

# 应进一步提高我国心脏移植的治疗水平

臧旺福 夏求明

自 1967 年人类首例同种心脏移植成功以来,全世界已经有 330 个医疗中心完成了 62 851 例心脏移植(截至 2002 年 6 月 30 日)。随着移植技术的提高和其他相关学科的发展,移植疗效有了很大改善,1982~1987 年间、1988~1992 年间、1993~1997 年间和 1999~2001 年间的移植后 1 年生存率分别为 76.5%、79.9%、81.3% 和 81.5%;3 年生存率分别为 67.8%、72.7%、74.3% 和 75.2%。我国临床心脏移植工作起始于 1978 年上海瑞金医院,患者存活 109 d,随后心脏移植处于停顿状态。1992 年先后有北京安贞医院、牡丹江心血管医院和哈尔滨医科大学附属第二医院开展了心脏移植,术后患者长期存活,国内心脏移植开始逐渐发展。目前开展心脏移植的单位近 20 家,完成了心脏移植百余例,术后存活最长时间是 12 年余,一些单位的术后 1 年生存率在 90% 以上。但我国心脏移植与国外相比还有一定差距,无论在基础或临床上,都需要做大量深入的工作。

## 一、供体心脏质量的提高

心脏移植的供体心脏均来自脑死亡的患者。脑死亡是一种严重的病理生理状态。脑死亡后机体内分泌环境和各器官的结构会受到一定程度的损害,其对心脏的影响近年来被关注。已经证明急性脑死亡后,心脏的功能明显损害,心脏的超微结构发生变化,移植后的近期和远期疗效都受到一定程度的影响。探讨并预防脑死亡对供体心脏的影响是近几年研究的热点。国外心脏移植供体心脏是取自外伤或严重脑病引起脑死亡的患者,确定是移植的合适供体后,进一步检查排除心脏疾病和心脏移植禁忌,在无菌条件下通过持续呼吸机辅助呼吸,心脏在不乏氧条件下停跳和切取。我国在急性脑死亡患者确定为移植的供体后,需紧急开胸获取心脏。这种方法获取的供心对移植后的近、远期疗效都有严重的影响。这要求迅速检查供体心脏是否可用,尽可能减轻供体的乏氧状态,避免心脏过长的热缺血时间,开胸后迅速灌注心脏停搏液使心脏快速停跳,充分排空心脏内的血液,用大量冷生理盐水使心脏降温以

降低心脏代谢。

目前心脏的保存仍然是限制移植广泛开展的重要因素。用目前常规应用的单纯灌注保存技术保存超过 4~6 h 的心脏进行移植,被认为是移植失败的重要因素。持续灌注使供心连续得到氧和代谢底物,已证明能够有效保存 24 h,但临床应用很难实施。氧合血停搏液低温持续微流量灌注既能保持心脏停搏,又可以保证心脏在低代谢环境下得到氧和代谢底物的供应,初期的研究证明有较好的供心保存效果。供心保护直接影响心脏移植的成败,对移植远期疗效也有重要影响。研究证明,供体心脏冠状血管内皮的保护与心肌保护同等重要,内皮损伤会影响移植后冠状血管的通畅性,是导致移植后远期冠状血管病的重要因素。

## 二、受体的选择与准备

严格选择适应证是心脏移植成功的重要因素。受体的术前状态与移植效果有直接关系。国外把心脏移植受体按心功能状态等分为两大类:第一类是心功能状态较好,患者被通知有合适供体后可立即从家赶到医院进行心脏移植;第二类是住院患者,他们需用血管活性药物或机械辅助呼吸来维持心脏功能。目前国内心脏移植的受体大多心功能非常差,处于濒死状态。可以预见此类患者的治疗效果很差。

术前肺动脉高压是导致心脏移植术后急性右心功能衰竭的重要因素。肺血管阻力(PVR)、肺血管阻力指数(PVRI)和跨肺压差(TPG)是判断肺动脉高压的主要指标。资料证明, $PVR < 2 \text{ Wood}$ 、 $PVRI < 4 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$  或  $TPG < 10 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) 的患者术后 30 d 病死率为 4.9%, PVR 为 2~3 Wood、PVRI 4~7  $\text{Wood} \cdot \text{m}^2$  或 TPG 10~14 mm Hg 的患者术后 30 d 病死率为 10.6%, 而  $PVR < 3 \text{ Wood}$ 、 $PVRI < 7 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$  或  $TPG < 14 \text{ mm Hg}$  的患者术后 30 d 病死率为 17.7%。国外研究已经明确,受体肺小动脉阻力大于 6 Wood 单位是心脏移植的手术禁忌。而国内有单位术前不进行肺动脉测压和降压试验,甚至有人去“挑战”肺动脉高压的“极限”,误导其他单位的移植理念,是导致移植失败的主要原因。

