

## 11例同种异体原位心脏移植围术期治疗

710032 西安 第四军医大学西京医院 王晓武 蔡振杰 刘维永 李 彤 张卫达 孙国成 王伟宪

**摘要** 目的 总结 11 例终末期心脏病患者施行同种原位心脏移植术的经验, 探讨改进适合国情的供受体选择、供心保护、术后治疗及免疫监测方法。方法 采用冷晶体心脏停搏液阶梯式顺行灌注+冷氧合血续灌方法行供心保护; 中度低温体外循环下采用标准术式行原位心脏移植术; 术后采用他克莫司(FK506)、骁悉及甲泼尼龙(强地松龙)新三联免疫抑制剂预防排斥反应; 应用肌钙蛋白 I,  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  微球蛋白, C 反应蛋白, 白介素系列, 淋巴细胞亚群及供受体混合淋巴细胞培养等检测方法进行免疫排斥反应监测; 定期进行心肌活检及冠状动脉造影。结果 3 例患者术后分别因肝功能衰竭、精神异常导致全身衰竭及感染而死亡, 余 8 例患者生活质量良好, 无明显并发症发生。结论 受体的严格选择、高质量的供心、术后早期正确的处理及免疫抑制剂的合理应用是心脏移植成功的关键。

**关键词** 心脏移植; 围术期; 心肌保护; 组织配型

中国图书资料分类号 R654.2

### PERIOPERATIVE TREATMENT IN 11 CASES OF ORTHOTOPIC ALLOGENEIC HEART TRANSPLANTATION

Wang Xiaowu, Cai Zhenjie, Liu Weiyong *et al.* Xi'ing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

**Abstract** **Objective** To summarize the experience of 11 orthotopic allogeneic heart transplantations for patients suffering from terminal heart disease and to discuss how to improve the selection of donor and recipient, protection for the donated heart, postoperative treatment and immune surveillance suitable for our country. **Methods** 1. All the donated hearts were protected by perfusing cold modified St. Thomas cardioplegia and cold oxygenated blood. 2. Orthotopic heart transplantation was performed with the standard technique of medium-low temperature extracorporeal circulation. 3. FK506, mycophenolate mofetil(MMF) and steroid were given to prevent rejection. 4. Troponin I,  $\alpha_1$  and  $\beta_2$  microglobulin, C-reactive protein (CRP), interleukins, lymphocyte subgroups and mixed lymphocyte reaction (MLR) were employed to monitor the immune rejection reactions. Furthermore, myocardial biopsy and coronary arteriography were conducted periodically. **Results** Three patients died of systemic failure and infection due to hepatic failure and mental disorder after operation. All the others survived with no complications. **Conclusion** Strictness in selection of the recipient, high quality of donor heart, correct early postoperative treatment and sound use of immunosuppressant are key to achieving successful cardiac transplantation.

**Key words** heart transplantation; perioperative period; myocardium protection; tissue typing

我院 2000 年 1 月~2002 年 4 月共为 11 例终末期心脏病患者施行原位心脏移植手术, 现将移植围术期情况总结如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 11 例患者中男性 10 例, 女性 1 例, 年龄 12~52 岁, 平均 34 岁, 扩张性心肌病 9 例, 克山病和冠心病冠状动脉旁路术后各 1 例。术前心功能均为 IV 级, 射血分数(EF)平均为 28.7%。心导管检查示: 肺动脉平均压 24~36(平均 31)mmHg, 肺血管阻力 1.3~6.33(平均 2.95)Wood 单位。供者均为男性脑死亡者, 年龄 20~30 岁。血清抗 EB 病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒等抗体均为阴性。供受体之间体重相差小于 20%(1 例儿童患者供受体体重相差近 75%)。

#### 1.2 方法

**1.2.1 移植前供受体组织配型** 包括血型检测、HLA 抗原检测、淋巴细胞毒及群体反应性抗体检测等, 并用氨基酸三联体及 HLA 交叉反应组方法评价供受体匹配程度<sup>[1]</sup>。11 例供受体 ABO 血型均一致, 供受体淋巴细胞毒反应为阴性, 受体群体反应性抗体(PRA)均小于 10%。供受体 HLA 抗原检测结果见表 1。

