

24 例心血管手术后再次开胸心脏移植患者的临床研究[△]

吴 敏, 黄劲松, 麦明杰, 吴怡锦, 吴梅芬

[广东省心血管病研究所心外科 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510100]

摘要:目的 探讨心血管手术后再次开胸行心脏移植患者的临床效果。方法 回顾性分析 2017 年 2 月至 2020 年 8 月之间接受过心血管手术再次开胸行心脏移植 24 例患者, 将同时期非心血管手术后的 140 例心脏移植患者作为对照组。通过观察对比两组患者的左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD), 左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD), 左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 肌酐浓度, 估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 冷缺血时间, 体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)时间, 主动脉阻断(aortic cross clamp, ACC)时间, 冷沉淀, 血浆、红细胞和血小板的使用, 以及重症监护病房(intensive care unit, ICU)时间与住院时间等指标来评价临床效果。结果 24 例患者中 1 例围术期死亡, 4 例患者死于 1 年随访期内。研究组患者围术期的生存率为 95.8%; 研究组患者 1 年生存率低于对照组, 差异有统计学意义[79.2% (19/24) vs. 88.6% (124/140), $P < 0.05$]。死亡原因是感染, 多器官功能衰竭与排斥。两组患者术前 LVESD, LVEDD, LVEF, eGFR, 冷沉淀, 血浆、红细胞和血小板的使用以及术后 ICU 停留时间与住院时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术前肌酐浓度、供心冷缺血时间、CPB 时间、ACC 时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后肌酐浓度均比术前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 心血管手术后心脏移植比常规的心脏移植患者情况更加复杂, 要在术前综合评估手术风险。合理安排好供心获取时间, 减少冷缺血时间, 做好感染筛查, 术前维护心脏、肝、肾等重要器官功能, 可以提高心血管手术后再次开胸心脏移植的生存率。

关键词:心脏移植; 心血管手术; 感染; 肾功能衰竭; 再次开胸手术

中图分类号: R654.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2020)05-0525-05

Clinical study of heart transplantation after cardiovascular surgery in 24 patients

WU Min, HUANG Jin-song, MAI Ming-jie, WU Yi-jin, WU Mei-fen

(Department of Cardiac Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510100, China)

Abstract: Objectives To evaluate the clinical effect of patients underwent heart transplantation after cardiovascular surgery. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 24 patients who had undergone cardiac surgery to undergo heart transplant by re-thoracotomy from February 2017 to August 2020 in Guangdong Provincial People's Hospital. In the same period, 140 patients who underwent routine heart transplantation were selected as control group. Left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), concentration of creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), cold ischemia duration, cardiopulmonary bypass (CPB) duration, aortic cross clamp (ACC) duration, cryoprecipitate, application of plasma, red blood cells and platelets, intensive care unit (ICU) duration and hospitalization duration were compared between the two groups to evaluate the clinical effect. **Results** Among the 24 patients, 1 died during perioperative period and 4 patients died within one year follow-up period. The perioperative survival rate of the study group was 95.8%. One-year survival rate of observation group was significantly lower than that of control group [79.2% (19/24) vs. 88.6% (124/140), $P < 0.05$]. The causes of death were infection and multiple organ failure. There were no significant differences in LVESD, LVEDD, LVEF, eGFR, cryoprecipitate, application of plasma, red blood cells and platelets, ICU duration and in-hospital

[△]基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(项目编号: A2020002)。

作者简介: 吴敏(1979-), 男, 主治医师, 研究方向为心脏移植与肺动脉高压。

duration between the two groups ($P>0.05$). There were significant differences in preoperative concentration of creatinine, cold ischemia duration, CPB duration and ACC duration between study group and control group ($P<0.05$). Concentrations of creatinine after surgery were significantly higher than those before surgery in both groups ($P<0.05$).

Conclusions Patients underwent heart transplantation after cardiovascular surgery have more complicated situation when compared with routine operation patients. Preoperative comprehensive assessment of surgical risk should be evaluated for these patients. Reasonably arranging duration for obtaining donor heart, reducing cold ischemia duration, preoperative infection screening, maintaining the function of heart, liver and kidney can improve the survival rate of heart transplantation after cardiovascular surgery.

