

# 低剂量环孢素 A 在心脏移植中的应用

廖东山, 李增祺, 廖崇先, 陈道中, 陈良万

**摘要:** 目的 探讨低剂量环孢素 A(CsA)在心脏移植中应用的安全性和有效性。 方法 57 例同种异体心脏移植术术后予以不同的免疫抑制方案:第 1 组予传统三联方案—CsA+霉酚酸酯(MMF)+强的松(Pred)治疗;第 2 组术前予人源化单克隆抗白细胞介素-2 受体抗体+/-抗淋巴细胞球蛋白(ALG)/抗胸腺细胞球蛋白诱导,续接他克莫司(FK506)+MMF+Pred;第 3 组术前 Daclizumab 诱导,术后 1~3 d 甲基强的松龙过渡,术后第 4 天接续 CsA+MMF(2 g/d)+Pred, CsA 血药谷浓度控制在 100~150 ng/mL。 结果 术后肾功能损害、急性排斥及其他并发症第 1 组发生率最高,第 2 组明显减少,第 3 组最少;第 3 组与前 2 组比较差别均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论** CsA 在心脏移植术后免疫抑制治疗中的应用,充分显示其安全性、有效性和经济性。

**关键词:** 心脏移植; 环孢菌素; 免疫抑制剂; 移植; 同种

**中图分类号:** R654.2; R617; R979.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-4194(2008)06-0536-03

心脏移植是治疗晚期心脏疾病的一种有效手段,目前已广泛开展,但是术后免疫抑制剂的应用存在着诸多争议。笔者总结 1995 年 8 月—2005 年 6 月共施行的 57 例同种异体原位心脏移植术后不同免疫抑制方案疗效,报告如下。

## 1. 对象与方法

**1.1 对象** 57 例受体中,男性 46 例,女性 11 例,年龄( $36\pm24$ )岁(12~60 岁),体质量 37~80 kg。所有患者术前经心电图、超声心动图、胸部 X 光片等确诊,其中扩张型心肌病 53 例,二尖瓣置换术后继发性心肌病 1 例,肥厚型心肌病 2 例,晚期冠状动脉粥样硬化性心脏病 1 例。伴或不伴室性心律失常,心功能均 $>II$ 级,常规行右心导管检查,肺动脉高压轻至重度,肺血管阻力  $245\sim960\text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  ( $3\sim12\text{ woods}$  单位)。入院后均给予强心、利尿、扩血管及必要的营养支持,未见明显改善。

供体均为男性,年龄( $26\pm6$ )岁(26~32 岁),供、受体 ABO、Rh 血型一致,淋巴细胞毒抗体交叉配合试验 $<0.10$ ,1 例受体体质量为供体的 57%,其余供、受体体质量差 $<20\%$ 。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组** 57 例受体随机分成 3 组,分别采用不同的免疫抑制治疗。

**1.2.1.1 第 1 组** 术前开始用环孢素 A(CsA,  $8\sim10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )、硫唑嘌呤(Aza,  $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),并维持至术后,激素用法为术中及术后 1~3 d 用甲基强的松龙(MP,  $2\ 000\text{ mg/d}\rightarrow500\text{ mg/d}$ ),后

改用强的松(Pred,  $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )。术后前 3 月维持血 CsA 谷浓度为  $350\sim450\text{ ng/mL}$ ,第 3 月起 Pred 减量至  $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

**1.2.1.2 第 2 组** 术前不用 CsA 和 Aza,改为术前 24 h 内用第 1 剂人源化单克隆抗白细胞介素-2 受体(IL-2R)抗体(Daclizumab,达昔单抗,  $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),术后第 13 天用第 2 剂,加用或不用抗淋巴细胞球蛋白(ALG,  $500\text{ mg/d}$ )或抗胸腺细胞球蛋白(ATG,  $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )诱导,连用 4 d,术后第 4 d 起用他克莫司(FK506,  $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )、吗替麦考酚酯(霉酚酸酯, mycophenolate mofetil, MMF,  $2\text{ g/d}$ ),前 3 月调整 FK506 血药谷浓度在  $10\sim15\text{ ng/mL}$ ,激素用法同 1.2.1.1。

