

心脏移植并发症

乐美成 综述 佟 铭 审校

自1967年首例心脏移植成功以来,心脏移植效果已有了显著提高,1年存活率由1970年的25%上升至88%^[1],5年存活率达60%~70%^[2]。心脏移植已成为晚期充血性心衰的有效替代疗法。但移植后并发症仍严重威胁病人的存活。因此如何早期识别和处理心脏移植后并发症是至关重要的问题。现就主要并发症综述如下:

一、围手术期并发症

欲作心脏移植的病人常死于等待供心期中,死亡率10%~20%^[3]。这些终末期心衰病人常需加强治疗以过渡到心脏移植。当病情恶化时必须迅速使用心室辅助装置(ventricular assist devices, VADs)。施行VADs的并发症有感染、出血、栓塞等^[4]。预防方法包括插入VADs时和插入后特别注意严格的无菌技术,和尽早撤离机械装置,即使是经皮放置或直接动脉造影亦应尽可能避免。

心脏移植术后早期并发症主要反映在供心生理异常及其与肺循环的关系。当受者肺血管阻力升高时,常出现右心衰,后者是导致围手术期死亡的主要原因^[5]。处理方法:(1)选用缺血时间相对较短的在位(on-site)供心;(2)选用体重大于受者的供者供心;(3)认真纠正pH、PO₂、PCO₂,防止肺血管收缩。测定受者肺血管阻力(PVR),如果 $PVR>24\times10^{-5}Pa\cdot L/min$,则给予药物处理;(4)静脉给多巴酚丁胺、异丙肾上腺素或前列腺素E₁以迅速控制肺动脉压。经上述处理,右室功能一般可逐渐恢复。如无效则选用肺动脉内气囊反搏或右室救助器。

肺血管阻力正常时出现供心功能不全,通常是由于切取供心时心室发生扩张或降温不当。防治方法:(1)切取供心时先结扎上、下腔静脉,关闭流入道;然后让心脏跳动几次以便排空积血;横向钳夹主动脉,从主动脉基部给心脏停跳液,同时切开上腔静脉和右肺静脉,以避免心室扩张。(2)切取供心后保存在用冰包裹的冷盐水塑料容器内运送。(3)给心肌正性药物支持。

心脏移植后可出现心律失常,以房性心律失常多见,处理与一般心脏手术病人相同。但应避免使用β阻滞剂。室速少见,如出现多时则预示有心脏排异。供心

窦房结在术后早期一般比较迟钝(sulggish),房室结和冠状窦心律多见,所以术后一周内应静脉给予异丙肾上腺素,以维持窦率在110~120次/min。如果药物不能维持心率≥100/min,则应作心房或心室起搏。

心脏移植后最重要的是保护肾功能。心脏移植病人多伴有程度不等的肾功能异常,即使血清肌酐浓度正常,其清除率亦下降。体外循环和移植本身亦会导致肾功能损害。免疫抑制剂环孢素的主要副作用是肾毒性。所以对于高危肾衰病人应避免术后早期应用环孢素,如:BUN>6.4mmol/L、肌酐>132.60μmol/L、以及术前依赖正性药物支持者。术后尿少者应谨慎,静脉给予利尿剂需逐渐增量,避免利尿过度,注意电解质紊乱,特别是钾紊乱。少数病人需行临时透析。

二、免疫抑制相关并发症

心脏移植术后免疫抑制治疗主要使用霉菌代谢产物环孢素。尽管环孢素对减少排异发病率,改善存活率有不容置疑的作用,但亦带来一些严重并发症如肾中毒、高血压、肝中毒、肿瘤、神经系统异常等^[6]。肾中毒机理是入球动脉收缩,肾血流量下降,肾小球滤过率下降。病理活检可见肾小球硬化,大量肾小管及间质损害。环孢素相关性高血压大都在用药后第1个月出现,其发病与肾素无关^[7],可能与交感神经张力增加,导致周围血管收缩,外周阻力增加有关^[8]。可选用钙离子拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂治疗。硫氮卓酮由于抑制肝细胞色素P₄₅₀系统,可使环孢素水平上升50%~200%。β阻滞剂应避免使用。少数病人为恶性高血压需中止环孢素,改用“常规”免疫抑制方案。环孢素引起的神经系统副作用包括癫痫发作、震颤、共济失调、头痛、精神错乱、麻痹性痴呆等。心脏移植受者恶性肿瘤的发生率为15%^[9];以皮肤癌多见,肺、消化道肿瘤次之,其发生机理与EB病毒感染有关。25岁以下受者移植后6个月内就可发生,而老年受者多发生于移植后1~2年内。如能在多克隆时(polyclonal)确诊,静脉给予抗病毒药或免疫抑制剂减量,肿瘤有可能消退^[10];一旦转为单克隆(monoclonal)时应用上述方法则无效。

