

·综述·

心脏移植

曹永彤 (心外科)

在1967年南非开普敦Barnard医师首次成功地完成了心脏移植手术以后,全世界有上百人接受了这种手术。但是由于急性排斥反应及感染难以控制,手术效果并不理想,手术例数也急剧下降^[1]。80年代初,由于免疫抑制剂-环孢霉素应用于心脏移植,使疗效提高^[2],心脏移植手术例数亦迅速增加。90年代以来,每年全世界约有2 500~3 000名患者进行心脏移植手术,其中数百例为儿童。1992年4月前,我国台湾地区已累计做心脏移植手术31例,大陆至1993年也成功地开展了10例心脏移植手术,术后最长存活已超过3 a,但手术总例数仅占全球的0.2%。

1 心脏移植手术适应证和禁忌证

在开展心脏移植手术的初期,患者一般都较严格地选择<50岁的只能活几个月的终末期心脏病患者。现在已将心功能NYHAⅢ级及Ⅳ级的晚期心功能衰竭、药物治疗无效、<60岁的患者作为心脏移植手术对象。患者年龄从新生儿~75.3岁(平均45岁),其中50~60岁占多数;男性占81%、女性占19%左右。成人的主要心脏疾病为原发性心肌病(50%)、冠心病(43%)、瓣膜病(4%)、先天性心脏病(简称先心病,占2%)。新生儿~1岁的患者中,心室畸形的先心病占81%、心肌病占18%;1岁~18岁的患者中,心肌病占64%、先心病占30%^[3]。

心脏移植的禁忌证:①不可逆性的肺实质病变;②不可逆性的肾功能衰竭;③不可逆性的肝功能损害;④重度末梢及脑血管栓塞;⑤二次性脏器损害及胰岛素依赖性糖尿病;⑥不可逆性肺动脉高压肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)>8 Wood单位;⑦预后不良合并全身性疾病;⑧活动性消化道溃疡;⑨恶性肿瘤;⑩慢性肺栓塞;⑪重度全身感染症;⑫重度肥胖;⑬精神失常及药物依赖患者^[4]。

为了更好地在客观上判定心脏移植的适应证,在第24次Bethesda大会上讨论提出了氧消耗量($V_o < 14 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$)作为评判指标^[3],但这不能作为绝对指标,还应考虑手术禁忌证,这样才能更好地把有限的供心移植到成活可能性较大的受体内。现在对那些等待心脏移植并有心力衰竭的患者可用主动脉内气囊反搏或人工心脏辅助装置进行辅助循环维持治疗。

2 供心的选择

供心必须来源于宣布已经脑死亡,但心脏仍在跳动的患者;一般是没有心脏病变的<45岁的脑死亡患者。美国在1990年施行了3 054例心脏移植手术,而1993年只有2 709例心脏移植手术,例数减少的原因主要是供心严重不足。根据美国脏器分配系统(United States National Organ System, UNOS)报告:在美国1987年12月等待心脏移植手术的患者为646人;1992年5月则达到2 560人^[2]。在1987年心脏移植患者只须等待30 d左右,而1990年则平均须等186 d^[2]。1980~1990年等待心脏移植的患者死亡率为20%;因此已将供心范围扩展到男性>45岁、女性>50岁的经冠状动脉造影、无冠状动脉病变的脑死亡患者。

当获悉某地有可能作为供者的脑死亡患者时,先了解供者的血型与受者是否相合,然后派出供心采集小组至供者所在医院,对供者全面检查并了解有关病史。在这个过程中要特别注意^[5]:①确定供心者的血型;②肯定患者大脑确已死亡(由与心脏移植无关的医师确诊);③取得供体近亲对捐献器官的同意;④了解供者受伤的性质和机制;⑤供者以往是否患过心脏病、传染性肝炎和其它疾病,以及接受过何种手术;⑥是否有心脏外伤或胸部外伤史;⑦有无静脉注射毒品史;⑧脉搏和血压,收缩压是否曾<6.7 kPa(50 mmHg)(时间长短),血压是否曾为零。是否作过心内注射药或胸外心脏按压,正性肌力药应用情况;⑨有无感染病灶;⑩心电图有无异常,有无心律失常;⑪摄胸片;⑫体温;⑬尿量;⑭氧合状态(作血气分析);⑮电解质;⑯血清心肌酶的情况。确认能作为供心后将上述情况通知受心者手术组,受心者手术组开始麻醉切除病心。

