

原位心脏移植术后 14 例死亡病例分析

崔广晖 廖崇先 廖东山 单忠贵 范钦明 万连壮 刘波

【摘要】 目的 探讨心脏移植术后死亡的相关因素及其防治措施。方法 对 14 例死亡患者的基本情况和死亡原因进行回顾性分析。结果 8 例死于术后 1 个月, 5 例死于术后 17 周至 4 年, 1 例心、肾联合移植患者死于术后 38 d。死于右心衰竭者 4 例, 肺部感染者 5 例(合并真菌感染者 3 例), 急性排斥反应者 4 例, 急性肾功能衰竭者 4 例, 心律失常者 4 例, 成人呼吸窘迫综合征者 2 例, 糖尿病患者 2 例。8 例患者术后死亡与多种因素有关。结论 心脏移植术后患者死亡与多种因素有关。选择合适的受者, 术前、术后及时发现和处理各种并发症, 是降低心脏移植术后患者死亡率的关键。

【关键词】 心脏移植; 死亡率; 综合分析

The analysis of the death cases in orthotopic heart transplantation, 14 cases report CUI Guang-hui*, LIAO Chong-xian, LIAO Dong-shan, et al. *Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China

【Abstract】 **Objective** To explore the related causes and management of the death cases following orthotopic heart transplantation (OHT). **Methods** The data of the death cases (14 cases) were studied retrospectively. **Results** Fourteen cases died among the total 54 cases of OHT from Aug. 1995 to Dec. 2004 in our hospital. Eight cases died within 1 month and 1 case subject to combined heart-kidney transplantation died on the 38th day, and the other 5 cases died during the period from 17 weeks to 4 years. The death cases died of acute right ventricular failure (4 cases), lung infection (5 cases, including 3 cases associated with fungus infection), acute rejection (4 cases), acute renal failure (4 cases), arrhythmia (4 cases), adult respiratory distress syndrome (2 cases) and diabetes (2 cases). The death of 8 cases was related with several causes. **Conclusion** Various causes should be responsible for the results. In order to decrease the mortality rate, the recipients should be selected with low pulmonary vascular resistance and less preoperative complications. It is very important to discover and manage complications in time perioperatively.

【Key words】 Heart transplantation; Mortality; Meta-analysis

心脏移植术是目前公认的治疗终末期心脏病包括扩张型心肌病、风湿性心脏瓣膜病及缺血性心脏病等的有效方法^[1,2]。我院自 1995 年 8 月至 2004 年 12 月共施行同种异体原位心脏移植手术 54 例, 现对 14 例死亡患者的基本情况和死亡原因进行回顾性分析, 报告如下。

资料和方法

一、一般资料

本组 14 例患者中, 男性 11 例, 女性 3 例, 年龄 13~53 岁, 平均 37.2 岁, 体重 (51 ± 10) kg (37~68 kg)。患者术前诊断均为扩张型心肌病, 并有轻至

重度肺动脉高压, 有 2 例肺血管阻力(PVR)大于 6 wood 单位(分别为 8.7 wood 单位、10.2 wood 单位)。根据纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准, 14 例的心功能均为 IV~V 级。患者术前均经积极内科治疗(包括应用大剂量正性肌力药), 但疗效较差, 其中有 3 例血尿素氮、肌酐高于正常。

供者全部为男性, 年龄 (27 ± 6) 岁 (20~35 岁)。所有供、受者的 ABO 血型相同, 除 1 例 13 岁受者的体重约为供者的 58.7 % 外, 其余供、受者的体重相差 $< \pm 20\%$, 供、受者淋巴细胞毒交叉配合试验均小于 0.1。

二、手术方法

1. 供心的切取。供者取仰卧位, 正中劈开胸骨, 经右心耳注射肝素 3 mg/kg。阻断上、下腔静脉远心端及升主动脉远心端, 经升主动脉根部灌注 4

IV号配方)2000 ml左右。切断下腔静脉、右上肺静脉、上腔静脉、四根肺静脉、左心房后壁及升主动脉分支处与肺动脉分叉处,取出心脏,置入4℃生理盐水内,放入无菌冷盒中。供心热缺血时间(7±4)min(3~16 min),冷缺血时间(73±17)min(63~196 min)。送至手术室后再次灌注4℃心肌保护液,并修整供心,再次核对血型。

2. 移植手术。均在全身麻醉、体外循环下进行。除1例行原位全心脏移植术外,其余13例行标准式原位心脏移植术。左、右心房吻合采用双层3-0 prolene线连续外翻缝合法,主动脉和肺动脉采用4-0 prolene线连续缝合法。体外循环时间(123±21)min(97~168 min),主动脉阻断时间(71±19)min(63~137 min)。2例不能及时脱离体外循环,其中1例右心辅助循环120 h,1例体外循环并行辅助610 min,术前均合并有肺动脉高压。术后呼吸机使用时间为16~33 h,Swan-Ganz管于术后第2~3 d拔除,心包腔引流管于术后第2 d拔除,深静脉导管于术后第8~15 d拔除。

