

心脏移植术后神经系统并发症研究进展

顾敏¹ 廖中凯² 石丽² 杜娟² 代琦² 顾明² 房晓楠² 黄洁²

【摘要】 心脏移植是终末期心力衰竭患者重要的治疗手段。随着外科手术技术进步和免疫抑制剂的使用,心脏移植成功率逐步提高。神经系统并发症是心脏移植术后常见的并发症,包括:免疫抑制剂(CNI等)相关神经毒性、卒中、脑病、中枢神经系统感染以及中枢神经系统恶性肿瘤等。本文就心脏移植术后神经系统并发症作一综述。

【关键词】 心脏移植; 神经系统并发症; 免疫抑制剂; 可逆性后部脑病综合征

Research progress of neurologic complications after heart transplantation Gu Min¹, Liao Zhongkai², Shi Li², Du Juan², Dai Qi², Gu Ming², Fang Xiaonan², Huang Jie.¹ Arrhythmia Center, ²Heart Transplant Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liao Zhongkai, Email: lion1972200@aliyun.com

【Abstract】 Heart transplantation is an important therapy for end-stage heart failure. The success rate of heart transplantation continue to increase as the progress of surgical technique and the use of immunosuppression. Neurologic complications, however, are still common post-transplantant complication, including immunosuppression-related (such as CNI) neurotoxicity, stroke, encephalopathy, central nervous system infections, and malignancies in central nervous system.

【Key words】 Heart transplantation; Neurologic complication; Immunosuppression; Posterior reversible encephalopathy syndrome

心脏移植是终末期心力衰竭患者重要的治疗手段。中国医学科学院阜外医院自 2004 年至 2012 年共完成 371 例心脏移植手术,术后 1 年和 5 年生存率分别为 89% 和 75%^[1]。神经系统并发症是心脏移植术后常见的并发症,发生率高达 30%~80%^[2]。目前,国内关于心脏移植术后神经系统并发症的发生情况报道较少。本文就心脏移植术后神经系统并发症作一综述。

1 免疫抑制剂相关神经毒性

免疫抑制剂相关神经毒性是心脏移植术后最常见的神经系统并发症。Malheiros 等^[3]研究发现,心脏移植术后药物相关神经系统并发症发生率为 21%。心脏移植术后常用的免疫抑制剂包括:糖皮质激素、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和 CNI 等^[4]。免疫抑制剂相关神经毒性的常见临床表

现为:癫痫、精神状态改变、幻觉、头痛、震颤、脑病和昏迷,或同时出现上述多个症状,多数出现在移植术后早期^[5-6]。

1.1 CNI

中枢神经系统的多个部位(如大脑皮层、小脑、海马、纹状体和黑质等区域)均有钙调磷酸酶表达。研究表明,使用 CNI 的器官移植受者神经系统并发症发生率为 10%~28%^[7]。一项研究显示,器官移植术后使用环孢素发生免疫抑制相关白质脑病的受者中,25% 出现视觉异常,50% 出现警觉性改变,75% 出现抽搐^[8],其中儿童心脏移植受者发生癫痫的比例更高^[9-10]。

1996 年 Hinchey 等^[11]首次提出可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)的概念。PRES 主要累及由椎基底动脉供血的后脑部,以皮质下脑白质受累为主,主要表现为头痛、意识障碍、视物模糊和抽搐等神经系统症状,可随原发病的控制而缓解^[5-6,12]。PRES 的发生机制与脑血管调节功能障碍和血脑屏障完整性的破坏有关。CNI 相关神经毒性主要表现为 PRES, CNI 相关 PRES 是导致心脏移植受者术后发生癫痫的主要原

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.04.014

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(3332019047)

作者单位:北京 100037 中国医学科学院阜外医院心律失常中

心¹ 心脏移植中心²

通信作者:廖中凯, Email: lion1972200@aliyun.com

因。一方面,CNI可引起内皮素水平升高,从而导致血管收缩、血压升高,当患者收缩压升高超过颅内血管自身调节能力时,血脑屏障破坏,引起静水压升高,导致脑水肿。另一方面,CNI还可直接造成血管内皮损伤,导致血脑屏障完整性破坏,毛细血管通透性增加,此时即使血压不高,也可能发生脑水肿。此外,移植前心排血量低,移植术后相对高灌注,超过脑血管自动调节能力,同样会导致PRES。

