

## ·病例报告·

## 原位心脏移植(7例报告)

吴若彬<sup>1</sup>, 张镜方<sup>1</sup>, 林曙光<sup>2</sup>, 肖学钧<sup>1</sup>, 郑少忆<sup>1</sup>, 陈纪言<sup>2</sup>, 姚桦<sup>2</sup>, 范瑞新<sup>1</sup>, 杨小慧<sup>1</sup>,  
卢聪<sup>1</sup>, 罗沙<sup>1</sup>, 黄克力<sup>1</sup>

(广东省人民医院 1.心外科, 2.心内科, 广东 广州 510100)

**摘要:**【目的】总结 7 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 2005 年 4 月施行 7 例原位心脏移植, 7 例均为心肌病, 其中 5 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 3 例, 供心平均冷缺血时间为 (167.4 ± 22.1) min, 术后定期进行心内膜活检, 使用三联免疫抑制剂。【结果】第 1 例存活 5 d, 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 5 例至今存活, 至今存活时间分别为 6 年 9 个月、5 年 6 个月、1 年 7 个月、10 个月、3 个月。【结论】心脏移植是治疗终末期心脏病的有效手段, 处理好术后并发症, 密切监测和处理排斥反应, 能取得良好的近远期疗效, 长期生存病例需特别注意慢性排斥反应的发生。

关键词: 心脏移植; 心肌病; 排斥反应

中图分类号: R654.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)01-0117-03

## Orthotopic Heart Transplantation (Report of 7 Cases)

WU Ruo-bin<sup>1</sup>, ZHANG Jing-fang<sup>1</sup>, LIN Shu-guang<sup>2</sup>, XIAO Xue-jun<sup>1</sup>, ZHENG Shao-yi<sup>1</sup>, CHEN Ji-yan<sup>2</sup>,  
YAO Hua<sup>2</sup>, FAN Rui-xin<sup>1</sup>, YANG Xiao-hui<sup>1</sup>, LU Cong<sup>1</sup>, LUO Sha<sup>1</sup>, HUANG Ke-li<sup>1</sup>

(1.Department of Cardiac Surgery, 2.Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital,  
Guangzhou 510100, China)

**Abstract:** 【Objective】 To summarize the experiences of orthotopic heart transplantation in 7 cases and explore the short-term and long-term effect of heart transplantation. 【Methods】 Seven patients underwent orthotopic heart transplantation from October 1998 to April 2005. Dilated and constricted cardiomyopathy were diagnosed in 5 cases and 2 cases respectively. The procedure included Stanford orthotopic heart transplantation in 4 cases and bicaval heart transplantation in 3 cases. The average cold ischemic time of donor heart was (167.4 ± 22.1) min. All underwent regular endocardium biopsy and were treated with 4 combined immunosuppressive agents postoperatively. 【Results】 The 1<sup>st</sup> case survived for 5 days, died of the complication of low cardiac index and intra-aortic balloon pump, the forth case survived for 18 months, died of the complication of mild to severe, combined acute and chronic rejection. The other 5 cases got prolonged survival with good quality of life, the survival was 81 months, 66 months, 19 months, 10 months, 3 months respectively. 【Conclusion】 Heart transplantation is an effective method to treat end-stage heart disease. Improved short-term and long-term effect of treatment relies on good management of postoperative complication and meticulous monitoring and treatment of acute rejection. Chronic rejection must be monitored in long term survival cases.

Key words: heart transplantation; cardiomyopathy; rejection

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(1): 117-118, 封 3]

我院于 1998 年 10 月至 2005 年 4 月先后实施了 7 例同种异体原位心脏移植手术。5 例存活至今, 均恢复正常工作和生活, 最长存活时间至今已超过 6 年, 为华南地区存活最长者。现将 7 例患者的诊疗情况报告如下。

## 1 临床资料

## 1.1 一般资料

收稿日期: 2005-09-09

基金项目: 广东省重点科技攻关基金资助项目 (9606)

作者简介: 吴若彬 (1946-), 男, 广东揭阳人, 中山医科大学 1971 届校友, 主任医师, 博士生导师, 第二届柯麟医学奖获得者. E-mail:

wuruob@yaho.com.cn

5 例男性, 2 例女性, 手术年龄 19~51(34.4 ± 13.1) 岁, 体重 40~75 (56.4 ± 12.2)kg, 7 例患者术前确诊为终末期心衰, 5 例扩张型心肌病, 2 例限制型心肌病, 其中例 4 术前有中度慢性肾功能不全并永久心脏起搏器植入。手术日期: 1998 年 10 月 2 例, 2000 年 1 月、2002 年 6 月、2003 年 12 月、2004 年 9 月、2005 年 4 月, 各 1 例。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 3/8 相合, 体重差 < 20%。

