

• 综述 •

心脏移植有关问题进展

温隽珉 戴 勇 许香广 综述

目前心脏移植的5年及10年存活率已达80%和70%以上,特别是儿童心脏移植、心肺联合移植、抗移植排斥、供体选择、术后监测等方面进展迅速,现综述如下:

心脏移植概况

1967年南非Barnard首次在临床上成功的为1例病人施行原位心脏移植术,其后美国及欧洲也相继开展,但由于免疫排斥反应和感染等并发症,使术后1年死亡率高于50%,因而限制了心脏移植的开展。自80年代以来,由于使用了新的免疫抑制剂环孢素A、FK506等,心脏移植存活率显著提高;有人<sup>[1]</sup>报道80年代全球心脏移植术后1年存活率87%,5年存活率74%,心脏移植手术也得到广泛开展。90年代以来,每年全世界约2500至3000名病人进行心脏移植术,其中有数百例为儿童;在一些不发达地区,如在北非、亚洲也有迅速发展。我国至1993年初也成功开展了10例心脏移植,最长存活期已超过1年。

受体和供体的选择

心脏移植是对临床用常规方法治疗无效的晚期或进展期心脏病人的唯一可行的治疗方法。因此用常规内科或外科方法无法医治的不可逆的心脏损害,包括心肌病、大面积心肌梗塞、瓣膜替换术后不可逆心肌损害心瓣膜病、外科无法矫治的先天性心脏病、手术不能切除的心脏肿瘤、心肌心内膜纤维变性等,经系统积极的治疗,估计存活时间不超过6个月者,均可列为心脏移植手术候选者。但对这些心脏移植受者的预后估计一直存有争议。1992年Binder等<sup>[2]</sup>提出用心率变异的时间和频率参数作为主要指标。他们的研究证明,5个连续R-R间期标准差 $<55\text{ms}$ ,则其心脏移植术后死亡危险较正常高20倍,他们用的是非侵入性简易方法,明显优于其他预后指标如左室射血分数、肺动脉楔压、心脏指数、血钠浓度等。

目前心脏移植发展的最大限制是供体缺乏,约20%的等候者得不到供体,每年有成千上万的晚期心

脏病人因等不到合适供体而死亡。因而在努力寻找更多的供体方面进行了大量尝试,(1)降低供体的选择条件。目前虽然血流动力学和免疫学相容性方面仍较严格,但年龄方面已有所放宽。1991年Alexander<sup>[3]</sup>对3026例心脏移植病人统计发现年龄在45~55岁的供体1年移植存活率仅比16~45岁者低8.4%。(2)建立长距离供体心脏采集方法。Wheeldon等<sup>[4]</sup>分析全球1990年1~6月1371例移植心脏保存方法,用含钾停跳液保存的供心存活时间较用冷盐水者长2.5倍;而在各种含钾停跳液间却无差别,且保存温度在0~7℃之间也无差别。目前有二类含钾停跳液,细胞内型和细胞外型。1992年Toshima等<sup>[5]</sup>研究发现供心保存在细胞外型含钾停跳液中者,再灌注冠脉流量较低,且最初5分钟几乎都有室颤出现;而细胞内型则无,并有较好的代谢及功能恢复,将离体的心脏灌注1000ml 4℃细胞内型停跳液中可保存达24小时以上。(3)研制人工心脏。80年代中期曾在美国试验多例病人,因相容性和耐用性差,术后需长期抗凝,术后存活时间最长也仅200天左右,故目前仅作为等待供心期的临时替代。Kawaguchi等<sup>[6]</sup>对应用Jarvik人工心脏术后病人进行评分:术后排斥反应4分,心衰3分,受体身高 $<175\text{cm}$  3分,体表面积 $<1.8\text{m}^2$  3分,血胆红素 $>24\mu\text{mol/L}$  2分,体重 $<60\text{kg}$  2分,年龄 $>40$ 岁1分。如总分 $<4$ 分,能等待作心脏移植存活率80%,而 $>4$ 分者仅14%。

