

加强对心脏移植受体选择变化的认识

田海 臧旺福

【关键词】 心脏移植; 受体; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心肌病

【中图分类号】 R617 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445 (2012) 05-0001-04



臧旺福编委

自1967年人类首例同种心脏移植成功以来,心脏移植已被公认为治疗终末期心脏病的唯一有效方法^[1-2]。然而,移植受体需要经过严格的筛选,并非所有的终末期心脏病患者均适合进行心脏移植。在心脏移植开展的早期,移植医师并未对受体进行严格的筛选,术后早期死亡率非常高,首例心脏移植患者术后仅存活18 d。1980年始方有移植中心制定心脏移植的适应证和移植受体的选择要求,心脏移植患者的术后存活率有了明显提高,进而使心脏移植事业得到蓬勃发展,目前,心脏移植的发展正处于一个稳定的平台期。近年来,医学科技发展迅速,涌现了许多新的诊疗手段,心脏移植患者围手术期的诊治措施也日益完善,使得以前被认为是禁忌证的患者得以移植成功,近期、远期疗效均有改善^[3]。这一结果提示是否需要扩大心脏移植受体的选择范围,使这一技术造福更多终末期心脏病患者呢?本文对此进行述评。

1 心脏移植受体年龄的变化

心脏移植受体的年龄分布发生明显变化。据统计资料显示,1982年至1991年的10年间,心脏移植受体的年龄以50~59岁居多,占心脏移植总数的36.4%,而60~69岁的受体占总数的10.9%,70岁以上仅占0.1%;2002年至2010年6月,年龄50~59岁的心脏移植受体占心脏移植总数的30.5%,60~69岁的受体占总数的23%,70岁以上占1%^[1]。由此可见,高龄人群在心脏移植受体中所占的比例明显升高,这说明一方面随着

心脏移植技术的提高和疗效的改善,受体年龄已经突破以往的“禁区”,但高龄人群所占比例仍最少,说明年龄仍然是限制心脏移植开展的重要因素。因此笔者认为,对于一些经验尚不十分丰富的小规模的心脏移植中心,控制受体年龄在50岁左右可显著提高患者的生存时间。

2 心脏移植受体原发病的变化

随着近年对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病机制、治疗方法等方面的研究进步,心脏移植受体的原发病种类也随之改变。1982年至今的成人心脏移植数据显示,20世纪80年代,心脏移植受体的原发病以心肌病、冠心病多见,分别约占55%、40%,其余依次为先天性心脏病(先心病)及血管疾病等。到了90年代,冠心病和心肌病在心脏移植受体中所占的比例基本一致,1998年冠心病占45.4%,心肌病占46.7%。进入21世纪,心脏移植受体的原发病种类逐渐发生变化,心肌病所占的比例再次升高,而冠心病所占的比例下降,2009年各原发病比例基本接近1982年的水平,心肌病占55.8%,冠心病占35.2%。在此期间,世界范围内的心肌病发病率改变并不明显,但冠心病的发病率呈逐年上升趋势。这一结果说明了人们对冠心病的诊断和治疗,尤其是在延缓冠心病进展方面取得了重大的进步,但是对心肌病的病因预防、治疗,尤其是延缓病情进展方面还存在许多不足之处,有待进一步研究探索。

3 心脏移植受体体质量的变化

随着世界肥胖人口的增加,心脏移植受体的体质量(体重)也随之改变。1992年至2001年受体的体重为(75.0 ± 16.7) kg,2002年至2010年6月受体的体重为(78.0 ± 17.2) kg,但两者的体重指数(BMI)改变却不明显,分别是(25.0 ± 4.3) kg/m²和(25.8 ± 4.7) kg/m²。从平均体重来看,近10年心脏移植受体的体重有所增加,但BMI增加不明显。心脏移植病例的数量在地理分布上极不均衡,心脏移植中心主要分布在北美和欧洲地区,而作为世界人口主要集中地的亚洲,其心脏移植中心的数量却非常少。据资料显示,2009年北美共进行心脏移植2 307例,欧洲共进行心脏移植1 290例,其他地区(主要包括亚洲、非洲和澳洲)合计进行心脏移植的例数仅为145例。这说明心脏移植的受体主要集中在北美和欧洲,而在这两个区域内重度肥胖的心力衰竭患者正在快速增加,因此与体重相关的心脏移植受体选择标准正被重新评估。有研究证明,BMI ≥ 25 kg/m²会明显增加受体心脏移植死亡率及术后1年初次移植失败率^[4]。也有学者对此观点有所保留,有研究显示I类肥胖症(BMI在30.0~34.9 kg/m²间)与移植术后疾病发生率和死亡率的升高没有明显的相关性,低体重受体和II/III类肥胖症(BMI ≥ 35.0 kg/m²)受体移植术后疾病发生率和死亡率明显高于其他各组^[5]。这些数据均说明心脏移植受体的体重对心脏移植术后结局的影响正在受到更多的关注,以适应欧美地区重度肥胖患者日益增多的现状。

