

心脏移植远期常见并发症的诊断与防治

俞杰,宋云虎

(北京协和医学院中国医学科学院阜外医院,北京 100037)

[摘要] 心脏移植为治疗晚期充血性心力衰竭的唯一有效手段。但移植后相关并发症严重影响病人的生活质量与生存率。影响心脏移植病人远期预后的主要并发症包括排斥反应、感染、移植心脏血管性病变和恶性肿瘤。本文就心脏移植远期常见并发症的诊断与防治予以综述。

[关键词] 心脏移植;并发症;诊断;治疗学;综述

[中图分类号] R654.28 [文献标志码] A [文章编号] 1672-4488(2017)02-0249-04

尽管药物治疗慢性心力衰竭已取得长足的进展,但病人发病率和病死率仍然很高^[1-2],许多病人最终进展为终末期心力衰竭。在过去的 40 多年中,心脏移植已成为终末期心脏病人的首选治疗方法,其中影响心脏移植病人远期预后的主要因素包括排斥反应、感染、移植心脏的血管性病变(CAV)和恶性肿瘤。本文对心脏移植远期常见并发症的诊断与防治予以综述。

1 排斥反应

移植排斥反应是心脏移植病人术后主要死因之一^[3-4]。移植排斥反应根据其发生缓急可分为超急性、急性和慢性排斥反应,根据其发生机制可分为细胞介导的排斥反应(ACR)和抗体介导的排斥反应(AMR)。目前尚无能够检测心脏移植排斥反应的特异性血清学标记物,心内膜心肌活检是检测的金标准^[5],但心肌活检也有严重的并发症,如三尖瓣损伤和心脏穿孔以及继发的心脏压塞。2005 年国际心肺移植协会(ISHLT)新修订了心肌活检 ACR 分级标准如下。0 R 级:无排斥反应;1 R 级(轻度):间质和(或)血管周围淋巴细胞浸润伴单灶心肌细胞损伤;2 R 级(中度):双灶或多灶淋巴细胞浸润伴心肌损伤;3 R 级(重度):弥漫性淋巴细胞浸润伴多灶心肌损伤,伴或不伴水肿、出血和血管炎^[4-5]。通常认为 2 R 级及以上级别需要治疗。AMR 的诊断在 2010 年实现了标准化如下。AMR 0 级(阴性):无 AMR 的组织学和免疫学证据;AMR 1b 级或 AMR 1i 级(疑似):存在 AMR 的组织学或免疫学证据;AMR 2 级(阳性):存在 AMR 的组织学和免疫学证据;AMR 3 级(重度):同时存在严重的心肌损害。其组织学表现包括内皮细胞、血管内巨噬细胞的激活和毛细血管破坏,免疫学表现包括补体和人类白细胞抗原(HLA)沉积^[6-7]。如前所述,心肌活检是一项有创检查,外周血单核细胞基因表达标记技术 AlloMap 却是一种无创检查手段^[8]。有研究表明,AlloMap 对 ACR 诊断效果与心肌活检相当^[9]。但 AlloMap 也有自身的问题,如它只能检测

ACR,不适用于 AMR 的检测,无法用于移植后最初 55 d 的检测,对于接受输血的病人同样也不适用。

排斥反应的治疗需要根据心肌活检结果和病人排斥反应严重程度决定^[10]。对无症状的心肌活检 ACR 1 R 级或 AMR 1 级的病人通常不进行干预,但 AMR 1 级的治疗目前还存在争议,一些移植中心将其与更高级别的排斥反应一样治疗。ACR 2 R 级或 AMR 2 级及以上的病人,治疗方案取决于病人的临床表现。对于无症状的病人(无心脏衰竭症状,左心室射血分数正常),治疗方案包括类固醇激素口服冲击治疗。对无症状的 ACR 病人来说,口服和静脉应用糖皮质激素治疗效果相当^[11],因此口服糖皮质激素可作为门诊病人一线治疗方案。无症状的 AMR 病人治疗比较困难,此类病人通常预后不良^[12-14],目前不清楚治疗是否会影响病人预后。

