

原位心脏移植术后早期肾功能损伤的防治

倪旭鸣 许林海 严志焜 孙仁华 朱理 倪科伟 钱文伟

【摘要】 目的 分析原位心脏移植术后受者早期肾功能损伤情况,探讨其发生原因及防治措施。方法 浙江省人民医院心胸外科于 1997 年 6 月至 2011 年 12 月期间对 16 例受者行原位心脏移植手术。供、受者 ABO 血型相合 15 例,不相合 1 例。淋巴细胞毒性试验阳性(<10%)。受者术前肝肾功能均有一定程度损伤,需服用较大剂量利尿剂控制。6 例受者采用环孢素(或他克莫司)+硫唑嘌呤(或吗替麦考酚酯)+糖皮质激素三联免疫抑制方案。10 例受者在三联免疫抑制方案基础上加用单克隆抗体。结果 16 例受者均顺利完成手术,术后均有不同程度的肾功能损伤。4 例受者术后出现急性肾功能衰竭,其中 1 例血型不相合受者术后第 7 天移植心脏发生超急性排斥反应合并急性肾功能衰竭,血液透析后第 10 天死亡;1 例受者移植术后第 21 天因急性肾功能衰竭合并肺部感染死亡。截至 2013 年 3 月 31 日,术后随访 15~201 个月(中位随访时间 96 个月),受者 1、3、5 年生存率分别为 87.5%、81.3%、75.0%。结论 心脏移植受者术前心功能状态、手术操作以及使用肾毒性药物、感染都会引起术后肾功能损伤,只要积极预防、及时诊断、有效处理,可避免或减轻肾功能损伤,提高心脏移植围术期成功率。

【关键词】 原位心脏移植; 肾功能损伤; 预防; 治疗

Prevention and therapy of early renal damage after orthotopic heart transplantation Ni Xu-ming, Xu Lin-hai, Yan Zhi-kun, Sun Ren-hua, Zhu Li, Ni Ke-wei, Qian Wen-wei. Cardiothoracic Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China
Corresponding author: Xu Lin-hai, Email: doctorxlh@126.com

【Abstract】 Objective To analysis the early renal damage in orthotopic heart transplantation recipients, and to explore its causes and prevention measures. **Method** From June 1997 to December 2011, a total of 16 recipients underwent orthotopic heart transplantation surgery in Zhejiang Provincial People's Hospital. **Results** Sixteen transplant recipients have different degrees of renal impairment, including 4 patients (25%) in acute renal failure after surgery, 2 patients died. The median follow-up period was 96 months (15—201). The 1-, 3-, 5-year survival rate was 87.5%, 81.3%, 75.0%, respectively. **Conclusion** Heart transplant patients preoperative heart function, operation and use of nephrotoxicity drugs can cause renal damage after the operation. As long as the stereo prevention timely and effective treatment, can improve survival after heart transplantation.

【Key words】 Orthotopic heart transplantation; Renal damage; Prevention; Treatment

心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的方法,既可延长患者的生命,又能改善患者的生活质量。但术后早期多发生急性肾功能损伤,甚至发展为急性肾功能衰竭,病死率极高,严重影响了心脏移植术后受者近期存活率。为分析心脏移植术后受者肾功能损伤情况,探讨防治经验,回顾性分析浙江省人民

医院心胸外科 1997 年 6 月至 2011 年 12 月期间行原位心脏移植术的 16 例受者临床资料,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

16 例受者中男性 13 例,女性 3 例,年龄 13~63 岁,平均(45±8)岁,原发病均为终末期扩张型心肌病。术前心功能 III~IV 级(纽约心脏病协会分级, NYHA 分级),左心室射血分数 20%~39%,平均

(25 ± 6) %。16例供者均为脑死亡男性,年龄22~46岁,平均(36 ± 4)岁,既往均无心血管病史。配对供、受者体质量相差小于20%;供、受者ABO血型相合15例,不相合1例(B型受者,O型供者);淋巴细胞毒性试验阴性($<10\%$)。受者入院时肝肾功能均有一定程度损伤,经强心、利尿、扩血管及护肝等治疗,至术前肝肾功能基本能维持在正常范围上限,其中3例需使用正性肌力药物和较大剂量呋塞米注射液($80 \sim 160$ mg/d)控制。

