

# 心脏移植术后常见的早期并发症及其临床管理进展

陈柳, 陈英华, 曾宽\*

[摘要] 终末期心脏衰竭的最佳治疗手段是心脏移植,然而心脏移植手术的发展仍然比较缓慢,主要原因之一在于术后出现的各种并发症。因此,预防和及时干预并发症是提高移植效果的关键。本文结合国内外大量文献,对心脏移植术后常见的并发症及其干预措施综述如下。

[关键词] 心脏移植; 并发症; 临床管理

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2018.01.025

中图分类号: R654.2

文献标识码: A

## Common early complications after cardiac transplantation and management progress

CHEN Liu, CHEN Yinghua, ZENG Kuan

Department of Cardio - Vascular Surgery, Sun Yat - Sen Memorial Hospital, Sun Yat - Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZENG Kuan, 954095191@qq.com

[Abstract] Cardiac transplantation is the best treatment for end-stage heart failure. However, heart transplant surgery is still developing slowly, and one of the major causes of complications is postoperative complications. Therefore, timely intervention of complications is the key to improve the effect of transplantation. By referring to a large number of domestic and foreign literature, the article reviewed the possible complications and treatment after heart transplantation.

[Key words] heart transplantation; complications; clinical management

南非医生 Christiaan Barnard 在 1967 年完成了轰动全球的首例心脏移植后开启了心脏移植的历史,到现在全球已经有 10 万多例心脏移植手术<sup>[1]</sup>。目前,原位心脏移植仍然是终末期心力衰竭患者的终极治疗选择,并得到了广泛的支持。2016 年我国共开展心脏移植手术 319 台<sup>[2]</sup>,较 2012 年的 177 台<sup>[3]</sup>,有了一个明显的进步,表明我国心脏移植手术进入一个高速发展期。然而,相比肝肾移植,心脏移植的发展明显滞后,其中一个主要的原因是,术后不同类型和程度的并发症妨碍了心脏移植手术的发展。本文就心脏移植术后常见的并发症及处理措施进行综述,从中吸取经验教训,以期帮助心脏外科医护人员更好地诊疗。

## 1 移植后出血

2016 年 Kędziora A<sup>[4]</sup>的一个回顾性分析,提

示心脏术后出血对于移植成功率具有重大的影响。目前认为心脏移植后的早期出血主要原因包括:术前抗凝剂的应用、术中止血不彻底、体外循环导致的凝血异常、大量使用库存血、肝素反跳等<sup>[5]</sup>,需要重视和及时处理。综上所述,心脏移植术后出血是多因素、复杂的病理生理过程,针对这些原因常需要术者在早期采取预防措施。主要处理包括:术前改善凝血功能、体外循环过程中使用抑肽酶、输入过多库存血时补充钙剂<sup>[6]</sup>。心外科 ICU 医生及护理人员应密切关注术后的引流量及其性状,保证通畅引流,预防心包填塞发生<sup>[7]</sup>。若连续 3 小时,心包或胸腔引流量 $\geq 200$  mL/h,应及时上报,并进行开胸止血处理<sup>[8,9]</sup>,密切监测平均动脉压、中心静脉压(CVP),尤其是尿量的变化。

基金项目:广东省医学科研基金(A2016243)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院心脏外科,广州 510120

\*通讯作者:曾宽, Email:954095191@qq.com

## 2 移植后感染

术后感染是心脏移植最为多见的并发症之一,同时也是心脏移植术后致死的常见原因<sup>[10]</sup>。术后早期和晚期都有可能出现感染,其主要病因为术后患者身体抵抗力低下和免疫抑制剂的使用。此外,长时间留置气管插管、引流管、导尿管也被认为是感染发生重要因素<sup>[11]</sup>。目前的观点认为,术后感染以肺部感染尤为常见,因此应重视呼吸道的管理,及时吸痰并做细菌培养及药敏,给予一定的 PEEP(呼吸末正压通气),以防止肺泡膨胀不全和肺不张,鼓励病人进行呼吸锻炼减少肺部并发症。