心力衰竭或心脏射血分数下降的病人,需要静脉应用糖皮质激素、细胞毒性药物和抗 T 淋巴细胞球蛋白。AMR 2 级或以上级别病人,还需静脉应用免疫球蛋白。对于存在供体特异性抗 HLA 抗体的 AMR 病人,可能需要接受利妥昔单抗或硼替佐米治疗。心源性休克病人的经验性治疗包括静脉应用糖皮质激素、细胞毒性药物、免疫球蛋白、肝素(因尸检病人常发现心脏微血管血栓栓塞^[15-16])、血浆置换和主动脉内球囊反搏或体外膜肺氧合^[17]。

2 CAV

CAV 可能是慢性排斥反应的一种表现,以血管内膜增厚和纤维化为特征,导致冠状动脉血管腔狭窄或闭塞。有研究表明,CAV 可在心脏移植手术后 1 年发生,移植手术后的第 1 年,有 8% 的病人出现 CAV,移植 5 年后 32% 的病人出现 CAV^[18],即使病人没有明显的血管上皮病变,微血管异常可能已存在,并可能导致不良预后^[19]。由于去神经移植心脏,病人通常无典型的心绞痛症状^[20-21]。然而,随着时间的推移,病人可能会出现心脏的神经再支配,会因缺血和梗死而引起胸痛症状^[22-24]。总体上,因病人无典型症状而忽视了血运重建治疗,会导致产生严重后果^[25-26],包括心力衰竭、心律失常或猝死。

[收稿日期] 2016-10-18; [修订日期] 2017-04-01

[作者简介] 俞杰(1990-),男,硕士研究生。

[通讯作者] 宋云虎(1962-),男,硕士,主任医师,博士生导师。

目前,虽然冠状动脉造影是 CAV 的主要检测手段,但血管内超声(IVUS)是目前唯一能提供冠状动脉血管壁横截面图像的技术。有多项研究表明,IVUS 检测 CAV 比血管造影更敏感^[27-30],更能判断 CAV 病人预后,心脏移植后的第 1 年,血管内膜增厚 $>0.5\text{ mm}$,病人死亡风险将增加,5 年后发展为 CAV 的风险也增加^[18]。IVUS 也有局限性,它是一项有创检查,需要抗凝治疗,使用的一次性导管价格昂贵。

CAV 病人通常预后较差,因此预防显得尤为重要,需要常规给予阿司匹林,并控制血压和血脂。3-羟-3-甲基戊二酸单酰辅酶还原酶抑制剂有抑制移植排斥反应的作用^[31]。CAV 病人出现明显的临床症状时,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)能有效控制疾病,但有再狭窄的可能,而且目前没有证据表明 PCI 能改善 CAV 病人的预后^[22]。多支血管病变的病人可能适合行冠状动脉旁路移植(CABG),但目前关于其疗效方面的研究资料有限。PCI 或 CABG 治疗无效的严重 CAV 病人可以考虑心脏再移植治疗,这类病人的生活质量和 CAV 发生率与那些接受第 1 次移植的病人相当^[33]。

3 感染

医生需要平衡心脏移植病人术后免疫抑制治疗与感染之间的风险,这有赖于对病人全身免疫状态的了解。有研究通过监测外周血活化的淋巴细胞释放的三磷酸腺苷(ATP)来评估病人的免疫功能状态^[34-36],移植并发感染的病人术后 1 个月 T 细胞免疫功能(TCIF)评分明显低于病情稳定的病人,TCIF 评分 ATP 低于 $200\text{ }\mu\text{g/L}$ 感染的风险相对会增加^[36]。因此,我们可以根据其评分来调整免疫抑制治疗。如果病人 TCIF 评分 ATP 低于 $200\text{ }\mu\text{g/L}$,需要减少免疫抑制药物用量;评分 ATP 为 $200\sim 500\text{ }\mu\text{g/L}$,药物剂量合适;而 ATP $>500\text{ }\mu\text{g/L}$ 病人需要增加相应药物的剂量。心脏移植病人疫苗的使用仍有争议。由于病人处于免疫抑制状态,活疫苗明确禁忌使用。即使是死疫苗,也可能存在风险,因为它们可以促进免疫系统的激活并产生排斥反应。

