

# 心脏移植围手术期管理、排斥反应诊治及远期治疗策略

王春生 林熠 杨守国译自 Costanzo MR. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-956.

【编者按: 术后管理是影响原位心脏移植疗效的关键因素之一。到目前为止, 国内尚缺乏统一、标准的心脏移植术后管理治疗规范。不同的移植中心依据各自的经验进行术后管理, 而且缺乏远期存活受者管理经验。2010 年国际心肺移植协会 (ISHLT) 召集了 9 个国家心脏移植相关领域的 40 多位专家, 他们根据各自的经验及临床证据, 重点针对心脏移植术后的重点、难点问题制订了《ISHLT 心脏移植受者管理指南》(以下简称《指南》)。本刊邀请了复旦大学附属中山医院王春生教授等采用中文翻译介绍了《指南》, 以供我国心脏移植临床工作者参考。

《指南》内容全面、翔实, 涉及到了心脏移植术后的几乎各方面的问题及其处理, 在小儿心脏移植方面也有阐述, 这对国内无论是新开展心脏移植的单位还是心脏移植已有一定经验的中心均具有重要的参考价值。值得注意的是, 《指南》中只有部分建议是依据临床随机对照试验结果得出的, 属强推荐水平; 而其他大部分建议是基于专家们的经验共识, 缺乏循证医学证据。另外, 我国临床在急性排斥反应的诊断、心脏的机械循环支持、小儿心脏移植等方面与国外有一定的差距, 实践中需结合具体情况考量。译者在忠于原文的基础上, 为便于读者理解, 适当进行了删减和调整。

《指南》推荐内容分 3 类: I 类是已证实和(或)一致认为某诊疗措施有益、有用和有效(强推荐); II 类是关于某诊疗措施有用性和有效性的证据尚不一致或存在不同观点(可推荐), 其中 II a 类指有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效, II b 类指有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和有效; III 类是已证实或一致认为某诊疗措施无用和无效, 在有些病例中可能有害, 不推荐使用。

《指南》证据水平分 3 级: A 级证据来自多项随机临床试验或多项汇总分析, B 级证据来自单项随机临床试验或非随机研究, C 级为专家共识和(或)证据来自小型研究。】

## 1 心脏移植围手术期处理

### 1.1 影响移植后近期管理的外科因素

#### 1.1.1 供心选择

从供者年龄角度来讲, <45 岁的供者的心脏耐受力强, 最宜选择。45~55 岁供者的心脏在缺血时间  $\leq 4$  h 条件下, 建议应用于情况稳定、合并外科情况少的受者。>55 岁的供者心脏, 不建议选用或仅用于挽救生命或边缘受者等特殊状况。(II a 类推荐, B 级证据)

#### 1.1.2 供心缺血时间

心肌缺血时间应少于 4 h。在年轻供者、心脏功能正常、未使用正性肌力药物支持等条件下, 可考虑使用缺血时间 >4 h 的供心。(I 类推荐, C 级证据)

#### 1.1.3 供-受者体质量匹配

供者体质量不低于受者体质量 70% 是安全的。平均体质量(70 kg)的男性供者能安全应用于各类受者。如果是女性供者移植给男性受者, 女性供者体质量不

低于男性受者体质量的 80%。(I 类推荐, C 级证据)

#### 1.1.4 供心功能

供心若存在以下情况则弃用: 合并顽固的室性心律失常、需大剂量正性肌力药物支持(多巴胺剂量  $> 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  或相似剂量的其他肾上腺素能药物)、心脏超声检查提示室壁活动异常或左室射血分数(LVEF)  $< 40\%$ 。(I 类推荐, B 级证据)

#### 1.1.5 供者合并感染

合并重度感染供者的心脏仅严格限制在满足以下条件才可使用: (1) 社区获得性感染, 且供者很快发生了死亡(96 h 以内); (2) 器官捐献前反复血标本培养结果均为阴性; (3) 供者已接受病原特异的抗感染治疗; (4) 供者心功能正常; (5) 直视检查供心无心内膜炎证据。上述情况下, 监测受者移植后第 1 天血标本培养并在一定时间内给予病原特异的抗生素治疗。(II a 类推荐, C 级证据)

#### 1.1.6 潜在药物中毒供者的心脏

(1) 非静脉途径滥用可卡因的供者, 若其心功

能正常、无左心室肥大,可选用。(2) 不建议选用有酗酒史供者心脏。(3) 慎用死于一氧化碳中毒的供者心脏。选用条件包括心电图及心脏超声检查结果正常、心肌标志物仅轻度升高、应用正性肌力药物少、心脏缺血时间短、良好的供受者体质量比和受者肺动脉阻力正常。(II a 类推荐, C 级证据)

#### 1.1.7 合并心脏疾病的供心的选择

首先心功能正常,需排除上述 1.1.4 中的条件;合并二叶式主动脉瓣者瓣膜功能正常心脏仍可选用;若合并主动脉瓣、二尖瓣病变血流动力学已不正常可先行修补或置换术,再用作移植心脏(I 类推荐, C 级证据)。合并任何一支主要冠状动脉病变的供心避免使用,除非用于候补名单中替代的受者,并先行冠状动脉搭桥术再移植;合并左心室肥大的供心,若无心电图改变、左心室壁厚度  $< 14$  mm 仍可以使用(II a 类推荐, C 级证据)。

### 1.2 移植后近期处理

#### 1.2.1 移植后监护措施

心脏移植受者围手术期监护包括持续心电图监护、12 导联心电图、有创动脉压监测、直接测量右心房压或中心静脉压、测量左心房压或肺毛细血管楔压、间断测量心排血量、持续测量血氧饱和度、术中经食道超声检查、持续监测尿量。(I 类推荐, C 级证据)

#### 1.2.2 围手术期三尖瓣返流的处理

若在术中发现中度或重度三尖瓣返流,可考虑行 DeVega 环缩术以保持三尖瓣瓣环大小正常,并在移植后 24 h 内再次作心脏超声检查评估,术后最开始的几天内严密监测。(I 类推荐, C 级证据)

#### 1.2.3 围手术期心包积液的处理

术后发现心包积液时需行心脏超声检查,当引起血流动力学改变时需行经皮穿刺引流或开窗引流。若未引起血流动力学参数改变,除非强烈怀疑积液由感染引起否则无需引流治疗。(I 类推荐, C 类证据)

#### 1.2.4 围手术期血管活性药物的应用

移植后需要持续泵注正性肌力药物以保持血流动力学稳定。正性肌力药物应使用最小的有效剂量。推荐应用以下治疗方案:(1) 异丙肾上腺素  $1 \sim 10$   $\mu\text{g}/\text{min}$  或(2) 多巴酚丁胺  $1 \sim 10$   $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 用或不用多巴胺  $1 \sim 10$   $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  或(3) 异丙肾上腺素  $1 \sim 10$   $\mu\text{g}/\text{min}$ , 用或不用多巴胺  $1 \sim 10$   $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  或(4) 米力农  $0.375 \sim 0.75$

$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。(I 类推荐, C 级证据)

另外持续泵注肾上腺素能激动剂(包括去氧肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素)保持足够的平均动脉压(I 类推荐, C 级证据)。可用小剂量血管加压素( $0.03 \sim 0.1$  U/min)或者亚甲蓝辅助  $\alpha$  激动剂治疗血管扩张性休克(I 类推荐, B 级证据)。

#### 1.2.5 右心功能不全和肺动脉高压的药物治

首选正性肌力药物改善右心功能,包括异丙肾上腺素、米力农、依诺昔酮(enoximone)、多巴酚丁胺和肾上腺素(I 类推荐, C 级证据)。在没有低血压的情况下选用有肺血管扩张特性的非选择性血管扩张药物,包括硝酸甘油和硝普钠,或者用选择性肺血管扩张药物,如(1) 前列腺素类[前列腺素  $E_1$ 、前列环素、吸入性伊诺前列素(inhaled iloprost)];(2) 吸入性一氧化氮;(3) 西地那非。见图 1。(II a 类推荐, C 级证据)

#### 1.2.6 围手术期机械循环支持治疗

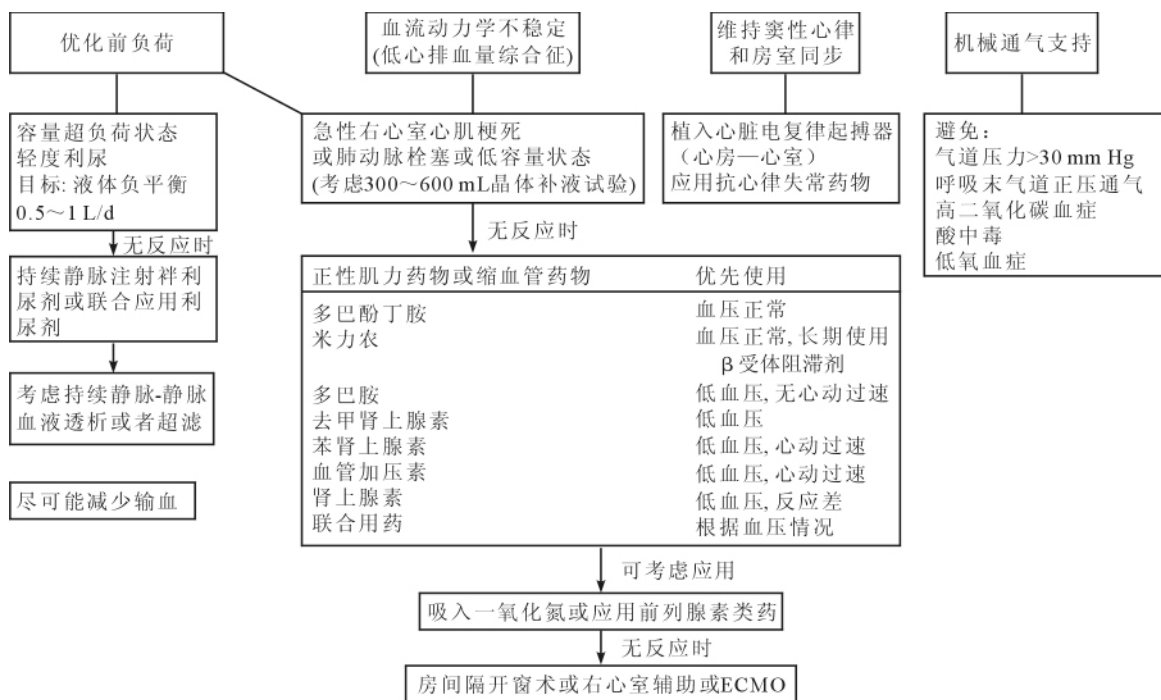
机械循环支持的指征包括术中移植物流衰竭而脱离体外循环困难者或术后出现血流动力学持续恶化(如心排血量不断降低、心肌氧耗量不断下降等)。(I 类推荐, B 级证据)

