

国际儿童心脏移植现状

李纯¹, 黄洁², 齐忠权³

1. 厦门大学医学院, 福建 361003; 2. 阜外心血管病医院, 北京 100037;

3. 厦门大学器官移植研究所, 福建 361005

摘要:随着心脏移植手术技术的提高与免疫抑制剂领域的发展, 儿童心脏移植的长期存活率明显提高。为评估和研究医疗机构实体器官移植状态, 国际心肺移植联合会 (ISHLT) 每年对来自全世界的注册资料进行统计总结并发表年报。本综述主要将 ISHLT 年报的主要内容、统计学方法及结果进行整理, 介绍国际儿童心脏移植人口分布统计结果, 免疫抑制剂的应用影响及术后并发症相关因素; 并分析了儿童心脏移植的存活率及相关危险因素。

关键词:心脏移植术; 免疫抑制; 存活率

中图分类号: R541

文献标识码: B

自 1967 年实施第 1 例儿童心脏移植手术以来, 到目前为止已经有超过 11 000 例移植手术。随着心脏移植手术技巧的提高, 免疫抑制剂的开发, 以及术后监护和随访的完善, 儿童心脏移植已经成为处理终末期心脏病以及复杂先天性心脏病等的重要治疗方法。

1 国际心肺移植联合会统计报告

国际心肺移植联合会 (ISHLT) 注册表数据由各移植中心、国家和地区的收集及交流单位提供, 收集各中心注册的儿童心脏移植患者的资料, 并将这些数据引入年度报告。ISHLT 儿童心脏移植报告以年龄为主题, 数据统计主要从 2000 年起, 一些关键因素包括地区分布、诊断、移植后生存率及相关因素的影响、免疫抑制剂的应用、排斥及远期并发症、移植相关危险因素等进行收集整理。使用 Kaplan-Meier 法进行生存期分析并使用 log-rank 检验进行比较。多项比较采用 Scheffe's 法。多因素分析使用 Cox 风险比例回归分析, 多因素分析报告使用风险比 (Hazard Ratio, HR) 的 95% 置信区间和 *P* 值表示, HR>1 表示原因与事件发生正相关, HR<1 表示原因与事件发生负相关。数据多重填补 (Multiple Imputations) 处理确实的连续性数据, 如缺血时间和供体年龄等。

儿童心脏移植每年约有 500~600 人, 约占心脏移植总人数的 10%~15%, 儿童心脏移植的年龄分布相对稳定, 总体数量仍呈现增长趋势。注册登记的各中心每年儿童心脏移植数量差异较大, 2006-2012 年统计数据显示, 平均 75% 中心实施手术 1~4 例/年, 占移植患者总数的 24.8%, 13% 的中心实施手术 5~9 例/年, 占移植总数的 21.8%, 而 12% 的中心实施手术 10 例/年, 占移植患者总数的 53.4%。

2 儿童心脏移植概况

2.1 受体资料

儿童心脏移植主要的病因是心肌病和先天性心脏病, 并且表现出很明显的年龄差异。过去 5 年 (2006-2012 年) 中, <1 岁接受心脏移植的患者病因中, 心肌病占 41%、先天性心脏病占 54%、再次移植占 0.4%、其他原因的心脏病占 4%; 1~5 岁的患者病因中, 心肌

病占 56%、先天性心脏病占 39%、再次移植占 2%、其他原因的心脏病占 3%; 6~10 岁的患者病因中, 心肌病占 59%、先天性心脏病占 32%、再次移植占 7%、其他原因的心脏病占 2%; 11~17 岁的患者病因中, 心肌病占 23%、先天性心脏病占 65%、再次移植占 9%、其他原因的心脏病占 3%。纵观 1988-2012 年儿童心脏移植受体病因诊断, 心肌病是儿童心脏移植患者的首要病因, 但 <1 岁的婴儿主要移植原因目前仍然为先天性心脏病, 而随着时间的推移, 心肌病的比例正逐步增高。此外, 不同病因的心脏移植患者生存期也不同, 从病因和生存期的关系分析得出, 心肌病的术后 1 年存活率要高于先天性心脏病患者。

在移植前支持治疗中, 20%~25% 的患者在移植手术之前曾接受过体外膜肺氧合 (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) 或心室辅助装置 (ventricular assist device, VAD), 尽管 ECMO 循环支持在短期效果良好, 但长期使用于等待心脏移植的儿童效果并不理想, 据生存期结果分析, 移植前使用 ECMO (3%~9%, 2004 年 7 月 -2012 年 6 月) 的患者, 术后 1 年内生存率显著降低, 而接受 VAD 或 TAH 的患者 (12%~20%) 术后 1 年生存期与未进行任何辅助治疗的患者相比差异无显著统计学意义。近年来, 由于柏林心脏辅助装置可用于婴儿和较小的儿童, 儿科使用 VAD 越来越普遍, ECMO 的使用比例逐年降低^[2], VAD 使用比例逐年上升, 使病情严重的等候移植手术的儿童生存期得到改善。

