

原位心脏移植治疗终末期心脏病 141例

王春生 陈昊 洪涛 赵强 束军 宋凯 赖颖 赵东 杨守国 胡克俭

【摘要】 目的 分析总结原位心脏移植治疗终末期心脏病的临床疗效及经验。方法 为 141例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术, 原发病包括扩张性性心脏病 118例, 肥厚性心肌病 2例, 限制性心肌病 2例, 缺血性心肌病 9例, 原发性心脏恶性肿瘤 4例, 瓣膜性心肌病 3例, 其它病因 3例。供心冷缺血时间为 $(191.0 \pm 28.5) \text{ min}$, 供心卵圆孔未闭者 9例, 大室间隔缺损者 1例, 冠状动脉开口异常者 1例。9例卵圆孔未闭的供心, 先行卵圆孔缝闭术, 然后再行移植; 1例大室间隔缺损的供心, 先行室间隔缺损修补术, 然后再行移植; 1例冠状动脉开口异常的供心, 复跳后心肌收缩乏力, 遂施行右冠状动脉松解术, 其后复跳良好。120例行双腔静脉吻合合法原位心脏移植术, 19例行标准 Stanford 原位心脏移植术, 2例行全心脏移植术。主动脉阻断时间为 $(53.0 \pm 4.5) \text{ min}$, 吻合时间为 $(41.5 \pm 5.5) \text{ min}$, 术后应用环孢素 A(或他克莫司)、激素及霉酚酸酯预防排斥反应, 28例患者同时应用达利珠单抗 1~5剂。结果 手术成功率为 97.9%, 术后随访 1~65个月, 1年、3年、5年存活率分别为 90.8%、84.6%、81.4%, 术后 1年内的主要死因是急性排斥反应、感染、移植物功能衰竭及心脏肿瘤转移, 术后中远期的主要死因是急性排斥反应、感染、肾功能衰竭及移植心脏冠状动脉硬化。术后并发症以急性排斥反应、感染、肾功能异常、移植心脏功能衰竭多见。结论 终末期心脏病行原位心脏移植的临床疗效良好; 远期需注意对急性排斥反应、感染及移植心脏冠状动脉硬化的监测及治疗。

【关键词】 心脏移植; 心脏病; 治疗结果

Orthotopic heart transplantations for end-stage heart diseases WANG Chunsheng*, CHEN Hao, HONG Tao, et al * Department of Cardiothoracic Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To summarize the outcomes and clinical experience of orthotopic heart transplantations in Shanghai Zhongshan Hospital. Methods From May 2000 through October 2005, 141 patients, 101 males and 40 females, diagnosed as having dilated cardiomyopathy in 118, hypertrophic cardiomyopathy in 2, restrictive cardiomyopathy in 2, end-stage ischemic heart disease in 9, primary malignant cardiac tumor in 4, valvular heart disease in 3 and others in 3, underwent orthotopic heart transplantations at our center. The operative procedures included 120 bicaval anastomotic cardiac transplantations, 19 conventional Stanford orthotopic cardiac transplantations and 2 total heart transplantations. The immunosuppressive therapy strategies included Cyclosporine A or tacrolimus, corticosteroids and mycophenolate mofetil. For the latest 28 patients, induction therapy with Daclizumab was applied. Results There were 3 operative deaths with an operative survival of 97.9%. During the follow-up from 1 month to 65 months, the actuarial survival rate was 90.8% after 1 year, 84.6% after 3 year and 81.4% after 5 year. Acute rejection, infections, graft failure and metastasis of primary cardiac tumor were the main causes of death in the 1st postoperative year, while acute rejection and graft coronary vasculopathy were the leading causes of death thereafter. Postoperative complications included acute rejection, infections, renal dysfunction and graft failure. Conclusions Orthotopic heart transplantation was proved to be a reliable choice for end-stage heart disease with excellent outcomes. More attention should be paid to surveillance and management of acute rejection, infections and graft coronary vasculopathy in the long-term follow-up.

【Key words】 Heart transplantation; Heart diseases; Treatment outcome

心脏移植术是治疗终末期心脏疾病的有效方

法。至 2003 年底, 全世界共进行心脏移植术 68 308 例^[1], 手术成功率为 95%, 受者的 1 年存活率为 85%~89%。我院自 2000 年 5 月至 2005 年 10 月, 共为 141 例终末期心脏病患者施行原位心脏移植术。

