

# 原位心脏移植长期存活原因分析(附 34 例报告)

林 辉, 潘禹辰, 温昭科, 轩永波, 李香伟, 罗爱国,  
莫安胜, 左 艳, 黄爱兰, 展宇飞, 顾超琼, 梁胜景

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 0235024 - 1)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院胸心外科(林 辉, 温昭科, 李香伟, 莫安胜\*, 黄爱兰, 顾超琼, 梁胜景); 541002 桂林, 解放军 181 医院胸心外科(潘禹辰, 轩永波, 罗爱国, 左 艳, 展宇飞)

作者简介: 林 辉(1957 -), 男, 医学博士, 主任医师, 博士/硕士研究生导师, 中国医师协会心血管外科分会常委, 广西医学会胸心血管外科分会主委、器官移植分会副主委, 研究方向: 心脏不停跳心内直视手术, 心脏移植。E-mail: linhui33622@sina.com

**[摘要]** 目的 探讨原位心脏移植长期存活的原因和价值。方法 选自 2004-10 ~ 2012-12 在广西壮族自治区人民医院和解放军 181 医院进行同种异体心脏移植患者 34 例。男性 29 例, 女性 5 例; 年龄 12 ~ 56 岁。扩张型心肌病 30 例, 肥厚型心肌病 2 例, 冠心病 2 例。心脏功能 III ~ IV 级。全部病例均采用双腔静脉吻合合法进行原位移植。对患者的个体因素、供心保护、手术过程、围手术期情况、免疫抑制剂治疗和术后检测情况、生活质量进行分析。随访 1 ~ 99 个月。结果 早期死亡 3 例, 其中 2 例死于肺动脉高压危象, 右心功能衰竭。出院的 31 例患者全部存活, 心脏功能恢复 I ~ II 级。存活 3 年以上 13 例, 其中 8 年以上 1 例, 心功能 I 级, 已生育一小孩。免疫抑制剂血液浓度监测和 B 型超声检查未发现异常。64 排 CT 检查未发现冠状动脉有狭窄表现。结论 组织配型、供心保存、缺血-再灌注损伤、手术过程、免疫抑制剂合理使用是移植后长期存活的关键因素, 防治免疫排斥、代谢、感染等是防治心脏移植植物血管病变的重要措施。64 排 CT 等非创伤性检查可作为常用的监测手段。

**[关键词]** 心脏移植; 供体心脏保存; 心脏移植植物血管病变; 长期存活

**[中图分类号]** R 654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2013)02 - 0099 - 03

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2013.02.02

**Analysis on long-term survival reasons of the patients after heart transplantation: report of 34 cases** LIN Hui, PAN Yu-chen, WEN Zhao-ke et al. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the reasons and value of long-term survival of the patients after heart transplantation. **Methods** From Oct 2004 to Dec 2012, 34 patients (29 males, 5 females, age 12 ~ 56 years) underwent bicaval orthotopic cardiac transplantation in Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital and 181 Hospital of P. L. A. These patients included 30 cases of dilated cardiomyopathy, 2 hypertrophic cardiomyopathy and 2 coronary artery disease. Cardiac functions were grade III ~ IV. The analysed factors included individual factors, operative procedures, perioperative period status, immunosuppressive therapy and detection, and life quality. The follow-up period were 1 ~ 99 months. **Results** Early death were 3 cases and 2 patients died of pulmonary hypertension crisis-right ventricular function failure. All 31 discharged patients survived, their cardiac functions restored to grade I ~ II, the follow-up period of 13 cases were over 3 years, follow-up period of 1 case was over 8 years (this patient had given birth to a child). No abnormal reaction was observed by immunosuppressive concentration detection and B-ultrasonography examination. No stenosis of coronary artery was observed by 64-slice spiral CT. **Conclusion** The main factors long-term survival include HLA typing sera, ischemia reperfusion injury, and fair use of immunosuppressive medicine. Preventing immunologic rejection and infection are important measures to prevent heart transplant angiopa-

\* 现在广西中医药大学第一附属医院胸心外科

thy. Noninvasive examinations such as 64-slice spiral CT could become common monitoring measures.