外科技术

在手术方法上,从一开始就以原位心脏移植为主,10年前Barnard就提出并列辅助心脏移植的手术方法,较原位心脏移植优越处为:(1)当发生严重排斥反应时,受体心脏可辅助移植心脏恢复或维持循环;(2)可能使受体心脏得到恢复;(3)在有较高肺循环阻力时仍可手术。但该方法由于受体心脏收缩功能减退,在左室腔易形成血栓而需长期抗凝治疗,且受体心脏因心肌缺血而频发心绞痛。这些并发症使术后年生存率仅30%,目前已极少采用。1982年以来开展心肺联合移植,对有心肺实质病变病人更有利,5年存活率达70%,Kaye<sup>[7]</sup>提出心肺联合移植特别在儿童及新生儿,不但降低了术后死亡率,并较单独心脏移植有更好生理功

本文作者单位:518003 深圳市人民医院

能。但近年来晚期肺源性心脏病已渐被单肺移植替代。Carere 研究证实单肺移植手术简单,可降低围手术期并发症和死亡率,增加可移植器官数目,且术后 3~5 月右心功能明显改善。儿童心脏移植存活率稍低,5 年存活率约 62%。严重先天性房、室间隔缺损也可作心脏移植术,年龄以 3 岁以上为佳;但必要时出生后即可行手术。美国 Loma Linda 大学的 Bailey 作了 56 例新生儿(年龄 0~30 天)同种心脏移植,5 年生存率高达 84%<sup>[8]</sup>。

## 免疫抑制

最近 Gambiez 等<sup>[9]</sup>研究证实,超急性期心脏移植排斥反应是由于受体自然 IgM 与移植内皮细胞结合引发的,而慢性排斥则与 IgG 有关。McGoon 等<sup>[10]</sup>研究证明心脏移植排斥反应最终是激活 T 细胞所致,故提出理想免疫抑制剂应是一种能作用于 T 细胞介导的免疫系统,并能达到以下目的:(1)能预防早期心脏移植排斥效应;(2)能长期保持预防作用;(3)能治疗急性排斥反应;(4)副作用轻。

80 年代广泛使用环孢素 A(CsA)后,因其选择性抑制白细胞介素-2,副作用轻,使心脏移植排斥反应得到良好的控制,术后生存率大为提高。CsA、硫唑嘌呤、甲基强的松龙、抗人体免疫淋巴细胞球蛋白、OKT<sub>3</sub>、FK 506 等是目前临床最常用的免疫抑制剂,且联合使用多种类固醇激素。但类固醇激素对儿童将来的成长影响极大,Au 等<sup>[11]</sup>对 17 名儿童和新生儿使用 CsA、硫唑嘌呤诱导免疫抑制而减少或不使用激素,随访 1 年生存率达 94%,病儿发育正常。

CsA 发挥作用是通过抑制受体对异体抗体的产生,效果好;但有肾损害、高血压、高血糖、高血脂、致瘤等副作用。1984 年日本生产出一种新型免疫抑制剂 FK 506,其效价比 CsA 强 100 倍,匹兹堡大学等<sup>[12]</sup>自 1989 年起临床用于 400 多例心脏移植和肾移植病人,副作用明显较 CsA 低,特别对肾的损害轻;且预防排斥反应和治疗急性排斥效果良好,有取代 CsA 的趋势。

其他治疗排斥方面,Goss 等<sup>[13]</sup>使用供体异源性物质注入受体胸腺内,可诱导受体更好的免疫耐受性,以至可不用免疫抑制剂。Meiser 等<sup>[14]</sup>则报道使用一种新的嵌合型 CD<sub>4</sub> 抗体单克隆球蛋白,可有效阻止心脏移植术后排斥反应。也有人试用总淋巴结照射(TLI)和紫外线光疗。Evans<sup>[15]</sup>对 6 例活检证实标准免疫抑制治疗失败的病人,用 80cGy 射线,分 6~10 次照射淋巴结组织,5 例排斥缓解,随访 17~30 个月无复发,并发现这些病人 CD<sub>8</sub>(T 抑制淋巴细胞)升高,而 B 淋巴细胞降

