

慰剂组分别为20例及21例。在治疗期间华法令组,其内脏和四肢无血栓栓塞并发症发生;而阿斯匹林组有3例发生;安慰剂组有2例发生。华法令组血栓栓塞并发症年发病率为2.0%;阿斯匹林组为5.5%;安慰剂组为5.5%。其副作用华法令组(7%)比阿

斯匹林组(2%)或安慰剂组(2%)为多。有21例服华法令治疗的病人因致命性出血而退出治疗,2例服用阿斯匹林及1例服用安慰剂者亦退出。然而,严重出血的并发症是很少的。

(罗俊节译 贺明琪校)

心脏移植受体的免疫抑制疗法

[Kapoor AS, Drugs of Today 1990, 26(5):309(英文)]

心脏移植不仅已成为一种医学现实,而且是一种可以接受的晚期心脏病的治疗方法。尽管免疫抑制已有明显发展,但受体对移植心脏的排斥仍是需要克服的主要障碍之一。

移植免疫学:免疫系统通过免疫应答对异体组织产生反应,免疫应答是由传入的免疫支引起的一系列反应。这些传入支包括T辅助细胞、抗原和一些介质。免疫应答由下列组成:①异体组织的非己识别;②免疫活性细胞的增殖;③效应支的活化。抗原是可激发免疫应答的糖蛋白。免疫应答可产生耐受性、敏感性或免疫力。免疫应答把抗原作为异体,以激活传出支。这些传出支包括抗体、迟发超敏反应性T细胞、细胞毒性T细胞的功能、杀伤细胞、活化的肥大细胞、补体和白细胞中的粒细胞系,从而造成移植物的破坏。淋巴细胞在识别抗原方面有重要作用。两种主要的淋巴细胞是B淋巴细胞和T淋巴细胞。免疫系统主要表现两种免疫应答:体液应答(由B淋巴细胞介导)和细胞应答(由T淋巴细胞介导)。

移植排斥反应:心脏移植后主要表现三种类型的排斥反应:①超急性排斥反应;②急性排斥反应;③慢性排斥反应。心脏一旦植入,供体的抗原进入循环,并进入淋巴系

细胞。在速发的超急性排斥反应中,移植物流受严重的细胞损伤,常发生于术后数分钟至数小时。当存在预先形成的对抗抗原的抗体时或供体与受体ABO血型不合时,才会产生这类排斥反应,但在心脏移植中不常见。急性排斥反应常见于术后10~12天,供体心脏中的抗原被T淋巴细胞识别为异体,并产生细胞介导的免疫应答。急性排斥反应也可由体液中的抗体介导,该抗体由受体对供体抗原的反应产生。慢性排斥反应是一个缓慢的渐进过程,常发生于术后1年。它直接对抗冠状动脉内皮,这可由移植的冠状动脉加速粥样硬化证实。

常用的免疫抑制:免疫抑制疗法的目的在于实现免疫系统的慢性抑制,预防细胞介导的排斥反应,增进对移植物的耐受性。临床上的免疫抑制疗法常是几种药物的联合应用。

1. 硫唑嘌呤(Azathioprine):这是一种具有骨髓抑制作用的抗代谢的6-巯基嘌呤,骨髓耐受的 average 口服剂量为2 mg/kg/d,它在胃肠道吸收完全,并在肝内代谢,选择性地影响T细胞的活性,并能抑制细胞介导的排斥反应,而不改变抗体的生成。肝毒性偶见,最常见的药物相互作用是别嘌呤醇引起的硫唑嘌呤的代谢障碍。

2. 皮质类固醇(Corticosteroids):

类固醇可因淋巴细胞的排除而抑制 Γ -干扰素的生成,减少细胞毒性T细胞的生成。此外,它还能破坏巨噬细胞的功能和抗原的吞噬作用。给予类固醇4d,淋巴细胞开始下降,T淋巴细胞下降至0,不伤害B细胞,这或许可解释大量冲击疗法治疗急性排斥反应的作用。泼尼松(Prednisone)可引起许多并发症。许多患者可用泼尼松维持量0.1mg/kg/d,或更少些。

3. 抗淋巴细胞(胸腺细胞)球蛋白(ATG):最常用,用后24h可引起周围淋巴细胞明显减少,剂量10~15mg/kg/d,时间1~2周。兔的ATG可引起严重的过敏反应,因此,治疗前要给病人用阿司匹林和苯海拉明。

4. 环孢素(Cyclosporine)免疫抑制:此药应用后,显著地提高了心脏移植的成活率。这是一种从土壤的霉菌中提取的环肽,由于它能阻断白细胞介素-2的生成和释放,从而抑制了细胞毒性T细胞的生成。白细胞介素-2是细胞毒性T辅助细胞增殖的营养因子。该药没有明显的骨髓抑制,它在肝内代谢,并经胆汁排除。在环孢素治疗中常发生肾毒性和高血压。还有些严重的副作用,如腹泻、胆石症、多毛症、震颤、白血病和高尿酸血症等。

5. 单克隆抗体免疫抑制:最近使用的抗体是OKT₃,这是一种提纯的IgG免疫球蛋白,它特异地针对CD₃分子,这种分子存在于人的T细胞膜上,与抗原的识别结构有关。OKT₃与CD₃复合物分子的一个链结合,从而使T细胞的抗原识别结构丧失。OKT₃静脉点滴5mg,时间10~14天。重要的是警惕感染,另外一些副作用是过敏性休克、肺水肿、震颤、发热和无菌性脑膜炎

等。

免疫抑制疗法方案:各地心脏移植中心所用方案不同。斯坦福大学医疗中心根据自己大量的实践建立了一套标准化的免疫抑制方案。术前口服环孢素10mg/kg,使用该药术后肾功能不全的发生率高,可导致肾功能衰竭而需要透析。在肾损害患者,开始10~14天可用OKT₃进行预防,也可在术前应用硫唑嘌呤4mg/kg静脉滴注,一直持续到术后,调整剂量使白细胞计数维持在 $(4\sim6)\times 10^9/L$ 。术中给予类固醇,在体外循环结束时,可用甲基强的松龙500mg静脉滴注。如果术前没有给予环孢素,可在术后第4天给予,并根据肝肾功能的情况调整剂量。

免疫抑制的强度取决于排斥反应的严重程度,引起心脏功能不全的中度排斥反应和严重排斥反应的患者,甲基强的松龙1g,静脉滴注3天,和OKT₃14天,同时,环孢素要保持在最佳浓度。中度排斥反应的患者,可用冲击量的类固醇,环孢素和口服泼尼松的剂量亦可增加。轻度排斥反应可适当地应用维持疗法,并通过反复的心内膜活检进行随访。

其它免疫抑制疗法:全部淋巴组织照射已被采用,其机理不明。同样发现氮甲喋呤(Methotrexate)对顽固的排斥反应有效。正在对三种预防排斥反应的新药进行研究。它们是植物血凝素(Lectin)、FK-506和雷帕霉素(Rapamycin)。FK-506的作用与环孢素相似,但活性大约是后者的20倍。雷帕霉素选择性地抑制白细胞分裂,其强度为环孢素的50倍。植物血凝素是一种蛋白质,它附着于糖蛋白并促进T抑制细胞的生长,从而加强而不是抑制免疫系统。

(柴坦 王凤茹节译 潘伯荣校)