

《国际心肺移植协会心脏移植受者管理指南》解读——供心选择与获取

苏文君 黄洁 郑哲

【关键词】 心脏移植; 供者心脏; 国际心肺移植协会; 指南; 解读

The ISHLT Guidelines for the care of heart transplant recipients: donor heart selection

Su Wenjun, Huang Jie, Zheng Zhe. Department of Transplantation, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Huang Jie, Email: huangjie@medmail.com.cn

【Key words】 Heart transplantation; Donor heart; International Society for Heart and Lung Transplantation; Guideline

心脏移植受者和供者的选择对受者术后早期恢复及远期预后产生重要影响。我国心脏移植总体数量与北美洲、欧洲相距甚远,脑死亡供者心脏移植临床经验不足。近年来,随着国内脑死亡供者的增多,迫切需要相关指南来指导心脏移植供者的选择。国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)于2010年首次制定了《ISHLT 心脏移植受者管理指南》,在此对该指南供心选择与获取两部分内容进行解读。

移植心脏功能恢复受到供者术前状况以及供、受者匹配等多方面因素的影响,其中受者因素包括受者进行心脏移植的时机、存在的并发症以及受者的心脏储备功能。在使用“边缘供心”的情况下,缺血时间是另一个重要因素。匹配一个特定的受者,供心的冷缺血时间非常重要,但这不是对移植功能产生不良影响的独立因素;如果供者死于中毒,则需联合考虑年龄大、缺血时间延长等不良因素。尽管供心的获取及移植技术已经较为成熟,但仍有一些因素如心肌保护方法、供心植入技术(双心房与双腔静脉法)可对心脏移植受者术后产生不同的影响。

1 供心选择

脑死亡时供者恶劣的内环境对供心不利,毫无疑问将促使心脏移植术后原发性移植物功能衰竭(primary graft failure, PGF)的发生。导致供者心功能不全的“儿茶酚胺风暴”(高血压、心动过速以及强烈的血管收缩),将增加心肌耗氧量,加重潜在的心肌缺血,启动心肌过度收缩后的损伤和坏死过程,介导心肌纤维化。在这一激烈的交感神经系统激活过程后,随之而来的是交感神经张力丧失,表现为外周循环阻力的迅速下降,继而将导致第二阶段的心肌损伤,表现为心肌负荷加重及冠状动脉灌注异常。心肌损伤将与其他因素(如高龄供者和较长的缺血时间)共同增加 PGF 发生的可能性。

1.1 供者年龄

高龄供者供心可增加心脏移植术后早期受者死亡和移植物功能衰竭的发生^[1]。同时高龄对其他导致死亡的危险因素也有明显的不利影响,包括供者左心功能不全、缺血时间延长及供受者心脏体积不匹配(即体积较小的供者心脏移植给心脏体积较大的受者)。高龄供者心脏储备功能普遍下降,其供心移植给“边缘受者”时表现更为明显。除此之外,高龄供者心脏可能对心脏移植术后 PGF 及早期急性排斥反应的耐受能力更差。

早期对于心脏移植供者年龄要求 <35 岁,但随着 40 年来心脏移植技术的发展,供者年龄标准也在

逐步放宽,常规移植供者年龄可 > 40 岁,且通常 > 50 岁。安全的“供者年龄上限”尚未得到确认。相关研究通常通过人为划定的年龄段(如 40 或 50 岁)进行分析,可能导致 1 例 41 岁供者供心移植给更大年龄的受者,无法为供者年龄与预后的关系提供准确的信息,同样也不便于评价高龄供者对受者术后早期生存危险因素的影响。一些研究证明接受大于 40 或 50 岁供者供心的受者,其术后 1 个月生存率小于接受 40 岁以内供者供心的受者^[2]。然而,也有研究表明,接受大于 50 岁和较为年轻供者供心的两组受者,其心脏移植术后 30 d 死亡率或出院死亡率相似(5% 和 3.5%)^[3]。

选择建议^[1-2]:(1)年龄 < 45 岁的供者,其供心在缺血时间延长、受者存在并发症以及受者术前血流动力学变化的情况下,也能耐受心脏移植手术;(2)供者年龄在 45 ~ 55 岁,供心冷缺血时间 ≤ 4 h,受者无并发症且不存在可能由于供者心功能稍弱而引起的严重并发症时可以考虑使用;(3)供者年龄 > 55 岁,不建议选用或仅用于挽救生命或“边缘受者”等特殊情况。(II a 类推荐, B 级证据)

