

## · 专题笔谈 ·

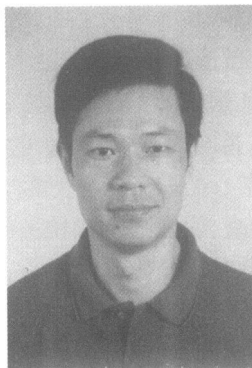
# 重视老年心血管手术的围手术期处理 (二) 老年心脏移植围手术期处理和进展

陈鑫 王睿

[中图分类号] R 654

[文献标识码] A

[文章编号] 1003-9198 (2007)03-0147-05



陈鑫教授

血管病、慢性肺疾病、糖尿病、肝肾功能不全等, 对手术及免疫抑制剂的耐受性差, 这些都明显增加了老年心脏移植的风险。因此, 如何提高老年心脏移植的成功率成了近年研究的热点和难点<sup>[2]</sup>。本文就老年患者心脏移植的一系列问题, 尤其是围手术期处理方面作一概述。

## 1 受体年龄

在过去的很长时间里, “高龄”曾被视为心脏移植的禁忌证<sup>[3-4]</sup>, 然而直至今日, “高龄”仍没有一个明确的界定<sup>[5-6]</sup>。部分心脏中心数据显示, 老年患者尤其是  $>65$  岁的患者, 手术生存率明显下降<sup>[7-8]</sup>。Bourge 等<sup>[9]</sup>研究发现高龄是心脏移植的独立危险因素。但更多的报道显示, 老年和非老年患者心脏移植的生存率相似<sup>[5, 10]</sup>, 甚至  $>70$  岁的患者都有成功的报道<sup>[5, 11-12]</sup>。可见, 高龄只是手术的一个相对禁忌因素, 在选择病例的过程中, 外科医生更要注重生理年龄而非实际年龄<sup>[12]</sup>。

近些年来, 成人心脏移植受体的年龄有逐渐增高的趋势。供心的缺乏仍然是限制手术例数增长的主要原因。有限的供体资源、老年受体的特异性以及合并疾病的增多, 使得我们在选择老年心脏移植病例时需要更加谨慎<sup>[5, 11, 13]</sup>。在作者定

岁的老年患者心脏移植仅占 18.8% (3/16)。

## 2 肺血管阻力 (PVR)

术前 PVR 增高直接增加心脏移植后右心功能衰竭的风险, 后者也是心脏移植早期最主要的死亡原因<sup>[14]</sup>。PVR、肺血管阻力指数 (PVRI) 和跨肺压差 (TPG) 是判断肺动脉高压的主要指标。美国器官资源共享中心 (MNGS) 规定, 受体的 PVR 应  $<6.0$  Wood<sup>[15]</sup>, 并且肺动脉压及 PVR 对吸氧及药物有良好的反应。即使是老年患者, 只要 PVR 不高, 术后右心功能衰竭的比例仍然可以控制在一个很低的范围, 且手术远期的生存率不会受到太大影响<sup>[16]</sup>。

## 3 术前准备与心室辅助

老年心脏移植的供、受体选择要求以及术前相关的实验室检查, 均与常规心脏移植相似。老年患者要重点排除恶性肿瘤和肺、肝、肾等脏器有不可逆性功能衰竭。术前常规治疗包括强心、利尿、扩张血管、限制液体摄入量、抗心律失常 (包括起搏器的安装) 等。必要时可考虑应用主动脉内气囊反搏 (IABP)<sup>[17-18]</sup>、体外膜肺氧合 (ECMO)、心室机械辅助装置 (VAD) 或全人工心脏 (TAH)。终末期心

1967 年南非医生 Barnard 开展了首例同种异体心脏移植手术, 我国也于 1978 年在上海瑞金医院完成了亚洲首例心脏移植。目前, 心脏移植已经成为治疗终末期心脏病患者最为有效的手段。随着心脏移植供、受体选择的不断科学化及外科技术和术后管理的不断完善, 手术成功率逐步提高。文献报道, 心脏移植术后 1 年、5 年的生存率分别约为 80%、70%<sup>[11]</sup>。同时, 随着人口老龄化的趋势, 接受心脏移植手术的病人 (移植受体) 的年龄不断突破新高, 越来越多  $>60$  岁、甚至  $>70$  岁的老年人被列在等待心脏移植的名单中。由于老年患者有其自身的诸多特殊性, 常合并心脏

