

# 女性供 受体不同性别心脏移植临床观察

黄雪珊 陈道中 陈良万 林峰 翁钦永 邱罕凡 黄忠耀 廖崇先

**【摘要】** 目的 总结 7例供 受体性别不同女性受体心脏移植的临床经验。方法 7例女性终末期心脏病患者接受同种异体原位心脏移植术, 供体为男性, 移植早期和远期采用调整性免疫抑制治疗方案。结果 7例受者术后长期存活, 移植后 3个月内均无急性排斥反应, 移植物功能不全和严重机会性感染等并发症。2例远期死亡, 其余受者生活质量良好。结论 供 受体性别不同的女性心脏移植受者围术期和远期处理方案应考虑性别因素, 才能提高近远期疗效。

**【关键词】** 心脏移植; 免疫抑制; 并发症; 女性

Experience in donor-recipient gender mismatching heart transplantation analysis of seven female patients receiving male donor hearts HUANG Xue-shan CHEN Dao-zhong CHEN Liang-wan LIN Feng WENG Qin-yong QIU Han-fan HUANG Zhong-yao LIAO Chong-xian Department of Cardiac Surgery Union Hospital Fujian Medical University Fuzhou 350001, China Corresponding author: HUANG Xue-shan Email: drhx@163.com

**【Abstract】** Objective To summarize the experience in donor-recipient gender mismatching heart transplantation. Methods Seven female patients with end-stage cardiopathy aged 13 ~ 44 underwent orthotopic transplantation of hearts from male donors. Fine-tuning immunosuppressive protocols were adopted. Stanford classic therapy was applied on 3 cases and immunosuppression induction therapy was applied on 4 cases. The clinical outcomes were observed for an average of 20 months (5 ~ 54 months). Results No acute reject reaction was found in all 7 cases within 3 months postoperatively. The earliest 2 patients died of refractory rejection 38 and 34 months postoperatively due to immunosuppressive withdrawal because of financial difficulty. The other 5 cases resumed their normal work and daily life. No allograft dysfunction, severe opportunistic infection episodes and injury of liver and kidney functions were found in all cases. Conclusion Fine-tuning immunosuppressive protocols improve the short term and long term clinical effects of donor-recipient gender mismatching heart transplantation.

**【Key words】** Heart transplantation; Immunosuppression; Complication; Female

有研究表明女性作为供体或受体是决定心脏移植术后死亡率的一个重要危险因素, 供 受体性别不同直接影响心脏移植的近远期疗效<sup>[1]</sup>。我院自 1995年 8月至 2004年 7月共为 50例晚期心脏病患者施行了心脏移植, 其中女性患者 7例, 均接受男性供体, 临床疗效颇佳, 现将结果总结如下。

## 对象与方法

1. 对象: 1999年 6月至 2004年 4月, 福建医科大学附属协和医院心外科共为 7例女性晚期心脏病患者施行了同种异体原位心脏移植手术, 年龄 13 ~ 44岁, 4例已婚育, 3例未婚; 体重 43 ~ 63 kg 体重指数 15.8 ~ 23.7。5例为晚期扩张型心肌病, 左心

室射血分数 0.21 ~ 0.31, 其中 3例伴频发多源性室性早搏, 1例伴肾功能不全; 1例为终末期马凡综合征; 另 1例为心脏间质肉瘤切除术后再发伴双侧胸腔大量积液。移植前心功能 (NYHA) IV级 6例, III级 1例; 肺血管阻力 1.8 ~ 5.2 W<sup>100</sup>单位, 平均 3.2 W<sup>100</sup>单位。供体均为男性脑死亡者, 年龄 < 30岁, 既往没有心血管疾病史, 符合 UNOS选择标准<sup>[1]</sup>。供 受体之间 ABO血型一致, 群体反应抗体试验 (PRA) < 10%, 供 受体淋巴细胞毒交叉配合试验 (CDC) 阴性, 供 受体体重比 102% ~ 140%, 平均为 130% ± 12%。移植术式经典型 5例, 双腔式和全心式各 1例。供心保存液为 4℃ Stanford 大学液, 术中心肌保护用冷血停搏液。供心热缺血时间 6 min ± 3 min 冷缺血时间 82 min ± 24 min 体外循环时间 93 min ± 28 min