原位心脏移植术中,目前大多移植中心采用 Lower 和 Shumway 介绍的原位心脏移植的标准术式,因受体的部分左、右心房被保留,故又称为心室移植。这种术式吻合方法相对简单,操作时间短,移植近期效果肯定,因此被确定为原位心脏移植的标准术式。近年的研究发现,标准术式移植后的心脏存在一定的解剖和生理学上的不足。Bhaltia 等证明标准术式移植后的心脏,二、三尖瓣关闭不全的发生率为 67%,可能是由于心房的异常增大、心房受两个窦房结的支配而呈不协调收缩及房室瓣被变性的心房过分牵拉所致。另外,标准术式移植后,窦性心律失常的发生率为 18%~44%,早期心动过缓为 38%,其中 40%需用临时起搏器。近年,一种改进术式即双腔静脉吻合合法心脏移植术受到重视。此术式将受体右心房全部切除后,供心的上、下腔静脉分别与受体的上、下腔静脉吻合。尽管用此术式时吻合时间可能要延长 15 min 左右,但保存了完整右心房,从而保持较正常的三尖瓣功能和完整的窦房结功能。据报道,其移植术后 1 年、3 年和 5 年生存率(分别为 87%、82%和 81%)较标准法高(分别为 74%、70%和 62%)。另有一种全心脏原位移植术式,完全保留了供体心脏的解剖形态,对预防移植后心房内血栓形成和二、三尖瓣关闭不全具有重要作用,但其操作稍复杂,进一步临床应用有待观察。

#### 四、免疫抑制剂的合理应用

早年国外很多移植中心,术前 24~48 h 均应用免疫抑制剂。近年,考虑大剂量免疫抑制剂会严重影响肝肾功能等因素,大多单位术前已较少应用免疫抑制剂。移植术中,主动开放后常规应用甲泼尼龙 500~1000 mg。术后早期三联用药(环孢素、甲泼尼龙和硫唑嘌呤)。出现急性排斥反应时,通常应用甲泼尼龙冲击治疗(500~1000 mg)。对于顽固性术后排斥反应 OKT3 可获得较理想的效果,并且它被证实可以延长再次发生排斥反应的时间。应用时应当注意监测血液白细胞的含量。降低免疫抑制剂的高额费用是限制国内心脏移植广泛开展的重要因素。寻找效果明确、费用合适的国产免疫抑制剂是关键。近年来,很多研究证明中药制剂如雷公藤、苏木等具有一定的免疫抑制作用。注意科学用药,心脏移植后绝对禁止停用免疫抑制剂,否则会带来灾难性后果。

#### 五、心脏移植的疗效

心脏移植的疗效与术前患者的周身和重要脏器

功能状态有关,与免疫抑制剂的应用等也有密切关系。心脏移植术后 30 d 内死亡的主要原因中,非特异性移植植物衰竭占 35.0%,感染占 10.0%,急性排斥反应占 8.9%,超急性排斥反应占 3.3%,多器官功能衰竭占 6.1%,其他原因占 36.1%。感染是心脏移植术后 1 年最主要的原因,占 20.3%,急性排斥反应占 13.3%,移植后的冠状血管病占 4.6%,移植后的淋巴瘤占 0.9%,巨细胞病毒感染占 1.5%。心脏移植术后 1 年 89.7%患者活动不受限,8.5%的患者需要辅助,1.5%需要完全辅助,术后 1 年不再住院的患者占 56.8%,因非排斥反应或感染再次住院者占 9.6%,因排斥反应再次住院者占 10.8%,因感染再次住院者占 15.8%,因感染和排斥反应而再次住院者占 7.0%。术后 4 年随访 93.9%患者活动不受限,5.3%的患者需要辅助,0.8%需要完全辅助。术后 4 年不再住院的患者占 82.8%,因非排斥反应或感染再次住院者占 7.0%,因急性排斥反应再次住院者占 2.6%,因感染再次住院者占 7.1%,因感染和排斥反应而再次住院者占 0.5%。术后 1 年有 11.4%的患者存在肾功能不全,7.9%患者血清肌酐水平大约为 25 mg/L,有 1.2%患者需要慢性透析。术后 4 年有 14.6%的患者存在肾功能不全,7.4%患者血清肌酐水平大约为 25 mg/L,有 1.9%患者需要慢性透析。术后 1 年有 39.3%患者存在高脂血症,有 19.5%存在糖尿病;术后 4 年有 56.3%存在高脂血症,17.5%患者存在糖尿病。

随着心脏移植近期疗效的提高,移植后远期并发症的防治显得更为重要。移植远期主要致死原因有移植植物冠状血管病(cardiac allograft vasculopathy, CAV)、恶性肿瘤、感染,分别占术后 5 年死亡原因的 25%、18.6%、7.9%。其中 CAV 是移植后中远期发病和死亡的主要原因。CAV 的发病机制尚不清楚。目前认为存在免疫学因素和非免疫学因素。一般认为与免疫反应有关,且细胞免疫和体液免疫都参与血管内膜的损伤,引起 CAV。国外较多研究认为,免疫学因素和抗排斥反应药物的应用是 CAV 发病的重要因素。CAV 可能是各种原因造成血管内膜损害后机体愈合反应的结果,它的发生与发展也随损害的严重性而不同。改进供心保护方法,提高供心保护效果不仅可以提高移植成活率,也有助于移植后的远期存活率和生活质量。

(收稿日期: 2004-06-17)

(供稿编辑: 陈新石)