往在术前很少再有脱机的机会,因此植入前需要严格把握其适应证。近年来, VAD 和 TAH 均取得了较大的进展,文献报道,植入后的 1 年生存率在 50% 左右<sup>[19]</sup>,借助它们, 70% 的患者可以顺利过渡到心脏移植手术。可见, VAD 和 TAH 在心脏移植领域中起到了巨大的作用,它不仅为心脏移植患者赢得了时间,改善了终末期心衰患者的全身循环,而且还使因心功能不全造成的多器官功能不全得到改善,明显提高了生活质量和心脏移植的安全性<sup>[20]</sup>。

VAD 按植入形式分为部分植入式和全植入式,按植入时间可分为暂时性和永久性。VAD 和 TAH 最常见并发症包括出血、心、肺功能衰竭、神经系统并发症、感染及肝、肾功能衰竭等<sup>[21]</sup>。外科医生应熟练掌握它们的适应证和撤机标准,能够合理调整流量、温度、血气以及电解质。防止心肌撕裂和吻合口漏是植入成功的关键。

#### 4 手术方式

目前,临床上常用的心脏移植手术方式有标准法、双腔静脉法和全心脏移植法,其中前两者最为常用。双腔静脉法能更好地保护窦房结功能,保持完整的右房形态及正常血流动力学,从而降低术后三尖瓣反流的发生率。标准法操作方便、缝合牢固确实,初学者易掌握,但术后心房偏大,易发生三尖瓣反流和血栓形成,围手术期右心功能衰竭发生率亦较高。作者在进行标准法原位心脏移植时,将供体和受体的右心房均做适当的裁剪,明显减少了手术后并发三尖瓣反流的发生率。总之,心脏移植手术要求尽量缩短供心热缺血及冷缺血时间,

确保每一个吻合口的质量,既不扭曲,又不出血,这就需要操作者具有熟练的手术操作技巧和良好的术中应变能力。手术中应常规留置临时心脏起搏电极作为手术后备用。

#### 5 循环监测

“去神经化”的心脏对循环压力的变化反应往往较为迟钝,仅依靠心脏自主神经的调节。同时,由于经受了缺血-再灌注损伤和低温的过程,供心的心功能在术后早期可能处于一个抑顿的状态,加之老年患者血管壁的弹性和脏器储备功能的退化,这些都给术后的监护提出了更高的要求。常规的监测内容包括:持续心电监护;经桡动脉插动脉测压管和经颈内静脉插右心漂浮导管(Swan-Ganz 导管)持续监测如下血流动力学指标,包括心率(HR)、心排血量(CO)、心脏指数(CI)、经皮动脉血氧饱和度( $SpO_2$ )、混合静脉血氧饱和度( $SvO_2$ )、肺毛细血管楔压(PCWP)、中心静脉压(CVP)、动脉血压(ABP)、肺动脉收缩压/舒张压(PAsP/PAdP);同时密切监测超声心动图(UCG)以及全导联心电图(ECG)的变化。

#### 6 并发症的防治

文献资料显示,移植术后常见的并发症主要包括:低心排综合征和右心功能衰竭、出血、感染以及肾功能不全等,它们也正是术后早期(30 d 内)死亡的主要原因。

6.1 低心排综合征和右心功能衰竭 低心排尤其是右心功能衰竭的发生主要与术前受体肺动脉高压、供心保护不良、急性排斥反应及供、受体体质量不匹配等因素有关。本中心完成的 1 例心脏移植病例中,术后

程度的右心功能不全,主要治疗措施包括:应用正性肌力药物;限制液体摄入量;加强利尿;使用血管扩张剂尤其是肺血管扩张剂,如前列腺素  $E_1$  ( $PGE_1$ )、硝酸甘油及硝普钠等;也可选用洋地黄类药物及氨力农、米力农等强心药物。以上用药无效时可考虑建立右心辅助循环。良好的心肌保护是预防早期移植右心衰竭的另一重要环节,文献表明,约 20% 围手术期死亡是由于心肌保护不当造成的,操作过程中应尽可能缩短供心的冷、热缺血时间<sup>[22]</sup>。除使用确切可靠的保护液之外,供心切取务必做到配合熟练、冷灌迅速、切取准确和快速转运。

6.2 出血 准确修剪受心,精确对位供、受心,熟练吻合血管等,是有效避免术后吻合口出血的关键环节。老年病人凝血功能相对较差,必要时术前准备好血小板、纤维蛋白原等止血药物,手术中局部可应用生物蛋白胶、止血纱布等。缝合时要求针距均称、力度均匀、不留死角,避免产生扭曲或张力,明显有张力处给予加强。大动脉的连接建议采用外翻式连续缝合,先吻合肺动脉,再吻合主动脉。