0.5 g 静脉注射。围术期免疫方案: 前 3 例采用 Stanford 经典方案<sup>[2]</sup>, 后 4 例采用免疫诱导方案<sup>[3]</sup>。维持治疗采用环孢素 A (5 例) 或他克莫司 (FK506) (2 例) + 霉酚酸酯 (6 例) 或硫唑嘌呤 (1 例) + 泼尼松三联方案, 依全血药浓度谷值 (免疫荧光偏振法检测) 来调整环孢素 A 或 FK506 的最适服用量, 环孢素 A 谷值调节在 250 ~ 400  $\mu\text{g/L}$  (6 个月后为 200 ~ 250  $\mu\text{g/L}$ , 1 年后为 150 ~ 200  $\mu\text{g/L}$ ), FK506 谷值调节在 15 ~ 20  $\mu\text{g/L}$  (3 个月后为 10 ~ 15  $\mu\text{g/L}$ ), 霉酚酸酯服用量为 1.5 ~ 2.0  $\text{g/d}$  移植后 4 ~ 6 个月改为硫唑嘌呤 2  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。类固醇激素撤退方案: 泼尼松初始服用量均为 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 前 3 例移植后第 14 天即开始每周递减 5  $\text{mg}$  直至 0.2  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  维持 1 年后停药; 后 4 例在泼尼松服后第 2 天即开始每日递减 5  $\text{mg}$  直至 0.2  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  维持 6 个月后停药。

## 结 果

3 例受者移植后 48 ~ 72 h 内应用小剂量 (1.5 ~ 3.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 多巴酚丁胺和多巴胺以强心、扩血管和控制心率在 90 ~ 110 次 /  $\text{min}$ 。4 例受者移植后 24 ~ 96 h 内出现高心排出量综合征 (心排量 7.0 ~ 9.3  $\text{L/min}$ , 心指数 4.2 ~ 6.4  $\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 予前列腺素  $\text{E}_1$  或硝普钠扩张血管治疗。受者术后 1 ~ 3 d 即下床活动及进食, 隔离 7 ~ 30 d 住院 26 ~ 63 d 均顺利康复出院。住院期间发生亚临床感染 2 例, 仅痰培养阳性, 无明显临床症状、肺部体征及 X 线表现, 经预防性治疗后治愈, 其余受者均无感染; 3 例受者移植后 30 d 内接受心内膜心肌活检, 结果均无明显排斥反应, 其余受者均无急性排斥反应的临床表现。所有受者移植后均无移植右心功能不全、肝肾功能不全及糖尿病并发症。移植后 6 个月内受者出现多毛症 4 例, 痤疮 5 例, 皮肤变黑 2 例, 月经周期不规则 6 例。受者的体重较移植前增加 8 ~ 11  $\text{kg}$ , 体重指数 19.5 ~ 25.6。

最早的 2 例女性受者因经济和家庭原因无力购买免疫抑制剂, 分别于移植后 38 个月和 34 个月自行停药, 最终发生难治性排斥反应而死亡。其余 5 例受者随访 5 ~ 54 个月, 平均 20 个月, 心功能 (NYHA) 0 ~ I 级, 生活质量良好, 恢复正常工作和学习。心脏彩色超声心动图检查示: 移植右心室功能良好, 左心室射血分数 0.68 ~ 0.78。生存超过 1 年的受者 5 例, 随访检查未发现明显排斥反应。

现, 心脏彩色超声心动图及心肌酶检测, 5 例受者随访期间均未发生急性排斥反应, 也无肝肾功能损害、骨髓抑制、糖尿病、高脂血症、高血压、巨细胞病毒感染或精神障碍等其他并发症。

