

终末期肝病/肝移植术后合并冠心病患者不停跳冠状动脉旁路移植术三例



李明阳, 郭建中, 肖志斌, 张雅婷, 李殿坤, 张永

首都医科大学附属北京友谊医院 心脏外科(北京 100050)

【关键词】 终末期肝病; 肝移植术后; 不停跳冠状动脉旁路移植术

临床资料 患者 1, 男, 47 岁, 主因“间断后背疼痛 2 年余”入院。入院后行冠状动脉造影提示: 冠状动脉左主干合并三支血管病变, 其中左冠状动脉主干病变(LMd) 40%~50% 节段性狭窄, LADo-m 70%~90% 弥漫性狭窄, LADd 70%~80% 节段狭窄, LCXo-d 70%~90% 弥漫性狭窄, RCAp-d 90%~99% 节段狭窄, PDAo-m 80-90% 弥漫狭窄。患者既往“乙型病毒性肝炎, 肝硬化”病史 3 年余, 逐渐出现腹水、脾大、食管胃底静脉曲张等肝硬化失代偿期表现, 同时合并有高血压 1 级及 2 型糖尿病。入院诊断为: (1) 冠心病, 不稳定型心绞痛, 心功能 I 级(NYHA 分级); (2) 高血压 1 级(极高危组); (3) 2 型糖尿病; (4) 原发性肝癌; (5) 乙型病毒性肝炎; (6) 肝硬化失代偿期(Child-Pugh B 级): 腹水, 脾大, 食管胃底静脉曲张; (7) 肝移植受体。患者入院后第 3 d 转入我科, 完善相关术前检查后行胸部正中小切口不停跳冠状动脉旁路移植术, 胸部切口长约 18 cm, 术中共搭桥 3 根, 乳内动脉搭前降支, 桡动脉搭后降支, 大隐静脉与桡动脉端侧吻合后搭钝缘支, 手术顺利, 术后第 2 d 拔除气管插管。患者肝功能差, 凝血功能差, 术后引流量多, 予输注悬浮红细胞、血浆、机采血小板及凝血酶原复合物等对症支持, 改善凝血功能, 同时予患者应用冠心病二级预防药物。患者术后第 6 d 出现腹胀, 查体移动性浊音(+), 考虑患者腹水、肝硬化(Child-Pugh B 级)、门静脉高压, 予患者补充蛋白、利尿、监测电解质及凝血功能, 同时加强呼吸道管理等治疗后患者症状好转。术后第 13 d 患者出现便血, 血常规提示血红蛋白下降, 最低为 89 g/L, 血氨 143 mmol/L, 考虑患者出现消

化道出血, 予禁食水、补液、抑酸、止血、静脉营养等对症支持治疗, 患者症状逐渐好转并于术后第 18 d 出院。患者围术期相关肝功能指标变化见表 1。出院 3 个月后患者于我院肝移植病房行原位肝移植手术, 手术顺利。

患者 2, 男, 51 岁, 主因“胸闷伴憋气 2 个月”入院。入院后行冠状动脉造影提示: 冠状动脉三支病变, 其中 LADp-m 70%~90% 弥漫性狭窄, LCXd 70%~90% 节段性狭窄, RCAo-m 70%~90% 弥漫性狭窄。患者既往“酒精性肝硬化”病史 4 年。入院诊断为: (1) 冠心病, 不稳定型心绞痛(劳力恶化型), 三支血管病变(累及 LAD、LCX、RCA), 心功能 II 级(NYHA 分级); (2) 酒精性肝硬化失代偿期(Child-Pugh C 级), 门静脉高压, 脾功能亢进, 腹水, 低蛋白血症, 腹泻。入院后第 6 d 转入我科, 完善相关术前检查, 并予患者护肝, 补充血浆、血小板等血制品纠正凝血功能, 控制腹泻、监测电解质, 补充蛋白, 利尿等对症支持治疗, 待患者基本情况改善后行胸部正中小切口不停跳冠状动脉旁路移植术, 胸部切口长约 15 cm, 术中共搭桥 3 根, 乳内动脉搭前降支, 大隐静脉搭第一钝缘支, 桡动脉与大隐静脉端侧吻合后搭后降支, 手术顺利, 术后第 2 d 拔除气管插管。患者依从性差, 拒绝咳嗽咳痰及吸氧等治疗手段, 氧合情况进行性恶化, 术后第 5 d 查血气 pH=7.5, 血氧分压 50.9 mm Hg, 二氧化碳分压 24.3 mm Hg, 为改善患者氧合情况再次行气管插管, 插管后吸出大量白粘痰, 氧合功能改善。二次气管插管后患者出现肺部感染, 予加强肺部护理及抗生素抗感染治疗。术后第 8 d 时腹部听诊未闻及肠鸣音, 考虑患者胃肠蠕动差, 将肠内营养改为静脉营养, 并请相关科室会诊协助治疗。静脉营养 5 d 后患者血氨及胆红素呈升高趋势, 予患者停用脂肪乳, 加用保肝药物治疗并置入空肠营养管。同时继续予患者补充蛋白、血

