

原位心脏移植 30 例临床分析

韩杰 孟旭 张海波 曾文 许春雷 孙凌波

【摘要】 目的 对 30 例心脏移植进行分析总结。方法 30 例患者中, 24 例的原发病为扩张型心肌病, 4 例为终末期瓣膜性心肌病, 1 例为终末期缺血性心肌病, 1 例为病毒性心肌炎行双心室辅助术后 1 个月。均在体外循环下行原位心脏移植术, 3 例采用标准心脏移植术式, 27 例采用双腔静脉吻合心脏移植术式, 体外循环时间(75 ± 24) min, 主动脉阻断时间(72 ± 8) min。术后采用环孢素 A、霉酚酸酯和泼尼松预防排斥反应, 根据血环孢素 A 的浓度调整 CsA 的用量。术后早期, 每天行心肌内心电图及超声心动多普勒监测, 以便早期发现急性排斥反应, 必要时行心内膜心肌活检。结果 30 例患者中, 术后死亡 5 例, 3 例死于低心排, 1 例死于感染所致的多器官功能衰竭, 1 例死于出血。术后并发症有低心排、心律失常、三尖瓣返流、右心衰竭、细菌和真菌感染、肾功能异常及血糖升高, 上述并发症除导致死亡者外, 其余经治疗好转; 4 例发生急性排斥反应, 给予甲泼尼龙冲击治疗, 并调整免疫抑制剂的用量后排斥反应逆转。结论 术后并发症的预防和及时正确的处理, 是心脏移植成功的关键, 尤其是对感染、急性排斥反应、右心功能不全及肾功能异常的预防和处理。

【关键词】 心脏移植; 手术期间; 治疗结果

Perioperative management of patients with heart transplantation: a report of 30 cases HAN Jie, MENG Xu, ZHANG Hai-bo, et al. Department of Cardiovascular Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100029, China

【Abstract】 **Objective** To sum up the experience of perioperative management of patients with heart transplantation. **Methods** In recent 3 years 24 cases of dilated cardiomyopathy, 4 cases of serious valve disease, 1 case of serious ischemic cardiomyopathy and 1 case of bi-ventricular assist received heart transplantation surgery. The mean by pass time was 75 ± 24 min and the mean aortic clamp time was 72 ± 8 min. Cyclosporine, MMF and prednisolone were adopted as anti-immune response strategy and the dose of cyclosporine was adjusted according to the serum concentration. Intramyocardial electrograms and tissue Doppler ultrasound technique were used to monitor the immune response situation. The myocardial biopsy was performed in case of the suspect of acute rejection. **Results** In 5 postoperative deaths, 3 cases died of low cardiac output, 1 died of infection-induced multiple organ failure and 1 case died of serious bleeding. The postoperative complications included right heart failure in 6 cases, renal failure in 13 cases, and acute rejection in 4 cases. **Conclusion** The effective prevention and management of complications is the key point of success of heart transplantation. Application of comprehensive monitoring techniques is beneficial to the management of the immune rejection after transplantation.

【Key words】 Heart transplantation; Intraoperative period; Treatment outcome

近年来, 在我国原位心脏移植术已成为治疗多种原因导致终末期心脏病的有手段之一, 1978 年至今, 我国共行原位心脏移植术近 300 例。1992 年至 2005 年 4 月, 我院共施行原位心脏移植 30 例, 现报告如下。

资料和方法

一、供、受者资料

30 例患者中, 男性 22 例, 女性 8 例, 年龄(34.5

± 12.7) 岁(13 ~ 62 岁), 体重(52.7 ± 14.9) kg (21 ~ 78 kg)。其原发病, 24 例为扩张型心肌病, 4 例为终末期瓣膜性心肌病, 1 例为终末期缺血性心肌病, 1 例为病毒性心肌炎(行双心室辅助术后 1 个月)。患者的心功能均为 III ~ IV 级, 经内科治疗无明显效果。30 例患者中, 9 例合并肝功能异常, 5 例肾功能轻度受损, 3 例有心脏骤停病史, 1 例装有永久性双腔除颤起搏器。术前超声心动图检查提示, 左心室舒张末期内径为(72 ± 9) mm (57 ~ 98 mm), 左心室

Hg, 平均肺动脉压超过 60 mm Hg 时行右心导管检查, 全肺阻力均小于 6 wood 单位。供者均为男性, 年龄 21 ~ 43 岁, 既往无心血管疾病或其它重大脏器病史。供心热缺血时间为 $(4 \pm 2) \text{ min}$ ($3 \sim 8 \text{ min}$), 冷缺血时间为 $(135 \pm 18) \text{ min}$ ($104 \sim 280 \text{ min}$)。供、受者 ABO 血型均相同, 体重差 $< \pm 20 \%$, 淋巴细胞毒交叉配合试验小于 0.05, 群体反应性抗体 (PRA) $< 5 \%$ 。