3 供心温缺血期的心肌保护

心脏移植手术时,供心经历切除、转运和移植过程存在3个时期^[6]:①温缺血期:从阻断主动脉、切下供

心到冷藏的时间;②冷缺血期:供心冷藏后,运送到受心者所在医院,准备进行移植的时间;③手术缺血再灌注期:供心经吻合再植,到供心再灌注和复跳时间。供心在温缺血时极易受损害,因为阻断冠状血流后,心脏若继续搏动,会消耗大量 ATP。为了减少 ATP 损失,应使心脏迅速停搏于舒张期。目前普遍采用的办法是以 4℃ 冷心停搏液灌注主动脉根部,使心脏原位停跳,然后切取心脏。尽管这种办法取得了较好效果,但有人在实验研究中发现,如给供体心脏先灌注温(37℃或 22℃)停搏液,然后再灌注冷(7.5℃)停跳液,则灌注停跳液时冠状血管阻力下降,缺血冷藏后心功能恢复较好。因为 < 20℃ 的灌注液容易引起冠状血管痉挛,并使红细胞的变形能力显著下降。

另一重要的问题是关于心跳液的组成成分及理化性质,它与心肌保护的效果有极密切的关系。有人于 1990 年调查了美国 109 家心脏移植中心使用心停跳液的情况^[7],45% 采用斯坦福大学溶液、42% 采用各种细胞外溶液。近年研制的威斯康星溶液 UWS),其电解质成分类似于细胞内溶液^[8]。有人将 UWS 与其它心停搏液进行比较,发现 UWS 比其它溶液甚至比斯福坦溶液能更好地保护心肌。从理论上说 UWS 所含成分有如下作用:①减轻低温保存时出现的组织水肿;②减少缺血再灌注时氧自由基的生成;③减少钠和钾通过细胞膜的活动,从而保存了用于钠-钾泵的 ATP。临床实践中观察,UWS 不仅安全有效,而且移植后电活动恢复的较快,ATP 保存较好。但 UWS 的成分比较复杂,配制和应用均有不便。并且这些成分对于心肌的保护是否同等重要,值得探讨。

4 心脏移植的种类和技术

4.1 心脏移植术的种类

心脏移植术分为:①原位心脏移植术,是指患者的心脏切除后,把异体的供心移植到心脏正常位置上;②异位心脏移植术,是指不切除自身的病心,而另外置入一个供心,起辅助循环作用;临床上一般将供心安放在患者胸腔内与其自身并列;③心肺移植术,是指切除患者自身心脏和肺脏后,将供体的心肺联合移植在胸腔内。目前世界各国所做的心移植术绝大多数是原位心脏移植术。

4.2 手术技巧

1966 年,Shumway 首先提出了原位心脏移植的基本方法。近 3 a 来,此原位移植的方法一直为大家所采用,认为是一种简单有效的基本方法,并已趋于规范化。其方法主要是,将受心沿房室沟切除左右心室,同时切除左右心耳,使受心残留两个左右心房袖。而供心在心包内切断左右肺静脉,并剪去四个静脉开口之间的左房壁,为左房袖。而右房袖经结扎上腔静脉,心包内切断下腔静脉开口处向右心耳方向做切口,长度与残留受心的右心房大小相同。这种原位心脏移植,仅做左右心房袖吻合。主动脉吻合和肺动脉吻合,方法简单。但在实践过程中,因病心较正常供心大,两个房袖的大小有时差别较大,为了克服这一问题,Duncan^[9]采用分别在每个心房下缘中点将各自折叠的方法,使供、受心左右心房相配。但留下较大的心房间隙。尽管该方法为大家所采用,但随着超声心动图的问世,特别是食道超声的临床应用,发现这种方法吻合后,易容发生心房间隙较大,有两个腔且吻合口边缘突向供受心房之间^[10]。由于供、受心房基本都保留,因其收缩不同步,产生血液涡流,可能是造成二、三尖瓣关闭不全的潜在原因,且发现有血栓形成的可能。因此近年来,有人提出了原位心脏移植的另一种方法^[11,12],即切除受体大部左右房,仅留上下腔静脉,及左右肺静脉开口,供心保留完整右房,尽可能长的保留上下腔静脉长度,心包内分别切断左右上腔静脉,而后剪除上下肺静脉组织,使在左房后形成左右各一肺静脉开口,吻合时进行左右肺静脉开口吻合,上下腔静脉端-端吻合及主动脉、肺动脉吻合。发现用这种方法吻合,保证了右房的完整形态和功能,多普勒超声显示术后过瓣的血流速度正常,二尖瓣返流发生率低,对防止右心衰竭有一定作用。术后右心房压力低,发生心律失常的可能性减少,减少应用起搏器的可能。Blanche^[12]应用此种技术做 40 例,用标准的方法做了 60 例,比较发现减少了二尖瓣返流的发生,并改善了术后 6、12、18 个月的存活率。这种方法缺血时间略长于标准吻合方法,但并未发现术后血液动力学并发症,但可能会发生上腔静脉狭窄或梗阻。为了克服这一缺陷,在取供心时将整个腔静脉取下,吻合时将远端吻合口切到奇静脉干,受体在腔房联合部横断,这样就可以做较宽的端-端吻合。此方法有一定的优越性,但尚未广泛应用,仍需进一步观察。

