

再次心脏移植研究概论

吴昊¹, 王东^{2*}, 张歆杰²

¹山东第一医科大学临床医学院, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院暨山东省千佛山医院心脏外科山东省心脏移植中心, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月7日

摘要

近年来, 越来越多的终末期心脏病患者选择心脏移植手术, 随着手术量的逐步增加, 越来越多的患者出现了移植术后严重并发症, 这时, 再次心脏移植(heart retransplantation, RTx)成为了此类患者恢复健康的重要选择。RTx一般因出现移植物功能衰竭、排斥反应、移植血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)或其他严重并发症等, 需要再次进行心脏移植手术。虽然RTx可以挽救部分患者的生命, 但手术较复杂、预后差, 且面临供体分配和伦理争议等挑战。本文描述了TRx的适应症与禁忌症、术后并发症以及相关伦理问题, 探讨了相关研究进展。

关键词

心脏移植, 排斥反应, 再次心脏移植

Research Overview of the Heart Retransplantation

Hao Wu¹, Dong Wang^{2*}, Xinjie Zhang²

¹School of Clinical Medicine, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Shandong Heart Transplant Center, Department of Cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 7th, 2025

Abstract

In recent years, an increasing number of end-stage heart disease patients have chosen heart transplant surgery. With the gradual increase in the number of surgeries, more and more patients have

*通讯作者。

文章引用: 吴昊, 王东, 张歆杰. 再次心脏移植研究概论[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 618-623.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42222

developed severe postoperative complications. In such cases, retransplantation (heart retransplantation, RTx) has become an important option for these patients to recover their health. RTx is generally required when complications such as graft dysfunction, rejection, cardiac allograft vasculopathy (CAV), or other severe complications occur, necessitating another heart transplant surgery. Although RTx can save the lives of some patients, it is a complex procedure with a poor prognosis and faces challenges such as organ allocation and ethical controversies. This article describes the indications and contraindications for RTx, postoperative complications, and related ethical issues, and explores the progress of relevant research.

Keywords

Heart Transplantation, Rejection, Heart Retransplantation

Copyright © 2025 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. 引言

心脏移植被认为是终末期心脏病的最佳治疗方案。在 2009 年至 2017 年期间，全球共完成了 35,703 例成人心脏移植手术，年均实施约 5800 例。对于成年患者而言，心脏移植后的中位生存期可达 12 年以上。根据 14 年的随访数据，满足 1 年生存条件的患者，其生存期超过 50%。最新研究表明，未经调整的 1 年生存率已达到 85% [1][2] 然而，移植后的并发症仍然存在，主要包括移植物功能衰竭、免疫排斥反应以及 CAV。当这些并发症导致移植物进入终末期衰竭状态时，进行再次心脏移植成为可行的长期治疗方案 [1]。

研究意义：在所有心脏移植手术中，再次移植所占的比例相对较低，由于供体数量有限，且与初次移植相比，再次移植的预后不佳，因此再次心脏移植是一项具有挑战性的手术，需要深入探讨其现状和未来发展。

2. 再次心脏移植的定义

根据国际心肺移植学会(International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT)和相关研究，再次心脏移植的定义可以概括为：在初次心脏移植后，因移植物功能衰竭、排斥反应、移植物血管病变(Cardiac Allograft Vasculopathy, CAV)或其他严重并发症，需要再次进行的心脏移植手术。

3. 再次心脏移植的适应症与相对禁忌症

根据相关文献及报道，Belli 等人 [3] 提出 RTx 的适应症有以下方面：(1) 心脏移植物的血管出现严重的慢性病变。(2) 患者出现心衰的症状，或即使没有明显症状，但左心室功能显著受损。(3) 移植物功能长期受损，导致心衰逐渐加重，且没有明显正在进行的免疫移植物排斥反应。RTx 的相对禁忌症包括：(1) 急性排斥期：患者在移植后 6 个月内因急性移植物排斥导致心功能严重降低，这些患者通常不适合行再次心脏移植手术。(2) 需要短期使用 ECMO 或人工心脏辅助的患者。(3) 对于老年患者，随着年龄的增长，患者的整体健康状况、术后各个脏器恢复能力以及手术风险可能会明显上升。(4) 患有移植后淋巴增殖性疾病的患者。对于 RTx 术前评估时，应该遵循第一次心脏移植手术的标准或者较第一次更为严格全面的标准以确保手术成功率。