免疫敏感患者的比例呈升高趋势, 群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 代表血液循环中的抗 HLA 抗体。接受移植受体体内含有高水平循环抗 HLA 抗体称之致敏。根据抗体水平的高低, 可分为未致敏 (PRA<10%)、轻度致敏 (PRA 10%~50%)、中度致敏 (PRA 50%~80%) 和高度致敏 (PRA>80%)。PRA>10% 会导致排斥反应发生率增加, 移植植物生存期降低。据 2005 年 1 月 -2011 年 12 月的 PRA 年分布统计结果报告, 超过 20% 的患者 PRA 水平 >10%, 并且 PRA 水平呈现逐年增高趋势。

2.2 供体 - 受体匹配

儿童心脏移植平均每年受体年龄分布中, 11~17 岁患者相对较多, 6~10 岁相对较少。在供体 - 受体年

通信作者: 黄洁, E-mail: oti@xmu.edu.cn

收稿日期: 2014-02-12

龄分布上, 供体年龄要略大于受体年龄, <1 岁和 1~5 岁的患者主要接受 1~10 岁的供体, 6~10 岁的患者主要接受 17 岁以下的供体, 也有约 20% 左右 6~10 岁的患者接受 18 岁以上的供体, 11~17 岁的患者主要接受 11 岁以上的供体。儿童心脏移植的供体仍然十分不足, 仍然有在使用不少超过 30 岁的心脏供体, 供体缺乏使得 17%~25% 的儿童在等待心脏移植的过程中死亡^[3]。

此外, 由于婴儿的免疫排斥尚未完全构建, 直到大约 6 个月以后, 体内才会出现直接针对 ABO 血型的抗体。为解决供体紧缺、缩短等待时间、增加供体的可用性问题, 多伦多儿童医院的医疗小组于 1996 年开创了故意 ABO 血型不合 (ABO-incompatible kidney transplantation, ABO-i) 的婴儿心脏移植。在美国, 年龄不到 2 岁且抗 ABO 抗体滴度低的任何儿童可登记申请 ABO-i 移植^[4]。从 2001 年 1 月 -2008 年 5 月, 在美国登记申请移植的 1029 名婴儿中, 有 277 名 (27%) 登记申请了 ABO-i 移植。美国以外地区, ABO-i 移植已在年龄较大并具有较高 ABO 抗体滴度的儿童中成功进行。ABO-i 移植心脏的耐受机制尚不完全清楚, 但这些儿童的康复情况良好, ABO-i 移植正获得更广泛的认可^[5]。

2.3 免疫抑制剂

目前心脏移植后免疫抑制剂的治疗, 多为早期加强诱导治疗, 围手术期后 3 个月的免疫抑制强化治疗, 移植受体的免疫系统对供体器官逐渐产生免疫耐受, 此时可降低免疫抑制剂的剂量, 在移植后 1 年各种免疫抑制剂使用其维持剂量并长期应用^[6]。

儿童心脏移植的免疫抑制药物的种类与成人区别不大。2001-2012 年接受免疫诱导治疗患者每年逐渐增多。2001 年接受免疫诱导的患者占统计患者总数为 40%。而到 2012 年前 6 月为 70%, 其中多克隆淋巴细胞抗体 (polyclonal ALG/ATG) 诱导治疗 (46%, 2012 年), 与白介素 -2 受体拮抗剂 (25%, 2012 年) 为最常用的免疫诱导药物。

他克莫司、吗替麦考酚酯 (MMF/MPA)、强的松等仍然是心脏移植后主要应用的免疫抑制药物^[7]。近 5 年 (2007-2012 年) 移植后出院时患者使用免疫抑制剂的统计中环孢霉素为 19.3%、他克莫司为 77.9%、雷帕霉素为 2.4%、MMF/MPA 为 86.3%、硫唑嘌呤为 8.8%、强的松为 70.0%。相比于之前 5 年 (2001-2006 年) 他克莫司 (51.9%) 和吗替麦考酚酯 (64.2%) 的用量有所增加, 而环孢霉素 (47%)、硫唑嘌呤 (31.1%)、强的松 (82.3%) 的用量减少。

2.4 排斥反应及远期并发症

移植后的排斥反应多发生在移植后 1 年内, 由于出院后患者自身免疫情况、服药情况, 很难统计具体药物对治疗移植排斥反应的作用。近几年的研究分析中, 移植后的排斥以排斥处理 (至少出现过 1 次急性排斥反应并且经过抗排斥药治疗, 或出现排斥反应并入院治疗) 来进行分析。ISHLT 统计了移植后 1 年内经历过排斥处理的患者情况。由 2008 年 7 月 -2012 年 6 月统计数据显示, 自出院到 1 年随访期间经历排斥治疗的患者的比例为 16.9%, 其中 <1 岁的经历排