左侧或右侧心力衰竭的支持治疗均需从药物治疗升级至主动脉内球囊反搏,然后再到机械循环支持。其中小型心室辅助装置可提供左心支持、右心支持和双心室支持,且具有易植入、易管理、易取出的优点。当受者出现血流动力学不稳定时,应先开胸探查排除心包填塞,同时排除超急性排斥反应;若已排除心包填塞,应考虑机械循环支持治疗。应用机械循环支持治疗后出现移植功能恢复的证据时可停用;若 3~4 d 内无移植功能恢复的迹象,需排除超急性排斥反应,并考虑再次心脏移植。

成人应用体外膜肺氧合(ECMO)支持治疗需考虑到感染、长期不能活动的风险及抗凝治疗。(II a 类推荐, C 级证据)

#### 1.2.7 围手术期心律失常的处理

首选药物及治疗:(1) 变时性药物,包括异丙肾上腺素和茶碱可在围手术期用于加快心率(I 类推荐, B 级证据)。(2) 心房和心室外膜临时起搏导线可在移植手术时植入,甚至在早期为窦性心律的情况下植入(I 类推荐, B 级证据)。(3) 心脏移植后,应在心率相对较慢的情况下开启临时起搏器,保持心率在 90 次/min 以上(I 类推荐, B 级证据)。



注: ECMO, 体外膜肺氧合; 1 mm Hg = 0.133 kPa

图1 右心室功能不全的处理流程

(4) 美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心律学会(HRS)/欧州心脏病学会(ESC)的起搏器指南缺乏心脏移植术后早期临时起搏相关的建议。若心脏移植后3周仍存在不恰当的变时反应,建议安装心房抑制型起搏或全自动双腔起搏的永久起搏器(I类推荐,C级证据)。(5) 快速心律失常的治疗应以控制心率为目标(I类推荐,B级证据)。(6) 持续的快速心律失常,无论是房性还是室性,均应评估排斥反应的可能性;若排除排斥反应,则需电生理检查(I类推荐,B级证据)。(7) 持续的室性心律失常应同时行冠状动脉造影和心内膜心肌活检组织检查(EMB)(I类推荐,B级证据)。

可选药物及治疗:(1) 第Ⅲ类抗心律失常药索他洛尔和胺碘酮能安全地应用于心脏移植受者,与免疫抑制剂相互作用甚微(Ⅱa类推荐,C级证据)。(2) 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和β受体阻滞剂可用于心脏移植受者的心率控制(Ⅱa类推荐,B级证据)。

#### 1.2.8 围手术期肾功能和液体平衡的管理

建议:(1) 中心静脉压保持在5~12 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa,下同)之间,在这个范围内既能保证心脏足够的充盈压,又不会引起右心超负荷(I类推荐,C级证据)。(2) 心脏移植后24 h内通

常宜补充胶体溶液,首选输血(I类推荐,C级证据)。心脏移植后可安全地输注相配的血液制品,不会增加排斥反应的风险。在儿童ABO血型不符的情况下,需考虑到供、受者的血型,小心选择相配的血液制品,血液制品应为去白细胞型。若供、受者均为CMV阴性,血液制品也应为CMV阴性(I类推荐,B级证据)。(3) 间断静脉推注或持续静脉泵入袢利尿剂用于减轻容量负荷。可协同应用噻嗪类利尿剂或醛固酮拮抗剂(I类推荐,C级证据)。(4) 血液透析治疗肾衰竭应尽早开始,可同时起到容量控制和肾脏替代的作用。当受者出现无尿、少尿或血肌酐在移植后2~4 h内快速上升时,血液透析是非常必要的(I类推荐,B级证据)。

可选建议:(1) 在充分药物治疗条件下,右心房压仍升高(>20 mm Hg),则需考虑行血液超滤(Ⅱa类推荐,B级证据)。(2) 若术前存在明确的肾功能不全或者术后2 d内肾功能出现恶化,则考虑延迟开始钙调磷酸酶抑制剂(CNI)类抗排斥反应药物的应用(Ⅱa类推荐,C级证据)。

#### 1.2.9 围手术期高血糖的处理

术前停用口服降糖药物(I类推荐,C级证据)。术后在ICU期间,持续泵入胰岛素治疗并控制血糖在2 g/L以下(Ⅱa类推荐,B级证据)。整

个住院期间严格控制血糖(Ⅱa类推荐,C级证据)。

### 1.2.10 预防或治疗感染的建议

抗细菌感染的建议:预防性抗生素需在移植手术操作前静脉滴入。根据常见表皮菌群属(特别是葡萄球菌)的抗菌效力选择药物。若存在移植物慢性感染(如心室辅助装置或起搏器等),需根据药物敏感性试验结果选择抗生素。若供者存在持续进展的细菌感染,受者需应用合理的抗生素治疗一疗程。(Ⅰ类推荐,B级证据)

抗病毒感染的建议:心脏移植后24~48 h内需开始预防性使用抗CMV药物。需检测供者和受者的CMV血清浓度,从而将受者分为CMV感染低危、中危及高危人群。中危和高危受者需静脉应用更昔洛韦,低危患者仅需预防性使用抗单纯疱疹病毒药物阿昔洛韦。见表1。(Ⅰ类推荐,A级证据)

表1 心脏移植受者CMV感染防治建议

供受者CMV感染状态	建议方案
供者阳性而受者阴性	口服更昔洛韦(1 g 3次/d)或缙更昔洛韦(0.9 g, 1次/d)治疗3个月或静脉滴注更昔洛韦(5~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )治疗1~3个月 鉴于疾病的高风险性,通常不建议预防性治疗。对于高危受者,一些移植中心加用抗CMV免疫球蛋白
受者阳性	口服更昔洛韦(1 g 3次/d)或缙更昔洛韦(0.9 g, 1次/d)治疗3个月或静脉滴注更昔洛韦(5~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )治疗1~3个月或预防性治疗(监测核苷酸试验或者血CMV抗原检测),应用静脉滴注更昔洛韦或口服缙更昔洛韦

预防性使用抗真菌药物的建议:受者一旦拔除气管插管,即需开始使用抗真菌药物预防表皮黏膜念珠菌感染。最常用的为制霉菌素(40万~60万单位4次/d口服)或者克霉唑(10 mg)。(Ⅰ类推荐,C级证据)

预防性抗原虫药物的建议:术后应在早期开始预防性使用抗肺孢子虫和抗弓形虫(有指征的病例)感染药物,最常用甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(甲氧苄啶80 mg,磺胺甲噁唑160 mg;每日1颗单效或双效药片)。其他可选择的药物包括羟乙基磺酸盐戊烷咪气雾剂、氨苯砒(二氨基二苯)、乙胺嘧啶、阿托喹酮等。(Ⅰ类推荐,B级证据)

### 1.2.11 儿童心脏移植后近期移植物功能不全的处理

必须仔细评估移植后增加右心功能不全的风险。在治疗方面,与成人心脏移植的经验和实践相

反,儿童受者原发性移植物衰竭的首选治疗是ECMO。(Ⅱa类推荐,C级证据)

### 1.2.12 儿童心脏移植围手术期抗感染方案的建议

1岁以下婴儿开胸或ECMO支持的病例,围手术期需预防性使用静脉抗真菌药物。术后预防性使用抗肺囊虫药物3~24个月。(Ⅱb类推荐,C级证据)

### 1.3 同种异体移植受者致敏的评估与处理、超急性及迟发性抗体介导的排斥反应的处理

#### 1.3.1 供-受者组织相容性的评估

所有移植的候选者都需进行群体反应性抗体(PRA)筛查,当PRA≥10%时需行进一步检查,包括采用固相化验法(如流式细胞仪)检测血液循环中特异性抗体和对已检测到的抗体进行补体结合力评估。

受者需进行抗HLAⅠ类和Ⅱ类特异性抗体检测(即任何针对抗HLA-A、HLA-B、HLA-Cw、HLA-DR和HLA-DQ抗原的抗体)。在目前缺乏国际统一标准情况下,每个移植中心必须各自确定避免引起不可接受的排斥反应风险的针对供者特异性HLA抗原的抗体水平安全范围。

虚拟交叉配型试验是将受者的特异性抗HLA抗体与供者HLA抗原位点进行比较。致敏受者应常规进行该试验,从而增加可能的供者来源。(Ⅰ类推荐,C级证据)

#### 1.3.2 同种异体抗原致敏候选者的风险评估和预防策略

完整了解患者的致敏史(包括既往PRA水平、输血史、孕产史、同种异体材料植入史、移植手术史及心室辅助装置应用情况),以利于评价发生抗体介导的排斥反应的风险。受者PRA水平≥10%提示明确的同种异体抗原致敏情况的存在,需考虑是否应用降低致敏的干预措施,以减少前瞻性供-受者进行交叉配型的需要。回顾性供-受者交叉配型试验的结果可作为制订免疫抑制治疗方案的参考。(Ⅱa类推荐,C级证据)

对PRA水平过高的受者,以下情况应考虑脱敏治疗。任一移植中心认为受者PRA过高以致显著降低了配型成功的可能性或者为了减少错配后发生移植物排斥反应的可能性。可用的脱敏方法包括静脉输注免疫球蛋白、血浆置换(单独或合并使用)、利妥昔单抗克隆抗体。少数病例可行脾切除术。(Ⅱb类推荐,C级证据)