DOI: 10.7507/1007-4848.201808011

基金项目: 北京市自然科学基金(7182042); 心血管疾病精准医学北京实验室资助项目(PXM2017_014226_000037)

通信作者: 张永, Email: zhangyongsurgeon@163.com

表 1 患者 1 围术期肝功能变化

时间	白蛋白 (g/l)	PT (s)	总胆红素 (mg/dl)	ALT (U/L)	AST (U/L)	引流量 (ml)
术前	39.7	17.0	32.7	20	32	-
术后当天	35.4	15.0	40.0	18	37	-
术后第 1 d	39.3	-	82.6	21	39	700
术后第 2 d	37.5	15.2	62.5	20	32	800
术后第 3 d	37.0	18.0	72.1	17	23	780
术后第 4 d	38.6	15.7	86.9	18	28	660
术后第 5 d	35.9	-	82.0	19	28	370
出院时	28.8	17.9	71.0	36	56	-

表 2 患者 2 围术期肝功能变化

时间	白蛋白 (g/l)	PT (s)	总胆红素 (mg/dl)	ALT (U/L)	AST (U/L)	引流量 (ml)
术前	25.2	16.5	43.7	18	50	-
术后当天	27.7	16.1	28.8	12	36	-
术后第 1 d	28.5	13.4	30.8	14	36	1 020
术后第 2 d	30.8	14.5	27.6	12	26	380
术后第 3 d	33.3	14.9	33.0	13	30	300
术后第 4 d	33.4	15.3	-	19	-	300
术后第 5 d	34.7	16.1	59.4	18	33	120
出院时	34.4	18.4	34.9	40	65	-

表 3 患者 3 围术期肝功能变化

时间	白蛋白 (g/l)	PT (s)	总胆红素 (mg/dl)	ALT (U/L)	AST (U/L)	引流量 (ml)
术前	35.2	12.0	8.7	13	19	-
术后当天	30.0	12.2	23.1	87	81	-
术后第 1 d	16.6	18.2	5.6	64	71	120
术后第 2 d	26.7	-	5.3	78	57	20
术后第 3 d	30.9	12.4	5.6	57	28	56
术后第 4 d	-	-	-	-	21	590 (抽胸腔积液)
术后第 5 d	-	-	-	-	19	20
出院时	32.9	13.0	-	6	-	-

浆、悬浮红细胞及血小板等血制品改善凝血功能，加强肢体功能锻炼等对症支持治疗。患者病情逐渐好转，于术后第 34 d 再次拔除气管插管，并顺利出院。其相关围术期肝功能指标变化及抗生素用药情况见表 2 和图 1。出院后继续冠心病二级药物预防。