## 讨 论

移植右心功能不全是心脏移植围术期死亡的最主要原因之一, 体重较小的受者接受体重较大供体的心脏, 移植后这种并发症的发生率较低<sup>[4]</sup>。本组 7 例供受体性别不同的女性受者中有 6 例供受体体重差大于 20%, 移植后早期移植耐术前较高的肺血管阻力, 心脏收缩及舒张功能恢复快, 几乎不会发生受者常见的移植右心功能不全<sup>[5]</sup>, 术后无需应用大剂量的强心药物维持; 这种体重不匹配的大供心在移植后极易发生高心排出量综合征, 应早期应用较强的扩血管药物以预防心脑血管意外, 高心排出量同时伴药物高代谢率, 可能导致免疫抑制剂的有效血药浓度过低, 应注意调整其服用剂量。

有研究<sup>[6-8]</sup>表明性别因素是心脏移植受者术后第 1 年内发生排斥反应的重要危险因子, 与男性受者相比, 供受体性别不同的女性受者 (特别是经产妇) 移植后首次急性排斥反应发生更早, 频数更高, 抗人类白细胞抗原 (HLA) 抗体的出现时间也更早, 故移植后前 3 个月类固醇激素的需要量较大; 移植后早期 (6 个月内) 死亡率较高, 主要死因为机会性感染, 极少死于急性排斥反应; 供受体性别不同的器官移植术后可发生供体细胞向受体组织移行嵌合 (chimerism) 减少远期排斥反应, 女性受者移植后 1 年移植冠心病发病率明显低于男性受者。表明供受体性别不同的女性受者移植后必须制定特殊免疫抑制方案, 根据不同时期进行相应的调整。本组女性受者围术期采用的免疫抑制方案特点是移植后早期钙调蛋白抑制剂血药浓度谷值维持较高, 联合高选择性抗嘌呤代谢的新型免疫抑制剂霉酚酸酯, 所有受者均未发生急性排斥反应, 也无临床严重感染及肝肾功能损害等并发症, 经典方案激素的减量及撤退较缓慢, 最近采用的诱导方案将激素快速减量撤退, 临床疗效更佳; 远期维持方案的免疫抑制强度相对弱些, 以维护肝、肾、血管等器官的功能, 远期并发症少, 长期存活者均未发现冠状动脉供血不足的临床表现。与国外报道<sup>[9]</sup>相比, 本组女性心脏移植受者的急性排斥反应频数较少, 这可能与例数较少、均接受男性供体以及应用新型免疫抑制方案

对于饱受心功能不全折磨的女性晚期心脏病患者, 技术已趋成熟的心脏移植无疑可明显提高其生活质量, 延长存活时间<sup>[2]</sup>。但移植后服用免疫抑制剂带来的毒副作用和高昂经济费用, 对这些受者的身心和家庭将产生深远影响。本组 7例女性受者移植后心功能均明显好转, 恢复正常体重, 参加正常学习、活动甚至剧烈的体育运动。虽然服用环孢素 A 的女性受者移植后早期通常会出现多毛症、痤疮、皮肤变黑等影响容貌, 但大多在 6个月后可自行消退, 个别严重者通过转换为 FK506后症状可明显好转; 大剂量激素引起脂肪重新分布如满月脸或向心性肥胖等会影响年轻女性的形体, 随着药物减量和康复锻炼多可恢复形体; 手术创伤和三联免疫抑制剂都会影响女性的内分泌功能, 最常见的是月经失调及性功能减退, 随访中发现多数受者在移植后 4~6个月恢复正常。随访中我们并未发现供受体性别不同对女性受者的精神或心理产生明显的影响, 但由于移植后需终生服免疫抑制剂, 多数受者和家庭无法长期承受沉重的经济负担而引发婚姻和家庭问题, 本组最早的 2例女性受者即因此自行放弃治疗; 此外, 因为服用免疫抑制剂直接影响胎儿的生长发育, 妊娠早产、死胎的发生率极高, 妊娠期间高发的排斥反应, 妊娠和分娩时血流动力学变化对母体的去神经心脏均是潜在的危险, 未婚女性受者还必须面临择偶和婚后生育的困惑。随着我国器官移植的发展, 女性受者无疑将愈来愈多, 这也为器官移植工作者和社会工作者提出了更多必须面对思考和解决