1.2 合并感染的供者

不主张应用死于脓毒血症或中枢神经系统感染的供者心脏,是基于以下原因:(1)具有潜在引起受者手术伤口或全身感染的可能;(2)具有引起受者内毒素休克的潜在可能;(3)供者存在因脓毒血症所致的心功能不全^[4-6]。供者感染累及受者可以引起严重的并发症,包括肾移植受者动脉吻合口破裂(金黄色葡萄球菌及拟杆菌、大肠埃希菌感染)和胰腺移植后肠道-腹腔真菌感染(白假丝酵母菌)。尽管如此,仍有使用死于严重脓毒血症和严重感染(脑膜炎、肺炎或感染性休克)的供者心脏并未传染给受者的报道^[4,7-8];或者使用被细菌或真菌感染的供者心脏的病例,其手术结果令人满意^[9]。总之,供、受者感染传播的风险并不高。

合并重度感染的供者同时符合以下条件时可选用其供心^[4]:(1)供者为社区获得性感染,并且迅速死亡(96 h 以内);(2)获取供心前重复进行血培养结果均为阴性;(3)供者接受针对病原微生物特异性的抗感染治疗;(4)供者心功能正常;(5)供心在直视下检查未发现心内膜炎。如果这类供心用于移植,受者必须在术后首日开始进行血培养监测,并且

在术后一定时间内进行针对病原微生物特异性的抗感染治疗。(II a 类推荐, C 级证据)

1.3 潜在药物中毒的供者

1.3.1 可卡因

可卡因对心脏的毒性包括血管收缩、冠状动脉内皮功能障碍以及心肌毒性,通过强有力的 α_1 肾上腺素能受体起作用,间接引起交感神经系统释放去甲肾上腺素,诱导内皮舒张因子减少,增加血管内血栓形成的风险,同时导致心肌收缩功能下降^[10-11]。滥用可卡因最常见引起的心脏异常为左心室肥大(left ventricular hypertrophy, LVH)和心脏病。由于可卡因静脉注射较非静脉注射对心脏有更强的毒性作用,因此不建议使用静脉滥用可卡因的供者供心。有非静脉滥用可卡因史的供者供心用于心脏移植,术后早期是安全的。美国器官资源共享网络(United Network of Organ Sharing, UNOS)数据显示,接受非可卡因滥用供者供心的受者与接受既往(> 6 个月)或正在滥用可卡因供者供心的受者相比,心脏移植术后 1 年死亡率相似^[12-14]。

1.3.2 酗酒

乙醇对心脏的直接毒性作用包括心肌能量储备下降,减少肌浆网对钙的有效摄取以及钠钾 ATP 酶的活性,阻碍肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合,减弱肌球蛋白与肌钙蛋白的相互作用^[13]。选用有酗酒史的供者供心行心脏移植可通过上述一系列异常的生物化学过程导致术后 PGF 的发生,移植后受者和移植物早期生存率较低。但也有相反的研究结果提示,饮酒可能对移植心脏有一定的保护作用,与不接受饮酒供者供心的受者相比,接受饮酒供者供心的受者术后移植心脏功能状态更好^[14]。

1.3.3 一氧化碳中毒

一氧化碳对血红蛋白的亲合力较氧气更强,可与氧气竞争性结合细胞色素 a₃,使氧合血红蛋白解离曲线左移,减少对组织的供氧量,致使细胞线粒体呼吸功能受损。心肌细胞对缺氧较为敏感,心肌细胞缺氧损伤可能导致 PGF。使用一氧化碳中毒供者供心进行移植的相关研究结果不一,其安全性尚未确定^[15-16]。

1.3.4 其他中毒

相关研究结果显示,使用氰化物、甲醇、摇头丸等各种化合物中毒的供者供心进行移植后均取得了

满意效果^[17-20]。对于上述这些种类化合物中毒的供者,在其心功能良好的前提下,可以考虑选用其供心进行心脏移植。

1.3.5 选择建议^[12,14,17]

(1)过去或现在有非静脉可卡因滥用史 心功能正常且无 LVH 的供者心脏可用于移植。(2)基于目前对使用“酒精滥用史”的供者心脏进行移植的结果报道有分歧,使用这样的供心仍被认为是不明智的。(3)基于目前使用死于一氧化碳中毒的供者心脏的安全性未被确认,建议慎用;可以考虑选用的条件包括:心电图及心脏超声检查结果正常,心肌损伤标志物仅轻度升高,正性肌力药物应用剂量较低,心脏缺血时间短,供、受者体质量匹配良好,受者肺动脉阻力正常。(II a 类推荐,C 级证据)

1.4 存在心脏疾病的供者

1.4.1 冠状动脉性心脏病(coronary artery disease, CAD)