患者 3，男，62 岁，主因“原位肝移植术后 5 年

余，发现肌酐升高 3 年余”入院。患者 2 年前活动后出现心前区不适，当地医院诊断为冠心病，并于左前降支置入 3 枚支架，右冠状动脉置入 1 枚支架。1 年前再次出现活动后心前区疼痛，入院后完善冠脉造影提示：冠状动脉三支血管病变，其中 LADm-d 50% ~ 60% 节段性狭窄，LCXd-OM2p 70% ~ 80% 节段性狭窄，RCA 原支架内 70% ~ 95% 节段性狭窄。患者既往曾于 5 年前因“乙肝肝硬化、原发性肝癌”行原位肝移植术，术后恢复良好，规律服用 FK506，骁悉胶囊及美卓乐抗排斥治疗。入院诊断为：(1)慢性肾功能衰竭，肾功能衰竭期；(2)双肾萎缩；(3)低蛋白血症；(4)心包积液；(5)胸腔积液；(6)原位肝移植术后(原发性肝癌)；(7)冠心病，左房增大，左室增大，肺动脉高压，冠状动脉支架置入术后；(8)高血压 3 级(极高危组)；(9)贫血(轻度)。于入院后第 3 d 转入我科，患者频繁发作心绞痛，予患者扩冠、降压、改善心功能等药物治疗，同时监测心肌酶和 BNP 变化；患者肌酐及尿素氮升高，考虑患者终末期肾病，目前处于肾功能衰竭期，予患者监测肾功能，控制液体出入量，应用保护肾功能药物治疗，同时于术前行血液透析治疗进行支持，待患者一般状况改善后行不停跳冠状动脉旁路移植术。术中乳内动脉搭前降支，大隐静脉 1 搭后降支，大隐静脉 2 与大隐静脉 1 “Y”形端侧吻合后搭钝缘支 2，共搭桥 3 根，手术顺利，术后患者转入 ICU 行持续床旁肾替代治疗。术后第 1 d 胃管内注入骁悉抗排斥、博路定抗乙肝治疗。术后第 2 d 拔除气管插管，术后第 5 d 停止持续床旁血滤，术后第 6 d 转回我科。术后继续监测患者心功能、肝功能及肾功能变化，同时予补充蛋白、血浆、悬浮红细胞及血小板等血液制品对症支持。患者围术期相关肝功能指标变化见表 3。患者术后规律行血液透析，顺利康复出院，并于出院 1 个月后于我院泌尿外科行同种异体肾脏移植手术，手术顺利，恢复良好。

讨论 近年来，随着移植医学和抗排斥药物的快速发展，越来越多的终末期肝病患者得以接受肝移植手术并获得长期生存^[1]。然而，终末期肝病患者常常伴有多种合并症，如高血压、糖尿病和高脂血症等^[2]，并且移植手术后需要长期服用免疫抑制药物，合并症的存在和免疫抑制剂的应用一方面增加了诊疗过程的难度和复杂性，另一方面也使移植术后患者其他系统疾病的发病风险增加。与一般人群相比，终末期肝病及肝移植术后患者的心血管疾病发病风险明显增加^[3]。研究发现^[4-5]，慢性肝脏

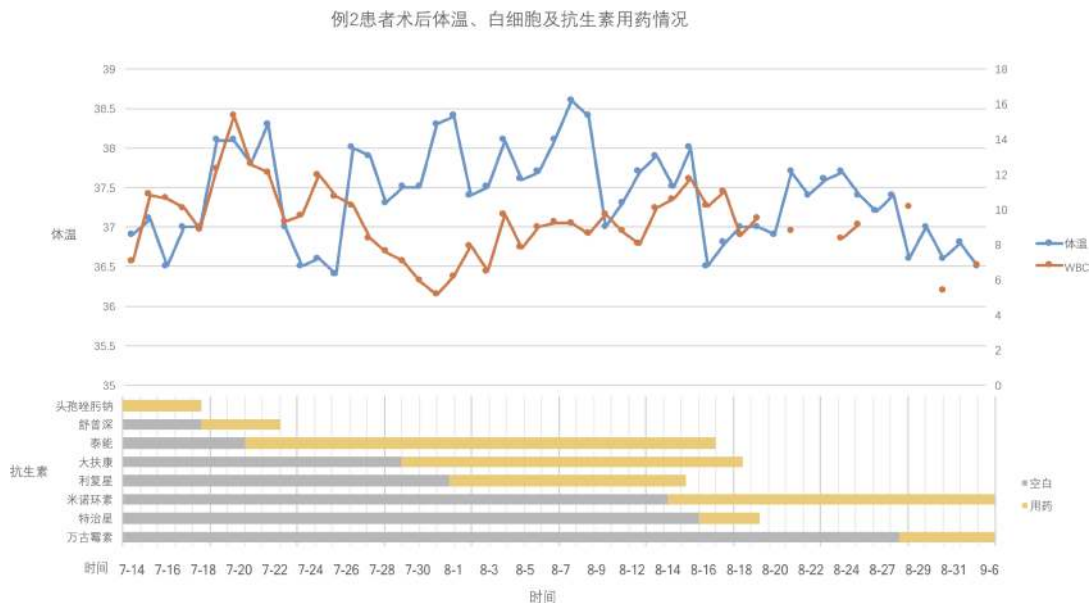


图 1 患者 2 术后体温、白细胞变化及抗生素用药情况

疾病与冠心病的关系密切，肝硬化患者冠心病的患病率为 6% ~ 26%^[6-8]。Patel 等^[9]对等待肝移植的失代偿期肝硬化患者进行研究时也发现其中近 1/3 患者合并有冠心病，值得注意的是，非酒精性脂肪肝是冠心病的独立预测因子，这可能与复杂严重冠脉病变^[10-11]等密切相关。一项针对肝移植术后患者的随访研究发现^[12]，心血管不良事件是肝移植术后患者晚期死亡的最常见原因之一，其中心肌梗塞所致死亡占首位。冠心病与慢性肝病之间的确切关系尚不完全清楚，可能与慢性炎症、胰岛素抵抗、致动脉粥样硬化性血脂异常、冠状动脉血管舒张功能受损和凝血异常等因素有关^[13-16]。

