

。临床研究。

心脏移植围术期处理经验

黄雪珊 陈道中 陈良万 翁钦永 邱罕凡 吴锡阶 廖崇先*

摘要

目的: 总结 8 例心脏移植围术期处理的临床经验。
方法: 8 例晚期心脏病患者接受同种异体原位心脏移植术, 围术期免疫抑制剂采用两剂赛尼哌加环磷酰胺诱导方案, 维持治疗为环孢素 A + 霉酚酸酯(或硫唑嘌呤) + 泼尼松三联方案, 术后 72 h 内保持低水平的中心静脉压。
结果: 8 例受者均存活, 围术期及随访期间受者均无急性排斥反应、移植物功能不全、肝肾功能不全、严重机会性感染等并发症。
结论: 围术期适当强度的免疫抑制治疗, 合理应用强心利尿和抗生素预防治疗是防治心脏移植术后并发症的有效方法。
关键词 心脏移植 免疫抑制 围术期 并发症

Perioperative Management Experience of Cardiac Transplant Patients

Huang Xueshan, Chen Daozhong, Chen Liangwan, et al.

Department of Cardiac Surgery, the Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350001), Fujian

Abstract

Objectives: To sum up perioperative management experience of eight consecutive cardiac transplant patients.
Methods: Eight patients with end-stage cardiomyopathy undergoing orthotopic cardiac transplantation were treated with two-dose anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody(daclizumab)and cyclophosphamide induction therapy perioperatively. Maintenance immunosuppression was achieved with cyclosporine, mycophenolate mofetil or azathioprine and prednisolone. Central venous pressure was kept at low level within 72-hour postoperatively.
Results: All recipients survived. There were no acute allograft rejection, acute allograft dysfunction, hepatic and renal dysfunction and severe opportunistic infection episodes at perioperation or in the follow-up period.
Conclusions: Proper immunosuppressive therapy combined with rational application of inotropic support and diuretic therapy and antibiotic prophylaxis at perioperation were the most effective measures for prevention and treatment of postoperative complications of cardiac transplantation.
Key words Cardiac transplantation; Immunosuppression; Perioperation; Complications

(Chinese Circulation Journal, 2004, 19; 222.)

1995 年 8 月至 2003 年 11 月, 我院施行 45 例同种异体原位心脏移植手术, 37 例受者获长期存活, 恢复正常学习、工作和生活。心脏移植围术期处理方案已几经改进, 积累了一些经验, 最近连续 8 例受者采用改进方案, 术后恢复快, 近期临床疗效优于我们早期和国内其他方案^[1~3]。总结报告如下。

1 资料和方法

2002 年 6 月至 2003 年 11 月连续 8 例晚期心脏病患者接受原位心脏移植手术, 其中男性 6 例, 女性 2 例, 年龄 13 ~ 45 岁, 平均(30.1 ± 13.6)岁, 体重 43 ~

71 kg, 平均(59.3 ± 12.5) kg。6 例为终末期扩张型心肌病, 其中 3 例伴频发室性早搏, 2 例伴肾功能不全, 1 例乙型肝炎病毒表面抗原、核心抗体及丙型肝炎病毒抗体阳性; 2 例为肥厚型心肌病, 其中 1 例术前出现心跳骤停经心肺复苏成功, 另 1 例移植前 4 个月发生脑栓塞并伴肝功能不全。术前心功能 IV 级 6 例, III 级 2 例; 7 例左心室射血分数 0.18 ~ 0.26, 平均 0.21 ± 0.03, 另 1 例肥厚型心肌病伴左心室附壁血栓者射血分数 0.43; 肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)2.2 ~ 7.8 Wood, 平均(4.2 ± 2.0) Wood。供体均为男性脑死亡者, 年龄 < 35 岁。供受体之间 ABO 血

型一致, 群体反应抗体试验 $<10\%$, 淋巴毒试验阴性, 6 例供受体体重比 $92\% \sim 109\%$, 另 2 例女性受者供受者体重比分别为 $125\%、140\%$ 。7 例采用经典术式, 1 例为双腔术式。异地取供心, 保存液为 4°C Stanford 大学液, 术中心肌保护用冷血停搏液。供心热缺血时间 $(6 \pm 3) \text{ min}$, 冷缺血时间 $(85 \pm 26) \text{ min}$, 体外转流时间 $(96 \pm 30) \text{ min}$ 。