二、手术方法

1. 供心的摘取: 根据供心摘取地与手术室的距离, 我们采取两种不同的供心灌注及保存方法。路途时间小于 1 h 时, 供心切取前经主动脉根部插管灌注 4°C 改良 St. Thomas 液 2000 ml, 心脏停跳后, 取下供心, 保存于 St. Thomas 液中, 放入冰盒, 运送至手术室。路途时间超过 1 h 时, 供心切取前经主动脉根部插管灌注 4°C 改良 St. Thomas 液 1000 ml, 同时在心包腔放入冰屑, 心脏停跳后, 取下供心, 用 4°C HTK 液 2000 ml 缓慢顺行灌注 15 min, 保存于 HTK 液中, 放入冰盒, 运送至手术室。

2. 受者的手术: 均采用全身麻醉, 常规体外循环, 插入直角上、下腔静脉管, 均留置 Swan-Ganz 漂浮导管, 术中、术后监测肺动脉压及心脏指数。3 例采用标准心脏移植术式, 27 例采用双腔静脉吻合心脏移植术式, 各吻合口均采用连续缝合法。体外循环时间 $(75 \pm 24) \text{ min}$ ($70 \sim 270 \text{ min}$), 主动脉阻断时间 $(72 \pm 8) \text{ min}$ ($61 \sim 84 \text{ min}$)。10 例患者于心脏复跳后在右室流出道心外膜下埋置单腔永久起搏器电极导线, 关胸时接永久起搏器 (置于左前胸大肌下)。

3. 术后处理: 术后带管时间 $(24 \pm 7) \text{ h}$ ($7 \sim 84 \text{ h}$), 常规应用多巴胺、肾上腺素、硝普钠、异丙肾上腺素等血管活性药物。术后平均动脉压超过 40 mm Hg 的患者应用前列地尔 $3 \sim 8 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 术后血糖升高的患者应用胰岛素 $4 \sim 16 \text{ U/h}$ 。有 5 例患者术后因肾功能衰竭应用持续 24 h 血液滤过 (CRRT), 2 例因低心排应用 ECMO, 1 例因供心原因应用心室辅助 (BVS500 型)。

4. 免疫抑制治疗及监测: 所有患者均于术前 24 h 和 12 h 给予环孢素 A (CsA) 2 mg/kg 及霉酚酸酯 (MMF) 0.5 g 口服。术中体外循环开始前及升主动脉开放前各静脉注射甲泼尼龙 (MP) 500 mg。术后带气管插管期间, 静脉滴注 MP $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$, 8 h 1 次, 同时经鼻管注入 MMF 0.5 g , 12 h 1 次, 排除

MMF。CsA 的用量为 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次服用, 根据血 CsA 浓度调节 CsA 用量, 2004 年 6 月以前浓度谷值 (C_0) 维持在 $0.333 \mu\text{mol/L}$, 2004 年 6 月以后 C_0 维持在 $0.250 \sim 0.291 \mu\text{mol/L}$ 。近来开始监测服药后 2 h 的血药浓度 (C_2), C_2 远期维持在 $0.666 \sim 0.998 \mu\text{mol/L}$ 。Pred 起始剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 周后减至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。MMF 用量为 1 g/d 。30 例患者中, 2 例因肾功能恶化停用 CsA, 给予达利珠单抗 1 mg/kg , 1 周后待肾功能好转, 继续口服 CsA。术后早期, 每天行心肌内心电图及超声心动多普勒监测, 以便早期发现急性排斥反应, 必要时行心内膜心肌活检。如有排斥反应发生, 静脉滴注 MP 1 g , 连用 3 d。

结 果

30 例患者中, 术后 30 d 内死亡 5 例 (16.7%)。2 例死于低心排, 1 例死于低心排所致的肾功能衰竭, 1 例死于感染所致的多器官功能衰竭, 1 例术前行双心室辅助者因病变心脏与周围组织粘连, 致使术后周围组织渗血严重, 术后 1 d 患者死亡。其余患者于术后 4 ~ 6 周顺利出院。