低,这可能是其作用机理。副作用仅有轻度白细胞降低,4 例巨细胞病毒感染复发。

## 术后并发症及处理

1992 年 Olson 等<sup>[16]</sup>对过去 10 年心脏移植术后病人患病率和死亡率进行分析,心脏移植术后并发症依次为:感染、排斥反应、移植心血管病变(冠心病)、高血压、肾功能不全、高脂血症、高糖血症、恶性疾病,普通外科病、骨质疏松等。Rose 等<sup>[17]</sup>最近对心脏移植术后死亡的 81 例病人(平均存活时间 448 天)尸检,发现死因为感染者占 17%,急性排斥 16%,慢性排斥 14%,上述混合因素 14%,栓塞 14%,胰腺炎 11%,胃溃疡 9%,供体心脏欠佳 3%,恶性疾病 1%;对比既往 198 例尸检,术后死因平均 30%是慢性排斥,23%是术后感染,20%是急性排斥。

Keating 等<sup>[18]</sup>研究发现,术后感染多在术后几个月内发生,且与术前准备相关,故免疫抑制剂致感染的副作用是轻的;而重点应放在受体既往感染史和评估供体是否存在感染,这往往是很隐蔽的,并应对易感染的微生物进行定期血清学检查,以帮助及早诊断感染和进行适当治疗。Wagener<sup>[19]</sup>对最近心脏移植术后死亡病人分析发现,心脏移植术后感染最常见来源是肺部,术后随即引起败血症最多的细菌是绿脓杆菌、大肠杆菌,它们所致败血症死亡率分别为 47%、63%。

对于术后排斥监测,超声多普勒、同位素碘标记肌浆蛋白单克隆抗体<sup>[20]</sup>、动态心电图等都有一定的准确性,但目前仍仅为减少心肌活检次数的辅助诊断。

Theron 等<sup>[21]</sup>通过一系列定量冠状动脉造影,证实心脏移植术后供心冠状动脉对硝酸甘油有正常扩张效应。

对于因各种并发症引起供体心脏功能丧失,还可以通过再移植而获得再次新生的机会;Karwande 等<sup>[22]</sup>对全球已进行 449 例心肺再移植和 20 例心脏再移植者进行分析,其 1 年存活率与首次移植比较,前者是 48%比 78%,后者 74%比 88%。

## 参考文献

- 1 Primo G, Le-Clero JL, Antoine M, et al. A survey of nine years heart transplantation at Erasme Hospital, University of Brussels. *Acta Cardiol*, 1991, 46: 555.
- 2 Binder T, Frey B, Porenta G, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *PACE (Pacing Clin Electrophysiol)*, 1992, 15: 2215.
- 3 Alexander JW, First MR, Hariharan S, et al. Recent contributions to transplant at University of Cincinnati.