4 恶性肿瘤

恶性肿瘤是心脏移植病人术后死亡最常见的原因之一^[1]。ISHLT 的研究表明,心脏移植 8 年后病人恶性肿瘤累积风险为 26%,大部分(18%)为皮肤癌^[1]。几乎所有的免疫抑制药物都被认为增加了恶性肿瘤发生的风险,但糖皮质激素可能例外。然而,与钙调磷酸酶抑制剂和抗代谢药物相比,抗增殖药物西罗莫司和依维莫司恶性肿瘤的发生率与进展速度可能都相对减小^[37-38]。

目前,皮肤恶性肿瘤是心脏移植术后恶性肿瘤最常见的类型,主要为鳞状细胞癌和基底细胞癌^[39]。发生皮肤癌的危险因素包括皮肤白皙、既往皮肤癌病史、地理位置位于高太阳暴露区域以及所接受的免疫抑制治疗强度^[40]。

心脏移植术后病人可能会发生移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD),其中最常见的类型是与 EB 病毒(EBV)感染相关的 B 细胞淋巴瘤^[41]。PTLD 危险因素包括使用细胞毒

性药物诱导治疗^[41],EBV 感染状况(EBV 血清阴性病人接受 EBV 血清阳性供者风险最高)^[42]。

心脏移植术后恶性肿瘤关键在于预防。所有心脏移植病人有必要进行常规体检,包括乳房钼靶摄片、前列腺检查和结肠镜等检查,还要进行日照保护和常规皮肤检查。临床实践中恶性肿瘤的预防方法是降低免疫抑制,这可能是某些类型的 PTLD 病人唯一的治疗手段。因此,可优先选择 PS 类药物如西罗莫司或依维莫司,因其可能是恶性肿瘤的保护性因素^[37-38]。

在过去的 40 多年里,心脏移植已成为终末期心脏病病人首选治疗方法。免疫抑制治疗使急性移植排斥反应大幅下降,显著提高了病人的生存率。然而,影响心脏移植病人长期生存的并发症依然存在,包括排斥反应、感染、CAV 和恶性肿瘤。通过平衡免疫抑制治疗策略和加强并发症的监测,心脏移植病人的远期预后可能会进一步提高。

[参考文献]

- [1] STEHLIK J, EDWARDS L B, KUCHERYAVAYA A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2010,29(10):1089-1103.
- [2] 孟金金,刘学刚. 心脏辅助装置的研究进展[J]. 中华全科医学, 2013,11(2):284-285.
- [3] SQUIERS J J, SARACINO G, CHAMOGEORGAKIS T, et al. Application of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria for primary graft dysfunction after cardiac transplantation: outcomes from a high-volume centre[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017,51(2):263-270.
- [4] GOLDSTEIN D J, BELLO R, SHIN J J, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians[J]. J Heart Lung Transplant, 2012,31(6):679-685.
- [5] BILLINGHAM M E, CARY N R, HAMMOND M E, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. the international society for heart transplantation[J]. The Journal of Heart Transplantation, 1991,9(6):587-593.
- [6] KOBASHIGAWA J, CRESPO-LEIRO M G, ENSMINGER S M, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2011,30(3):252-269.
- [7] KITTLESOM M M, KOBASHIGAWA J A. Antibody-mediated rejection[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012,17(5):554-558.
- [8] DENG M C, EISEN H J, MEHRA M R, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling[J]. American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplan-