Stevenson<sup>[12]</sup>对心脏移植后主要的感染原、发生率、发生时间及相应处理做了全面的总结。认为细菌是引起心脏移植受者的常见感染原,发生率大概占总发病率的 43%,常出现在术后 1~3 周。病毒感染多出现在术后 2 周,多见单纯疱疹病毒感染、巨细胞病毒,发生率约占总感染者的 42%。真菌的感染率是 10%,其中以念珠菌最为多见。少数病人亦可出现曲霉菌、隐球菌和肺孢子虫感染。因此,术后早期须每天进行 X 线胸片,痰培养、胸腔积液细菌培养等检查,尽早拔除各种侵入性管道,并留管道前段做细菌培养,广谱抗生素预防感染。针对远期感染的预防,在于定期进行细菌培养和药敏实验,当出现感染症状是,必须尽早使用广谱抗生素预防和控制感染治疗,待确定病原体后,再行替换抗感染药物<sup>[13]</sup>。

## 3 低心排血量综合征

心脏移植术后出现低心排表现并不少见,其致死约占术后 30 天内死亡率的 36%<sup>[10]</sup>。部分学者研究发现,术后左心功能不全的发病率为 1.4%~30.7%<sup>[8]</sup>。其主要临床表现为心源性休克,血流动力学不稳定,Fujita T<sup>[14]</sup>的研究提示可能与供体条件和外科手术水平相关。治疗的关键在于谨慎选择供体,并且在术后早期应用正性肌力药物及扩血管药物支持心功能。同时密切监测平均动脉压、CVP 血氧饱和度,定时行血气分析,必要时使用机械辅助装置,如 ECMO、IABP 和左心辅助装置等<sup>[15-17]</sup>。

## 4 右心衰竭

术后右心功能障碍几乎占到 50% 的心脏移植并发症和术后早期死亡人数的 20%<sup>[18]</sup>。常继发于肺动脉高压,这是由于受体术前有长期的左心功能

衰竭,导致肺血管阻力增加,在术后早期不能立即下降,而适应正常肺动脉压的供心却不能适应突然增高的压力。另一个重要原因在于供、受体匹配不满意,一般供体较受体强壮、体重大、心功能好地配型,往往有更好的远期预后。因此,防止术后右心功能衰竭的关键在于,合理选择供心和受体。既往研究发现,通过降低受体围手术期的肺动脉压力,可显著改善术前肺动脉高压对术后早期右心功能衰竭的影响,有益于心脏移植术后<sup>[19]</sup>。因此,围手术期常采取下列预防措施:①术前应用西地那非、波生坦等药物降低受体的肺动脉压力;②术后早期应用前列腺素 E1,使肺动脉压控制在较低的水平,同时加用小剂量异丙肾上腺素,使心率维持在 90~120 bpm;多巴酚丁胺维持一定的时间,用以改善右心功能<sup>[13]</sup>。③术后 48~72 h 内严格控制液体入量,尽量减少容量负荷,并维持内环境稳定,必要时可以应用体外膜肺氧合(ECMO)、IABP 等辅助装置支持治疗<sup>[20]</sup>。

## 5 排异反应

在过去的 30 年时间里,心脏移植后发生排斥已经从一个相对模糊的概念演变为公认的临床并发症,是心脏移植患者死亡的第二大原因,可发生在术后早期,亦可发生在术后几个月<sup>[21]</sup>。其发生机制主要在于供、受体的组织相容性抗原不同,供体和受者的免疫系统之间始终存在有排异反应。供、受体的排异反应主要包括发生于早期的超急性和急性排异,以及远期的慢性排异,在此只阐述早期排异反应。

### 5.1 超急性排异反应

由于供、受体 ABO 血型不符,而导致的体液免疫反应是其最主要的原因。随着心脏移植技术的发展,以及术前全面而详细的检查,现已罕见报道。

### 5.2 急性排异反应

活化后的 T 淋巴细胞是引起急性排异反应的元凶,多发生在术后 2~10 周,1 个月左右为发病的高峰,此后迅速下降<sup>[22, 23]</sup>。临床常表现为心脏的射血分数急剧下降,部分患者也可出现三尖瓣反流等其他症状。当患者出现急性排异反应时,治疗上甲强龙冲击疗法,同时检测血液中免疫抑制剂的血药浓度,必要时更改用药。