6.3 感染 感染是仅次于排斥反应的心脏移植早期死亡原因之一,而且它还是晚期死亡的最常见原因。终末期心脏病患者由于长期的充血性心力衰竭、静脉瘀血、动脉灌注不足、术前胃肠瘀血和肝肿大,肝、肾功能多有受损。同时,老年患者机体代偿能力差,加上免疫抑制剂的使用,感染的防治成了术后治疗的一个重点和难点。防治移植后感染的有效手段包括:术前积极改善患者的全身情况,加强无菌概念,减少手术时间和出血,减少输血,尽快拔除各种有创管道,尽量进食和

经典方案中,在移植早期会使用大剂量激素,这样势必造成外周血淋巴细胞明显减少,且易并发移植后糖尿病和感染,有报道指出类固醇的使用剂量和感染率呈明显的正相关<sup>[22-23]</sup>。有学者指出,借助高特异性生物制剂免疫诱导,可减少甲基泼尼松龙用量、加快泼尼松撤退,从而减少老年患者糖耐量异常的发生、减少术后抗生素的使用和皮质激素相关不良反应的发生。尤其是老年患者,多合并肝、肾功能不全,抗生素的使用需要更为谨慎,剂量过大、疗程过长还会带来霉菌感染的机会,必要时需加用抗霉菌和抗病毒药物。

**6.4 肾功能不全** 术后肾功能不全在老年移植患者中非常常见,防治方法包括:①术中体外循环要保持足够的肾动脉灌注压,注意尿流量和性状的变化。②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。③一旦出现少尿及血肌酐、尿素氮逐渐升高,需暂时减少环孢素用量,严格限制液体摄入量,及时调整左、右心功能,维持每天尿量 $>1000$  ml。如无效则应及时行连续性肾脏替代治疗(CRRT),CRRT治疗要强调早期和连续,这样才能提高其成功率。

## 7 免疫抑制治疗

免疫抑制治疗是否得当直接关系到手术的成败与患者的长期生存率。文献报道,术后早期( $<1$ 月)的存活率主要和供心的功能以及手术本身有关,而1月以后,免疫抑制治疗成了影响生存率的主要因素之一。

老年心脏移植患者,由于手术前长期的充血性心力衰竭、胃肠瘀血、肝肿大,多数合并肝、肾功能不

全,耐受性差、生物利用度低、血药浓度不稳定,易导致早期急性排斥反应。但另一方面,随着年龄的增长,老年患者的免疫功能尤其是T细胞介导的免疫功能在逐渐退化,而绝大多数排斥反应是由T细胞介导的,所以,老年患者发生排斥反应的比例较常人要低,随之发生的条件致病菌感染率也低<sup>[8]</sup>,所需免疫抑制剂量也往往要低一些<sup>[8, 24-25]</sup>。因此老年患者的免疫抑制治疗方案、剂量差异很大,这与老年患者的个体差异、医生的习惯用法、是否合并感染及感染的程度等因素密切相关。在具体操作过程中,建议针对老年患者拟定个体化方案。

**7.1 排斥反应的诊断** 心脏移植术后排斥反应的临床症状与体征常是非特异性的。常见症状有:不明原因的发热、乏力、食欲不振、关节痛、性格改变、心悸、早搏以及心功能不全等。术后任何非正常的临床表现均要考虑到是否有排斥反应的存在。

判断排斥反应的常用实验室检查:①ECG:一般无特异性表现,但若出现频发房、室性早搏,应高度警惕。②UCG:供心的大小、室壁厚度及射血分数(EF)等变化均可提供重要线索,UCG还是术后长期随访的重要手段,但其的变化往往落后于急性排斥反应的出现时间。③免疫学检查:一些血细胞因子如白细胞介素2(IL-2)及其受体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及T淋巴细胞亚群等指标的检测。④心内膜心肌活检(EMB):EMB是目前确诊排斥反应的金标准。由于活检专用导管十