供者存在明确或未明确的 CAD,可能导致移植后急性移植物功能衰竭以及增加随后进展为心脏移植物血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)的风险。目前尚缺乏文献证据支持可以接受何种严重程度的 CAD 作为供心而不增加术后移植物功能衰竭的风险^[21]。有报道显示,应用冠状动脉血管病变多于 1 支的供心,受者术后发生早期移植物功能衰竭的风险较大;接受无 CAD、单支血管病变 CAD、2~3 支血管病变 CAD 供者供心的受者术后早期移植物功能衰竭发生率分别为 6.3%, 7.5%, 42.3%^[22]。

1.4.2 LVH

不使用 LVH 供者心脏是考虑到其可能增加早期移植物功能衰竭的风险、舒张性心力衰竭的远期影响及不甚理想的远期存活率。此外, LVH 可能与其他因素共同起作用引起早期移植物功能衰竭,这些因素包括供者高血压病史、供心缺血时间、LVH 严重程度、供心大小以及 LVH 的确诊证据是否来自心电图。一项小型研究结果显示,供者任何程度的 LVH 均可导致早期移植物功能衰竭^[23]。而另一项研究则发现供者轻、中度 LVH 并不增加受者术后 30 d 死亡率;只有在供心左心室壁厚度 > 14 mm 时,受者移植术后早期死亡率才增加^[24]。

1.4.3 心脏瓣膜病

存在二叶主动脉瓣病变的供者心脏未被禁止用于心脏移植,有血流动力学紊乱的瓣膜病供者心脏仍然可以进行心脏移植。主动脉瓣经修复或替换^[25]、关闭不全的二尖瓣经修复^[26]后作为供心用于心脏移植,术后效果令人满意。

1.4.4 选择建议^[18,27]

心功能正常的二叶主动脉瓣供心可以用于心脏移植。供心二尖瓣和主动脉瓣解剖或者血流动力学异常,经修补或者替换后可用于心脏移植。(I 类推荐,B 级证据)

在发现供者心脏任何一条冠状动脉主干发生堵塞时将不被考虑使用;除非同时对受者进行冠状动脉旁路移植,方可用于对常规心脏移植手术有相对禁忌证的备选受者。如果心电图未发现 LVH 及左心室壁厚度 < 14 mm,供者仅有轻度 LVH,可以考虑使用。(II a 类推荐,C 级证据)

1.5 供者心脏功能

已知导致早期移植物功能衰竭的供者相关危险因素有:使用大剂量正性肌力药物,心脏收缩功能下降(特别是节段性室壁运动异常),高龄供者,供、受者心脏体积不匹配。有研究显示,供者术前需用剂量 > 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 多巴胺或多巴酚丁胺支持,合并或不合并应用其他正性肌力药物是术后发生 PGF 和受者早期死亡的独立危险因素^[27]。然而在治疗低外周血管阻力引起的血流动力学异常时,血管活性药物常常是必须应用的。因此,只有在供者心脏的前后负荷纠正至最佳状态后,大剂量静脉血管活性药物仍无法减量时,才能确认供心不适合用于移植。仅有 CK-MB 同工酶和肌钙蛋白等心肌损伤标志物的升高,不应作为弃用供心的理由。如果确实存在显著心肌损伤伴随相关标志物释放,通常超声心动图能够有所体现,往往表现为心脏弥漫性或节段性室壁运动异常。

就心脏功能而言,如果供者有难以控制的室性心律失常,需要大剂量静脉血管活性药支持(前、后负荷调整到位后,仍需多巴胺 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者其他相似剂量的肾上腺素类药物),超声心动图显示轻微的室壁运动异常;或尽管在正性肌力药物应用下血流动力学稳定后左心室射血分数仍 < 40%,不推荐用于心脏移植。(I 类推荐,B 级证据)

1.6 供、受者心脏体积的匹配

供心体积过大常见于下列情况:(1)儿童心脏移植时,未能对体积过小的受者心脏进行准确判断;(2)受者心脏疾病并未引起心脏扩大,但植入了较大体积的供心;(3)受者既往多次手术使纵隔纤维化,即便可以切开左侧心包膜让供心突入左侧胸腔,仍有可能导致移植心脏受到挤压,甚至在关闭胸腔时影响血流动力学的稳定性。严重的供心体积过小同样带来很多问题,体积过小的心脏很难支持体型较大受者的血液循环。因此需要在为特定受者选择大小适合的供心时做出恰当的判断。由于超声心动图所显示的成人心脏体积大小与体质量之间的关联较差,增加了供、受者心脏体积匹配的难度^[28]。一般原则是成人供者体质量与受者体质量相差在 30% 以内。受者在非紧急情况下进行心脏移植,供、受者体质量之比为 0.8~1.0^[29-30],对术后受者生存率无不利影响。而受者在 UNOS I 状态(即紧急状态)下进行心脏移植,接受心脏储备功能较低的小体积供心后生存率相对较低^[27]。一项多变量分析结果显示,心脏体积较小的女性供者供心给心脏体积较大的男性受者是术后早期发生移植物功能衰竭的独立危险因素。此外,供、受者心脏体积不匹配与其他危险因素(如供者年龄较大、供者心脏收缩功能异常、供心缺血时间较长等)共同作用,会导致术后早期移植物功能衰竭的发生。

