

11 例同种异体原位心脏移植的回顾性调查

邹弘麟, 蒋立虹, 孙小林, 陈智豫, 李亚雄, 韦杰, 王萍

摘要: [目的] 评估同种异体原位心脏移植治疗终末期心脏疾病的疗效。[方法] 对我院 2003~2009 年期间的 11 例终末期心脏疾病行心脏移植病人进行回顾性分析, 包括术前准备、麻醉、心肌保护、体外循环、术式、术后监护治疗及随访情况, 总结心脏移植的经验与教训。[结果] 5 例病人恢复良好, 无并发症, 生活自理, 其中最长存活时间已达 6 年; 6 例死亡, 其中术后急性右心衰 2 例, 家中未规律服用免疫排斥药物 2 例, 另外死于院外严重感染及慢性排斥反应各 1 例。[结论] 同种异体原位心脏移植是治疗终末期心脏疾病的一种有效的方法, 其中正确的供受体选择、良好的组织配型、有效的心肌保护、精湛的手术技术、严密的围术期管理是病人院内恢复的必备条件, 培养自我保健意识及长期规范服用免疫排斥药物是院外长期存活的保障。

关键词: 心脏移植; 心肌保护; 免疫抑制

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 11 CASES WITH ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION ZOU Hong-lin, JIANG Li-hong, SUN Xiao-lin, et al. (Department of Cardiac Surgery ICU, Kunming Yan-An Hospital, Kunming 650051, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the effect of orthotopic heart transplantation on the treatment of end-stage heart diseases. [Methods] 11 patients with end-stage heart diseases and under orthotopic heart transplantation in our hospital between 2003 and 2009 were collected and retrospectively analyzed. The analysis contents included preoperative preparation, anesthesia, myocardial protection, cardiopulmonary bypass, operation method, monitor and therapy after operation, and follow-up studies. Summarized the experience and lesson about heart transplantation. [Results] Five patients were recovered, with no complications, and can live by themselves. One of them lived for 6 years so far. Six patients were dead, two of them died from acute right heart failure, two died from taking medicine irregularly, one died from infection, and one died from chronic rejection. [Conclusion] Orthotopic heart transplantation is an efficient method to cure end-stage heart disease. The correct choice for acceptor, correct histological matching, effective myocardial protection, good operation skill, and rigorous perioperative period management are all necessary. Consciousness of care protection and taking medicine regularly are necessary for patients.

Key words: Heart transplantation; Myocardial protection; Immunosuppression

心脏移植是治疗终末期心脏病的主要方法, 随着排斥反应监测与免疫抑制药物的进展、心肌保护技术的改良及机械辅助的应用, 明显提高了成功率, 病人存活时间逐渐延长, 现就我院 2002~2009 年共 11 例心脏移植情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选择共 11 例, 男性 8 例, 女性 3 例; 年龄 20~42 岁, 平均 (28 ± 6) 岁; 体重 42~69 kg, 平均 (56 ± 10) kg。全部为扩张型心肌病。术前超声心动图检查结果: 左室舒张末期径 (LVEDD) 69.0~96.0 mm, 平均 (78.0 ± 12) mm; 射血分数 (EF): 20%~51%, 平均 $(28 \pm 7)\%$, 肺动脉压: 20~65 mmHg, 平均 (45 ± 13) mmHg。无肝、肾功能衰竭, 无脑血管疾病及糖尿病, 无活动性感染, 无恶性肿瘤扩散, HIV 阴性。

1.2 术前准备

给予强心、利尿、扩血管改善心功能, 进行呼吸功能锻

炼, 保持适当的营养摄入, 全面的心理指导。术前 24 h 口服环孢素 A (CsA) 4~6 mg/(kg·d), 分 2 次口服, 最近 4 例的其中 2 例加用赛尼哌 (达利珠单抗) 1 mg/kg 单次剂量静脉滴注, 另外 2 例于移植术前 2 h 加用舒莱 (巴利昔单抗) 20 mg 首次静脉滴注。

