

心脏移植术后的监护与治疗

潘禹辰 左艳 唐开维 罗爱国 周玉晓 闵燕林 黄雪珊

〔摘要〕 目的: 总结同种异体原位心脏移植术后的监护与治疗经验。方法: 对我院 2006 年 10 月至 2008 年 3 月开展的 8 例原位心脏移植手术的临床资料进行回顾性分析。结果: 全组存活 7 例, 死亡 1 例, 7 例受体术后呼吸机辅助时间 18~32 h, 术后 2~5 d 下床活动, 监护室停留时间 6~22 d, 术后住院时间 10~30 d。术后并发症有急性右心功能不全 3 例, 低心排综合征 1 例, 急性肾功能衰竭 1 例, 大量心包积液 1 例, 肺不张 1 例。结论: 心脏移植术后早期加强监护, 有效的抗排斥治疗, 积极防治右心衰竭, 维护重要脏器功能是心脏移植成功的关键。

〔关键词〕 心脏移植; 手术期间; 护理; 治疗

〔中图分类号〕 R617 〔文献标识码〕 B 〔文章编号〕 1007-5062(2009)02-106-04

心脏移植是治疗终末期心脏病唯一有效的治疗方法, 我国心脏移植起步较晚, 但近年来随着心脏外科技术、免疫抑制药及重症监测水平的进步, 心脏移植的围手术期生存率已有明显的提高。我院 2006 年 10 月至 2008 年 3 月, 共开展原位心脏移植手术 8 例, 本文回顾性分析了心脏移植术后早期的监护与治疗及并发症的发生情况, 并探讨处理策略。

资料与方法

一般资料 8 例受体, 男性 6 例, 女性 2 例, 年龄 15~53 岁, 平均 (38.16 ± 5.96) 岁, 体质量 $(41 \sim 75)$ kg, 术前心脏功能均为 IV 级 (NYHA 分级)。8 例受体中 7 例为扩张型心肌病, 术前超声心动图左心室舒张末内径 $(65 \sim 90)$ mm, 平均 (78.16 ± 7.32) mm; 射血分数 (EF) 为 18%~32%, 平均 $23.33\% \pm 4.17\%$; 漂浮导管 (Swan-Ganz 导管) 检查示肺血管阻力 (PVR) 分别为 3.3~4.8 Wood 单位, 平均 (4.25 ± 1.82) Wood 单位。1 例为缺血性心肌病, 有家族性高脂血症, 术前冠状动脉造影示冠状动脉弥散性病变。术前常规进行生化检查, 内分泌学检查, 相关的细菌学、病毒学检查以及各种物理辅助检查, 从总体上进行手术适应证的评估。其中 1 例受体乙型肝炎病毒表面抗原、e 抗体及核心抗体阳性, 但肝功能基本正常, HBV-DNA 聚合酶链反应 (PCR) 检测 HBV-DNA

的浓度 $< 10^5$ copies/mL。供体均为男性, 脑死亡者, 供受者之间除 1 例为 O 型供体 B 型受体外, 余 ABO 血型一致, 群体反应性抗体 (PRA) 均阴性。

手术方法 8 例受体均在全身静脉麻醉、中低温体外循环下行双腔静脉法同种异体原位心脏移植手术。麻醉过程中采取等容性血液稀释放血, 使术中红细胞压积保持在 20%~25%。异地取供心, 供心保护液均采用 HTK 液。供心热缺血时间约 6 min, 冷缺血时间 105~340 min, 平均 (176.56 ± 9.65) min, 体外循环 (CPB) 转流时间为 138~218 min, 平均 (153.47 ± 9.28) min。

术后监护 血液动力学与心功能监测: 所有患者术中放置桡动脉测压管和双腔中心静脉导管, 用 GE-Dash4000 型监护仪持续监测心率、桡动脉血压及中心静脉压; 术后 1 周内 1 次/d 床边超声心动图, 动态了解心肌收缩情况及心功能状态。呼吸监测: 机械通气期间监测潮气量、分钟通气量、呼吸频率、吸气峰压及脉搏血氧饱和度 (SpO_2); 术后前 3 天每 4 h 做 1 次动脉血气分析, 术后当天床边胸部 X 片检查, 术后第 5 天行胸部 CT 检查。感染的监测: 术后 1 周内每 d 行痰液、尿液、血液及心包引流液细菌与真菌培养; 观察体温变化。环孢素 A (CsA) 浓度监测: 维持 CsA 谷浓度 (C_0) 在 200~300 ng/mL, 根据血药浓度及时调整 CsA 用量。其他: 记录每 h 及 24 h 出入量; 应用免疫抑制药时, 随时观察用药后的不良反应。