分昂贵,我们在临床上采用临床症状、体征、ECG、胸片、UCG表现及

90%的病人都未行活检,无1例发生急性排斥反应,其经济、简便,可能更适合中国国情。

**7.2 免疫抑制治疗方案** 目前,国内外绝大多数心脏中心在术后早期均采用经典的三联用药(环孢霉素、类固醇和霉酚酸酯/硫唑嘌呤),部分中心还加用多克隆抗体或IL-2抗体加以诱导,不过有报道提及,预防性抗体治疗也会增加老年患者淋巴细胞增生性疾病的发病率<sup>[12]</sup>。皮质激素是免疫抑制治疗的基石,是急性排斥反应的一线用药。一般甲基泼尼松龙在诱导期使用,泼尼松在维持期使用。但Baron等<sup>[24]</sup>研究显示皮质激素和感染率呈明显正相关。对于顽固性术后排斥反应,OKT<sub>3</sub>可获得较理想的效果,并可以延长再排斥的时间,应用时要注意监测血液白细胞的含量,有文献指出OKT<sub>3</sub>和感染尤其是真菌感染呈正相关<sup>[24]</sup>。若上述治疗2~3疗程后仍无效,则应考虑再次心脏移植。

由于应用大剂量免疫抑制剂会严重影响老年患者的肝、肾功能等因素,近些年术前已较少使用。硫唑嘌呤有明显的肝毒性和骨髓抑制作用,易导致贫血。环孢霉素A血药浓度在术后2周内应保持150~250 mg/L,术后1月应保持在50~150 mg/L,一般从低剂量开始服用,其肝、肾毒性为剂量依赖性,必须密切监测血药浓度,因为老年患者服用小剂量环孢霉素A即可产生较高血药浓度,只要将其峰值调整在目标范围,即使谷值较低,免疫抑制强度可能也已足够。

免疫抑制剂的高额费用是限制国内心脏移植广泛开展的重要因素,因此寻找疗效好、费用低廉的

## 8 康复治疗

由于供心的去神经和交感神经兴奋引起的血管功能异常, 导致运动肢体血供的减少, 从而造成心脏移植患者术后运动功能和运动耐量持续低下, 最大氧摄入量仅为正常同龄人群的 60% ~70%<sup>[26]</sup>, 因此心脏移植患者的康复治疗较其他心脏手术后的康复治疗更为重要和困难。研究表明, 适当的体能训练有助于“重新神经化”和血压压力感受器的建立, 且能明显提高活动耐量以及交感神经对心脏和血管的控制力。

总之, 老年患者心脏移植的临床结果相当令人鼓舞, 年龄不再是手术的主要限制因素。严格的术前病例筛选、熟练的吻合技术、良好的围手术期处理、尤其是恰当的免疫抑制治疗和并发症的防治, 是老年心脏移植手术成功的关键环节。

### [参考文献]

[1] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation; Eighteenth official report-2001[J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20(8): 805-815.

[2] Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older; a comparative analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76(6): 1982-1987.

[3] John R, Rajasinghe HA, Chen JM, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(2): 440-449.

[4] Marelli D, Laks H, Kobashigawa

gle institution[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(5): 1558-1567.

[5] Blanche C, Blanche DA, Kearney B, et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older; a comparative analysis of outcome[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(3): 532-541.

[6] Fonarow GC. How old is too old for heart transplantation? [J]. Curr Opin Cardiol, 2000, 15(2): 97-103.

[7] Robin J, Ninet J, Tronc F, et al. Long-term results of heart transplantation deteriorate more rapidly in patients over 60 years of age[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1996, 10(4): 259-263.

[8] Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, et al. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant[J]. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(7): 668-674.

[9] Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The transplant cardiologists research database group[J]. J Heart Lung Transplant, 1993, 12(4): 549-562.

[10] Demers P, Moffatt S, Oyer PE, et al. Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(1): 224-231.

[11] Rickenbacher PR, Lewis NP, Valentine HA, et al. Heart transplantation in patients over 54 years of age. Mortality, morbidity and quality of life[J]. Eur Heart J, 1997, 18(5): 870-878.

[12] Zuckermann A, Dunkler D, Deviatko E, et al. Long-term survival (> 10 years) of patients >60 years with induction therapy after cardiac trans-

[13] Taylor DO, Edwards LB, Boucek M, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation; twenty-second official adult heart transplant report 2005[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 945-982.

[14] Bethea BT, Yuh DD, Conte JV, et al. Heart transplantation[M] //Cohn LH, Edmunds LH Jr. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw Hill, 2003;1427-1460.

[15] Fileischer KJ, Baumgartner WA. Heart transplantation [M] // Edmunds HL. Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw Hill, 1997; 1409-1449.

[16] Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(5): 1770-1773.

[17] Bank AJ, Mir SH, Nguyen DQ, et al. Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(15): 1369-1374.