### 1.2 手术方法

常规全麻体外循环(CPB)下前 4 例行标准法, 后 3 例行双腔静脉法原位心脏移植。供心灌洗、保存液均采用 4 Stanford 大学溶液配方。术中情况见表 1。

表 1 心脏移植手术时间

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Donor ischemic	195	177	125	173	158	164	180
Aortic cross-clamp	106	91	100	97	138	115	128
CPB	4 500	205	173	189	215	176	200

### 1.3 排斥反应的监测和免疫抑制剂的应用

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。本组的抗排斥反应方案: 术前 1 日口服环孢素(CsA) 8~10 mg/(kg·d) 或他克莫司(FK506) 4~8 mg/d + 霉酚酸酯(MMF) 1.5 g/d; 手术当天使用 CsA 8~10 mg/(kg·d) 或 FK506 4~8 mg/d + MMF 1.5 g/d + 甲泼尼龙(MP) 1 000 mg + 兔抗胸腺细胞免疫球蛋白(RATG) 100~200 mg; 术后第 1 天起使用 CsA 0.2~8 mg/(kg·d) (根据 CsA 血药浓度调整, 200~400 μg/L) 或 FK506 4~8 mg/d (根据 FK506 血药浓度调整, 15~25 ng/mL) + MP 500 mg/d + RATG 100~200 mg/d + MMF 3 g/d; 术后第 3 天开始使用 CsA 或 FK506 + MMF + 泼尼松 80 mg/d 三联抗排斥, 泼尼松每天减少 5 mg。例 4 因术前有中度慢性肾功能不全, 术前 1 日不使用 CsA 而改为 FK506 6 mg/d, 但术日即有急性肾功能衰竭, 停用 FK506, 术后 1 月才开始服用 CsA; 例 6 术前 1 日服用 CsA, 术后当日小便少, 肌酐升高, 故术后第 1 日起改 CsA 为 FK506; 例 7 术前 1 日不服用 CsA 或 FK506, 术日开始使用 FK506, 有肌酐升高, 停用 2 d, 肌酐下降, 重新口服 FK506。存活 6 年以上病例(例 2)使用 CsA + 地尔硫卓, 余 4 例使用 CsA(或 FK506) + MMF 二联抗排斥。

## 2 结果

术后 7 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 致膈总动脉破裂, 导致低心排更严重, 不能脱离体外循环, 予持续心肺辅助循环(离心泵), 共 4 500

min, 最终抢救无效于术后第 5 天死亡。例 3 行 EMB 有 I 级排斥反应, 予 MP 500 mg/d 3 d 冲击治疗后转好, 例 7 心脏 B 超显示室间隔、心室厚度进行性增加, 二尖瓣、三尖瓣返流增加, 诊断排斥反应, 予 MP 1 000 mg/d 3 d 冲击治疗后转好, 其余 5 例心肌活检术后早期无急性排斥反应。例 4 术前已有中度慢性肾功能不全, 术前 1 日服用少量 FK506, 术后即出现急性肾功能衰竭, 行血液透析 15 d 后肾功能好转, 术后第 1 个月内未使用 CsA 或 FK506, 但无排斥反应; 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, 反复右心力衰竭, 进行性肝功能损害, 术后 15 个月行人工三尖瓣置换术, 心功能好转, 出院; 术后 18 个月再度心力衰竭, 诊断排斥反应、急性全心力衰竭, 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: 心肌急性排斥反应 - I 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; 重症肝炎; 肾梗死。其余 5 例术后并发症轻, 经相应处理治愈。这 5 例至今存活, 心功能 0- I 级, 均已恢复正常工作或生活, 复查超声心动图示移植心脏左室射血分数(LVEF) 49%~91%。

表 2 心脏移植术后并发症

Case	Complication
1	Low cardiac output, abdominal aorta rupture, acute hepatic and renal failure
2	Pulmonary fungi infection(light)
3	Oral fungi infection(light)
4	Acute renal failure, pulmonary staphylococci infection, pleural effusion, arrhythmias, right cardiac failure, rejection
5	Left atelectasis
6	Oral staphylococci aureus infection
7	Acute renal failure, right cardiac failure, rejection

## 3 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、受体手术指征的掌握、移植术后的防治、减少其他器官的并发症。

### 3.1 供体的选择

供体的选择已有一套严格的标准<sup>[3]</sup>, 术前是否进行人类白细胞抗原(HLA)配型, 至今仍有不同意见。我们认为 HLA 配型较为重要, 本组供受者之间 HLA-A、B、DR 及 DQ 位点 8 个等位基因相合者 3/8。有报告, 4 个以上基因位点相合者 3 年存活率 100%<sup>[3]</sup>。

### 3.2 手术方式的选择

(下转封 3 to inside back cover)

(上接第 118 页 from page 118)

