

合并肺动脉高压的心脏移植

陈军 魏翔

[关键词] 肺动脉高压; 心脏移植; 右心衰竭

心脏移植经过多年发展已被公认为治疗终末期心脏病的有效手段。终末期心脏病常合并程度不等的肺动脉压力增高,肺动脉高压则为心脏移植带来挑战。研究表明,术前病人的肺动脉压力与心脏移植术后右心功能不全、并发症发生和死亡密切相关^[1]。

一、心脏移植受者术前的肺动脉高压

最近的肺动脉高压诊断和治疗指南,将肺高压定义为一种以肺血管阻力进行性升高为主的临床综合征,最终引起右心衰竭,乃至死亡^[2],其血流动力学定义为在静息状态下经右心导管测量的肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg。新指南根据不同的病理学、病理生理学及治疗疗效将肺高压分为 5 大类。与心脏移植关系密切的类型包括第二大类动脉性肺动脉高压(*pulmonary arterial hypertension PAH*)中的先心病相关肺高压、左心疾病相关的肺动脉高压(*LHD-PH*),少部分病人可合并第三大类肺疾病/低氧血症相关性肺动脉高压。其中“左心疾病相关的肺动脉高压”是心脏移植工作中最常见的肺动脉高压类型,也是本文的主要阐述目标,包括舒张、收缩功能不全性心脏病及心脏瓣膜病所致的肺动脉高压。

LHD-PH 的病理生理学机制复杂,包括被动因素(流体压力来源)和主动因素(血管反应性来源)^[3]。所有 *LHD-PH* 中都存在因为左室充盈压力增高被动传导至肺静脉导致的肺毛细血管前后压力成比例增加。单纯的被动性肺动脉高压病人跨肺压差(*transpulmonary pressure gradient TPG*)正常($TPG \leq 12$ mmHg),肺静脉和肺毛细血管扩张,肺间质水肿。部分病人出现肺血管平滑肌主动收缩,导致跨肺压差增加($TPG > 12$ mmHg)及肺血管阻力(*pulmonary vascular resistance, PVR*)增加,称为主动性或反应性肺动脉高压。以上原因导致的肺动脉高压是可逆的,在心脏移植后及使用肺血管扩张药物后可显著下降。然而随着时间推移,在血管增生物质(如血管紧张素 II、内皮素 I、低

氧等)的持续刺激下,病人肺动脉血管壁会发生慢性结构性改变(称为肺血管重构),血管壁内皮细胞增殖,弹力纤维异常,内膜纤维化,基质增生进而导致肺血管的管腔狭窄、闭塞甚至肺血管床的大量毁损等,肺动脉高压变得不可逆。肺动脉高压进一步发展会影响右心室的功能,并可出现右心功能衰竭、外周器官淤血水肿和功能进一步恶化。对于终末期右心衰,由于右心输出量降低,*PVR* 升高的同时,*PAP* 并不成比例升高甚至有所下降。*PVR* 是比 *PAP* 更好的病人预后的预测指标。

肺动脉高压诊断的金标准是右心导管。将测压导管经外周静脉置于主肺动脉内,可测得肺动脉收缩压(*PASP*)、肺动脉舒张压(*PADP*)和平均动脉压(*mPAP*)。带球囊的导管尖端嵌楔入肺小动脉可测得肺毛细血管楔压(*PCWP*)。经热稀释法可测得心输出量(*CO*)。利用这些数据,我们可以进一步计算出 *PVR* 和 *TPG*。此外,还可同时进行血管反应性试验。*LHD-PH* 的右心导管诊断标准是 $mPAP > 25$ mmHg,同时满足 $PCWP > 15$ mmHg,或左心舒张期末压(*LVEDP*) > 18 mmHg。鉴别 *LHD-PH* 是主动性还是被动性,需要测量 *CO*,推算跨肺压差($TPG = mPAP - PCWP$),肺血管阻力($PVR = TPG / CO$),*LHD-PH* 中的 $TPG \leq 12$ mmHg 或 $PVR < 3$ Wood 单位提示肺动脉压力的增高被动来源于 *PCWP* 的增高。当存在肺血管主动性的因素使得 *TPG* 和 *PVR* 不成比例升高($TPG > 12$ mmHg 或 $PVR > 3$ Wood 单位),加上本身存在的被动性的肺动脉高压,则称为混合性肺动脉高压。

