

# 同种异体原位心脏移植的临床研究 (附 5 例报道)

吴若彬<sup>1</sup> 张镜芳<sup>1</sup> 林曙光<sup>2</sup> 肖学钧<sup>1</sup> 杨小慧<sup>1</sup> 陈纪言<sup>2</sup> 郑少忆<sup>1</sup> 范瑞新<sup>1</sup>  
卢 聪<sup>1</sup> 陈伟达<sup>1</sup> 罗 沙<sup>1</sup> 黄克力<sup>1</sup>

【摘要】 目的 总结 5 例心脏移植经验, 探讨心脏移植的近远期疗效。方法 1998 年 10 月至 2003 年 12 月施行 5 例原位心脏移植, 5 例均为心肌病, 其中 3 例为扩张型, 2 例为限制型, 手术方法采用标准法 4 例、双腔静脉法 1 例, 供心平均冷缺血时间为  $(165.6 \pm 26.3)$  min, 术后定期行心内膜活检, 使用 4 联免疫抑制剂。结果 第 1 例存活 5d, 死于低心排及主动脉内球囊反搏(IABP)的并发症, 第 4 例存活 18 月,

死于中——重度的急、慢性并存的排斥反应, 余 3 例至今存活, 至今存活时间分别为 5 年 8 个月、4 年 5 个月、6 月。结论

心脏移植是治疗终末期心脏病的有效手段, 充分的术前准备, 良好的心肌保护, 合理使用免疫抑制剂, 能取得良好的近远期疗效, 长期生存病例需注意慢性排斥反应。

【关键词】 心脏移植; 心肌病; 排斥反应

**Clinical research of Orthotopic heart transplantation (Report of 5 cases)** WU Ruobin, ZHANG Jingfang, LIN Shuguang, XIAO Xuejun, et al. The Institute of Cardiovascular Diseases of Gongdong, Guangzhou 510100, China

【Abstract】 **Objectives** To review the experience of orthotopic heart transplantation in 5 cases, and to discuss the short-term and long-term effect of treatment. **Methods** Between October 1998 and December 2003, 5 patients, 3 with diagnosis of dilated cardiomyopathy and 2 constricted with cardiomyopathy. The operative procedures included 4 conventional Stanford orthotopic cardiac transplantation and 1 bicaval anastomotic cardiac transplantation. The donor heart cold ischemic time was  $(165.6 \pm 26.3)$  min. Regular endocardium-myocardial biopsy, the 4 comined immunosuppressive agents treatment was used. **Results** The first casesurvived for 5 days, died of the complica-

tion of LOCS and IABP, the fourth case survived for 18 months, died of the complication of mild to severe, acute and chronic combined rejection reaction. Another 3 cases got prolonged survival with good quality of life, the survival time was 5 years and 8 months, 4 years and 5 months, 6 months respectively. **Conclusions** Heart transplantation is a very effective treatment for end-stage heart failure, the success of it was contributed to the fully preoperative preparation, better myocardial protection and rational use of immunosuppressants, can gain good short-term and long-term effect of treatment. The cases with long term survival need considering the chronic rejection reaction.

【Key words】 Heart transplantation; Cardiomyopathy ; Rejection reaction

我院于 1998 年 10 月至 2003 年 12 月先后实施了 5 例同种异体原位心脏移植手术。3 例存活至今, 均恢复正常工作和生活, 最长存活时间至今已 5

年 8 个月, 为华南地区存活最长者。现将 5 例患者的情况总结并讨论如下:

## 资料与方法

### 1. 一般资料

5 例患者术前确诊为终末期心衰, 3 例扩张型心肌病, 2 例限制型心肌病, 其中 1 例有慢性肾功能不全并永久心脏起搏器植入。手术日期分别为 1998 年 10 月 16 日、1998 年 10 月 20 日、2000 年 1 月 19 日、2002 年 6 月 26 日、2003 年 12 月 17 日。

供体均为男性, 脑死亡者, 供受体之间 ABO 血型相容, HLA 配型: 供受者之间, HLA - A、B、DR&DQ 位点 8 个等位基因  $\geq 3/8$ , 体重差  $< 20\%$ 。

## 2. 手术方法

常规全麻体外循环(CPB)下 4 例行标准法原位心脏移植, 1 例行双腔静脉法原位心脏移植。供心灌洗、保存液均采用  $4^{\circ}\text{C}$  Stanford 大学溶液配方。术中情况(见表 1)。

表 1 5 例患者心脏移植手术时间(min)

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
供心冷缺血时间	195	177	125	173	158
升主动脉阻断时间	106	91	100	97	138
CPB 转流时间	4500	05	173	189	215

