

同种异体原位心脏移植的临床应用 (附 3 例报告)

朱正艳 严中亚 吴一军 卢中 雷虹 孙云 郑理 王晖 李建安 宋晓蓉

〔摘要〕 目的: 总结 3 例同种异体原位心脏移植手术的近期处理经验, 探讨围手术期处理、抗免疫排斥治疗及预防感染等问题。方法: 2004 年 5 月至 2004 年 10 月, 进行了 3 例同种异体原位心脏移植手术。全部采用双腔静脉法原位心脏移植。术后均采用环孢素 A+ 骁悉+ 强的松口服联合抗免疫治疗。结果: 3 例患者均于术后 7 周左右出院, 心功能状况及生活质量良好, 未出现免疫排斥反应和肺部感染等并发症。结论: 重视围手术期处理及感染的预防, 选择合理的术式及抗免疫排斥治疗方案, 可使患者早日康复, 提高生存率和生活质量。

〔关键词〕 心脏移植; 免疫抑制; 手术期间; 心脏外科手术方法

Clinical research into orthotopic homologous heart transplantation ZHU Zhengyan, YAN Zhongya, WU Yijun, LU Zhong, LEI Hong, SUN Yun, ZHENG Li, WANG Hui, LI Jianan, SONG Xiaorong Department of Cardiac Surgery, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

〔Abstract〕 **Objective** To review the experience of orthotopic homologous heart transplantation in 3 cases, and to discuss some problems such as perioperative treatment, immunosuppressive therapy and preventing from infection etc. **Method:** Three cases of orthotopic homologous heart transplantation was performed from May 2004 to October 2004. All patients were performed with the procedure of the bicaval heart transplantation. Postoperative immunosuppressive drugs were cyclosporine + mycophenolate mofetil + prednisone. **Result:** 3 patients were discharged at 35 days after the heart transplantation. Their heart functions are normal in the follow-up of two to seven months. During the period of follow-up, all patients have no immunity rejection and pulmonary infection. **Conclusion:** Proper perioperative management, immunosuppressive therapy, preventing from infection are important factors for recovery at the early postoperative stage. These factors are strongly associated with survival rate of patients following heart transplantation.

〔Key words〕 Heart transplantation; Immunosuppressive; Intraoperative period; Heart surgical procedures

我院 2004 年 5 月至 2004 年 10 月, 进行了 3 例同种异体原位心脏移植手术, 患者均康复出院, 近期临床效果良好, 总结如下。

资料与方法

受体一般临床资料 3 例患者均为男性, 年龄分别为 38 岁、33 岁及 41 岁, 因反复心慌、胸闷 5~8 年伴活动后呼吸困难入院。诊断扩张型心肌病 2 例, 限制型心肌病 1 例。均为反复内科治疗无效的终末期, 心功能 NYHA 分级为 IV 级, 生活不能自理。其中 1 例限制型心肌病有家族史, 其弟因患同样疾病于 10 年前猝死。患者术前超声心动图示左心室

射血分数(LVEF)分别为 25%, 17%, 32%; 肺动脉收缩压分别为 51 mmHg, 63 mmHg, 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 胸片示心胸比分别为 0.72, 0.80, 0.85。3 例患者的群体反应性抗体检测均为阴性。

供心的摘取和保护 3 例供体均为生前同意捐献遗体的脑死亡者, 年龄分别为 20 岁, 22 岁, 33 岁, 供体与受体 ABO 血型相同。确认供体脑死亡后, 全身肝素化。仰卧位, 胸骨正中切口。阻断升主动脉远端, 经主动脉根部灌注冷停跳液, 并在心脏表面放置冰屑。依次切断上、下腔静脉, 左右肺静脉, 升主动脉远端和肺动脉近分叉处。取下心脏后再次灌注 UW 心肌保护液。将供心置入含有心肌保护液的无菌塑料袋中, 放入冰盒转运至手术室。供心移植

220 min, 415 min, 215 min。

移植手术 均在气管插管全身麻醉体外循环下进行, 3 例均采用双腔静脉法行原位心脏移植术。左心房吻合采用 3-0 prolene 线单层连续缝合, 主动脉和肺动脉采用 4-0 prolene 线缝合。先吻合左心房及下腔静脉切口, 再吻合肺动脉后壁及主动脉, 复温排气后开放主动脉, 心脏复跳。恢复供心血供后吻合心脏其余切口。3 例体外循环时间分别为 144 min, 117 min, 107 min, 主动脉阻断时间分别为 57 min, 51 min, 66 min。

术后早期监测处理 连续心电图、动脉压、Swan-Ganz 导管监测, 有创管道于术后 4~5 d 拔除。术后前 3 d 持续每小时测尿量, 导尿管拔除后记 24 h 尿量。使用硝酸甘油改善冠状动脉及外周循环。根据循环状况及肺动脉压随时调整多巴胺、多巴酚丁胺、硝普钠、PGE₁ 等血管活性药物用量。控制 24 h 液体出入量, 用速尿维持尿量。予洛赛克等制酸剂保护胃黏膜。分别于术后 1 周及出院时行超声心动图检查, 了解心功能状况。