### 1.3.3 心脏移植候选者和受者致敏状态的监测

致敏的候选者在接受脱敏治疗时应定期检测抗 HLA 抗体,直至找到合适的供心为止。在门诊,未致敏的心脏移植候选者应每 6 个月检测 1 次抗 HLA 抗体。对于接受输血的心脏移植候选者,应在输血后 2~4 周内再次检查抗 HLA 抗体;若找到了合适的供心,应在接受移植手术间歇期行前瞻性供受者交叉配型试验。对于感染后或正接受机械循环支持的受者,抗 HLA 抗体的检测频率尚无统一的意见。行血浆置换或免疫吸附治疗前后均需测定体内循环免疫球蛋白效价。应用利妥昔单抗克隆抗体前后需进行淋巴细胞亚群分析。当怀疑或者经 EMB 确诊发生抗体介导的排斥反应时,除需进行术后回顾性交叉配型试验以外,还需作抗供者特异性抗体水平的检测。(II b 类推荐, C 级证据)

### 1.3.4 抗体介导的排斥反应的治疗

初始治疗包括免疫吸附和皮质类固醇疗法或者血浆置换/小剂量静脉输注免疫球蛋白和皮质类固醇。加用利妥昔单抗克隆抗体可降低再次排斥反应的发生风险。对于曾经历抗体介导的排斥反应的受者可考虑对其免疫抑制维持治疗方案作出调整,将以环孢素为基础的免疫抑制方案中的环孢素更改为他克莫司,增加吗替麦考酚酯和皮质类固醇的剂量。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.3.5 儿童心脏移植受者致敏的处理

在有交叉配型阳性患儿心脏移植经验的移植中心,高致敏的患儿可在无前瞻性交叉配型结果或无虚拟的交叉配型试验的情况下进行移植手术。(II b 类推荐, C 级证据)

## 1.4 ABO 血型不相容的心脏移植受者的处理

### 1.4.1 ABO 血型不相容的心脏移植候选者的筛选

即使受者存在针对供者的同种血细胞凝集素,儿童 ABO 血型不相容的心脏移植仍可安全进行。但该类移植,特别是当供者特异的同种血细胞凝集素效价  $>1:4$  时应在有经验的移植中心进行。对于 ABO 血型不相容的儿童心脏移植,其年龄和同种血细胞凝集素效价的上限目前仍不清楚。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.4.2 术中处理

ABO 血型不相容的心脏移植可在术中利用体外循环进行血浆置换,去除供者特异的同种血细胞凝集素。无需术前严格的免疫抑制治疗或脾切除。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.4.3 同种血细胞凝集素水平监测

移植后应进行一系列同种血细胞凝集素效价检测,是否需进行免疫抑制方案的调整不仅基于检测结果,而且要依据排斥反应的临床和病理学证据。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.4.4 输血液制品的建议

接受 ABO 血型不相容心脏移植的儿童,不能输注全血,同时应教育其家庭成员了解这一点,并在今后急诊或接受外科手术时提醒医务工作者。O 型红细胞和 AB 型血浆对所有血型的移植都是安全的。如果受者需输注红细胞,所输注红细胞类型应与受者 ABO 血型相匹配。如果受者需输注血小板或血浆,所输注血液制品应与供者 ABO 血型相匹配。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.4.5 免疫抑制治疗方案

标准的(三联)免疫抑制方案(CNI、抗增殖剂和皮质类固醇)可用于 ABO 血型不相容的儿童心脏移植,移植后不增加排斥反应的风险。围手术期之后的免疫抑制方案与血型相容的儿童心脏移植受者相同。(II a 类推荐, B 级证据)

### 1.4.6 排斥反应的监测

与血型相容受者方案相同。(II a 类推荐, C 级证据)

## 1.5 心脏移植手术的凝血问题

### 1.5.1 心脏移植受者凝血的评估

需询问受者的出血史(包括详细的家族史、先前创伤后或术后的过量出血史)以及影响凝血功能的药物应用史。在移植前检测凝血功能,包括凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间和血小板计数。移植术中应多次检查活化凝血时间,测量每个时期肝素的作用。(I 类推荐, C 级证据)

可选建议:术中监测血栓弹力图有助于进一步明确受者的凝血状态。可通过血小板凝集试验或血小板功能试验(PFA-100)评估血小板功能。术后检测纤维蛋白原水平和 D-二聚体数值等纤溶指标,它们与移植后出血风险相关。移植后可复查血栓弹力图监测受者凝血状态。(II a 类推荐, C 级证据)

### 1.5.2 术前抗凝治疗的拮抗

移植前国际标准化比值应控制在  $\leq 1.5$  水平。静脉应用维生素 K 时,倾向于用小剂量(2.5~5.0 mg),这比大剂量应用发生过敏反应较少。长期抗凝的受者如需快速恢复国际标准化比值至正常值,可应用维生素 K 合并新鲜冰冻血浆、冷沉淀或者重

组Ⅶ因子等,可根据实际情况和受者的肝肾功能决定。(Ⅰ类推荐,C级证据)

### 1.5.3 心脏移植受者抗凝治疗的建议

需明确受者无抗血小板因子4-肝素复合物(platelet factor 4/heparin complex)抗体。普通肝素的应用仅限于手术过程本身,不建议使用低分子肝素,因为其半衰期比普通肝素长,且不能被鱼精蛋白完全中和。对有肝素诱导的血小板减少病史的受者,若血小板计数已恢复正常但抗血小板因子4-肝素复合物抗体仍存在,可在术前和术后选用其他替代抗凝药物。肝功能异常而肾功能正常的受者,可选用来匹卢定(lepirudin)、达那肝素(danaparoid)或磺达肝素(fondaparinux);肾功能异常而肝功能正常的受者,可选用常规剂量的阿加曲班或减量的来匹卢定;肝肾功能均异常的患者可应用减量的阿加曲班或比伐卢定。(Ⅱa类推荐,C级证据)

循证不足:关于输血的策略尚未仔细研究。何时输注血液制品取决于多数人的意见,而在什么临床情况下需要输血专家意见也大不相同。重组Ⅶa因子尚未经过临床对照试验的检验,故而几乎没有证据支持它可用于心脏移植后出血的患者。氨甲环酸和氨基己酸也未经过权威的随机临床试验验证,更鲜有针对心脏移植受者的应用研究。因此,相关的建议主要来自普通心脏手术止血研究的结果推断。

### 1.5.4 心脏移植受者凝血功能障碍的药物治疗

输注凝血因子对充分的止血是必要的,应依据实际检测的结果输注新鲜冰冻血浆和血小板。在大量出血和纤维蛋白原水平不足的情况下,需要输注纤维蛋白原控制出血。(Ⅰ类推荐,C级证据)

氨甲环酸和ε-氨基己酸均具有抗纤溶作用,可在体外循环前应用于部分选择的病例以减少出血风险。(Ⅱa类推荐,B级证据)

重组Ⅶa因子可用于顽固性或大量出血的心脏移植。(Ⅱb类推荐,C级证据)

不建议措施:尽管抑肽酶能减少心脏移植术中出血,但因为会增加临床不良事件的风险,故不推荐常规使用(Ⅲ类推荐,B级证据);去氨加压素亦不推荐常规使用,因为它在一定程度减少出血的同时会伴发临床不良事件(Ⅲ类推荐,A级证据)。

## 1.6 ECMO 治疗儿童心脏移植后原发性移植物衰竭

### 1.6.1 使用 ECMO 的指征

移植术中排除所有可纠正因素仍不能脱离体外循环时,以及术后出现进行性的移植物衰竭时,应尽早使用ECMO。(Ⅱa类推荐,C级证据)

### 1.6.2 ECMO 支持的管理

ECMO的流量应提供充足的体循环灌注和组织氧气供应,以等待心肌的恢复。应积极纠正ECMO支持时出现的左心膨胀问题,因为它会影响肺功能、阻碍左心室功能恢复。(Ⅱa类推荐,C级证据)

### 1.6.3 ECMO 的撤除时机

密切观察临床症状并连续监测心脏超声检查参数,评估心肌是否正在恢复;客观指标的好转用于指导ECMO的中止和撤除。(Ⅱa类推荐,C级证据)

若在3~5d内仍无心肌恢复的客观证据,需考虑应用长期的机械循环支持过渡至康复或心脏移植或者放弃生命延续治疗。(Ⅱb类推荐,C级证据)

## 2 排斥反应与免疫治疗

### 2.1 排斥反应的监测

#### 2.1.1 应用 EMB 监测排斥反应

心脏移植候选者当怀疑存在浸润性心肌病或炎症反应(如CMV心肌炎)、淀粉样变性或结节病时,有指征接受EMB检查。成人心脏移植管理标准方案为在移植后前6~12个月应定期行EMB监测排斥反应;对于儿童受者特别是婴幼儿,可酌情采用心脏超声检查筛选以减少EMB频率。在移植后第1年之后,对具有急性排斥反应高危因素的受者,需延长EMB定期监测的时间(如每4~6个月1次),以减少导致血流动力学不稳定的排斥反应的危险及特定受者人群(非裔美国人)的死亡风险(Ⅱa类推荐,C级证据)。对于移植后存活超过5年的成人或儿童受者,其EMB检查频率无明确规定,主要取决于临床判断和远期排斥反应的风险大小(Ⅱb类推荐,C级证据)。

#### 2.1.2 急性排斥反应的无创性监测

在具有心室诱发电位检测技术资质的移植中心,运用远程起搏器非侵入性地记录心肌内心电图可用于排斥反应低危受者的监测(Ⅱa类推荐,C级证据)。在心脏移植后6个月至5年间,对于低危受者,可适当采用基因表达谱技术(Allomap)排除2R级及以上级别的急性细胞性排斥反应(Ⅱa类推荐,B级证据)。

对婴幼儿受者,可采用心脏超声检查代替EMB

作为监测急性排斥反应的主要手段。( II b 类推荐, C 级证据)