供心全为男性, 年龄 22~48 岁, 既往无心血管疾病或其他重要脏器如肝、肾等疾病史。供-受体 ABO 血型相同; 淋巴细胞交叉配合试验阴性或群体反应性抗体 (PRA) 阴性。

1.3 供心的心肌保护

供体死亡后立即开胸, 切取前主动脉根部先灌注 4℃改良 St. Thomas 液 1 000 ml, 同时于心包腔内放入冰屑。取下供心后, 用 4℃ UW 液顺行灌注并置于 UW 液中保存, 放于冰盒内, 运至手术室。供心冷缺血时间 58~189 min, 平均 (92 ± 27) min。

1.4 简要手术过程

病人进入手术室后, 进行深静脉与桡动脉置管, 麻醉诱导 (在估计供心到达 1 h 前) 后气管插管, 放置 Swan-Ganz 漂浮导管。常规采用全麻、低温、体外循环下心脏移植术, 早期 6 例行标准 Stanford 原位心脏移植手术, 后期 5 例选择双腔静脉法^[1]。主动脉开放前给予甲基强的松龙 500 mg, 主动脉阻断时

作者简介: 邹弘麟 (1964-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 危重病医学

作者单位: 昆明市延安医院心胸外科 ICU, 昆明, 650051

间 66~95 min。

1.5 术后监护治疗

监测血液动力学指标, 包括心率 (HR)、动脉血压 (ABP)、中心静脉压 (CVP)、经皮动脉血氧饱和度 (SPO₂)、心排血量 (CO)、肺毛细血管楔压 (PAWP)、肺动脉收缩压/舒张压 (PAsP/PAdP) 等; 呼吸指标, 包括呼吸频率 (f)、潮气量 (V_t)、气道压、氧合指数 (OI)、肺静态顺应性 (C_s) 等。定期进行心脏彩超、胸片、全导心电图检查评估心肺功能变化及排异反应。应用血管活性药物辅助心功能, 如多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、前列腺素、硝酸甘油、硝普钠、米力农等强心、扩血管治疗, 必要时机械辅助, 积极利尿, 维持有效循环血量。免疫抑制治疗采用 CsA+霉酚酸酯 (MMF)+强的松三联方案, 其中强的松, 1 mg/(kg.d), 分 2 次口服, 每 5 d 减量 5 mg, 维持量 0.5 mg/(kg.d), 分 2 次口服; MMF 剂量为 1.0 g, 口服, 每 12 h 1 次; CsA 早期可静脉微量泵入 1~2 mg/(kg.d), 待气管插管拔除后口服使用, 剂量 4~6 mg/kg, 分 2 次给药, 用药后 d 3 开始测定血药浓度, 早期谷值浓度范围在 200~300 ng/ml, 根据血药浓度调整用量; 最近 2 例移植术后 4 d 加用新型免疫抑制剂巴利昔单抗第二次 20 mg 静脉滴注。预防感染、肾功能不全及防治其他并发症, 如控制高血压、胃肠道保护、营养支持等。

1.6 术后复诊与随访

定期复查血 CsA 浓度及心脏彩超, 随访是否规律服药、居室与个人卫生、饮食习惯、活动量、体重变化、心理情绪及有无不良嗜好等。

2 结果

5 例病人术后恢复良好, 无并发症, 心功能 Ⅰ级 (NYHA 分级) 生活自理, 最长存活时间已达 6 年, 心脏彩超提示移植心脏左、右心室内径正常, 左室 EF 正常。6 例死亡, 其中 2 例术后出现急性右心衰, 给予药物治疗及安置右心转流辅助, 但效果不好, 24 h 后死亡; 其余 4 例早期院内恢复较好, 但出院后, 2 例未规范服用免疫抑制药物从而出现急性排斥反应, 1 例严重感染、败血症, 均已死亡, 另外 1 例于术后 2 年出现发热、不能平卧、心慌、气促、双下肢浮肿等症状, 胸片提示心胸比增大 (0.70), 心电图示室上性心动过速, 心肌酶升高, 彩超提示左右心室壁及室间隔增厚, 左室 EF20%, 抗排斥与抗心衰治疗无效死亡, 诊断为慢性排异, 家属不同意行尸体解剖。