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, 双腔法的手术操作过程较标准法稍复杂。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>[6]</sup>, 我们同意这一观点。本组 4 例标准法患者术后早期有二尖瓣、三尖瓣轻-中度返流, 但远期随访返流减轻<sup>[6]</sup>; 3 例双腔静脉法术后二尖瓣、三尖瓣瓣膜返流则较轻。亦有文献报道, 手术方法对瓣膜返流影响不大<sup>[6]</sup>。选择哪种手术方式, 在取供心前就需确定。如果选择双腔法, 要尽量保留足够长的供心上、下腔静脉。吻合从左心房开始, 用 3 Prolene 线外翻单层缝合, 主动脉用 4-0 Prolene 线双层缝合, 上、下腔静脉和肺动脉采用 4-0 Prolene 线外翻单层缝合。我们认为, 要以手术者对心脏移植手术操作掌握的熟练程度而决定手术方式, 重要的是保证各吻合口对位正确、避免漏血和尽量缩短手术时间。对初开展心移植术者, 采用标准法可以节约时间, 可能更为合适。

### 3.3 急性排斥反应的监测和免疫抑制剂的合理使用

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, 我科采用术后早期三联、3 日后改三联、1 年后改三联 (MMF+CsA 或 FK506) 抗免疫排斥方案<sup>[7]</sup>。环孢素是经典的免疫抑制剂, 但有较多的副作用, 其中肾毒性较明显, 本组例 6 术后 1 日肌酐升高, 改 CsA 为 FK506 后好转。理论上 FK506 的肾毒性比 CsA 低, 但仍要密切注意这一毒副作用, 本组例 4、例 7 服用少量 FK506 后出现少尿, 术后即出现早期急性肾功能衰竭, 因此我科从第 7 例开始取消了术前口服 CsA 和 FK506。有报道, 术前 24 h 至术后 72 h 不给受体应用 CsA、FK506 等肾毒性药物, 而替代 ATG(或 OKT<sub>3</sub>) +MP 治疗<sup>[8]</sup>。但使用 ATG(或 OKT<sub>3</sub>) 的剂量尚无一定标准, 我科早期 4 例使用 RATG 200 mg×3 d, 检测 T 淋巴细胞活化指标显示过度抑制, 最近 2 例改为 100 mg×3 d, 对 T 淋巴细胞已有足够强的抑制效果。对于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 (EMB) 具有早期诊断性, 所以定期的 EMB 是必不可少的, 如疑有急性排斥反应, 更应及时做 EMB。本组例 3 行例行的 EMB 便发现有 I 级排斥反应。EMB 是一种有效的检测手段, 但为有创性的, 存在一定的并发症。我们在术后采用心脏 B 型超声波监测早期排斥反应, 动态观察三尖瓣返流面积、室间隔厚度、心室壁厚度及顺应性, 取得一定经验, 能否多做心脏 B 型超声波监测而减少 EMB 次数, 尚在观察研究中。

### 3.4 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, 造成这一病变的原因是多方面的, 其中慢性排斥反应是一重要原因, 而慢性排斥反应以 1 年后为好发时间<sup>[9-11]</sup>。本组例 4 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, 尸解诊断心机急性排斥反应 - I 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状动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, 尸解证实为慢性排斥反应。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, 应积极再次心脏移植。

### 参考文献:

- [1] SMITH L, FARRONI J, BAILLIE B R, et al. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2003, 15(4):489-494.
- [2] MINIATI D N, ROBBINS R C. Heart transplantation: a thirty-year perspective [J]. Annu Rev Med, 2002, 53(1):189-205.
- [3] VALERI M, ADORNO D, PIAZZA A, et al. HLA-DR matching and graft survival in heart transplant [J]. Transplant Proc, 1990, 22(6):1906-1907.
- [4] KITAMURA S, NAKATANI T, BANDO K, et al. Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(4):1405-1406.
- [5] 何亚乐, 侯跃双, 黄新胜, 等. 原位心脏移植后的超声心动图特征及演变 [J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17(4):245-247.
- [6] MEYER S R, MODRY D L, BAINEY K, et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation [J]. Can J Cardiol, 2005, 21(2):159-163.
- [7] 杨小慧, 林曙光, 张镜方, 等. 原位心脏移植病人的免疫抑制治疗 (一例介绍) [J]. 岭南心血管病杂志, 2000, 6(2):95-98.
- [8] 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.
- [9] SHIBA N, CHAN M C, VALANTINE H A, et al. Longer-term risk associated with 10-year survival after heart transplantation in the cyclosporine era [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(10):1098-1106.
- [10] WEBBER S A, NAFTEL D C, PARKER J, et al. Late rejection episodes more than 1 year after pediatric heart transplantation: risk factors and outcomes [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(8):869-875.
- [11] HOLLENBERG S M, KLEIN L W, PARRILLO J E, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death [J]. Circulation, 2001, 104(25):3091-3096.

(编辑 张敏瑞)