及时诊断PRES是治疗的关键。大部分患者临床表现轻,发病过程可逆,但如未及时治疗,也可出现严重并发症,甚至危及生命^[13]。头颅MRI是诊断PRES的重要手段,PRES头颅MRI典型表现为枕叶和顶叶区域受累,病变可扩散至额叶,也可同时累及白质和大脑皮层。尽管绝大多数PRES癫痫与CNI使用有关,但仍需排除皮层卒中、感染和肿瘤等其他原因导致的癫痫^[14]。

有研究显示,器官移植受者术后癫痫发作可能与环孢素超剂量有关,通过减少药物剂量,症状可很快缓解^[8],但大多数研究显示PRES与CNI血药浓度无关,治疗剂量的CNI即可能导致PRES^[15]。对于非CNI超剂量所致的PRES,可考虑调整CNI药物种类(如环孢素转换为他克莫司或他克莫司转换为环孢素),或将CNI转换为其他免疫抑制剂(如西罗莫司等)^[15-16]。免疫抑制剂神经毒性所致癫痫多为一过性,很少反复发作,一般不需要长期服用抗癫痫药物,但癫痫持续时间超过5 min或癫痫持续状态则需要延长抗癫痫药物的使用时间^[3,5,17]。研究证实,对于心脏移植受者,加巴喷丁、左乙拉西坦、卡马西平和丙戊酸钠可减少癫痫发作^[18]。苯巴比妥和苯妥英钠经肝细胞色素P450系统代谢,可能加速CNI的代谢。此外,CNI相关神经毒性危险因素包括:低胆固醇血症、高血压、低镁血症、尿毒症、联用大剂量糖皮质激素或 β 内酰胺类抗生素,去除或控制上述危险因素有利于症状缓解。

1.2 其他免疫抑制剂

糖皮质激素相关神经系统并发症主要表现为神经认知症状,包括谵妄、失眠、抑郁以及注意力减退。此外,糖皮质激素与CNI联用可能会增加CNI神经毒性的发生风险。MMF通常不会引起显著的神经系统症状,但可导致头痛。

2 卒中

心脏移植术后卒中发生率为3%~10%,是导致受者死亡的主要原因之一^[19]。一项纳入314例

心脏移植受者的回顾性研究结果显示,术后脑血管事件发生率为7%,其中60%为缺血性脑卒中,28%为短暂性脑缺血发作,12%为脑出血;缺血性脑卒中病因中,15.4%与大动脉粥样硬化有关,14.4%为心源性脑栓塞,15.4%为小血管疾病^[20]。既往有卒中史和无卒中史的心脏移植受者术后5年中发生率分别为4.1%和1.1%。除术前脑卒中外,高血压、糖尿病、高脂血症、高龄、颈动脉狭窄以及术中缺氧和低灌注也是心脏移植术后发生卒中的危险因素^[21]。出血性脑卒中可能与体外循环高灌注有关,使用抗凝药物和术后高血压也会增加脑出血风险,故围手术期严格控制血压非常重要。

3 脑病

心脏移植术后脑病常见表现为意识改变、觉醒和意识混乱,常发生于移植术后早期(术后30 d内),多与起始用药或血药浓度超范围有关^[22]。临床表现复杂多样,可出现视力减退、震颤舞蹈征和抽搐等,多数患者仅表现为轻度意识改变,严重者可出现谵妄甚至昏迷。心脏移植术后脑病的原因包括:电解质紊乱、糖代谢异常、其他代谢疾病以及免疫抑制剂使用。如影像学检查无PRES证据,则需排除其他原因所致脑病,如心力衰竭、排斥反应、脑卒中、缺血和缺氧导致的脑损伤以及中枢神经系统感染等。

4 中枢神经系统感染

心脏移植术后中枢神经系统感染发生率为5%~10%,常见病原体包括:烟曲霉、李斯特菌和新型隐球菌^[23]。心脏移植术后脑脓肿大部分为真菌感染,其中以曲霉感染最常见^[24-25]。心脏移植术后中枢神经系统感染与免疫抑制剂的使用存在相关性,尤其是在术后早期使用较大剂量免疫抑制剂更容易继发感染。由于心脏移植受者处于免疫抑制状态,术后中枢神经系统感染的临床表现常常被掩盖,当其出现神经系统症状或体征时,需高度重视。早期影像学检查有助于鉴别诊断,必要时行腰椎穿刺和脑脊液检查,微生物监测项目包括血培养和脑脊液检查。尽管心脏移植术后中枢神经系统感染不太常见,但可导致术后死亡率显著升高,早期发现和及时治疗是关键。