**1.2.1.3 第 3 组** 维持应用 Daclizumab,放弃 ATG 和 ALG,术后第 3 d 起用 MMF,第 4 d 起用 CsA ( $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),术后前 3 月维持 CsA 谷浓度为  $100\sim150\text{ ng/mL}$ ,激素用法同 1.2.1.1。

## 1.2.2 术后排斥反应监测

**1.2.2.1 无创性监测** 体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征及精神状况;监测心律情况(注意有无房颤、频发室早等);心/胸比率的变化;超声心动图:动态观察各心腔大小、左右室射血分数和缩短率、心脏指数、肺静脉 a 波、左室等容舒张时间、E 峰下降时间和左室压力减半时间等;心肌酶谱和肌钙蛋白的变化。

**1.2.2.2 有创性监测** 选择具有明显急性排斥反应症状的 15 例患者施行 20 次心内膜心肌活检,以 $\geq 1\text{ B}$ 级为需处理的急性排斥反应标准<sup>[1]</sup>。

**1.3 统计学处理** 数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 SPSS 16.0 统计软件处理,各组间均数比较采用  $t$  检验。

学意义。

2 结 果

2.1 排斥反应监测结果 手术顺利, 无手术死亡病例。第 1 组中, 术后肾功能损害、急性排斥及其他并发症发生率最高。术后早期, 特别是术后头 72 h 内, 肾功能损害尤为突出, 2 例出现急性肾功能衰竭, 给予间断血液透析治疗, 但均死于肾衰。且 CsA 导致多毛、齿龈增生、手指细颤等副作用相对多见。第 2 组术后第 1 周末见明显肾功能损害, 且术后前 3 月内移植急性排斥反应的发生率自 62.5% 下降至 10.3%, 差别具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。1B 级急性排斥反应者给予加大免疫抑制剂

用量,  $> 2$  级的急性排斥反应给予甲基强的松龙冲击治疗后好转。第 3 组术后前 3 月内未发生急性排斥, 无肾功能损害, 其他并发症明显减少, 与前 2 组比较差别均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 1, 2)。

2.2 移植效果 第 1 组术后死亡 9 例, 其中 2 例死于右心功能衰竭, 2 例死于肾功能衰竭, 2 例死于急性排斥反应, 1 例死于感染, 1 例死于肝功能衰竭, 1 例死于心律失常; 第 2 组早期死亡 4 例, 其中 1 例死于肾功能衰竭, 1 例死于感染, 1 例死于出血并发症, 1 例死于心律失常; 第 3 组无早期死亡。第 2、3 组尚无远期死亡 (表 2)。存活患者生活质量良好, 心功能 0~I 级, 已恢复正常工作和生活, 可从事轻体力劳动。

表 1 各组心脏移植受者肾功能情况

Tab 1 The renal function of every groups of heart recipients

分 组	n	Cr <sub>血</sub> /mmol · L <sup>-1</sup>		BUN <sub>血</sub> /mmol · L <sup>-1</sup>		前 72 h 尿量	速尿用量
		术前	术后	术前	术后	mL · d <sup>-1</sup>	mL · d <sup>-1</sup>
第 1 组	16	149±39	305±99	7.1±3.4	25±5.0	900±500	800±700
第 2 组	29	159±26	180±12 <sup>#</sup>	6.8±2.9 <sup>#</sup>	9.2±2.2 <sup>#</sup>	2 000±100 <sup>#</sup>	110±60 <sup>#</sup>
第 3 组	12	155±35	150±16 <sup>#</sup>	7.0±3.5 <sup>#</sup>	9.3±2.3 <sup>#</sup>	2 000±200 <sup>#</sup>	80±40 <sup>#</sup>

与第 1 组比较, <sup>#</sup>:  $P < 0.05$ .