连续多普勒超声心动图是评估肺动脉高压非有创性检查方法。超声心动图可通过测定三尖瓣反流束的最大流速估算出肺动脉收缩压。肺动脉收缩压 = 右室收缩压 - 收缩期跨肺动脉瓣压差; 右室收缩压 = 收缩期跨三尖瓣压差 + 右房压。测定肺动脉瓣返流束的最大流速估算出肺动脉舒张压。肺动脉舒张压 = 舒张期跨肺动脉瓣压差 + 右室舒张压。

二、肺动脉高压病人的心脏移植手术适应证

肺动脉高压与移植心脏早期的右心衰竭相关,并

导致移植术后的死亡率升高。术前准确的评估受体的肺动脉压和肺动脉阻力及可逆性是预防术后右心衰发生的关键因素,同时也是决定心脏移植能否成功的重要因素。通常将固定的肺血管阻力(*PVR*)大于 6 个 *wood* 单位及跨肺压差(*TPG*)大于 15 *mmHg* 列为心脏移植的绝对禁忌证^[4],这类病人术后往往出现右心功能衰竭。对肺血管阻力增高的病人,应行血管舒张试验以评价其可逆性。理想的指标是 *PVR* 下降到 2.5 *wood* 单位以下或至少下降 50%。对于短期无反应的病人应用静脉正性肌力药物后可能有反应,在应用 48 ~ 72 小时后可重复导管检查。

对于中重度肺动脉高压病人,术前长时间使用降肺动脉的靶向药物治疗可能通过有效降低肺血管阻力并有利于心脏移植^[5],但结果仍有争议^[6]。然而,对于左心功能不全的肺高压术前降肺动脉压治疗有可能加重左心衰竭,其安全性值得警惕^[7]。近年来,左心辅助装置(*LVAD*)的使用在那些合并有肺高压的心脏移植候选者中扮演了重要角色。左心辅助支持可因提高心输出量、降低左房压和 *PCWP*,从而使肺动脉压力得以降低。心输出量的提高还有助于改善组织缺氧,减轻肺血管收缩。对于肺血管阻力固定的肺动脉高压病人, *LVAD* 治疗通常可以在几个月内将 *PAP* 下降至接近正常,使病人适宜心脏移植,且不增加术后右心衰发生率和死亡率^[8]。

三、合并肺动脉高压的心脏移植术中处理

肺血管阻力中度增高的病人,可以接受心脏移植手术,但术后右心功能不全的发生率明显增加。使用偏大一些的供体心脏可提供额外的右室储备。合并肺动脉高压的病人,其肺动脉及右心均显著扩大,吻合时需注意与供心相应部位的匹配,避免出现肺动脉过长扭曲或褶皱而增加肺动脉阻力。肺动脉高压病人术后易出现严重的三尖瓣反流并加重右心衰竭,采用双腔静脉法更为合理;在心脏移植病例中系统的瓣环成形可以保护三尖瓣功能,术后没有三尖瓣反流有利于肺动脉高压受者的术后管理^[9-10]。房间隔造口术已用于合并重度肺动脉高压的右心衰病人中^[11]。当右心生理功能难以克服肺血管产生的阻力时,右心部分血流可通过房间隔上的窗口顺利流向左心,从而缓解右心室负荷,有助于病人顺利渡过危险期。但其在心脏移植中的可行性仍有待验证。

术中撤离体外循环的过程必须格外小心,需要时刻关注右室功能。右室膨胀对于供心是十分有害的,必须缓慢降低体外循环引流量以便逐渐增加右心前负荷,同时置入漂浮导管实时监测中心静脉压(*CVP*)和肺动脉压。如果出现右心过胀、心搏乏力及 *CVP* 迅速

增加,需加大体外循环流量并延长辅助时间。如不能顺利撤除体外循环,需积极考虑体外膜肺氧合(*EC-MO*)和/或主动脉内球囊反搏(*IABP*)等支持治疗^[12]。*ECMO* 在减轻右心前负荷的同时可改善体循环氧合功能,为心肺功能的锻炼和恢复争取时间^[13]。*ECMO* 辅助通常选择 *V-A* 模式。肺动脉高压病人移植术后供心的左心功能通常尚可,对于合并严重左心功能不全时可同时进行左房引流,以减轻左心前负荷。联合 *IABP* 治疗可降低左室后负荷,增加心肌灌注,进一步改善病人血流动力学,从而提高病人的救治成功率。