资料和方法

一、供、受者资料

141例患者中, 男性 101例, 女性 40例, 年龄 (31.0 ± 5.8) 岁 (12~75岁), 除 3例年龄超过 65岁外, 其余患者多居于 35~55岁, 体重 (51.5 ± 10.2) kg $(35.0 \sim 98.0 \text{ kg})$ 。原发病包括扩张性心肌病 118例, 缺血性心肌病 9例, 原发性心脏恶性肿瘤 4例, 瓣膜性心肌病 3例, 肥厚性心肌病和限制性心肌病各 2例, 复杂性先天性心脏病、肌营养不良性心肌病及恶性心律失常各 1例。术前心功能 NYHA分级, II级 11例, IV级 130例, 有多次心力衰竭发作史, 内科保守治疗效果差。4例心脏恶性肿瘤患者术前曾行剖胸探查术, 因术中无法切除肿瘤而行二期心脏移植术, 移植前检查提示不存在远处转移病灶。另有 16例既往曾接受瓣膜置换术、起搏器植入术、冠状动脉搭桥术及肺动脉环缩术。术前 139例的群体反应性抗体 (PRA) 为阴性 ($< 10\%$), 2例 PRA阳性 ($> 25\%$), 其中 1例供、受者淋巴细胞毒交叉配合试验阴性, 1例为急诊心脏移植, 未经特殊处理, 术后恢复良好)。

均为尸体供者, 男性 139例, 女性 2例, 年龄 18~45岁。供心的获取方法见参考文献 [2]。前 10例供心以改良 St Thomas液保存, 后 131例供心以本院研制的 ZSII型晶体液 500 ml 加 UW液 1000~2000 ml 制成的混合液保存。供心冷缺血时间为 (191.0 ± 28.5) min (69~556 min), 其中 102例缺血时间不超过 240 min。供心卵圆孔未闭者 9例, 大室间隔缺损者 1例, 冠状动脉开口异常者 1例。

供、受者体重的差异均小于 30%。135例供、受者 ABO血型一致, 另 6例不一致, 但符合输血原则。术后检查部分供、受者 HLA的配型情况, 进行回顾性分析, 但不作为常规。

二、手术方法

术前所有患者均置 Swan-Ganz漂浮导管, 监测肺动脉压, 计算肺血管阻力, 并于术中、术后经漂浮导管肺动脉内给药, 以降低肺动脉压。12例再次手术的患者经股动、静脉插管建立体外循环, 其余患者采用常规动、静脉插管建立体外循环。120例患者行双腔静脉吻合原位心脏移植术^[3], 19例行标准

Stanford原位心脏移植术, 2例原发性心脏肿瘤患者行全心脏移植术, 主动脉阻断时间为 (52.0 ± 4.5)

的供心, 先行卵圆孔缝闭术, 然后再行移植; 1例大室间隔缺损的供心, 先行室间隔缺损修补术, 然后再行移植; 1例冠状动脉开口异常的供心, 复跳后心肌收缩乏力, 遂施行右冠状动脉松解术, 其后复跳良好。所有患者术后均留置临时心外膜起搏器导线。

三、术后处理

术后预防性应用第二代头孢类抗生素 5~7 d, 抗病毒药物 1个月。适当应用正性肌力药物, 加强利尿处理。对于肺动脉高压的患者, 肺动脉内给予前列地尔 (PGE) $10 \sim 30 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 中度以上肺动脉高压的患者, 经气管导管短期吸入一氧化氮 (NO)。

四、免疫抑制治疗方案

术中于主动脉开放前给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射, 以后每 8 h 1次, 共用 3次。术后应用环孢素 A (CsA)、霉酚酸酯 (MMF) 及激素预防排斥反应。CsA用量为 2~4 mg/kg 维持血 CsA浓度谷值为 $0.1664 \sim 0.2496 \mu\text{mol/L}$ ($200 \sim 300 \mu\text{g/L}$); MMF的用量为 1.5~3.0 g/d, 泼尼松的起始用量为 1 mg/kg 维持剂量为 0.2 mg/kg。有 5例患者因 CsA 的不良反应或多次发生急性排斥反应, 将 CsA 替换为他克莫司 (FK506), 用量为 0.1~0.2 mg/kg 血药浓度谷值维持在 5~15 $\mu\text{g/L}$ 。有 28例同时应用达利珠单抗 (1 mg/kg) 1~5剂。若发生急性排斥反应, 则应用甲泼尼龙进行冲击治疗。

五、随访

术后每月随访 1次, 内容包括: (1) 心功能及生存质量评价; (2) 空腹血糖, 血脂, 肝、肾功能, 血 CsA 或 FK506浓度的测定; (3) 急性排斥反应的监测, 依据患者的症状与体征、超声心动图 (UCG)、血清心肌酶学指标、心肌钙蛋白 T (cTnT) 及心电图, 怀疑发生排斥反应时进行心内膜心肌活检; (4) 感染的监测, 依据血清病毒抗体, 胸片, 血、痰、尿及粪细菌与真菌的培养等; (5) 远期随访病例行移植心脏冠状动脉造影, 以判断冠状动脉是否存在硬化; (6) 监测新发肿瘤或原发于心脏肿瘤的复发或转移等。