1.2 手术方法

16例受者均在全身麻醉、中度低温体外循环下行经典原位心脏移植术,供心保存液均采用 4°C 改良托马液。供心热缺血时间 $6 \sim 13$ min,平均(8.0 ± 1.6) min;冷缺血时间 $89 \sim 270$ min,平均(150 ± 22) min。升主动脉阻断时间 $52 \sim 189$ min,体外循环转流时间 $80 \sim 236$ min。将修剪完毕的供心送上受体手术台后立即经冠状静脉窦逆行持续灌注含钾温血以保护供心。

1.3 免疫抑制剂方案

6例受者采用环孢素(或他克莫司)+硫唑嘌呤(或吗替麦考酚酯)+糖皮质激素三联免疫抑制方案。术前4 h口服环孢素 4 mg/kg,术后1个月内 $4 \sim 6$ mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 分2次口服,血药浓度谷值维持在 $150 \sim 250$ $\mu\text{g/L}$,1个月后减为 $3 \sim 4$ mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$,血药浓度谷值控制在 $50 \sim 150$ $\mu\text{g/L}$;他克莫司 0.2 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 分2次口服,维持血药浓度谷值在 $10 \sim 20$ ng/mL。术前4 h口服硫唑嘌呤 4 mg/kg,术后第2天开始减为 2 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$,4周后减为 1 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$;吗替麦考酚酯 $1.5 \sim 2.0$ g/d分2次口服。术前及术中升主动脉开放前分别输注 $300 \sim 500$ mg甲泼尼龙,术后第1天每8小时静脉输注 $100 \sim 150$ mg,出现急性排斥反应时冲击剂量为 $500 \sim 1\,000$ mg/d,连用 $3 \sim 5$ d;后第2天开始口服泼尼松,初始剂量 1 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$,逐渐减量,5周后减为维持剂量 10 mg/d,3个月后减为 5 mg/d。

10例受者在三联免疫抑制方案基础上加用单克隆抗体。抗Tac单抗 1 mg/kg,静脉给药共5次,首次在移植前24 h内输注,术后每14天输注1次;或巴利昔单抗于术前2 h内输注 20 mg,术后第4天输注 20 mg。

受者术后定期检测血药浓度、复查超声心动图及心内膜心肌活检,观察移植心脏有无排斥反应发

生,尽量以低剂量免疫抑制剂维持有效的抗排斥作用。

2 结果

2.1 术后存活情况

16例受者均顺利完成手术,2例受者术后早期死亡。1例供、受者血型不相合受者于术后第7天发生超急性排斥反应合并急性肾功能衰竭,行血液透析后第10天死亡。1例受者术后第2天发生急性心脏压塞再次开胸手术,引流出血性液体 1500 mL和 200 mg纤维凝血块,原引流管侧孔堵塞,术中未见心脏吻合口明显出血;次日发生肾功能衰竭,行血液透析;移植术后第21天因急性肾功能衰竭合并肺部感染死亡。

截至2013年3月31日,14例存活受者术后随访时间 $15 \sim 201$ 个月(中位随访时间96个月),受者1、3、5年生存率分别为 87.5% 、 81.3% 、 75.0% 。受者随访期间心电图检查均为窦性心率,超声心动图检查左心室射血分数大于 55% ,心功能 $0 \sim \text{I}$ 级;肾功能正常,恢复日常生活工作。2例受者因未正规口服抗排斥药物分别于术后第2年和第4年出现急性排异反应,抢救无效死亡;1例受者术后第7年猝死;1例受者术后14年发生移植心脏失功合并肾功能衰竭死亡。

2.2 术后并发症

16例受者术后均有不同程度的肾功能损伤,按照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的急性肾损伤临床实践指南标准,分为1期13例,2期3例。大部分受者表现为尿量减少、浮肿,血清肌酐、尿素氮轻度升高;肝功能损伤表现为胆红素升高及血清酶学改变。经强心、利尿、扩血管、护肝及补充血容量等治疗,受者尿量增多、浮肿消退,肾功能也多在术后1~4周恢复正常,肝功能在术后1~2周恢复正常。但有4例受者经积极治疗后仍尿量减少而发展至肾功能衰竭。其中1例受者术后第1天出现肾功能衰竭,在予大剂量呋塞米注射液情况下尿量仅 200 mL/d,即予连续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),术后第5天尿量逐渐增加,第7天停CRRT,尿量最长达 $5\,500$ mL/d,2周后肾功能恢复正常。另外3例受者术前使用过正性肌力药物和较大剂量呋塞米注

