

八例心脏移植和一例心肺联合移植术后近期并发症的防治

沙纪名 严中亚 吴一军 雷虹 卢中 郑理 孙云 朱正艳

【摘要】 目的 探讨 8 例心脏移植和 1 例心肺联合移植术后近期并发症的预防和治疗。**方法** 2004 年 5 月至 2006 年 2 月,对 8 例患者进行了同种原位心脏移植术,1 例患者进行了同种原位心肺联合移植术。术后密切观察并及时处理患者的近期并发症。**结果** 9 例患者中,1 例术后近期出现高血压;1 例发生心功能不全;2 例发生巨细胞病毒感染;心肺联合移植的患者出现肾功能不全、气管吻合口狭窄和霉菌感染。经调整免疫抑制剂及对症、支持等处理后,所有患者症状均缓解。**结论** 重视围手术期的处理和选择合理的抗排斥反应治疗方案,正确处理术后并发症,可降低患者移植术后死亡率,获得满意的早期疗效。

【关键词】 心脏移植;肺移植;免疫抑制剂;手术后并发症

Prevention and treatment of short-term complications in 8 heart transplantations and 1 heart lung transplantation SHA Ji-ming, YAN Zhong-ya, WU Yi-jun, et al. Department of Cardiac Surgery, Affiliated Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

【Abstract】 Objective To summary the experience of management for orthotopic homologous heart transplantation, heart-lung co-transplantation and to discuss the postoperative treatment of short-term complications. **Methods** Orthotopic homologous heart transplantation and heart-lung co-transplantation on 9 cases were performed from May 2004 to February 2006. The patients were traced closely and all complications were treated in time. **Results** During hospital stay, hypertension occurred in one case, right heart insufficiency in one case, infection of mycetes and cytomegalovirus in 2 cases after the heart transplantation, and in the patient undergoing heart-lung co-transplantation, renal inadequacy, bronchial anastomosis stenosis and fungus infection occurred. All patients obtained symptomatic relief before discharge. **Conclusion** Proper perioperative management, immunosuppressive therapy and management of postoperative complications could reduce mortality and obtain satisfactory therapeutic effect in the near future.

【Key words】 Heart transplantation; Lung transplantation; Immunosuppressive agents; Postoperative complications

我院自 2004 年 5 月至 2006 年 2 月,先后进行了 8 例同种原位心脏移植术和 1 例同种原位心肺联合移植术,经过合理应用免疫抑制和对近期并发症的密切观察它处理,患者均康复出院,总结报道如下。

临床资料

1. 患者的一般情况:9 例患者均为男性,年龄为 24~43 岁,平均 36.8 岁。临床诊断为:扩张型心肌病 7 例,限制型心肌病 1 例,原发性肺动脉高压伴右心功能衰竭 1 例。9 例均为经内科反复治疗无效的终末期心脏病患者,心功能用 NYHA 分级,均为 IV

级,生活完全不能自理。患者术前超声心动图示左室射血分数(LVEF)为 0.17~0.25,平均 0.23 ± 0.04 ;肺动脉收缩压分别为 50~145 mm Hg,平均 (67 ± 14) mm Hg;胸片示心胸比分别为 0.82~0.92,平均 0.87 ± 0.04 。

2. 手术前后的检测及处理:9 例受者的群体反应性抗体检测均为阴性,供、受者 ABO 血型均吻合。所有受者均采用气管内和静脉麻醉,体外循环下行原位心脏移植 8 例,心肺联合移植 1 例。术后拔除气管插管时间为 17~21 h,平均 (19 ± 1.4) h。有创管道于术后 4~5 d 拔除。根据循环状况及肺动脉压随时调整多巴胺、多巴酚丁胺、硝普钠、前列地尔以及硝酸甘油等血管活性药物用量。

3. 免疫抑制剂的使用和监测:9 例受者于术中体外循环开始及升主动脉开放前各经静脉滴注甲泼

作者单位:230001 合肥,安徽医科大学附属安徽省立医院心脏外科;沙纪名 Email: shajiming@yahoo.com.cn

通讯作者:严中亚

尼龙(MP)500 mg,主动脉开放后:使用达利珠单抗 50 mg 静脉推注(2 周后再用 1 次);主动脉开放后 8 h 起,静脉应用 MP 120 mg,每天 3 次。术后采用环孢素 A(CsA) + 霉酚酸酯(MMF) + 泼尼松(Pred)三联免疫抑制方案。Pred 起始量为 30 mg,每天 2 次,每 3 d 减 5 mg,减至 20 mg/d 时,每 1~2 周减量 1 次,10 mg/d 为最小维持剂量;CsA 4~6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,术后第 2 天起测血药浓度;MMF 0.5 g,每天 3 次。用高效液相色谱法(HPLC)监测环孢素 A 的血浓度,据此调整环孢素 A 的用量,使其谷值血药浓度在第 1 个月维持在 0.208~0.291 μmol/L。如无排斥反应,术后 30 d 时逐步减量,调整剂量至血药浓度为 0.032~0.125 μmol/L,并维持。