表 2 各组心脏移植受者排斥发生情况

Tab 2 The rejection of every groups of heart recipients

分 组	前 3 月急排			n 存活			
	1B	2 级	总发生率	> 1 月	> 3 月	> 1 年	> 4 年
第 1 组	5	5	62.5%	11(68.8%)	11(68.8%)	10(62.5%)	7(43.8%)
第 2 组	2 <sup>#</sup>	1 <sup>#</sup>	10.3% <sup>#</sup>	25(86.2%) <sup>#</sup>	25(86.2%) <sup>#</sup>	25(86.2%) <sup>#</sup>	25(86.2%) <sup>#</sup>
第 3 组	0 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	12(100%) <sup>##</sup>	12(100%) <sup>##</sup>	12(100%) <sup>##</sup>	12(100%) <sup>##</sup>

表中数字为 n(%). 与第 1 组比较, <sup>#</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>##</sup>:  $P < 0.01$ .

3 讨 论

心脏移植是一种较为成熟的治疗晚期心脏疾病的方法, 在国内外已取得可喜成绩。心脏移植术后免疫抑制方案的选择直接影响着移植效果, 其主要原因为免疫抑制剂对移植后机体多脏器的毒副作用。

目前国际上免疫抑制治疗常用的是旧三联方案, 即 CsA + Aza + Pred, 即第 1 组采用的方案, 术后肾功能损害、急性排斥及其他并发症发生率最高。为避免术后第 1 周的肾功能损害, 第 2 组采用新三联方案, 于术前和术后 72 h 内避免使用肾毒性药物, 以渡过早期的肾功能损害高峰期, 直至术后第 4 天起用 FK506 + MMF + Pred, 结果术后前 3 月内移植急性排斥反应的发生率明显降低。

心脏移植患者术后肾功能受损, 与术前肾功能

肾毒性是重要因素<sup>[2]</sup>。CsA 是一种钙调素抑制剂, 通过抑制神经钙蛋白酶, 抑制 IL-2 和其他细胞因子的生成, 从而抑制 T 细胞活性, 起到免疫抑制作用。但 CsA 具有明显的副作用, 包括高血压、高血脂、手指震颤、多毛、骨质疏松等, 尤其是具有明显的肝、肾毒性。Tinawi 等发现, 使用 CsA 者在术后 6~9 月内肾功能急剧下降, 继后损害变缓或停止<sup>[3]</sup>。国际上 CsA 的常用剂量是 6~8 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 但这一剂量仍表现出明显的毒副作用。第 3 组在维持应用 MMF 的同时, CsA 的用量降低至 3 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 左右, 血药谷浓度维持在 100~150 ng/mL, 其毒副作用显著减少, 无一例出现肝、肾功能损害等并发症, 其中包括 1 例 60 岁患者。且术前后 3 月未出现急性排斥反应。Rosenberg 等对移植前血肌酐  $> 221 \mu\text{mol/L}$  的肾功能不全患者采用巴利昔单抗活后给予小剂量起始的 CsA 治疗, 结果显

果一致。

MMF 可特异性地抑制 T、B 淋巴细胞的增殖。在心脏移植中,与 Aza 相比,可减少术后 6 个月内急性排斥发生率,降低心血管并发症的死亡率,减少移植物冠状动脉疾病发生率,且没有肝、肾毒性,亦无致高血压、糖尿病、胰腺炎及骨质疏松等副作用,同时不增加诱发肿瘤的机会<sup>[5-6]</sup>。Daclizumab 是基因工程人源化 IgG1 单克隆抗体,能特异性结合但不激活高亲和力的 IL-2R,而在体内,正是 IL-2 对高亲和力 IL-2R 的特异性激活,导致活性 T 细胞数量的克隆扩增<sup>[7]</sup>。Daclizumab 抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖也就抑制了排斥反应的主要环节。Mastrobuoni 等应用 2 剂 Daclizumab 方案,发现无短期应用的副反应,即没有过敏反应、细胞因子释放症状、发热、肌肉酸痛等;也没有长期应用的副反应,特别是癌症病变<sup>[8]</sup>,与本组结果一致。