通过对受者进行免疫监测,可及时发现免疫排斥反应,同时为合理用药提供一个客观的依据。目前,心内膜心肌活检(EMB)是诊断排异反

应的金标准<sup>[24]</sup>。目前国内外认可的 EMB 方案为: 1 次/周, 术后 1~4 周; 1 次/2 周, 术后 4~8 周; 逐渐延长, 后面 1 次/6 个月<sup>[25]</sup>。

## 6 免疫抑制相关并发症

心脏移植后 1 年和 5 年生存率分别为 79% 和 63%, 而这很大一部分得益于免疫抑制剂的使用, 其中最常使用的药物是霉菌代谢产物环孢素<sup>[26, 27]</sup>。免疫抑制剂主要通过抑制免疫细胞(T 细胞、B 细胞及巨噬细胞等)的功能, 降低机体正常的免疫力, 最大限度的减少对供心的免疫反应, 保证供心在受体上的存活。然而, 免疫抑制剂在降低心脏排异的同时, 也会带来一些严重的并发症, 如肾损害, 药物性高血压、神经精神异常、恶性肿瘤等<sup>[10, 28]</sup>。

多种免疫抑制剂联合治疗能够有效的减少副作用, 目前常用三联或四联方案。2005 年 Bolman 在文献中提出了三联免疫抑制疗法, 即联合应用环孢素、强的松和硫唑嘌呤, 临床效果显著<sup>[29, 30]</sup>。

## 7 移植后肾衰竭

心脏移植术后常发生急性肾衰竭, 其主要原因在于术后肾灌注不足和免疫抑制剂的损害, 部分受者由于术前已经存在肾功能不全, 且术中体外循环、术后低灌注及肾毒性药物的使用等进一步损害肾脏, 最终导致急性肾衰的发生<sup>[13, 31]</sup>。

根据既往研究和文献报道, 预防心脏移植术后急性肾衰竭的发生, 可从以下几个方面着手: ①术前已有肾功能不全的受者, 应积极改善肾功能后才进行心脏移植手术<sup>[32]</sup>; ②术后密切监测每小时尿量和肌酐值, 出现尿量减少 ( $<2 \text{ mL/kg} \cdot \text{h}$ ), 须尽早使用利尿剂, 并停用肾毒性药物<sup>[33]</sup>; ③维持血流动力学稳定, 确保较高的肾灌注压力; ④心脏移植术后出现急性肾衰竭, 药物治疗无改善者, 可及早行 CRRT 治疗, 研究表明 CRRT 对维持水、电解质、酸碱平衡和内环境稳定具有显著的作用<sup>[34]</sup>。

## 8 精神障碍

在心脏移植术后, 患者常有不同程度的精神障碍, 其主要机制术中深低温停循环导致中枢神经受损, 术后脑灌注不足及免疫抑制剂的影响, 早期预防并给予患者必要的心理支持是平稳渡过移植期的关键<sup>[35, 36]</sup>。预防主要包括以下措施: ①维

持生命征和内环境的稳定, 保证脑灌注; ②提供相对安静的环境, 避免各种声光刺激, 让病人处于一个舒适的位置, 必要时可给予适量的镇静、镇痛药物。④耐心倾听患者的诉求, 使患者身心愉悦, 并能够获得外界信息<sup>[37]</sup>。针对心脏移植术后发生的精神异常, 治疗上以处理病因为主, 同期给予相应的抗精神病药物治疗, 并做好心理辅导工作。

## 9 总结

心脏移植术后可出现各种各样的并发症, 可能为单一脏器、或多脏器联合损伤, 对患者的生存造成重大挑战, 严重者直接导致患者死亡。因此, 深入了解心脏移植术后常见的并发症有着重要意义, 能够从病因上预防并发症的发生发展, 及时诊疗已出现的并发症, 显著提高心脏移植的成功率。