射液,将环孢素改为他克莫司和肾毒性较小的抗生
素,同时予血液净化等治疗措施,仍有2例死亡;1
术后发生顽固性心力衰竭,术后第3天出现少尿、高
血压、全身浮肿、肺水肿,血清肌酐 $400\ \mu\text{mol/L}$,持
续血液透析治疗1周后病情稳定,至第3周心功能
恢复并稳定后尿量明显增加,最长达 $5\ 000\ \text{mL/d}$,停
止血液透析后肾功能逐步恢复正常。14例存活受
者出院前肾功能均恢复正常,出院后复查未见肾功
能明显异常。

3 讨论

心脏移植术后出现急性肾功能损伤较为常见,
发生率达 $70\% \sim 100\%$ [1-2],大部分表现为尿量减
少,血清肌酐、血尿素氮轻度升高。经积极治疗多数
在术后1~4周肾功能恢复正常,仅少数会发展至急
性肾功能衰竭,需要进行透析治疗,如不及时积极处
理,病死率极高 [3]。发生肾功能不全也会影响心功
能和血液循环的稳定,形成恶性循环。通常血清肌
酐及血尿素氮开始升高(血清肌酐 $> 120\ \mu\text{mol/L}$,血
尿素氮 $> 7.1\ \text{mmol/L}$),即表示肾小球滤过功能受
损;若血清肌酐每天上升 $44.2\ \mu\text{mol/L}$ 表示有严重
急性肾功能损伤 [4]。本研究16例受者术后均发生
不同程度的肾功能损伤,表现为少尿或无尿、浮肿,
尿比重小于1.016,血清肌酐小于 $265\ \mu\text{mol/L}$,其
中4例发展为急性肾功能衰竭,与其他学者 [5]报道
相近。

导致急性肾功能损伤的原因是多方面的,除与
心脏移植术前患者心肾功能状态、术前抢救药物的
影响以及供心保护情况有关外,体外循环肾灌注压
不足、肾缺血、肾小球有效滤过压降低、溶血、低血
压、心律失常、术后早期心功能不全致肾灌注不足、
应用肾毒性药物及并发严重感染等也是导致急性肾
功能不全的主要因素。

心脏移植术后急性肾功能损伤主要来源于术后
低心排血量综合征这一并发症,因供心受到缺血、手
术操作、排斥反应等损伤,导致心肌收缩力下降;供
心与受者的循环系统和负荷状态不适应,尤其是受
者肺循环阻力高、容量负荷过大对供心的影响。因
此,心脏移植术后维持循环系统的稳定是预防急性
肾功能损伤和防止已经出现的急性肾功能损伤进一
步加重的重要措施,术中和术后保持良好的心功能
和稳定的血压是重要环节,特别是移植早期需常规

使用血管活性药物维持去神经心脏的收缩和心率,
以及体循环和肺循环的血管张力,可应用多巴胺、多
巴酚丁胺、肾上腺素、米力农、硝酸甘油、硝普钠等血
管活性药物,使动脉收缩压维持在 $90 \sim 120\ \text{mmHg}$
($1\ \text{mmHg} = 0.133\ \text{kPa}$)。如心率较慢,可应用异丙肾
上腺素和心脏起搏器,维持心率在 $100 \sim 120\ \text{次/min}$
以减少心室充盈时间,使移植心脏顺利适应受者较
高的右心后负荷,减少右心功能不全的发生;如心率
过快,可采用小剂量氨酰心安或美多心安等减慢心
率。尽管血管活性药物对肾功能有影响,但维持血
液动力学稳定对提高肾血流灌注、减少肾功能损伤
更为重要。同时,要避免术后二次开胸止血或因大
剂量应用止血剂而导致血流动力学不稳定进一步加
重肾功能损伤。多数心脏移植受者术前心功能较
差,需应用大剂量利尿剂,如术后突然停用可导致
尿量减少,因此为了维持术后适当的尿量,术后数
日需继续使用利尿剂。在心脏移植术后心功能逐
渐恢复和循环稳定的情况下,一旦出现少尿,应予
补足容量并加大利尿剂剂量;如利尿效果仍不明
显,血清肌酐每天上升超过 $44.2\ \mu\text{mol/L}$,应考虑
急性肾功能损伤发生的可能,及早开始血液净化
治疗,首选 CRRT。

