

心脏移植术后的免疫抑制治疗和免疫监测

白 杨娟 综述 王兰兰 审校

(四川大学华西医院实验医学科 临床免疫实验室, 成都 610041)

摘要: 心脏移植是治疗终末期心脏疾病的有效手段。以钙调磷酸酶抑制剂 (CsA 或 FK506) 为基础的免疫抑制治疗是心脏移植术后最常用的免疫抑制方案, 许多心脏移植受者在移植前或和移植后同时使用单克隆抗体进行诱导治疗。雷帕霉素和 Everolimus 等新型免疫抑制剂在有效抑制急性排斥反应的同时还可预防移植物心血管病变, 显示出较好的应用前景。应用免疫学指标、心肌标记物和其它血清标记物等相对无创的指标预测和估计排斥反应的发生及其程度, 有助于尽早发现和控制移植排斥反应, 以提高心脏移植的效果。

关键词: 心脏移植; 免疫抑制; 免疫监测

中图分类号: R392.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-4848(2007)01-0051-06

Immunosuppressive Treatment and Immunological Monitoring after Cardiac Transplantation BAI Yang-juan, WANG Lan-lan. (Department of Laboratory Immunology, Department of Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, P.R. China. E-mail: whitewcums@163.com)

Abstract Cardiac transplantation is an effective therapeutic method for terminal-stage heart diseases. The immunosuppressive treatment based on calcineurin inhibitors (CsA and FK506) is most commonly used, monoclonal antibodies are also used in some recipients as induction therapy before and/or after transplantation. Some new immunosuppressive drugs, such as Rapamycin and Everolimus, can not only inhibit the acute transplant rejection but also prevent cardiac vasculopathy. The application of some relatively non-traumatic tests, such as immunological indexes, cardiac markers and other serological parameters, are helpful for diagnosis and preventing postcardiac transplant rejection at early stage and improving the result of cardiac transplantation.

Key words Cardiac transplantation; Immunosuppression; Immunological monitoring

心脏移植是目前国际公认的治疗终末期心脏疾病的最有效手段。自 1967 年人类首例同种心脏移植成功以来, 随着移植技术提高, 新的抗排斥反应药物的应用和其他相关学科的发展, 移植疗效有了很大改善。目前全球有 300 多个中心开展心脏移植, 总例数已超过 7 万例, 手术成功率在 93% 以上, 1 年生存率达 79%, 最长生存时间已超过 30 年^[1,2]。与其它器官移植一样, 同种异体排斥反应是心脏移植面临的最大障碍之一。移植术后进行免疫抑制治疗是临床常用的控制移植排斥反应的有效手段; 而在心脏移植术后对受者进行免疫监测, 一方面可以尽早发现排斥反应, 以便及时治疗以减少心脏功能损伤, 同时也为免疫抑制剂的合理使用提供保证。

1 心脏移植后的免疫抑制治疗

1.1 常用免疫抑制剂 大多数心脏移植受者接受以钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNi, 如: CsA 或 FK506) 为基础的三联免疫抑制方案治疗。通

噻呤 (azathioprine, Imuran) 或骁悉 (mycophenolate mofetil, MMF/Cellcept)。根据国际心脏和肺移植协会 (International Society of Lung and Heart Transplantation, ISLHT) 的数据, CsA+MMF+糖皮质激素的三联免疫抑制方案仍是心脏移植后 1~5 年最常用的方案^[3,4]。

1.2 分子工程人源化单克隆抗体 分子工程人源化单克隆抗体的使用是近年来免疫抑制领域的一大进展。1999~2001 年进行的心脏移植中有 47% 的患者接受某种形式的抗体诱导治疗 [多克隆、单克隆或白细胞介素-2 受体 (IL-2R) 阻断剂]^[1,2]。对移植前已有肾损伤的患者, 为减轻或避免 CsA 等钙调磷酸酶抑制剂的肾毒性, 通常在移植前可考虑先使用抗 CD3 抗原单克隆抗体 (OKT3) 加用低剂量 CsA 或不用钙调磷酸酶抑制剂进行诱导治疗。Basiliximab (Simulect, Novartis Pharmaceuticals) 和 Daclizumab (Zenapax, Roche Pharmaceuticals) 均是通过阻断 IL-2 而发挥作用的单克隆抗体, 目前二者均已进

者,但其在心脏移植中的应用已初现端倪^[5,6]。使用常规 CsA 三联治疗加 Daclizumab 治疗的患者组中,8周内急性细胞排斥反应发生率和 ISLHT 评分 ≥ 2 分的患者比率均明显低于单纯使用 CsA 常规三联治疗组患者。近来的研究^[7]提示,IL-2R 阻断剂的免疫抑制效果似乎与供者和受者间 HLA-DR 的匹配程度相关。Daclizumab 联合治疗在至少一个 HLA-DR 位点相配的患者中可有效抑制移植术后前 3 个月发生的急性排斥反应。