斥处理的患者为 10.5%、1~5 岁为 18.6%、6~10 岁为 22.6%、11~17 岁为 18.2%。该数据与 2004-2008 年的统计相比, 下降了约 7%。此外, 没有显示出诱导免疫对排斥反应有显著影响, 在出院到移植后 1 年期间, MMF/MPA 和他克莫司 (降低约 30%) 的使用降低了发生排斥处理的几率。

儿童心脏移植的远期并发症主要是移植物冠状动脉血管病变、肾功能衰竭、恶性肿瘤等。相比于成人, 儿童心脏移植后的远期并发症表现出其特殊的年龄差异。高年龄的患者 (11~17 岁) 相比低年龄患者 (<11 岁) 移植后冠状动脉血管病变发生的时间要更早。由于免疫抑制剂的应用而引起的肾功能衰竭和恶性肿瘤并没有呈现出年龄的特异性, 心脏恶性肿瘤在移植后发生的几率随年份增长而提高, 报道显示, 1 年幸存者的恶性肿瘤发生率为 1.6%, 5 年为 5.0%, 而 10 年幸存者的肿瘤发生率已达 9.5%。相比于成人, 儿童心脏移植后恶性肿瘤分型中 90% 以上为淋巴系统肿瘤。

2.5 再次移植

在 2011 年, 注册登记处报告了 32 名再次移植的患者, 占当年移植总数的 5.6%, 儿童心脏移植的再次移植同样表现出年龄的差异性, 从婴儿 (1%) 到 11~17 岁年龄组 (9%) 再次移植的数量增长。大部分的再次移植 (72%) 发生于初次移植后的 3 年。目前, 再次移植与初次移植的生存率相当。但再次移植与初次一直间隔时间短的, 尤其是间隔时间在 1 年以内的患者, 生存率并不好。心肌病和先天性心脏病患者再次移植后的生存率并没有表现出明显差异。

3 生存率及相关危险因素分析

3.1 生存率

儿童心脏移植相比于成人可获得更好的预后, 移植后的生存期一般可超过 20 年, 并且仍然再不断地改善和进步。根据 ISHLT 的生存率分析报告, 2012 年报告的儿童心脏移植术后 1 年生存率达到 90% 以上, 而其中需要注意的是 <1 岁新生儿移植术后 1 年生存率要低于其他年龄的儿童, 这主要是由于婴儿对缺血再灌注比较敏感, 导致 1 年死亡率提高。

从 1982 年注册登记到 2011 年以来, 全部接受儿童心脏移植患者中位生存期平均为 15 年。其中 <1 岁的患者中位生存期为 19.7 年、1~5 岁为 16.8 年、6~10 岁为 14.5 年、11~17 岁为 12.4 年, 与成人的中位生存期约为 10 年相比, 儿童心脏移植在生存率更高。那些移植后第 1 年存活下来的患者, 中位生存期平均为 20 年。其中 1~5 岁患者的中位生存期为 20.6 年、6~10 岁为 16.7 年、11~17 岁为 16.1 年。值得特别关注的是, <1 岁的婴儿移植术后第 1 年的死亡率很高, 但是第 1 年存活下来的 <1 岁的患者, 其远期生存率显著高于其他年龄组 (由于随访数据目前只到 2011 年 6 月, 尚未统计出 <1 岁患者的中位生存期)。此外随着移植免疫知识和手术技术的进步, 儿童心脏移植患者的中位生存期也在不断提高, 1982-1989 年的儿童心脏移植病例中位生存期只有 9.5 年, 1990-1999 年

达到 13.9 年,从 2000 年开始进一步提高(由于随访数据目前只到 2011 年 6 月,尚未统计出 2000 年以后病例的中位生存期)。

3.2 死亡原因

移植后第 1 年的死亡率最高,远期多因排斥反应和免疫抑制剂的作用导致死亡,了解并分析其死亡原因有利于改善远期生存率。ISHLT 对儿童心脏移植 2000 年 1 月-2012 年 6 月期间的死亡原因进行了统计,计算出各种死亡原因的相对比例。