笔者最终放弃 Aza、ALG、ATG、FK506,原因在于:(1)Aza 的最主要毒性作用为骨髓抑制,可导致白细胞减少、血小板减少,偶尔可致贫血<sup>[1]</sup>。本组个别病例就曾因血小板过低而停用 Aza。(2)ALG 和 ATG 是抗 B、T 细胞抗体的混合物,虽无肝、肾毒性,但是能导致极度的淋巴细胞减少和长时间的 T 淋巴细胞缺失,增加恶性肿瘤和机会感染的危险。(3)FK506 的作用机理和 CsA 基本相同,其免疫抑制效果是 CsA 的 100 倍,但同样具有明显的肝、肾毒性,本组就有个别病例因使用 FK506 导致急性肾

衰,行持续肾脏替代治疗后才好转。另外,FK506 价格过于昂贵,长期使用患者无法承受。

## 参考文献:

- [1] Cooper D K C, Miller L W, Patterson G A, *et al.* The transplantation and replacement of thoracic organs[M]. *Lancaster: Kluwer Academic Publishers*, 1996: 73-76, 275-279.
- [2] 廖东山,廖崇先,李增棋,等.心脏移植术后并发症 13 例分析报告[J].中华器官移植杂志,2001,22(5):291-293.
- [3] Tinawi M, Miller L, Bastani B. Renal function in cardiac transplant recipients: retrospective analysis of 133 consecutive patients in a single center[J]. *Clin Transplant*, 1997, 11(1): 1-8.
- [4] Rosenberg P B, Vriesendorp A E, Drazner M H, *et al.* Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation[J]. *J Heart and Lung Transplant*, 2005, 24(9): 1327-1331.
- [5] Wang S S, Chou N K, Chi N H, *et al.* Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(8): 2607-2608.
- [6] Lake J R, David K M, Steffen B J, *et al.* Addition of MMF to dual immunosuppression does not increase the risk of malignant short-term death after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(12): 2961-2967.
- [7] Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, *et al.* Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(9): 613-619.
- [8] Mastrobuoni S, Ubilla M, Cordero A, *et al.* Two-dose daclizumab, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid-free regimen in de novo cardiac transplant recipients: early experience[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(7): 2163-2166.

## The Application of Low-Dose Cyclosporine A in Heart Transplantation

LIAO Dongshan, LI Zengqi, LIAO Chongxian, CHEN Daozhong, CHEN Liangwan

Department of Cardiovascular Surgery, The Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

**ABSTRACT:** **Objective** To investigate the safety and efficacy of low-dose cyclosporine A in heart transplantation. **Methods** In our hospital, from Aug 1995 to Dec 2003, 57 patients underwent heart allograft, fifty-six of which were standard style and one total style. The immunosuppression scheme exploited in group 1 was the classical triple-drug regime with CsA, Aza and Pred; Group 2 was given pre-operative induction therapy with Daclizumab, ALG or ATG followed by the triple-drug regime with FK506, MMF and Pred; group 3 was given pre-operative induction therapy with Daclizumab, while was followed by transition with methyl prednisolone and then the low-dose cyclosporine regime with CsA, MMF and Pred. The dose of MMF was 2 g/d. The blood trough concentration of CsA was 100 ~ 150 ng/mL. **Results** Nephritic damage, acute cardiac-allograft rejection and other complications were marked in group 1, while those were reduced in group 2 and minimum in group 3. The differences between group 1 and the other 2 groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Though the immunosuppressive therapy is relatively mature, the side effect of the immunosuppressant reduces the transplant effect. Adjustment of the regime is imperative in the situation. The low-dose cyclosporine A regime proves to be safe, effective and economical.

**KEY WORDS:** heart transplantation; cyclosporine; immunosuppressive agents; transplantation; ho-