

中国大陆心脏移植的现状与进展

王春生(复旦大学附属中山医院,上海,200032)

作者简介

王春生(1964-),男,江苏溧阳人,复旦大学附属中山医院心外科主任教授,主要研究心脏移植、心肺移植的临床应用和基础研究。中华医学会心胸血管外科分会常委,上海市心胸外科学会副主任委员、上海市器官移植学会副主任委员。

心脏移植术的发展,经历过一段曲折的过程。

在经过数十年的动物实验后,1967年12月,南非的Barnard医师在首都开普敦成功施行人类第一例同种异体原位心脏移植术,虽然术后病人仅存活18天,死于肺部感染,但他的初步成功,引起全世界瞩目,使心脏移植翻开了崭新的一页。紧随其后,1968年,全世界17个国家60多个医学中心共进行了102次心脏移植,但由于排斥反应和感染,病人大多死亡。1970年,许多中心停止了这项工作,使心脏移植进入了低潮时期,10年中不足50例。80年代,由于环孢素(Cyclosporine)的诞生,同时由于心肌保护技术的改进,外科技术的提高。为心脏移植术开辟了一个新时代。

目前心脏移植术日趋完善,在发达国家,已成为常规手术。目前,全球已有7万余例患者接受了该手术,手术成功率在95%以上,5年生存率在76%以上,最长存活者达30余年。我国于1978年4月由瑞金医院张世泽医师为一例38岁风湿性心脏瓣膜病患者施行首例心脏移植术,术后存活109天,死于排斥反应,这也是亚洲第一例心脏移植术。以后直至1992年我国大陆才开始了心脏移植手术,截止至2004年10月据中华器官移植协会统计,我国大陆共完成310例原位心脏移植,最长存活13年。上海中山医院于2000年5月23日开始这一工作,迄今共完成142例心脏移植手术,手术成功率97.8%,1年生存率91%。

以下结合文献及作者的经验讨论如下。

1 受体的选择和处理

1.1 心脏移植的手术指征:(1)内外科均无法治愈的终末期心脏病病人;(2)肺动脉平均压力 60 mmHg ,或肺血管阻力 4 woods 单位(用药物

处理后);(3)其它重要器官功能正常或可逆;(4)精神状态稳定;(5)家属、本人同意。

事实上,具体判断有一定难度,何谓终末期,客观指标难定。一般认为,估计生存不超过1年者为终末期,有学者提出,如 $\text{EF} < 25\%$,肺嵌压 $> 25\text{ mmHg}$,病人多数在半年内猝死。在我国心肌病是最适合的,因为无特效办法,且这些病人肺动脉压不易太高,如出现室性心律失常,则指征更强,冠心病在国外占比重较大,但我国此种病人年龄均较大,目前会不适宜,可能今后会逐渐增加。至于患者的年龄,由于近年来移植成功率较高,年龄因素为相对参考,只要有合适供体,从新生儿到85岁,国外均有成功报道。糖尿病曾经为移植的相对禁忌证,但目前由于能有效控制,亦可考虑行心脏移植,不过围术期要用胰岛素调整血糖浓度,同时注意预防感染,作者曾为12例合并糖尿病患者进行手术,未出现其他不良并发症。原发性心脏恶性肿瘤,只要没有远处转移,亦可考虑行心脏移植,因若要完全切除,常规手术是不可能的。

1.2 禁忌证:(1)不可逆的肝、肾功能不全;(2)严重肺动脉高压,肺血管阻力 $> 6\text{ woods}$ 单位;(3)活动性感染;(4)其他器官的状态未定的肿瘤;(5)治疗配合差;(6)高龄(70岁以上)。

1.3 受体的处理:受体均为终末期心脏病病人,病情较重,故要加强护理,做好心理治疗,检查方面,肺动脉高压很重要,如有肺动脉高压,要进行右心导管检查。药物治疗,除了一般的强心、利尿、扩血管治疗外,强心药可考虑静脉用小剂量多巴酚丁胺、米力农、氨力农等药,特别要重视利尿治疗,同时注意电解质的稳定。一般来说,病人能正常睡眠和饮食,则视为准备尚可。对严重心衰难以治疗者,要考虑IABP,甚至左心辅助装置或ECMO。

