

。临床研究。

原位心脏移植手术患者 138例的眼部表现

生晖 卢奕 陈昊*

【摘要】 目的 探讨原位心脏移植手术患者长期、大剂量使用糖皮质激素和免疫抑制剂后眼部并发症的特点,为早期诊断、及时治疗提供依据。方法 前瞻性随访 2000年 5月至 2005年 10月行原位心脏移植手术的患者 138例,对眼部病变病程、症状、体征、全身药物使用情况进行分析。结果 所有 138例(276眼)中,外眼疾病 47眼(17.0%),后囊膜下白内障 64眼(23.2%),激素性青光眼 16眼(5.8%),眼底病变 15眼(5.4%)。结论 心脏移植患者术后可能出现多种眼部病变,主要与长期使用激素和免疫抑制剂有关。心脏移植术后患者的眼部早期症状和体征应引起心脏外科和眼科医师的高度关注。(中国眼耳鼻喉科杂志,2008 8:87-89)

【关键词】 心脏移植; 眼并发症; 前瞻性研究

Ocular manifestations in 138 cases of heart recipients SHENG Hui LU Yi CHEN Hao*, Department of Ophthalmology Eye Ear Nose and Throat Hospital Fudan University Shanghai 200031, China
Corresponding author: Lu Yi Email: luyi_eeen@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of ocular complications in patients after long-term high-dose immunosuppressant and corticosteroid treatment for the maintenance of orthotopic heart transplants. To provide reference for early diagnosis and treatment for this kind of eye diseases. Methods A prospective analysis was done in 138 patients with orthotopic heart transplantation from May 2000 to October 2005, including ophthalmic symptoms, signs and general conditions. Results Of the 138 transplant recipients (276 eyes) examined, 47 eyes (17.0%) had ocular surface diseases, 64 eyes (23.2%) had posterior subcapsular cataract, 16 eyes (5.8%) had corticosteroid glaucoma and 15 eyes (5.4%) had ocular fundus diseases. Conclusions Many kinds of ocular complications due to immunosuppressant and corticosteroid usage might appear in heart recipients. Cardiac surgeons and ophthalmologists should pay more attention to ocular symptoms in the post-transplant period. (Chin J Ophthalmol and Otorhinolaryngol 2008 8:87-89)

【Key words】 Heart transplantation; Ocular complication; Prospective study

心脏移植是治疗终末期心脏疾病的有效方法,术后需长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂,从而导致各种并发症。本研究前瞻性随访 138例原位心脏移植手术患者的眼部表现,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2000年 5月至 2005年 10月在复旦大学附属中山医院行原位心脏移植手术的患者 141例进行前瞻性随访。其中男性 101例,女性 40例,年龄 12~75岁,平均 (31.0 ± 5.8) 岁,术后早期死亡 3例,138例存活,手术成功率 97.9%。术后随访 1~65个月,平均 (21.5 ± 7.8) 个月,受者 1年、3年、5年的存活率分别为 90.8%, 84.6%, 81.4%^[1]。患者在术前、术后复诊时行眼部检查。

1.2 免疫抑制治疗方案^[1,2] 术中于主动脉开放前给予甲基强的松龙 500 mg 静脉注射,以后每 8 h 1次,共 3次。术后应用环孢素 A (cyclosporin A, CsA)、霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 及糖皮质激素预防

排斥反应。CsA 用量为 2~4 mg/kg 维持血 CsA 浓度谷值为 200~300 μ g/L, MMF 的用量为 1.5~3.0 g/d。强的松的起始用量为 1 mg/kg 维持剂量为 0.2 mg/kg。有 5 例患者因 CsA 的不良反应或多次发生急性排斥反应,将 CsA 替换为他克莫司 (Tacrolimus, FK506), 用量为 0.1~0.2 mg/kg 血药浓度谷值维持在 5~15 μ g/L。有 28 例同时应用抗白细胞介素 2 受体单克隆抗体 (达利珠单抗, 1 mg/kg) 1~5 剂。若发生急性排斥反应,则应用甲基强的松龙进行冲击治疗。