5 术后的排斥反应、术后监测及治疗

5.1 移植后的排斥反应

排斥反应始终是移植术成功的关键问题。进行同种移植后,供受体之间相异的移植抗原可刺激对方的免疫系统发生免疫反应。主要和次要组织相容性抗原首先由受体巨噬细胞摄取、处理,递呈给辅助性T细胞,同时释放白细胞介素1(interleukin-1, IL-1),使辅助T细胞激活。其功能包括:①活化物TH细胞分泌IL-2可使杀伤性T细胞前体分化成为杀伤性T细胞,对移植植物有杀伤作用;②IL-2可激活自然杀伤细胞,增加其杀伤作用;③活化的TH释放巨噬细胞活化因子成为排斥反应中的效应细胞;④活化的TH细胞使B细胞活化,分泌免疫球蛋白,参与补体依赖性细胞毒性作用和抗体依赖性细胞毒性作用^[13]。

5.2 术后排斥反应的监测

心脏移植术后主要表现三种类型的排斥反应:①超急性排斥反应,常发生在手术后几小时内,多因供受体的ABO血型不合而发生;②急性排斥反应,常见于术后2周左右;③慢性排斥反应,常发生术后1a。

在移植术后如果发现标准导联及肢体导联出现QRS,总电压降低 $>20\%$,ST段抬高,LDH增高,并伴有心力衰竭、房性心律失常时,应作心内膜活检。常规心内膜活检在移植术后4~6周内每周进行1次。急性排斥反应其病理改变为:心内膜肿胀,纤维蛋白渗出,纤维素和小血小板沉积,血管周围水肿及单核细胞浸润;电镜下可见心肌细胞膜成份改变,细胞溶解;免疫荧光可见IgG增加。慢性排斥应可表现为冠状血管内皮周围单核细胞浸润,内膜增生和纤维化;晚期出现慢性粥样硬化和特征性的心血管狭窄,心肌缺血坏死^[14]。

最近一些无创性免疫监测手段也逐渐发展完善起来:①IL-2对血浆中IL-2的水平进行动态监测,可以作为诊断排斥反应中的一个重要参数;②IL-2R(白细胞介素2受体)可通过IL-2R水平的监测,观察免疫治疗的效果,为更有效地进行免疫治疗提供了一个有用的参数指标^[15]。排斥反应严重时,IL-2R明显升高,当达到1000 U/ml时,预测严重排斥反应的敏感性和特异性分别为52%和63%;③肿瘤坏死因子及血栓素B₂都可以作为急性排斥反应的一种早期诊断指标。

5.3 术后排斥反应的治疗

环孢霉素是一种从真菌分离、提取的复杂化合物,其性质亲脂而疏水,具有强大的免疫抑制力,它的免疫抑制力主要由于抑制了活化的辅助性细胞分泌IL-2,从而影响细胞毒性T细胞的恢复和增殖^[16];此药对肾脏和肝脏有毒性,还可以引起高血压、高血脂、肥胖、消化器官疾病。

皮质类固醇的免疫作用机制主要是能抑制巨噬细胞释放出IL-1,使T淋巴细胞增殖受阻,数目减少,对抗原的反应性降低,但B细胞不受影响,皮质类固醇用于免疫抑制治疗后可产生许多副作用,最主要的是增加感染发生率,常可威胁患者生命。

硫唑嘌呤为一种抗代谢药物,起假嘌呤作用,干扰所有增殖中的细胞核酸合成,从而影响了细胞毒性T细胞、抑制T细胞及B细胞的增殖。由于上述三种免疫抑制剂单独使用,用量较大,引起的副作用也随之增大,目前比较一致的意见是:采用环孢霉素、硫唑嘌呤和皮质类固醇三联用药效果较好^[17];近年又出现一种新的趋势,就是在三联用药的基础上,于手术后早期再加用抗胸腺细胞球蛋白及单克隆抗体,这样可进一步减少排斥反应。