2 供心的选择和处理

供心必须是一颗年轻健康的的心脏，心脏已停止跳动是不能利用的，因为此时心肌已损害，故只能利用大脑死亡，而心脏还在跳动、血压正常的心脏。

2.1 供心的选择标准：(1) 年龄：男 40岁，女

45岁（由于供体紧缺，只要无冠状动脉病变，供体年龄可放宽至 45~ 50岁）；(2) AB O 血型相同或相配；(3) 受体血清做淋巴毒试验 < 10% [或 P R A（群体反应性抗体）阴性]；(4) 无严重心脏病；(5) 无恶性肿瘤，H I V 阳性；(6) 体重与受体相差 30%；(7) 预计供心总缺血时间不超过 6 小时。

2.2 供心的采取与保护：心脏是最不易耐受缺血的器官之一，所以供心的采取要体现一个“快”字，同时各个环节要紧密配合，尽量缩短配合的时间。

具体步骤：给供体气管插管，人工呼吸机通气后，取前胸正中切口，胸骨劈开，打开心包及两侧胸膜，游离上腔静脉和主动脉，于上腔静脉或主动脉内注射肝素（3 mg / kg）。阻断上、下腔静脉，10秒钟后紧靠无名动脉处阻断升主动脉，同时于阻断钳近端灌注晶体心停搏液 500 m l（灌注压力在 80 m m H g 左右），立即切断下腔静脉和右上肺静脉，使血液流向胸腔，与此同时，将大量冰盐水倒入心包腔，使心脏局部降温。在主动脉阻断远端切断主动脉，在左、右肺动脉处切断肺动脉，结扎上腔静脉，远端切断，将心脏牵向右侧，在靠近心包返折处切断左上及左下肺静脉，然后全部切断右肺静脉，将心脏取出后立即置于 4℃ 冰盐水中冲洗。再用供心保存液灌注 1 次，最后将心脏包裹好后装入容器中运送。一般认为，供心在缺血的情况下保存 3~ 4 小时是安全的，当然时间越短越好。如果供心需要长途运输，最好用供心保存液，国外以往多用 S t a n f o r d 液。但近年来，已证实 U W 液对长期保存效果更好，有 6~ 8 小时缺血而成功的报道。本单位目前均用 U W 液，供心缺血 80~ 560 分钟，平均 180 分钟，术后均能恢复正常跳动。

3 接心技术

心脏移植可分为原位心脏移植术和异位心脏移植术，前者是把病心先切除，再在原位移植一颗心脏，后者是病心不切除，在身体的其他部位（多为右侧胸腔）再移植一颗心脏。

4 原位心脏移植术

4.1 病心的切除：病人按常规做术前准备和消毒铺巾，取前胸正中切口，锯开胸骨，在建立体外循环前，先要充分游离上腔静脉和主、肺动脉，目前常用的心脏移植技术有经典的 S t a n f o r d 方法和双腔静脉吻合方法。前者较容易掌握，但近年来经过长期随访，已认为双腔静脉吻合法远期效果更优，因其对窦房结功能和对三尖瓣返流的影响较小。作者目前均选用双腔静脉吻合法。上、下腔静脉插管要尽量靠近上、下腔静脉（选用金属直角插管），主动脉插管位置比常规手术略高，在供心即将到达前 5 分钟，开始体外循环，阻断上、下腔静脉和主动脉，按主动脉、肺动脉、右房、左房顺序切除病心，在主、肺动脉分离处仔细止血，同时于右上肺静脉根部置入左房引流管，于吻合时灌注冰盐水。开放主动脉钳时，行左房引流。

4.2 供心的修整：供心到达后，要仔细检查瓣膜和心脏表面情况，特别是房间隔，不少供心有卵圆孔未闭，应予修补，修心的全过程均在冰盐水中进行，按左上静脉标志处，先修整左房吻合口，将四个肺静脉入口相互贯通，边缘剪平以利吻合。对于选择标准法者，右房吻合口是沿下腔静脉开口，平行于房间隔剪开，使吻合口径和受体的右房口径相等。如选用双腔静脉吻合法，则右房不用处理。主动脉和肺动脉吻合口修整可待吻合好心房后再修整。

4.3 供心的植入：心包腔内先放置冰屑，供心放入后，按左房、右房、肺动脉和主动脉之顺序，用 3-0 或 4-0 P r o l e n e 线连续一次吻合完成，其中最困难的是左房的吻合，要有耐心，按左上肺静脉标志，先从此处连续缝合向下，至房间隔处停止，再用另一端连续向上缝合，在房间隔处全层缝合，并向下和另一端缝线打结。完成左房吻合后，通过左房引流管灌注冰盐水，一方面可排气，一方面降温。右房的吻合口是从房间隔上方开始，一头向下，一头向上，连续吻合，至近下腔静脉插管处时要注意减少张力。心房吻合完成后，修剪主动脉和肺动脉于合适的长度。先吻合肺动脉显露更好，大血管的吻合和常规一样，只是肺动脉吻合不必全部缝完，只需完成后壁即可，待开放主动脉钳，右心排气后再完成全部吻合，主动脉吻合一定要严密，更关键的是不能使血管扭曲，当缝最后一针主动脉吻合时，即可排气开放主动脉阻断钳，此时由麻醉