根据相关文献报道[2][4], CAV 再移植预后最好, 1 年生存率为 74.7%。大容量中心的单中心研究也显示, 当再移植前受者病情较轻且大多数因 CAV 移植时, 再移植的结果较好。2006 年至 2013 年间, 在 ISHLT 登记中心进行了 820 例成人心脏再移植: 391 例(47.8%)为 CAV, 47 例(5.8%)为原发性移植失败, 132 例(16.2%)为排斥反应。因原发性移植植物衰竭而再移植的患者 1 年生存率较差, 为 54%; 然而, 如果他们存活第一年, 预后与其他再移植适应症相当。除了因原发性移植植物衰竭而再次移植外, 在其他队列中发现的另一个预后不良指标包括因急性排斥反应而再次移植, 这可能反映了在紧急情况下对严重免疫抑制患者进行心脏移植, 以及更高的免疫力使重新移植的心脏面临更高的排斥风险。从 ISHLT 注册表来看, 非特异性移植失败再移植的 1 年生存率为 62.7%, 排斥反应为 66.9%。再移植的所有适应症以 1 年生存率为条件的生存率相似。

4. 再次心脏移植术后面临的问题

再次心脏移植后, 患者在第一年内的住院率较高, 与初次心脏移植患者相似, 约有 46% 的患者在第一年内需要住院[5]。最常见的住院原因是感染和/或排斥反应。再次移植后早期的主要死亡原因包括移植植物功能衰竭、多器官功能衰竭、感染以及急性排斥反应。晚期的死亡原因则包括移植植物功能衰竭、心脏移植植物血管病变(CAV)、多器官功能衰竭、肾功能衰竭、感染以及恶性肿瘤。在一项分析中, 三分之二的死亡发生在移植后的前 30 天或第一年内, 剩下三分之一的死亡发生在第一年之后[5]。无论是初次心脏移植还是再次移植, 第一年内任何形式的排斥反应或接受治疗的排斥反应的发生率没有显著差异, 分别约为 25% 和 27% [6]。

目前, 临床尚未明确在再次心脏移植患者中应采用何种免疫抑制方案。尽管直觉上可能认为再次移植后需要加强免疫抑制, 但考虑到患者已处于免疫抑制状态, 采用较为温和的免疫抑制方案可能更为合适, 以减少感染和恶性肿瘤的风险[7]。实际上, 再次移植后排斥反应的特点与初次移植相似, 但部分研究显示再次移植后感染发生率更高。工作组建议, 在选择再次移植的免疫抑制方案时, 应综合考虑以下因素: 初次与再次移植的时间间隔、再移植的适应症、受体年龄、既往排斥史、受体与初次及再次供体之间的 HLA 匹配程度、是否存在预先形成的 HLA 抗体、患者对免疫抑制剂的使用史及其副作用(如毒性、肾功能损伤)、已有的免疫抑制相关并发症(如恶性肿瘤、感染、肾功能异常)以及免疫抑制剂的药物监测进展[8][9]。

5. 再次心脏移植面临的伦理问题

RTx 面临许多复杂的伦理问题, 包括在供心分配是否公平、患者是否有自主权, 是否知情同意、医生在决定为患者手术治疗前的伦理挑战等。目前能够与终末期心脏疾病患者匹配供体心脏资源非常稀少。因此, 当尚未接受第一次移植的患者等待名单上仍有死亡时, 是否适合为先前的移植接受者提供第二次移植? Collins 等人[10]基于公正、公平、医疗适宜性等原则, 提出心脏移植是一个一次性的治疗方案, 已经做过一次心脏移植的患者不应该被允许再次心脏移植。我们认为, 无论是考虑初次移植还是再移植, 确定移植候选性的一个重要因素是移植后成功的可能性。例如, 急性心脏排斥反应或早期移植失败的患者, 通常不建议进行再次移植, 因为这种情况下的手术效果通常很差, 甚至可能加重患者的病情。只要医生和机构对没有其他生存选择的个别患者有承诺, 这些问题就不能得到充分解决。我们的道德责任是将挽救生命的治疗和资源导向那些更有可能从干预中受益的患者。这表明原发性心脏移植候选者应该得到优先考虑, 因为移植后的死亡率较低。

分配政策建议和器官分配公平性: 根据 Persad G 等人[11]在柳叶刀上发表的“分配稀缺医疗干预措施的原则”, 其中包含几项简单的分配原则, 根据其核心伦理价值, 可以概括为以下几类, 即: 平等待