四、合并肺动脉高压的心脏移植术后右心衰的防治
术后应采取积极措施预防和治疗右心衰竭的发生。治疗策略包括调整心脏的前、后负荷并增加右室心肌收缩力^[14]。

1. 减轻右心后负荷关键在于降肺动脉压治疗。有研究认为,供体心脏通常难以承受超过 50 *mmHg* 的右心后负荷,当 *PASP* 超过 55 ~ 60 *mmHg* 时往往会导致急性右心衰竭^[15]。在有效的肺血管扩张剂治疗下,供体心脏的右心室也需要 2 周左右的时间才能逐渐适应受体的 *PVR*^[16]。

除了过度通气、充分给氧、减轻肺水肿/肺不张/肺部感染等一般性措施外,各种靶向降肺动脉压的药物的使用十分重要。这些药物包括:一氧化氮(*NO*):气管插管后吸入的 *NO* 可迅速弥散至肺血管平滑肌细胞,并通过可溶性鸟苷酸环化酶增加细胞内 *cGMP* 合成,引起平滑肌舒张,产生血管舒张效应^[17]。合成前列环素及其类似物:内源性前列环素主要由血管内皮细胞产生,与平滑肌细胞上的受体结合,激活腺苷酸环化酶,增加细胞内 *cAMP* 的含量,并通过激活蛋白激酶 *A* 产生平滑肌细胞舒张效应。前列环素对所有血管具有强扩张作用,也有很强的血小板聚集抑制作用,经过肺循环后大量灭活,故外源性药物对体循环血管影响较小。目前,临床可用药物包括依前列醇、伊洛前列环素、曲前列地尔、贝前列腺素等。给药途径灵活多样,包括静脉吸入、口服及皮下等。内皮素(*ET*) 1 受体拮抗剂: *ET* 是目前所知最强的内源性血管收缩因子之一,心衰病人 *ET-1* 生成增加,且与 *PH* 及 *PVR* 升高相关。内皮素受体拮抗剂对抗这一作用,其代表药物有波生坦和安立生坦。使用过程中需注意肝损害。5 型磷酸二酯酶抑制剂可增加细胞内 *cGMP* 浓度,松弛平滑肌。代表药物有西地那非。

2. 控制补液或加强利尿以减少前负荷。需持续监测 *CVP* 及出入液量以优化前负荷,右心功能不全的病人 *CVP* 过高,会导致右心过胀进一步加重右心损害。过胀的右室还会压迫左室心腔从而加重低心排的症

状。然而,过度控制补液量及速度同样会因病人前负荷不足而导致低心排。*CVP* 控制在 12 mmHg 以下当然理想,但常常困难。对于右心功能不全体循环血压偏低的病人,*CVP* 可适当提高到 12~16 mmHg。在输注足量胶体以保证足够的有效循环血容量的前提下可加强利尿。通过减少循环血量、提高血浆胶体渗透压,降低心脏前负荷。由于体外循环后诱发的全身应激性炎症反应、肺部炎性水肿,利尿治疗也可加速肺部水肿消退,从而降低肺血管阻力。如果持续少尿,则积极行连续肾脏替代疗法,进行脱水治疗^[18]。

3. 予以正性肌力药物加强术后右心功能支持。使用增强心肌收缩力的药物,增加心排出量,降低左心房舒张期压力,使肺静脉血回流顺畅,降低肺动脉压力。肺动脉高压受术体术后宜维持较高的心率,可达 110~130 次每分钟来增加心排量。如病人无低血压,可优先选用异丙肾上腺素,可在增加心率及心肌收缩力的同时扩张肺血管。如药物效果欠佳,可考虑临时起搏器起搏。故有必要在术中就安置心外膜临时起搏电极,最好采用心房起搏或房室顺序起搏。

五、移植术后其他器官功能不全的防治

术前有肺动脉高压病人术后早期肺部并发症增多。术后低氧、肺不张和感染等可导致 *PVR* 增加,加剧或诱发供心急性右心衰竭的发生。因此,术后常需要延长呼吸机辅助治疗时间,二次插管、气管切开的比率较高^[1]。