六、统计学处理

采用 SPSS 统计软件包 (11.0 版) 进行数据分析, 连续变量以均数 \pm 标准差表示。存活率曲线采用 Kaplan-Meier 方法得出。

结 果

术后 138例存活,手术成功率为 97.9%。截止 2005年 10月底,术后随访 (21.5 ± 7.8) 个月(1~65个月),受者 1年、3年、5年存活率分别为 90.8%、84.6%、81.4%。

二、术后患者的死因

术后早期死亡 3例,1例因为出血,2例因为多器官功能衰竭。存活患者术后 1年内死亡的主要原因包括急性排斥反应、感染、移植物功能衰竭及心脏肿瘤转移;术后 1~3年死亡的主要原因包括急性排斥反应、感染、肾功能衰竭;术后 3年以上死亡的主要原因为移植心脏冠状动脉硬化。

三、术后患者的并发症情况

术后近期并发症以急性排斥反应、感染、肾功能异常、移植心脏功能衰竭多见。术后发生急性排斥反应者 12例,多数依据临床症状和体征、超声心动图等无创性检查诊断,经激素冲击治疗有效,其中顽固性急性排斥反应 4例,经心肌活检证实为 II B级以上的排斥反应,经激素冲击治疗效果不明显或短期内复发,遂加用达利珠单抗或抗胸腺细胞球蛋白治疗,3例将 CSA 替换为 FK506 2例死亡,2例逆转。术后感染的常见部位包括肺部、皮肤、胆囊、口腔、泌尿道及手术切口等,其中肺部感染为较严重的并发症,以病毒性肺炎感染多见。并发肺部感染者 3例,给予广谱抗生素、抗病毒药物及抗真菌药物联合治疗,2例治愈;并发纵隔感染者 1例,施行创面冲洗并胸大肌瓣填充术治愈。术后发生肾功能损害者 5例,与 CSA 的剂量相关,血肌酐升高。术后发生移植后糖尿病者 12例,血糖难以控制。术后发生胃肠道功能障碍者 2例,表现为腹胀、纳差、腹泻等,其中 1例出现胃瘫。并发化脓性胆囊炎者 2例,接受胆囊切除术,恢复良好。

四、术后患者的生存质量

存活患者的心功能改善明显,90%的患者心功能达 I~II 级(NYHA 分级),恢复正常生活,其中近 20%的患者能胜任全日工作。仅 5%的患者因反复发生排斥反应、感染等而需入院治疗。

讨 论

国际心肺移植协会对全世界范围(主要包括美国、西欧及澳大利亚等)心脏移植的统计结果显示,近年来心脏移植患者的 1年、3年、5年的存活率分别为 84.5%、78.0%、71.1%^[1]。虽然近年来不断

飞跃。本组结果显示,心脏移植的手术成功率为 97.9%,受者的 1年、3年、5年存活率分别为 90.8%、84.6%、81.4%,结果稍优于国外,可能与本组患者的平均年龄较国外年轻有关。

关于心脏移植供心缺血的安全时限,目前我国仍然沿用 4 h 这一标准^[4]。然而,随着心脏移植技术的推广,且心脏移植受者潜在数量巨大,供心短缺的矛盾越来越突出,4 h 的安全时限必将阻碍心脏移植的发展。本组病例中,近 25%的供心缺血时间超过 4 h 最长达 556 min 平均为 312 min 术后早期疗效与缺血时间在 4 h 以内者的差异并不明显^[5],表明在目前的保护心肌条件下,心脏缺血的安全时限可接近 8 h。目前国外虽没有明确界定,但多数移植中心已接受 5~7 h 乃至更长时间作为心肌缺血的可接受时限^[6]。另有大宗病例统计发现,心肌缺血时间超过 250 min 甚至 300 min 时,对于患者 1年、5年、10年存活率的影响并不显著^[7-8]。因此,目前条件下,可将移植心脏缺血的安全时限延长至 6~8 h。

原发性心脏恶性肿瘤是否可以作为心脏移植的适应证,目前尚无定论,有心脏肿瘤患者移植术后存活 10年以上的报道,但在其它文献资料中,21例心脏肿瘤患者,心脏移植后有 50%~70%的患者死于肿瘤转移^[9-11]。本组有 4例心脏肿瘤患者,3例术前检查虽未发现肿瘤转移征象,但分别于术后 3个月及 1年死于肿瘤肺部及肝脏转移。由于心脏移植后需长期应用免疫抑制剂,不利于控制心脏肿瘤的复发或转移。因此,心脏移植不能成为心脏肿瘤的根治手段。考虑到晚期心脏肿瘤采用常规治疗手段预后极差,因此,心脏移植可作为心脏肿瘤的姑息性治疗方法。