## 3. 免疫抑制剂的应用

术前 1 d 受体均口服环孢素 A (CsA)  $8 \sim 10 \text{ mg/kg/d}$  与骁悉(MMF)  $3 \sim 4 \text{ g/d}$ , 例 4 改 CsA 为 FK 506  $6 \text{ mg/d}$ , 术中体外循环使用甲基强的松龙(HP)  $500 \text{ mg}$ 。术后采用三联抗免疫排斥方案, CsA + MMF + MP + RATG (兔抗胸腺细胞免疫球蛋白), MP  $500 \text{ mg/d}$  使用  $3 \sim 4 \text{ d}$  后改为强的松口服, RATG  $200 \sim 300 \text{ mg/d}$  使用  $2 \sim 4 \text{ d}$ , MMF  $1.5 \sim 3 \text{ g/d}$ , CsA  $0.2 \sim 8 \text{ mg/kg/d}$  (根据 CsA 血药浓度调整), 3 例存活 1 年以上病例使用 CsA + Diltiazem (硫氮唑酮) 抗排斥。术后早期常规定期行心内膜心肌活检(EMB), 具体时间为: 术后第 1 周、第 2 周、第 4 周, 如果 3 次均无排斥反应, 此后可根据临床表现决定是否行 EMB。

## 结 果

术后 5 例患者均有不同程度的并发症(见表 2)。例 1 术后低心排, 行 IABP 致髂总动脉破裂, 导致低心排更严重, 予行心肺辅助循环, 最终抢救无效于术后第 5 天(1998 年 10 月 21 日)死亡。例 2、例 3 有肺或口腔真菌感染, 予以抗真菌治疗后痊愈; 例 3 术后 1 个月行 EMB 有 II 级急性排斥反应, 予 MP  $500 \text{ mg/d}$  共 3 d 冲击治疗后, 复查 EMB 排斥反应消

能衰竭, 行血液透析 15 d 后肾功能好转, 术后 2 月康复出院, 术后 1 年出现缓慢型心律失常, 反复发生窦性停搏, 予以临时起搏器植入术, 术后 14 个月行永久心脏起搏器植入术, 因机械损伤致三尖瓣腱索断裂、重度三尖瓣关闭不全, 反复右心衰, 进行性肝功能损害, 术后 15 个月(2003 年 9 月 29 日)行人工三尖瓣置换术, 术后一度心功能好转, 出院; 术后 18 个月(2003 年 12 月 13 日)再度心功能衰竭, 诊断排斥反应、急性全心衰, 予积极抗心衰、抗排斥反应治疗, 仍无明显改善, 决定再次心脏移植, 在等待供心时, 心停跳死亡, 尸解诊断: ①心肌急性排斥反应 II - II 级合并有慢性排斥反应, 见冠状血管内膜增厚, 慢性炎症细胞浸润, 心肌肥大; ②重症肝炎; ③肾梗死。例 5 予以拍背、吸痰等物理辅助治疗好转。例 2、3、5 例至今存活, 存活时间分别为 5 年 8 个月、4 年 5 个月、6 个月, 复查超声心动图示移植心脏左室射血分数(LVEF)  $49\% \sim 91\%$ , 心功能 0 ~ I 级, 均已恢复正常工作生活质量好。

表 2 5 例患者心脏移植术后并发症

病例	主要并发症
例 1	①低心排; ②右髂总动脉破裂; ③急性肝肾功能衰竭
例 2	肺部真菌感染(轻)
例 3	①口腔白色念珠菌感染(轻) ②II 级急性排斥反应
例 4	①急性肾功能衰竭; ②肺溶血葡萄球菌感染; ③双侧胸腔积液; ④缓慢型心律失常; ⑤右心衰; ⑥排斥反应
例 5	左肺不张

## 讨 论

心脏移植是治疗终末期心脏病的有效手段<sup>[1~2]</sup>, 手术的成败是与多方面因素相关的, 主要因素包括: 适合的供体选择、供心的良好保护、受体手术指征的掌握、移植术衰竭的防治、减少其他器官的并发症。

### 1. 供体的选择及供心的保护

供体的选择已有一套严格的标准<sup>[2]</sup>, 我们认为术前进行人类白细胞抗原(HLA)配型评分较为重要, 供受者之间 HLA 配型主要考虑三个基因位点: HLA - A、HLA - B、HLA - DR, 有报告, 2 个以上 HLA - B、HLA - DR 抗原相合者 3 年存活率  $100\%$ <sup>[3]</sup>, 而本组供受者之间 HLA - A、B、DR&DQ 位点 8 个等位基因  $\geq 3/8$ , 供心的保护有一定的特

一个多环节的协作过程,所以必须强调时间分配问题,在寻找合适供体时必须充分考虑到这一点;供心灌洗液和保护液的选择亦十分重要,本组5例均采用Stanford大学溶液配方供心灌洗液和术中使用4:1冷含血心肌停搏液,取得良好保护效果。

