

心肾联合移植手术1例并文献复习

傅天瑞*, 杨苏民#, 刘宣蔚, 杨宝童, 韩娜伟

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月17日

摘要

目的: 探讨心肾联合移植适应症、免疫抑制方案、优势及目前存在的争议。方法: 报道1例由我院完成的心肾联合移植患者, 回顾性分析该患者诊疗经过及临床资料, 结合国内外文献资料进行总结及分析。结果: 患者术后恢复良好, 自2022年5月31日出院后随访至今无手术相关并发症。结论: 心肾联合移植是目前有效治疗终末期心肾功能不全的有效方法, 但目前仍处于发展阶段, 部分问题存在争议, 仍需进一步研究。

关键词

心脏移植, 肾移植, 心肾联合移植, 多器官联合移植, 终末期心肾功能不全

A Case of Combined Heart and Kidney Transplantation and Review of the Literature

Tianrui Fu*, Sumin Yang#, Xuanwei Liu, Baotong Yang, Nawei Han

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 17th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the indications, immunosuppressive regimen, advantages and current controversies of combined heart and kidney transplantation. **Methods:** A case of combined heart and kidney transplantation completed by our hospital was reported, and the diagnosis and treatment

*第一作者。

#通讯作者 Email: yangsumin5850@163.com

process and clinical data of the patient were analyzed retrospectively, combined with domestic and foreign literature. Results: The patient recovered well after operation, and there were no operation related complications since the follow-up after discharge on May 31st, 2022. Conclusion: Combined heart and kidney transplantation is an effective method for the treatment of end-stage cardiac and renal insufficiency, but it is still in the development stage. Some problems are controversial and need further study.

Keywords

Heart Transplantation, Kidney Transplantation, Combined Heart and Kidney Transplantation, Multiple Organ Transplantation, End-Stage Cardiac and Renal Insufficiency

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

患有终末期心脏和肾脏疾病的患者数量不断增加,导致心脏移植(Heart transplantation, HTx)和肾脏移植(Kidney transplantation, KTx)的潜在患者越来越多,心脏和肾脏联合移植(Combined heart and kidney transplantation, HKTx)是有效治疗终末期心功能不全合并终末期肾功能不全的可行选择之一。一份来自器官共享联合网络(UNOS)的分析显示 HKTx 相比于 HTx 的患者,术后存活率相近,甚至在术前 eGFR < 37 ml/min/1.73m² 的患者中, HKTx 的移植后存活率高于 HTx。且 HKTx 术后排斥反应的发生频率及程度低于 HTx。本文通过报道 1 例由我院完成的 HKTx 患者的资料,结合国内外文献,分析并总结 HKTx 的适应症、免疫抑制方案、预后以及目前存在的争议问题。

2. 病例报告

患者男,56岁,体重65kg。主要诊断:1)慢性肾衰竭尿毒症期;2)慢性心力衰竭;3)心功能III级(NYHA分级);4)高血压病3级(极高危);5)冠状动脉粥样硬化性心脏病;6)陈旧性心肌梗死;7)完全性左束支传导阻滞;8)痛风;9)主动脉瓣关闭不全;10)二尖瓣反流。既往冠状动脉粥样硬化性心脏病史4年,陈旧性心肌梗死史3年,高血压病史16年,血压最高200/130mmHg,平素服用络活喜2.5mg qd、倍他乐克23.75mg qd 降压治疗,监测血压控制在130/80mmHg,痛风病史12年,平素服用非布司他20mg qd,尿酸控制在400~500 μmol/L。既往未行透析。此次入院因“肾功能异常9年,胸闷、憋气1周”于2022年3月24日入住我院。此次因无诱因出现活动后阵发性胸闷、憋气,呈阵发性,休息后好转,无双下肢水肿,无胸前区疼痛及肩背放射痛,无咳嗽。入院后完善相关检查,心超示:LVEF 28%,左心室舒张末期内径7.7cm,左心室收缩末期内径6.6cm,右心室前后径1.9cm,右心室基底部3.5cm,左心房前后径5.3cm,左心房短径5.4cm,左心房长径7.7cm,右心房短径3.5cm,右心房长径4.8cm,主动脉瓣重度反流,二尖瓣重度反流,三尖瓣轻度反流,左室壁整体运动幅度减低,运动欠协调。肾功化验示:尿素55.93 mmol/L,肌酐676.0 μmol/L,血钾5.11 mmol/L,泌尿系超声示双肾体积小,实质回声增高,考虑慢性肾实质损害,双肾动脉阻力指数增高,双肾囊肿,前列腺钙化灶。入院后于2022年3月28日行腹膜透析置管术,夜间突发胸闷、咳嗽、咳粉色泡沫痰,考虑急性左心衰,给与强心治疗后好转。后转入ICU给与ECMO支持,CRRT等治疗,后患者反复出现室颤,经30余次电除颤,反复心肺复苏,行气管插管机械通气后,患者心率转复窦律。经术前会诊评估,在家属同意下,由我院心外科联

