法相对简单, 操作时间短, 移植近期效果肯定, 从而被确定为原位心脏移植的“标准”术式。近年的研究发现, 标准术式移植后的心脏存在一定的解剖和生理学上的不足。Bhaltia 等证明标准术式移植后的心脏, 二、三尖瓣关闭不全的发生率为 67%, 可能是由于心房的异常增大、心房受两个窦房结的支配而呈不协调收缩及房室瓣被变形的心房过分牵拉所致。另外, 标准术式移植后心律失常的发生率较高, 窦性心律失常的发生率为 18%~44%, 早期心动过缓为 38%, 其中 48% 需用临时起搏器。近年, 一种改进术式即双腔

心房全部切除后, 供心的上、下腔静脉分别与受者的上、下腔静脉吻合。尽管此术式吻合时间可能要延长 15 分钟左右, 但保存了完整的右心房, 从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能。据报道, 其移植术后 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 87%、82% 和 81%, 较标准法高, 分别为 74%、70% 和 62%。另有一种全心脏原位移植术式, 他完全保留了供者心脏的解剖形态, 对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全具有重要作用, 但其操作稍复杂, 进一步临床应用有待观察。

4. 免疫抑制剂的应用

早年国外很多移植中心, 术前 24~48 小时均应用免疫抑制剂。近年, 考虑大剂量免疫抑制剂会严重影响肝肾功能等因素, 大多单位术前已较少应用免疫抑制剂。移植术中, 主动脉开放后都应用甲基泼尼松龙 500~1 000 mg。术后早期三连用药(环孢素, 甲基泼尼松龙和硫唑嘌呤)。环孢素术后两周内保持血药浓度为 150~250 $\mu\text{g/L}$, 术后 1 个月后保持血药浓度为 50~150 $\mu\text{g/L}$ 。硫唑嘌呤术后每天每公斤体重口服 2 mg。泼尼松术后 1 个月后每天每公斤体重口服 2 mg。出现急性排斥反应时, 通常应用甲基泼尼松龙冲击治疗(500~1 000 mg)。对于顽固性术后排斥反应, OKT₃ 可获得较理想的效果, 并且证实它的应用可以延长再次发生排斥反应的时间。应用时应当注意监测血液白细胞的数量。

5. 治疗效果

心脏移植的疗效与术前患者的重要脏器功能状态有关, 与免疫移植剂的应用等也有密切关系。心脏移植术后 30 天内死亡的主要原因中, 非特异性移植物功能衰竭占 35.0%, 感染占 10.0%, 急性排斥反应占 8.9%, 超急性排斥反应占 3.3%, 多器官功能衰竭占 6.1%, 其他原因占 36.1%。感染是心脏移植术后 1 年内最主要的原因, 占 20.3%, 急性排斥反应占 13.3%, 移植后的冠状血管病占 4.6%, 移植后的淋巴瘤占 0.9%, 巨细胞病毒感染占 1.5%。

心脏移植术后 1 年, 89.7% 的患者活动不受限, 8.5% 的患者需要辅助, 1.5% 需要完全辅助, 术后 1 年不再住院的患者占 56.8%, 非排斥反应和非感染的原因再次住院者占 9.6%, 因排斥反应再次住院者占 10.8%, 因感染再次住院者占 15.8%, 因感染和排斥反应不再住院者占 7.0%。

5.3%的患者需要辅助, 0.8%需要完全辅助。术后 4 年不再住院患者占 82.8%, 非排斥反应和非感染的原因再次住院者占 7.0%, 因急性排斥反应再次住院者占 2.6%, 因感染再次住院者占 7.1%, 因感染和排斥反应而再次住院者占 0.5%。

术后 1 年有 11.4% 的患者存在肾功能不全, 7.9% 的患者血清肌酐水平大约为 25 mg/L, 有 1.2% 的患者需要慢性透析。术后 4 年有 14.6% 的患者存在肾功能不全, 7.4% 的患者血清肌酐水平大约为 25 mg/L, 有 1.9% 的患者需要慢性透析。术后 1 年有 39.3% 患者存在高脂血症, 有 19.5% 存在糖尿病; 术后 4 年有 56.3% 存在高脂血症, 17.5% 的患者存在糖尿病。

6. 影响长期存活的主要因素

随着心脏移植近期疗效的提高, 移植后远期并发症的防治显得更为重要。移植远期主要致死原因有移植物冠状血管病(CAV)、恶性肿瘤、感染, 分别占术后 5 年死亡原因的 25%、18.6%、7.9%。其中 CAV 是移植后中远期发病和死亡的主要原因。CAV 发病后进展迅速, 除再次移植以外, 内、外科治疗效果均较差。因此, 研究其发病机制并探索有效的预防措施势在必行。CAV 的发病机制尚不清楚。目前认为存在免疫学因素和非免疫学因素。一般认为与免疫反应有关, 且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤, 引起 CAV。国外较多研究认为, 免疫学因素和抗排斥反应药物的应用是 CAV 发病的重要原因。

供心缺血性损伤可能是移植后 CAV 的发病原

因: 内皮对调节血管和凝血机制的稳定性发挥重要作用, 它可以产生前列环素、纤维蛋白原激活因子、抗血栓素 II 和内皮依赖性舒张因子等。内皮的中断可影响其正常功能, 对心肌的灌注、通透性、内皮与血小板间的反应都会产生有害的作用; 移植后 CAV 有别于普通冠心病, 其发病较早, 病理学特点为冠状血管弥漫性病变、内膜呈同心圆样增厚, 血管内粥样改变少见, 坏死改变、胆固醇结晶、钙质沉着较少发生, 这与心肌缺血导致的弥漫性血管内膜病理改变相似; 供心保护液的临床研究发现, 钾离子对冠状血管内皮具有损害作用, 高浓度钾离子的 UW 液保存的供心移植后, CAV 的发病率是用 Stanford 液保存后的二倍; Gaudin 等对 50 例患者移植后前 3 次心内膜心肌活检资料研究发现, 50% 的患者存在冠状血管的病理改变, 通过多元回归分析证明, 心肌缺血性损伤在移植后 CAV 的发病过程中起重要作用, 并认为移植早期心内膜心肌活检的组织学改变可作为术后 CAV 的高危因素; 研究证明, 随供心缺血时间的延长, 心肌超微结构受到损害的同时, 冠状血管内皮也受到一定程度的损害, 甚至是不可逆的, 这对移植后发生 CAV 可能是一个重要因素。

CAV 可能是各种原因造成血管内膜损害后机体愈合反应的结果, 它的发生与发展也随损害的严重性而不同。改进供心保护方法, 改善供心保护效果不仅可以提高移植存活率, 也可以有助于移植后的远期存活率和生存质量。

(收稿: 1999-07-12)

中华医学会江苏省分会第一届器官移植专业委员会名单

(1999 年 7 月 24 日)

顾 问 黎介寿 黎磊石 杜竞辉 陈易人

主任委员 刁涛

副主任委员 王学浩 巢志复 张石江 孙晓青

委 员 (以姓氏笔划为序)

刁涛 王学浩 王志伟 任 展 孙晓青 刘 军

李 宁 严春寅 单玉喜 沈振亚 张石江 张顺兴

张 炜 徐汇义 姚茂银 顾沈阳 顾晓箭 陈伟杰

唐玉强 巢志复 崔怀信 易 华