免疫方案: 所有受者移植术中体外循环前及升主动脉开放前分别予甲强龙 1.0 g 和 0.5 g 静脉注射。术前 1 天、手术当日及术后第 13 天分别予赛尼哌 1.0 mg/kg 、 0.5 mg/kg 及 1.0 mg/kg 静脉注射共 3 次, 进行免疫诱导; 手术当日至术后第 1 天予环磷酰胺 200 mg/d 静脉滴注, 术后第 2 天开始服霉酚酸酯 $1.5 \sim 2.0 \text{ g/d}$; 手术当日至术后第 2 天予甲强龙 $0.25 \sim 0.50 \text{ g/d}$ 静脉注射, 第 3 天改服泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 第 4 天开始服环孢素 A。维持治疗采用环孢素 A + 霉酚酸酯 + 泼尼松三联方案。霉酚酸酯服用 $1 \sim 2$ 个月后改为硫唑嘌呤 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。依环孢素 A 全血浓度谷值、峰值来调整环孢素 A 最适用量, 环孢素 A 服用量为 $3 \sim 6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 谷值在 $200 \sim 300 \mu\text{g/L}$ (6 个月后调整为 $150 \sim 200 \mu\text{g/L}$), 峰值在 $900 \sim 1100 \mu\text{g/L}$ 。泼尼松服后第 2 天即开始每日递减 5 mg , 直至 $0.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 维持 $3 \sim 6$ 个月后停药。

围术期监测治疗: 移植术后前 36 h 经 Swan-Ganz 管持续监测血流动力学, 心排量 $3.8 \sim 9.1 \text{ L/min}$, 心脏指数 $46.7 \sim 106.74 \text{ ml}/(\text{s} \cdot \text{m}^2)$, 混合静脉血氧饱和度 $0.72 \sim 0.88$, 肺毛细血管楔压 $8 \sim 12 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 中心静脉压基本维持在 $4 \sim 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。4 例移植后 $48 \sim 72 \text{ h}$ 内应用小剂量 [$1.5 \sim 3.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] 多巴酚丁胺和多巴胺, 2 例术前 PV R 大于 4 Wood 的患者加用前列腺素 E_1 降肺动脉压治疗, 1 例术后肺动脉吻合口压差 $>10 \text{ mmHg}$, 为预防右心功能不全除用前列腺素 E_1 外还加用肾上腺素强心治疗, 另 1 例因出现高心排出量而加用硝普钠。术后 72 h 内呋喃苯胺酸(速尿)用量 $80 \sim 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$, 保持尿量 $\geq 100 \text{ ml/h}$ 。术后 $6 \sim 12 \text{ h}$, 平均 $(9 \pm 3) \text{ h}$, 拔除气管插管。胸腔引流量 $150 \sim 530 \text{ ml}$, 平均 $(230 \pm 60) \text{ ml}$, 4 例行成分输血(血浆或红细胞悬液)。围术期均用青霉素 + 氨苄青霉素 + 舒普深预防细菌感染, 以制霉菌素和阿昔洛韦预防真菌、病毒感染, 2 例加用两性霉素 B 雾化吸入预防肺部真菌感染。

2 结果

利康复出院, 隔离 $14 \sim 26$ 天, 平均 $(22 \pm 4) \text{ 天}$, 住院 $26 \sim 56$ 天, 平均 $(38 \pm 9) \text{ 天}$ 。住院期间仅 1 例发生亚临床感染, 痰培养为克雷伯氏菌, 无明显临床症状、肺部体征及 X 线表现, 经预防性治疗后治愈, 其余受者痰致病菌和真菌培养均为阴性。除 1 例术前肝功能不全者术后予阿拓莫兰和思美泰护肝治疗, 其余受者术后肝肾功能均正常, 无急性排斥反应、移植物功能不全、移植后糖尿病、严重机会性感染等并发症。

随访 $4 \sim 16$ 个月, 平均 $(10.0 \pm 4.2) \text{ 个月}$, 所有受者心功能均为 0 级, 生活质量良好, 恢复正常工作和学习。随访心脏彩色超声心动图检查示: 移植物左、右心室功能良好, 射血分数 $0.63 \sim 0.82$, 平均 0.71 ± 0.06 , 1 例肺动脉吻合口处有 12 mmHg 的压力阶差, 未予特殊处理。移植后中远期急性排斥反应监测主要根据临床表现、心脏彩色超声心动图及心肌酶学检测, 8 例受者随访期间均未发生急性排斥反应, 且无肝肾功能损害、骨髓抑制、糖尿病、高脂血症、高血压、巨细胞病毒感染等其他并发症。

3 讨论

我国已有多家医院报道开展了心脏移植术, 但普遍存在费用高、隔离时间长、并发症多等问题^[1~3]。预防移植后并发症, 缩短隔离时间, 提高近远期疗效, 降低医疗费用, 促进心脏移植技术的普及化, 必须改进围术期处理方案。本组连续 8 例采用改进围术期处理方案的移植受者除需进行免疫抑制治疗外, 其术后恢复情况与临床常规心脏手术患者基本相仿。

免疫抑制方案改进 经典免疫抑制方案, 术后早期急性排斥反应的发生率较高^[1]。终末期扩张型心肌病患者由于长期的充血性心力衰竭, 静脉淤血动脉灌注不足, 术前胃肠淤血、肝功能较差, 术前和术后早期应用肝肾毒性较强的环孢素 A 或他克莫司(FK506), 耐受性较差, 生物利用度低, 血药浓度不稳定, 易致早期急性排斥反应。基于以上的原因, 本组采用生物制剂进行免疫诱导治疗, 以人源化单克隆抗体赛尼哌特异阻断白细胞介素-2 受体, 抑制白细胞介素-2 介导的急性排斥反应, 减少全身性免疫抑制^[4,5]。国外心脏移植常用五剂赛尼哌诱导方案, 6 个月内发生急性排斥反应的可能性极低^[5], 本组采用两剂赛尼哌方案(考虑到体外循环、预充、出血、输血等因素对赛尼哌的影响, 手术当日补充半剂)辅以小剂量环磷酰胺, 不仅节省费用, 且疗效相当; 此方案推迟环孢素 A 服用, 随着胃肠功能恢复, 只需较低的初始剂量即可达到

与供心保护不良、受者术前 PVR 高、急性排斥反应等有关^[6]。供心保护的关键是应尽量缩短热缺血时间,不宜超过 15 min。一般认为 $PVR < 6$ Wood, 是扩张型心肌病行心脏移植的手术指征^[6], 而肥厚型心肌病的肺血管高阻力主要由左心室舒张功能不全所致, 对吸氧及血管活性药物反应性较好, 跨肺压力阶差较小^[7], 多为可逆性, 本组 2 例肥厚型心肌病的受者术前 PVR 均 > 7 Wood, 移植后都下降到正常。受者术后 36 h 内常规持续监测心排量、心脏指数、混合静脉血氧饱和度、中心静脉压和肺动脉压, 以中心静脉压监测最重要; 因为去神经心脏主要通过中心静脉压(容量)的增加来增加搏出量, 依赖循环中儿茶酚胺来增加心率和收缩力, 心室舒张功能较差, 特别是右心室无法耐受较大的前负荷; 此外, 移植早期大剂量激素应用导致水钠潴留和全身性炎症反应等影响, 故术后前 72 h 必须积极利尿, 中心静脉压维持在 $4 \sim 10$ mmHg; 并以小剂量多巴酚丁胺维持心率在 $90 \sim 110$ 次/分, 减少心脏充盈, 使移植体适应较高的右心后负荷; 若中心静脉压和肺动脉压逐渐升高, 则可能出现移植体右心功能不全表现; 移植后肺动脉收缩压持续超过 45 mmHg, 需尽早予肾上腺素强心和(或)吸入一氧化氮^[8]。预防移植体功能不全的外科技术关键是应尽可能保证肺动脉吻合口无压力阶差, 本组有 1 例受者(术前 PVR 为 2.8 Wood)由于供受体肺动脉严重不匹配, 肺动脉吻合口存在 $12 \sim 16$ mmHg 压力阶差, 术后第 2 天屏气(排便)后出现中心静脉压升高(32 cmHg)、血压下降等右心功能不全前兆, 经予肾上腺素强心并积极利尿后方好转。Kirklin 指出肺动脉吻合口狭窄极易引起术后早期移植体右心功能不全, 压力阶差超过 10 mmHg 必须行外科处理^[7]。供受体体重差 $> 20\%$ 的供心属于“超大型供心”, 能耐受较大 PVR^[8], 但易出现高血压等左心高心排量表现, 需早期应用较强的扩血管药。