**[Key words]** Heart transplantation; Donor heart protection; Heart transplant angiopathy; Long survival

心脏移植是治疗终末期心脏病患者的有效方法。随着外科操作技术及术后护理、随访质量的提高,移植术后患者远期生存率明显提高,生活质量改善。国际心肺移植学会(ISHLT) 2010 年对心脏移植统计结果表明,术后受者平均存活率达 95.0%,1、3、5 年存活率分别为 84.5%、78.0%、71.4%<sup>[1]</sup>。我国最有代表性的单中心报道 3、5 年存活率分别为 82.8%~91.9%、73.4%~88.8%<sup>[2,3]</sup>。我们于 2004-10~2012-12 进行原位心脏移植 34 例,最长存活已 8 年多,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组 34 例,男性 29 例,女性 5 例;年龄 12~62 岁,平均 43.23 岁;体重 48~88 kg,平均 64.91 kg;扩张型心肌病 30 例,肥厚型心肌病 2 例,冠心病 2 例;心功能Ⅲ级 19 例,Ⅳ级 15 例;血型 A 型 10 例, B 型 10 例, O 型 13 例, AB 型 1 例。除了 1 例 AB 型患者的供体血型是 O 型外,其余供受体 ABO 血型相同,供-受体体重相差  $< \pm 20\%$ 。群体反应性抗体水平  $< 10\%$ 。肺动脉压增高者术前术后用前列腺素、一氧化氮(NO)治疗。

**1.2 手术方法** 34 例均行原位心脏移植手术(第一例于 2004-10 进行,其余分别于 2005-01~2012-12 完成),采用双腔静脉吻合法。麻醉开始后,植入漂浮导管,建立体外循环,上下腔静脉插管选用直角管进行插管。待供心到位后,切除病变心脏。吻合顺序为左心房-肺动脉后壁,主动脉、下腔静脉。开放升主动脉阻断钳后,缝合肺动脉前壁,然后再吻合上腔静脉。开放升主动脉阻断前,从左心引流管灌注冷生理盐水,行心内排气。开放循环后,心脏自动复跳。

## 2 结果

**2.1 手术结果** 供心缺血时间 120~435 min,平均 220.29 min。主动脉阻断时间 49~141 min,平均 94.53 min,其中  $\leq 60$  min 6 例,  $\leq 80$  min 11 例,  $\leq 100$  min 4 例,  $\leq 120$  min 4 例,  $\leq 130$  min 5 例,  $\leq 141$  min 4 例。体外循环时间 94~141 min,平均 168.88 min。手术中使用赛尼哌和甲基强的松龙。术后呼吸机辅助时间 5 h 40 min~132 h,其中  $< 24$  h 21 例,  $< 48$  h 6 例。术后并发症:肺部感染 6 例,急性肾功能衰竭 1 例,出血并感染 1 例。早期死亡 3 例,其中 2 例均因术前肺动脉平均压  $> 60$  mmHg,分别于术后 5 h 40 min