终末期肝病一般情况差，患者常伴有低蛋白血症，凝血功能紊乱，行冠状动脉旁路移植术手术治疗风险高，其术后 2 周内死亡率可达到 80%^[9]。然而随着终末期肝病患者的增多，势必会有越来越多的肝移植受体及肝移植术后患者需要进行冠状动脉旁路移植术手术治疗。我中心近年来成功为 2 例肝移植受体及 1 例肝移植术后肾移植受体患者施行了心脏不停跳下冠状动脉旁路移植术手术治疗，其手术方案的选择及围术期处理的经验总结如下。

目前冠心病的再血管化治疗手段主要有经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 及冠状动脉旁路移植术 (CABG) 两类，两者各有优劣，临床工作中如何选择对病人最有利的治疗方案一直是冠脉再血管化治疗领域的焦点。2011 年由美国心脏学会基金会 (ACCF)、美国心脏协会 (AHA) 等发布的 CABG

指南^[17]中指出，对于合并严重冠状动脉左主干或多支血管病变的高危患者而言，CABG 在改善患者生存率方面较 PCI 有明显优势，可以减少再次血供重建率。目前，在复杂左主干或多支血管病变的再血管化治疗中，CABG 仍占主导地位。例 1 患者为左主干+三支血管病变，患者 2 及患者 3 为三支血管病变，病变复杂，外科手术适应证明确。然而针对终末期肝病/肝移植术后合并冠心病需要再血管化治疗的患者而言，其手术时机和手术方案的选择，是困扰心脏专科医生的一大难题。由于此类患者较少，样本量小，国内外尚未有相关大样本研究报告。本报道旨在提供我中心相关治疗经验以供参考。

就手术治疗的时机选择而言，其评估包括两个方面，一是评估患者冠脉病变程度以决定是否需行冠状动脉旁路移植术治疗，二是评估患者肝功能是否可以耐受手术治疗。针对第一方面，我中心目前认为终末期肝病及肝移植术后患者选择进行冠状动脉旁路移植术治疗的手术指征与肝功能正常患者一致，即复杂左主干或多支血管病变优先选择冠状动脉旁路移植术。就第二方面而言，目前国内外尚无针对该方面的相关文献报道。我中心在术前对患者 1 及患者 2 都进行了相应的对症支持治疗，目的是纠正肝功能失代偿导致的低蛋白血症、凝血功能紊乱等状态，为手术的顺利进行提供支持条件 (3 例患者围术期相关化验指标见表 1、2、3)。对于手术方案的选择，有体外循环下冠状动脉旁路移植术 (on-pump CABG) 和非体外循环下冠

状动脉旁路移植术 (off-pump CABG), 即不停跳搭桥术两种方案。研究表明^[18-19], 肝硬化是心脏手术的一个主要危险因素, 尤其是对 on-pump CABG, 肝硬化极大增加了围术期死亡率。对终末期肝病/肝移植术后患者而言, 在条件允许的情况下, 选择进行不停跳搭桥可以减少手术对肝功能的打击, 更有利于患者术后的恢复。我中心 3 例患者均选择不跳搭桥方案, 2 例终末期肝病患者在术后均出现了不同程度的肝功能恶化, 表现为腹水、消化道出血等。由于目前尚未有有效的肝脏替代治疗手段应用于临床, 针对终末期肝病肝功能恶化, 我中心主要采取对症支持治疗, 具体方案见后文。经过治疗后 2 例终末期肝病度过了危险期, 肝功能相关指标 (转氨酶、凝血时间等) 有所恢复, 作为肝移植受体等待进行下一步的肝移植手术。