4. 并发症的防治:(1)高血压:1 例患者在术后第 3 天出现高血压,采用有创桡动脉测血压为 161/81 mm Hg。遂给予硝普钠 200 mg 经微量泵静脉给药,待血压平稳下降后逐渐改为口服心痛定 10 mg,2 次/d,并加用雅施达 4 mg/d;根据血压情况动态调整口服降压药,使血压控制在 125/60 mm Hg 左右。(2)心功能不全:1 例患者于术后第 5 天出现以左心衰竭为主的心功能不全,行强心、利尿和扩血管等治疗,同时考虑有急性排斥反应存在的可能,并静脉给予 MP 500 mg/d×3 d,2 d 后症状缓解。(3)肾功能不全:心肺联合移植的患者于术后 1 个月时出现肾功能不全,检查示血肌酐 176.0 μmol/L、尿素氮 21.8 mmol/L,尿量尚正常,属急性肾功能不全代偿期。CsA 血药谷值浓度为 0.36 μmol/L,遂根据 CsA 血药浓度降低其用量,同时停用肾毒性药物。1 周后查肾功能示血肌酐 104 μmol/L、尿素氮 11.89 mmol/L,出院时恢复正常。(4)气管狭窄:心肺联合移植的患者于术后第 50 天出现急性呼吸困难,“三凹征”明显,血气分析示 PaCO₂ 为 114.7 mm Hg, PaO₂ 为 80 mm Hg。入院后逐渐出现昏迷,遂给予机械通气及其他对症支持等处理。纤维支气管镜下见气管隆突之上主支气管吻合口处有大量肉芽样组织增生,即行纤维支气管镜下微波消融治疗,术后症状逐渐缓解,但仍有一定程度的呼吸困难。1 周后在充分应用镇静剂下行主支气管及左主支气管置入镍钛网状支架后症状缓解。随访期间患者情况良好,未发生 2 次狭窄。(5)感染:1 例患者既往有慢性中耳炎和胆囊炎病史,经积极抗炎治疗好转后行移植术;心肺联合移植的患者术后支气管

吻合口处检出霉菌,予以大扶康 100 ml/d 静脉滴注,痰菌转阴后改为口服抗霉菌药物治疗;巨细胞病毒(CMV)感染 2 例,查血清 CMV IgM 阳性,均经静脉给予更昔洛韦 5 mg/kg,2 次/d,2 周后改用口服 1000 mg,3 次/d×3 个月,根据出现的副作用调整用量。经治疗,所有感染均得到控制。

5. 术后近期的临床效果:经过合理的术后监护和对术后并发症的防治,9 例患者恢复良好。术后肺动脉收缩压分别为 26~44 mm Hg,平均(28±7) mm Hg;左室射血分数(LVEF)0.66~0.81,平均 0.70±0.03;心功能均恢复至 I~II 级。9 例患者分别于术后 33~45 d 康复出院,平均住院时间为(38±7)d。定期复查血常规、血生化未见明显的骨髓抑制和肝、肾功能损害。出院后生活均能自理,一般情况良好。

讨 论

心脏移植术后早期并发症主要包括超急性和急性排斥反应、高血压、肾功能不全及感染等。

排斥反应是器官移植术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^[2]。超急性排斥反应是由人白细胞抗原(HLA)不相符以及存在 ABO 抗体等所致,由于术前检查完备,这种情况现已很少见。心脏移植急性排斥反应的监测主要依据患者的症状与体征、心电图、超声心动图、细胞检测(OKT3、OKT4、OKT8)、血清心肌酶学指标以及心内膜心肌活检(EMB)。EMB 是诊断排斥反应的“金标准”,但因为其有一定的创伤性且价格昂贵,在国内尚不能普遍开展。在大多数心脏移植患者中,以 CsA 为基础的免疫抑制方案可有效地预防急性排斥反应的发生^[3]。

患者心脏移植后早期出现高血压是由于移植后心脏功能很快好转,心输出量大量增加,而术前存在的周围血管阻力还未能及时降低所引起。尤其当移植心脏大于受者体重时更为多见,一般经过对症治疗后逐渐降至正常。与一般人群相比,心脏移植术后患者发生的高血压更需要治疗,因为移植术后的高血压没有昼高夜低的现象,而是维持 24 h 高血压状态,而且心脏和心肺移植术后的高血压可导致后期的肾功能衰竭^[4]。本组有 1 例术后出现高血压,予以心痛定和雅施达等降压治疗,血压逐渐维持在正常范围。该患者术后已服用雅施达 2 年,血压控制满意。雅施达(Acetil)属于血管紧张素转换酶