选择建议^[29-30]:一般原则是供者体质量不低于受者体质量的 70%,进行心脏移植是安全的。男性供者平均体质量为 70 kg 时,无论受者体质量大小如何都是安全的。但当供者为女性、受者为男性时,供者体质量不得低于受者体质量的 80%。(I 类推荐,C 级证据)

1.7 预期缺血时间

供心缺血时间延长将不利于心脏移植术后即刻心功能的恢复。此外,缺血时间延长与其他一些危险因素(高龄供者,供者需正性肌力药物维持循环以及供者心功能异常)等共同作用,将进一步增加术后 PGF 发生的风险。由于其他危险因素的共同参与,缺血时间上限尚无明确界定。例如,1 例年轻、心功能较好、不需应用正性肌力药物的供者心脏,通常能耐受 >6 h 的缺血时间,且术后移植心脏功能良好;然而,1 例高龄且需正性肌力药物支持的

供者心脏,可能难以耐受长时间的缺血。

选择建议^[27]:一般原则是心肌冷缺血时间应 < 4 h。在年轻供者、心功能正常、未使用正性肌力药物支持条件下,缺血时间 > 4 h 的供心可被接受。(I 类推荐,C 级证据)

2 供心获取

供心获取过程同植入过程一样,对整个心脏移植手术的成功至关重要。供者评估、选择以及外科手术技术将对受者术后即刻及中远期存活产生深远的影响。术者必须确认供者心脏在外观和超声心动图上无异常表现,且体积与受者匹配;明确是否存在可觉察的 CAD 及心肌损伤。如果这些情况存在,则应重新考虑供者心脏是否适合移植。

获取供心过程中所致的右心扩大,通常发生在腹腔脏器切取过程中因出血和液体丢失较多、补液过量时。右心扩大可导致心脏移植术后右心功能不全,使治疗变得非常复杂。尽管大多数心脏异常(如卵圆孔未闭、二叶主动脉瓣)并不会对受者术后早期恢复产生太大的影响,但器官切取后对供心进行彻底的检查十分必要。如果供心存在通过永存左上腔静脉逆行引流的冠状静脉窦口闭锁,但在心脏检查及植入时未被发现,术中结扎左上腔静脉则很可能导致不可逆 PGF 的发生;在获取供心时仅需简单探查右心房,查看冠状窦口是否存在,就能够避免出现相关问题^[31]。

目前,心脏移植是治疗各种晚期心脏疾病的重要手段。但由于供者缺乏,导致很大一部分等待心脏移植的患者得不到治疗。另一方面,很多潜在的移植供器官被放弃使用。在器官缺乏的今天,非常有必要重新审视经典的供心选择标准,特别是对急需尽早心脏移植、病情非常严重的心力衰竭患者。因此,应进一步深入研究“边缘性供器官”以扩大供心来源。

参 考 文 献

- 1 Young JB, Hauptman PJ, Nafel DC, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis [J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20(2):212.
- 2 Lietz K, John R, Mancini DM, et al. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; Implications for donor selection criteria [J]. J

