

# 心脏移植供心热灌注维护系统研究进展

柴军武 (天津市第一中心医院心血管外科, 天津市临床医学器官移植研究中心, 天津 300192)

心脏移植已成为终末期心力衰竭患者挽救生命的唯一有效治疗措施。自1967年南非专家首次成功完成心脏移植手术后, 目前全球已累积完成超过100 000例心脏移植, 每年全球完成5 000例以上心脏移植。随着心力衰竭患者数量逐步增加及心脏移植手术技术逐步成熟, 供体短缺问题已成为制约临床心脏移植的瓶颈, 如何能够扩大心脏供体来源显得尤为重要。供心热灌注保存无疑可以扩大心脏供体来源, 目前在澳大利亚与欧洲已经有批准商业化应用的热灌注保存系统, 而北美正处于临床观察中, 尚未批准上市。

## 1 背景

在过去的十年中, 美国、英国及其他西方国家心脏移植数量急剧下降, 而患者数量却逐年增加。随着对器官需求的增加, 外科医生被迫扩大供体筛选标准, 如放宽供体年龄、吸烟史、心脏骤停时间等指标, 以及选择静脉注射毒品史供心等边缘供体。国际心脏和肺移植 (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 注册资料显示, 心脏移植后30天病死率为8%, 原发性移植物功能衰竭 (primary graft failure, PGF) 是主要的死亡原因。捐献者年龄和缺血时间的延长是导致PGF的主要因素。ISHLT注册资料显示, 缺血时间超过3小时PGF的发生风险增加一倍<sup>[1]</sup>。

目前在英国, 由于年龄和缺血时间较长的因素, 仅25%的供体心脏可用于移植。证据显示增加供体的年龄和缺血性时间增加PGF的发生风险, 如何能够利用边缘心脏迫在眉睫<sup>[2]</sup>。在早期的心

脏移植, 供体器官保存的方法非常有限。冷藏是一种简单、廉价和可重复使用的方法。全球超过100 000例心脏移植均用冷缺血储存, 目前国际普遍采用此种方法, 但冷缺血性存储过程中无氧代谢导致术后心功能下降<sup>[3]</sup>。连续机械灌注低温保护虽然可以提供相对较好的保存效果, 但因持续灌注导致心肌水肿, 术后舒张功能严重受损。

## 2 TransMedics 器官维护系统

TransMedics (马萨诸塞州, 美国) 器官维护系统 (organ care system, OCS) 是基于供体心脏保存而研发的便携式心脏保存灌注系统, 这是第一个商用常温灌注系统来实现捐献者心脏的长途转运。灌注液是由胰岛素、抗菌药物、甲泼尼龙、碳酸氢钠、复合维生素和新鲜的血液捐献者等构成, 由专用的灌注泵维持灌注流量, 加热器维持灌注液在正常体温状态。

在捐献者全身肝素化后, 主动脉阻断之前, 获取1.5 L左右血液, 捐赠者血液通过一个特殊过滤器形成灌注液。获取心脏过程需要500 ml冷心脏停跳液提供早期心机保护, 其余获取过程与传统方法一致<sup>[4]</sup>。离断的供心主动脉连接于一个特殊设计的主动脉端连接器, 肺动脉主干连接于一软胶管。主动脉端与灌注端口相连接, 灌注管路与心脏共同放置于器官保存箱中。当供心恢复温血灌注后, 心脏逐步恢复窦性心律, 或通过自带除颤仪除颤后恢复窦性心律。心脏开始跳动后, 闭合上下腔静脉, 而冠状静脉窦血液返回右心房流入右心室, 右室将血泵入氧合器, 血液经氧合后汇入储血池, 氧合血通过泵再次泵入主动脉根部。通过无线操作控制台, 可以控制灌注流量、压力等, 而显示器可显示全面的信息, 包括主动脉压力、冠状动脉流量、红细胞容

温度、氧饱和度。温血灌注液包含腺苷、肾上腺素等用于维持生理的血管张力与循环儿茶酚胺水平。在转运过程中, 主动脉压力维持在 65 ~ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 而冠脉流量在 650 ~ 850 ml/min<sup>[5]</sup>。