包, 阻闭升主动脉, 在其根部灌注冷改良 St. Thomas 停搏液 1 000~1 500ml, 立即剪断下腔静脉排空心脏, 同时切断上腔静脉、肺静脉、主肺动脉和主动脉, 取出供心以冷盐水纱布包裹后置入密封冰水容器中转运, 每间隔 20min 经主动脉根部灌注冷心停搏液 500ml。在手术室内于冰水中修剪供心, 供心置入吻合过程中每 20min 灌注一次冷氧合稀释血停搏液 500ml。

**1.2.3 原位心脏移植术** 受体常规开胸, 建立体外循环。降温至 28℃左右, 分别阻闭上、下腔静脉及升主动脉, 切除病变心脏。采用标准原位心脏移植术式, 供、受体按左房、右房、肺动脉及升主动脉顺序进行吻合。此组病例平均热缺血时间<1min, 平均冷缺血时间为 81min, 体外循环平均转流时间为 146min, 供受心平均吻合时间为 59min。

**1.2.4 术后早期维持循环稳定, 预防右心功能衰竭** 心脏复跳后应用异丙肾上腺素调整心率在 80~100/min, 常规应用前列腺素 E 20~40ng/(min·kg)降低肺动脉压, 根据血压、心功能等情况应用血管活性药物。早期根据中心静脉压、肺动脉压及肺毛细血管楔压等指标应用利尿剂预防右心功能衰竭, 维持循环稳定。

**1.2.5 术后新三联免疫抑制剂应用及排斥反应监测**

表 1 11 例心脏移植供受体 HLA 抗原配型结果

	HLA 位点	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10	例 11
受体	A 位点	A1	A2	A1	A24	A11	A1	A33	A24	A30	A11	A1
		A9	A32	A2	A33		A24	A30	A66	A31	A29	A26
	B 位点	B35	B7	B37	B38	B7	B52	B13	B39	B35	B35	B13
		B14	B44	B39	B57	B73	B54	B35	B61	B51	B71	
	DR 位点	DR10	DR7	DR8	DR12	DR4	DR4	DR1	DR9	DR15	DR9	DR7
		DR7	DR15	DR10	DR9	DR15	DR15	DR7	DR11	DR13	DR12	DR53
		DR53	DR51		DR52	DR51	DR51	DR53	DR52	DR51	DR52	
			DR53		DR53	DR53	DR52		DR53	DR52	DR53	
	A 位点	A2	A2	A2	A11	A3	A2	A2	A2	A2	A24	A11
		A24	A11	A31	A26		A24	A30	A24	A31	A32	A32
供体	B 位点	B7	B13	B46	B52	B62	B13	B13	B46	B27	B18	B7
		B39	B35	B62	B61	B67	B54	B58	B51	B35	B60	B38
	DR 位点	DR9	DR12	DR13	DR4	DR4	DR4	DR8	DR9	DR4	DR11	DR9
		DR15	DR14	DR15	DR9	DR16	DR15	DR17	DR13	DR14	DR52	DR16
		DR51	DR52	DR51	DR53	DR51	DR51	DR52	DR52	DR52		DR51
		DR53		DR52		DR53	DR53		DR53	DR53		DR53

在国内首先采用他克莫司(FK506)、骁悉及甲泼尼龙(强地松)新三联免疫抑制剂预防心脏移植排斥反应。术前1天即开始服用,按FK506 0.2mg/(kg·d)、骁悉2.0g/d分2次口服,甲泼尼龙手术当天开始应用,6mg/(kg·d),分3次静滴,每天递减1mg/(kg·d),1周左右改为口服。此期间密切监测FK506谷值,术后1个月内FK506谷值应维持在15~20ng/ml,根据血药浓度及个体药代动力学测试结果调整用药剂量及服药时间。

除常规应用心电图、心脏超声及心脏X线片外;还应用肌钙蛋白I、 $\alpha_1\beta_2$ 微球蛋白,尿视黄醇结合蛋白,C反应蛋白,白介素系列,淋巴细胞亚群及供受体混合淋巴细胞培养等方法进行排斥反应监测;筛选敏感指标,减少心肌活检次数。术后1~2个月常规行心肌活检。每年行心肌活检及冠状动脉造影。