总体来看,尽管目前的心脏移植水平已经提高,但移植衰竭仍然是儿童心脏移植后最主要的死亡原因,并贯穿每个阶段,占总体死亡原因的 30% 左右。急性排斥反应导致死亡在 1~3 年期间最高,为 19.5%,之后逐年降低,5~10 年为 12.9%。感染的风险在移植术后第 1 年期间最高,为 12%~13%,随后感染风险降低在 4%~6%,而生存期在 10 年以上的患者感染率增加为 7%~9%。恶性肿瘤的发生相比于成人,儿童移植后恶性肿瘤主要是淋巴瘤(90% 以上),移植后 15 年恶性肿瘤发生率达到了 18%,在 5~10 年的死亡原因比例中淋巴瘤占 6.9%,其他肿瘤占 2.1%。美国的统计发现,在低年龄组使用免疫抑制剂他克莫司组相比其他各组其恶性肿瘤的发生率高,其机制尚待进一步研究。移植冠状动脉血管病(Coronary Allograft Vasculopathy,CAV)的发生不可避免的随着移植后时间的延长而增加,在移植后 14 年 CAV 的发生率达到了 53%,而不同年龄的受者,其 CAV 的发生率越高,在移植后 10 年,1~5 岁的患者发生 CAV 为 25%、6~10 岁为 36%、11~17 岁为 48%。在移植后 1~3 年的死亡原因比例中占 16%,而在 5~10 年的死亡原因比例中占 23.7%。肾衰竭、脑血管病和肺部病变在移植后 1 年内的早期死亡有一定的影响,年龄低患者要比年龄高的患者状况好,对远期生存率影响并不大。

3.3 危险因素

虽然已知儿童心脏移植的单因素对长期生存率的影响,但多个危险因素存在的情况下如何导致死亡的风险需要依赖多因素分析,分析危险因素的分析采用风险函数比(Hazard Ratio,HR)统计了多因素存在情况下移植后患者死亡风险率比值。通过对 2001-2010 年的儿童心脏移植后 1 年的死亡率相关多因素的风险因素分析。总体来看,术前曾经使用过体外辅助循环的患者、确诊为先天性心脏病的患者(HR=2.04),其死亡风险高,是儿童心脏移植 1 年死亡的重要危险因素。移植前使用过 ECMO 的患者其 HR 值为 2.65,此外,先天性心脏病患者使用体外辅助循环的风险很高,<1 岁的患者移植前使用过 ECMO 并患有先天性心脏病其 HR 值为 3.91,1~5 岁的患者移植前使用过 ECMO 或 VAD 并患有先天性心脏病的患者 HR 值为 3.79。

患者的状态差,如移植前曾经开胸(HR=1.42)、使用过呼吸机(1.35)、移植后短期内出现并发症的患者,如 2 周内严重感染(HR=1.32),或肾功能衰竭进行透析治疗(HR=2.03)的患者。免疫水平方面,PRA>10%(HR=1.35)或曾经有过输血、再次移植

(HR=2.16)等使得机体敏感状态提高,提高了排斥反应发生率,也是导致死亡的重要风险因素。此外,在婴儿患者中(<1 岁),心脏移植供体的死亡原因对受体的死亡风险也有一定影响,如脑血管疾病或中风死亡的供体相比于头部创伤死亡的供体其 HR=2.25。

5、10、15 年死亡的风险因素中,曾使用辅助循环、先天性心脏病、透析、机械通气这些早期的因素仍然对移植后死亡远期有影响。

综上所述,随着需要移植的患者数量的增加,儿童心脏移植术正迅速发展,随着免疫抑制剂的开发和免疫抑制剂方案的调整,移植后生存期得到进一步改善。相比于成人,儿童心脏移植有其独特的年龄特点-排斥反应较轻,不需要等到心功能 级才考虑做心脏移植,而是取决于手术的效果和长期存活率。目前,很多儿童仍然必须通过机械装置来等待心脏移植手术,供体短缺仍为儿童心脏移植发展的最大限制。根据分析 ISHLT 报告儿童心脏移植的相关危险因素,指导医疗工作者早期客观做出心脏移植的评估,个性化调整移植前后的处理方法和药物治疗方案,进一步提高移植患者的远期生存率。

参考文献

- [1] Dipchand AI,Kirk R,Edwards LB,et al.The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation:sixteenth official pediatric heart transplantation report-2013; focus theme:age[J].The Journal of heart and lung transplantation,2013,32(10):979-988.
- [2] Almond CS,Singh TP,Gauvreau K,et al.Extracorporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the Organ Procurement and Transplant Network and Extracorporeal Life Support Organization Registry[J].Circulation,2011,123(25):2975-2984.
- [3] Almond CS,Thiagarajan RR,Piercey GE,et al.Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States[J].Circulation,2009,119(5):717-727.
- [4] Roseau E.ABO-incompatible heart transplantation in infants[J].Presse medicale,2001,30(17):860.
- [5] Urschel S,Larsen IM,Kirk R,et al.ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits[J].The Journal of heart and lung transplantation,2013,32(3):285-292.
- [6] Canter CE,Shaddy RE,Bernstein D,et al.Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group[J].Circulation,2007,115(5):658-676.
- [7] Uber PA,Ross HJ,Zuckermann AO,et al.Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory[J].The Journal of heart and lung transplantation,2009,28(7):655-660.