3 讨论

自 1967 年 Christian Barnard 成功完成了第一例成人心脏移植手术以来, 全世界多家医院纷纷进行大量的实验室工作并开展了临床心脏移植, 取得巨大的成效, 现已被推广到小儿患者中^[1]。我国心脏移植虽然起步晚 (1978 年开始), 但是近几年来飞速发展, 我院 6 年来共开展 11 例心脏移植手术, 体会如下。

供体资源不足仍然是限制心脏移植的一个重要原因。鉴于很难找到相等体重的匹配, 使用超过标准尺寸的供心可能对肺高压患者有益, 而对于可接受的供体体重范围小于受体体重 (通常是 < 20%) 的范围可以进一步放宽。由于供体的短缺, 具有严重胸部创伤, 应用大量的正性肌力药物, 或心脏骤停长时间者也不一定被排除在供体范围外。供心的缺血时间少于 4 h 与成功率高度相关, 国外文献报道, 随着保护措施改善, 供心缺血时间超过 8 h 已被较好耐受^[2]。本组病例供心均选用 4℃ Stanford 晶体保护液进行灌注, 取下供心后再采用 UW 液

外加冰屑保存, 取得了满意的效果。手术方法调整为双腔静脉法, 在左心房、主动脉和下腔静脉吻合结束后就可开放主动脉阻断钳, 减少了主动脉阻断时间, 为缺血心肌提供进一步保护^[3]。

急性右心衰是心脏移植术后早期主要死亡原因之一, 死亡率高达 19%^[4], 其发生与以下因素有关: (1) 术前受体肺动脉高压, 尤其是对于重度肺动脉高压, 肺血管阻力 > 6 Wood 单位, 对吸氧及扩血管药物治疗反应不好者; (2) 供、受者的匹配, 主要有性别差异和体重差异, 男性供心移植给女性受者或选择体重比受者大、体质强壮、心功能好的供者, 更有利于术后早期的血流动力学稳定^[5], 本组病例中 1 例死于术后右心衰者就是男性接受女性供体且为大供体小受体; (3) 受者术前心功能状态: 本组病例中另外 1 例术前心功能极差, 体内液体滞留较多, 肝、肾功能有一定损害, 术后右心功能反复, 导致肝肾功能衰竭, 最终死亡; (4) 供心心肌保护不良, 应尽量缩短冷缺血与热缺血时间; (5) 肺动脉吻合扭曲, 右心排血障碍, 导致或加重术后早期的右心功能不全, 应再次手术矫正。排除解剖上的因素, 急性右心竭的处理主要有药物治疗和机械辅助二方面, 药物上以利尿、强心、扩血管为主, 可选择呋塞米、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、钙剂、米力农、前列地尔、硝酸甘油、硝普钠、一氧化氮 (NO) 吸入等, 维持出入量负平衡, 辅以适当镇静及延长呼吸机支持, 对于药物治疗效果不好者, 安置右心辅助装置或者体外膜肺氧合 (EC-MO)。

