

·研究原著·

文章编号: 1000-2790(2004)10-0926-02

心脏移植术后的免疫抑制治疗

郑奇军, 蔡振杰, 俞世强, 王晓武, 刘维永 (第四军医大学西京医院心脏外科, 陕西 西安 710033)

Immunosuppressive therapy following orthotopic heart transplantation

ZHENG Qi-Jun, CAI Zhen-Jie, YU Shi-Qiang, WANG Xiao-Wu, LIU Wei-Yong

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 **AIM:** To investigate the therapeutic efficacy and to summarize the experience of immunosuppressive therapy following orthotopic heart transplantation. **METHODS:** Twenty-six cases of orthotopic heart transplantation were performed from January 2000 to October 2003. Of them, 17 cases received triple therapy of tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone postoperation and 9 cases received triple therapy of cyclosporine A, mycophenolate mofetil and prednisone postoperation. **RESULTS:** Among the 26 cases, 23 patients survived with good quality of life, 6 patients suffered from 11 episodes of acute rejection, which were reversed after impacting therapy. The main side-effects were abnormal renal function, hypertension and hyperglycemia. **CONCLUSION:** Both the triple therapy of tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone and the triple therapy of cyclosporine A, mycophenolate mofetil and prednisone after orthotopic heart transplantation are of fairly good therapeutic efficacy. But the side-effects of drugs should be monitored closely.

【Keywords】 heart transplantation; immunosuppression; graft rejection

【摘要】 目的: 探讨原位心脏移植术后免疫抑制经验。方法: 2000-01/2003-10 施行 26 例原位心脏移植手术, 术后 17 例采用他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(MMF)及泼尼松组成的三联疗法进行免疫抑制治疗, 9 例采用环孢素-A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)及泼尼松三联疗法进行免疫抑制治疗。结果: 死亡 3 例, 存活 23 例, 生活质量良好, 其中 6 例发生了 11 次急性排异反应, 经冲击治疗后逆转。但同时出现一些药物副作用, 如肾功能损害、高血压、高血糖等。结论: 心脏移植术后采用 FK506, MMF 及泼尼松新三联或 CsA, MMF 及泼尼松三联免疫抑制治疗效果良好, 但要严密观察药物的毒副作用。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制; 移植物排斥

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标识码】** A

收稿日期: 2003-12-18; 修回日期: 2004-03-05

作者简介: 郑奇军(1974), 男(汉族), 湖北省襄阳县人, 博士, 讲师。

0 引言

随着人们对排异反应的认识和治疗手段的提高, 心脏移植将会成为治疗终末期心脏病的一种主要方法^[1]。心脏移植的免疫抑制治疗是关系到心脏移植术后能否长期存活的关键因素之一, 因此规范心脏移植的免疫抑制治疗在临床实践中尤为重要。

1 对象和方法

1.1 对象 2000-01/2003-11 行原位心脏移植术 26 (男 19, 女 7) 例。年龄 12~53(33.0 ± 8.5) 岁。体质量 31~86(59 ± 14) kg。其中 18 例为扩张性心肌病, 4 例为重症心衰, 3 例为克山病, 1 例为冠状动脉搭桥术后; 心功能(NYHA) III 级 5 例, IV 级 21 例。术前胸片示心胸比 0.58~0.82(0.68 ± 0.10)。术前超声心动图示左室射血分值(EF) 0.15~0.42(0.28 ± 0.09); 收缩幅度(ΔD) 0.08~0.26(0.18 ± 0.06)。术前心导管检查示肺动脉收缩压 4.3~7.5(6.0 ± 1.6) kPa; 肺总阻力 6~8(7 ± 0.5) Woods; 肺小血管阻力 ($2.15 \sim 3.42$) Woods, 平均(3.25 ± 0.80) Woods。本组受体术前均经内科积极治疗, 未见明显变化, 且病情反复, 呈进行性加重。供受体之间 ABO 血型一致, 淋巴细胞毒抗体试验(PRA) 阳性率 < 10%, 所有供心均能合适植入受体心包腔内。

1.2 方法 供心采用改良 St. Thomas 液灌注, 采用 4℃ Stanford 大学配方液保存。26 例均采用改良标准式原位心脏移植手术。手术平均体外循环时间 (125 ± 18) min, 主动脉阻断时间 (68 ± 12) min, 切口吻合时间 (55 ± 10) min, 供心热缺血时间 2~6 min, 冷缺血时间 139~236 min; 术前 12 h 给予 CsA 6 mg/kg 或 FK506 0.1 mg/kg, po, 1 次; 术中体外循环及升主动脉开放前用甲基强的松龙 1000 mg 与 500 mg, iv; 术后早期给予 CsA 10 mg/kg 或 FK506 0.2 mg/kg 分 2 次 po, MMF 2.0 g 分 2 次 po, 甲基泼尼松龙 5 mg/kg 分 3 次 iv, 每日减半量, 1 wk 后改为泼尼松 1 mg/kg 分 3 次 po, 每日递减 5 mg, 直至 15 mg 维持。② 维持治疗: 在此期间, 给予 MMF 2.0 g/