## 2. 手术方式的选择

原位心脏移植手术方法分为标准法、全心法、双腔静脉法3种。本组病例中,前4例采用标准法,后1例采用双腔静脉法,双腔静脉法的手术操作过程较标准法复杂,而有文献报道,标准法使术后心律失常、房室瓣返流等并发症的发生率增加,认为双腔静脉法较标准法优越<sup>[4]</sup>。而本组4例标准法患者无明显二尖瓣、三尖瓣返流。我们认为,具体采用什么方法应以手术者的掌握熟练程度而定,关键是保证各吻合口对位正确、避免漏血和尽量缩短手术时间。

## 3. 早期移植物衰竭的防治

导致心脏移植早期移植物衰竭的原因很多,主要有:供心保护不良、急性排斥反应、受体肺高压,正确防治早期移植物功能不全是提高手术成功率及早期存活率的关键。术后积极、正确、合理使用免疫抑制剂能极大降低急性排斥反应的发生率,我科采用术后早期四联、3日后改三联、1年单用CsA抗免疫排斥方案,例3有Ⅱ级排斥反应,予MP 500 mg/d冲击治疗后转好,对于急性排斥反应,多数学者主张大剂量使用甲基强的松龙(MPI 1000 mg/dX 3d)<sup>[5]</sup>,我们认为对Ⅰ~Ⅱ级这种轻~中度的排斥反应,采用小剂量(MP 500 mg/dX 3d),亦可获得较好效果,而副作用减少。急性排斥反应的早期发现、诊断及用药十分重要,但急性排斥反应的早期临床表现无特征性,诊断较为困难,只有心内膜心肌活检具有早期诊断性,所以定期的心内膜心肌活检是必不可少的,如疑有急性排斥反应,更应及时做心内膜心肌活检。

要积极防治早期右心功能不全,心脏移植患者术前多有不同程度的肺高压,术后肺小血管痉挛,因此移植术后常有肺动脉压升高、右心衰,术后早期使用血管活性药物,加强强心、利尿治疗,特别是前列腺素E1、硝普钠、硝酸甘油等,有积极疗效,本组无早期右心功能不全发生。

## 4. 慢性排斥反应

移植心脏冠状血管的广泛病变是影响远期存活的一个因素,已成为存活1年以上病人死亡的主要

原因,而慢性排斥反应以1年后为好发时间<sup>[6~8]</sup>。本组例4病人即出现这一并发症,术后1年出现缓慢型心律失常,反复发生窦性停搏并右心功能衰竭,期间行心内膜心肌活检未见排斥反应,术后18个月死亡,尸解诊断心肌急性排斥反应Ⅰ~Ⅱ级及有冠状动脉内膜增厚的慢性排斥反应。我们回顾总结经验教训,认为该患者术后1年的临床表现可能是慢性排斥反应的表现,缓慢型心律失常可能是冠脉病变致窦房结供血不足。后期综合临床各方面指标,诊断排斥反应,拟行再次心脏移植,但患者未能等到合适供体即死亡,尸解证实排斥反应诊断。因此对于生存1年以上病例,如果出现心律失常、心功能转差等情况,应高度怀疑排斥反应,尤其是慢性排斥反应,应行冠状动脉造影,以明确冠脉病变,如果药物治疗效果不佳,应积极准备再次心脏移植。

## 参 考 文 献

- 1 Smith L, Farrogl J, Baillie BR, et al. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure. Crit Care Nurs Clin North Am. 2003 Dec; 15(4): 489~494
- 2 Mlnlati DN, Robbins RC. Heart transplantation: a thirty-year perspective. Annu Rev Med. 2002; 53: 189~205
- 3 Valeri M, Adomo D, Piazza A, et al. HLA-DR matching and graft survival in heart transplant. Transplant Proc, 1990, 22: 1906~1907
- 4 Kitamura S, Nakatani T, Bandō K, et al. Modification of bleaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg. 2001 Oct; 72(4): 1405~1406
- 5 廖崇先, 李增祺, 陈道中, 等. 原位心脏移植18例. 中华胸心外科杂志, 2001, 17: 204~206
- 6 Shiba N, Chan MC, Valentine HA, et al. Longer-term risk associated with 10-year survival after heart transplantation in the cyclosporine era. J Heart Lung Transplant. 2003 Oct; 22(10): 1098~1106
- 7 Webber SA, Naftel DC, Parker J, et al. Late rejection episodes more than 1 year after pediatric heart transplantation: risk factors and outcomes. J Heart Lung Transplant. 2003 Aug; 22(8): 869~875
- 8 Hollenberg SM, Klein LW, Parillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. Circulation. 2001 Dec