人、偏袒最贫穷者、最大化总利益、促进和奖励社会有用性。

1) 平等待人原则：许多稀缺的医疗干预措施，如器官移植，是不可分割的。对于不可分割的商品，使人平等受益的人需要在稀缺干预中提供平等的机会——平等的机会，而不是等量的机会。2) 先到先得原则：在医疗保健领域，许多人支持先到先得的特护病房床位分配[12]或器官移植。美国胸科学会为这一原则辩护[13]，称其为“自然抽签——一种公平分配(重症监护病房)资源的平等主义方法”[12]。另一些人则认为它促进了机会的公平平等，并允许医生避免停止干预，例如呼吸机，即使其他标准支持将这些干预措施转移到新来者。有些人简单地把它等同于抽签分配[13]。3) 偏袒最穷的人：优先主义原则：哲学家把这种对最贫穷的人的偏爱称为优先主义[14]。一些人把最穷定义为目前缺乏有价值的东西，而另一些人把它定义为一生都缺乏有价值的东西[15]。两个原则体现了这两种解释。4) 病情最严重优先：首先治疗病情最严重的人，优先考虑那些如果不及时治疗，未来前景最糟糕的人。5) 最年轻优先：建议建立一个系统，根据个人在没有帮助的情况下与正常生命的距离来分配干预措施。虽然最年轻优先分配本身似乎是不可行的，但它可以在多原则分配系统中与预测和抽奖原则相结合。6) 总利益最大化原则：挽救最多的生命，获得更好的预后或生命年。7) 社会价值原则：与之前的价值观不同，社会价值不能自行指导分配[16]。相反，社会价值分配优先考虑特定的个人，使他们能够促进其他重要的价值观，或者奖励他们促进了这些价值观。8) 完整的生命系统：完整的生命体系最不容易受到腐败的影响。可以从身份证件中快速准确地确定年龄。预后分配鼓励医生改善患者的健康状况，不像对患病患者的不正当激励，也不像病情最严重的优先分配所造成的对健康状况的歪曲[17][18]。

为了实现稀缺医疗干预措施的公平分配，社会必须接受实施连贯的多原则框架的挑战，而不是依赖于简单的原则或退回到现状。根据以上原则制定更公平的器官分配政策，平衡患者的自主权和医疗资源的公平分配。

6. 儿童再次心脏移植

考虑到儿童移植时年龄小，移植心脏的预期寿命相对于儿童年龄短，在儿童人群中进行心脏再移植有一些独特的考虑因素。因此，与成人相比，儿科心脏再移植的发生率较高。

儿科心脏再移植约占所有儿科心脏移植的 5%，其中三次及四次再移植仅占该人群的 0.5%。根据 ISHLT 登记处和 OPTN 数据库的分析，儿童心脏再移植的中位年龄为 14 岁(范围为 1 至 26 岁)，初次移植后平均移植间隔为 6.8 ± 5.1 年[19][20]。与成人相似，儿科再移植的主要指征是 CAV，少数情况则是由于原发性或非特异性移植失败、急性排斥反应、慢性排斥反应或超急性排斥反应[11][13]。不良预后指标包括移植间隔时间短于 6 个月或更短，以及因原发性移植物衰竭而进行移植。若将因原发性移植物衰竭的患者排除在外，儿童再移植的生存率与初次移植的生存率无显著差异。其他不良预后因素包括：需要机械循环支持(MCS)、呼吸机支持或使用心肺膜氧合(ECMO)、移植时代较早等[21]。与初次接受心脏移植的儿童相比，再次接受心脏移植的儿童更容易出现高血压、高脂血症、肾功能不全、早期和晚期排斥反应、移植物衰竭以及 CAV 的风险增加。在 ISHLT 的分析中，尽管初次儿科移植和再移植的早期生存率相似(初次移植的 1 年生存率为 84%，再移植的为 81%；5 年生存率分别为 72%和 63%)，但再移植的晚期死亡风险显著更高(10 年生存率为 60%对 46%，20 年生存率为 42%对 26%)。初次儿科移植的中位生存期为 15 年，而再移植的中位生存期仅为 7.3 年。此外，小儿原发性移植和再移植的恶性肿瘤发生率具有可比性。

改善儿童 RTx 的预后需要多方面的努力，包括手术前的全面评估和准备、术中技术的优化、术后个体化管理以及长期随访和支持。同时，通过技术创新和多学科合作，可以进一步提高二次心脏移植的成功率和患者的长期生存质量。