- Clin Transpl, 1991,1 : 159.
- 4 Wheeldon D, Sharples L, Wallwork J, et al. Donor heart preservation survey. J Heart Lung Transpl, 1992, 11 : 986.
- 5 Toshima Y, Matsuzaki K, Mitani A, et al. The myocardial recovery mode after cold storage for transplantation with Collins' solution and cardioplegic solution. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992,104 : 1320.
- 6 Kawaguchi AT, Cabrol C, Pavie A, et al. Survival prediction in staged transplantation using Jarvik 7 artificial heart. Circulation, 1992,86(5 Suppl) : 11311.
- 7 Kaye MP. The registry report; international society for heart and lung transplantation. Clin Transpl, 1991,1 : 39.
- 8 Alden H. Cardiothoracic surgery. JAMA, 1992, 268 : 337.
- 9 Gambiez L, Salame E, Chereau C, et al. The role of natural IgM in hyperacute rejection of discordant heart xenografts. Transplantation, 1992,54 : 577.
- 10 McGoan MD, Frantz RF. Techniques of immunosuppression after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc, 1992,67 : 586.
- 11 Au J, Gregory JW, Colquhoun IW, et al. Paediatric cardiac transplantation with steroid sparing maintenance immunosuppression. Arch Dis Child, 1992,67 : 1262.
- 12 Kormos RL, Armitage JM, Hardesty RL, et al. Cardiac transplantation at the University of Pittsburg 1980 to 1991. Clin Transpl, 1991,1 : 87.
- 13 Goss JA, Nakafusa Y, Flye MW. Intrathymic injection of donor alloantigens induces donor specific vascularized allograft tolerance without immunosuppression. Ann Surg, 1992,21 : 409.
- 14 Meiser BM, Reiter C, Ebel M, et al. A new chimeric monoclonal CD<sub>4</sub> antibody for prevention of rejection after heart transplantation. Transplant Proc, 1992,24 : 1734.
- 15 Evans MA, Schomberg PJ, Rodeheffer RJ, et al. Total lymphoid irradiation; a novel and successful therapy for resistant cardiac allograft rejection. Mayo Clin Proc, 1992, 67 : 785.
- 16 Olson LJ, Rodeheffer RJ. Management of patients after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc, 1992,67 : 775.
- 17 Rose AG, Vivier L, Odell JA. Autopsy determined cause of death following cardiac transplantation; a study of 81 patients and literature review. Arch Pathol Lab Med, 1992,116 : 1137.
- 18 Keating MR, Wilhelm MP, Walker RC. Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc, 1992,67 : 676.
- 19 Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients; a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. Am J Infect Control, 1992, 20 : 239.
- 20 Vaccarino RA, Sanchez JE, Johnson LL, et al. Imaging of cardiac transplantation rejection in primates using two new antiomyosin agents. J Nucl Med, 1992,33 : 1994.
- 21 Thero HD, Mills RM, Hill JA, et al. Quantitative analysis of nitroglycerin induced coronary artery vasodilation in transplant heart. J Heart Lung Transplant, 1992, 11 : 386.
- 22 Karwande SV, Ensley RD, Renlund DG, et al. Cardiac retransplantation; a viable option? The registry of the international society for heart and lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1992,54 : 840.

(1994-01-06 收稿 1994-04-25 修回)

## 升主动脉切口假性动脉瘤胸骨前破溃 1 例

彭运泰

病人 男, 26 岁。18 年前病人体外循环室缺修补术。术后 4、5 年后感胸前不适, 继后在胸骨角下稍右发现搏动性包块, 逐年增大, 近两年来感胸痛。曾作过一疗程放疗, 无效。包块处皮肤渐呈青紫色, 并继续增大。1992 年 5 月 22 日洗澡时包块被擦破, 鲜血外喷。家属以手按压急送县医院抢救, 经快速输血 2000ml 后, 血压回升至 10.7~12/6.7~8kPa (1kPa=7.5mmHg), 结合 X 线胸片诊断为假性动脉瘤破溃致大出血。行紧急手术处理: 皮肤破口约 0.8cm, 手指探查发现胸骨角下稍右有约 1.5cm 直径大小的骨缺损, 手指放开时鲜

血及血块搏动性外涌, 指堵可止血。以大三角针、10 号丝线於破口四周瘤体以外的坚实组织处, 行对称、等距离深达骨膜的 4 针缝合进行减压结扎 (即每针垫入两根 2cm 长的软胶管), 留长线备用; 破口作褥式缝合 1 针, 亦减压结扎, 压上纱布块, 4 针预留长线交叉打结, 固定纱布块, 出血停止, 盖上纱布、棉垫、绷带加压包扎, 观察 1 天后, 第 2 天转院。后于 6 月 1 日在上海胸科医院作了升主动脉切口修补及瘤体清除术, 术中术后共输血 10000ml。术后恢复顺利, 10 天拆线出院。

(感谢高尚志教授对本文的审阅指教)

(1993-05-24 收稿)

本文作者单位: 435000 湖北黄石市第三人民医院心胸外科