师静脉注射甲泼尼龙 500 mg，待心跳有力后，即可停止体外循环，拆除插管。由于心包腔都较大，故必须部分切除，并间断缝合，止血后，再逐层关胸，常规安置心外膜起搏导线。如选用双腔静脉吻合法，则是在左房吻合完成后，用 4-0 Prolene 线行下腔静脉吻合，再行肺动脉、主动脉吻合，主动脉钳开放后，再吻合上腔静脉。

5 异位心脏移植术

异位心脏移植术是保留患者自身有病变的心脏，而将供心与之并列缝接，供心成为患者的子心脏。由于此方法较复杂并发症亦多，目前只占心脏移植的 1% 左右。

6 心脏移植术后的一般处理

心脏移植术后的处理，基本同体外循环心脏手术，但有以下特点：（1）心脏无神经支配；（2）供心缺血损害明显，而受体一般肺血管阻力较高，故容易引致右心衰；（3）须用免疫抑制剂，易感染，要无菌隔离治疗。

以下介绍我院的常规处理。

6.1 清洁房间并消毒隔离，建立医护人员严格的消毒隔离制度，特别是手的传播很重要。空气用紫外线消毒。在我国以隔离 1 个月后出院为宜。

6.2 患者的生命体征（包括有创血压和中心静脉压）每小时记录一次，至术后 24 小时。

6.3 常规用 Swan-Ganz 导管监测肺动脉压。

6.4 摄床旁片每天 1 次，连续 3 天。

6.5 查肝、肾功能、电解质、血、尿、痰培养，每天 1 次，至稳定，血气随时查。

6.6 心外膜起搏线一般不用，留置 7 天。

6.7 预防应用抗生素 7 天。

6.8 床旁超声检查，第 2 天起，每天 1 次共 7 天。

6.9 要特别注意肾功能损害，用利尿和扩血管治疗可有助于肾功能恢复。

6.10 术后 3 天引流管拔除后即可下床活动。

7 免疫抑制剂治疗与排斥反应的诊断和处理

心脏移植后，均有可能产生排斥反应，故必须终生应用免疫抑制剂。我们采用的免疫方案是三联用药：环孢素 + 霉酚酸酯（骁悉 Mycophenolate mofetil）+ 皮质醇，这些药物均有副作用，故既要少用，又要达到免疫效果。环孢素的个体差异大，

早期要每天查血浓度，我们在 1 个月内控制其血浓度为 200~300 ng/ml，以后可逐渐减量，环孢素的肾毒性和肝毒性明显，要平衡调节控制。霉酚酸酯是近年来广泛应用的药物，其副作用较轻，替代硫唑嘌呤的作用，唯价格较贵，用法为 0.5 g，tid 或 1 g，bid，皮质醇有甲泼尼龙和泼尼松，前者可静脉用，后者为口服维持用药，甲泼尼龙一般先用 0.5 g（术中）以后 120 mg（术后）q8h × 3，口服后用泼尼松按 0.5~1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹，1 周后逐渐减量。对经济条件较好的病人可考虑免疫诱导治疗，方法是在主动脉钳开放后准备停机时静脉注射赛尼哌 1 mg/kg。

7.1 排斥反应的监测和诊断

7.1.1 超急性排斥反应：是一种由体内免疫反应引起的排斥反应。发生于供体和受体 AB0 血型不合及受体血内有抗供体淋巴细胞毒性抗体，此排斥反应在供心恢复血循环时即发生。表现为植入的心脏心肌呈现紫绀和花斑，收缩无力。患者难以脱离体外循环机，能挽救病人生命的唯一办法是移除已遭受排斥的供心，安置人工心脏以支持病人生命，争取时间设法寻得一个合适的供心再移植。此情况临床上较少见。

7.1.2 急性排斥反应：是受心者 T 淋巴细胞活化后引起的细胞免疫反应。在术后 5~7 天即可发生，术后 3 个月内发生率最高，1 年后发生机会减小。如未能及时发现和正确处理，会导致广泛心肌坏死和心力衰竭，病人最后死亡。