预防心肌排斥反应是心脏移植成功与否的另一个关键。1972 年, 斯坦福大学的 Phillip Gaves 发明了经静脉进行右心室内膜活检, 大大推动了移植心脏排斥反应的监测^[6]。20 世纪 80 年代初, 免疫移植剂环孢霉素的应用减少了感染并发症的发生, 提高了生存率。近年来, 随着超声心动图、心肌心电图及免疫学检测等的研究进展, 以及开发出的新型免疫抑制剂, 如赛尼哌、舒莱等, 进一步降低了心脏移植术后排异反应, 前者是一种重组并人源化的 IgG1 抗 Tac 单抗, 它特异性的作用于激活的 T 细胞上白介素-2 (IL-2) 受体的小亚单位, 通过竞争性地与 IL-2 受体结合, 阻断 IL-2 与 IL-2 受体结合所介导的 T 细胞增殖, 从而发挥免疫抑制作用; 后者是一种鼠/人嵌合的单克隆抗体 (IgG1K), 能特异地与激活的 T-淋巴细胞上的 CD25 抗原结合, 从而阻断 T-淋巴细胞与 IL-2 结合, 亦即阻断了使 T-细胞增殖的信息。我院 11 例心脏移植病人采用术前 24 h 口服 CsA, 术后 CsA、MMF、强的松三联, 适时加用赛尼哌、舒莱等免疫抑制剂抗排斥治疗, 早期院内未出现严重的急性排斥反应, 恢复良好。反而是其中 2 例病人院外未规范口服免疫抑制剂导致急性排斥反应死亡, 这就要求临床医务人员应有意识地引导病人逐渐、自觉参与到治疗中来, 培养病人良好生活习惯与自我保健意识, 有利于病人术后生存质量的提高及感染的预防, 并能及时处理出现的不良反应。而慢性排异, 主要表现为弥漫性冠状动脉血管内膜增生, 是影响心脏移植患者远期生存率的重要因素, 冠状动脉血管内超声 (IVUS) 是一种非常实用、可靠的评估方法, 结合造影检查, 对早期的内膜病变更加敏感^[7], 一旦诊断成立, 就要考虑立即再移植。

参考文献:

- [1] Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape

(下转封3)

2.6 样品

检验样品的采集必须遵循采样原则, 即: 代表性、可获得性、公正性、科学性, 否则检验结果再准也失去了价值。样品应有唯一性编号, 样品在实验室的整个时期应保留这个标识, 以保证在任何时候不被混淆。样品的保存要严格遵守有关规定, 防止污染, 避免造成结果不准确, 不同的样品要采用不同的处理方法。样品采集、运送、保管及处置的全过程应符合实验室生物安全的有关规定。

3 参加室间质量控制活动

室间质量控制活动是对实验室操作水平和能力的综合判断, 也是对室内质量控制效果的检验, 其目的是了解实验室的技术地位并找出不足和差距, 有利于实验室水平的提高, 其形式主要包括实验室间比对、能力验证和质量考核。实验室在做

好室内质量控制的同时, 尽可能参加范围广泛的室间质量控制活动, 包括国家认可委、质量技术监督部门、上级业务主管部门等组织的质量控制活动, 以提高检验人员的技术水平, 保证结果准确可靠。

参考文献:

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. 检验和校准实验室能力认可准则 [S]. CNAS-CL01: 2006.
- [2] 国家认证认可监督管理委员会. 实验室资质认定评审准则 [S]. 国认实函 [2006] 141 号.
- [3] 黄薇, 蔡炯, 黄剑屏, 等. 疾病预防控制系统微生物实验室质量控制与评价 [J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17 (1): 134-136.
- [4] 中国合格评定国家认可委员会. 实验室认可准则在微生物检验实验室的应用说明 [S]. CNAS-CL09: 2006.

(收稿日期: 2009-09-21)

(上接第 3396 页)

- [1] 刘绍辉, 张学军. 心血管内科分册[M]. 湖南, 科学技术出版社, 2004, 5: 90-91.
- [2] 杨跃进, 王伟. 阜外心血管内科手册[M]. 北京, 人民卫生出版, 2006, 8: 556
- [3] 贾立萍. 97 例原发性高血压患者服药依从性的相关因素调查与分析[J]. 现代护理, 2003, 9 (1): 29.
- [4] 李荣琴. 定期门诊随访对精神病患者服药依从性及康复的影响[J]. 护理管理杂志, 2006, 6 (11): 1-3.
- [5] 蔡淑芬. 健康教育对高血压患者服药依从性的影响[J]. 现代临床护理, 2006, 5 (3): 71-72.

