

# 6例心脏移植围手术期的处理

苏艳玲 封加涛 彭 峰 简劲峰 陈良万

【摘要】 目的 总结 6 例心脏移植围手术期处理经验。方法 6 例晚期心肌病患者接受同种体原位心脏移植术。围术期免疫抑制剂采用赛尼哌诱导方案。维持治疗为环孢素 A+吗替麦考酚酯 (或硫唑嘌呤)+泼尼松三联方案, 术后保持低水平的中心静脉压。随访 23~30 个月, 平均  $(25.6 \pm 4.2)$  个月。结果 6 例受者均存活。1 例因牙髓感染并发败血症致胸部伤口延期愈合, 1 例出现硬膜外血肿、脑疝形成行开颅手术。所有患者围术期及随访期间受者均无急性排斥反应、移植物功能不全、肝肾功能不全等并发症。结论 围术期适当强度的免疫抑制治疗, 合理应用强心利尿, 密切监测血流动力学和重视受者的个体化治疗是防治心脏移植术后并发症的有效方法。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制; 并发症

中图分类号: R654.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-976X(2009)02-0131-03

**Experience of perioperative management of cardiac transplantation in 6 cases** SU Yan-ling, Feng Jia-tao, Peng feng, Jian Jing-feng, Chen liang-wan. Department of Cardiovascular Surgery, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000. \* Department of Cardiac Surgery, The Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001

【Abstract】 **Objective** To summarize perioperative managed experience of cardiac transplantation in 6 cases. **Methods** Six patients with end-stage cardiomyopathy underwent orthotopic cardiac transplantation. Perioperative immunosuppressive therapy of zenepax was used as induction project. Maintenance treatment was achieved with cyclosporine, mycophenolate mofetil or azathioprine, and prednisolone. Central venous pressure was kept at low level within 72-hour postoperatively. Follow-up was 23~30 months (average  $25.6 \pm 4.2$  months). **Results** All recipients were survival. Septicemia in 1 case and epidural hematoma in 1 case were found after operation. There was no acute allograft rejection, acute allograft dysfunction and hepatic or renal dysfunction postoperatively. **Conclusion** Proper immunosuppressive therapy combined with rational application of cardiac diuretic, close haemodynamic monitoring and recipient individualized treatment were the most effective measures for prevention and treatment of postoperative complications of cardiac transplantation.

【Key words】 Cardiac transplantation; Immunosuppression; Complications

心脏移植是治疗晚期心肌病的有效方法。2006 年 1 月至 2006 年 10 月, 我院和福建医科大学附属协和医院合作完成 6 例同种异体原位心脏移植手术, 6 例受者均取得满意的效果, 恢复正常工作和生活。现总结围手术期处理经验如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 供、受体资料

(1) 受体: 男性 4 例, 女性 2 例; 年龄 22~54 岁 ( $40 \pm 17.5$ ) 岁; 体重 46~65 kg ( $50 \pm 14$ ) kg。5 例患者术前均诊断为扩张性心肌病, 术前心功能 NYHA 分级均为 IV 级, 1 例女性患者为右室心肌病, 术前频发恶性室性心律失常。1

例合并乙型肝炎, 1 例糖耐量异常。超声检查: 左室舒张末径:  $64 \sim 90$  mm ( $70 \pm 5.2$  mm), 左室射血分数  $0.25 \sim 0.33$  ( $0.28 \pm 0.05$ )。Swan-Ganz 检查: 肺动脉压力  $20 \sim 70/15 \sim 30$  mmHg ( $50 \pm 23.5$ ) / ( $20 \pm 5.6$ ) mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg), 肺血管阻力  $3.0 \sim 5.0$  Wood 单位。

(2) 供心: 均为男性脑死亡患者, 年龄 23~30 岁。供受体 ABO 血型一致, 淋巴细胞毒交叉配合试验或群体反应性抗体 (PRA) 阴性, 体重相差小于 20%。供心均采用 HTK 液顺行灌注保护, 热缺血时间  $6 \sim 13$  min ( $9 \pm 4$  min), 冷缺血时间  $100 \sim 150$  min ( $110 \pm 29$  min)。