4 心脏移植受体既往史的变化

近年来,心脏移植受体的既往史发生了很大的改变。1992年至2001年移植受体基本无吸烟史,2002年至2010年6月受体有吸烟史的比例占46.9%,有吸烟史的受体已接近受体总数一半;受体患高血压所占的比例由34.6%上升到40.9%;受体有心脏手术史所占的比例由基本没有上升到43.0%;受体患恶性肿瘤病史所占的比例由3.5%上升到5.3%;受体患慢性阻塞性肺病史所占的比例由3.2%上升到3.6%;而受体平均肺血管阻力则由0.4~6.0 Wood units变化为0.3~5.6 Wood units,其平均值基本一致,在上下限方面有轻度减少的趋势。以上情况说明,随着心脏移植总体治疗水平的

提高,原本限制移植的因素如吸烟史、心脏手术史、恶性肿瘤病史等现在已逐渐放宽,但是受体肺血管阻力作为最重要的适应证指标之一仍必须严格控制。此外,新近的研究中发现,以往的心脏移植过程中并无严格进行供、受体的性别匹配。通过对1990年至2008年的60 584例心脏移植患者进行调查,发现接受不同性别供体心脏的患者术后死亡率比接受相同性别供体心脏患者的死亡率高10%^[6]。基于这个情况,是否需要在受体选择标准中加入性别匹配目前尚在讨论中。

心力衰竭患者多数伴有肝功能和肾功能异常,近来有研究表明术前受损的肝功能与术后不良的临床后果相关,提示术前肝功能异常对心脏移植术后存活率有明显的影响^[7]。此研究提示还要进一步完善衡量术前受体其他器官功能状态的标准。

5 心脏辅助装置对心脏移植受体选择的影响

近十年来心脏移植受体的适应证和禁忌证发生了很大的变化,其中有一种改变深入地影响到心脏移植受体选择标准的各个方面,那就是心脏辅助装置的应用。

1969年,Cooley等^[8]将人工心脏应用于临床,这一具有划时代意义的事件大大激发了人们对心脏辅助装置的研究热情。国内外大量的实验和临床研究数据均比较肯定地认为,现有的心脏辅助装置能为终末期心脏病患者提供有效、可靠的血流动力学支持,明显改善生活质量,减缓或逆转疾病的发展进程,促进心脏功能的恢复,部分患者甚至能够避免心脏移植^[9-10]。

心脏辅助装置的分类从应用时间上可分为短期过渡支持、移植前过渡和术后支持治疗;从辅助的功能上可分为左心室辅助、右心室辅助、全心室辅助、体外膜肺氧合及主动脉内球囊反搏等。据统计数据显示,1992年至2001年应用左心室辅助的受体所占比例为1.7%,2002年至2010年6月所占比例上升到19.0%;右心室辅助所占比例由基本没有上升到4.1%;完全型人工心脏所占比例由0.1%上升到0.5%;体外膜式氧合所占比例由0.3%上升到0.8%;只有主动脉内球囊反搏的应用比例基本一致。与此同时,心脏移植受体术前入院治疗的比例由58.7%降至46.0%,术前应用血管收缩药物治疗的比例由55.3%降至44.8%。这

表明随着心脏辅助装置在心脏移植的应用逐渐增加, 移植前心脏功能状态较前明显提高。关于心脏辅助装置对移植术后的影响一直存在争议。有研究通过对2000年至2008年的8557例心脏移植患者的数据进行比较分析, 发现无论是搏动式或恒流式左心室辅助装置都不会增加心脏移植术后死亡率^[11]。这说明随着技术的进步, 心室辅助已经开始变得越来越安全。