和第 5 天死于急性右心功能衰竭,1 例术后 13 d 死于低心排量综合征。其余恢复较平稳,康复出院。

**2.2 术后早期免疫治疗** 使用环孢素 A(CsA) 剂量根据血药浓度进行调整,保持 CsA 谷值 150~300 ng/L) 骁悉(MMF)、强的松等药物。

**2.3 术后随访结果** 对出院的 31 例患者全部进行随访,随访时间 1~99 个月。术后第一年每月随访 1 次,第二年后每季度随访 1 次。随访方式包括患者到医院复查、医务人员上门复检、电话随访。随访内容包括下列几项并根据病人的具体情况有所选择:(1) 心功能及生存质量评价;(2) 空腹血糖、血脂、肝肾功能、血 CsA 浓度测定;(3) 急性排斥反应监测,依据患者的症状与体征、超声心动图、血清心肌酶学指标、心电图等进行判断;(4) 感染监测,检查血清病毒抗体、胸片、血、痰、尿及粪细菌与真菌培养等;(5) 远期随访病例行 64 排 CT 检查;(6) 监测新发肿瘤等。目前患者的主要用药为 CsA 100 mg q 12 h; MMF 0.25 g q 12 h; 硝苯地平片 10 mg q 12 h。31 例患者出院后均存活,其中存活 3 年以上 13 例,最长 1 例已存活 8 年 3 个月并生育一小孩。心脏彩色多普勒超声检查均提示心脏大小正常、心功能正常、心室壁厚度正常。化验血糖正常,肝肾功能正常;6 例血脂单项低密度脂蛋白略增高,其余血脂指标正常。存活 8 年 3 个月者复查螺旋 CT 冠状动脉成像显示,冠状动脉血管形态正常,无狭窄及梗阻。无排斥反应表现,未发现可疑新生物。无再次住院者。

## 3 讨论

**3.1** 目前心脏移植主流的手术方式是原位双腔静脉吻合法。受体有否肺动脉高压,供体缺血时间和心脏保护的效果,供体与受体大小匹配,手术是否顺利,体外循环时间,有无出血、感染、并发急性右心功能衰竭、肾功能衰竭、急性排斥反应等是影响早期疗效的主要原因。脑死亡、器官缺血、供体血流动力学状态、儿茶酚胺类药物应用、保存状况等均易造成移植心脏的缺血缺氧损伤和再灌注损伤,是影响近期疗效和远期疗效的主要原因。1 例供体缺血时间 435 min,运输期间再灌注保护液 1 次,术中主动脉阻断 75 min,体外循环时间 135 min,安置体外膜肺氧合(ECMO)后患者痊愈出院,存活半年情况良好,但远期效果有待观察。存活 3 年以上的 13 例供体缺

血时间 120 ~ 380 min , 术中主动脉阻断 55 ~ 141 min , 平均 91.3 min , 体外循环时间 104 ~ 243 min , 平均 133 min 。其中存活 8 年 3 个月的患者供体缺血时间 180 min , 术中主动脉阻断 64 min , 体外循环时间 104 min 。临床实践表明 , 供体质量再好 , 手术再顺利也不能消除术前肺动脉平均压力超过 60 mmHg 的危险因素。本组 2 例死于右心功能衰竭 , 其中 1 例术中主动脉阻断 51 min , 体外循环时间 213 min , 前列腺素、NO 防治的效果并不理想 , 术后 340 min 即死亡。

**3.2 心脏移植术后长期存活与多方面因素有关** , 免疫排斥反应等是主要原因。环孢素作为移植术后免疫抑制剂显著延长了心脏移植受体的存活时间。心脏移植血管病变 (cardiac allograft vasculopathy , CAV) 是影响心脏移植长期存活的主要因素。冠脉造影结果显示 , 移植术后 1、5、8、10 年 CAV 的罹患率分别为 8%、32%、43%、52%<sup>[4]</sup>。其组织学特点主要是冠状动脉内膜呈加速性、弥漫性同心圆样增厚 , 导致冠状动脉管腔狭窄 , 最终引起移植心脏供血不足 , 是一种免疫因素及非免疫因素共同作用下的血管内皮损伤<sup>[5]</sup>。同种异型抗原的提呈与识别机制、免疫应答通路、CAV 相关的细胞因子作用的研究结果似乎对大量使用免疫抑制剂的前提或条件描述不详 , 并不能很好解析其致病机理。而代谢因素、感染因素、缺血-再灌注损伤等非免疫因素是更为重要的致病因素。高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗症导致血管内皮功能损伤和动脉粥样硬化 , 使心脏移植术后发生率较高<sup>[6]</sup>。供体血管活性药物的应用和心肌缺血时间在心脏移植后有累积作用。巨细胞病毒 (CMV)、腺病毒、细小病毒、疱疹病毒、肺炎衣原体等细胞病毒感染可以引起移植心脏血管内皮受损 , 导致移植心脏血管病变<sup>[7]</sup>。尤其是 CMV 通过增加血小板粘附和聚集导致管腔狭窄 , 从而引起 CAV<sup>[8]</sup>。本组尚未发现 CAV , 可能与例数不够多、随访时间还不够长有关。