mg/kg 或 FK506 0.2 mg/kg 分 2 次 *po*, 然后根据药物浓度、病情及术后时间逐步调整剂量, 术后 1 mo 维持血 CsA 的谷值浓度在 600~800 $\mu\text{g/L}$ 或 FK506 的谷值浓度在 12~18 $\mu\text{g/L}$, 3 mo 后为 400~500 $\mu\text{g/L}$ 或 10~15 $\mu\text{g/L}$, 6 mo 后为 300~400 $\mu\text{g/L}$ 或 8~12 $\mu\text{g/L}$, 12 mo 后为 200~300 $\mu\text{g/L}$ 或 5~10 $\mu\text{g/L}$. 冲击疗法主要针对中、重度急性排异反应(III级及 IV 级), 每次均使用甲基泼尼松龙 20 mg/kg, *iv*, 1 次/d, 连续 3 d; 急性排异反应的监测: 术后观察临床表现, 行外周血、胸片、心电图、超声心动图等检查, 采用临床症状+心电图+超声心电图+心肌血清学检测综合判断, 怀疑有急性排异反应时进行心内膜心肌活检(EMB), 同时, 常规情况的 EMB 于术后 1 和 6 mo, 1 和 2 a 定期进行; 按照 1990 年心脏移植学会制定的排异反应诊断标准, 将排异反应分级为: 0 级, I a 和 I b, II 级, IIIa 和 IIIb, IV 级. CsA 或 FK506 的血药浓度主要监测血药谷值浓度, 必要时监测血药峰值浓度; 术后 1 wk 内每日测 1 次, 1 wk 后隔日测 1 次, 1 mo 后每周测 1 次, 然后根据情况逐步延长间隔时间. 药物副作用主要测定肝肾功能、血细胞计数、血清酶学、血糖、动脉压等. 冲击疗法的疗效以 EMB 检查结果进行判断.

2 结果

存活 23 例, 生活质量良好. 死亡 3 例, 1 例于术后 18 d 死于多脏器功能衰竭合并严重感染; 1 例于术后 35 d 死于多脏器功能衰竭合并严重感染; 1 例因精神抑郁、不合作治疗于术后 28 d 死亡. 6 例发生了 11 次急性排异反应(心内膜活检得到证实). 其中 IIIa 级排异反应 6 次, II 级排异反应 5 次; 发生于术后 1 mo 内 2 次, 发生于术后 3 mo 内为 8 次. 本组中 8 例出现高血压, 需要用降压药治疗; 5 例出现高血糖, 其中 2 例 *po* 降糖药可缓解, 另 3 例早期需要 *sc* 胰岛素, 待 FK506 和 CsA 血药浓度维持低水平后才可用 *po* 降糖药缓解; 3 例发生急性肾功能衰竭, 紧急暂停用药, 同时进行肾替代治疗后功能恢复; 2 例出现心动过缓, 其中 1 例安装了心内起搏器.

3 讨论

同种异体心脏移植后机体易发生排异反应, 通过合理的免疫抑制治疗, 积极预防排异反应和合并症的发生, 对患者长期存活十分重要. 早期普遍采用的环孢素-A、硫唑嘌呤及泼尼松三联疗法可抑制排异反应的发生, 但因环孢素导致的肾毒性严重^[2], 但硫唑嘌呤

异性抑制淋巴细胞次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性, 影响淋巴细胞核酸的合成及细胞增殖, 从而达到免疫抑制的效果, 其不良反应较小, 对骨髓抑制作用明显低于硫唑嘌呤^[3]. 因此在临床实践中我们以霉酚酸酯替代硫唑嘌呤, 采用 CsA, MMF 及泼尼松三联疗法进行免疫抑制治疗, 取得了较为满意的效果.

近年来, 新型免疫抑制剂的出现为免疫抑制治疗提供了更多的选择, 其中 FK506 以其在肝、肾移植中的良好免疫抑制效果受到较多关注. FK506 对 T 淋巴细胞的免疫抑制作用比 CsA 强 100 倍, 并且防止排异反应的有效剂量不足其 1/10^[4]. 本组 17 例采用 FK506, MMF 及泼尼松三联疗法进行免疫抑制治疗, 也取得了满意的效果. Mathieu 等^[5]结果显示, 排异反应的发生率也明显降低. Arbustini 等^[6]认为, FK506 和 CsA 比较没有显著差异. 我们认为, CsA, MMF 及泼尼松三联疗法和 FK506, MMF 及泼尼松三联疗法均可作为心脏移植后免疫抑制治疗的首选方案, 要根据经济情况、个体差异情况等进行选择.

FK506 和 CsA 常见的副作用包括高血压、血糖代谢紊乱、肾功能损害、高血钾及血脂异常等^[7]. 因此, 要经常测定肝肾功能、血细胞计数、血清酶学、血糖、动脉压等, 以便早期发现药物的毒副作用, 及时调整治疗方案.

【参考文献】

- [1] Smith L, Farroni J, Baillie BR, *et al*. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2003; 15(4): 489-494.
- [2] Zielinska T, Zakliczynski M, Szewczyk M, *et al*. Influence of long term cyclosporine therapy on insulin and its precursors secretion in patients after heart transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2003; 8(1): 10-12.
- [3] Barten MJ, Dhein S, Chang H, *et al*. Assessment of immunosuppressive drug interactions: Inhibition of lymphocyte function in peripheral human blood [J]. *J Immunol Methods*, 2003; 283: 99-114.
- [4] Baan CC, Overbeek IC, Balk AH, *et al*. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus is safe and decreases blood pressure, cholesterol levels and TGF-beta 1 type I receptor expression [J]. *Clin Transplant*, 2001; 15(4): 276-283.
- [5] Mathieu P, Carrier M, White M. Conversion of cyclosporine A to tacrolimus following heart transplantation [J]. *Can J Cardiol*, 1999; 15: 1229-1232.
- [6] Arbustini E, DaBello B, Rinaldi M, *et al*. Acute rejection and heart infection rates in FK 506- versus cyclosporine A-treated heart transplant recipients: An endomyocardial biopsy pathologic study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1997; 16(9): 982-984.
- [7] Almenar-Bonet L, Rueda-Soriano J, Osa-Saez A, *et al*. Analysis of the adverse effects of immunosuppressive therapy in heart transplan-