上腺素 ($0.01 \sim 0.3$) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 使血压维持在 ($120 \sim 150/70 \sim 100$) mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$); 使心率维持在 ($90 \sim 110$) 次/min; 前列腺素 E_1 ($0.2 \sim 0.6$) $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 经微泵中心静脉输注治疗肺动脉高压; 根据尿量控制补液量, 使每 h 补液量为上 1 h 尿量的 $60\% \sim 80\%$, 维持中心静脉压在 $8 \sim 15 \text{ cm H}_2\text{O}$ 。呼吸管理: 术后早期呼吸机辅助呼吸, 通气模式选用容量控制同步间歇指令通气 (SIMV), 参数设置为: 吸氧浓度 $40\% \sim 50\%$, 潮气量 $8 \sim 10 \text{ mL/kg}$, SIMV 频率 $12 \sim 16$ 次/min, 呼气末正压 (PEEP) $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ 。机械通气期间镇静以丙泊酚 2 mL/h 持续微泵输注。应尽早停呼吸机拔除气管插管, 维持 $\text{SpO}_2 > 95\%$ 。维持电解质正常及酸碱平衡; 大剂量使用速尿后会出现代谢性碱中毒可采用盐酸精氨酸静滴以纠正。术后早期还应控制好血糖, 根据血糖水平调整胰岛素剂量。免疫抑制药及抗菌素应用: 8 例受体术前均应用达利珠单抗 (噻尼哌) 或巴利昔单抗 (舒莱) 进行免疫诱导治疗, 术后基础免疫抑制方案为由 CsA、霉酚酸酯 (MMF) 和泼尼松 (Pred) 组成的三联方案。具体用法是术前 24 h 经静脉缓慢注射达利珠单抗 1 mg/kg 或巴利昔单抗 20 mg , 术后当天回到监护室考虑体外循环膜肺吸附以及出血导致达利珠单抗丢失, 补充给予达利珠单抗 0.5 mg/kg ; 使用巴利昔单抗者术后第 3 天再次静推巴利昔单抗 20 mg 。术中麻醉诱导后, 静脉注射甲泼尼龙 (MP) 500 mg , 体外循环预充液中加入 MP 500 mg , 升主动脉开放前再次予 MP 500 mg 静脉注射。术后第一天, 静脉注射 MP 125 mg , 3 次; 术后第 2 天, 静脉注射 MP 125 mg , 2 次; 术后第 3 天, 静脉注射 MP 125 mg , 1 次, 术后第 4 天起口服强的松 (Pred), 起始剂量为 ($0.8 \sim 1.0$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 以后每周减量 10 mg , 对术前 HBsAg 阴性的患者, 至术后 1 个月时予 Pred 10 mg/d 长期维持, 而对术前 HBsAg 阳性的患者, 至术后 1 个月时则停用 Pred。MMF 在患者拔除气管插管后开始维持口服, 剂量为 2 g/d 。术后第 3 ~ 5 d 开始口服 CsA, 用量根据血 CsA 浓度调整, 监测 CsA 浓度, 术后前 3 个月将 C_0 控制在 ($200 \sim 300$) ng/mL 。预防性抗感染予头孢唑钠 ($1 \sim 1.5$) g 静注, 1 次/12 h。预防应激性消化道出血予洛赛克 40 mg 静注, 1 次/12 h。