心脏移植术后出现急性肾功能损伤较为常见^[19],有移植术前肾功能不佳的原因,也有体外循环的损害以及术后早期心功能不全导致的肾灌注不足、淤血水肿。合并肺动脉高压的心脏移植术后更易发生急性肾功能衰竭。术后维持血流动力学的稳定是预防急性肾损害和防止已经出现的急性肾损伤进一步加重的重要措施,术后需维持适当的尿量,一旦出现少尿,应予补足容量并加大利尿剂剂量。如利尿效果仍不明显宜及早行治疗。给与扩张肾血管和改善肾脏微循环的药物如前列地尔等有一定治疗效果。

合并肺动脉高压的心力衰竭病人往往伴有三尖瓣反流和肝脏及胃肠道淤血等并发症,术前常有肝功能异常及纳差等。术后宜重视消化功能的维护。尽早开放胃肠道功能,减少肠道并发症,并积极预防上消化道出血^[20]。

六、合并肺动脉高压的心脏移植病人的预后

合并肺动脉高压病人的预后较为复杂,可能与其可逆程度和严重程度相关,也与移植中心的处理经验有关。一般认为,与非肺动脉高压的病人相比,肺高压病人移植术后右心衰的发生率和并发症发生率明显增

高,围术期的处理更为复杂,短期生存率下降^[21]。肺动脉高压病人的长期预后还不太明朗。有研究报道,轻中度的肺动脉高压病人术后半年以上肺动脉压力可降至正常且长期生存率并不受影响^[16]。有研究认为,严重的与轻中度的肺动脉高压病人有同样的长期生存率^[22]。

参考文献

- [1] 廖中凯,王巍,宋云虎,等.心脏移植病人术前肺动脉压力与术后并发症的关系及防治[J].中国胸心血管外科临床杂志,2009,16(5):348-352.
- [2] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Respir J 2015; 46: 903-975.
- [3] Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease [J]. European Respiratory Review 2012; 21(126): 338-346.
- [4] Costanzo M, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2010; 29(29): 914-956.
- [5] Perez-Villa F, Cuppoletti A, Rossel V, et al. Initial experience with bosentan therapy in patients considered ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension [J]. Clinical Transplantation, 2010; 20(2): 239-244.
- [6] Koulova A, Gass AL, Patibandla S, et al. Management of pulmonary hypertension from left heart disease in candidates for orthotopic heart transplantation [J]. J Thorac Dis 2017; 9(8): 2640-2649.
- [7] Kaluski E, Leitman M, Cotter G, et al. 649 Clinical and hemodynamic effects of bosentan in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension-A randomized multi-center study [J]. Cardiology 2008; 109(4): 273-280.
- [8] Alba AC, Rao V, Ross HJ, et al. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients [J]. J Heart Lung Transplant 2010; 29(11): 1253-1258.
- [9] Fiorelli AI, Oliveira JL, Santos RH, et al. Can tricuspid annuloplasty of the donor heart reduce valve insufficiency following cardiac transplantation with bicaval anastomosis [J]. Heart Surgery Forum 2010; 13(3): 168-171.
- [10] Jeevanandam V, Russell H, Mather P, et al. Donor tricuspid annuloplasty during orthotopic heart transplantation: long-term results of a prospective controlled study [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2006; 82(6): 2089-2095.
- [11] Kurzyrna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension [J]. Chest 2007; 131(4): 977-983.
- [12] Loforte A, Murana G, Cefarelli M, et al. Role of Intra-Aortic Balloon Pump and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Early Graft Failure After Cardiac Transplantation [J]. Artificial Organs 2016; 40(8): E136.
- [13] 郑萍,程才,胡敏,等.体外膜肺氧合在心脏移植后右心功能衰竭治疗中的应用[J].中华器官移植杂志,2015,36(5): 271-275.
- [14] Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients [J]. Journal of the American College of Cardiology 2001; 38(4): 923-931.
- [15] Costardjick A, Hill I, Schroeder JS, et al. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation [J]. Circulation 1991; 84(5 Suppl): 329-337.
- [16] Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation 2005; 24(8): 998-1007.
- [17] Rajek A, Pernsterfer T, Kastner J, et al. Inhaled Nitric Oxide Reduces Pulmonary Vascular Resistance More Than Prostaglandin E1 During Heart Transplantation [J]. Anesthesia & Analgesia 2000; 90(3): 523.