Key words: heart transplantation; cardiovascular surgery; infection; renal failure; re-thoracotomy

心脏移植是目前终末期心脏病的最佳治疗手段。随着心脏移植技术的发展,心脏移植疑难患者也逐年增多,其中包括接受过心血管手术后需要再次开胸进行心脏移植的患者。这些心血管手术包括心脏瓣膜置换术、瓣膜成形术、冠状动脉旁路移植术、心脏肿瘤切除术和心脏移植等,关于这类患者心血管手术后疾病进展和心脏移植的效果尚未发现临床报道,因此本文回顾性分析最近3年24例心血管手术后再次开胸行心脏移植的患者的临床资料,为评估该类患者接受心脏移植手术的效果提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究组:回顾性分析2017年2月至2020年8月之间接受过心血管手术再次开胸行心脏移植24例患者资料:其中男18例,女6例,年龄(47.3 ± 2.9)岁,小于18岁儿童受者1例。接受心血管手术的类型包括心脏瓣膜置换手术(17例)、瓣膜成形手术(3例)、冠状动脉旁路移植术(2例)、心脏肿瘤切除术后(1例)、心脏移植术(1例),其中心脏移植术前接受过两次心血管病手术的患者有4例。合并原发性高血压(高血压)1例、主动脉夹层1例、糖尿病3例。术前使用主动脉内球囊反搏(IABP)辅助3例,有2例合并体外膜肺氧合(ECMO)辅助支持。介入支架及植入型心律转复除颤器(ICD)未纳入本研究范围内。

对照组:回顾性分析2017年2月至2020年8月之间非心血管手术后再次手术心脏移植140例患者的临床资料:其中男119例,女21例,年龄(42.2 ± 1.5)岁,其中儿童受者16例。14例患者术前需要体外膜肺氧合辅助,11例术前主动脉内球囊反搏辅助,2例患者术前需要主动脉内球囊反搏和体外膜肺氧合辅助治疗。术前诊断包括扩张型心肌病、缺血性心肌病、心脏肿瘤、瓣膜性心肌

病、心肌炎等。

两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 观察指标

患者术前常规实验室检查包括血常规,尿常规,大便常规,肝、肾、甲状腺功能、电解质、凝血功能、乙肝指标、梅毒、人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒、EB病毒。技诊检查包括心电图,超声心动图,胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT),心脏核磁共振成像,心肺运动实验,肝、胆、胰、脾腹部超声,泌尿系超声;有神经并发症患者需要行头颅CT检查。

比较两组患者的左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD),左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),肌酐浓度,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),冷缺血时间,体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)时间,主动脉阻断(aortic cross clamp, ACC)时间,冷沉淀,血浆、红细胞和血小板的使用,以及重症监护病房(intensive care unit, ICU)时间与住院时间等指标。

1.3 手术方法

所有患者手术前使用巴利昔单抗+甲强龙500 mg静脉使用进行免疫抑制治疗。对照组常规正中开胸行心脏移植手术。心血管手术后患者再次开胸手术耗时较长,所以比对照组更加需要安排好供心获取和植入的衔接时间,尽量减少冷缺血时间。手术过程:常规正中开胸,根据胸部CT来判断主动脉,心脏与胸骨后黏连的程度,行股动静脉插管,建立CPB,在CPB辅助下开胸,依次游离主动脉,肺动脉,上、下腔静脉,心房及心室组织。对于多次心血管手术患者尤其要注意黏连肺组织的游离,避免肺部出血和血气胸。随后阻断

主动脉,剪除病心,保留肺静脉及左心房后壁,按照左心房-下腔静脉-肺动脉-主动脉-上腔静脉顺序缝合供心。对于严重钙化的左心房和主动脉组织,注意加固左心房后壁及主动脉后壁缝合,避免出血。合并主动脉夹层患者在吻合左心房,肺动脉和上、下腔静脉后,将主动脉弓游离岛状结构,深低温停循环下开放远端,植入主动脉支架,将供受者主动脉弓进行吻合。心脏移植术开放循环前继续使用甲强龙 500 mg 静脉注射,后并行循环期间调整供心功能,术后没有及时逆转的肺动脉高压患者需要进行综合降肺动脉压力治疗。对于顽固肺动脉高压导致的右心衰竭则可以考虑行右心辅助^[1],对于供心功能恢复不佳的患者使用体外膜肺氧合或主动脉内球囊反搏机械辅助,停 CPB 后彻底止血,及时补充红细胞、冷沉淀、血小板和血浆等促凝血制品。