1.3 方法 详细询问病史,记录患者的年龄、性别、移植手术的日期、全身免疫抑制剂使用情况、眼部病变表现与病程关系、全身及眼部症状与体征、治疗情况。进行眼部检查包括视力 (国际标准视力表)、眼前节、眼底、眼压,必要时进行视野、眼底荧光血管造影检查。

2 结果

2.1 术前眼部检查 视力情况见表 1。眼部检查发现干眼症 3 眼、老年性黄斑变性 5 眼、脉络膜视网膜陈旧瘢痕 2 眼、老年性皮质性白内障 8 眼、两侧杯盘比不

性虹膜根部离断 1眼、外伤性白内障 1眼、先天性白内障 2眼、高度近视眼底改变 2眼。

表 1 心脏移植手术前后的视力情况[n(%)]

时间	合计	矫正视力			
		双眼 ≥ 0.3	双眼 <0.3 且 ≥ 0.1	一侧 <0.1	另一侧 ≥ 0.1
术前	138	132(95.7)	4(2.9)	2(1.4)	
术后 1年	125	114(91.2)	8(6.4)	3(2.4)	
术后 3年	117	102(87.2)	11(9.4)	4(3.4)	
术后 5年	112	90(80.3)	16(14.3)	6(5.4)	

2.2 术后眼部检查 术后视力情况见表 1。发生眼部并发症与术后时间的关系见表 2。术后最常见的眼

表 2 眼部并发症与心脏移植术后时间的关系[n(%)]

眼部并发症 发生时间	外眼疾病			白内障	青光眼	眼底疾病		
	干眼症	病毒性角膜炎	真菌性角膜炎			CSR	DR	CMV
术后 1年内	10(3.6)	1(0.36)	0(0)	13(4.7)	3(1.1)	1(0.4)	0(0)	1(0.4)
术后 1~3年	19(6.9)	3(1.1)	1(0.4)	24(8.7)	5(1.8)	2(0.7)	1(0.4)	0(0)
术后 3~5年	8(2.9)	3(1.1)	2(0.7)	27(9.8)	8(2.9)	3(1.1)	7(2.6)	0(0)
总计	37(13.4)	7(2.6)	3(1.1)	64(23.2)	16(5.8)	6(2.2)	8(3.0)	1(0.4)

注: CSR(central serous chorioretinopathy 中心性浆液性脉络膜视网膜病变); DR(diabetic retinopathy 糖尿病视网膜病变); CMV(cytomegalovirus retinitis 巨细胞病毒性视网膜炎)

有 8例(16眼)眼压升高(>30 mmHg, 1 mmHg= 0.133 kPa), 检查见前房深度正常, 前房角均为宽角, 杯盘比 $0.4 \sim 0.8$ 。视野检查发现旁中心暗点 5眼、弓形暗点 1眼、鼻侧阶梯 1眼, 均采用局部滴用盐酸卡替洛尔眼液、布林佐胺眼液和/或酒石酸溴莫尼定眼液等降眼压药物控制眼压, 其中 1例双眼因降眼压药物不能控制眼压, 在移植手术后 3年行双眼抗青光眼手术(小梁切除术), 术后眼压控制良好。

术前即有干眼症的 3眼术后干眼症状加重, 术后有 37眼诊断为干眼症, 其中术后 1年内 10眼, 术后 1~3年内 19眼, 术后 3~5年内 8眼。

术后有 7眼单纯疱疹性或带状疱疹性角膜炎。对病毒性角膜炎的诊断主要依据病史和典型临床表现。反复发作史是重要诊断依据, 单纯疱疹性角膜炎表现为树枝状或地图状角膜炎, 带状疱疹性角膜炎除眼部表现外, 还伴有同侧面部疼痛性皮疹。

术后 3眼发生真菌性角膜炎, 患眼早期显示浅层角膜病变, 病情发展缓慢, 病变区轻度隆起, 灰白色, 可见伪足和卫星灶, 病变周围有明显的细胞浸润。角膜刮片行氢氧化钾湿片法检查及真菌培养发现真菌, 用共焦显微镜检查, 在角膜组织中发现菌丝和孢子。