结果

插管镜的导引下, 无法经口行气管插管, 最后行气管切开, 造成供心冷缺血时间长达 340 min , 在升主动脉开放后供心整体收缩功能严重受损, 给予大剂量的多巴胺、多巴酚丁胺及盐酸肾上腺素强心, 长时间并行辅助循环方能停体外循环。术后并发低心排出量综合征, 尿量逐渐减少, 术后第 6 天给予床边持续肾脏替代治疗 (CRRT), 患者于术后第 13 天死于多器官功能衰竭。其余 7 例受体术后呼吸机辅助时间 $18 \sim 32 \text{ h}$, 平均 (23.98 ± 7.37) h; 术后 2 ~ 5 d 下床活动, 监护室停留时间 $6 \sim 22 \text{ d}$, 平均 (12.24 ± 4.36) d, 术后住院时间 $10 \sim 30 \text{ d}$, 平均 (18.75 ± 5.19) d。1 例受体术后第 5 天出现胸闷、呼吸急促, 经床边 B 超证实有大量心包积液, 经心包穿刺留置引流管后共引出血性心包积液 600 mL , 症状缓解。1 例受体术后第 5 天胸部 CT 检查发现左下肺部分肺不张, 经盐酸氨溴索 60 mg , 4 次/d 静推, 胸部物理治疗后好转。1 例受体虽然术前合并 HBV 的感染, 但肝功能基本正常, HBV-DNA 的浓度 $< 10^5 \text{ copies/mL}$, 术后肝功能正常, 心功能良好, 顺利康复出院。全部受体在治疗期间均没有观察到急性排斥反应的发生, 未行心内膜心肌活检 (EMB)。

讨 论

1. 接受心脏移植的患者术前往往合并有肺动脉高压, 长期肺动脉高压会导致肺血管床发生功能性和器质性改变, 术前对肺血管阻力进行评估, 对预测移植后右心衰竭的发生有重要意义, 目前认为术前 $\text{PVR} > 6 \text{ Wood}$ 单位是心脏移植手术的禁忌症, 术前肺动脉压超过 50 mm Hg , 术后出现右心衰竭的几率大大增加。本组有 4 例患者术前肺动脉压超过 50 mm Hg , 术后有 3 例出现右心功能不全。因此术前用 Swan-Ganz 导管检测肺血管阻力是评估手术风险的重要环节。同时, 由于患者术前长期心力衰竭造成左心房内压力高, 肺血管阻力通常处在一个相对较高的水平, 虽然术后左心房内压力下降, 但肺血管阻力不会立即下降, 通常需 1 ~ 2 周才会恢复到正常范围。因此, 术后早期的右心功能不全与肺血管阻力高密切相关, 特别是在右心室保护不良或供心相对较小时^[1]。有学者认为, 移植心脏通常难以承受超过 50 mm Hg 的右心后负荷, 当肺动脉收缩压超过 $55 \sim 60 \text{ mm Hg}$ 时, 术后往往会发生右心衰竭^[2]。因此控制好肺动脉压力是防止移植术后右心衰竭的关键。微量泵静脉输注前列地尔, 扩张肺动脉,

氧化氮(NO)气体通过呼吸机吸入,直接作用于肺血管床使其扩张而降低肺动脉压力,从而加强降低肺动脉压力的效果。本组 3 例术后出现右心功能不全的患者在接受上述处理后,肺动脉高压很快得到了控制。我们认为只要能早期诊断、及时治疗,就可以有效地减轻或避免右心衰竭的发生。

2. 预防心肌排斥反应是心脏移植成功的关键。排斥反应是器官移植后常见的并发症之一,也是心脏移植术后患者死亡的主要原因^[3]。免疫抑制剂的应用是预防心脏移植术后排斥反应的惟一有效方法,选用免疫抑制剂的原则是有效、低毒及联合。心脏移植手术操作复杂,术中吻合工程巨大,需要较长时间的体外循环支持,再加上术前心力衰竭导致肝、肾功能受到影响,术后较容易出现肝、肾功能不全^[4]。因此,围手术期在选择免疫诱导方案时,应尽可能选择对肝、肾功能影响较小的药物。术前应用达利珠单抗可有效的饱和白细胞介素-2(IL-2)的受体,术后追加半量的达利珠单抗避免体外循环过程中导致的损失^[5],这样在术后早期患者仅需要使用甲泼尼龙并且可以快速减量,避免了过早的使用CsA等对肝、肾毒性较大的免疫抑制剂。国外使用免疫抑制药物的剂量一般较大,如美国匹兹堡大学的用药方案^[6]。本组病例术后基础免疫抑制方案为由CsA、MMF和Pred组成的三联方案。CsA主要通过干扰淋巴细胞活性、阻断淋巴细胞生长、抑制淋巴细胞因子的合成和释放而防止排斥反应的发生,有肾功能损害和高血压等副作用,一般发生于术后的1~2周。用HPLC法监测其血浓度,定时监测肾功能和血压的变化,及时适量使用利尿剂和硝苯吡啶等钙通道阻滞剂可防治肾功能损害和高血压的发生。骁悉可抑制鸟嘌呤核苷酸的合成途径,选择性地抑制淋巴细胞,其不良反应较硫唑嘌呤低。强的松等肾上腺皮质激素的免疫抑制机制包括:抑制巨噬细胞吞噬和处理抗原的能力,溶解T细胞,抑制T细胞的再循环、转化和增殖,抑制抗体的形成等多个方面,大剂量使用易诱发消化性溃疡,术后给予洛赛克等可防止消化性溃疡的发生。超急性排异反应多发生在供心恢复血流后,表现为心脏不能恢复跳动,只要注意术前配型一般是可以预防的;细胞介导的急性排斥反应在术后1个月内为高发期,此后迅速下降。急性排异反应的早期临床表现无特异性,可出现乏力、食欲不振、低热、活动后胸闷及呼吸困难。胸片示心影增大、心包积液等。移植心脏的急性排