1.4 统计学分析

所有数据分析采用 SPSS 21.0 软件进行。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,统计推断采用独立样本 t 检验及配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者术后生存率比较

研究组 24 例患者中 1 例围术期死亡,该患者为 LVEF 保留的二尖瓣、主动脉瓣膜和三尖瓣瓣膜置换术后患者,其右心室广泛纤维化,室壁变薄,

临床表现为反复胸闷,气促,双下肢水肿的心力衰竭表现,心电图提示反复室性心律失常,行心肺运动实验提示峰值氧耗量为 $8.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$,由于 LVEF 保留在 67%,未能及时抗心力衰竭并接受心脏移植手术,入院后 3 d 因室性心动过速低血压行体外膜肺氧合+主动脉内球囊反搏+连续性肾脏替代疗法辅助支持,患者在心脏移植术中凝血功能紊乱,多器官功能衰竭死亡。随访 1 年内 4 例患者死亡,其中 3 例患者由于并发严重的感染性休克,循环衰竭死亡。另外 1 例死亡患者为心脏移植术后 9 个月出现慢性排斥导致 LVEF 进行性下降而行再次心脏移植。术后检测该患者的血浆出现群体反应性抗体(PRA)转阳性,予以激素、免疫球蛋白、血浆置换及利妥昔单抗注射液治疗效果不佳。行再次心脏移植术后,患者再次出现排斥表现,加强抗排斥治疗后出现骨髓抑制表现,合并出现肝及肾功能衰竭,最后死于感染性休克、多器官功能衰竭。研究组患者围术期生存率为 95.8%;研究组患者 1 年生存率低于对照组,差异有统计学意义 [$79.2\% (19/24)$ vs. $88.6\% (124/140)$, $P<0.05$]。

2.2 两组患者术前心、肾功能指标比较

两组患者术前 LVESD, LVEDD, LVEF, eGFR 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),详见表 1。

2.3 两组患者术中血液制品使用比较

两组患者冷沉淀,血浆、红细胞和血小板的使用比较,详见表 2。

表 1 两组患者心、肾功能指标比较

[\(\bar{x} \pm s\)]

组 别	<i>n</i>	eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
研究组	24	73.1 \pm 9.3	70.0 \pm 2.8	60.2 \pm 3.1	27.8 \pm 2.8
对照组	140	80.9 \pm 3.6	67.3 \pm 1.5	58.2 \pm 1.6	29.4 \pm 1.3
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者冷沉淀,血浆、红细胞和血小板的使用比较

[\(\bar{x} \pm s\)]

组 别	<i>n</i>	冷沉淀(U)	红细胞(U)	血小板(U)	血浆(mL)
研究组	24	10.0 \pm 0.0	6.1 \pm 0.9	2.0 \pm 0.6	507.1 \pm 79
对照组	140	10.0 \pm 0.4	5.0 \pm 0.8	1.6 \pm 0.2	456.9 \pm 22.8
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 两组患者各种治疗时间比较

两组患者术后 ICU 停留时间与住院时间比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组患者供心冷缺

血时间、CPB 时间、ACC 时间比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);详见表 4。

2.5 两组患者术前、术后血清肌酐浓度比较

两组患者术前肌酐浓度比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组患者术后肌酐浓度均比术前明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 4。

3 讨 论

随着心脏移植技术,免疫治疗方案和术后随访的检查不断完善,心脏移植的效果越来越好。

表3 两组患者各种治疗时间比较

[$\bar{x} \pm s$]

组别	n	供心冷缺血时间(min)	CPB时间(min)	ACC时间(min)	ICU时间(d)	住院时间(d)
研究组	24	254.8±11.4	308.7±15.5	151.2±14.4	13.9±4.0	31.4±4.3
对照组	140	213.1±6.8	254.0±6.7	126.5±3.3	13.1±1.3	43.4±3.8
P值	-	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表4 两组患者术前、术后血清肌酐浓度比较

[$\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	肌酐	
		术前	术后
研究组	24	148.24±41.6	267.44±44.6*
对照组	140	116.78±11.9	219.91±17.6*
P值	-	<0.05	>0.05