研究表明,具有肾毒性的免疫抑制剂主要是环
孢素和他克莫司,他克莫司免疫抑制作用是环孢
素的100倍,而肾毒性小于环孢素 [6-7]。环孢素浓
度同肾功能损伤相关 [8],联合用药可减少环孢素
剂量,从而减少其肾毒性 [9-10]。本研究早期有6
例受者采用三联免疫抑制方案,后期有10例受者采
用四联免疫抑制方案后仍有1例发生急性肾功能
衰竭。由于本研究样本量较少,采用以他克莫司
为基础的四联免疫抑制方案能否减少心脏移植术
后早期肾功能损伤的发生,尚有待进一步临床验
证。对心脏移植术前已合并肾功能损伤,尤其是
经积极强心、利尿、扩血管等治疗后血清肌酐大于
 $133 \sim 150\ \mu\text{mol/L}$ 的受者,应延迟使用环孢素等
具有肾毒性的抗排斥反应药物直至肾功能恢复正
常,或改用他克莫司。对术前有明显肾功能损伤
(尤其移植前血清肌酐大于 $265\ \mu\text{mol/L}$),移植术
后早期发生急性肾功能衰竭可能性较大的受者,
使用抗 Tac 单抗或巴利昔单抗进行免疫诱导。术
后发生急性肾功能衰竭的受者应立即停用环孢
素,待肾功能恢复或视免疫抑制情况改用他克莫司。

由于血管活性药物和抗生素也能增加环孢素和他克莫司的血药浓度,因此即使检测的环孢素和他克莫司血药浓度在正常范围内,也需密切监测血清肌酐和尿液的变化(尤其是尿比重变化),以便及时发现早期肾损伤。

总之,心脏移植术后出现急性肾功能损伤较为常见,原因复杂,但只要针对病因积极预防、及时诊断、谨慎治疗,绝大部分受者早期肾功能损伤可以恢复。若发生急性肾功能衰竭,应及时撤换有肾毒性的药物并行 CRRT,效果也较为满意。

参考文献

- 1 陈昊,王春生,赖颢,等. 原位心脏移植术后肾功能损害的防治. 上海医学杂志,2002,25(9):569-571.
- 2 张振,王武军,廖崇先,等. 心脏移植术后肾功能监测与治疗. 广东医学杂志,2001,22(10):920-921.
- 3 Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke,

2003,34(4):1056-083.

- 4 陈子道. 心脏移植术后肾功能衰竭//夏求明. 现代心脏移植. 北京:人民卫生出版社,1998:200-205.
- 5 李建强,宋云虎,黄洁. 心脏移植术后早期急性肾功能衰竭的影响因素分析. 中国循环杂志,2011,26(增刊):295.
- 6 Tsimaratos M, Viard L, Kreitmann B, et al. Kidney function in cyclosporine-treated paediatric pulmonary transplant recipients. Transplantation,2000,69(10):2055-2059.
- 7 MacLeod AM, Thomson AW. FK-506. A new immunosuppressive drug. Medicina (Firenze),1990,10(3):329-332.
- 8 Tinawi M, Miller L, Bastani B. Renal function in cardiac transplant recipients: retrospective analysis of 133 consecutive patients in a single center. Clin Transplant,1997,11(1):1-8.
- 9 Aleksic I, Baryalei M, Busch T, et al. Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. Transplantation,2000,69(8):1586-1590.
- 10 廖东山,李增祺,廖崇先,等. 低剂量环孢素 A 在心脏移植中的应用. 福建医科大学学报,2008,42(6):536-538.

(收稿日期:2013-04-26)

(本文编辑:杨扬)

倪旭鸣,许林海,严志焜,等. 原位心脏移植术后早期肾功能损伤的防治[J/CD]. 中华移植杂志:电子版,2013,7(3):133-136.