## 2 结 果

11例同种异体原位心脏移植死亡3例。1例(女性)术前由于长期心功能衰竭引起肝功能损害、肝纤维化,术后出现肝功能衰竭,免疫抑制剂代谢障碍,并发霉菌感染及DIC,于术后18天死亡;1例系冠心病搭桥术后,年龄大,长期卧床,生活基本不能自理,术前精神抑郁,思想负担重,移植术后出现木僵状态,拒绝进食及配合治疗,于术后72天死于营养不良、呼吸衰竭;1例术前体质极差,因病长期卧床,不能自主咳嗽且进食呛咳,术后由于咳嗽反射差、进食呛咳、肺不张等原因被迫行气管切开,最终因烟曲霉菌感染及败血症而于术后38天死亡。3例死亡病人术后均进行了心肌活检,证实未发生排斥反应。其余8例精神正常,生命体征平稳,生活质量良好,围术期均未发生急性排斥反应,也无明显并发症发生。

## 3 讨 论

逐渐成为心脏外科的一种常规治疗手段。影响心脏移植手术成败与远期疗效的因素是多方面的,但受体的严格选择、高质量的供心、精湛的手术技术、术后早期正确的处理及免疫抑制剂的合理应用是心脏移植成功的关键。

3.1 供体的选择及供受体配型 受体的严格选择是心脏移植成功的前提条件。除肺动脉压高低是决定手术指征的关键因素外,肝肾功能、自身体质状况及心理状态也是影响手术成败的重要因素。3例心脏移植死亡病例中,1例女性患者术前严重右心衰竭导致严重肝功能不全,又产生严重肾功能衰竭,最后合并霉菌感染及DIC于术后18天死亡。1例患者冠状动脉架桥术后3个月一直卧床,心脏移植术后出现反应性精神病,于术后72天死于营养不良及呼吸衰竭。最后1例死亡患者术前自身状况极差,因烟曲霉菌感染及败血症而于术后38天死亡。总之,受体的选择除符合一般适应证外,还应重视肝肾功能、心理状况及自身体质等因素,严格选择适应证,筛选条件差的受体,积极治疗心功能衰竭,使受体术前生活自理、心理状态稳定、积极配合治疗,方可提高心脏移植成功率。

供受体间的组织配型对于防治排斥反应,提高远期存活率具有重要意义。组织配型除要求供受体血型一致、淋巴细胞毒反应阴性、群体反应性抗体小于10%外,还应重视HLA抗原检测,并用氨基酸三联体及HLA交叉反应组方法评价供受体匹配程度<sup>[1]</sup>,从中选择匹配良好的供体。本组11例心脏移植术前均进行了严格的组织配型,其中包括HLA配型,并应用氨基酸三联体及HLA交叉反应组方法进行了评价,达到了配型要求,为降低移植术后排斥发生率、减少免疫抑制剂用量奠定了基础。

是获得高质量供心的关键<sup>2,3</sup>。在11例心脏移植供心保护中我们采用的主动脉根部冷晶体阶梯式灌注+冷氧合血灌注方法取得了良好效果,常规病理及电镜检查未见明显心肌损害。具体措施的要点是:①尽量缩短供心热缺血时间,使供心综合评分在8分以上,最好选用供体重大于受者的供心。②供心冷灌注时应及时切开下腔静脉及右上肺静脉,以利于排空心脏,防止心脏膨胀,提高灌注效果。同时在切取心脏过程中切忌造成供心的机械损伤。③采用冷晶体停搏液顺行灌注,停搏液分布均匀,克服了逆灌右心保护不良的缺点。④采用阶梯式低温冷灌,避免了供心在主动脉阻断前未经全身降温,阻断后立即灌注4℃溶液因温差较大而造成冠状血管痉挛、阻力增加和降温不均的缺点。⑤供心吻合过程中每20min灌注1次冷氧合稀释血,为缺血心肌细胞提供氧和营养物质,增加了心肌细胞能量贮备。⑥灌注液中添加护心通,增加心肌能量代谢底物,使糖酵解的抑制得到解除,缺血心肌细胞内ATP能量不断得到补充,与灌注的稀释氧合血起协同作用。

**3.3 手术方法的选择及精良的吻合技术** 原位心脏移植术式目前有3种:标准式、全心脏式及双腔静脉式原位心脏移植术。标准式由于受体及供体各有自己的窦房结,使受体与供体心房收缩不同步,远期存在心律失常及二、三尖瓣反流的可能性<sup>[4]</sup>。全心脏式移植克服了标准术式的缺点,但由于吻合肺静脉需在心脏后方进行,操作困难、耗时长、吻合口多,限制了此方法的使用。双腔静脉术式是一种改进术式,具有全心术式的优点,只有一个窦房结,无心房内血流紊乱发生,又无全心脏术式操作困难等缺点,值得推广。