**3.3 免疫排斥反应始终是影响心脏移植术后存活率的最重要因素。**应用免疫抑制剂具有不同的毒副作用 , 患者需终身服药 , 会导致严重的机会感染、恶性肿瘤发生和 CAV 等 , 随访和严密检测是及时发现及时治疗的必须手段。本组所用的治疗方案效果较为理想。因为症状并无特异性 , 病史的诊断价值十分有限。既往强调通过心导管进行心内膜活检来判

断是否有排斥反应 , 并以此为“金标准”。但这不仅花费时间较长 , 操作复杂 , 而且造成新的创伤和大大增加感染的机会 , 不应作为常规的检测方法 , 只有高度怀疑并认为很有必要时再做此检查。本组无一例进行此项检查。冠状动脉造影可能会低估 CAV 的存在 , 对血管内膜增厚伴有血管腔扩大重构者容易漏诊 , 对弥漫性内膜增厚伴分支血管闭塞者漏诊更严重。血管内超声检查比冠状动脉造影对 CAV 诊断更具有特异性和敏感性 , 但只有对较大的血管才可以使用 , 况且费用较高 , 花费时间较长 , 操作的复杂性和风险性较高 , 不能作为首选更不能取代动脉造影检查的地位。根据我国的实际情况 , 把动脉造影检查作为常规性的监测手段可行性并不大。本组存活 3 年以上的 13 例均进行了定期或不定期的 B 型超声检查 , 基本能反映心脏的情况。存活 8 年 3 个月者进行 64 排螺旋 CT 检查 , 结果提示非侵入性检查尤其是多排 CT 检查不失为目前较为理想的监测手段。

#### 参考文献

- 1 Stehlik J , Edwards LB , Kucheryavaya AY , et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010 [J]. J Heart Lung Transplant , 2010 , 29( 10) : 1089 - 1103.
- 2 胡盛寿 , 宋云虎 , 王 巍 , 等. 心脏移植远期疗效危险因素分析—从单中心经验看我国心脏移植特点和现状 [J]. 中华器官移植杂志 , 2010 , 31( 8) : 454 - 458.
- 3 杨守国 , 王春生 , 陈 昊 , 等. 298 例原位心脏移植受者远期疗效分析 [J]. 中华移植杂志 ( 电子版) , 2011 , 5( 2) : 101 - 105.
- 4 Suzuki J , Isobe M , Morishita R , et al. Characteristics of chronic rejection in heart transplantation: important elements of pathogenesis and future treatments [J]. Circ J , 2010 , 74( 2) : 233 - 239.
- 5 Belperio JA , Ardehali A. Chemokines and transplant vasculopathy [J]. Circ Res , 2008 , 103( 5) : 454 - 466.
- 6 van Loosdregt J , van Oosterhout MF , Bruggink AH , et al. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response [J]. Circulation , 2006 , 114( 15) : 1599 - 1607.
- 7 Mahle WT , Fourshee MT , Naftel DM , et al. Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? [J]. J Heart Lung Transplant , 2009 , 28( 12) : 1299 - 1305.
- 8 Rahbar A , Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus infection of endothelial cells triggers platelet adhesion and aggregation [J]. J Virol , 2005 , 79( 4) : 2211 - 2220.

[收稿日期 2013-01-10] [本文编辑 杨光和 黄晓红]