## 参 考 文 献

- [1] Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(6): 634-642.
- [2] 赵举, 黑飞龙. 2015 中国心脏外科和体外循环数据白皮书 [J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(3): 130-132.
- [3] 胡盛寿, 王春生, 董念国, 等. 2012 年中国心脏移植年度报告 [C]. 2013 中国器官移植大会论文汇编, 2013, 357.
- [4] Kedziora A, Wierzbicki K, Mazur P, et al. Impact of postoperative bleeding on short-term outcome in patients after orthotopic heart transplantation: a retrospective cohort study [J]. *Ann Transplant*, 2016, 21: 689-694.
- [5] Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(3): 292-298.
- [6] 魏书庆, 陈曼, 梁峰. 心脏手术后出血分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2004, 35(5): 497-499.
- [7] Jeffries HE, Soto-Campos G, Katch A, et al. Pediatric index of cardiac surgical intensive care mortality risk score for pediatric cardiac critical care [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(9): 846-852.
- [8] Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(4): 327-340.
- [9] Postrach J, Schmidt M, Thormann M, et al. Adeno-associated viral vector 2.9 thymosin  $\alpha 1$  application attenuates rejection after heart transplantation: results of a preclinical study in the pig [J]. *Transplantation*, 2014, 98(8): 835-843.

- [10] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(10): 951-964.
- [11] 崔广晖, 廖崇先, 廖东山, 单忠贵. 原位心脏移植术后14例死亡病例分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26(11): 660-663.
- [12] Martin SI, Wellington L, Stevenson KB, et al. Effect of body mass index and device type on infection in left ventricular assist device support beyond 30 days [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(1): 20-23.
- [13] Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: asan medical center experience [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 46(6): 426-432.
- [14] Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(6): 644-651.
- [15] Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, et al. Primary graft failure after heart transplantation [J]. *J Transplant*, 2011, 2011: 175768.
- [16] Marasco SF, Esmore DS, Negri J, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(12): 2037-2042.
- [17] Smith L, Farroni J, Baillie BR, et al. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2003, 15(4): 489-494.
- [18] Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 923-931.
- [19] 廖中凯, 王巍, 宋云虎, 等. 心脏移植患者术前肺动脉压力与术后并发症的关系及防治 [J]. *中华胸心外科临床杂志*, 2009, 16(5): 348-352.
- [20] Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, et al. II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 94(1 Suppl): e16-76.
- [21] Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(12): 1147-1162.
- [22] Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(8): 781-784.
- [23] Kfoury AG, Snow GL, Budge D, et al. A longitudinal study of the course of asymptomatic antibody-mediated rejection in heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(1): 46-51.
- [24] Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(12): 1229-1242.
- [25] Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M. Pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in endomyocardial biopsy after heart transplantation based on renewed International Society for Heart and Lung Transplantation criteria [J]. *Pol J Pathol*, 2014, 65(3): 176-81.
- [26] Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry [J]. *Transplantation*, 2001, 72(10): 1662-1665.
- [27] Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators [J]. *Transplantation*, 1998, 66(4): 507-515.
- [28] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(8): 914-956.
- [29] Opelz G, Dohler B, Laux G, et al. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(4 Pt 1): 720-728.
- [30] Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(6): 1387-1397.
- [31] Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, et al. Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2): 384-396.
- [32] Escoreca Ortega AM1, Rufz de Azúa López Z, Hinojosa Pérez R, et al. Kidney failure after heart transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8): 3193-3195.
- [33] Janus N, Launay-Vacher V, Sebbag L, et al. Renal insufficiency, mortality, and drug management in heart transplant. Results of the CARIN study [J]. *Transplant Tnt*, 2014, 27(9): 931-938.
- [34] Lee JM, Lee SA, Cho HJ, et al. Impact of perioperative renal dysfunction in heart transplantation: combined heart and kidney transplantation could help to reduce postoperative mortality [J]. *Ann Transplant*, 2013, 18:533-49.
- [35] Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, et al. Heart transplantation; review [J]. *Einstein*, 2015, 13(2): 310-318.
- [36] Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13977.
- [37] Jayarajan S, Taghavi S, Komaroff E, et al. Long-term outcomes in heart transplantation using donors with a history of past and present cocaine use [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(4): e146-150.