### 1.2 方法

(1) 手术方法: 术前患者均放置 Swan-Ganz 漂浮导管检测肺动脉压力和肺血管阻力。1 例患者采用标准式心脏移植, 5 例采用双腔式心脏移植。受体体外循环时间  $95 \sim 150$  min ( $110 \pm 30$  min), 主动脉阻断时间  $55 \sim 80$  min ( $60 \pm 12$  min)。

(2) 免疫抑制治疗方案: 所有受者移植术中体外循环前及升主动脉开放前分别予甲强龙 1.0 g 和 0.5 g 静脉注射。术前 1 天、手术当天及术后第 13 天分别予赛尼哌 1.0 mg/kg、0.5 mg/kg 及 1.0 mg/kg 静脉注射共 3 次, 进行免疫诱导; 术后第 2 天开始服吗替麦考酚酯(骁悉) 1.5~2.0 g/d; 手术当天至术后第 2 天予甲强龙 0.25~0.50 g/d 静脉注射, 第 3 天改服强的松 1 mg/(kg·d); 第 4 天开始服环孢素 A。维持治疗采用环孢素 A+ 吗替麦考酚酯+强的松三联方案。吗替麦考酚酯服用 1~2 月后改为硫唑嘌呤(2 mg/kg·d), 合并乙肝的患者应用吗替麦考酚酯一年后再改用硫唑嘌呤。根据环孢素 A 血浓度的谷值、峰值来调整环孢素 A 最适用量。环孢素 A 服用量为 3~6 mg/kg·d, 谷值为 250~300 ng/ml(6 个月后调整为 150~200 ng/ml), 峰值在 900~1100 ng/ml。强的松服后第 2 天即开始每天递减 5 mg, 直至 5~10 mg/d 维持 3~6 个月后逐渐停药, 合并乙肝的受者术后 1 个月停药。

(3) 术后处理: ①常规监护和监测; ②对于术前较重度肺高压的患者, 尽量选择体重较大的供体, 术后给予一氧化氮(NO)吸入和前列腺素(PGE1)治疗。③术后对血糖、血压等予以调控, 并常规使用小剂量多巴胺和多巴酚丁胺 3~7 天。术后 48~72 小时加强利尿治疗, 保持每天出入量负 1000~1500 ml, 肺高压较重者尽量在术后 1~2 周保持出入量负平衡; 保持中心静脉压 < 10 cmH<sub>2</sub>O。④感染预防: 术后使用广谱抗生素预防感染, 口服更昔洛韦, 超声雾化制霉菌素治疗。术后监护室严格隔离 2~3 周, 相对隔离 1~2 周, 术后 12~36 h 拔除气管插管, 术后 1 天拔除 Swan-Ganz 导管, 术后 7 天内拔除动静脉导管和导尿管。

(4) 随访复诊: 每月复诊一次, 对心功能和生活质量进行评价。监测环孢素药物浓度并定期进行胸片、心电图和心脏超声等检查。

## 2 结果

6 例受者中 5 例 1~2 天即下床活动(1 例并发硬膜外血肿术后 5 天拔管, 10 天下床活动), 均顺利康复出院。ICU 隔离 7~17 天(12±4 天), 住院 21~51 天(34±9 天), 总费用为 12~17 万元(15±4 万元)。住院期间前 3 例受者中 1 例术后两周因牙髓感染并发败血症致胸部伤口感染, 后经降低抗排斥药物浓度、加强抗感染及清创引流后二期缝合治愈出院。1 例术后第三天并发硬膜外血肿形成脑疝, 经急诊开颅清除血肿脑室引流后, 第五天拔除气管插管, 患者对吗替麦考酚酯出现恶心呕吐等胃肠道不耐受的症状, 而改用硫唑嘌呤治疗, 术后早期合并继发性抑郁, 服药不规律, 血环孢素浓度谷值一直未达到 200 ng/ml, 因此在术后第二十八天再追加赛尼哌 1.0 mg/kg 静脉注射。1 例乙肝患者术前 HBV-DNA 高于正常值, 术前即加用拉米呋定(贺普丁)控制病毒复制, 术后继续口服拉米呋定一年, 同时口服吗替麦考酚酯一年后才改服硫唑嘌呤。术后随访无乙肝病毒复制和肝功能异常。后 3 例受者围术期恢复顺利。