标准原位心脏移植术式由于其操作简便、有效,在临床应用广泛,尤其对于新开展心脏移植的单位,应作为首选术式,本组11例心脏移植均采用了标准术式进行吻合。手术操作及吻合过程中应注意:①保护供心窦房结;②供受体心脏吻合口裁剪合适,吻合口对位正确,不发生扭曲;③吻合处针距匀称,张力一致;左房吻合采用供心外翻连续缝合方法,以减少出血等并发症;④左房大小要合适,避免左房容积过小;⑤主动脉、肺动脉采用外翻缝合,内表面光滑,避免术后血栓形成。

**3.4 免疫抑制剂的合理应用及排斥反应监测** 免疫抑制剂的应用是器官移植与其他外科术后治疗的主要不同点。我科在国内首先应用FK506、骁悉(MMF)及甲泼尼龙三联免疫抑制剂来预防心脏移植排斥反应,效果满意,11例心脏移植早期心肌活检均未发生B级以上排斥反应,为患者的早期存活及其以后的药物转换奠定了基础。FK506是一种抑制作用强、副作用小的新型免疫抑制剂<sup>[5]</sup>;骁悉是一种有效的、可逆的、非竞争性抑制嘌呤

FK506血药浓度,根据其结果调整服药剂量。术后1个月内FK506谷值维持在15~20ng/ml,3个月内维持在12~15ng/ml。②维持FK506谷值稳定,避免较大波动。服药1周内行个体药代动力学测定,稳定用药剂量,避免毒副作用的发生。③密切观察肝、肾功能变化,及时对高血压、糖尿病等免疫抑制剂引起的并发症进行处理,减少用药剂量,必要时更换免疫抑制药物。④6个月后可逐渐停用激素治疗,仅服FK506、骁悉三联药物。

我们常规在心脏移植术后1~2个月时行1次心肌活检,一方面了解移植心脏排斥反应情况,另一方面与排斥反应无创免疫检测方法进行对比研究,筛选敏感指标,制定常规无创排斥反应监测方法。目前除常规行心脏超声、胸片及心电图检查外,还应用肌钙蛋白I、 $\alpha_1$ 、 $\beta_2$ 微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白、C反应蛋白、白介素系列、淋巴细胞亚群及供受体混合淋巴细胞培养等一系列化验检查进行排斥反应监测,综合判断发生排斥反应的可能性,对可疑排斥反应患者再行心肌活检,减少了心肌活检次数及其引起的并发症。

**3.5 正确处理术后右心衰竭** 右心衰竭是心脏移植术后常见的并发症,是导致移植受体早期死亡的主要病因之一。因此预防及正确处理右心衰竭非常重要,有利于患者的早期康复。患者术前心衰、供心保护的效果、术后大剂量激素应用导致的水、钠潴留及肺动脉高压是引起移植后右心衰竭的主要因素,因此术前心衰的纠治、肺动脉高压的正确判断及术后强心、利尿、扩血管药物的应用是预防及治疗右心衰竭的基础,尤其大剂量利尿最为重要。我们认为根据中心静脉压(CVP)、肺动脉压(PAP)及体重等指标,在维持循环稳定的基础上,尽量保持有效循环血容量在较低水平,减轻移植心脏的前后负荷,可有效预防右心衰竭的发生。

## 参 考 资 料

- 1 Duquesnoy RJ, 李幼平. 移植免疫生物学. 北京: 科学出版社, 2000. 291-296, 469-477
- 2 Menasche MD, Grouset MD, Peymet MD *et al.* Improved recovery of heart transplantations with a specific of preservation solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 125: 353
- 3 李 彤, 蔡振杰, 刘维永 等. 同种原位心脏移植围术期处理5例. *临床心血管病杂志*, 2001, 17(12): 63
- 4 Gamel AE, Deiraniya AK, Dahman AN *et al.* Orthotopic heart transplantation hemodynamics. Does atrial preservation improve cardiac output after transplantation? *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15: 504
- 5 Swing KFR. Pharmacokinetic. Dosing principles and blood level monitoring of FK506. *Transl Proc*, 1994, 26: 3 267
- 6 Duchoux D, Fournier V, Bresson-Vautrin C *et al.* Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine associated nephrotoxicity: a preliminary report. *Transplantation*, 1998, 65(11): 1 504

(2002-12-13收稿 2003-06-04修回)