1.3 新型免疫抑制剂及其作用特点 心脏移植受者的移植物失功和死亡率均高于肾移植。移植物心血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)是造成移植物丢失的主要原因之一^[8]。CAV 在进展期无明显临床症状,一旦发病往往已是严重的心脏问题。通过血管内超声心动图已能够较好的诊断 CAV。目前常用的免疫抑制剂预防 CAV 的效果较差,而一组新的免疫抑制剂——哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,在有效抑制移植排斥反应的同时显示出较好的防止 CAV 发生的功效。Sirolimus 和 Everolimus 都属于这类药物。

Sirolimus 又名雷帕霉素(Rapamycin, RPM, 商品名 Rapamune),是由 Wyeth-Ayest 公司研究并开发的大环内酯类药物。该药物首先作为一种抗真菌药物被开发,后被发现有较强的免疫抑制作用。RPM 在结构上与他克莫司(Tacrolimus, FK506)相似,也能与胞浆中的 FK506 结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP)结合形成 RPM-FKBP 复合物,但二者作用机制不同。RPM 不干扰 T 细胞活化后的早期活动,不抑制钙调磷酸酶活性和细胞因子合成,而主要通过阻断细胞因子信号传导发挥免疫抑制作用。T 细胞的完全活化需要三个序列信号,即由抗原与 T 细胞受体(TCR)结合产生的第一信号、由共刺激分子对(如:B7/CD28 等)提供的第二信号以及由细胞因子与其受体结合后提供的第三信号。哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在细胞因子信号的驱动、蛋白合成以及 T 细胞从 G1 到 S 细胞周期演变中发挥着重要作用,是重要的 T 细胞晚期信号分子^[9]。RPM-FKBP12 复合物和 mTOR 结合后,阻断白细胞介素-2(IL-2)等途径激活的 mTOR,阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1 期至 S 期的进程,从而表现出较强的抗增殖活性^[10]。RPM 可同时阻断 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的钙依赖性和非钙依赖性的信号传导通路,除可抑制抑制免疫细胞

增殖等非免疫细胞的增殖。移植物慢性失功是一个免疫因素和非免疫因素共同作用的复杂过程,慢性纤维化和动脉硬化是引起移植物慢性失功的重要因素,因此能同时抑制免疫和非免疫细胞的生长因子信号传递这一特性,使 RPM 成为一种有前途的抗移植排斥药物^[11]。在肾移植、肝移植和胰肾联合移植等器官移植均已证明,RPM 与 CsA 或 FK506 联合使用均显示出良好的协同作用,并可减少与药物相关的一些并发症,降低 CNI 的毒性,减少对患者肾功能的损害^[12-14]。同种异体心脏移植模型中,于短期使用低剂量 CsA 的情况下在手术前再单剂量使用 RPM 可以明显减少大、中、小血管中的 CAV,而且 RPM 治疗组移植术后排斥程度明显减少。RPM 的肾毒性很小,因使用 CNI 引起肾功能损伤的心脏移植受者转为使用以 RPM 为基础的免疫抑制方案后,肾功能得到明显改善^[15]。另外,RPM 在发挥免疫抑制作用的同时,还表现出抗肿瘤效应^[16,17],并可能还具有抗病毒活性^[18,19],这对减少免疫抑制治疗的副作用有重要意义。

Everolimus(商品名: Certain)是一种新型免疫抑制剂,目前已申请临床应用。Everolimus 是为了改善 Sirolimus 的口服动力学而研制的,其作用机制与后者相同。与 RPM 相比, Everolimus 生物利用度提高,半衰期缩短,药动力学受环孢菌素影响小^[20]。Eisen 等^[21]进行的一项 634 例首次心脏移植患者的随机双盲试验表明, Everolimus 能够有效地降低 CAV 的发生率和严重程度。在 1.5 mg Everolimus 组、3.0 mg Everolimus 组、1.0~3.0 mg/kg 硫唑嘌呤组中,于使用 6 和 12 个月时达到主要效果终点(包括死亡、移植失败、再移植、失去随访、3A 级急性排斥反应或发生有血流动力学改变的排斥反应)的人群在 Everolimus 组中明显少于硫唑嘌呤组。移植后 12 个月的血管内超声心动图表明, Everolimus 组动脉内层厚度增加较小。他们的结果同时显示,1.5 mg Everolimus 组中巨细胞病毒(CMV)的感染率低于硫唑嘌呤组。心脏移植后血管病变是一种复杂的疾病,其发病与多种因素都相关,如排斥反应和 CMV 等病毒感染。Everolimus 在上述两方面都可发挥正面作用,使其同时在抑制排斥反应的同时降低了移植血管病的发生及其严重程度^[22],使其成为迄今为止心脏移植领域中最有前途的免疫抑制剂之一。该资料还发现,3.0 mg Everolimus 组患者其细菌感染率显著高于硫唑嘌呤组,同时全因死亡率也减少,如果与后者

肌酐水平的上升。Everolimus两组患者的血浆肌酐水平均高于硫唑嘌呤组,提示 Everolimus与环孢霉素的相互作用会给肾脏带来很大的压力。另外, Everolimus能否稳定或逆转已经发生了的移植血管病变还需要进一步的研究和长期随访。