合肾移植科为患者行 HKTx。

经术前强心、利尿、降脂、抗炎等处理，于 2022 年 4 月 26 日在全身麻醉，体外循环支持下行心脏原位移植，供心于 9 点 11 分停跳，探查心脏各结构正常后继续主动脉根部灌注 HTK 心肌保护液后置入冰盐水中备用。受体常规正中开胸，体外循环建立后行双腔法移植，连续缝合吻合供 - 受体左心房，连续缝合分别吻合供 - 受体主动脉、肺动脉、下、上腔静脉，复温，排出左心系统气体后开放升主动脉阻断钳，心脏自动复跳，窦性心律，开放上、下腔静脉。至生命体征平稳后停止体外循环。总计主动脉阻断时间 97 min，体外循环时长 184 min，供心冷缺血时间 120 min。缝合关胸后常规行肾脏移植术，开放血流 1 分钟后有尿液流出。肾脏冷缺血时间 6 h。总计手术时间 7 h 40 min。

患者术后恢复良好，术后 20 h 拔出气管插管。第 35 d 出院。至今已存活 6 个月，心肾功能大致正常。2022 年 10 月 08 日复查心脏超声示心房心室大小正常，EF 60%，主动脉瓣、二尖瓣及三尖瓣轻度反流，肾功能化验：肌酐 77 mmol/L，尿素氮 13.92 mmol/L。术后给与常规他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 甲泼尼龙三联免疫，至今未发生排斥反应事件。

3. 讨论

HKTx 目前没有明确的指南来阐述适合该手术方式的适应症。一份通过对在 UNOS 登记的 593 名 HKTx 患者进行数据分析发现：eGFR 是提高 HTx 存活率重要指标[1]，eGFR 越低 HTx 预后越差，进行 HKTx 的必要性就越大。有研究指出 eGFR < 37 ml/min/1.73m² 进行 HKTx 预后要好于单独进行 HTx，而在 eGFR > 45 ml/min/1.73m² 患者中 HKTx 与 HTx 生存率无明显差异[2]。2019 年于波士顿举行的共识会议中建议 eGFR < 30 ml/min/1.73m² 的患者行 HKTx，eGFR > 45 ml/min/1.73m² 的患者不考虑 HKTx，eGFR 处于 30 ml/min/1.73m²~44 ml/min/1.73m² 之间，根据肾脏疾病的程度决定手术方案。[3]

目前，HKTx 术后较常用的免疫维持方案同 HTx [4]，采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯+醋酸泼尼龙三联疗法。而在诱导免疫抑制的药物上有不同的选择，分别是 LD 抗体如多克隆的 r-ATG，和针对 IL-2 受体的单克隆抗体 IL-2RA。一般来说 LD 抗体通常用于高免疫风险的受体，而 IL-2RA 通常用于低免疫风险患者[5] [6] [7]。也有的研究指出 r-ATG 诱导免疫抑制对 HKTx 患者生存有益，特别是对于目前常用的他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 醋酸泼尼龙三联疗法进行免疫抑制维持的患者，但是与无诱导免疫移植的患者相比，同样也加重了感染的风险，但对于生存没有明显的影响。[8] [9]