### 3 热灌注系统供心评估

OCS 旨在维护心脏功能, 并能够在移植之前评估心脏功能, 以确定是否适合移植。在 OCS 中心心脏恢复跳动后, 可不断评估主动脉压力, 冠状血流和乳酸水平。动静脉乳酸水平至少每小时检测一次, 以便随时调整。在回顾分析 49 例 OCS 维护的临床心脏移植中, 移植前乳酸水平是极为重要的预测指标<sup>[6]</sup>。乳酸水平上升至 5 mmol/L 以上时应仔细评估心脏功能。早期通过 OCS 维护的 14 例供心, 其中 12 例患者顺利进行了心脏移植, 另外 2 例均因为乳酸水平过高而放弃移植。病理解剖发现在乳酸为 5.15 mmol/L 的供心存在冠脉三支血管重度狭窄, 而乳酸结束值为 10 mmol/L 者组织病理学显示心肌挫伤<sup>[7]</sup>。在 OCS II 期临床试验中, 79 例供心维护, 3 例供心由于乳酸指标过高而被弃用。弃用组动脉乳酸值为 (5.3 ± 0.4) mmol/L, 而移植组为 (2.3 ± 0.9) mmol/L。所有移植组术中均顺利脱离体外循环。临床试验及进一步的动物实验提示动脉乳酸超过 5 mmol/L 被认为不适合移植。尽管乳酸是 OCS 设备评估心脏基础, 但血液动力学的参数不可忽视, 即使乳酸指标可以接受, 但供体心脏持续高灌注压对供心也可造成极大损害<sup>[8]</sup>。

### 4 热灌注维护系统的优劣

热灌注最大的优势在于运输过程中减少心脏冷缺血时间, 扩大边缘供体。在澳大利亚, 经过 OCS 系统维护 10.5 小时的供心被成功移植。与传统的冷藏相比, 热灌注提供了更多的灵活性、多中心供体的协调以避免延长缺血时间。另一个明显的优势是外科医生可以通过 OCS 系统评估供心的质量。

随着 OCS 技术的逐步完善, 在供体心脏移植之前将能够彻底评估代谢, 生化、解剖和机械的功能。例如, 利用 OCS 设备可以通过冠状动脉造影检查出隐匿的冠状动脉疾病<sup>[9]</sup>。超声心动的评估,

以及血管内超声系统评估供心。

OCS 供体心脏的维护需要额外的手术人员、技术支持人员、专有设备、合适运输和收集供体血液灌注等。相比冷静态保存技术, OCS 系统费用较高。然而, 更多潜在价值不容忽视, OCS 供心用于移植后可降低 PGF 的发生率。冷缺血时间每增加 1 小时患者死亡的风险增加 25%。类似来自美国的研究显示, 缺血性时间每减少 1 小时, 生存时间增加 2.2 年<sup>[9]</sup>。心脏移植受者术后出现 PGF, 需要延长体外循环时间, 甚至体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 辅助, 延长重症监护住院时间, 其心脏移植成本成倍提高。如果供心通过 OCS 维护, 降低 PGF 的发生率, 在经济实用上是合理的。在早期 OCS 应用发现, 很多 OCS 供心不能被移植, 可能因为灌流液中的高浓度的血管收缩药物存在于供体血液, 在收集供体血液之前避免使用缩血管药物。另一个可能的危害在于持续心脏灌注导致心肌水肿。体外实验中显示当晶体溶液灌注心脏, 因心肌水肿可使得心功能下降 10%<sup>[10-11]</sup>。当血液的灌流液提高胶体渗透压, 水肿明显减少, 同时为减少心肌水肿的发生, TransMedics OCS 已经开发出一种同步模式, 根据心电图在心脏舒张期时灌注心脏供体, 这可以降低的主动脉根部压力减小水肿发生。

### 5 临床研究

TransMedics OCS 已经在全球 7 个国家使用, 205 例患者在 16 个心脏移植中心接受了 OCS 维护的心脏移植。PROTECT I 是早期欧洲多中心前瞻性临床研究来评估心脏移植的 OCS 的实用性, 研究对象选择英国和德国多中心 2006 年 1 月—2007 年 2 月期间使用 OCS 维护的心脏移植, 主要观察患者术后 30 天生存率及移植物的生存率。结果显示, 25 例供体心脏使用 OCS 设备, 其中 5 例心脏供体因不符合供体标准被排除。20 例合格的心脏移植供体年龄为 (34.2 ± 10.1) 年。总的平均缺血性时间为 (76.0 ± 19.7) 分钟, OCS 时间为 (222 ± 54) 分钟。20 例受体中有 19 例首次顺利脱离体外循环, 另 1 例患者进行二次转机后成功脱离。5 例患者出现