不建议以下措施: (1) 临床常规使用心电图参数监测急性排斥反应; (2) 以心脏超声检查替代 EMB 监测急性排斥反应; (3) 临床常规采用磁共振监测急性排斥反应; (4) 不建议使用脑钠肽、肌钙蛋白 I 或肌钙蛋白 T、C 反应蛋白等指标监测急性排斥反应; (5) 不建议使用全身炎症反应标志物监测急性排斥反应; (6) 不建议在较年长的儿童和青少年中常规使用非创伤性检测手段(心电图、影像学检查或生物学标志物检测等)作为主要的急性排斥反应监测手段。( III 类推荐, C 级证据)

## 2.2 免疫抑制剂浓度监测

建议使用环孢素微乳制剂,因为微乳制剂与油基制剂相比具有更好的药代动力学特性。( I 类推荐, B 级证据)

目前,大多数受者尚不能常规采用服药后 2 h 浓度检测代替 12 h 谷浓度监测环孢素暴露水平,但是对环孢素药代动力学特征有更高要求的患者,服药后 2 h 浓度检测会有所帮助。( II a 类推荐, B 级证据)

环孢素 12 h 谷浓度检测建议作为临床药物治疗药物监测的常规手段。其治疗靶浓度取决于所采用的检测方法如高效液相色谱法、酶倍增免疫测定、克隆酶供体免疫测定( cloned enzyme donor immunoassay) 以及同期联合应用的免疫抑制剂种类、不良反应风险和移植后时间。总的来说,采用 Abbot TDX 或类似的检测法,联合应用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯类药物时,环孢素的平均目标谷浓度在术后 6 周内宜为 325( 275 ~ 375) ng/mL,术后 6 ~ 12 周为 275( 200 ~ 350) ng/mL,术后 3 ~ 6 个月为 225( 150 ~ 300) ng/mL,术后 6 个月以上为 200( 150 ~ 250) ng/mL。( II a 类推荐, C 级证据)

建议常规检测他克莫司每日 2 次服用受者的 12 h 谷浓度和每日 1 次服用受者的 24 h 谷浓度。其治疗浓度容许范围取决于联合使用的药物、药物不良反应和移植后时间。总的来说,联合应用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯类药物时,他克莫司目标谷浓度在术后近期阶段( 0 ~ 60 d) 维持在 10 ~ 15 ng/mL,其后 3 ~ 6 个月为 8 ~ 12 ng/mL,6 个月后情况稳定的受者维持在 5 ~ 10 ng/mL。( II a 类推荐, C 级证据)

目前,当环孢素或他克莫司联合使用增殖信号

抑制剂( proliferation signal inhibitor, PSI) 如雷帕霉素靶蛋白抑制剂时,环孢素或他克莫司的目标治疗谷浓度值尚未明确。( II a 类推荐, C 级证据)

当服用 PSI 类药物包括西罗莫司( sirolimus) 和依维莫司( everolimus) 时,建议监测药物谷浓度。在药物调整剂量后至少需 5 d 连续检测其浓度,直至达到新的稳态浓度。当与环孢素联合使用时,依维莫司的理想谷浓度为 3 ~ 8 ng/mL,而西罗莫司的理想谷浓度为 4 ~ 12 ng/mL。( II a 类推荐, B 级证据)

针对儿童心脏移植受者,当其每日 2 次服用他克莫司或环孢素时,监测药物谷浓度。其目标浓度与成人相似。对于一些低危受者( 如未致敏的儿童受者) 可适当降低其目标浓度值。目前,无充分的数据支持儿童需常规监测吗替麦考酚酯浓度。但是,在排斥反应发生时、怀疑药物用量不足时( 如婴儿和低龄儿童) 或为评估服药依从性时,可以考虑间断检测吗替麦考酚酯浓度。( II a 类推荐, C 级证据)

目前不建议将他克莫司给药 2 次/d 改为 1 次/d。如果受者需要 1 次/d 的给药方案,则需采用适当的监测手段保证合理的药物浓度及维持移植心脏良好的功能状态。( II b 类推荐, C 级证据)

对于他克莫司 2 次/d 给药并监测 12 h 谷浓度的受者,如果有证据提示药物不良反应或药效不足( 出现排斥反应) 时,测量服药后 3 h 浓度有助于调整给药剂量。( II b 类推荐, C 级证据)

在特定情况下( 如排斥反应、感染、肾衰竭、营养不良和特殊种族人群),当怀疑移植心脏功能不全与吗替麦考酚酯的暴露浓度改变相关时,可检测吗替麦考酚酯血药谷浓度来指导药物应用剂量。在这种情况下,若吗替麦考酚酯血药谷浓度 < 1.5 mg/L,则为治疗不足。( II b 类推荐, C 级证据)

采用多克隆抗体( 如抗胸腺细胞免疫球蛋白) 作为诱导方案的免疫治疗,其剂量调整和给药频率可通过每日检测 CD3 或 CD2 细胞计数来监测,其目标为维持 CD2 或 CD3 细胞计数在 25 ~ 50 个/mm<sup>3</sup> 或者总淋巴细胞计数 < 100 ~ 200 个/mm<sup>3</sup>。( II b 类推荐, C 级证据)

对于儿童心脏移植受者,在环孢素服药后 2 h 血药浓度监测经验丰富的移植中心可采用服药后 2 h 浓度监测代替谷浓度监测。儿童受者与成人受者一样,建议常规监测西罗莫司和依维莫司谷浓度。( II b 类推荐, C 级证据)

目前不建议通过常规监测吗替麦考酚酯浓度来

调整吗替麦考酚酯剂量。采用检测 CD25 饱和度来调整受者抗 IL-2 受体抗体的用量仍处于试验阶段,不建议常规使用。(Ⅲ类推荐, C 级证据)

### 2.3 免疫抑制治疗的原则和推荐方案

心脏移植受者免疫抑制方案的基本原则:

所有儿童心脏移植受者的维持治疗方案中必须包含 CNI。(Ⅰ类推荐, C 级证据)

对于成人心脏移植受者,不论其血胆固醇水平如何,在心脏移植 1~2 周后建议开始他汀类药物治疗;考虑到与 CNI 类药物的药效学相互作用及不良反应的风险,他汀类药物的起始剂量宜低于治疗高脂血症的推荐剂量(Ⅰ类推荐, A 级证据)。所有接受他汀类药物治疗的儿童应监测肌酐激酶水平(Ⅰ类推荐, C 级证据)。

以 CNI 为基础的免疫抑制治疗方案仍是心脏移植后免疫抑制治疗的标准方案。若能够耐受,吗替麦考酚酯、依维莫司或西罗莫司应纳入现代的免疫抑制方案中。这是因为采用血管内超声评估时,包含这些药物的治疗方案能够减少移植物血管病的发生和延缓其发展。(Ⅱa 类推荐, B 级证据)

对肾功能不全的高危受者,为达到延缓或避免使用 CNI 的目的,采用多克隆抗体进行免疫诱导治疗,有一定益处。(Ⅱa 类推荐, B 级证据)

儿童心脏移植受者若计划移植后采用完全无皮质类固醇治疗方案,应常规使用多克隆抗体进行免疫诱导;若考虑到高免疫反应性的风险(如存在明确抗供者特异性抗体证据的致敏受者),应用 CNI 时更倾向选用他克莫司(Ⅱa 类推荐, C 级证据);若有证据显示伴有高脂血症、移植物血管病或是再次心脏移植,常规使用他汀类药物治疗(Ⅱa 类推荐, C 级证据)。

免用、早期撤除或者低剂量维持等皮质类固醇应用方案都是可以接受的(Ⅱa 类推荐, C 级证据)。对已应用皮质类固醇的受者,只有在发生显著不良反应并且近期(如 6 个月内)无排斥反应事件的情况下再尝试撤除(Ⅱa 类推荐, C 级证据)。

对体内预存同种异体抗体且供者特异性交叉配型试验阳性的儿童心脏移植受者,应采用免疫诱导治疗和他克莫司为基础的三联方案,联合应用皮质类固醇与吗替麦考酚酯或雷帕霉素靶蛋白抑制剂。(Ⅱa 类推荐, C 级证据)

临床研究结果提示,应用以他克莫司为基础的免疫抑制方案较以环孢素为基础的方案受者排斥反

应发生率更低,但术后存活率却无优势。(Ⅱb 类推荐, B 级证据)

随机临床试验中观察到的免疫抑制剂的不良事件,进一步强化了在考虑到每个移植受者不同特征和危险因素的情况下采用个体化应用免疫抑制剂的需要。(Ⅱb 类推荐, C 级证据)

大多数儿童受者应接受包含抗代谢药物或 PSI 的辅助治疗。如果儿童受者不能耐受辅助治疗,是否使用另外一种药物进行替代的决策,需在回顾受者排斥反应史和免疫反应危险因素后再作衡量。对于排斥反应记录良好的受者,单用他克莫司治疗也是可行的。对诊断有移植物血管病变的患儿,强烈推荐加用雷帕霉素靶蛋白抑制剂。(Ⅱb 类推荐, C 级证据)

常规使用免疫抑制诱导治疗的疗效并不优于不采用此种方案的患者(Ⅱb 类推荐, B 级证据)。急性排斥反应高危受者中应用抗胸腺细胞免疫球蛋白进行免疫诱导治疗可能有一定益处(Ⅱb 类推荐, C 级证据)。

对青年受者和特定具有排斥反应或移植物血管病变高风险因素的低龄儿童受者,建议常规使用他汀类药物。(Ⅱb 类推荐, C 级证据)

### 2.4 急性细胞性排斥反应的治疗

#### 2.4.1 有症状的急性细胞性排斥反应的治疗原则

如果怀疑有症状的急性排斥反应,需尽早行 EMB。有症状的急性排斥反应受者应住院治疗,血流动力学不稳定者应在 ICU 治疗。(Ⅰ类推荐, C 级证据)