30 例患者中, 术后 3 例发生低心排, 患者均死亡; 2 例发生多源性室性心律失常, 经治疗好转; 30 例患者术后均有不同程度的三尖瓣返流, 其中轻度 4 例, 中度 11 例, 重度 15 例, 除 2 例重度者在术后 1 个月时仍有轻度返流外, 其余病例好转; 6 例发生右心衰竭, 经治疗好转。12 例并发细菌感染, 其中 4 例合并真菌感染, 均经细菌培养证实, 除 1 例死亡外, 其余经治疗好转。13 例出现肾功能异常, 其中 5 例发生肾功能衰竭, 此 5 例采取 CRRT 治疗, 2 例死亡, 3 例好转。4 例发生急性排斥反应, 均经超声心动多普勒、心肌内心电图、心内膜心肌活检证实, 给予 MP 冲击治疗, 并调整免疫抑制剂的用量后排斥反应逆转。28 例术后出现血糖升高, 经胰岛素治疗后血糖恢复正常。

讨 论

心脏移植是高风险手术, 围手术期死亡率仍然高于其它心外科手术。据世界心脏移植协会 (ISHLT) 统计, 全世界 2003 年 1 月至 2004 年 9 月共完成心脏移植 5237 例, 在院死亡 388 例 (7.4%)。有报道, 心脏移植患者术后 1 个月的存活率为 83.4% [1], 2 个月

的并发症多样,各个系统都可能发生,且并非独立存在,有时可造成恶性循环。

一、感染感染是导致心脏移植受者死亡的重要原因^[2]。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。本组 12 例感染者中,包括单纯细菌感染和细菌、真菌混合感染。

关于感染的预防,术前应进行病原学检查;对于合并心力衰竭的感染者,术前应积极应用有效的抗菌药物治疗至细菌培养阴性,再行移植手术。术中应严格无菌操作,尽量缩短手术时间。气管插管期间,应用纤维支气管镜吸痰。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,术后我们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 2 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点,我们在术后第 3 d 开始加用抗真菌药。虽然免疫抑制治疗的强度与感染有关^[3,4],但本组发生感染的 12 例中,其用量均在治疗剂量范围,仅 1 例因感染调整了 CsA 及激素用量,最终因多器官功能衰竭死亡。

二、急性排斥反应

细胞介导的急性排斥反应是受者早期死亡的重要原因,术后 1 个月内为高发期,此后迅速下降^[5]。术后 1 个月内约有 40% 的患者会发生 1 次或 1 次以上的急性排斥反应^[6]。女性及年轻的成年患者、女性供者、术前抗 CD3 单克隆抗体的诱导治疗及术前血清抗巨细胞病毒抗体阳性都是发生急性排斥反应的危险因素,群体反应性抗体大于 10% 及供受者间 HLA-DR 的不匹配也是发生急性排斥反应的危险因素^[7,8]。术前应详细了解患者的病史及生活史,对女性患者要了解其分娩史,术前准备时,仔细检查患者的各项免疫、生化及病原指标;应尽可能了解供者的与手术有关的资料。

复使用。心肌内心电图 (IMEG) 属于无创检查,排斥反应发生时,心肌细胞的动作电位会改变,表现为代表心室肌除极信号的 QRS 波电压值改变,当测到心肌内心电图 R 波的波幅连续 2 d 下降幅度超过 10%,为阳性指标。本组病例中,10 例采用心肌内心电图监测,2 例心肌内心电图为阳性表现,经心内膜活检证实发生了急性排斥反应。由于心肌内心电图检查无创,我们体会可将其作为心脏移植术后的常规监测手段,必要时再行心内膜心肌活检。

关于急性排斥反应的预防,我们采用 CsA、MMF 和 Pred 联合用药,根据血 CsA 的浓度来调整其用量,2004 年 6 月以前我们维持 C_0 在 0.333 $\mu\text{mol/L}$,2004 年 6 月以后 C_0 维持在 0.250~0.291 $\mu\text{mol/L}$,发生 CsA 肾毒性时,停用或减少 CsA 用量。随着微乳化 CsA 胶囊的应用,我们以监测 C_2 来指导用药,维持 C_2 在 0.666~0.998 $\mu\text{mol/L}$,由于观察时间尚短,效果有待观察。本组病例术后急性排斥反应发生率为 13.3% (4/30)。

三、右心功能不全和右心衰竭

心脏移植后,右心功能不全和右心衰竭是围手术期的常见并发症,原因不明确。解剖学上,右心室的室壁比左心室更薄,对于缺血-再灌注的损伤尤其敏感。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密切相关,特别是在右心室保护不良或供心相对较小时^[9]。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 55~60 mm Hg 时,术后往往会发生右心衰竭^[10]。