预防感染 术前对患者进行全面的体检和化验检查, 排除体内有活动性感染病灶的可能。1 例既往有慢性中耳炎和胆囊炎病史, 术前予以积极抗炎治疗。术前对监护病房进行彻底消毒。术后每天定时消毒, 进出监护病房的医护人员严格执行无菌操作和消毒隔离措施。进入隔离病房的物品(包括患者衣裤、餐具、便盆)均经 0.2% 过氧乙酸消毒。患者手术切口和穿刺置管部位每天用 0.5% 的碘伏消毒后更换无菌敷料。每日给患者更换消毒床单和衣裤。3 例术后 1 周内每天做血、尿培养加药敏以及痰培养加药敏, 了解有无感染存在。术后使用广谱抗生素及抗病毒药物预防感染。

免疫抑制剂的使用和监测 3 例于术中体外循环开始及升主动脉开放前各经静脉滴注甲基强的松龙 500 mg, 心脏植入升主动脉开放前再经静脉滴注赛尼哌(Zenapax, 1 mg/kg)。术后采用环孢素 A+骁悉+强的松口服联合免疫治疗。用高效液相色谱法(HPLC 法)监测环孢素 A 的浓度, 据此调整环孢素 A 的用量, 使其血浓度维持在 (250~350) ng/mL。

结 果

3 例围手术期经过良好, 手术顺利。术后拔除气管插管时间为 17~21 h, 引流液量为 280~950

均恢复至 I~II 级。1 例术后出现高血压, 予心痛定、雅士达等降压治疗, 血压维持在正常范围; 1 例术后出现高血糖, 予胰岛素微泵持续维持及饮食调理, 血糖降至正常。3 例分别于术后 33 d, 41 d 和 35 d 康复出院。3 例住院及出院后随访至今, 血、尿培养无细菌生长, 痰培养为正常菌群生长, 未出现免疫排异反应和肺部感染等并发症。患者生活自理, 生活质量明显提高, 已逐步恢复正常的生活。

讨 论

心脏移植是治疗终末期心脏病的有效方法^[1]。心脏移植涉及临床多个环节, 患者术后康复受多方面因素影响, 应给予足够重视。

1. 选择合适的受体是移植手术成功的主要因素之一。受体选择主要考虑以下几方面: (1) 内科治疗预后差的终末期心脏病; (2) 供体与受体免疫学相容性; (3) 供体与受体心脏大小的适应性; (4) 受体的肺血管阻力和肺动脉压力; (5) 有无其他重要器官的损害。肺动脉压和肺血管阻力高者术后可发生右心衰竭, 致移植手术后死亡率明显上升。UNOS (美国器官资源共享网络) 制定的标准为肺血管阻力须 $< 6 \text{ wood 单位}$ ^[2], 国内学者多数认为肺动脉平均压应 $< 60 \text{ mmHg}$ 。3 例术前超声心动图测肺动脉收缩压分别为 51 mmHg, 60 mmHg, 63 mmHg, 术后 1 周复查超声心动图测肺动脉收缩压分别为 28 mmHg, 44 mmHg, 26 mmHg。患者恢复均顺利, 未发生急性右心衰竭等并发症。这个结果可能与我们术前术后注重降肺动脉压有关。由于接受心脏移植的患者术前血流动力学多处于不稳定状态, 应用选择性作用于肺血管的药物既可减少药物对体循环的影响, 又可预防治疗急性右心衰竭。此组患者用前列腺素 E₁、米力农等药物扩张肺血管, 临床效果满意。

2. 供心心肌保护的好坏直接影响心脏移植术的临床效果。研究表明, 热缺血 16 min 的停跳心脏供体, 使用 HTK 保存液, 结合不同的保存方法保存 3.3 h 后, 供心心肌和血管内皮细胞功能恢复良好^[2]。动物实验证实: 供体心脏经 12 h 低温保存后, 心脏功能恢复正常; 经 18 h 低温保存后, 供心仅能维持 50%~60% 的功能。供心功能的明显下降主要与心肌细胞的凋亡相关^[3]。供心在采取和转运的过程中受许多条件的限制, 因此应尽可能缩短供心的缺血时间, 特别是热缺血时间。一般认为供心保存期限应 $< 4 \text{ h}$ ^[4]。本组供心的热缺血时间均

min。其中 1 例在供心采取后,因意外情况,其冷缺血时间达 415 min。此例患者术后的恢复进程和近期心功能状况与另外 2 例相比无明显异常,但其远期临床效果有待随访观察。