随访 23~30 个月, 平均(25.6±4.2)个月, 所有受者心

功能均为 I 级, 生活质量良好, 恢复正常工作和生活。随访心脏彩色超声心动图检查显示: 移植物左右心室功能良好, 射血分数 0.65~0.83(0.72±0.05)。移植后中远期排斥反应监测主要根据临床表现、心脏彩色超声心动图及心肌酶学检测, 6 例受者随访期间均未发生排斥反应, 且无其他并发症。

## 3 讨论

随着新型免疫抑制剂的使用和围术期处理技术的改进, 我国已有多家医院报道开展心脏移植技术。然而, 要预防移植后并发症, 缩短隔离时间, 提高近远期疗效, 降低医疗费用, 必须改进围术期处理方案。

### 3.1 术前准备

术前必须做好全身检查, 并严格配型, 后者可减少排斥发生及延长存活时间。另外要积极改善心功能, 降低肺动脉压力及肺血管阻力, 改善肝肾功能, 为移植创造最佳状态。

### 3.2 肺动脉高压

术前 PVR 增高会直接增加心脏移植后右心功能衰竭的风险。美国器官资源共享中心(MNQS)规定, 受体的 PVR 应 < 6.0 Wood<sup>[1]</sup>。对于术前合并中度肺动脉高压的受者, 尽量选择体重比受者大、心功能好的供者, 为女性受者选择男性供心, 这样更有利于术后血流动力学的稳定<sup>[2]</sup>。本组受者术前检查 PVR 均 < 6 wood 单位, 术后未出现右心衰竭并发症, 恢复顺利。

### 3.3 免疫抑制治疗

以往应用肝肾毒性较强的环孢素 A 进行免疫诱导, 受者耐受性较差, 血药浓度不稳定, 易致早期急性排斥反应。因此早期心脏移植手术死亡率高, 并发症多。近年采用生物制剂进行免疫诱导治疗, 可以达到以下目的: (1) 避免术前、术后过早使用环孢素 A, 降低肝肾功能损害的可能。(2) 降低急性排斥反应的发生率, 延迟首次急性排斥出现的时间。(3) 减轻术后远期供心冠状动脉弥漫性增殖性病变。(4) 有助于合并乙型肝炎、糖尿病的受者早期撤离皮质激素治疗。本组受者围手术期采用三个剂量赛尼哌(Zenepax)免疫诱导结合经典三联免疫抑制治疗, 效果满意。赛尼哌是器官移植领域第一个人源化重组 IL-2 受体(inter-leukin-2receptor, IL-2R)A 链(CD25)单克隆抗体, 特异阻断 IL-2R 发挥抗排斥作用而不介导全身性免疫抑制<sup>[3]</sup>。赛尼哌的半衰期为 20 天, 本组 1 名受者术后相继出现硬膜外出血、再次气管插管开颅手术、继发性抑郁和继发性癫痫等并发症, 环孢素 A 的浓度一直难达治疗剂量。作者在其术后 28 天加多一个剂量赛尼哌静脉注射, 受者随访至今已 26 个月, 一直未发生排斥反应, 也很好的证明了赛尼哌副作用少和良好的抗排斥作用。另 1 例合并败血症的受者术后早期并发伤口感染难愈合, 因此只好降低环孢素 A 浓度两周, 其后也顺利恢复。

### 3.4 血流动力学管理

围术期良好的血流动力学管理是减少早期移植物急性功能不全的关键。由于移植心脏传出神经去神经化, 心

肌内儿茶酚胺储备在几天内迅速耗尽,心室收缩功能完全依赖循环中儿茶酚胺作用和心室舒张末容量增大来增加心排量<sup>[4]</sup>。因此术后 3~7 天需常规使用多巴胺、多巴酚丁胺以维持血流动力学稳定。对于小供心及肺动脉高压较重受者,宜适当延长血管活性药物的使用时间,必要时需加用肾上腺素和 PGE1、NO 治疗。而对于大供心的老年受者需提防高心排出量综合征出现,早期应用较强的扩血管药物如硝普钠和 PGE1 效果较佳,可避免出现脑部并发症。本组中并发硬膜外血肿的 1 例受者与术后未足够重视其高心排综合征有一定关系。此外,由于受者传入神经去神经易出现容量超负荷、术前心功能差水钠潴留、体外循环及激素作用致体液潴留<sup>[4]</sup>,术后一周应加强利尿保证每天负 500~1000 ml,肺动脉高压较重者需加强及延长脱水的时间,对术后肾功能不全者必要时需借助血透脱水。同时受者易出现室性心律失常,因此术后早期应避免刺激及使用利多卡因抗心律失常。CVP 是用于判断右心负荷的最直接指标,因此为避免过度刺激,术后早期尽早改用 CVP 监测代替肺动脉压监测<sup>[5]</sup>。