- tation and the American Society of Transplant Surgeons, 2006,6(1):150-160.
- [9] PHAM M X, TEUTE BERG J J, KFOURY A G, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation[J]. The New England Journal of Medicine, 2010,362(20):1890-1900.
 - [10] CHANG D H, KITTLESON M M, KOBASHIGAWA J A. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges[J]. Immunotherapy, 2014,6(2):181-194.
 - [11] KOBASHIGAWA J A, STEVENSON L W, MORIGUCHI J D, et al. Is intravenous glucocorticoid therapy better than an oral regimen for asymptomatic cardiac rejection? A randomized trial[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1993, 21(5):1142-1144.
 - [12] WU G W, KOBASHIGAWA J A, FISHBEIN M C, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2009,28(5):417-422.
 - [13] KFOURY A G, STEHLIK J, RENLUND D G, et al. Impact of repetitive episodes of antibody-mediated or cellular rejection on cardiovascular mortality in cardiac transplant recipients: defining rejection patterns[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2006,25(11):1277-1282.
 - [14] KFOURY A G, HAMMOND M E, SNOW G L, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2009,28(8):781-784.
 - [15] ARBUSTINI E, ROBERTS W C. Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation (allograft vascular disease)[J]. The American Journal of Cardiology, 1996,78(7):814-820.
 - [16] FISHBEIN M C, KOBASHIGAWA J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy[J]. Current Opinion in Cardiology, 2004,19(2):166-169.
 - [17] KITTLESON M M, PATEL J K, MORIGUCHI J D, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2011,30(11):1250-1256.
 - [18] TAYLOR D O, EDWARDS L B, BOUCEK M M, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report—2006[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2006,25(8):869-879.
 - [19] POTLURI S P, MEHRA M R, UBER P A, et al. Relationship among epicardial coronary disease, tissue myocardial perfusion, and survival in heart transplantation[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2005,24(8):1019-1025.
 - [20] ARANDA J M, HILL J. Cardiac transplant vasculopathy[J]. CHEST, 2000,118(6):1792-1800.
 - [21] KITTLESON M M, KOBASHIGAWA J A. Management of the ACC/AHA stage D patient: cardiac transplantation[J]. Cardiology Clinics, 2014,32(1):95-112, viii.
 - [22] STARK R P, MCGINN A L, WILSON R F. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation[J]. The New England Journal of Medicine, 1991,324(25):1791-1794.
 - [23] RAMSDALE D B, BELLAMY C M. Angina and threatened acute myocardial infarction after cardiac transplantation[J]. American Heart Journal, 1990,119(5):1195-1197.
 - [24] SCHROEDER J S, HUNT S A. Chest pain in heart-transplant recipients[J]. The New England Journal of Medicine, 1991, 324(25):1805-1807.
 - [25] GAO S Z, SCHROEDER J S, HUNT S A, et al. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients[J]. Am J Cardiol, 1989,64:1093-1097.
 - [26] URETSKY B F, KORMOS R L, ZERBE T R, et al. Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 1992,11(3 Pt 2): S45-S51.
 - [27] KAPADIA S R, NISSEN S E, TUZCU E M. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease[J]. Current Opinion in Cardiology, 1999,14(2): 140-150.
 - [28] KAPADIA S R, NISSEN S E, ZIADA K M, et al. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging[J]. Circulation, 1998,98(24):2672-2678.
 - [29] RICKENBACHER P. Role of intravascular ultrasound versus angiography for diagnosis of graft vascular disease[J]. Transplantation Proceedings, 1998,30(3):891-892.
 - [30] KÜNIG A, THEISEN K, KLAUSS V. Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy[J]. Zeitschrift Fur Kardiologie, 2000,89(Suppl 9):IX/45-IX/49.
 - [31] KOBASHIGAWA J A, KATZNELSON S, LAKS H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation[J]. The New England Journal of Medicine, 1995,333(10): 621-627.
 - [32] SHARIFI M, SIRAJ Y, O'DONNELL J, et al. Coronary angioplasty and stenting in orthotopic heart transplants: a fruitful act or a futile attempt[J]? Angiology, 2000,51(10):809-815.

- [33] SMITH J A, RIBAKOVE G H, HUNT S A, et al. Heart re-transplantation: the 25-year experience at a single institution [J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation; the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 1996,14(5):832-839.
- [34] KOWALSKI R, POST D, SCHNEIDER M C, et al. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management [J]. Clinical Transplantation, 2003,17(2):77-88.
- [35] KOWALSKI R J, POST D R, MANNON R B, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay[J]. Transplantation, 2006,82(5):663-668.
- [36] KOBASHIGAWA J A, KIYOSAKI K K, PATEL J K, et al. Benefit of immune monitoring in heart transplant patients using ATP production in activated lymphocytes[J]. The Journal of Heart and Lung Transplantation; the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 2010,29(5):504-508.
- [37] MATHEW T, KREIS H, FRIEND P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies[J]. Clinical Transplantation, 2004,18(4):446-449.
- [38] SALGO R, GOSSMANN J, SCHÜFER H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients; reduced rate of (pre-) malignancies and non-melanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial [J]. American Journal of Transplantation; Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2010,10(6):1385-1393.
- [39] VAJDIC C M, VAN LEEUWEN M T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation[J]. International Journal of Cancer, 2009,125(8):1747-1754.
- [40] RAMSAY H M, FRYER A A, HAWLEY C M, et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003,49(3):397-406.
- [41] SWINNEN L J, COSTANZO-NORDIN M R, FISHER S G, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients[J]. The New England Journal of Medicine, 1990,323(25):1723-1728.
- [42] WALKER R C. Pretransplant assessment of the risk for post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. Transplantation Proceedings, 1995,27:41-46. (本文编辑 黄建乡)