抑制剂(ACE),有人认为 ACE-I 有益于血管平滑肌细胞,从而可延缓移植心脏的冠状动脉病变^[5]。

患者心脏移植术后早期心功能不全与术前肺动脉高压,术后大量组织液的回流,供、受者的匹配状况和急性排斥反应等有关。术前内科积极治疗后肺动脉平均压超过 60 mm Hg,肺血管阻力 >8 Wood 单位则为手术禁忌证。在治疗上主要给予强心、利尿以及扩血管等对症处理,能及时发现病因并进行处理也极为重要。

急性肾功能不全也是心脏移植早期易出现的并发症之一。患者的血肌酐及尿素氮开始升高,表示肾小球滤过功能受损。引起心脏移植围手术期急性肾功能不全的危险因素和非心脏移植术后患者一样^[6],心脏移植患者术前长期心功能不全,需用大量利尿剂以减轻心脏负担,加上体外循环和移植本身亦会导致肾功能的损害。心脏移植患者术前心脏功能较差,应给予强心、利尿和扩血管治疗,以预防心、肾功能进一步下降。术中应保持肾脏的有效灌注量,术后要保证患者血液动力学平稳以及有效血容量。常规使用强心、利尿和扩血管等药物,及时监测并纠正水、电解质紊乱,预防感染,监测肾功能,避免使用肾毒性药物。Aumente 等^[7]认为术后早期使 CsA 血药谷值浓度高于 $0.125\text{ }\mu\text{mol/L}$ 即可有效地预防急性排斥反应的发生,但血药浓度过高会增加肾功能的损害。在加用 MMF 的基础上减少 CsA 的用量也可减轻肾功能的损害^[8]。

心脏移植术后,由于应用大量免疫抑制剂,容易发生各种感染,是引起移植早期死亡的主要并发症之一,也是晚期造成患者死亡的主要原因。术后 1 年内,特别是术后数周内感染几率较高^[9]。术前应对监护病房及其设施进行彻底的消毒处理,术后每天定时消毒。患者的手术切口和穿刺置管部位每天消毒后更换无菌敷料。每日给患者更换消毒床单和衣裤。术后短期使用广谱抗生素及抗病毒药物预防感染。及早拔除各种侵入性管道和尽早地使激素减量可有效地预防感染的发生。CMV 感染是一种严重的并发症,因为这常促使机会感染的发生,故一旦有感染证据即应治疗^[10]。当病原体不明确时,应给予广谱抗生素以预防感染,如果病原体是明确的则应针对性给药,以免引起二重感染。

气管吻合口并发症在肺移植和心肺联合移植中较为常见,但气管吻合口狭窄则是少见的并发症,其被认为与吻合口处组织在缺血状态下的修复和过度

增生及气管吻合口的霉菌感染有关^[11]。本组的气管狭窄患者经微波消融治疗后症状并未完全缓解,可能与吻合口处气管软化有关。有报道认为,肺移植术后于气管狭窄处放置支架是安全可行的,在放置后的 1 年内可提高肺功能和降低肺感染率^[12]。

参 考 文 献

- [1] The drafting committee for diagnostic criteria of brain death of the ministry of health. The diagnostic criteria for brain death (for adults) (draft for deliberation). Natl Med J China, 2003, 83 (3): 262.
- [2] Fischer JH, Funcke C, Yotsumoto G, 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(1):98-104.
- [3] Valantine H. Neoral use in the cardiac transplant recipient. Transplant Proc, 2000, 32 Suppl 1: S27-S44.
- [4] Kunst H, Thompson D, Hodson M, et al. Hypertension as a marker for later development of end-stage renal failure after lung and heart-lung transplantation; a cohort study. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(10):1182-1188.
- [5] Richter MH, Richter H, Barten M, et al. Angiotensin II type I receptor blockade after cardiac transplantation reduced the incidence and severity of transplant vasculopathy in an animal-based study. Transplant Proc, 2002, 34(5):1484-1485.
- [6] Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. Am J Transplant, 2006, 6(4): 671-679.
- [7] Aumente MD, Arizón JM, Segura J, et al. Relationship between pharmacokinetic parameters of cyclosporin and the incidence of acute rejection after heart transplantation. Transplant Proc, 2005, 37 (9):4014-4017.
- [8] Sanchez V, Delgado JF, Morales JM, et al. Chronic cyclosporine-induced nephrotoxicity in heart transplant patients: long-term benefits of treatment with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. Transplant Proc, 2004, 36(9): 2823-2825.
- [9] 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(5): 629-640.
- [10] Casillo R, Grimaldi M, Ragone E, et al. Efficacy and limitations of preemptive therapy against cytomegalovirus infections in heart transplant patients. Transplant Proc, 2004, 36(3): 651-653.
- [11] Nunley DR, Gal AA, Vega JD, et al. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. Chest, 2002, 122(4): 1185-1191.
- [12] Karen EA, Burns MD, Philip D, et al. Endobronchial metallic stent placement for airway complications after lung transplantation: Longitudinal Results. Ann Thorac Surg, 2002, 74(6): 1934-1941.