无论 EMB 结果如何(1R 级、2R 级或 3R 级)有症状的急性细胞性排斥反应均应以静脉用大剂量皮质类固醇为首选治疗方案。当出现血流动力学不稳定时,特别是在静脉使用皮质类固醇 12~24 h 内未见临床症状改善的时候,需加用抗胸腺细胞抗体进行溶细胞免疫治疗。同时,根据需要应用静脉注射正性肌力药物及缩血管药物,以维持足够的心排血量和体循环血压,直至移植心脏功能恢复。当应用大剂量皮质类固醇和(或)溶细胞免疫治疗时,需预防性使用抗生素防止机会性感染。见表 2。(Ⅰ类推荐, C 级证据)

免疫抑制治疗的维持方案也做适当的调整以减少排斥反应复发的风险,包括受者对现有治疗方案依从性的确证、现有免疫抑制剂的加量、增加新的药物或转换成其他不同的药物。(Ⅰ类推荐, C 级证据)



表 2 细胞介导的急性排斥反应的药物治疗

药物	剂量	用药时间
皮质类固醇药物		
甲泼尼龙(大剂量)	250 ~ 1000 mg/d 静脉注射	3 d <sup>a</sup>
泼尼松	1 ~ 3 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> 口服	3 ~ 5 d <sup>a</sup>
抗胸腺细胞多克隆抗体 <sup>b</sup>		
抗胸腺细胞免疫球蛋白	0.75 ~ 1.5 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	5 ~ 14 d
抗胸腺细胞丙种球蛋白	10 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	5 ~ 14 d
抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白	3 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	5 ~ 14 d
单克隆抗体 <sup>b</sup>		
鼠源 CD3 单克隆抗体	5 mg/d	5 ~ 14 d

注:<sup>a</sup> 可以考虑使用皮质类固醇类冲击剂量;<sup>b</sup> 可以预先给予皮质类固醇、抗组胺药和解热药

在开始治疗急性细胞性排斥反应 1 ~ 2 周后,应随访 EMB。依次进行系列心脏超声检查,监测移植心脏对抗排斥反应治疗的反应。( I 类推荐, C 级证据)

对于急性细胞性排斥反应级别较低但存在血流动力学不稳定的受者,也应考虑抗体介导的排斥反应的可能性。抗 IL-2 受体阻滞剂不宜用于治疗急性细胞性排斥反应。( I 类推荐, C 级证据)

#### 2.4.2 无症状的急性细胞性排斥反应的治疗

由 EMB 监测诊断出的重度急性细胞性排斥反应( 3R 级) 即使没有临床症状或移植心脏功能不全证据,亦应进行治疗,首选静脉应用大剂量皮质类固醇治疗。( I 类推荐, C 级证据)

中度无症状急性细胞性排斥反应( 2R 级) 可选用静脉或者口服皮质类固醇治疗。对于中度( 2R 级) 或重度( 3R 级) 无症状急性细胞性排斥反应的受者,亦应调整其免疫抑制维持治疗方案,包括现有药物加量、增加新药物或者换用不同的免疫抑制维持方案。( I 类推荐, C 级证据)

当使用大剂量皮质类固醇和( 或) 溶细胞免疫治疗法治疗排斥反应时,应预防性使用抗生素防止机会性感染。( I 类推荐, C 级证据)

对中度或重度无症状急性细胞性排斥反应患者开始治疗后 2 ~ 4 周,应随访 EMB。若无组织学好转表现者,可考虑应用溶细胞免疫治疗。( II a 类推荐, C 级证据)

绝大多数轻度无症状细胞性排斥反应患者( 1R 级) 无需治疗。( II a 类推荐, C 级证据)

中度无症状细胞性排斥反应患者( 2R 级),特别是发生在移植后 12 个月以后的,无需特殊治疗,但需严密监测随访( 临床表现、心脏超声检查和 EMB)。( II b 类推荐, C 级证据)

#### 2.4.3 复发性或激素耐受性急性细胞性排斥反应的治疗

对于复发性或激素耐受性急性细胞性排斥反应,需考虑应用抗胸腺细胞抗体联合溶细胞免疫治疗方案。其免疫抑制维持治疗方案亦应重新进行评估。即使受者持续无症状,仍建议反复监测移植心脏功能( 如心脏超声检查)。( I 类推荐, C 级证据)

对复发性或激素耐受性急性细胞性排斥反应也可考虑加用其他方法,包括甲氨蝶呤冲击治疗、光免疫化学疗法( photopheresis) 和全身照射。( II b 类推荐, B 级证据)

此外,还建议对 EMB 标本进行评估,看是否同期合并抗体介导的排斥反应,并检测受者血浆内是否存在抗 HLA 抗体。( II b 类推荐, C 级证据)

#### 2.5 超急性排斥反应和抗体介导的排斥反应的治疗

##### 2.5.1 超急性排斥反应的治疗建议

超急性排斥反应一旦诊断明确应立即开始治疗,最好是受者仍在手术室时就开始进行。可选用的治疗包括:大剂量静脉注射皮质类固醇、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、溶细胞免疫治疗、静脉注射 CNI( 环孢素或他克莫司) 和代谢周期抑制剂( 吗替麦考酚酯)、静脉注射正性肌力药物和缩血管药物、机械循环支持。同时,术中需获取组织标本进行 EMB,明确超急性排斥反应的诊断。( I 类推荐, C 级证据)

如果上述措施不能促使移植心脏功能恢复至可接受水平,则需考虑紧急再次心脏移植。但是,在超急性排斥反应情况下的再次移植受者病死率很高。( II b 类推荐, C 级证据)

##### 2.5.2 抗体介导的排斥反应的治疗

可用于缓解抗体介导的排斥反应对移植心脏损伤的措施包括:大剂量静脉注射皮质类固醇和溶细胞免疫治疗。可用于消除血循环中抗 HLA 抗体或减少其活性的措施有:血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白。静脉应用正性肌力药物和缩血管药物或机械循环支持维持足够的心排血量和血压。见表 3。( II a 类推荐, C 级证据)

当怀疑抗体介导的排斥反应时,应对 EMB 标本进一步进行免疫组织化学染色检测补体裂解产物和可能的抗体。筛查受者血浆中是否含抗 HLA 抗体及其定量和特异性。开始治疗 1 ~ 4 周后应随访 EMB,标本同样需免疫组织化学染色。( II a 类推荐, C 级证据)

表3 抗体介导的排斥反应治疗方法

治疗方法	剂量	频率	治疗时间
血浆置换	1次或2次	每日1次	3~5 d
		隔天1次	1~2周
		每周3次	1~4周
		每周1次	2~4周
静脉注射免疫球蛋白	100~1000 mg/kg	每周1~3次 (通常在血浆置换后应用)	1~4周
利妥昔单抗克隆抗体	375 mg/m <sup>2</sup>	每周1次	1~4周

免疫抑制维持治疗方案应进一步调整,包括现有免疫抑制剂的加量、增加新药物或换用其他药物。(IIa类推荐,C级证据)

全身抗凝治疗可减少移植心脏血管内的血栓形成。如果上述措施仍不能扭转移植心脏的功能,可考虑急诊再次心脏移植,但其预后不佳。(IIb类推荐,C级证据)

## 2.6 远期急性排斥反应的治疗

在发生有症状或无症状的远期急性排斥反应后,需重新评估受者的免疫抑制维持治疗方案和临床随访的强度。(I类推荐,C级证据)

有远期急性排斥反应高危因素的受者,移植1年后应延长其EMB监测的时间(如每4~6个月1次),以减少发生血流动力学不稳定的排斥反应风险或减少非裔美国人死亡风险(IIa类推荐,C类证据)。向受者反复教育坚持治疗的重要性和尽早汇报症状利于预防和早期发现远期急性排斥反应。对低危的受者,不定期EMB监测并无多大益处。长期常规随访EMB,需衡量它的益处、风险和花费。(IIa类推荐,C级证据)

儿童心脏移植受者发生移植心脏功能不全时,其有症状的或无症状的排斥反应应与移植物血管病相鉴别。此时应考虑进行冠状动脉造影(如有可能行血管内超声)检查(IIa类推荐,C类证据)。儿童心脏移植受者的远期排斥反应预后不良,增加了其后发展移植物血管病的风险性。因而,建议进行冠状动脉造影随访。(IIa类推荐,C级证据)

对于儿童心脏移植受者,无症状的轻中度远期移植物排斥反应可不采取进一步治疗措施,但需要密切随访。(IIb类推荐,C级证据)

## 3 长期存活受者的管理

### 3.1 免疫抑制治疗最小化

对一些排斥反应低危受者(血液中有抗HLA抗

体、无孕产史的女性、无排斥反应史和高龄心脏移植受者)可在移植后3~6个月成功撤除皮质类固醇药物。应用CNI联合吗替麦考酚酯方案与CNI联合硫唑嘌呤方案相比较,可尝试使用低剂量CNI。其中CNI联合吗替麦考酚酯方案中较低的药物浓度是安全的、排斥反应发生率也更低,同时能改善肾功能。(I类推荐,B级证据)

在低危受者中,移植6个月后可用PSI替代CNI,减少CNI相关的肾毒性和移植物血管病发生(IIa类推荐,C级证据)。在某些严格筛选的受者中,可考虑早期撤除皮质类固醇药物并单用CNI治疗,其近期效果是可以接受的(IIb类推荐,B级证据)。

儿童心脏移植受者通过撤除皮质类固醇达到免疫抑制治疗的最小化已经应用于临床实践,所观察到的结果是安全的,绝大多数移植后5年的患儿都撤除了皮质类固醇。(IIb类推荐,C级证据)

儿童的药代动力学具有多变性,其免疫抑制治疗最小化时比成人更依赖药物浓度的监测。为减少移植物血管病发生和药物的肾毒性,儿童心脏移植受者可考虑应用PSI,但目前PSI对儿童受者疗效的资料尚不多见。(IIb类推荐,C级证据)

不推荐单纯为减少CNI相关的肾毒性而用PSI替代吗替麦考酚酯,因为CNI与PSI间的相互作用可增加CNI的肾毒性(III类推荐,C级证据)。在心脏移植后3个月内不推荐将PSI替代吗替麦考酚酯,否则会增加排斥反应发生率并延迟伤口愈合(III类推荐,B级证据)。