注:与术前比较,* $P<0.05$

国际上1年的生存率可达90%,心脏移植中位生存时间可达15年,70%的心脏移植患者可生存超过10年以上^[2]。本研究中对照组1年生存率可达88.6%,接近国际标准,但是研究组有4例死亡,生存率仅为79.2%。死亡首要原因是感染,其次为多器官功能衰竭。本研究发现研究组患者的供心冷缺血时间、CPB时间和ACC时间比对照组明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$),这与再次手术开胸分离困难相关。术前需要仔细评估心房及主动脉组织钙化程度,心脏与胸骨黏连情况,减少因手术和CPB时间的延长会增加感染的机会。本研究还发现研究组术前血清肌酐浓度明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),这可能与心血管手术影响和出现心力衰竭就诊时间较晚相关;研究组术后血清肌酐浓度也高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。术前心力衰竭导致的肾功能衰竭是心血管手术后再次开胸心脏移植患者最常见的并发症^[3]。术后血清肌酐浓度升高和连续性肾脏替代治疗都是降低心脏移植手术生存率的危险因素^[4]。所以,预防患者术后早期的急性肾损伤是减少术后并发症、减少住院时间、提高生存率和降低住院花费的关键^[5]。对于接受过心血管手术的患者,术前医生需要仔细评估其肾功能损伤情况。

本研究的研究组中有1例患者于1996年接受了二尖瓣置换,2000年行主动脉瓣置换手术,2019年因动脉斑块脱离而导致主动脉夹层(DeBakey I型)。主动脉夹层升主动脉撕裂导致冠状动脉开口压迫

及本身合并的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)综合影响导致心脏收缩功能严重下降,超声心动图提示LVEF为19%。两次瓣膜置换手术造成的黏连阻止了夹层的破裂,为该患者等待心脏供体进行移植赢得时间。台湾曾经报道过联合心脏移植和马凡氏综合征合并主动脉夹层的胸主动脉完全置换的患者^[6],2014年陈锁成等^[7]也报道了大陆地区第一例扩张型心肌病合并夹层的外科治疗,但都是非再次手术患者。本研究中的患者为再次开胸手术,组织分离和动脉吻合时间较长,所以我们选择了保留未受夹层侵犯的弓上血管岛,停循环后开放远端,植入降主动脉支架封闭破口,将供体主动脉弓与受者弓上血管岛吻合,心脏冷缺血时间为450 min,CPB时间为411 min,ACC时间为340 min,深低温停循环时间为10 min。术后患者恢复良好,未发现神经并发症。随后我中心继续完成了2例心脏移植(扩张型心肌病)合并升主动脉+全弓置换+远端支架植入手术,术后患者恢复顺利。该类患者主动脉夹层破裂发生率要低于普通夹层患者,这可能与心排血量较低,患者血压不高有关。

本研究中最常见的是瓣膜置换或者成形术后的患者。由于国内心脏移植资质局限在少数医院,以及心脏供体来源的限制,部分心脏中心针对扩张型心肌病的患者二尖瓣反流行二尖瓣置换或成形手术。部分患者术后心力衰竭加重由ICU转入本中心行心脏移植手术。通过本组患者回顾性观察发现,对于LVEF<30%合并大量二尖瓣反流的患者,心脏瓣膜手术并不能改善患者临床症状,大部分患者在术后半年内需要重返医院行进一步抗心力衰竭治疗或者进行心脏移植手术。另外,对于低LVEF的风湿性心脏病患者行瓣膜手术也是困扰很多外科医师的问题。大约有42.8%的患者在手术后5年内需要返回医院进行抗心力衰竭的治疗^[8]。据本研究观察,瓣膜置换术前LVEF>50%(6例)、病情发展缓慢的患者,瓣膜置换术后11~26年需要行心脏移植手术。瓣膜置换术前LVEF<

40%(5 例)、病情发展较快的患者,瓣膜置换术后 6~9 年需要行心脏移植手术,特别要注意的是,LVEF 保留的致心律失常右室心肌病的患者会频发室性心律,其是一类容易被忽略的危险患者群体。