- Am Coll Cardiol, 2004,43(9):1553-1561.
- 3 Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al. Heart transplantation with donors fifty years of age and older[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002,123(4):810-815.
 - 4 Kubak BM, Gregson AL, Pegues DA, et al. Use of hearts transplanted from donors with severe sepsis and infectious deaths[J]. J Heart Lung Transplant, 2009,28(3):260-265.
 - 5 Bull DA, Stahl RD, McMahan DL, et al. The high risk heart donor; potential pitfalls[J]. J Heart Lung Transplant, 1995,14(3):424-428.
 - 6 Lammermeier DE, Sweeney MS, Haupt HE, et al. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 1990,50(2):222-225.
 - 7 Cohen J, Michowiz R, Ashkenazi T, et al. Successful organ transplantation from donors with *Acinetobacter baumannii* septic shock[J]. Transplantation, 2006,81(6):853-855.
 - 8 Sözen H, Fidan K, Mahli A, et al. Successful solid organ transplantation from septicemic cadaveric donors: case report[J]. Transplant Proc, 2008,40(1):299-301.
 - 9 Mattner F, Kola A, Fischer S, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation[J]. Infection, 2008,36(3):207-212.
 - 10 Isner JM, Chokshi SK. Cardiovascular complications of cocaine[J]. Curr Probl Cardiol, 1991,16(2):89-123.
 - 11 Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction[J]. N Engl J Med, 1989,321(23):1557-1562.
 - 12 Brieke A, Krishnamani R, Rocha MJ, et al. Influence of donor cocaine use on outcome after cardiac transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Thoracic Registry[J]. J Heart Lung Transplant, 2008,27(12):1350-1352.
 - 13 Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle[J]. N Engl J Med, 1979,301(1):28-33.
 - 14 De La Zerda DJ, Cohen O, Beygui RE, et al. Alcohol use in donors is a protective factor on recipients' outcome after heart transplantation[J]. Transplantation, 2007,83(9):1214-1218.
 - 15 Rodrigus IE, Conraads V, Amsel BJ, et al. Primary cardiac allograft failure after donor carbon monoxide poisoning treated with biventricular assist device[J]. J Heart Lung Transplant, 2001,20(12):1345-1348.
 - 16 Karwande SV, Hopfenbeck JA, Renlund DG, et al. An avoidable pitfall in donor selection for heart transplantation. Utah Heart Transplant Program[J]. J Heart Transplant, 1989,8(5):422-424.
 - 17 Snyder JW, Unkle DW, Nathan HM, et al. Successful donation and transplantation of multiple organs from a victim of cyanide poisoning[J]. Transplantation, 1993,55(2):425-427.
 - 18 Fortin JL, Ruttimann M, Capellier G, et al. Successful organ transplantation after treatment of fatal cyanide poisoning with hydroxocobalamin[J]. Clin Toxicol (Phila), 2007,45(5):468-471.
 - 19 Barkoukis TJ, Sarbak CA, Lewis D, et al. Multiorgan procurement from a victim of cyanide poisoning. A case report and review of the literature[J]. Transplantation, 1993,55(6):1434-1436.
 - 20 Wood DM, Dargan PI, Jones AL. Poisoned patients as potential organ donors: postal survey of transplant centres and intensive care units[J]. Crit Care, 2003,7(2):147-154.
 - 21 Laks H, Scholl FG, Drinkwater DC, et al. The alternate recipient list for heart transplantation: does it work? [J]. J Heart Lung Transplant, 1997,16(7):735-742.
 - 22 Grauhan O, Siniawski H, Dandel M, et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart—impact on early graft failure [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007,32(4):634-638.
 - 23 Aziz S, Soine LA, Lewis SL, et al. Donor left ventricular hypertrophy increases risk for early graft failure[J]. Transpl Int, 1997,10(6):446-450.
 - 24 Kuppahally SS, Valentine HA, Weisshaar D, et al. Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness[J]. Am J Transplant, 2007,7(10):2388-2395.
 - 25 Saito S, Matsumiya G, Ueno T, et al. Bench replacement of donor aortic valve before orthotopic heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2009,28(9):981-983.
 - 26 Prieto D, Antunes P, Antunes MJ. Donor mitral valve repair in cardiac transplantation[J]. Transplant Proc, 2009,41(3):932-934.
 - 27 Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group[J]. J Heart Lung Transplant, 1994,13(3):353-364.
 - 28 Chan BB, Fleischer KJ, Bergin JD, et al. Weight is not an accurate criterion for adult cardiac transplant size matching[J]. Ann Thorac Surg, 1991,52(6):1230-1235.
 - 29 Blackburne LH, Tribble CG, Langenburg SE, et al. Successful use of undersized donors for orthotopic heart transplantation—with a caveat[J]. Ann Thorac Surg, 1994,57(6):1472-1475.
 - 30 Sethi GK, Lanaue P, Rosado LJ, et al. Clinical significance of weight difference between donor and recipient in heart transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993,106(3):444-448.
 - 31 Jha NK, Gogna A, Tan TH, et al. Atresia of coronary sinus ostium with retrograde drainage via persistent left superior vena cava[J]. Ann Thorac Surg, 2003,76(6):2091-2092.

(收稿日期:2014-04-15)

(本文编辑:鲍夏茜 杨扬)

苏文君,黄洁,郑哲.《国际心肺移植协会心脏移植受者管理指南》解读——供心选择与获取[J/CD]. 中华移植杂志:电子版,2014,8(2):66-70.