### 3.2 移植后神经系统并发症的处理

移植后癫痫样发作时,在衡量免疫抑制不足的风险后可考虑CNI减量,若存在低镁血症需纠正。若减少CNI剂量后仍持续出现癫痫发作,可撤除CNI并用PSI(西罗莫司、依维莫司)替代治疗。移植后远期出现的脑病,应请神经科医师会诊并行影像学检查确定可能的病因。出现可逆性后部白质脑病(posterior reversible leukoencephalopathy)应减少CNI剂量或用另一种药物替换CNI。(I类推荐,C级证据)

### 3.3 移植物血管病的预防和处理

预防心脏移植受者并发移植物血管病的基本措施包括严格控制心血管病危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟和肥胖等)和预防CMV感染(I类推荐,C级证据)。不论移植受者血脂水平如何,

已证实他汀类药物治疗可减少移植物血管病发生并改善长期预后,因此所有心脏移植受者(包括成人和儿童)均需应用他汀类药物(Ⅰ类推荐,A级证据)。

成年受者需1年1次或1年2次行冠状动脉造影评估移植物血管病的发展情况。冠状动脉造影同时评估冠状动脉血流储备,可有助于探查冠状动脉微小血管病变,冠状动脉微小血管病变是移植物血管病的表现。但对心脏移植后3~5年内未出现移植物血管病的受者,特别是伴肾功能不全者,可减少检查的频率。经皮冠状动脉介入治疗术后6个月需随访冠状动脉造影检查,因为心脏移植受者有较高的血管再狭窄率。儿童心脏移植受者出于诊断移植物血管病研究的目的可进行选择性冠状动脉造影检查,应每年1次或1年2次(Ⅰ类推荐,C级证据)。移植后4~6周可接受1次冠状动脉造影检查,以排除供者存在冠状动脉血管疾病(Ⅱa类推荐,C级证据)。可考虑移植后4~6周和1年后行冠状动脉造影检查结合血管内超声检查,用以排除供者冠状动脉血管疾病、发现进展迅速的移植物血管病并提供预后信息(Ⅱa类推荐,B级证据)。血管内超声可用于大龄儿童心脏移植受者的移植物血管病评估(Ⅱa类推荐,C级证据)。对于不能行有创检查的心脏移植受者,平板试验或多巴酚丁胺负荷的心脏超声检查以及心肌灌注显影有助于诊断。上述的无创性检查同样可用于儿童(Ⅱa类推荐,B级证据)。

移植物血管病患者可考虑用PSI替代吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤。PSI可用于发生移植物血管病的儿童心脏移植受者,但其在儿童患者中的作用尚不清楚。(Ⅱa类推荐,C级证据)

成人或儿童合并移植物血管病均推荐使用经皮冠状动脉介入植入药物洗脱支架治疗,后者可在短期内缓解一些散在的冠状动脉病变。对某些经严格选择、病变适合外科再血管化治疗的患者,可考虑行冠状动脉搭桥术。对严重移植物血管病且无再次移植手术禁忌的患者,可考虑行再次心脏移植。(Ⅱa类推荐,C级证据)。

CT冠状动脉血管造影对移植物血管病评估效果确切,但此类患者静息心率过快会限制成像质量。(Ⅱb类推荐,C级证据)

### 3.4 心脏移植后并发恶性肿瘤的防治

适用于普通人群筛查乳腺、大肠和前列腺癌的建议同样适于心脏移植受者。此外,建议严密监测

皮肤癌,包括预防措施的宣教和每年行皮肤科检查。(Ⅰ类推荐,C级证据)

在移植中心由熟悉移植相关恶性肿瘤的医师制订心脏移植受者移植后淋巴细胞增生性疾病的早期评估和治疗计划。对于非淋巴系统相关的实质肿瘤的患者,尚没有证据支持需要减少免疫抑制剂用量,其免疫抑制维持方案也不能停用。除非有特殊的理由可减用某些药物,如发生白细胞减少时减少骨髓抑制类药物。(Ⅰ类推荐,C级证据)

受者长期免疫抑制方案用药量尽可能最小化,特别对于恶性肿瘤的高危受者。(Ⅱa类推荐,C级证据)

### 3.5 移植后慢性肾病的防治

受者至少每年需检查肾脏病改良饮食下的估测肾小球滤过率(GFR)、尿液分析和即时尿蛋白/肌酐比值等。对于 $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者和(或)GFR曾快速下降患者[每年 $> 4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ],需增加检查血肌酐频率计算GFR(Ⅰ类推荐,C级证据)。对儿童受者尚无关于理想的计算GFR方法的一致意见,但应按上述方案操作并至少每年1次尿液分析(Ⅰ类推荐,C级证据)。

受者若 $GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、尿蛋白 $> 500 \text{ mg/d}$ (或尿蛋白/肌酐 $> 500 \text{ mg/g}$ )、或GFR迅速下降[每年 $> 4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ],应转诊至肾脏病学专科医师处治疗其代谢异常和其他肾功能不全并发症并考虑肾移植。(Ⅰ类推荐,C级证据)

对于伴慢性肾功能不全的心脏移植受者(成人和儿童),应将CNI类药物降低至有效免疫抑制所需的最低剂量;服用硫唑嘌呤的受者,可用吗替麦考酚酯替代硫唑嘌呤(Ⅰ类推荐,B级证据)。鉴于可能发生排斥反应,无CNI药物的免疫抑制方案仅谨慎用于CNI减量后仍呈显著肾功能不全的心脏移植受者。(Ⅰ类推荐,C级证据)

对于小儿心脏移植受者,只要没有排斥反应的临床证据应考虑皮质类固醇最小化或撤除方案,以避免并发高血压和随后的慢性肾功能不全。对成人心脏移植受者尚无这方面的资料支持。(Ⅰ类推荐,B级证据)

普通人群中已证实能延缓慢性肾功能不全进展的措施均可用于心脏移植受者,包括严格的血糖、血压控制、使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血

管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物。可参考美国糖尿病协会或国际糖尿病联合会的指南控制血糖。血压的控制应参考第 7 届全美国联合会或欧洲心脏病协会 2007 年的指南。儿童心脏移植受者中糖尿病较为罕见,相反高血压很普遍,需使用钙通道阻滞剂(CCB)或 ACEI 类药物完全控制血压以避免慢性肾病(I 类推荐, C 级证据)。当 ACEI 或 ARB 类药物不能理想地控制血压或禁忌使用时,可考虑选用 CCB 类药物(I 类推荐, C 级证据)。

肾功能不全的患者至少每年 1 次检查血红蛋白水平。如果检出贫血(血红蛋白成年男性  $<135\text{ g/L}$ , 成年女性  $<120\text{ g/L}$ )应测定机体应用铁的情况并使用促红细胞生成素,使血红蛋白维持在  $110\sim130\text{ g/L}$  之间。(I 类推荐, C 级证据)

对于伴终末期肾病、适合移植的所有心脏移植受者(成人和儿童)需考虑肾移植。肾源宜选择活体供者。(I 类推荐, C 级证据)

### 3.6 移植后糖尿病的处理

糖尿病的预防、早期诊断和合适治疗是心脏移植术后管理的重要组成部分。(I 类推荐, C 级证据)

受者应定期接受糖尿病筛查,如快速血糖水平测定、口服糖耐量试验,必要时检查糖化血红蛋白,筛查的频率取决于受者的危险因素和免疫抑制治疗方案。受者围手术期短期和长期的血糖控制方案需参考美国糖尿病协会的建议。糖尿病心脏移植受者需在体质量控制、饮食和营养以及运动锻炼等方面听取专业人员的建议。(I 类推荐, C 级证据)

术前的糖尿病的危险因素需进行评估,尽量最低剂量使用可引起糖尿病的免疫抑制剂。应用无皮质类固醇和 CNI 减量的免疫抑制治疗方案可作为合理预防糖尿病的措施。(I 类推荐, C 级证据)

应积极治疗(包括糖尿病的)其他心血管病危险因素,如高脂血症和高血压等。遵照美国糖尿病协会的建议每年检查血脂水平。(I 类推荐, C 级证据)

每年筛查糖尿病的并发症(眼病、足病和外周血管病等)。(I 类推荐, C 级证据)

心脏移植受者若合并糖耐量异常或糖尿病,需请内分泌科医师会诊。(II a 类推荐, C 级证据)

### 3.7 长期免疫抑制治疗的其他并发症

处理免疫抑制相关的其他并发症的建议包括定期筛查不良事件、最小化药物剂量、药物替代和药物撤除(如前面所讨论的)和开始针对性治疗某一并

发症,如抗高尿酸症的治疗和其他合并危险因素的减少有助于预防痛风发作,获得性白内障需外科手术治疗。在治疗免疫抑制相关的并发症时很重要的一点是评估药物的禁忌及其相互间作用。(I 类推荐, C 级证据)

### 3.8 移植后高血压的处理

移植后抗高血压治疗的获益与普通人群的抗高血压治疗类似,因此推荐移植后抗高血压治疗所需达到的目标也是一致的。抗高血压药物的选择往往是经验性的,根据血压对药物的反应而定。CCB 类药物应用最广泛,糖尿病患者更倾向用 ACEI 和 ARB 类药物,两种药物联合治疗的方案可包括 CCB 和 ACEI 或 ARB。(I 类推荐, C 级证据)

改善生活方式(包括减肥、低钠饮食和运动)有助于心脏移植受者的血压控制。改善如糖尿病、高脂血症等危险因素是高血压治疗的辅助措施。适当的调整免疫抑制方案如撤除皮质类固醇,有助于控制心脏移植受者高血压。(I 类推荐, C 级证据)

高血压在成人和儿童心脏移植受者中均普遍存在,可通过 24 h 血压监测评估。(II a 类推荐, C 级证据)

### 3.9 皮质类固醇诱发的骨病的预防

所有成人心脏移植候选者最好在等待期间就进行骨病筛查。术前采用双能 X 线骨密度扫描仪扫描腰椎和股骨颈,获得患者的基线骨密度值。(I 类推荐, C 级证据)