术后 6眼发生中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy CSR)。患者自觉视力突然下降、视物发暗、变小或变形, 黄斑区可见类圆形、

部并发症为后囊下白内障。有 64眼的晶状体可见后囊膜下有特征性改变, 即后囊下有灰白色颗粒状、斑状混浊, 掺杂着空泡和黄蓝等彩色结晶, 有些可见前囊膜下也有灰白色颗粒状、斑状混浊。其中术后 1年内发现 13眼, 术后 3年内增加至 37眼, 术后 5年内累计达 64眼, 与此相对应, 患者术后激素累计用量 1年内平均为 $5\,500$ mg, 3年内平均 $13\,000$ mg, 5年内平均 $20\,000$ mg。白内障的发生随激素累计用量的增加而增多。对明显影响视力的后囊下白内障, 行超声乳化人工晶状体植入手术, 术后视力均在 0.5以上。

上皮浅脱离灶, 光学相干断层扫描见神经上皮层下浆液性积液, 眼底血管造影见荧光素染料样扩散于神经上皮层下的脱离腔内。发生 CSR时, 患者血压 $160 \sim 190/90 \sim 110$ mmHg, 激素用量 $5 \sim 14$ mg/d(平均 10 mg/d)。减少激素用量, 眼底激光光凝后, CSR缓解, 视力提高至 $0.2 \sim 0.5$ 。

术后有 8眼发生非增殖性糖尿病视网膜病变, 这些患者术前均无糖尿病。术后 1眼发生巨细胞病毒性视网膜炎。术后 1年, 患眼视力急剧下降至无光感; 玻璃体炎性反应, 视盘水肿, 视网膜多片状黄白色坏死灶、大片出血, 眼底血管造影检查见视网膜大片出血荧光遮蔽, 视盘高荧光, 血管壁节段性着染, 黄斑花瓣样水肿。玻璃体液巨细胞病毒免疫球蛋白 M(immunoglobulin M IgM)阳性, 抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus HIV)病毒抗体及抗梅毒抗体阴性。诊断为巨细胞病毒性视网膜炎, 给予局部和全身抗病毒治疗, 同时减少 CsA用量, 治疗 2周后, 眼部情况稳定, 但视力仍为无光感, 视网膜大片黄白色坏死灶。

3 讨论

白内障是心脏移植术后最常见的眼部并发症, 随着激素用量的增加而发展, 其发病率及发病时间与患者对激素敏感性有关。大量使用糖皮质激素后白内障的发病率达 22% , 其中 5% 需手术治疗。病毒性白内障发

受体途径而发挥作用的受体学说、离子转运障碍学说、晶状体结构蛋白和酶功能损害学说、细胞粘附分子异常学说等^[3]。

全身长期使用糖皮质激素可引起继发性开角型青光眼,其临床表现与原发性开角型青光眼相似,主要病理基础是异常敏感的房水流出通道阻力增加。糖皮质激素能稳定溶酶体膜,使黏多糖堆积于房角,还可抑制小梁网内皮细胞吞噬功能,使房水碎屑沉积于小梁,房水流出阻力增加;个体对糖皮质激素的反应由遗传基因决定^[4]。对心脏移植术后患者,应定期复查眼压,一旦眼压升高,应立即使用降眼压药物治疗,若眼压仍不能控制,则要考虑滤过性手术。

心脏移植术后,患者长期使用针对细胞免疫的免疫抑制剂 CsA和 MMF因而术后的病毒感染尤其需要重视。外眼的病毒感染主要由单纯疱疹病毒和水痘带状疱疹病毒引起,这类病毒在人群中有很高的感染率,移植术后激素及免疫抑制剂的应用,潜伏的病毒激活,引起角结膜炎。巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)是一种嗜视神经病毒,感染脉络膜和视网膜组织,导致全层视网膜坏死和出血。在正常人群中,巨细胞病毒的感染率高达 50%,但多为无症状感染,在免疫系统抑制的情况下病毒激活形成复发感染,CMV感染是导致心脏移植失败的一个重要原因,而 CMV性视网膜炎是 CMV全身感染的一个部分,血 CMV-IgG CMV-EM多聚酶链反应技术检测 DNA有助于 CMV性视网膜炎的诊断,CMV抗原检测可以早期快速诊断 CMV感染^[5]。