[18] Morales DL, Catanese KA, Helman DN, et al. Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 199(2): 251-259.

[19] Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al. Mechanical circulatory support device database of the international society for heart and lung transplantation; second annual report-2004 [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(9): 1027-1034.

[20] Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and

355(18); 1873-1884.

[21] Fernandez J, Aranda J, Mabbot D, et al. Overseas procurement of donor hearts: ischemic time effect on post-operative outcomes [J]. Transplant Proc, 2001, 33 (7/8): 3803-3806.

[22] Aguero J, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al. Variations in the frequency and type of infections in heart transplantation according to the immunosuppression regimen [J]. Transplant Proc, 2006, 38 (8): 2558-2559.

[23] Bull DA, Karwande SV, Hawkins JA, et al. Long-term results of cardiac transplantation in patients older than sixty years. UTAH Cardiac Transplant Program [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111 (2): 423-427.

[24] Baron O, Trochu JN, Treilhaud M, et al. Cardiac transplantation in patients over sixty years of age [J]. Transplant Proc, 1999, 31 (1/2): 75-78.

[25] Blanche C, Blanche DA, Kearney B, et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: a comparative analysis of outcome [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121 (3): 532-541.

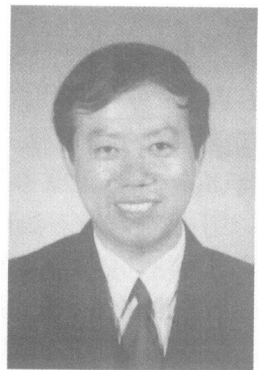
[26] Mettauer B, Levy F, Richard R, et al. Exercising with a denervated heart after cardiac transplantation [J]. Ann Transplant, 2005, 10 (4): 35-42.

(收稿日期: 2007-04-20)

# 心脏不停跳心内直视手术的现状与进展

沈振亚

[中图分类号] R 654.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-9198(2007)03-0151-05



沈振亚教授

## 1 概述

传统的心脏停跳心内直视手术存在缺血-再灌注损伤的缺点,影响术后心功能的恢复。尽管体外循环的设备和灌注技术取得了巨大进步,但体外循环仍然是一种非生理性灌注:血液有形成分的损伤破碎、血浆蛋白质的变性,补体和白细胞的激活以及氧自由基参与的炎症反应,血细胞的沉积和微血栓的形成,

都可以造成微循环的灌注不良,导致组织的缺血、缺氧损伤;血液稀释、电解质失衡等有害因素均对心肌及机体造成损伤<sup>[1]</sup>。因此,“体外循环时间越短越好”已达成共识,能不用体外循环的情况尽量不用也被越来越多的心血管外科医师所推崇。

自 1973 年 Gay 成功应用冷钾停跳液以来,传统的低温便成了心肌保护的重要措施<sup>[2]</sup>。国内外专家对心停跳液的成分、浓度、温度、pH 值、加入各种中西药物、灌注、流量、压力和剂量等进行了深入的研究,取得了很大的进展,但是都局限在心脏停跳、心肌经受不同程度的缺血、缺氧损伤和再灌注损伤的领域里<sup>[3]</sup>。20 世纪 80 年代末,国内外学者开始了心脏不停跳下行冠状动脉旁路移植和心内直视术的尝试<sup>[4]</sup>。90 年代初,何巍等<sup>[5]</sup>在借鉴国内外心脏直视手术应用的基础上,经技术革新且不断研制和完善形成了心脏不停跳心内直视手术的

矫治到瓣膜病的瓣膜置换均证实了其独特的对心肌生理保护的良好效果,逐步获得心血管外科领域的共识。1992 年顾瑞华等<sup>[4]</sup>首先报道了体外循环心脏不停跳下施行右心系统的心内直视手术,随后何巍等<sup>[6]</sup>改进了体外循环心脏不停跳下心内直视手术方法,使该技术发展到左心系统手术,肖颖彬等<sup>[7]</sup>在 1032 例的应用中又进一步改善了手术野的显露,完善了术中排气措施,并应用到婴幼儿肺动脉高压和复杂先天性心脏病,取得良好疗效。近年来,心脏不停跳下心内直视手术方法得到越来越多单位的重视和采纳。

## 2 手术方法<sup>[5]</sup>

常规插主动脉灌注管和上、下腔静脉引流管,建立体外循环,视情况放置左心引流。并行体外循环灌注者阻断上、下腔静脉,不阻断升主动脉,不使用心脏停搏液;逆行灌注者,阻断升主动脉后经冠状静脉窦