doi:10.13361/j.qdyxy.201702039

液体灌注及持续血液滤过救治双胍类药物过量致严重乳酸酸中毒 1 例

倪芬¹,姜焕玲¹,曹钰²

(1 青岛市市立医院急诊科,山东 青岛 266011; 2 四川大学华西医院急诊科)

病人,男,47岁,因“腹痛、腹泻和反复呕吐4d,意识模糊1d”就诊于我院急诊科。病人发病前有持续每日服用大剂量二甲双胍和苯乙双胍(剂量不祥)病史,既往有高血压、肾结石并肾盂积水病史。入院查体示病人意识模糊,双侧瞳孔对光反应迟钝,呼吸急促,皮肤弹性差;心电监护示BP 11.6/7.1 kPa,RR 30 min⁻¹,HR 109 min⁻¹,T 35.5℃;血气分析结果显示pH值6.921,BE<-30;随机血糖16.5 mmol/L,血乳酸62 mmol/L,血肌酐326.0 μmol/L。入院立即给予无创呼吸机辅助通气,给予生理盐水及羟乙基淀粉补充血容量。然而病人仍持续昏迷,血气分析示pH值6.098,BE<-30。病人在50 min内先后发生两次呼吸心跳骤停。立即给予病人心肺复苏、气管插管,有创呼吸机辅助通气,后病人恢复窦性心律。给予多巴胺和去甲肾上腺素持续泵入纠正低血压。在急诊科12 h期间共输入生理盐水11 200 mL,羟乙基淀粉2 500 mL后,病人的血压、意识、呼吸状态均改善。但出现急性心力衰竭及肺水肿,血气分析示pH值6.605,BE<-30。12 h后,病人被转移到重症监护室接受持续血液滤过(CVVH)治疗。CVVH 7 h后,病人的血乳酸水平便下降到5.5 mmol/L,意识转清。CVVH治疗9 h后,病人血气指标恢复正

常,GCS评分15分,血肌酐261.0 μmol/L。3 d后,病人转入普通病房,10 d后痊愈出院。

讨论 二甲双胍可引起高乳酸酸中毒,尤其患有肝肾衰竭的病人发病率可达0.09%。而高乳酸酸中毒致死率达50%以上。苯乙双胍因引起乳酸酸中毒概率更高,而被多数国家列为禁用。该例病人有1型糖尿病及肾衰竭病史。血糖及血压水平控制欠佳加剧了肾衰竭。该病人服用过量双胍类药物,导致肾衰竭加重,肾衰竭造成药物在体内积蓄,从而导致出现罕见的高血乳酸水平。此例病人提示,对乳酸酸中毒的早期识别并对其引起的循环衰竭进行及时纠正是非常重要的。针对双胍类药物引起的严重的乳酸酸中毒或急性肾衰竭,要及时给予CVVH治疗。CVVH不仅可及时纠正代谢性酸中毒,也可清除体内残存药物。早期CVVH可改善病人预后。碳酸氢钠和早期CVVH可有效纠正严重酸中毒。当病人出现血流动力学不稳定,而又不能及时得到CVVH治疗,要及时给予充分的液体复苏。此病人不足之处是缺乏CVVH期间的血药浓度及血乳酸水平监测,但病人临床症状的快速改善及血乳酸水平的快速下降已充分说明CVVH对于重度乳酸酸中毒救治的重要性。

[关键词] 血液滤过;双胍类;酸中毒;乳酸性;病例报告

[中图分类号] R916.4;R589.6 [文献标志码] B

[文章编号] 1672-4488(2017)02-0252-01

(本文编辑 厉建强)

[收稿日期] 2016-12-17; [修订日期] 2017-04-07

[作者简介] 倪芬(1986-),女,硕士。

[通讯作者] 曹钰(1974-),女,博士,主任医师。