ABO 血型不相容肾移植值得关注的几个问题

王毅

[关键词] ABO 血型; 肾移植

在器官资源问题得到根本性解决之前,不断拓展器官来源是器官移植领域的永恒主题。跨越 ABO 血型障碍的肾移植为这类病人带来了福音,可部分缓解器官短缺问题。自 2006 年我国开展此类手术以来,常规进行 ABO 血型不相容肾移植(*ABO-incompatible Kidney Transplantation*, *ABOi-KT*)的移植中心数量和病例数都在不断增加^[1],为了进一步提高移植质量,使我国人肾存活率达到或超过日本、瑞典等国水平,有如下几个问题值得注意。

一、ABOi-KT 移植受者的选择

ABOi-KT 适用于终末期肾脏疾病病人,其适应证和禁忌证与 ABO 血型相容肾移植(*ABO-compatible Kidney Transplantation*, *ABOc-KT*)基本相似。但 ABOi-KT 尤其适用于短时间内难以找到 ABO 血型匹配肾源,且具有以下情况之一者:(1)通过透析进行肾脏替代疗法效果差或(和)并发症多,危及生命;(2)病人不能接受其他肾脏替代疗法。

局灶节段性肾小球硬化等原发病复发率相对较高,此类受者接受血浆处理及使用利妥昔单抗可以降低复发风险;抗肾小球基底膜病一般认为应该待抗基底膜抗体消失后进行,但血浆处理可降低相关抗体滴度,利妥昔单抗可以抑制相关抗体产生,因此,有经验的移植中心可以在告知受者及家属风险后进行研究性移植。

1 型糖尿病并肾功能衰竭,如 ABO 血型不相容,也可以行胰肾联合移植^[2]。既往有 ABO 血型相容肾移植史,不是 ABOi-KT 受者再次移植的禁忌证;有 ABOi-KT 移植史的受者再次肾移植时,建议选择血型相容的供者。在知情同意原则下,HBV、HCV 阳性受者分别可以接受 HBV、HCV 阳性供者。由于血浆置换(PE)及双重滤过血浆置换(DFPP)能去除 ABOi-KT 受者血中包括抗 HBsAg 在内的抗体,因此,建议在 HBV、HCV 阴性受者接受阳性供肾前,检测受者血浆处理后血中抗 HBsAg 浓度,参照 ABOc-KT 指南执行。

二、受者的术前准备

1. 手术当天对血型抗体滴度的要求:血型抗体滴度检测在 ABOi-KT 实施的准备过程中非常重要。目前,推荐检查方法包括盐水介质凝集试验、胶体介质凝集试验、酶处理红细胞的凝集试验、抗球蛋白试验及其改良方法抗球蛋白试验、低离子凝聚胺试验。流式细胞仪检测抗体滴度具有客观准确的特点,但价格昂贵,临床上不常用。移植当天对于抗 A 和抗 B 抗体血型抗体滴度移植要求:成年受者 $IgM \leq 1:16$, $IgG \leq 1:16$;儿童受者 $IgM \leq 1:64$, $IgG \leq 1:64$ ^[3]。对于血型抗体滴度较低且符合移植当天抗体滴度要求的受者,可以不做血浆处理,移植前应用低剂量利妥昔单抗即可直接移植^[4],但需特别谨慎。

2. 手术当天对凝血功能的要求:病人的凝血功能状态是外科手术首要考虑的问题之一,凝血系统功能紊乱可引起出血和栓塞等并发症。目前,临床上主要

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2018.12.003

作者单位:570172 海口 海南医学院第二附属医院器官移植科

- [18] 王春生,林熠,杨守国.心脏移植围手术期管理、排斥反应诊治及远期治疗策略[J].中华移植杂志(电子版)2011 5(2):157-172.
- [19] 倪旭鸣,许林海,严志焜,等.原位心脏移植术后早期肾功能损伤的防治[J].中华移植杂志(电子版)2013(3):133-136.
- [20] Kirklin JK, Holm A, Aldrete JS et al. Gastrointestinal complications after cardiac transplantation. Potential benefit of early diagnoses and prompt surgical intervention[J]. *Annals of Surgery*, 1990 211(5):538.
- [21] Delgado JF, Gómez-sánchez MA, Sáenz de la CC et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation[J]. *Journal of Heart & Lung Transplantation*

2001 20(9):942-948.

- [22] Vakil K, Sharma A, Duval S et al. Severe Pre-Transplant Pulmonary Hypertension Is Not Associated with Detrimental Long-Term Survival after Heart Transplantation: Analyses from the UNOS Registry[J]. *Journal of Cardiac Failure* 2014 20(8):S53-S54.

(收稿日期:2018-11-01)

(本文编辑:杨泽平)