三、抗排斥反应治疗

术前24 h,受者口服环孢素A(CsA)8~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹及硫唑嘌呤(Aza)2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,均分2次口服。术中体外循环开始前及升主动脉开放前分别给予甲泼尼龙(MP)1000 mg及500 mg。前2例术后第1 d静脉注射MP 250 mg,每8 h1次,后12例术后3 d内每天静脉注射MP 1000 mg以上,然后改用泼尼松(Pred)口服,起始剂量为1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,术后1个月末剂量降至25~30 mg/d,术后3个月末剂量降至15~20 mg/d。术后常规应用CsA(或他克莫司)、Pred及Aza(或霉酚酸酯)预防排斥反应。CsA或FK506的用量依个体血药浓度谷值(荧光偏振法检测)来调节,一般第1个月血CsA浓度谷值维持在0.333~0.416 μmol/L,FK506在20~30 μg/L,第2、3个月血CsA浓度谷值维持在0.250~0.333 μmol/L,FK506在15~20 μg/L。

结 果

14例患者手术顺利,无手术死亡病例。9例术后40 d内死亡,另5例术后4个月至3年死亡,该5例患者术后生活质量良好,心肺功能Ⅱ级,生活

表 1 14 例心脏移植术后死亡患者的基本情况

例号	性别	手术时 年龄(岁)	存活 时间	死亡原因
1	男	19	1 d	急性肾功能衰竭,低心排,肝功能衰竭
2	男	36	7 d	右心衰竭,急性排斥反应,低心排
3	男	38	6 d	右心衰竭,成人呼吸窘迫综合征,急性肾功能衰竭,心律失常,
4	男	44	8 d	急性肾功能衰竭,糖尿病,感染性休克
5	男	26	7 d	肺部感染,心律失常,低心排,成人呼吸窘迫综合征,真菌感染
6	男	53	38 d	右心衰竭,肺部感染,急性排斥反应
7	男	38	18 d	右心衰竭
8	男	36	7 d	急性肾功能衰竭
9	女	48	1个月	肺部感染,感染性休克,真菌感染
10	男	52	3年	心律失常
11	男	13	4年	急性排斥反应
12	男	36	17周	肺部感染,心律失常,糖尿病,泌尿系感染,感染性休克,真菌感染,肝功能衰竭
13	女	43	2年	急性排斥反应
14	女	39	3年	肺部感染

注:例1为急诊手术,例2、例3的肺血管阻力分别是10.2 wood单位、8.7 wood单位,例6为心、肾联合移植手术

讨 论

国外心脏移植的成功率在95%以上,5年存活率达72%^[3]。本组报道的14例为我院的早期病例,仅4例存活时间超过1年,57.1%(8/14)的死亡与2种以上的因素有关,说明患者术后死亡与多种因素有关。

一、右心功能不全

国际心肺移植学会的最新资料表明,心脏移植术后的所有并发症中,右心功能不全占50%,而术后早期死亡中因急性右心衰竭所致者则高达19%。术前肺动脉压力及肺血管阻力升高会大大增加围手术期死亡及术后右心衰竭、感染、心律失常的发生危险^[4]。美国器官资源共享中心(UNOS)制定的标准,受者肺血管阻力应小于6 wood单位^[3]。如受者经积极内科治疗后,在吸纯氧或使用扩血管药物的情况下,肺动脉平均压仍超过60 mm Hg,肺血管阻力>8 wood单位,则应视为原位心脏移植术的禁忌证,应考虑心、肺联合移植^[3]。本组有4例死于右心衰竭,其中例2、例3术前经过内科积极治疗后测肺血管阻力,分别为10.2 wood单位与8.7 wood单位,移植心脏复跳后出现急性右心衰竭。例2无法脱离体外循环辅助,给予右心辅助循环(RVAD)替代,术后仍然出现右心衰竭,术后第7 d死亡。