1) 对二次移植的儿童患者进行全面评估, 包括心功能、排斥情况、感染状态、肾功能、肝功能以及心理状态。确保患者或家属充分理解二次移植的风险和益处。对于等待二次移植的患者, 尽可能通过药物治疗(如强化免疫抑制治疗、抗体处理)或机械辅助设备(如左心室辅助装置, LVAD)来稳定患者的临床状况。控制感染和其他并发症, 确保患者在最佳状态下接受手术。2) 定期随访: 建立长期随访机制, 定期评估患者的心功能、免疫状态和整体健康状况。3) 心理支持: 对儿童患者及其家庭提供心理支持, 帮助他们应对长期治疗的压力。4) 药物依从性管理: 教育患者和家属严格遵守免疫抑制药物的服用方案, 避免因药物不依从导致的排斥反应。

7. 未来研究方向

RTx 的未来研究主要集中在三个方面: 优化免疫抑制治疗方案、新技术的应用和提高患者的预后。首先, 研究制造新的免疫抑制药物, 对不同的患者行个性化治疗方案, 从而减少心脏排斥反应的发生, 进而改善患者的长期生存质量。其次, CAV 是心脏移植术后最常见的死亡原因[22], 有研究表明[23], 通过使用一种叫做基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的抑制剂, 可以降低 MMP-9 的水平和活性, 能够抑制心室重构、抗炎、改善心肌缺血/再灌注损伤、预防心血管事件的发生, 从而减少心脏移植后的排斥反应。这些效果有助于预防和治疗 CAV, 为患者提供了新的治疗靶点。这不仅可以改善心脏移植的长期疗效, 还能提高患者的生存率和生活质量。目前临床上应用的 ECMO, 左心辅助装置, IABP 等设备(MCS)的开发与应用延长患者等待移植的时间[24] [25], 在心脏移植手术这个时间段里起到桥接作用。更重要的是, 需要对心脏移植患者建立长期随访机制, 未病先防, 预防永远大于治疗。优化术后管理策略, 提高患者的生存率和生活质量。希望通过以上方案, 可以提高 RTx 成功率, 降低心脏移植患者二次移植率。

8. 结论

RTx 是一项复杂且具有挑战性的手术, 需要临床医生具有一定的资历和良好的技术, 同样 RTx 是心脏移植术后出现移植物功能衰竭、排斥反应、移植物血管病变等严重并发症病人的救命稻草。在实施 RTx 手术时, 临床医生应严格把握手术适应症及相对禁忌症, 尽可能降低术后并发症的发生。伦理问题也不容忽视, 如何在有限的供体资源中平衡初次移植与再次移植患者的需求, 是一个需要深思的问题。未来应优化免疫抑制方案、开发新技术、改善患者预后等, 使 RTx 成为一种可行的选择, 为更多患者带来希望。

参考文献

- [1] Chambers, D.C., Cherikh, W.S., Goldfarb, S.B., Hayes, D., Kucheryavaya, A.Y., Toll, A.E., *et al.* (2018) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Fifth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **37**, 1169-1183. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.020>
- [2] Lund, L.H., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Christie, J.D., Dipchand, A.I., *et al.* (2014) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-First Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **33**, 996-1008. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003>
- [3] Belli, E., Leoni Moreno, J.C., Hosenpud, J., Rawal, B. and Landolfo, K. (2014) Preoperative Risk Factors Predict Survival Following Cardiac Retransplantation: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 1972-1977.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.013>
- [4] Radovancevic, B., McGiffin, D.C., Kobashigawa, J.A., Cintron, G.B., Mullen, G.M., Pitts, D.E., *et al.* (2003) Retransplantation in 7,290 Primary Transplant Patients: A 10-Year Multi-Institutional Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **22**, 862-868. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(02\)00803-3](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(02)00803-3)
- [5] Srivastava, R., Keck, B.M., Bennett, L.E. and Hosenpud, J.D. (2000) The Results of Cardiac Retransplantation: An Analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing

- Thoracic Registry. *Transplantation*, **70**, 606-612. <https://doi.org/10.1097/00007890-200008270-00013>
- [6] Rizvi, S.A., Luc, J.G.Y., Choi, J.H., Phan, K., Moncho Escrivà, E., Patel, S., *et al.* (2018) Outcomes and Survival Following Heart Retransplantation for Cardiac Allograft Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, **7**, 12-18. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.01.09>
 - [7] Kubiak, G.M., Kwieceński, R., Zakliczyński, M., Hawranek, M., Nożyński, J., Król, B., *et al.* (2018) Cardiac Retransplantation as a Promising Treatment Option for Late Graft Failure—Zabrze Experience. *Kardiologia Polska*, **76**, 1015-1017. <https://doi.org/10.5603/kp.2018.0119>
 - [8] Klauss, V., König, A., Spes, C., Meiser, B., Rieber, J., Siebert, U., *et al.* (2000) Cyclosporine versus Tacrolimus (FK 506) for Prevention of Cardiac Allograft Vasculopathy. *The American Journal of Cardiology*, **85**, 266-269. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00631-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00631-1)
 - [9] Phan, K., Luc, J.G.Y., Xu, J., Maltais, S., Stulak, J.M., Yan, T.D., *et al.* (2017) Utilization and Outcomes of Temporary Mechanical Circulatory Support for Graft Dysfunction after Heart Transplantation. *ASAIO Journal*, **63**, 695-703. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000000599>
 - [10] Collins, E.G. and Mozdierz, G.J. (1993) Cardiac Retransplantation: Determining Limits. *Heart Lung*, **22**, 206-212.
 - [11] Persad, G., Wertheimer, A. and Emanuel, E.J. (2009) Principles for Allocation of Scarce Medical Interventions. *The Lancet*, **373**, 423-431. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60137-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60137-9)
 - [12] (1997) Fair Allocation of Intensive Care Unit Resources. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **156**, 1282-1301.
 - [13] Childress, J.F. (2001) Putting Patients First in Organ Allocation: An Ethical Analysis of the U.S. Debate. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, **10**, 365-376. <https://doi.org/10.1017/s0963180101004054>
 - [14] Parfit, D. (1997) Equality and Priority. *Ratio*, **10**, 202-221. <https://doi.org/10.1111/1467-9329.00041>
 - [15] Kumar, R. (1995) Morality, Mortality Vol 1: Death and Whom to Save from It. *Journal of Medical Ethics*, **21**, 248.2-249. <https://doi.org/10.1136/jme.21.4.248-a>
 - [16] Howard, D.H. (2001) Hope versus Efficiency in Organ Allocation. *Transplantation*, **72**, 1169-1173. <https://doi.org/10.1097/00007890-200109270-00037>
 - [17] Murphy, T.F. (2004) Gaming the Transplant System. *The American Journal of Bioethics*, **4**, 28. <https://doi.org/10.1162/152651604773067532>
 - [18] Morreim, E.H. (2005) Another Kind of End-Run: Status Upgrades. *The American Journal of Bioethics*, **5**, 11-12. <https://doi.org/10.1080/15265160500194246>
 - [19] Conway, J., Manliot, C., Kirk, R., Edwards, L.B., McCrindle, B.W. and Dipchand, A.I. (2014) Mortality and Morbidity after Retransplantation after Primary Heart Transplant in Childhood: An Analysis from the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **33**, 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.11.006>
 - [20] Bock, M.J., Nguyen, K., Malerba, S., Harrison, K., Bagiella, E., Gelb, B.D., *et al.* (2015) Pediatric Cardiac Retransplantation: Waitlist Mortality Stratified by Age and Era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **34**, 530-537. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.05.014>
 - [21] Mahle, W.T., Vincent, R.N. and Kanter, K.R. (2005) Cardiac Retransplantation in Childhood: Analysis of Data from the United Network for Organ Sharing. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **130**, 542-546. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.02.050>
 - [22] Barbieri, L.R., Lourenço-Filho, D.D., Tavares, E.R., Carvalho, P.O., Gutierrez, P.S., Maranhão, R.C., *et al.* (2017) Influence of Drugs Carried in Lipid Nanoparticles in Coronary Disease of Rabbit Transplanted Heart. *The Annals of Thoracic Surgery*, **104**, 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.044>
 - [23] 王嘉慧, 孙博, 王丹, 等. MMP-9 在心脏移植血管病变中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(22): 102-104.
 - [24] Bartoli, C.R., Kang, J. and Motomura, T. (2020) Decreased RPM Reduces Von Willebrand Factor Degradation with the EVAHEART LVAS: Implications for Device-specific LVAD Management. *Journal of Cardiac Surgery*, **35**, 1477-1483. <https://doi.org/10.1111/jocs.14620>
 - [25] Zayat, R., Moza, A., Grottke, O., Grzanna, T., Fechter, T., Motomura, T., *et al.* (2019) In Vitro Comparison of the Hemocompatibility of Two Centrifugal Left Ventricular Assist Devices. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **157**, 591-599.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.07.085>