### 3.5 受者的个体化治疗

对于合并乙型肝炎的受者,既往文献报道术后易并发暴发性肝炎而死亡,术后死亡率高。作者对这例受者术后已随访 30 个月,未发生急性排斥反应、肝功能不全和乙肝病毒复制等并发症;这可能与其使用拉米呋定抗病毒治疗、快速减量撤退皮质激素及联用吗替麦考酚酯有关。吗替麦考酚酯(MMF)不但能显著抑制淋巴细胞的增殖,对远期的慢性排斥反应有较好效果。此外还通过清除逆转录酶的 dGTP 和 GTP,阻断病毒 DNA 合成<sup>[6]</sup>。因此,对于合并乙型肝炎受者,应常规应用 MMF 作为抗病毒治疗的一部分。同时密切监测环孢素 A 浓度、肝功能和乙肝病毒 DNA,及时调整免疫抑制剂的用量,必要时给予护肝和抗病毒治疗,有助于提高合并乙型肝炎受者远期存活率<sup>[7]</sup>。另 1 例 65 岁的受者,因合并糖耐量异常和继发性癫痫,术后 3 个月即停用激素,使用环孢素 A 和硫唑嘌呤二联免疫治疗,但受者反复出现易“感冒”等过度免疫抑制现象,故术后 1 年已将其环孢素 A 浓度谷值调低至 100~120 ng/ml,受者生活质量得到改善且已随诊 25 个月,无排斥反应。大量的研究表明老年人接受器官移植后,免疫反应性较为迟钝,表现为较低的免疫排斥发生率,或即便发生,其排斥反应程度亦较轻<sup>[8]</sup>,表明老年心脏移植受者应制定个体化的免疫抑制方案<sup>[9]</sup>,移植后免疫方案以诱导为基础,应用低剂

量环孢素和激素快速减量撤退应是适合老年人的方案。

总之,围术期适当强度的免疫抑制治疗,合理应用强心利尿,密切监测血流动力学和重视受者的个体化治疗是防治心脏移植术后并发症的有效方法。

### 参 考 文 献

- [1] 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: 1770-1773.
- [2] 李增祺,廖崇先,廖东山,等. 28 例心脏移植早期右心功能不全的防治 [J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25 (2), 80-82.
- [3] Amando G, Filippo M, Roberto F, et al. The risk of coronary artery disease after heart transplantation is increased in patients receiving low-dose cyclosporine, regardless of blood cyclosporine levels [J]. *Clin Cardiol*, 1997, 20: 767-769.
- [4] Kirklin JK. Management of the recipient during the transplant hospitalization (A). In: Kirklin JK. eds. *Heart transplantation* [M]. 1st ed. Birmingham: Churchill Livingstone, 2002, 375-389.
- [5] 黄雪珊,陈道中,陈良万,等. 去神经移植心脏的血流动力学特点 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21 (10): 1958-1961.
- [6] Ying C, De Clercq E, Neyts J. Ribavirin and mycophenolic acid potentiate the activity of guanine- and diaminopurine-based nucleoside analogues against hepatitis B virus [J]. *Antiviral Res*, 2001, 48 (2): 117-124.
- [7] 吴锡阶,陈良万,陈道中,等. 合并乙型肝炎病毒感染的移植心脏移植患者的处理 [J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28 (3): 168-170.
- [8] 陈良万,吴锡阶,陈道中. 原位心脏移植 43 例 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84 (8): 646-648.
- [9] 黄雪珊,陈道中,陈良万,等. 心脏移植治疗老年晚期心脏病 (附 4 例报道) [J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27: 66-68.

(收稿日期:2009-02-06)