5 中枢神经系统恶性肿瘤

实体器官移植受者中枢神经系统恶性肿瘤的发

生率是普通人群的 3~4 倍,其中最为常见的是淋巴瘤和神经胶质瘤,心脏移植受者移植后淋巴组织增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD)发生率为 3%^[26]。PTLD 主要根据增殖细胞的类型,可选择采用放疗、化疗和手术治疗。早期 PTLD(移植后 24 个月内)可通过减少免疫抑制剂用量或使用抗病毒药物治疗,晚期 PTLD 治疗效果不佳。

此外,近年来心脏移植围手术期 ECMO 应用逐渐增多,ECMO 支持期间及撤机后受者的中枢神经系统并发症发生情况、机制和处理,也值得临床医师和研究者关注。总之,熟悉心脏移植受者术后神经系统症状和高危因素有利于及时诊断神经系统并发症。加强围手术期管理,术前对高危患者进行神经系统评估和及时干预,有助于减少心脏移植术后神经系统并发症。

参 考 文 献

- 1 胡盛寿. 心力衰竭外科治疗现状与进展[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(3): 209-213.
- 2 Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation[J]. Transpl Int, 2009, 22(3): 269-278.
- 3 Malheiros SM, Almeida DR, Massaro AR, et al. Neurologic complications after heart transplantation[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2002, 60(2-A): 192-197.
- 4 黄洁. 心脏移植免疫抑制诱导和维持治疗[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2018, 12(2): 49-54.
- 5 Miller LW. Cyclosporine-associated neurotoxicity. The need for a better guide for immunosuppressive therapy[J]. Circulation, 1996, 94(6): 1209-1211.
- 6 Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review[J]. J Neurol, 1999, 246(5): 339-346.
- 7 Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management[J]. Transpl Int, 2000, 13(5): 313-326.
- 8 Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients [J]. Transplantation, 2000, 69(4): 467-472.
- 9 Raja R, Johnston JK, Fitts JA, et al. Post-transplant seizures in infants with hypoplastic left heart syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2003, 28(5): 370-378.
- 10 Martin AB, Bricker JT, Fishman M, et al. Neurologic complications of heart transplantation in children[J]. J Heart Lung Transplant, 1992, 11(5): 933-942.
- 11 Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. N Engl J Med, 1996, 334(8): 494-500.
- 12 Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation[J]. Ann Neurol, 1994, 36(5): 688-703.
- 13 Harirchian MH, Ghaffarpour M, Tabaeizadeh M, et al. Immunosuppressive drugs, an emerging cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: case series[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(8): e191-e195.
- 14 Navarro V, Varnous S, Galanaud D, et al. Incidence and risk factors for seizures after heart transplantation[J]. J Neurol, 2010, 257(4): 563-568.
- 15 Fitzgerald RT, Osorio J, Panigrahy A, et al. Isolated leptomeningeal enhancement in tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2013, 48(1): 76-78.
- 16 Dzudie A, Boissonnat P, Roussoulières A, et al. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine?: case reports[J]. Transplant Proc, 2009, 41(2): 716-720.
- 17 Sila CA. Spectrum of neurologic events following cardiac transplantation[J]. Stroke, 1989, 20(11): 1586-1589.
- 18 Chabolla DR, Wszolek ZK. Pharmacologic management of seizures in organ transplant[J]. Neurology, 2006, 67(12 Suppl 4): S34-S38.
- 19 Jarquin-Valdivia AA, Wijdicks EF, McGregor C. Neurologic complications following heart transplantation in the modern era: decreased incidence, but postoperative stroke remains prevalent[J]. Transplant Proc, 1999, 31(5): 2161-2162.
- 20 Belvis R, Martí-Fàbregas J, Cocho D, et al. Cerebrovascular disease as a complication of cardiac transplantation[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(4): 267-271.
- 21 Stockard JJ, Bickford RG, Schauble JF. Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass[J]. Neurology, 1973, 23(5): 521-529.
- 22 Chang SH, Lim CS, Low TS, et al. Cyclosporine-associated encephalopathy: a case report and literature review[J]. Transplant Proc, 2001, 33(7-8): 3700-3701.
- 23 Conti DJ, Rubin RH. Infection of the central nervous system in organ transplant recipients[J]. Neurol Clin, 1988, 6(2): 241-260.
- 24 Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management [J]. Transplantation, 1998, 66(12): 1596-1604.
- 25 Selby R, Ramirez CB, Singh R, et al. Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression [J]. Arch Surg, 1997, 132(3): 304-310.
- 26 Penn I. Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease[J]. Transplantation, 2000, 69(5): 705-706.

(收稿日期: 2020-01-08)

(本文编辑: 鲍夏茜)

顾敏, 廖中凯, 石丽, 等. 心脏移植术后神经系统并发症研究进展[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2020, 14(4): 255-257.