鉴于环孢素的上述严重副作用,Bolman等^[11]提出了三联免疫抑制疗法,即联合应用环孢素、强的松和硫唑嘌呤。临床结果证明三联疗法对减少并发症,改善长期和短期存活率都有明显效果^[11,12]。三联疗法的3个月和1、3、5存活率分别为93%和92%、85%及78%;而

本文作者单位:333000 江西景德镇市第二医院

环孢素+强的松疗法 1 年存活率为 80%，2 年存活率为 71%~73%。三联疗法病人排异反应由 84%下降至 18%，肿瘤发生由 6%~13%下降至 1.4%，肾衰的发病率亦明显下降，血肌酐浓度由 $185.64 \pm 8.84 \mu\text{mol/L}$ 降至 $150.28 \pm 26.52 \mu\text{mol/L}$ 。终末期肾衰由 5%下降至 1.4%。感染率亦明显下降。

附表 心脏移植后感染及处理

	术后发病时间	发病率(%)	部 位	处 理
细菌	1~3 周	43	肺、留置导管处	按革兰染色而定
病毒		42		
CMV	40~60 天		肺、胃肠道、尿道	ganciclovir
单纯疱疹	2~4 周		口腔、粘膜、皮肤	无环鸟苷
真菌	20~50 天	10	口腔、肺、中枢神经系统	两性霉素B、酮康唑、制霉菌素
原虫	60~120 天	5	肺	磺胺甲基异噁唑、乙胺嘧啶

细菌是引起心脏移植受者感染的常见病原,其治疗依革兰染色而定,避免使用广谱抗生素。当出现革兰阴性菌血症时,如果尿培养阴性,则提示腹腔内感染。

病毒感染在心脏移植后任何时间都可发生,以术后 2 周、2 个月和抗排异治疗后好发,多见单纯疱疹病毒感染,口服无环鸟苷有效,剂量 800~2000mg/d。如果存在食管炎,或口服治疗 2 天无效,则应改为静脉给药,每日总剂量为 5mg/kg 分三次给予。单纯疱疹病毒感染常预示免疫抑制过度,提示应免疫抑制减量治疗。

巨细胞病毒(CMV)感染是一种严重心脏移植术后并发症,其发病率和死亡率均高^[6]。以配对受者血清阴性,而供者血清阳性时最易发生。临床表现为发热、嗜睡以及胃肠道症状。化验示中性白血细胞减少,淋巴细胞增多及肝脏酶系增高。尿、咽拭子培养及血清血检查可确诊。治疗:(1)术后头 3 个月口服无环鸟苷 2g/d 以预防 CMV 感染,特别是配对受者血清阴性,供者血清阳性时。(2)给予 ganciclovir 治疗。其副作用是中性粒细胞减少。但当 CMV 感染时,出现白血细胞计数降低并非应用 ganciclovir 的禁忌证,往往经该药治疗后白血细胞可增高。

真菌感染的发病率为 10%,其中以念珠菌最为多见。一般为无症状、无痛性口腔损害,故必须经常检查口腔,特别在术后 2 周和抗排异治疗后。制霉菌素治疗有效。曲霉菌和隐球菌多侵及肺和中枢神经系统,酮康唑及两性霉素 B 治疗有效。

肺孢子虫感染多发生在接受“常规”免疫抑制治疗病人。通常出现在心脏移植一年后。临床表现有发热、干咳等。X 线胸片可见肺野呈弥散性浸润。支气管灌洗,离心细胞乌洛托品银染色有助于诊断。必要时需开胸活检

三、感染并发症

感染是心脏移植病人死亡的常见原因。近十年来,感染总发病率虽无明显下降,但感染严重程度、感染相关死亡率均有所下降。Stevenson 等^[6]对心脏移植后的主要感染原、发病时间、发生率、易感部位及相应处理做了总结见附表^[6]。