7.1.3 慢性排斥反应：是指在心脏移植后晚期发生的进行性冠状动脉弥漫性病变。其机制尚不明确，可能与慢性排斥反应有关。表现为冠状动脉弥漫性狭窄，甚至闭塞，产生心肌缺血和梗死，是影响患者长期生存的主要因素。

7.2 排斥反应的诊断：心脏移植术后出现的排斥反应发生较急骤且缺乏有效的支持手段，如不及时处理，常导致严重后果，故早期诊断十分重要。但事实上要做到早期诊断，主要靠心内膜活检，但在我国每周做一次的心内膜活检，并不现实，故综合判断显得非常重要。

7.2.1 症状：如患者感到不适、低热、乏力、厌食，有轻微气短或劳累后呼吸困难，应疑有排斥反应。

7.2.2 体征：颈静脉扩张和舒张期奔马律、房性心律失常、不明原因低血压、心脏扩张等均提示排斥

反应存在。

7.2.3 胸部X线片：在急性排斥反应早期胸片并无改变，但如心包积液迅速增加，则可见心影扩大。

7.2.4 心电图：在环孢素应用之前，心电图诊断有重要意义，但环孢素应用以后，心电图的诊断价值已不大，在急性排斥反应时可见心率增快、心律失常等现象，而低电压等情况已不多见。但是近年来，德国柏林心脏中心发明了心肌心电图，对诊断急性排斥反应价值较大，甚至可替代心内膜活检，其原理是在供心移植体内之后即在左、右心室的心外膜上埋植和起搏导线一样的二个电极，此电极和改良后的起搏器相连。这样可以记录到心肌内心电图，通过观察R波振幅的改变，即可判断是否产生排斥反应。

7.2.5 超声心动图：对诊断排斥有相当重要价值。主要可发现心室舒张和收缩功能异常，心室壁增厚以及心包积液增多。

7.2.6 心内膜心肌活检：这是目前诊断心脏移植后排斥反应的最可靠手段，国外一般从术后第7天开始行此检查，以后每周1次，至2个月逐渐延长

间隔时间。根据活检组织在病理上可观察到心肌的详细情况，国际心肺移植协会做出心肌活检标准（见表1）。国内由于各种条件的限制，不能如此频繁的行心内膜活检，仅在各种检查可疑排斥反应时，才考虑进行。

7.3 排斥反应的处理：对于超急性排斥反应，已如前述，只有用人工心脏替代一段时间后，再次行心脏移植。对于慢性排斥反应，也无特效办法。如心脏受损明显，亦只好进行再移植。唯急性排斥反应，如能早期诊断，及时处理，患者仍可恢复。对轻微的急性排斥反应，一般无需治疗。对中度以上急性排斥反应必须积极治疗。一般用甲泼尼龙冲击疗法，每日1000mg，静脉滴注，共3天。同时增加泼尼松口服剂量，如排斥反应消退，则其剂量逐渐减少。

总之，随着我国经济的发展，能接受心脏移植的患者将逐渐增多，通过心脏外科医师的努力，我国心脏移植工作完全能与肾移植一样，成为常规治疗终末期心脏病患者的手段。

学习提纲

- 1 掌握心脏移植的手术指征。
- 2 掌握心脏移植的禁忌证。
- 3 理解供心的选择和处理。
- 4 了解心脏移植后的一般处理。

表1 国际心肺移植协会心脏排斥反应分级标准

分类	组织活检所见
零度	活检组织内心肌细胞正常,无排斥反应证据
一度 A(轻度排异)	活检组织内一处或多处发现局限性心肌血管周围或间质淋巴细胞浸润,心肌细胞尚无损害
一度 B	弥漫性心肌血管周围或间质淋巴细胞浸润,或两者均有,但心肌细胞仍无损害
二度(中度排异)	仅局限于单个病灶呈现炎症性浸润,聚集多数浸润性淋巴细胞伴有或不伴有嗜酸性细胞。病灶中同时还存在心肌细胞构型变形并有心肌细胞损害
三度 A(重度排异)	多个病灶发现炎症性浸润,病灶中有更多的浸润性淋巴细胞伴有嗜酸粒细胞。这种炎症性浸润可在活检组织的一个区域发现也可出现在多个区域内
三度 B	在活检组织更多的区域中发现弥漫性的炎症性浸润。心肌细胞也有损害,同时有较多的浸润性细胞,但此型中尚未出现心肌间质出血
四度(严重排异)	弥漫性多型性炎症性浸润,浸润中有淋巴细胞,嗜酸粒细胞。在整个活检组织中处处可见心肌细胞坏死,损害,同时还可发现心肌间质水肿,出血和血管炎