HKTx 有一些 HTx 无法比拟的优势。自 HKTx 这一概念被提出以来至今，有多个单中心研究证明，尽管术前肾功能更差，但是 HKTx 与 HTx 长期生存率相近，甚至在术前 eGFR < 37 ml/min/1.73m² 时 HKTx 术后生存率更好。[1]而围术期肾功能不全程度是预测终末期心力衰竭患者行 HTx 后短期和长期生存率最有力的预测指标[10]，HKTx 可通过改善肾功能，降低由肾功能不全导致的容量负荷、电解质功能紊乱及抗免疫药物的药代动力学受损带来的插管时间延长、心律失常、药物不良反应及术后感染的风险[11]。同时有研究指出，HKTx 与 HTx 相比，T 细胞介导的排斥反应发生率降低，尤其是在同一供体提供心脏和肾脏的情况下。导致排斥反应的减少及减轻的机制仍不明确，推测与双实体器官移植诱导患者产生“免疫麻痹”有关[12] [13] [14]。多个单中心研究还显示：相比于 HTx，HKTx 患者的移植心脏，在术后 5 年至 10 年发生急性心脏排斥反应概率降低，并且 HKTx 患者的心脏同种异体移植血管病变(CAV)发生率明显低于 HTx 患者[15]-[20]，因此 HKTx 患者移植心脏的存活率高于 HTx 患者。

尽管如此，HKTx 仍存有一些争议。首先是来源于伦理上的问题，有研究指出，与 KTx 相比，HKTx 患者术后 1 年移植存活率的比例偏低(84.5%与 89.8%，P < 0.001) [21]。在供体器官紧张的大背景下，将心肾移植到同一受体上这无疑会导致较低的生存获益。其次有部分争议来源于 KTx 的时机。目前一般采用完成 HTx 后止血关胸缝合完成后进行 KTx [22]，但目前有研究表明，行 HTx 后 6 至 12 个月行 KTx

可有效改善高风险患者(长期血流动力学不稳如既往开胸心脏手术史、术前机械循环辅助等)预后[23][24],但受制于供体资源紧张,相关研究例数较少,报告来源单一,限制了结果的准确性及普遍性,所以进行 KTx 的时机仍存在争议。其他如适应症、围术期的管理等尚无统一共识,本文讨论相关观点亦须进一步证实。

4. 结论

对于终末期肾功能不全的患者, HKTx 是一种行之有效的治疗办法,但 HKTx 目前存在一些争议问题,需要进行进一步研究明确,以便更好地利用稀缺供体资源,服务患者。