本研究中有 1 例二次心脏移植患者,该患者心脏移植术后出现慢性排斥,导致 LVEF 进行性下降,术后随访中检测血浆群体反应性抗体(panel reactive antibodies, PRA)转阳性,予以激素、免疫球蛋白、血浆置换及利妥昔单抗注射液治疗后 PRA 转阴性,但是心脏功能恢复效果不佳。患者行二次心脏移植术前 LVEF 下降至 26%,双下肢水肿,血浆 N 末端脑钠肽前体浓度为 15 800 pg/mL,术前抗排斥方案选择巴利昔单抗+甲强龙静脉注射,手术过程顺利,患者术后 1 周反复发作心律失常、精神欠佳,予激素冲击治疗,效果欠佳,考虑患者术前 B 细胞功能活跃,不排除抗体介导性排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR),予血浆置换、大剂量免疫球蛋白冲击。术后 1 个月患者心内膜活检提示:(1)移植心脏急性细胞性排斥反应,1R 级;(2)移植心脏 AMR、pAMR1,抗排斥治疗后出现血小板及红细胞下降等骨髓抑制表现。手术后 2 个月患者出现反复高热,合并肝及肾功能衰竭,最后死于感染与多器官功能衰竭。二次心脏移植患者数量较少但是其风险很高,术后长期存活时间也低于初次心脏移植^[9]。该例患者术后抗排斥和抗感染治疗区间很窄,本中心治疗经验有限,术前使用免疫抗人胸腺细胞免疫球蛋白代替巴利昔单抗会不会有更好的效果还需要进一步检验和探讨。

本研究中有 2 例患者为低 LVEF 的缺血性心肌病的患者,对于 LVEF<25% 的患者进行冠状动脉旁路移植术有术后低心排血量而增加机械辅助依赖的风险^[8],有研究报道该类术后患者远期生存率较差,而且与术后 LVEF 无关^[10]。在本研究中,有 1 例患者非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCAB)后 2 周脱离不了主动脉内球囊反搏转而登记心脏移植,术后顺利脱离主动脉内球囊反搏。另外 1 例患者冠状动脉旁路移植术后 LVEF 恢复不理想,桥血管通畅但心脏功能不稳定,转体外膜肺氧合+主动脉内球囊反搏支持,心脏移植术后脱离机械辅助,恢复顺利。大部分低 LVEF 患者在接受冠状动脉旁路移植术后能顺利脱离机械辅助而度过围术期,但是对于一些血管弥漫改变,术

后心脏功能恢复不佳而不能脱离机械辅助的患者,心脏移植是一个可以提高生存率的选择。

综上所述,心血管手术后心脏移植比常规的心脏移植情况更加复杂,要在术前综合评估手术风险。术前肾功能不全、感染、心脏移植抗排斥治疗、合并主动脉夹层等其他高风险疾病都会增加心脏移植手术死亡风险。合理安排好供心获取时间,减少冷缺血时间,做好感染筛查,术前维护心脏、肝、肾等重要器官功能,可以提高心血管手术后再次开胸心脏移植的生存率。

参考文献:

- [1] 吴敏, 吴怡锦, 周成斌, 等. 右心辅助在心脏移植术后急性右心衰竭中的临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(10):906-909.
- [2] STEHLIK J, KOBASHIGAWA J, HUNT SA, et al. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: In-depth state-of-the-art review [J]. Circulation, 2018, 137(1): 71-87.
- [3] PUTTARAJAPPA C M, BERNARDO J F, KELLUM J A. Renal complications following lung transplantation and heart transplantation [J]. Crit Care Clin, 2019, 35(1):61-73.
- [4] KOLSRUD O, KARASON K, HOLMBERG E, et al. Renal function and outcome after heart transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015(4): 1593-1604.
- [5] POTENA L, ZUCKERMANN A, BARBERINI F, et al. Complications of cardiac transplantation [J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(9):73.
- [6] WEI J, SUE S H, LEE Y T, et al. Combined heart transplantation and total replacement of thoracic aorta in Marfan's syndrome with recurrent aortic dissection: a case report [J]. Transplant Proc, 2012, 44(4):1174-1175.
- [7] 陈锁成, 丁尹俊, 任正兵, 等. 1 例扩张型心肌病合并 Stanford A 型主动脉夹层的外科治疗 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2016, 32(7):432-434.
- [8] SEESE L, SULTAN I, GLEASON T, et al. Outcomes of conventional cardiac surgery in patients with severely reduced ejection fraction in the modern era [J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(5): 1409-1418.
- [9] ZHU Y, SHUDO Y, LINGALA B, et al. Outcomes after heart retransplantation: A 50-year single-center experience [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020. S0022-5223(20)32145-0. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.121. [Online ahead of print]
- [10] OMER S, ADESEYE A, JIMENEZ E, et al. Low left ventricular ejection fraction, complication rescue, and long-term survival after coronary artery bypass grafting [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020.S0022-5223(20)30642-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.040. [Online ahead of print]

(收稿日期:2020-09-01)