如若存在低骨密度或脊椎骨折,则应进一步评估和治疗可纠正的导致骨质疏松的因素。因为在等待心脏移植期间骨密度可得到显著改善。可选择二磷酸盐类为治疗方案之一。(I 类推荐, C 级证据)

所有心脏移植候选者和受者应每日摄入钙  $1000\sim1500\text{ mg}$ (根据年龄和月经情况)和维生素 D  $400\sim1000\text{ IU}$ ,或者足够维持血 25 羟基维生素 D 水平  $>30\text{ ng/mL}$  即  $75\text{ nmol/L}$  相应剂量的钙和维生素 D(I 类推荐, C 级证据)。移植后,应鼓励常规的负重和肌肉力量锻炼,以增强骨密度、减少摔倒和骨折的危险(I 类推荐, B 级证据)。

儿童心脏移植受者生长和青春期发育的监测很重要,警惕出现骨病症状和体征(I 类推荐, B 级证据)。在临床密切监测、无排斥反应迹象的儿童心脏移植受者,应考虑皮质类固醇减量或撤除(I 类推荐, C 级证据)。

应鼓励儿童心脏移植受者加强体育锻炼;每日



通过饮食或其他补充摄入的钙和维生素 D 应达到不同年龄推荐的标准( I 类推荐, C 级证据)。所有成人心脏移植受者应在移植后即开始服用二膦酸盐类抗骨质吸收药物,并持续至少 1 年( I 类推荐, B 级证据)。

对长期存活的心脏移植受者,二膦酸盐类可用于治疗骨质流失,使用时应联合使用钙和维生素 D。儿童心脏移植受者骨质发育尚未成熟,二膦酸盐类严格限制使用于骨密度降低合并低创伤性骨折或椎体压迫的患者。( I 类推荐, B 级证据)

对所有成人心脏移植的候选者行脊椎 X 线摄片探查是否存在骨折是合理的。在移植 1 年后,若皮质类固醇已停用、骨密度相对正常( T 评分  $\geq$  1.5),可停用二膦酸盐类药物,同时高度警惕骨质疏松的发生。( II a 类推荐, C 级证据)

心脏移植 1 年后,所有成人受者均需应用双能 X 线骨密度扫描仪行股骨近端和腰椎骨密度测定。此后,需每年 1 次对接受皮质类固醇和(或)二膦酸盐治疗的受者进行复查。然而,二膦酸盐类药物促进的骨密度增加仅对预防骨折起部分作用。骨质疏松患者 2 年内需重复骨密度测定,骨质正常的受者在 3 年内复查。任何时候临床上怀疑出现了骨折,需行骨 X 线摄片。( II a 类推荐, C 级证据)

活性的维生素 D 代谢物(骨化二醇、阿法骨化醇、骨化三醇)不应作为治疗心脏移植后骨质流失的一线药物。如果应用,需经常监测尿液和血液的钙浓度,因为在治疗期间高钙血症和高钙尿症很普遍,可发生在任何时候。( II b 类推荐, B 级证据)

降钙素不作为预防心脏移植后早期骨质流失用药。( III 类推荐, B 级证据)

### 3.10 移植后生殖健康问题

#### 3.10.1 妊娠

心脏移植受者妊娠的管理,需要一个包含孕产妇和胎儿医学、心内科和移植科、麻醉学、新生儿医学、心理学、遗传学和社会工作者等各方面专家的多学科合作团队。移植受者的妊娠计划管理应是个性化的,根据受者本身的状态和移植植物功能而定,最好由移植所在的医院根据当地医生及会诊医师的意见制定。准备怀孕的移植受者个体因素也需考虑在内,包括发生急性排斥反应和感染的风险、评价同期治疗可能产生的不良反应或致畸风险、以及评估移植植物功能是否足够。在仔细考虑以上个体因素后,受者需咨询怀孕的风险。当预期可能存在移植植物功

能不全和显著的移植植物血管病时,最好不鼓励其怀孕。( I 类推荐, C 级证据)

心脏移植受者通常不应在移植后 1 年内妊娠。( I 类推荐, C 级证据)

想要妊娠的心脏移植受者,必须做一些基本的检查确定其心脏功能状态,其中包括心电图、心脏超声检查。此前 6 个月内未行冠状动脉造影的,还需包括冠状动脉造影。此外,如果有临床指征的话,还需行右心导管检查和 EMB。对于妊娠的心脏移植受者,需进行基本的肝肾功能评估,经常监测血压、尿液分析,并进行先兆子痫和妊娠糖尿病的预防。妊娠后应避免 X 线透视下的 EMB,但必须经常监测排斥反应。如果有需要的话,可行超声引导下的 EMB 或受者在铅衣保护下接受 X 线透视引导 EMB。( I 类推荐, C 级证据)

对于妊娠心脏移植受者, CNI 和皮质类固醇类药物应保留,而吗替麦考酚酯类药物需停用。在妊娠期间需严密监测血 CNI 浓度,因为妊娠相关的血浆、肠道容量、肝肾血流等的巨大变化使其浓度波动很大。( I 类推荐, C 级证据)

用硫唑嘌呤替代吗替麦考酚酯在某种程度上也是有争议的,应在权衡母婴安全的基础上考虑停用此两种药物。( II b 类推荐, C 级证据)

目前仍不能确定母亲服用的药物对婴儿的潜在伤害是否超过母乳喂养带来的好处,因此,不推荐母乳喂养。( III 类推荐, C 级证据)

#### 3.10.2 避孕措施

在开具组合激素避孕药物前,需筛查受者高凝状态的危险因素(明确的家族或个人血栓栓塞史等)。组合激素避孕药抑制药物代谢的 CYP-450 3A4 途径,服用避孕药物后,需仔细监测免疫抑制剂的血液浓度。( I 类推荐, C 级证据)

工具避孕不能提供完全可靠的避孕效果,但可作为其他措施的辅助方式。在性生活活跃的青年中应提倡此类避孕,防止性传播疾病的发生。( I 类推荐, B 级证据)

宫内节育器通常不推荐用于心脏移植受者,特别是未生育受者,因为未产妇安装的宫内节育器易脱落,同时会增加宫内感染和不孕的风险。( II b 类推荐, C 级证据)

长效避孕针醋酸甲孕酮与骨密度降低相关,因此,在心脏移植受者不推荐使用。对于伴有显著高血压、确诊移植植物血管病、雌激素敏感的癌症或活动

性肝病的心脏移植受者,不推荐使用激素避孕药。  
(Ⅲ类推荐,C级证据)

### 3.10.3 性传播疾病的处理

性生活活跃的青年和拥有多个伴侣的成人心脏移植受者,应建议其接受性传播疾病的筛查,包括定期在相应的诊所行完整的肛门筛查:肛门生殖器疣、软疣、单纯疱疹病毒感染或其他病变。若心脏移植受者出现泌尿生殖道症状或有了高危的行为,应行完整的性传播疾病筛查。泌尿生殖道症状可作为等待性传播疾病筛查期间行经验性抗菌治疗的指征。四价人乳头瘤病毒疫苗可用于预防6、11、16和18型人乳头瘤病毒引起的持续性人乳头瘤病毒感染、盆腔和阴道癌前病变和生殖器疣。女性受者应在心脏移植前接受足量3剂疫苗注射。在移植后接受此疫苗亦无禁忌,尽管尚无相应的免疫原性或免疫有效性的证据。(Ⅰ类推荐,C级证据)

### 3.10.4 勃起功能障碍的处理

寻找可能导致勃起功能障碍的医源性因素,并尽可能使用其替代药物。治疗可考虑使用磷酸二酯酶抑制剂,与普通人群一样使用时禁忌同期使用硝酸酯类药物。如果磷酸二酯酶抑制剂无效或禁忌使用的话,可考虑请专科医师行海绵体内注射前列腺素 $E_1$ 。(Ⅰ类推荐,C级证据)

### 3.11 移植后的锻炼和物理恢复

移植后建议常规进行有氧运动辅助心脏康复,其近期效果包括活动耐量的提高和肥胖、高血压、糖耐量异常等心血管危险因素改善,但目前尚无长期获益的信息。非常鼓励受者进行阻力运动,有助于恢复骨密度并预防服用皮质类固醇和CNI导致的骨骼肌副作用。阻力运动也作为治疗骨矿物质丢失和肌肉萎缩的辅助手段。(Ⅰ类推荐,B级证据)

尽管没有长期获益的证据,儿童心脏移植后仍鼓励运动锻炼。已证明在短期能带来功能耐量的改善并可能减少肥胖相关的并发症。应根据个体特殊的需要和并发症制定合适的运动锻炼计划。(Ⅱa类推荐,C级证据)

### 3.12 心脏移植受者接受其他手术时的处理

心脏移植受者需行其他手术前应和心脏移植团队进行全面评估与协商,特别是对需全身麻醉或局部麻醉的大手术。对于许多手术来说,预防性使用抗生素是合理的,但心脏移植受者所用药物需要有所调整,氨基糖苷类和红霉素最好避免使用,因为其

与环孢素或他克莫司类合用时会增加发生肾功能不全的风险。需要使用血液制品时,应用去白细胞的血液制品。ABO血型不相容的儿童心脏移植受者需用特殊的血液制品,且必须与原移植中心讨论后决定。(Ⅰ类推荐,C级证据)

只要明确移植心脏是去神经化的,那么麻醉可安全进行。受者的静息心率通常比一般人更高,大多数在90次/min左右,也有的可达130次/min,而无需处理。需注意的是,相对较慢的、有症状的心动过缓,阿托品是无效的,通常需要使用异丙肾上腺素或起搏器治疗。尽管不常见,但最可能出现的房性心动过速为心房扑动。去神经化的心脏对腺苷非常敏感,常规剂量的腺苷治疗可导致长时间的停搏。治疗房性心动过速推荐使用胺碘酮。(Ⅰ类推荐,C级证据)

保持受者体液平衡很重要,因为移植后血管内容量减少会加重肾功能不全,而受者又不能耐受容量负荷过重。对于大手术,需要监测中心静脉压。(Ⅰ类推荐,C级证据)