循环,但最终仍因右心衰竭及急性肾功能衰竭于术后第 6 d 死亡。

二、感染

Stanford 大学报道,感染是心脏移植术后早期仅次于排斥反应的死亡原因,且是晚期死亡的最常见原因^[9]。其发生与气管插管、动、静脉插管、引流管、尿管及应用免疫抑制剂造成机体抵抗力下降有关。Miller 等^[7]报道,约 31% 的患者心脏移植术后发生 1 次或以上的感染,其中细菌感染占 47%,病毒感染占 41%,真菌与原虫等感染占 12%;平均每次感染的病死率为 13%,但真菌感染的病死率可高达 36%。肺脏是心脏移植术后最易受感染的器官,病死率达 23%。本组感染发生率为 42.9% (6/14),肺部感染率为 35.7% (5/14)。例 4 术前伴有糖尿病,膝、踝关节红、肿、热、痛反复发作,抗溶血性链球菌素 O 及红细胞沉降率加快,考虑风湿活动,术后第 8 d 死于败血症、感染性休克;例 12 术前乙型肝炎表面抗原强阳性,且在移植前 2 个多月时发作过急性戊型肝炎,术后第 17 周死于药物性肝损害并发重症暴发型肝炎肝功能衰竭。我们认为,在采用常规无菌操作的基础上,应短期预防性应用青霉素类抗生素,如哌拉西林、青霉素及氨苄西林或舒巴坦钠/头孢哌酮钠、青霉素及氨苄西林等三联用药。一般情况下,哌拉西林或舒巴坦钠/头孢哌酮钠应用 3~5 d,青霉素与氨苄西林应用 7~8 d。对于广谱抗生素,多主张短程应用,一般 3~5 d,以减少菌群失调。针对乙型肝炎,建议术后使用乙型肝炎病毒疫苗或特异性抗乙型肝炎病毒免疫球蛋白;对于携带巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒的高危患者,术后应用阿昔洛韦 3~6 个月,可以明显降低感染的发生率^[8]。在应用阿昔洛韦的患者中,未见病毒感染发生。术前合并陈旧性结核的患者,术前及术后应常规预防性给予异烟肼等口服,一般用药 6 个月。

由于术后卧床或胸腔积液限制了肺活动,致使肺部成为曲霉菌的易感部位。本组 3 例曲霉菌感染全部发生在肺部。例 9 死于肺曲霉菌感染伴脓肿、败血症及中毒性休克;例 12 因真菌感染行两性霉素 B 治疗加重了肝损害,加之有其它多种合并症,最终死于肝功能衰竭。曲霉菌感染的临床表现往往缺乏特异性,诊断较困难,如果实验室检查反复分离出曲霉菌丝,培养发现曲霉菌生长,即可确诊。同时治

三、排斥反应

排斥反应是术后死亡的主要原因之一,术后近期发生者有急性排斥反应和超急性排斥反应,前者多见;远期急性排斥反应和慢性排斥反应均可发生。急性排斥反应好发于术后 2~10 周,而慢性排斥反应好发于术后 1 年。本组有 4 例死亡原因与急性排斥反应有关。例 11 术后存活 4 年,死于急性排斥反应;例 13 术后存活 2 年,因经济原因拒服抗排斥反应药物而死于急性排斥反应;例 2 术后第 7 d 死于急性排斥反应并肺动脉高压危象、低心排、右心衰竭;例 6 (心、肾联合移植患者) 术后第 3、15 d 两次发生急性排斥反应,导致心、肾破裂,经心包引流术和肾周血肿清除引流术,抗胸腺细胞球蛋白 200 mg/d、MP 1 g/d 冲击治疗后好转,术后第 25 d 出现肺部感染,第 30 d 发生呼吸衰竭,第 38 d 死于绿脓杆菌性脓毒血症。我院新近连续施行心脏移植的 34 例没有发生与急性排斥反应直接相关的死亡,可能与我们应用免疫抑制剂更加合理有关^[9]。

四、急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭是心脏移植术后最严重的并发症之一,死亡率极高,其原因主要与受者术前肾功能异常、手术时间长、体外循环损害、免疫抑制剂毒性、右心功能不全等有关,多发生在术后前几天。临床表现为少尿,甚至无尿,对心、肺、消化系统影响较大,若处理不当,预后极差^[10]。本组有 4 例在移植术后 8 d 内发生肾功能衰竭,例 8 于术后第 7 d 死于肾功能衰竭;例 1 术前即有肾功能衰竭,于急诊手术当天死于肾功能衰竭及低心排^[5];例 3 术前每日呋塞米用量达 600 mg,术后第 3 d 尿量极少,血肌酐及尿素氮明显升高,出现肾功能衰竭,给予大剂量利尿剂无效,最终死于肾功能衰竭合并右心衰竭等。心脏移植术后发生的肾功能衰竭以无尿或少尿为临床表现,故术后早期要注意患者的尿量、血肌酐及尿素氮的变化,保证血流动力学的平稳,适当利尿,严重者应行血液透析治疗。另外,大剂量使用 MP 可致水钠潴留,不利于肾功能的恢复,会对其有效应用产生不良影响,因此应用时要加强利尿。