心脏辅助装置在心脏移植过程中所起到最大的作用是使受体能够渡过等待供体的过渡期, 这其中包括两大类。一类是由于急性感染、多器官功能不全等不能立即进行心脏移植的患者, 通过心脏辅助装置渡过这个时期后, 再进行心脏移植^[12]。这其中包括对现有治疗无效的重度肥胖和肺动脉高压的患者。由于在欧美地区过度肥胖的问题日益突出, 而过度肥胖明显影响心脏供体的获得, 进而导致很多过度肥胖的患者在等待供体的过程中死亡。近年有研究证实对BMI ≥ 30.0 kg/m²的患者使用左心室辅助装置, 6个月后体重可平均减少13.77 kg, 并在12个月后得到供体进行心脏移植^[13]。随着供体的短缺日益突出, 等待时间的延长明显增加肺动脉高压的发生率^[14], 而肺动脉高压是制约心脏移植受体最重要的指标之一。现有研究证实通过左心室辅助装置能够降低顽固性肺动脉高压^[15-16]。另一类是当发生暴发性心肌炎、扩张性心肌病、急性广泛性心肌梗死、顽固性恶性心律失常或心脏手术后, 出现严重的低心排量综合征危及生命, 通过心脏辅助装置能够改善心脏功能, 维持患者生命, 等待心脏移植^[17]。心脏辅助装置在这两类情况中的作用, 极大地拓宽了受体范围, 使更多患者能从中受益, 并将不断影响心脏移植受体选择的标准。

6 展 望

综上所述, 在供体紧缺情况短时间内无法解决的今天, 合理地选择心脏移植受体仍然是一个重要的问题。随着心室辅助装置的应用, 受体的选择范围已经有了极大的拓宽。由于顽固性肺动脉高压尚无公认有效的治疗方法, 所以肺血管阻力方面的标准还不能放宽。在心脏移植领域仍存有众多难题, 摆在每个心脏移植医师面前的是严峻的挑战, 不仅需要社会相关法律提供保障, 更需要医疗设备的不断创新、治疗理念的不断更新和医疗技术的不断提高。

参考文献:

- [1] Hertz MI, Aurora P, Benden C, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2011 annual reports [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10): 1071-1077.
- [2] Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth pediatric heart transplantation report - 2011 [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10): 1095-1103.
- [3] 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]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10): 1078-1094.
- [4] Guisado Rasco A, Sobrino Márquez JM, Nevado Portero J, et al. Impact of overweight on survival and primary graft failure after heart transplantation [J]. Transplant Proc, 2010, 42(8): 3178-3180.
- [5] Russo MJ, Hong KN, Davies RR, et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation: do outcomes support consensus guidelines? [J]. Ann Surg, 2010, 251(1): 144-152.
- [6] Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(5): 459-466.
- [7] Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(6): 591-600.
- [8] Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, et al. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement [J]. Am J Cardiol, 1969, 24(5): 723-730.
- [9] Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, et al. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. are they an alternative to transplantation? [J]. Circulation, 1997, 95(7): 1844-1852.
- [10] Januszewska K, Malec E, Birnbaum J, et al. Paediatric heart transplantation: the impact of a ventricular assist device on operative outcomes [J]. Kardiologia Pol, 2010, 68(6): 664-669.
- [11] Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, et al.

- Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous-versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(8): 854–861.
- [12] Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28 (17): 2057–2063.
- [13] Dhesi P, Simsir SA, Daneshvar D, et al. Left ventricular assist device as ‘bridge to weight loss’ prior to transplantation in obese patients with advanced heart failure [J]. *Ann Transplant*, 2011, 16 (1): 5–13.
- [14] Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25 (9): 1024–1042.
- [15] Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133 (3): 689–695.
- [16] Nair PK, Kormos RL, Teuteberg JJ, et al. Pulsatile left ventricular assist device support as a bridge to decision in patients with end-stage heart failure complicated by pulmonary hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29 (2): 201–208.
- [17] Roszelle BN, Cooper BT, Long TC, et al. The 12 cc Penn State pulsatile pediatric ventricular assist device: flow field observations at a reduced beat rate with application to weaning [J]. *ASAIO J*, 2008, 54 (3): 325–331.

(收稿日期: 2012-06-09)

(本文编辑: 朱佩玲)

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇 (1)

- 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)
- 白介素 (interleukin, IL)
- 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)
- 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)
- 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
- 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)
- 血清肌酐 (serum creatinine, Scr)
- 内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rate, Ccr)
- 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)
- 干扰素 (interferon, IFN)
- 核因子 (nuclear factor, NF)
- 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)
- 内皮素 (endothelin, ET)
- 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)
- 血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO)
- 血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)
- 血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)
- 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)
- 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)
- 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)
- 细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)
- 细胞间黏附因子 (intercellular adhesion molecule, ICAM)
- 细胞因子信号抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)
- 群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA)
- 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)
- 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)
- 补体依赖淋巴细胞毒性试验 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)
- 流式细胞术交叉配型 (flow cytometric cross-matches, FCXM)
- 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)
- 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)
- 抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC)
- 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS)
- 藻红蛋白 (phycoerythrin, PE)
- 脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)
- 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC)
- 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)
- 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
- 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)
- 树突状细胞 (dendritic cell, DC)
- 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)
- 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE)