

同种异体原位心脏移植术后的监测治疗

赵斌, 蒋立虹, 邹弘麟, 韦杰, 王萍, 孙小林, 李华, 邢正江

【摘要】 目的 总结昆明市延安医院云南省心脏移植中心 11 例同种异体原位心脏移植术后的监测治疗。**方法** 选择 2003 年 3 月—2008 年 9 月进行同种异体原位心脏移植术患者 11 例, 手术均按标准法行同种异体原位心脏移植, 术后抗排斥反应治疗采用环孢素 (CsA) + 霉酚酸酯 (MMF) + 泼尼松 (Pred) 三联方案, 并给予严密的监测治疗。**结果** 11 例患者均一期恢复良好出院, 出院后 6 例患者存活至今, 心理状态良好, 血流动力学稳定, 无明显免疫排斥迹象; 3 例患者死亡, 其中 1 例因患者自己暗地里不规律服用免疫抑制药物引起急性排斥反应, 经我科救治好转后出院, 仍然不规律服用免疫抑制药物而猝死家中, 1 例肺部严重感染, 1 例急性右心衰竭经再次入院抢救, 无效死亡。**结论** 心脏移植是目前终末期心脏病最有效的治疗手段, 术后的监测治疗十分关键。

【关键词】 心脏移植; 心脏病; 监测, 免疫学

【中图分类号】 R 617 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-5971 (2013) 02-0038-03

心脏移植已成为目前经过选择的终末期心脏病治疗的有效合理的方法, 其术后 1 年生存率可达 90% 以上, 5 年生存率部分可高达 80.7%, 10 年存活率已经超过 50%^[1]。作为目前终末期心脏病最有效的治疗手段之一的同种异体心脏移植术, 自 1967 年 Barnard 成功将原位心脏移植应用于临床以来, 至 2003 年 6 月, 据国际心肺移植协会 (ISHLT) 统计全世界共完成近 64700 例次原位心脏移植^[2], 已逐渐成为心血管外科的常规手术。我国自 1978 年开展心脏移植至今, 初期病例报道数量较少, 近几年获得迅猛发展, 效果亦与国际先进水平接近。2003 年 3 月—2008 年 9 月, 我科连续对 11 例终末期心脏患者实施了同种异体原位心脏移植术, 5 例死亡, 6 例存活, 而且在术后的监测治疗中也积累了一定的临床经验, 现报道如下。

作者单位: 650051 云南省昆明市, 昆明医科大学附属延安医院心脏大血管外科 ICU, 云南省心血管病医院, 云南省心脏移植中心

通讯作者: 赵斌, 650051 云南省昆明市, 昆明医科大学附属延安医院心脏大血管外科 ICU, 云南省心血管病医院, 云南省心脏移植中心; E-mail: zhaobinyunyun@yeah.net

1 资料与方法

1.1 一般资料 心脏移植受体患者共 11 例, 其中男 8 例, 女 3 例; 年龄 17~54 岁; 体质量 35~70kg。术前诊断: 扩张性心肌病 9 例, 终末期缺血性心肌病 2 例; 心功能 III~IV 级, 心力衰竭 II~III 度; 其中心源性肝损伤 2 例, 心房纤颤 3 例, 心房纤颤合并完全性右束支传导阻滞 2 例, 频发室性期前收缩 4 例。本组患者入院后均经过持续 15d~2 个月不等的吸氧治疗和强心、利尿、扩血管等改善心功能、减轻心脏负荷的治疗, 症状改善不明显, 疗效不佳。供体为 11 例脑死亡志愿者, 年龄 20~35 岁。心脏供体与受体 ABO 血型相同, 淋巴细胞毒交叉配合试验 (PRA) 反应率 <10%, HLA 组织配型相合或半相合。

1.2 方法

1.2.1 手术 术前 1d 晚给环孢素 (CsA) 1 次, 开放升主动脉前快速静脉注射塞尼哌 50mg、甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 500mg; 开放主动脉后快速微量泵入甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 500mg, 并短期应用前列腺素 E1 降低肺动脉压力。移植手术顺利, 心脏自动复跳。供心热缺血时间 0~25min, 冷缺血时间 0~179min, 全体外循环转流时间 82~102min, 部分转流时

- 4 Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, et al. NGF, DCX and NSE up-regulation correlates with severity and outcome of head trauma in children [J]. Neurology, 2009, 72 (7): 609-616.
- 5 Putcha GV, LE S, Fmk S, et al. JNK-mediated BIM phosphorylation potentiates BAX-dependent apoptosis [J]. Neuro, 2003, 38 (6): 899-914.
- 6 梁庆成, 臧召霞, 刘佩芳, 等. 神经节苷脂 GM1 在缺血性脑血管病中的神经保护机制 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2005, 13 (1): 50-54.
- 7 Guegan C, Ceballos-Picot I, Chevalier E, et al. Reduction of ische-

mic damage in NGF-transgenic mice: correlation with enhancement of antioxidant enzymeactivities [J]. Neurobiol Dis, 1999, 6 (3): 180-189.

- 8 刘卫平, 伊西才, 甄海宁, 等. 鼠神经生长因子预防颅脑损伤后功能障碍临床观察 [J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9 (2): 193-195.
- 9 潘树义, 王苏平, 钟世镇. 神经生长因子对脑保护作用的对比研究 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10 (2): 112-114.

(收稿日期: 2012-09-12)

间 62 ~ 77 min, 主动脉阻断时间 90 ~ 99 min。

1.2.2 术后用药 术后专用 ICU 消毒隔离病房监护治疗, 常规预防性应用抗生素和抗病毒药物。争取早期撤离呼吸机, 呼吸机辅助约 10 ~ 20 h, 患者清醒后拔除气管内插管, 拔管前给予甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 500 mg 抗排斥反应。待可以进食水后, 即给口服 CsA 4 ~ 6 mg/kg 和泼尼松 (Pred) 40 mg/kg, 2 次/d, 霉酚酸酯 (MMF) 500 mg, 3 次/d。术后注意动态监测 CsA 血药谷浓度, 以调整药物用量, 前 3 个月 CsA 血药谷浓度控制在 200 ~ 300 $\mu\text{g/L}$, 之后半年维持在 200 ~ 250 $\mu\text{g/L}$ 。Pred 每 3 d 减量 0.5 mg, 减至 10 mg 维持 1 年。隔离治疗约 1 个月至 1 个半月康复出院, 其间未发生急性排斥反应、感染、心力衰竭等事件。出院时向患者及其家属详细交代服药剂量及其相关情况。

1.3 术后监测

1.3.1 有创性监测

1.3.1.1 术后早期持续监测动脉血压、肺动脉压、中心静脉压、肺毛细血管嵌顿压, 定时检测动脉血气、血电解质、血常规。当患者病情稳定后, 要尽早撤除各项有创性监测管道, 尽量减少感染概率。

1.3.1.2 心内膜活检 (EMB): EMB 目前仍然是监测急性排斥反应的金标准, 但是介于该项检查给患者及其家属带来的心理负担较大, 且诊断性用药效果显著, 故我科未进行此项检测。

1.3.2 无创性监测

1.3.2.1 症状与体征: 术后严密监测体温、心率/心律、呼吸、血压等变化, 心、胸引流液量, 尿量以及出入量情况; 是否存在疲乏无力、嗜睡、食欲不振、胸闷心悸、咳嗽、呼吸困难等情况。

1.3.2.2 心电图变化: 观察 ST-T 改变情况, 测量各导联 QRS 电压绝对值。

1.3.2.3 X-ray 征象: 观察心影变化, 测定心胸比例, 观察肺部是否有感染, 心包及胸腔是否有积液。

1.3.2.4 心脏超声监测: 观察心脏各腔室大小, 测定心脏指数、射血分数 (EF), 测量室间隔厚度及左室心肌厚度, 心肌运动情况。

1.3.2.5 定期行肝、肾功能检查: 动态监测各项指标变化情况, 以指导合理用药。

1.3.2.6 血清酶学改变监测: 监测血清心肌酶学指标、肌钙蛋白 (cTnI) 的变化。

1.3.2.7 血气分析及电解质、血糖的监测: 维持内环境相对稳定。

1.3.2.8 CsA 血药谷浓度的定期监测: 以合理调整 CsA 的用药剂量及免疫抑制方案的调整。

1.3.2.9 细菌与真菌培养: 血清病毒抗体、血、痰、尿、粪以及拔出的各导管进行相应的细菌与真菌培养进行感染监测。

1.3.2.10 冠脉造影检查: 远期病例行冠脉造影检查是否存在移植冠状动脉硬化。

1.4 随访 出院后患者与我科医生保持电话联系, 大约每月患者来院复查 1 次, 并行血 CsA 谷浓度检测、心电图、胸部 X

线片和超声心动图检查。

2 结果

11 例患者均一期恢复良好出院, 出院后基本上均能生活自理, 能进行适当负荷的体育运动, 能从事一定性质的正常工作, 1 例女性患者身为人民教师, 已经重返昔日美丽的校园。6 例患者存活至今, 5 例患者死亡。其中 2 例因患者自己暗地里不规律服用免疫抑制药物引起急性排斥反应, 经我科救治好转后出院, 仍然不规律服用免疫抑制药物而猝死家中; 2 例肺部严重感染、1 例急性右心衰竭经再次入院抢救, 无效死亡。

3 讨论

心脏移植是对临床常规治疗无效的晚期或进展期心脏病惟一可行的治疗方法, 国内仅少数单位开展此项工作, 与国外差距甚远^[3]。目前全球每年进行心脏移植的病例数在 1500 例左右^[4]。心脏移植是高风险手术, 围术期死亡率仍然高于其他心外科手术。据世界心脏移植协会 (ISHLT) 统计, 全世界 2003 年 1 月—2004 年 9 月共完成心脏移植 5237 例, 在院死亡 388 例 (7.4%)。有报道, 心脏移植患者术后 1 个月的存活率为 93.0%^[5]。心脏移植的围术期处理与其他心外科手术有所不同, 术后的并发症多样, 各个系统都可能发生, 且并非独立存在, 有时可造成恶性循环。

作为单一器官的心脏, 移植后立刻就要承担受体的全部泵血功能, 供体心脏离体后心肌缺血又可能导致心肌细胞产生不同程度的水肿。因此, 围术期合理的处置是保证移植成功的重要因素之一。其中, 术后的监测治疗也显得十分关键, 加强心肺功能支持、合理的免疫抑制剂治疗、预防免疫排斥反应以及感染的发生和患者的心理疏导是其重要的环节。

3.1 术后一般监测 监测患者的症状和体征, 监测血流动力学指标, 定期进行血生化、血清心肌酶学指标、cTnI 和血常规、胸部 X 线片、心电图和超声心动图检查, 必要时进行痰培养和尿培养等检查。全面掌握患者的病情进展和变化, 特别是监测有无免疫排斥反应、感染、心功能不全、全身其他重要脏器损伤、心理障碍等, 以及时指导临床治疗, 确保手术的成功。定期监测血 CsA 浓度, 调整药物用量, 尽量达到预期理想状态。监测动脉血气和电解质, 维持内环境相对稳定。

3.2 急性排斥反应的监测治疗

3.2.1 监测 急性排斥反应多发生在术后 1 ~ 20 周, 10 周发生率最高, 半年后急性排斥反应的发生率明显下降, 1 年后发生的机会则更少^[6]。心脏移植术后第 1 年能否成功, 主要取决于急性排斥反应的控制情况。能否控制急性排斥反应, 主要取决于是否有恰当而确切的急性排斥反应监测指标。EMB 是早期诊断心脏急性排斥反应最为可靠的“金标准”, 目前, EMB 证实心脏移植患者排斥反应多为 0 ~ 1 级^[7]。但是 EMB 价格较高, 是一种创伤性检查, 存在一定的并发症和风险, 会给患者造成一定的精神压力, 患者及其家属难以接受。我科病例未进行 EMB。经观察发现, 临床症状具有高度灵敏性, 若患者术后突然出现疲乏无力、嗜睡、胸闷心悸、食欲不振等症状, 应高度怀疑急性排斥反应发生。国内移植例数较多的单位认为应重视无创性的免疫监测, 及时捕捉一些敏感征象, 必要时结合 EMB^[8-9]。

3.2.2 药物治疗 在急性排斥反应发生时,甲泼尼松冲击治疗的效果显著,近年来已日益受到重视。其作用机制可能与短期内超剂量的治疗能更好地发挥其抗炎、免疫抑制作用有关,且大剂量能抑制由B细胞转化成浆细胞的过程,使抗体生成减少,干扰体液免疫。原因可能与其选择性地作用于T细胞亚群,特别是增强了T细胞抑制B细胞的作用有关^[10]。一般1个疗程3d即达到满意效果,且住院时间短,费用低,毒副作用少,患者易于接受。即使不是急性排斥反应,短期大剂量激素冲击治疗,其毒副作用也是可以接受的。本组2例回家后不规律服药患者均分别经甲泼尼松500mg,2次/d冲击治疗3d及其他处理后,安全渡过急性排斥反应,症状控制,好转出院。CsA免疫抑制作用术后早期最强,而在长期治疗中会逐渐减弱,需要及时测量血液药物浓度,且做到合理、规律地服用免疫抑制剂。

3.2.3 心理疏导治疗 心脏移植术后患者需要终身服用免疫抑制药物,并严密观察用药后患者的反应。每日服药的时间固定,动态监测CsA的血药浓度,维持一个良好的血药谷浓度对免疫抑制治疗是非常重要的。患者服药期间可能引起一些身体的不适,如胃肠道反应、食欲不振、疲乏无力、肌肉震颤,有的则食欲亢进等,这些都是用药后常见的毒副作用,但可能会给患者带来心理压力,造成恐慌,甚至拒绝治疗。一定要作好解释工作,取得患者的积极配合,向患者及其家属反复强调合理规律服药的目的及其重要性,避免因麻痹而引起排斥反应,必要时给以适当的药物辅助治疗。要注意饮食,不宜空腹服用。