在未与移植团队协商的情况下,不应该停用或省略免疫抑制剂。然而,可慎重考虑在手术当日清晨省略该次CNI类药物,避免加重脱水导致的肾功能影响。此后,免疫抑制剂应照常服用。如果受者不能口服,环孢素可按照口服的1/3剂量静脉给药(每12h的间隔持续注射6h或24h维持);他克莫司按照口服的1/5剂量静脉24h维持注射;硫唑嘌呤与口服相同剂量每日1次注射,吗替麦考酚酯注射剂量与口服剂量相同。(Ⅰ类推荐,C级证据)

### 3.13 移植后工作、学习和驾车

心脏移植受者恢复工作是可以的,不应一味地坚持其患者的角色。应在术前谈话告知受者“恢复工作”是一项评价术后恢复情况的指标,而非例外情况。移植前鼓励受者尽可能坚持工作,有助于术后其岗位的恢复。制订以恢复工作为目标的短期和长期计划应作为移植后出院计划的一部分工作。(Ⅱa类推荐,C级证据)

移植受者术后早期随访应包括评估和讨论其是否具有驾驶机动车的能力。在获准驾车前需评估步态不稳、震颤和其他神经方面的异常并确认不存在严重的低血糖事件。若存在症状性的心动过缓,受者在获准驾车前需安装永久起搏器。申请驾驶航空器需经过高标准的审议,因为受者存在移植物血管病导致的猝死风险。(Ⅰ类推荐,C级证据)

### 3.14 再次心脏移植

儿童心脏移植受者出现中度以上移植心脏收缩功能不全和(或)重度舒张功能障碍伴中度以上移植血管病,有再次心脏移植指征(I类推荐,B级证据)。儿童心脏移植受者虽然移植物功能正常但伴有重度移植血管病,也可考虑行再次心脏移植(IIa类推荐,B级证据)。

成人心脏移植受者出现药物或手术治疗无效的重度移植血管病、伴心力衰竭或缺血症状时,可考虑列入再次心脏移植名单,或在无急性排斥反应情况下出现伴有心力衰竭症状的移植心脏功能不全也可考虑再次心脏移植。(IIa类推荐,C级证据)

受者有药物或手术不能缓解的重度移植血管病,但无中至重度左心功能不全的症状,也可考虑再次心脏移植。(IIb类推荐,C级证据)

成人及儿童心脏移植受者由于急性排斥反应导致的移植衰竭或首次移植后6个月内出现因血流动力学不稳定并发的移植心脏衰竭,不适宜行再次心脏移植。(III类推荐,C级证据)

### 3.15 移植后心内膜炎的预防

目前没有足够的证据支持专用的心脏移植受者心内膜炎预防方案。然而,这类患者存在获得性瓣膜功能不全的风险,一般预后很差,因此伴发瓣膜病变的受者在行口腔科治疗时宜预防性使用抗生素。(IIa类推荐,C级证据)

### 3.16 受者常规检查和临床随访的频率

鉴于受者可能出现急性、慢性排斥反应,长期使用免疫抑制剂的毒性和药物相互作用,伴随的感染和恶性肿瘤风险以及需要监测和处理的并发症,必须终身随访。随访的队伍应为多学科的团队,包括外科医师、心内科医师、护士、心理学家、社会工作者、营养师、理疗师等。随访频率取决于移植后的时间和术后临床恢复的过程。正常恢复受者随访频率最好为术后第1个月每7~10 d 1次,第2个月每14 d 1次,第1年每个月1次,其后每3~6个月1次。受者若存在并发症,特别是发生中重度医学或心理学问题,随访的频率需增加。(IIa类推荐,C级证据)

其他辅助措施,包括家庭护理、心脏功能康复、心理支持、营养计划等,或受者家庭及支持人员也应作为心脏移植受者随访的内容。同时应认识到社区医疗服务团队需与移植中心医生充分交流,以保证其所提供服务达到移植中心的要求。(IIa类推荐,

### C级证据)

发生以下情况,保健人员或家庭医师需告知移植中心:(1)任何原因的住院治疗;(2)药物的变更,包括为了已知或可能的感染加用任何抗生素、抗真菌药或抗病毒药物;(3)低血压或无法解释的低于基础值20 mm Hg以上的收缩压下降;(4)静息心率加快高于基础值10次/min以上;(5)发热 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 或无法解释的持续48 h以上体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ ;(6)1周内体质量增加 $\geq 900\text{ g}$ ;(7)无法解释的体质量下降 $> 2300\text{ g}$ ;(8)择期手术;(9)气促加重;(10)肺炎或任何呼吸道感染;(11)晕厥;(12)除了肌肉骨骼症状之外的胸痛;(13)第1 s用力呼气量下降 $> 10\%$ ;(14)腹痛;(15)恶心、呕吐或腹泻;(16)脑血管事件、抽搐或精神状态改变。(IIa类推荐,C级证据)

除了常规的随访外,心脏移植受者应每1~2年完成一些时间更长、更细的随访检查。随访的目的是监测排斥反应和筛查不良事件,包括:(1)完整的体格检查;(2)回顾所用药物,并根据检查结果调整药物;(3)血液学检查;(4)心脏超声检查;(5)冠状动脉造影和血管内超声检查(每1~2年);(6)按照常用的时间计划表进行EMB;(7)额外的教育及与随访团队成员交流。(I类推荐,B级证据)

儿童心脏移植受者EMB做得相当少,这是因为手术中存在全身麻醉以及经静脉操作、小心脏和小血管难以操作等困难。儿童行EMB的频率目前没达成共识,有些中心不做EMB而代之以详细的心脏超声检查。除了常规的临床随访外,鼓励受者有疑问、担忧或出现意外症状时与心脏移植中心联系。(I类推荐,C级证据)

### 3.17 受者的心理问题(特别是与坚持药物治疗相关的心理问题)

需在门诊随访中常规评估每位心脏移植受者对坚持服用药物的依从性。目前尚无此方面的金标准,因此通常要结合各种方法以提高评估的准确性(比如儿童受者结合自我评估和家长评估、药物浓度监测、临床判断等)。不仅需注意免疫抑制剂的依从性,而且需要注意对其他康复建议的依从性。与受者本人及其家人密切合作定制个性化的干预策略,并探索其有效性。目前认为最有效的策略应包括不断提供教育、减少药物医嘱的复杂性、反馈受者的行为以及综合策略。针对青春期受者,促进其成熟和独立的措施往往特别有效。(IIa类推荐,C级证据)

因为药物的依从性是一个复杂的问题,医疗团队可通过考察依从性、讨论其依从的障碍和提供加强依从性的干预手段等方面的训练有所收获。每个心脏移植中心需与具备能筛查和监测心脏移植受者不依从风险能力的专业护士或心理学家密切合作,投入特别的工作人员,以改善受者的长期预后,尽管增强依从性的干预手段的有效性仍需进一步观察。(II a类推荐,C级证据)

随访中应常规评估抑郁症状,最好使用用户友好的、有效的筛查工具来完成。所有得分增高的受者应接受专业治疗。每个心脏移植团队应包括一个具备诊断和治疗抑郁症资质的心理学家,而多学科合作治疗团队最好能列出导致移植后不良预后的心理危险因素。(II a类推荐,C级证据)

5羟色胺再摄取抑制剂特别是西酞普兰和新一代抗抑郁药(米氮平)是心脏移植受者最佳的抗抑郁治疗选择,因其对血压、心率、心律或传导间歇等均无明显影响。应避免使用通过CYP450系统代谢而影响CNI血药浓度的药物(如氟伏沙明、奈法唑酮)。三环类抗抑郁药(如丙咪嗪、地昔帕明、阿米替林和氯米帕明)与心血管毒性相关(传导延迟、体位性低血压和抗胆碱能作用),并且可以降低癫痫发作的阈值,因此它们仅限用于伴其他治疗无效的重度抑郁症患者。单氨氧化酶抑制剂因为其致低血压作用、与麻醉和升压药的相互作用以及需要控制饮食等,应避免使用。中草药如贯叶连翘是有害的,它能降低环孢素浓度。(I类推荐,B级证据)

### 3.18 儿童心脏移植后向成人转换的管理

儿童心脏移植受者在转向成人管理之前应达到的关键目标包括:(1)能够理解和描述他们器官衰

竭的原因和需要心脏移植的必要性;(2)意识到长期使用抗排斥反应药物的长期和短期临床意义(预防感染、预防监测、学术和职业抱负);(3)理解移植状态对性和生殖健康的影响(对妊娠的影响、药物对生殖能力的影响、药物的潜在致畸性、遗传咨询的作用和下一代遗传疾病发生的风险以及对性传播疾病易感性的增加);(4)表现出自我护理的责任感(知晓药物、有能力配药、坚持服药和随访计划、有能力独立与医务人员交流、认知需要紧急医疗处理的症状与体征、理解医疗保险支付的范围和所需要的资格)。医务工作者应同时培养父母通过鼓励儿童的独立性和自我责任感帮助他们完成到成人的角色转变。成人受者的医师应与儿科医师合作,了解青春期受者的护理、儿童期慢性病对发育的影响和终末期器官衰竭和先天性疾病病因的处理。理想的成人受者诊治部门应包括一个专门的转换联络协调护士、一个社会工作者和一个生殖专家。(I类推荐,C级证据)

### 3.19 移植团队与其他医师共同治疗的原则

移植团队需确认其他参与治疗的医师知道该移植团队的电话和电子邮件,使他们可以在任何时间保持联络并保证对咨询问题能够作出反馈。让移植团队以外的医师得到受者在移植中心的随访计划表有一定帮助。制定正式的程序,向其他就诊医师定期通报临床检查结果和药物方案。(I类推荐,C级证据)

(收稿日期:2011-05-20)

(本文编辑:沈敏 蒋婉洁)

Costanzo MR. 心脏移植围手术期管理、排斥反应诊治及远期治疗策略[J/CD]. 王春生,林熠,杨守国,译. 中华移植杂志:电子版 2011 5(2):157-172.