3. 目前原位心脏移植的手术方法有 3 种,即标准法原位心脏移植、全心脏法原位心脏移植和双腔静脉法原位心脏移植。3 种手术方法的区别在于供者与受者心脏血管保留部分及相互吻合部位的不同。标准 Stanford 原位心脏移植法吻合口少,手术方法操作简单,易掌握,为多数医疗中心采用。但此法术后形成 2 个 P 波和较大的右心房,供心的右心房被切开,与受体残留右心形成巨大的吻合口,易造成不同程度的三尖瓣返流,影响术后右心功能的维持。双腔静脉法较标准法多一个吻合口,但上下腔静脉的吻合口较右心房的吻合口小,手术难度无明显增加;患者术后只有 1 个 P 波,供心右心房结构完整,大小正常,避免了三尖瓣返流,有利于术后右心功能的维持。本组采用双腔静脉法原位心脏移植,术后监测无心律失常发生,无三尖瓣返流,右心功能良好,术后恢复顺利。

4. 预防心肌排斥反应是心脏移植成功的关键。排斥反应是器官移植后常见的并发症之一,也是心脏移植术后患者死亡的主要原因^[2]。心脏移植术后 3 个月内发生急性排斥反应的机率最高。免疫抑制剂的应用是预防心脏移植术后排斥反应的惟一有效方法,选用免疫抑制剂的原则是有效、低毒、联合。环孢素 A 主要通过干扰淋巴细胞活性、阻断淋巴细胞生长、抑制淋巴细胞因子的合成和释放而防止排斥反应的发生,有肾功能损害和高血压等副作用,一般发生于术后的 1~2 周。用 HPLC 法监测其血浓度,使其维持在 (250~350) ng/mL,定时监测肾功能和血压的变化,及时适量使用利尿剂和硝苯吡啶等钙通道阻滞剂可防治肾功能损害和高血压的发生。骁悉可抑制鸟嘌呤核苷酸的合成途径,选择性地抑制淋巴细胞,其不良反应较硫唑嘌呤低。强的松等肾上腺皮质激素的免疫抑制机制包括:抑制巨噬细胞吞噬和处理抗原的能力,溶解 T 细胞,抑制 T 细胞的再循环、转化和增殖,抑制抗体的形成等多个方面,大剂量使用易诱发消化性溃疡。术后给予洛赛克等可防止消化性溃疡的发生。我们主要采用环孢素 A、骁悉、强的松三联免疫治疗方案,3 例患者在住院及随访期间没有出现排斥反应。

血清心肌酶学指标等检测结果进行判断,必要时行心内膜活检(EMB)。但 EMB 为有创检查,有一定的并发症,不能常规频繁使用。发生排斥反应的临床表现主要为:不明原因的心悸、胸闷、乏力、食欲不振、浮肿、发热及心动过速等;心电图 QRS 波群及胸片心影的变化可作为筛选的指标。超声心动图观察心腔的大小、心包积液、LVEF 及室壁厚度的变化,可作为术后常规定期的监测项目。电讯遥控心肌内心电图监测法,是目前世界上最可靠的无创性排斥反应监测法,其与超声心动图等检查结合,正确性达 100%^[3],但国内未见应用的报道。

6. 感染的预防控制 感染是心脏移植患者术后死亡的主要原因之一,也是应用免疫抑制剂最常见的并发症。大手术的创伤,免疫抑制剂和较大剂量激素的应用,各种侵入性导管的置入,是术后发生各种感染的因素。为预防和控制感染,术后早期应对患者实行严密的隔离措施,严格无菌操作,预防性应用抗生素和抗病毒药物。出现感染征象,在病原体难以确定且病情进展迅速的情况下,主张联合用药,即广谱抗生素、抗病毒药物、抗真菌药物及抗原虫药物联合使用,同时调整免疫抑制剂用量,加强支持治疗。本组 3 例术后在监护病房隔离 30 d,预防性给予广谱抗生素至术后白细胞总数及分类恢复正常,术后第 2 天起口服阿昔洛韦至术后 2 个月。术后初期 3 例白细胞总数和中性粒细胞均高于正常值,镜检见少量幼稚细胞,但患者的血、尿、痰培养未见异常,无其他感染症状和体征,心电图和超声心动图均正常,考虑为大剂量激素的副作用而未予处理,20 d 后复查白细胞渐恢复正常。此组患者住院及随访期间无感染及并发症发生,说明预防控制措施有效。

参考文献

- [1] Mlnlati DN, Robbins RC. Heart transplantation: a thirty-year perspective. *Annu Rev Med*. 2002; 53: 189-205.
- [2] Fischer JH, Claudia F, Goichi Y et al. Maintenance of physiological coronary endothelial function after 3.3 h of hypothermic oxygen perfusion preservation and orthotopic transplantation of non-heart-beating donor hearts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 98-104.
- [3] Masters TN, Fokin AA, Schaper J et al. Changes in the preserved heart that limit the length of preservation. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 590-599.
- [4] 孙晨光, 夏求明, 李咏梅, 等. 同种异体原位心脏移植. *中华器官移植杂志*. 2000; 21: 237-239.
- [5] 翁渝国. 心脏移植的临床实践. *中国心血管病研究杂志*. 2004; 2: 757-760.