- [6] 施华芳. 患者依从性的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2003, 38 (3): 34.
- [7] 李肖静. 健康教育干预对高血压患者服药依从性的影响[J]. 中国老年保健医学, 2005, 3 (2): 55.
- [8] 周方文. 老年患者服药依从性的影响因素及对策[J]. 解放军护理杂志, 2007, 24 (3): 42-43.
- [9] Kosseim LM, Pifer AE, Zimemer R.Effective management of complex heart failure [J]. Postgrad Med, 1999, 105: 17-24.

(收稿日期: 2009-08-31)

(上接第 3398 页)

- Town [J]. S Afr Med J, 1967, 41: 1271-1274.
- [2] Scheule AM, Zimmerman GJ, Johnston JK, et al. Duration of graft cold ischemia does not affect outcomes in pediatric heart transplant recipients [J]. Circulation, 2002, 106 (12 suppl 1): I163-167.
- [3] 王春生, 陈昊, 洪涛, 等. 原位心脏移植的手术体会[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18: 274-277.
- [4] Stobierska-dzierzek B, Awad H, Michler RE [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 923-931.

- [5] 李增祺, 廖崇先, 廖东山, 等. 28 例心脏移植早期右心功能不全的防治 [J]. 中华器官移植杂志, 2004, 25 (2): 80-82.
- [6] Cave PK, Stinson EB, Graham AF, et al. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy [J]. JAMA, 1973, 225: 288-291.
- [7] Costello J, Wax D, Binns H, et al. A comparion of intravascular ultrasound with coronary angiography for evaluation coronary disease in pediatric heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22: 44-49.

(收稿日期: 2010-04-10)

(上接第 3399 页)

正常红细胞膜的内表面 60% 的由膜骨架衬托, 骨架蛋白与膜脂质双层的内层间的微弱结合, 具有稳定膜脂双层的作用。HS 时红细胞膜缺乏锚蛋白、区带 3 蛋白, 膜收缩蛋白及区带 4.2 蛋白, 使膜骨架蛋白和膜脂质双层之间的垂直连接存在缺陷, 导致双层脂质不稳定, 使被膜骨架支持的脂质以出芽形式形成囊泡而丢失, 膜脂质的丢失使红细胞表面积减少, 表面积和体积比例降低, 细胞逐渐变成球形^[1]。

既往对遗传性球形红细胞增多症多采用脾切除治疗。但切脾后, 血清免疫球蛋白及补体 C3 水平降低, 尤其是 IgM 下降明显^[2]常常导致感染, 有时危及生命。自 1979 年 Spigos 等首先应用部分脾动脉栓塞技术获得成功^[3], PSE 渐广泛应用于治疗溶血性贫血。其目的是通过部分性的栓塞脾脏外周部使红细胞破坏的红髓部发生缺血、缺氧最终纤维化并包裹形成使脾脏体积缩小来实现降低脾脏对红细胞的截获和溶破功能, 达到控制 HS 溶血的发生。

本组病例中栓塞面积在 50%~70% 之间, 其主要是使脾的外周部分 (即破坏红细胞的主要场所) 发生缺血缺氧坏死, 它既可能使溶血性贫血得到明显改善, 又不象脾切除那样, 致使脾的免疫功能即刻丧失, 发生危及生命的感染, 且术后栓塞综合征症状轻, 消失快, PSE 后免疫功能检查各项指标均在正常水平, 故笔者认为该技术、安全、有效, 创伤小和相对经济, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] 张之南. 血液病学 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 454.
- [2] 巩恩厚, 杨笔耕. 脾组织移植的临床与实验观察[J]. 实用外科杂志, 1985, 5 (1): 35.
- [3] Spigos DG, Tan WS, Mozes MF. Splenic embolization [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1980, 3 (4): 282-288.

(收稿日期: 2010-04-10)