6 心脏移植后的并发症及其处理

1990年Olson等^[1]对过去10a心脏移植患者患病率和死亡率进行分析,并发症依次为:感染、排斥反应、移植心脏血管病变、肾功能不全、高血压、高血脂症、高血糖症、普通外科病等。Rose等^[18]最近对心脏移植术后死亡的81例患者(平均存活时间448d)尸检,发现死因为感染者占17%、急性排斥占16%、慢性排斥占14%;上述混合因素占14%、栓塞占14%、胰腺炎占11%、胃溃疡占9%。

Keating^[19]等研究发现,术后感染多在术后几个月内发生,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史和评估供体是否存在感染(这往往是很隐匿的),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治疗。Wagener^[20]对最近的心脏移植术后死亡患者进行分析发现,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,其死亡率分别为47%、63%。

7 心脏移植的近期及远期效果

1967~1992年心脏移植例数的1a存活率为79.1%、5a的存活率为69.8%、10a的存活率为55.8%；其中18~65岁的患者手术疗效较佳；>65岁与1~18岁患者的疗效无明显的差别。术后<30d死亡成人为9%~10%，小儿则为16.6%；接受心脏移植手术71%的患者术前是NYHAⅣ级，术后80%的患者恢复到Ⅰ级、11%~16%恢复到Ⅱ级、>90%的患者可以正常生活^[2]。

冠状动脉病变是心脏移植的远期合并症，主要因为慢性排斥反应所致。最近通过心导管检查，50%的患者在移植后5a有冠状动脉病变，现在尚无有效的治疗方法，再次移植是唯一的方法，但其生存率较低^[2]。Karwande等对全世界已进行449例心肺再移植和20例心脏再移植者进行分析，其1a存活率与首次移植相比，前者是61.5%，后者是84.1%。^[21]

8 参考文献

- 1 Olson LJ, Rodeheffer RJ. Management of patients after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc, 1992; 67: 775
- 2 Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and Lung Trasplantation; Tenth official report—1993 J. Heart lung Transplant, 1993; 12: 541
- 3 Yoshitsugu K, Takeshi N. 心臟および心肺移植. 外科治療, 1994; 70: 41
- 4 Rheman MJ, Rheman B, Ileenogle T, et al. Diabetes and heart transplantantion, 1968; 66: 356
- 5 Billingham ME, Baumgartner WA, Watson DC. Distant heart procurement for human transplantation. Circulation, 1980; 62: 11
- 6 Buckberg GD, Invited letter concerning: Phases of myocardial protection during transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990; 100: 461
- 7 Davis FP. Identification technique. Ann Theran Surg, 1995; 59: 258
- 8 See YP, Weisel RD, Mickle DAG, et al. Prolonged hypothermic cardiac storage for transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 104: 617
- 9 Duncan JM, Peric M, Frazcei OH. Orthotopic cardiac transplantation in patients with large donor/recipient atrial sizenus match; surgical techniques. Ann Thorac Surg, 1987; 44: 420
- 10 Angernan CE, Spes CH, Tammew A, et al. Anatomic character istics and vascular function of the transplanted heart; transthoracic versus transesophageal encho cardiographic findings. J Heart Transplant, 1990; 9: 331
- 11 Dreyfue G, Jebra V, Mihaileau S, et al. Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. Ann Thorac Surg, 1991; 52: 481
- 12 Blanche C, Valenza M, Czar LSC, et al. Orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venoas anastomo, Ann Thorac Surg, 1994; 58: 1505
- 13 Smith CR. Techniques in cardiac transplantation. Prog Cardiovasc Dis, 1990; 16: 183
- 14 Kobashiguwa JA. Does short course induction with OKT3 improve output after heart transplantation. A randomized trial. J. Heart Lung Transplant, 1993; 12: 250
- 15 Reedman SJ. Role of interleakin-2 receptors in immunological monitoring following cardiac transplantation. Transplantation, 1988; 45: 1050
- 16 Li B, Swhaspal PK, Subramaniam A, et al. Inhibiton of interleukin-2 receptor expression in normal human T cell by cycloserine. Transplantation, 1992; 53: 146
- 17 Bolman RM, Olivari MT, Saffitz J, et al. Current results with triple therapy for heart transplantation. J, Heart Transplant, 1985; 4: 315
- 18 Rose AG, Viver L, Odell JA. Autopsy determined cause of 81 patients and literature review. Arch Pathol Lab Med, 1992; 116: 1137
- 19 Keating MR, Wilhelm MP, Walker RG. Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. Mycardiol Clin Proc, 1992; 67: 676
- 20 Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in tansplant recipient: a prospective study of demographics. Am J Infect Control, 1992; 20: 239
- 21 Karwande SV, Ensley RD, Renlund DG, et al. Cardiac retransplantation; a valuable option. the registry of the internrtional society for heart and lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1992; 54: 840

(1995-06-26 收稿 1995-11-15 修回)