目前临床上心脏移植所采用的手术方式有标准法、双腔静脉法及全心脏移植法,其中标准法及双腔静脉法应用最广。大量资料显示,采用双腔静脉法吻合可以保护窦房结功能,保持完整的右心房形态及正常血流动力学特点,从而减轻术后窦房结功能障碍及减少三尖瓣返流的发生率^[12-13]。据统计,目前国外有 54%~73%的移植中心采用双腔静脉法作为主要的手术方式^[6]。我院自 2002年初即开始以双腔静脉法作为主要的手术方式,术后患者心律失常、三尖瓣返流等并发症少见。因此,若技术手段允许,建议采用双腔静脉法。

感染是移植术后的常见并发症,由于目前免疫

需重视,包括肺部感染、活动性乙型病毒性肝炎、胆囊炎等。临床上感染的起始特征往往不明显,但病情进展迅速,短期内迅速恶化,同时并发糖尿病的患者更为明显。本研究中,1例患者术前为慢性乙型病毒性肝炎,术后 9个月出现肝炎病毒大量复制,肝功能迅速恶化,最终因肝功能衰竭死亡。因此,对于术前存在的病毒性疾病要引起足够的重视,抗病毒药物要用足 1~3个月,活动性肝炎需长期服用拉米夫定来抑制病毒复制。

移植冠状动脉硬化是影响患者长期存活的主要因素。本研究中,1例在术后 9个月经冠状动脉造影检查确诊为冠状动脉硬化^[14],于术后 38个月患者突发心律失常而死亡。对于移植冠状动脉硬化,目前缺乏有效的治疗方法,虽有控制血脂、血压及服用 MMF或西罗莫司有利于减轻移植冠状动脉硬化的报道,但晚期移植冠状动脉硬化只能接受再次心脏移植治疗。

总之,原位心脏移植的疗效是多因素综合决定的。除手术技术及供心保护外,远期对感染、急性排斥反应、移植冠状动脉硬化的监测及治疗也具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult heart transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-955.
- 2 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 56例原位心脏移植术的临床经验. *中华医学杂志*, 2004; 84: 1589-1591.

- 3 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 原位心脏移植的手术体会. *中华胸心血管外科杂志*, 2002; 18: 274-277.
- 4 鲁波, 苏泽轩. 器官的保存. 见苏泽轩, 于立新, 黄洁夫, 主编. 现代移植学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 275-288.
- 5 洪涛, 王春生, 宋凯, 等. 22例原位心脏移植术中长时间心肌缺血的心肌保护和术后近期效果. *中华胸心血管外科杂志*, 2005; 21: 299-300.
- 6 Aziz TM, Burgess MJ, El-Gamel A, et al. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1242-1246.
- 7 Morgan JA, John R, Wenberg AD, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1624-1633.
- 8 Mitsopoulos FA, Odin J, Marelli D, et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes: A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 143-148.
- 9 Michler RE, Goldstein DJ. Treatment of cardiac tumors by orthotopic cardiac transplantation. *Semin Oncol* 1997; 24: 534-539.
- 10 Gowdman arajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 121-125.
- 11 Grandmougin D, Fayad G, Decoele C, et al. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1438-1441.
- 12 Aziz T, Burgess M, Khafagy R, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 115-122.
- 13 Traversi E, Pozzoli M, Grande A, et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1065-1074.
- 14 王齐兵, 葛均波, 杨英珍, 等. 心脏移植后的移植冠状动脉血管病与急性排斥反应一例. *中华器官移植杂志*, 2003; 24: 43-46.

(收稿日期: 2005-12-05)

· 消息 ·

关于举办胰岛移植学习班的通知

由中南大学湘雅三医院细胞移植与基因治疗中心举办的“2005中国第一届胰岛移植治疗糖尿病国际论坛”在长沙召开后,在国内外引起了强烈反响,特别是经中央电视台新闻联播报道后,很多内分泌医师、糖尿病患者均对该治疗方法表示出极大的兴趣。为更好地推动该项目在中国的开展,我中心拟于 2006年 5月中旬举办胰岛移植学习班,内容包括胰岛细胞的分离、纯化及质量评价,届时将有国内外该领域著名专家授课,现场指导学员实际操作学习胰腺消化、Cobe 2991胰岛分离纯化、胰岛计数及活性测定等胰岛移植关键技术。学费 5000元/人,包括授课费及学员现场操作所用耗材和试剂。学习班统一安排食宿,费用自理,限招 25名。如欲参加,请于 2006年 4月 25日前将报名函传真至我处,并将学费汇至我院账户;户名为中南大学湘雅三医院,开户行为中国银行长沙岳麓分理处,账号为 46001213008091001;联系人:胡鹏志,电话:13307313760、0731-8618415、0713-8618411;传真:0731-8618411;通讯地址:湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路中南大学湘雅三医院,邮政编码:410013 或 E-mail: pengxianq5@yahoo.com.cn