术后早期可以方便监测肺动脉压,当拔除 Swan-Ganz 导管后,可通过中心静脉压 (CVP) 及三尖瓣返流的情况了解右心功能。本组术前肺动脉压力高的患者术后肺动脉压力仍偏高。对术前肺动脉压超过 40 mm Hg 的患者,术后我们常规应用前列地尔,以降低肺血管阻力,防止右心衰竭的发生。本组病例术前肺动脉压高者,术后三尖瓣返流程度重;即使术前肺动脉压不高,术后仍会出现中、重度的三尖瓣返流,说明术后右心功能不全并非仅与术前肺动脉压有关。术后的右心功能不全大多数是可逆的,本研究中,发生三尖瓣返流不全且程度较严重的时间在术后第

常, 5 例发生右心衰竭者, 治疗后好转。我们术后早期给患者使用血管活性药物及利尿剂, 每日应用白蛋白, 术后 1 周内维持每日液体量呈负平衡。

四、肾功能异常和肾功能衰竭

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^[1]。术前肾功能异常者, 术后其肾功能可能会进一步恶化。如果术后早期出现尿少或血肌酐高于 $150.3 \mu\text{mol/L}$, 可以推迟 CsA 的使用时间, 同时建议使用达利珠单抗、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗 CD3 单克隆抗体等替代药物。本研究中, 术后 9 例因肾功能异常而调整 CsA 的剂量, 其中 2 例停用 CsA, 改用达利珠单抗治疗, 5 例因无尿、少尿应用 CRRT, 7 例患者经治疗待肾功能恢复后, CsA 调整至正常治疗剂量。

参 考 文 献

- 1 Costanzo MR, Risen HJ, Brown RN, et al. Are there specific risk factors for fatal allograft vasculopathy: An analysis of over 7000 cardiac transplant patients(abstract). J Heart Lung Transplant, 2001, 20: 152-156.
- 2 Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant, 1994, 13: 381-393.
- 3 Reid KR, Menkis AH, Novick RJ, et al. Reduced incidence of

severe infection after heart transplantation with low intensity immunosuppression. J Heart Lung Transplant, 1991, 10: 894-900.

- 4 Smart FW, Naftel DC, Costanzo MR, et al. Risk factors for early, cumulative and fatal infections after heart transplantation: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant, 1996, 15: 329-341.
- 5 Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multi-institutional report. J Heart Lung Transplant, 1994, 13: 365-369.
- 6 Kubo SH, Naftel DC, Mills RM, et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multi-institutional, multivariable analysis. J Heart Lung Transplant, 1995, 14: 409-418.
- 7 Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, et al. Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplantation, 1994, 13: 585-596.
- 8 Lavee J, Kormos RL, Duquesnoy RJ, et al. Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic cross-match on survival after heart transplantation. J Heart Lung Transplant, 1991, 10: 921-930.
- 9 Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant, 1988, 7: 331-336.
- 10 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.
- 11 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.

(收稿日期: 2005-10-26)

· 消息 ·

关于召开“全国心、肺移植高级研讨会暨学习班”的通知

由中华医学会继续教育部和华中科技大学同济医学院器官移植研究所、江南大学附属无锡市胸科医院联合主办的“第三届全国心、肺移植高级研讨会暨学习班”将于 2006 年 10 月 13—15 日在武汉市召开。会议将邀请全国开展心、肺移植的主要医院介绍各自的移植经验, 并介绍在西班牙召开的“第 26 届国际心肺移植会议”有关情况。本次研讨会包括心、肺以及心肺联合移植手术适应证, 心、肺灌注保存技术, 移植手术技术, 麻醉, 术后 ICU 管理, 术后护理, 术后免疫抑制药物应用, 移植病理及长期随访等内容。会议期间有多种手术录像演示, 包括心脏及心肺联合移植、多伦多非体外循环下序贯式双肺移植、ECMO 在心肺移植中的应用等。欢迎各医院心、肺移植团队有关人员参加学习, 并投稿交流。本次会议为中华医学会继续教育项目, 参会者将授予 I 类继续医学教育学分。

征文内容: 有关心、肺以及心肺联合移植的实验及临床研究; 与之有关的体外循环、ECMO、麻醉、ICU 监护、病理、药物应用、术前及术后护理、长期随访、移植伦理学等的论文及综述。

投稿要求: 寄论文及 1000 字左右的摘要(摘要包括目的、方法、结果、结论), 同时附上电子文档, 请自留底稿。截稿日期: 2005 年 9 月 22 日。来稿请注明作者姓名、单位、通信地址、邮政编码、联系电话、E-mail 地址。来稿请寄: 江苏省无锡市胸科医院(无锡市第五人民医院)胸外科 陈静瑜医师收, 地址: 无锡市湖滨路 122 号, 邮政编码: 214073, E-mail: chenjingyu333@yahoo.com.cn, 电话: 0510-85101232、0510-82569369、0510-88866170; 或华中科技大学同济医学院器官移植研究所 昌盛医师