3.3 感染的监测治疗 心脏移植术后的感染问题,重在预防,因为一旦发生感染,病情进展迅速,且早期病因难以明确。故需严密监测体温、呼吸、脉搏、血常规,有无咳嗽、咳痰等症状,痰液、尿液、粪便、血液以及拔出的各导管进行相应的细菌与真菌培养,进行感染监测。术后多以三联药物联合应用预防感染(抗细菌+抗病毒+抗真菌),必要时联合抗原虫治疗。

3.4 心脏移植术后并发症的防治

3.4.1 心脏移植术后右心衰竭为多见并发症 右心衰竭的发生与术前受体肺动脉高压、供心保护不良等相关,故在受体的选择中对于重度肺动脉高压的患者宜慎重,明确其肺血管阻力<6 Wood单位,且明确其肺动脉压及肺血管阻力对吸氧及药物反应良好。此外,围术期密切监测、合理应用扩肺血管药物及强心、利尿剂,在术后早期根据病情应用利尿剂、PGE,酌情使用一氧化氮(NO),还可适当延长呼吸机辅助时间,以达到减轻右心系统负荷的目的,从而减少了右心衰竭发生的概率。

3.4.2 急性肾功能衰竭是移植术后较严重的并发症之一 主要与术前长期肾功能不全、手术中肾低灌注及肾毒性药物的使用有关;在体外循环中宜保持平均动脉压60mmHg(1mmHg=

0.133kPa)左右,尽量避免使用肾毒性药物。必要时果断进行早期血液透析干预,肾功能不能恢复者,可考虑肾移植。我科11例心脏移植患者术后至今未发现有明确肾功能不全之病例。

3.4.3 糖尿病、高血压、血脂紊乱也是心脏移植术后的并发症 术后严密监测,尽可能减少高血糖反应,给予早期合理的治疗也是提高近期生存率的关键。对术后早期高血糖以胰岛素注射治疗为主,血糖要控制相对稳定。控制术后血脂升高是减少移植冠状动脉病变的重要措施,血脂控制以饮食控制为主,效果不佳者应配合服用他汀类降脂药,但此种药物与CsA均影响肝内细胞色素P450微粒体氧化代谢酶活性,联合应用时血药浓度将明显增高,并可能出现横纹肌溶解或肝肾毒性等严重并发症^[11],故他汀类药物应以最小剂量开始同时减少CsA用量,用药期间密切随访观察血生化和血CsA浓度。对于术后并发的高血压、高脂血症及糖尿病需密切随访,加以控制,因其与晚期发生的移植冠状动脉硬化相关。

参考文献

- 1 Marelli D, Laks H, Kobashigawa JA, et al. Seventeen-year experience with 1,083 heart transplants at a single institution [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 7 (5): 1558-1567.
- 2 王春生,陈昊,洪涛.原位心脏移植56例的临床经验[J].中华医学杂志,2004,84(19):19.
- 3 夏求明.现代心脏移植[M].北京:人民卫生出版社,1998:7-14.
- 4 洪涛,宋凯,王春生,等.13例原位心脏移植术中长期心肌缺血的心肌保护和术后近期效果[J].中国临床医学,2004,11(6):961-962.
- 5 Costanzo MR, Risen HJ, Brown RN, et al. Are there specific risk factors for fatal allograft vasculopathy? An analysis of over 7000 cardiac transplant patients (abstract) [J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20(2):152-156.
- 6 刘林力,刘苏,陈子英,等.心脏移植免疫抑制药的应用及排斥反应监测1例[J].河北医科大学学报,2006,27(2):132-133.
- 7 赵统兵,关振中,王璞,等.心脏移植术后心内膜心肌活检的临床应用[J].中华器官移植杂志,1997,18(1):31-33.
- 8 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[J].中华器官移植杂志,2001,22(5):294-295.
- 9 王春生,洪涛,赵强,等.11例心脏移植成功的初步经验[J].中华心血管病杂志,2002,30(1):43-45.
- 10 周凤龙,王志国,崔志强.肾病综合征[M].北京:中国中医药出版社,1993:164.
- 11 黄雪珊,廖崇先,陈道中,等.5例原位心脏移植术后高脂血症的处理[J].中国动脉硬化杂志,2003,11(6):581-582.

(收稿日期:2012-07-13)