移植手术后 CSR的发病与使用大剂量糖皮质激素和 CsA情绪紧张、高血压有关。大量应用糖皮质激素后,导致视网膜色素上皮屏障功能破坏,或使神经上皮层下浆液性漏出加剧,诱发 CSR其机制不明,可能是激素使色素上皮细胞间封闭小带松解所致;脉络膜毛细血管缺血导致视网膜色素上皮改变,引起 CSR。这些 CSR患者视力预后通常较好,对病情较重、反复发作的病例可以进行光凝治疗^[6]。

本组病例中,术后发现干眼症 37眼 (13.4%),其中 3眼术前即有轻微干眼症状,术后明显加重。心脏移植术后干眼症发病率较高,与长期大量使用激素和免疫抑制剂有关。

有报道^[7]心脏移植手术后使用 CsA可引起神经视网膜毒性损伤,视觉电生理检查提示神经视网膜损伤,排除视网膜微血管病变、皮质盲和其他眼部疾病,停用 CsA后,视力提高。

有研究表明,患者在接受心脏移植手术后应该例眼部检查,以及早发现眼部病变,及早治疗。在移植手术后早期眼部症状不被患者重视,尤其是当眼部症状为一过性时,眼部症状可能被患者忽视,要对患者进行眼部健康教育,一旦发觉有眼部不适,就要及时就诊、治疗,最大限度保护视功能,提高生活质量。眼科医师在诊治眼部疾病时,应与心脏外科医师共同决定激素和免疫抑制剂的用量及综合治疗眼部与全身疾病。

参考文献

- [1] 王春生,陈昊,洪涛,等.原位心脏移植治疗终末期心脏病 141例 [J].中华器官移植杂志,2006,27(3):152-155.
- [2] 陈昊,王春生,宋凯,等.10例同种异体原位心脏移植的术后近期处理经验 [J].中华胸心血管外科杂志,2001,17(5):266-268.
- [3] VEENSIRAD L, BEST JH, HORNBERGER J et al. Incidence and long term cost of steroid related side effects after renal transplantation [J]. Am J Kidney Dis 1999, 33(5): 829-839.
- [4] 陈祖基.眼科临床药理学 [M].北京:化学工业出版社,2002:175-196.
- [5] 徐鸿绪,郑克立,曾文涛,等.肾移植术后巨细胞病毒抗原检测及其临床意义 [J].免疫学杂志,2000,16(6):454-456.
- [6] KARASHIMA K, FUJIOKA S, HARINO S. Two cases of central serous choroidopathy treated with photocoagulation after bone marrow transplantation [J]. Retina 2002, 22(5): 651-653.
- [7] LOPEZ-JIMENEZ J, SANCHEZ A, FERNANDEZ C S et al. Cyclosporine induced retinal toxic blindness [J]. Bone Marrow Transplant 1997, 20(3): 243-245.

(收稿日期 2007-09-28)

(本文编辑 王蔚)

试题 4 答案: D 上皮基底膜营养不良的角膜进行荧光素染色后,上皮轻微隆起处由于不利于荧光素的滞留,呈阴性染色。

试题 5 答案: A 糖尿病性角膜病变患者的角膜上皮细胞基底膜增厚、多层化及锚原纤维减少,这与基底膜上有晚期糖基化终末化产物沉积,导致基底膜成分的分子结构发生改变有关。此外,高糖环境下角膜上皮细胞表达层粘连蛋白的能力

下降,同时过度表达 MMP-10 共同减少了基底膜内 LN的含量,最终使角膜上皮细胞与基底膜间的粘附减弱,加速糖尿病性角膜病变的发生。

试题 6 答案: D 纤维连接蛋白作为基底膜的成分之一,可以在基底膜缺损的情况下充当上皮迁移附着的临时介质,对创伤愈合早期的再上皮化有重要的意义。