五、心律失常

心律失常多见于心脏移植术后早期,由于术后供心存在双窦房结及去神经状态,常发生因冲动起源异常和冲动传导异常所致的室上性心律失常、室性心律失常及室性传导阻滞等,其发生可能与电

全致右房压升高、排斥反应及术式有关^[11]。本组例 10 于术后 3 年猝死于心律失常; 例 5 于术后 7 d 死于以心律失常为主的并发症; 例 3、例 12 术后均曾出现不同程度的心律失常, 最后死于其它严重并发症。

六、成人呼吸窘迫综合征

成人呼吸窘迫综合征发生在术后早期, 与术前肺功能差、体外循环时间过长致灌注肺、体内水钠潴留, 最终引起的肺间质水肿有关。因此, 年龄 > 50 岁者术前最好常规行肺功能检查, 手术时间应尽可能短。本组例 3、5 出现成人呼吸窘迫综合征, 虽经加强利尿、加大呼气末正压(PEEP)、提高吸入氧浓度等治疗措施, 终因合并其它并发症而死亡。

七、糖尿病

例 4 术前合并 2 型糖尿病, 术后早期由于大剂量类固醇激素与利尿剂的使用, 使血糖水平较难控制, 空腹血糖超过 20 mmol/L, 术后第 5 d 感染突然加重, 第 6 d 体温高达 40.5 °C, 并出现休克症状, 虽积极控制感染, 但终因多器官功能衰竭而于术后第 8 d 死于感染性休克。例 12 术前未发现血糖异常, 术后出现明显的“三多一少”症状, 查血糖、尿糖及糖基化血红蛋白升高, 考虑为类固醇性糖尿病, 患者于术后 17 周死于肝功能衰竭。

综上所述, 心脏移植患者的术后死亡与多种因素有关, 在目前供心来源紧缺、经济困难的情况下, 为保证手术效果, 选择合适的受者, 术前、术后及时发现和处理各种并发症, 是降低心脏移植术后死亡

率的关键, 肺血管阻力较高或合并有难治性糖尿病的患者, 不宜作为心脏移植的首选病例^[12]。

参 考 文 献

- 1 Barnard CN. What we have learned about heart transplants. J Thorac Cardiovasc Surg. 1968, 56: 457-468.
- 2 Keon WJ. Heart transplantation in perspective. J Card Surg, 1999, 14: 147-151.
- 3 Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Henry Edmunds L, eds. Cardiac surgery in the adult. New York; McGraw-Hill, 1997. 1409-1449.
- 4 Stobierska-dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 923-931.
- 5 李增棋, 廖崇先, 陈道中, 等. 二例原位心脏移植失败的经验总结. 中华器官移植杂志, 1998, 19: 237-239.
- 6 Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis, 2001, 33: 629-640.
- 7 Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant, 1994, 13: 381-392.
- 8 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: 224-225.
- 9 福建医科大学附属协和医院心外科. 原位心脏移植 43 例. 中华医学杂志, 2004, 84: 646-648.
- 10 Ouseph R, Brier ME, Jacobs AA, et al. Continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis after orthotopic heart transplantation. Am J Kidney Dis, 1998, 32: 290-294.
- 11 郭继鸿. 心脏移植与心电图. 临床心电学杂志, 2004, 13: 223-229.
- 12 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.

(收稿日期: 2005-01-10)

· 消息 ·

2006 中国实验外科暨肿瘤外科论坛征文通知

为展示我国外科各专业领域近年来的新进展、新成果, 中华医学会外科学分会实验外科组定于 2006 年 4 月在石家庄召开中华医学会 2006 中国实验外科暨肿瘤外科论坛。本次会议将邀请外科学界院士和知名专家作专题演讲。凡参会者均颁发国家继续教育学分证书和中华医学会论文证书。现将论文征集的有关事宜通知如下:

1. 征文内容: (1) 外科基础(休克、感染、创伤、移植、营养、监护等)研究。(2) 肿瘤外科的临床研究、实验研究。(3) 血管、甲状腺、乳腺、肝胆、胰、脾、胃肠、腹壁等的临床研究、实验研究。(4) 外科各专业领域的新理论、新技术、新方法。(5) 实验动物和动物模型。(6) 其他。

2. 征文要求: (1) 论文请寄全文及 800 字以内的摘要各 1 份(自留底稿)。摘要应包括文题、作者单位、邮政编码、作者姓名及论文目的、方法、结果、结论等。无摘要者恕不受理。(2) 论文要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字精炼。论文须由作者所在单位审查盖章同意, 并在信封正面注明“会议征文”字样。(3) 欢迎在基层医院临床一线工作的外科医师踊跃投稿, 介绍解决临床疑难问题的工作经验。(4) 征文截稿日期: 2005 年 12 月 20 日。(5) 来稿请寄: 石家庄市和平西路 215 号河北医科大学