全相鉴别。对排斥反应的观察主要根据症状、体征、心电图、超声心动图、细胞监测(OKT3、OKT4、OKT8)及血清心肌酶学指标等检测结果进行判断,必要时行心内膜活检(EMB),但EMB为有创检查,有一定的并发症,不能常规频繁使用。心电图QRS波群及胸片心影的变化可作为筛选的指标。术后一周次/d超声心动图检查,实施动态观察,如出现心室收缩减弱,心室壁增厚、心脏大小的改变以及心包积液的增多都提示可能发生排异反应。电讯遥控心肌内心电图监测法,是目前世界上最可靠的无创性排异反应监测法,其与超声心动图等检查结合,正确性达100%^[7],但国内未见应用的报道。本组全部病例术后均未出现排斥反应说明术前均应用达利珠单抗(噻尼哌)或巴利昔单抗(舒莱)进行免疫诱导治疗,术后应用CsA、MMF和Pred组成的免疫方案是安全可行的。本组有1例术前合并乙型肝炎病毒(HBV)感染的患者,免疫抑制方案作了2个方面的调整,一是术后1个月停用Pred,二是强调使用MMF,因为乙型肝炎病毒HBV基因组包含糖皮质激素反应元件,一旦活化会促进病毒基因转录,增加肝细胞内HBsAg表达,从而损害肝功能。此外,人类肝细胞培养显示MMF对HBV复制也有抑制作用。

3. 感染是导致心脏移植受体死亡的重要原因之一^[8]。术后1个月内发生感染的机会最大,为17%,而后迅速下降。细菌感染在术后1个月内常见,真菌感染的高峰期也在术后1个月内,而病毒感染常见于术后2个月,原虫感染的高峰期在术后3~5个月。细菌感染中,50%为革兰氏阳性细菌感染,其中葡萄球菌占75%左右;40%左右为革兰氏阴性细菌感染。术中应严格无菌操作,尽量缩短手术时间。术后给予抗生素是必要的,但是在缺乏感染的临床表现和细菌学的证据时,不主张用很高档的广谱抗菌素,只宜适量应用抗生素,以避免移植前后广谱抗生素的应用导致多重耐药菌的出现,引起更严重的感染。术后尽早拔除气管插管及各种介入性插管,尽早恢复饮食,拔除的插管均送实验室进行细菌培养。术后体温变化与服用大剂量激素有关,并不能反映感染的程度,应积极做实验室检查,针对不同部位的菌群及药敏试验对症选用抗感染药物。本组病例中,术后采用针对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌群的广谱抗生素联合用药,静脉用药1周后改为口服,考虑到抗真菌药物与免疫抑制剂对肝、肾功能的损害以及真菌感染的特性,我们在术后第

早期感染常见的是肺炎, 因此术后呼吸系统的管理应该格外重视, 机械通气期间要定时吸痰, 应用 PEEP 4 cm H₂O 以防止肺泡膨胀不全和肺不张, 鼓励患者早期下床活动有助于减少肺部并发症。本组 8 例受体术后均未出现感染, 其中 1 例术前因心力衰竭长期卧床和心脏扩大压迫肺脏合并有肺不张, 术后加强呼吸道管理, 使用大剂量盐酸氨溴索静推, 术后第 3 天鼓励患者下床活动, 术后第 5 天胸部 CT 检查发现肺不张完全消失。