术后并发症,术后2例患者病理诊断出现排斥反应而行主动脉内气囊泵(intra-aortic balloon pump, IABP)辅助,2例因出现低心排而行IABP,另1例出现脑出血,20例患者术后30天的生存率为100%<sup>[6]</sup>。

PROTECT II是美国另一项多中心临床研究,研究机构包括匹兹堡大学医疗中心,芝加哥大学医院,俄亥俄州克利夫兰诊所和加州大学洛杉矶分校,主要观察移植30天不良事件。结果显示2007年4月—2008年2月,共有14例供心通过OCS系统维护,13例供心顺利移植,另1例被弃用。11例顺利恢复,另两例患者出现术后PGF,1例成功进行了再次移植,而另1例术后第2天死亡。重症监护室治疗时间为( $8.5 \pm 8.0$ )天,插管持续时间为( $4.7 \pm 7.0$ )天,总住院时间为( $11.2 \pm 11.9$ )天。虽然这个实验的样本量小,结合欧洲PROTECT I的研究结果,美国食品和药物管理局批准在美国进行PROCEED II临床研究。PROCEED II是一个前瞻性、随机、国际多中心研究,重点在于比较OCS与传统冷藏保存的安全性和临床结果。主要终点仍是30天的患者和移植存活,另外还有心脏相关的不良事件的发病率、排斥发病率和重症监护的持续时间。临床结果显示:30天的患者生存率为93%,达到了传统的冷保存心脏移植的临床效果<sup>[5,8]</sup>。

## 6 心脏死亡捐献(donation after cardiac death, DCD)与OCS

在过去的十年中,心脏死亡捐献者逐步增加,如果能够利用DCD供心将极大的扩大供体来源,据估计,使用DCD心脏可能会增加11%~15%的心脏移植。而对于DCD捐献者,文献报道对于DCD供心热缺血时间在30分钟以内行心脏移植是可行的<sup>[13]</sup>。能否采用DCD心脏移植,主要与供体外功能和代谢的评估有关,而OCS将可以完成供心评估。随着热灌注供心评估系统的完善,DCD供体将在临床得到应用<sup>[14]</sup>。

总之,心脏热灌注维护系统(OCS)将有效评估并利用边缘供心,实现相对长时间的转运与保存,

减少与缺血时间相关的术后并发症,使得DCD供心利用成为可能。

## 参考文献

- [1] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of international society of heart and lung transplantation; 29th official adult heart transplant report [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31 (10): 1052–1064.
- [2] Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (6): 644–651.
- [3] Buckburg GD, Brazier JR, Nelson RL, et al. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 73 (1): 87–94.
- [4] 黄洁. 国人心脏移植注册数据分析与脑死亡心脏供体的选择和维持[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (5): 8–10.
- [5] Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future [J]. Transplant International, 2015, 28 (6): 634–642.
- [6] García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98 (6): 2099–2106.
- [7] Tsui S, Dhital K, Eisenring C, et al. Ex-vivo assessment of donor hearts with the OCS to detect hidden pathologies [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27 (2): S200.
- [8] Ardehali A, Esmailian F, Kobashigawa J. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial [J]. Lancet, 2015, 385 (9987): 2577–2584.
- [9] Ghodsizad A, Bordel V, Ungerer M, et al. Ex vivo coronary angiography of a donor heart in the organ care system [J]. Heart Surg Forum, 2012, 15 (3): E161–163.
- [10] Schnitzler MA, Hauptman PJ, Takemoto SK, et al. The impact of cold ischaemia time on life year benefit of heart transplantation [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (12): 382.
- [11] Sutherland FJ, Hearse DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart [J]. Pharmacol Res, 2000, 41 (6): 613–627.
- [12] Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, et al. Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation [J]. Heart Surg Forum, 2014, 17 (3): E141–145.
- [13] Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, et al. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (7): 709–714.
- [14] Tolboom H, Makhro A, Rosser BA, et al. Recovery of donor hearts after circulatory death with normothermic extracorporeal machine perfusion [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47 (1): 173–179.

(收稿日期: 2017-03-30)