终末期肝病肝功能处于失代偿期, 可累及脑、肺、心、肾等多个器官和循环、血液、内分泌和消化等系统, 造成机体内广泛的病理生理紊乱。过去认为, 冠状动脉旁路移植术的禁忌证之一是合并重要脏器的功能不全, 然而随着治疗药物和手段的不断发展, 这一禁区也被打破。值得注意的是, 终末期肝病多合并有多种疾病, 且受肝功能失代偿的影响, 全身基础条件极差, 常常有凝血功能紊乱等多种并发症; 而肝移植术后患者需要终身服用抗排斥药物, 机体免疫力低下, 易发生感染, 这些都对围术期患者的管理提出了更高的要求。我中心在 3 例患者术前均请我院多个相关科室, 包括肝病中心、麻醉科、血液科等进行会诊, 协助评估患者的手术风险, 制定围术期治疗方案。除进行冠心病二级预防治疗外, 对终末期肝病的患者, 术前针对存在的肝功能失代偿、凝血功能紊乱、低蛋白血症等进行相应的支持治疗, 注意加强肝功能的保护, 避免应用肝毒性药物, 采用输注白蛋白、血液制品以及纠正内环境及电解质紊乱等手段调整患者状态, 为手术创造有利条件。术后密切监测患者的生命体征、心功能、肝肾功能、凝血功能和引流量等指标, 根据患者情况, 继续血液制品、白蛋白等对症支持及纠正内环境紊乱的治疗方案。针对患者出现的肝功能失代偿并发症, 如腹水、便血、感染、营养不良等, 第一时间发现并处理。并时刻注意患者肝功能的保护, 避免应用肝毒性及增加肝脏负担的药物。对于患者 3 肝, 由于其需要终身服用抗排斥药物, 同时患者合并有慢性肾功能不全, 围术期感染的预防与控制至关重要, 在密切监

测患者体温及血常规的基础上, 我们也积极应用抗生素进行预防。患者术前行间断血液透析治疗改善内环境及全身的状态, 术后早期采用床旁持续肾脏替代治疗, 避免液体大进大出, 减少血透对患者血流动力学的影响, 待患者病情稳定后逐渐过渡回间断血液透析治疗。该患者恢复顺利, 目前已于我院完成肾移植手术, 康复出院。

综上, 越来越多的终末期肝病, 肝功能失代偿及肝移植术后合并冠心病患者成功进行冠状动脉旁路移植术治疗并顺利康复出院。这类患者合并有冠心病需要进行冠状动脉旁路移植术治疗时, 我认为其手术时机的选择并无特殊之处, 选择不跳搭桥手术方案对患者的肝功能打击更小, 更有利于患者术后康复。这类患者围术期的处理至关重要, 积极对症支持和重视肝功能的保护, 患者可以获得良好的治疗效果。

参考文献

- Brennan DC. Long-term trends in allograft survival. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006, 13(1): 11-17.
- Agrawal A, Jain D, Dias A, et al. Real World Utility of Dobutamine Stress echocardiography in Predicting Perioperative Cardiovascular Morbidity and Mortality after Orthotopic Liver Transplantation. *Korean Circ J*, 2018, 48(9): 828-835.
- Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*, 2002, 2(9): 807-818.
- Jaruvongvanich V, Wirunsawanya K, Sanguankee A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(12): 140-1417.
- Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J*, 2008, 72(12): 1960-1965.
- Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*, 2006, 98(2): 178-181.
- Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 467-475.
- Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 467-475.
- Patel SS, Nabi E, Guzman L, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl*, 2018, 24(3): 333-342.
- Arslan U, Turkoglu S, Balcioglu S, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(6): 433-436.
- Agaç M T, Korkmaz L, Cavusoglu G, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease

- complexity in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Angiology*, 2013, 64(8): 604-608.
- 12 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, *et al.* Evolution of causes and risk factors for mortality post liver transplant: results of the niddk long term follow-up study. *Am J Transplant*, 2010, 10(6): 1420-1427.
- 13 Arslan U, Kocaoğlu I, Balcı M, *et al.* The association between impaired collateral circulation and non-alcoholic fatty liver in patients with severe coronary artery disease. *J Cardiol*, 2012, 60(3): 210-214.
- 14 Siddiqui M S, Fuchs M, Idowu M O, *et al.* Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis associate with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5): 1000-1008.e3.
- 15 Hsieh MJ, Chen CC, Lee TH, *et al.* Metabolic syndrome and homocysteine level as predictors of the severity of coronary artery disease in patients with carotid stenosis. *Am J Med Sci*, 2009, 338(6): 447-452.
- 16 Pai JK, Pischon T, Ma J, *et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*, 2004, 351(25): 2599-2610.
- 17 Members WC, Hillis LD, Smith PK, *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(1): 4-34.
- 18 Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, *et al.* Cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(1): 85-87.
- 19 Bizouarn P, Ausseur A, Desseigne P, *et al.* Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(5): 1334-1338.

本文编辑：刘雪梅