的新课题。

## 参 考 文 献

- 1 Kirklin J. The donor heart. In: Kirklin J, ed. Heart transplantation. Birmingham: Churchill Livingstone; 2002. 293-338.
- 2 Chen LW, Wu XJ, Chen DZ. Orthotopic heart transplantation: a clinical analysis of 43 patients. Natl Med J China; 2004. 84: 646-648.  
陈良万, 吴锡阶, 陈道中. 原位心脏移植 43例. 中华医学杂志, 2004. 84: 646-648.
- 3 Huang XS, Liao CX, Chen DZ, et al. Immunosuppression induction therapy to prevent acute rejection in cardiac transplantation in eleven patients. Chin J Thorac Cardiovasc Surg; 2004. 20: 118-119.  
黄雪珊, 廖崇先, 陈道中, 等. 免疫诱导治疗预防移植心脏急性排斥反应的临床经验. 中华胸心血管外科杂志, 2004. 20: 118-119.
- 4 Huang XS, Chen DZ, Chen LW, et al. Perioperative management experience of cardiac transplant patients. Chin Circulation J; 2004. 19: 222-224.  
黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 心脏移植围术期处理经验. 中国循环杂志, 2004. 19: 222-224.
- 5 Xu LH, Ni KW, Qian WW, et al. Followup of twelve cases of heart transplantation. Natl Med J China; 2004. 84: 885-887.  
许林海, 倪科伟, 钱文伟, 等. 心脏移植 12例随访观察. 中华医学杂志, 2004. 84: 885-887.
- 6 Zeier M, Dohler B, Opelz G, et al. The effect of donor gender on graft survival. J Am Soc Nephrol; 2002. 13: 2570-2576.
- 7 De Santo LS, Marmà C, De Feo M, et al. The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. Ital Heart J; 2002. 3: 419-423.
- 8 Prendergast TW, Funakawa S, Beyer AJ 3rd, et al. The role of gender in heart transplantation. Am Thorac Surg; 1998. 65: 88-94.
- 9 Fox AA, Nussmeier NA. Does gender influence the likelihood or types of complications following cardiac surgery? Semin Cardiothorac Vasc Anesth; 2004. 8: 283-295.

(收稿日期: 2004-09-14)

(本文编辑: 陈新石)

## · 书讯 ·

### 《结直肠肿瘤》一书出版

由中国人民解放军总医院(301医院)普通外科罗春华博士主编, 解放军总医院、福建医科大学等单位 20余位中青年专家共同编写, 全面介绍结肠、直肠、肛管肿瘤的专著《结直肠肿瘤》一书, 已于 2005年 3月由科技文献出版社出版。全书共分 28章, 40余万字, 内容涉及结直肠癌的解剖基础、病理、流行病学、诊断治疗原则、外科技术、围手术期处理及并发症处理、辅助治疗、特殊类型结直肠癌及结直肠癌伴梗

阻、穿孔、复发转移的处理。对结直肠肿瘤病人的营养、疼痛、预后随访问题, 以及结直肠类癌等少见结直肠肿瘤亦作了充分论述。本书特别适合普外科医师、胃肠及肛肠科医师、肿瘤科医师, 以及本科生、实习生、研究生、进修医师等阅读参考, 又是相关专业的医师深入了解结直肠肿瘤的高级参考读物。科技文献出版社地址: 北京市复兴路 15号(中央电视台西侧) 邮政编码: 100038 电话: 010-68515381