参考文献

- [1] Karamlou, T., Welke, K.F., *et al.* (2014) Combined Heart-Kidney Transplant Improves Post-Transplant Survival Compared with Isolated Heart Transplant in Recipients with Reduced Glomerular Filtration Rate: Analysis of 593 Combined Heart-Kidney Transplants from the United Network Organ Sharing Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 456-461.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.017>
- [2] Ahsan, S.A., *et al.* (2022) Combined Heart-Kidney Transplantation: Indications, Outcomes, and Controversies. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **18**, 11-18. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1139>
- [3] Kobashigawa, J., *et al.* (2021) Consensus Conference on Heart-Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **21**, 2459-2467. <https://doi.org/10.1111/ajt.16512>
- [4] Ariyamuthu, V.K., *et al.* (2018) Induction Regimen and Survival in Simultaneous Heart-Kidney Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **37**, 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.012>
- [5] Tanriover, B., *et al.* (2016) Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1650-1661. <https://doi.org/10.2215/CJN.13171215>
- [6] Tanriover, B., *et al.* (2015) Induction Therapies in Live Donor Kidney Transplantation on Tacrolimus and Mycophenolate with or without Steroid Maintenance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 1041-1049. <https://doi.org/10.2215/CJN.08710814>
- [7] Gharibi, Z., *et al.* (2017) Cost-Effectiveness of Antibody-Based Induction Therapy in Deceased Donor Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation*, **101**, 1234-1241. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001310>
- [8] Charpentier, B., *et al.* (2003) A Three-Arm Study Comparing Immediate Tacrolimus Therapy with Antithymocyte Globulin Induction Therapy Followed by Tacrolimus or Cyclosporine A in Adult Renal Transplant Recipients. *Transplantation*, **75**, 844-851. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF>
- [9] Mourad, G., *et al.* (2001) Induction versus Noninduction in Renal Transplant Recipients with Tacrolimus-Based Immunosuppression. *Transplantation*, **72**, 1050-1055. <https://doi.org/10.1097/00007890-200109270-00012>
- [10] Mancini, D. and Lietz, K. (2010) Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. *Circulation*, **122**, 173-183. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.858076>
- [11] Lee, J.M., *et al.* (2013) Impact of Perioperative Renal Dysfunction in Heart Transplantation: Combined Heart and Kidney Transplantation Could Help to Reduce Postoperative Mortality. *Annals of Transplantation*, **18**, 533-549. <https://doi.org/10.12659/AOT.889103>
- [12] Trachiotis, G.D., *et al.* (2003) Ten-Year Follow-Up in Patients with Combined Heart and Kidney Transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **126**, 2065-2071. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.07.009>
- [13] Blanche, C., *et al.* (1994) Combined Heart and Kidney-Transplantation with Allografts from the Same Donor. *Annals of Thoracic Surgery*, **58**, 1135-1138. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90472-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90472-3)
- [14] Kbschull, L., *et al.* (2013) Renal Graft Outcome in Combined Heart-Kidney Transplantation Compared to Kidney Transplantation Alone: A Single-Center, Matched-Control Study (Vol. 60, pg 57, 2012). *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, **61**, 374-374. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343840>
- [15] Raichlin, E., *et al.* (2011) Combined Heart and Kidney Transplantation Provides an Excellent Survival and Decreases Risk of Cardiac Cellular Rejection and Coronary Allograft Vasculopathy. *Transplantation Proceedings*, **43**, 1871-1876. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.190>
- [16] Narula, J., Bennett, L.E., *et al.* (1997) Outcomes in Recipients of Combined Heart-Kidney Transplantation—Multiorgan, Same-Donor Transplant Study of the International Society of Heart and Lung Transplantation United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation*, **63**, 861-867. <https://doi.org/10.1097/00007890-199703270-00012>

-
- [17] Hermesen, J.L., *et al.* (2007) Combined Heart-Kidney Transplantation: The University of Wisconsin Experience. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **26**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.08.011>
- [18] Czer, L.S.C., *et al.* (2011) Survival and Allograft Rejection Rates after Combined Heart and Kidney Transplantation in Comparison with Heart Transplantation Alone. *Transplantation Proceedings*, **43**, 3869-3876. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.095>
- [19] Pinderski, L.J., *et al.* (2005) Multi-Organ Transplantation: Is There a Protective Effect against Acute and Chronic Rejection? *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **24**, 1828-1833. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.015>
- [20] Sato, T., *et al.* (2018) Combined Heart and Kidney Transplantation—Is There a Protective Effect against Cardiac Allograft Vasculopathy Using Intravascular Ultrasound? *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **37**, S411-S411. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.1064>
- [21] Beetz, O., *et al.* (2021) Simultaneous Heart-Kidney Transplantation Results in Respectable Long-Term Outcome but a High Rate of Early Kidney Graft Loss in High-Risk Recipients—A European Single Center Analysis. *BMC Nephrology*, **22**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02430-x>
- [22] 李斯林, 等. 心肾联合移植 2 例[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(2): 102-105.
- [23] Roest, S., *et al.* (2020) Incidence of End-Stage Renal Disease after Heart Transplantation and Effect of Its Treatment on Survival. *ESC Heart Failure*, **7**, 533-541. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12585>
- [24] Jokinen, J.J., *et al.* (2010) Natural Course and Risk Factors for Impaired Renal Function during the First Year after Heart Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **29**, 633-640. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.01.004>