4. 急性肾功能衰竭是心脏移植术后除急性排斥反应、心功能衰竭和感染以外的最为常见的一种严重并发症。心脏移植术后的肾功能衰竭为多种因素共同作用的结果, 心脏移植患者由于术前的心力衰竭, 心输出量长期低下, 肾灌注不良, 加之减轻体液潴留而长期大剂量服用利尿药, 因此肾的储备功能差。术中体外循环的打击, 术后低心排出量综合征及 CsA 对肾脏的损伤等, 都是引起术后肾功能异常的主要原因^[9]。由于心脏移植术后都会存在不同程度的肾功能损害, 肌酐和尿素氮都会有不同程度的升高, 因此术后必须加强利尿, 特别是术后 24~72 h 内必须保证尿量每 24 h 在 4 000 mL 以上。本组 8 例受体, 7 例术后循环系统相对平稳, 使用大剂量速尿间断静推, 术后 72 h 后血肌酐和尿素氮均下降到正常范围, 未出现急性肾功能衰竭。1 例受体由于供心冷缺血时间长达 340 min, 术后并发低心排出量综合征, 血压不稳定, 需要使用较大剂量的多巴胺和肾上腺素, 术后第 4 天又因为过早拔除气管切开套管出现窒息而导致心跳骤停约 5 min, 术后第 5 天起尿量逐渐减少至无尿, 使用大剂量利尿剂无效, 术后第 6 天给予床边持续肾脏替代治疗(CRRT), 至术后第 13 天肾功能无恢复, 因合并多器官功能衰竭死亡。我们的体会是, 维持循环系统的稳定是预防心脏移植术后可能出现的急性肾功能衰竭, 和防止已

经出现的急性肾功能衰竭进一步加重的重要措施。一旦出现急性肾功能衰竭, 及时采用 CRRT 以清除血液中的毒素, 恢复肾功能, 必须停用有肾脏毒性的免疫抑制药物和其他肾毒性药物。

5. 围手术期要做好其他各脏器功能的监测, 注意大剂量免疫抑制药对肝功能和血糖的影响, 予以保肝、降糖、促进胃肠动力、保护胃黏膜及营养支持等全身综合治疗, 可使心脏移植患者迅速康复。

参考文献

- [1] Kirkin JK, Naftel DG, Kirkin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant, 1988, 7: 331-336.
- [2] Costard-Hackle A, Schroeder JS, Folwer MB. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation. Circulation, 1991, 84: 329-337.
- [3] Fischer JH, Claudia F, Goichi Y et al. Maintenance of physiological coronary endothelial function after 3*3 h of hypothermic oxygen persufflation preservation and orthotopic transplantation of non-heart-beating donor hearts. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25: 98-104.
- [4] Alemar BL, Rueda SJ, Osa SA, et al. Analysis of the adverse effects of immunos UPpe UPpessive therapy in heart transplantation. Transplant Proc, 2002, 34: 134-136.
- [5] 黄雪珊, 廖崇先, 陈道中, 等. 免疫诱导治疗预防移植心脏急性排斥反应的临床经验. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20: 118-119.
- [6] 夏求明. 现代心脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 42-48.
- [7] 翁渝国. 心脏移植的临床实践. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2: 757-760.
- [8] Miller LW, Naftel DG, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation; a multi institutional study. J Heart Lung Transplant, 1994, 13: 381-393.
- [9] 廖东山, 廖崇先. 心脏移植术后并发症 13 例分析报告. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 291-293.

(2008-05-26 收稿 2008-07-21 修回)

(上接第 96 页)

- [5] Tskanobu T, Kejiro S, Bo ZH, et al. Insulin resistance and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. Jpn Circ J, 1999, 63: 666-673.
- [6] Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Am CollCardiol, 2003, 41: S15-22.
- [7] Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels inpatients with chronic stable angina. Atherosclerosis, 2004, 175: 151-157.

- new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 2130-2136.
- [9] Koyama H, Nishizawa Y. Platelet in progression of atherosclerosis: a potential target in diabetic patients. Curr Diabetes Rev, 2005, 1: 159-65.
- [10] Nasir K, Guallar E, Navas-Acien A, et al. Relationship of monocyte count and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1966-