围术期器官维护 环孢素 A 的肝肾毒性为剂量依赖性, 必须密切监测血药浓度, 除谷值(C_0)浓度监测外, 现在多推荐监测峰值(C_{max}), 服用新山地明(Neoral)的峰值常采用服药后 2 h 浓度(C_2)较稳定可靠; 环孢素 A 免疫抑制强度与浓度—时间曲线下面积(area under the curve, AUC)有关, 若峰值在理想范围内, 即使谷值较低, 其免疫抑制强度可能已足够, 无需再加大服用量以达到目标谷值, 以免出现免疫抑制过度 and 肝肾毒性。移植前合并肝功能不全的受者, 服用环孢素 A 应从低剂量开始。环孢素 A 通过影响血中肾素水平和血管平滑肌细胞分泌机制影响血管张力, 常抑制

用长效型钙离子拮抗剂不仅可保护冠状动脉和肾血管等, 还可减少环孢素 A 用量, 降低毒性。目前尚难以克服慢性排斥反应, 服用阿司匹林和维生素 E、减少脂肪摄入可能有助于预防移植体冠状动脉增殖性病变。硫唑嘌呤有明显的骨髓抑制作用, 易导致贫血, 为保持移植后早期稳定的环孢素 A 有效血药浓度, 宜以副作用较小而效果更佳的霉酚酸酯替代之。

感染防治 术前适当调整受者的体质状态, 减少手术时间和出血, 术后少输血, 尽快拔除气管插管、漂浮导管、动脉测压管、胸腔引流管、导尿管、深静脉留置管等有创管道, 尽早进食和下床活动, 做好病原学跟踪监测, 都是防治移植后感染的基本原则。经典方案移植早期应用大剂量激素, 外周血淋巴细胞明显减少, 且易并发移植后糖尿病, 术后头 1 个月内严重临床感染的发生率较高^[9]。改进的围术期处理方案以高特异性生物制剂免疫诱导, 减少甲强龙用量, 泼尼松快速撤退性减量, 无一例发生糖尿病; 术后广谱抗菌素应用 3~4 天, 减少菌群失调, 常规服抗霉菌和抗病毒药 3~4 周, 亚临床感染和临床感染的发生率明显减少; 8 例受者中 7 例移植后无任何呼吸道感染症状。为预防机会性感染, 采用经典方案的受者通常需严格隔离 4 周^[2,9], 而改进方案在移植后 2 周即可解除隔离, 大大节省费用。

4 参考文献

- 1 廖崇先, 李增棋, 陈道中, 等. 原位心脏移植 18 例. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17: 204—206.
- 2 陈昊, 王春生, 宋凯, 等. 10 例同种异体原位心脏移植的术后近期处理经验. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17: 266—268.
- 3 李彤, 蔡振杰, 刘维永, 等. 心脏移植术后的免疫抑制治疗与排斥反应的监测. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 294—295.
- 4 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 新型生物免疫制剂在心脏移植中应用二例. 中国循环杂志, 2004, 19: 58.
- 5 Benjaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. N Engl J Med, 2000, 342: 613—619.
- 6 王春生, 洪涛, 赵强, 等. 11 例原位心脏移植成功的初步经验. 中华心血管病杂志, 2002, 30: 43—45.
- 7 Kirklin JK. Management of the recipient during the transplant hospitalization. In: Kirklin JK, ed. Heart transplantation. 1/ed. Birmingham: Churchill Livingstone, 2002. 375—389.
- 8 Coe PF. Managing pulmonary hypertension in heart transplantation: meeting the challenge. Crit Care Nurse, 2000, 20: 22—28.
- 9 李增棋, 廖崇先, 廖东山, 等. 16 例心脏移植术后早期感染的防治. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 224—226.

(收稿日期: 2003-12-14)

(编辑: 朱燕嫣)