确诊。处理:(1)术后头 3 个月口服磺胺甲基异噁唑以预防肺孢子虫感染。(2)出现感染时静脉给磺胺甲基异噁唑或复方新诺明,无效时改用戊烷脒。

兔弓形虫病少见,多侵袭中枢神经系统。当受者于心脏移植后 3~6 周内出现中枢神经系统症状时强烈提示兔弓形虫感染。乙胺嘧啶治疗有效。

四、移植体动脉粥样硬化

移植体动脉粥样硬化(AGAS)是心脏移植术后最难处理的并发症之一,特别是冠心病受者。其发病率依存活时间长短而定。存活 5 年的受者,发病率为 40%~50%^[13,14]。AGAS 是导致心脏移植术后存活时间较长受者死亡的主要原因^[15]。因为移植体处于去神经状态,所以病情的进展是隐性的。病人可突然死于急性心肌梗塞而毫无症状,或逐渐进展到充血性心衰。AGAS 的特征是:(1)与原发基础病无关(心肌病和冠心病受者 AGAS 发病率相同)。(2)病变部位弥散,常累及冠脉远端,呈向心性。(3)组织学改变以细胞增生为主,脂质集积少见,罕见钙化或溃疡。(4)侧支循环差。导致 AGAS 的主要原因是冠脉内皮受损,可能与供心低温保存、环孢素治疗^[16]、排异^[17]等多种因素有关^[18]。晚近 Grattan 等报道 AGAS 与 CMV 感染有关^[18]。CMV 可以刺激胆固醇合成,抑制胆固醇代谢,增加胆固醇与血管内膜结合。其它与 AGAS 相关的因素有年龄、空腹血脂水平等。关于 AGAS 的诊断,非侵入性方法如超声心动等,敏感性和特异性均差,故宜每年进行一次心导管和动脉造影检查,以便跟踪监测。由于 AGAS 病变分布广泛,故治疗一般不主张行冠脉搭桥术或经皮冠状动脉腔内成形术;心脏再移植是唯一的治疗方法。另有少数病理表现为局灶性非向心性胆固醇和脂质沉着、血管钙化,多发生在

心壁外冠状动脉近端,与一般缺血性心脏病相同,宜行经皮冠状动脉腔内成形术。

五、排异

排异是导致心脏移植受者死亡的第二大原因。75%的排异发生于术后头2个月,90%发生于6个月内,1年后少见。术后第1年平均每人排异发生 0.9 ± 0.4 次。约46%的受者不出现排异,34%的受者仅出现一次排异,26%的受者发生一次以上的排异^[6]。排异的诊断完全根据心内膜活检的组织学改变^[19]。心内膜活检并发症发病率为2%,死亡率为0.1%^[19]。通常心内膜活检于术后一周进行,术后头4~6周每周1次。然后2周1次1个月,1个月1次3个月,往后2个月1次,术后第1年共活检10~12次。第2年每3个月1次,第3年每6个月1次。此后每年1次。其它诊断方法和超声心动图可测定移植心脏的舒张功能以评价排异^[20]。当发生排异时,静脉给甲基氢化泼尼松,每日1g,共3天。然后再次活检,此时组织学应看出排异消退,如仍存在排异,则须重复给甲基氢化泼尼松。如果连续3次活检都存在排异,则再用甲基氢化泼尼松同时加用抗胸腺细胞球蛋白,持续3天^[21]。连续监测T细胞玫瑰结计数,以期下降到12%以下。对于持续严重或暴发性排异病例,应考虑再次行心脏移植。

参考文献

- 1 Heck CF, Shumway SJ, Kaye MP. The registry of the international society for heart transplantation: sixth official report—1989. *J Heart Transplant*, 1989,8: 271.
- 2 Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990,99: 500.
- 3 Working. Group of transplant cardiologists. Ninth annual meeting of the international society for heart transplantation. Fort Lauderdale, florida, 1990.
- 4 Didisheim P, Olsen DB, Farrar DJ, et al. Infections and thromboembolism with implantable cardio-vascular devies. *ASAIO Trans*, 1989,35: 54.
- 5 Addonizio LJ, Gersony WM, Robbins RC, et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. *Circulation*, 1987,76: V52.
- 6 Stevenson LW, Miller LW. Cardiac transplantation as therapy for heart failure. *Curr Probl Cardiol*, 1991,16: 17.
- 7 Bellet M, Cabrol C, Sassano P, et al. Systemic hypertension after cardiac transplantation. Effect of cyclosporine on

- the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol*, 1985,56: 927.
- 8 Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation(see comments). *N Engl J Med*, 1990,323: 693.
- 9 Penn I. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc*, 1988,20: 276.
- 10 Starzl TE, Nalesnik MA, Portery KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*, 1984,1: 583.
- 11 Bolman RM, Elick B, Olivari MT, et al. Improved immunosuppression for cardiac transplantation. *J Heart Transplant*, 1985,4: 315.
- 12 Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, et al. Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation*, 1990,92[5 Suppl]: 276.
- 13 Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation*, 1987,76: 827.
- 14 Narrod J, Kormos R, Armitage J, et al. Acute rejection and coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Transplant*, 1989,8: 418.
- 15 Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation, and cost. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982,83: 168.
- 16 Zoja C, Furci L, Ghilardi F, et al. Cyclosporin-induced endothelial cell injury. *Lab Invest*, 1986,55: 455.
- 17 Hengstenberg C, Rose ML, Page C, et al. Immunocytochemical changes suggestive of damage to endothelial cells during rejection of human cardiac allografts. *Transplantation*, 1990,49: 895.
- 18 Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA*, 1989,261: 3561.
- 19 Billingham ME. Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog Cardiovas Dis*, 1990,33: 11.
- 20 Valentine HA, Fowler MB, Hunt SA, et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation*, 1987,76: V86.
- 21 Bolman R 3d, Saffitz J. Early postoperative care of the cardiac transplantation patient. Routine considerations and immunosuppressive therapy. *Prog Cardiovas Dis*, 1990,3: 137.

(1993-12-29 收稿 1994-04-28 修回)