2 心脏移植后的免疫监测

及时发现并控制排斥反应对提高心脏移植术后生存率至关重要,因此,移植术后对受者进行密切监测是非常必要的。临床症状和体征、心电图和X光片的改变均可提示急性排斥反应的发生;血管造影和超声心动图检查对CAV的诊断很有帮助,但敏感性均较低。目前诊断心脏排斥反应的惟一金标准为:心内膜心肌活检(EMB)。EMB是一种有创性检查,可导致心脏传导系统损伤并引发心律失常,偶尔还可并发心脏穿孔。心脏移植术后前3个月为发生排斥反应的高峰期,在此期间要求作频繁的动态监测,而由于EMB所具有的危险性使其应用于动态监测受到限制。因此,人们希望找到监测移植排斥反应的无创性指标。由于移植排斥反应的基础是细胞免疫和体液免疫共同介导的一种复杂的免疫病理损伤过程,对免疫状态的监测有助于更早地了解移植受者的免疫活跃程度,因此免疫学指标就成为关注的焦点。同时,心肌标记物和其它血清学指标的检测也有助于心脏移植术后的动态检测。

2.1 免疫功能相关指标

2.1.1 外周血T淋巴细胞检测 移植排斥反应主要表现为移植受者免疫系统发起的针对移植物抗原的免疫反应。移植排斥反应涉及多种细胞和多种机制,而T细胞是介导排斥反应的核心细胞。在移植排斥反应中,CD4⁺T细胞识别移植物抗原,启动细胞和体液排斥反应;而CD8⁺T细胞则作为细胞毒性细胞通过释放细胞毒素和穿孔蛋白等攻击靶细胞,使靶细胞溶解、坏死或凋亡。因此,监测T细胞及其亚群数量和比值的动态变化将有助于了解受者免疫系统状态,提示急性排斥反应的发生与程度。大鼠心脏移植模型中,发生急性排斥反应时,CD4⁺T细胞数和CD8⁺T细胞数均明显增加^[23]。景华等^[24]报道,外周血淋巴细胞数量明显增多是提示急性排斥反应的最敏感指标之一。但也有报道称在急性排斥期外周血T细胞无明显变化^[25]。检测频率可随移植后时间延长而降低,如术后第1周隔日1次,第2~4周每周2次,第2个月每周1次^[26]。

中,静止的淋巴细胞接受移植抗原刺激后转变为活化的淋巴细胞发挥免疫效应功能。HLA-DR和CD25是常用的活化标志。CD3⁺或CD4⁺细胞同时表达MHC II类分子(通常以HLA-DR为主),即成为活化的淋巴细胞。辅助性T细胞(T_H)和细胞毒性T细胞(T_C)表面表达的CD25(即IL-2R),受到IL-2刺激后可迅速分化增殖而生成免疫应答。借助流式细胞仪,结合淋巴细胞分群标志,可以方便的检测活化细胞的不同亚群,定期观察心脏移植受者的活化淋巴细胞亚群,可以预测排斥反应的发生^[27]。

2.1.3 T细胞受体(TCR)检测 TCR与CD3形成TCR-CD3复合物,识别抗原后由CD3将抗原信息转入T细胞内而使之活化。TCR $\alpha\beta$ 是最主要的T细胞功能性受体。对心脏移植的大鼠进行TCR $\alpha\beta$ 监测发现,TCR $\alpha\beta$ 表达与移植存活时间呈负相关,急性排斥反应时外周血TCR $\alpha\beta$ 明显升高^[28]。移植术后未作任何处理的大鼠和先输注供者脾细胞再行移植的大鼠外周血TCR $\alpha\beta$ 均明显高于移植后进行CsA处理的大鼠。移植前用环磷酸胺选择性地破坏被供者激活的T细胞,使受者对移植物产生免疫耐受,心脏移植后存活时间延长而且外周血TCR $\alpha\beta$ 接近未作移植的正常大鼠^[29]。由此可见,外周血TCR $\alpha\beta$ 可以作为判断心脏排斥反应的一个敏感指标。

2.1.4 共刺激分子检测 在移植排斥反应中T细胞激活同样必须接受APC呈递的双重信号,共刺激信号决定了T细胞是增殖活化为效应细胞还是进入无反应状态或凋亡。B7-CD28/CTLA-4是最重要的共刺激信号系统,在移植排斥反应和免疫耐受中同样发挥重要作用^[30,31]。心脏移植后,受者APC大量表达B7分子并迁移至移植物参与排斥反应。通过阻断CD28-B7信号途径诱导免疫耐受已成为降低心脏移植和其它器官移植的一个有效手段^[32]。因此,监测心脏移植后外周血CD28、CTLA-4和B7分子的变化有助于判断有无排斥反应发生。CD40/CD40L也是移植排斥反应中一对重要的共刺激分子。CD40/CD40L在T细胞与B细胞间的相互作用中发挥重要作用。在异体心脏移植中阻断CD40/CD40L通路亦表现出良好的抗排斥效果^[33]。同时,血小板来源的CD40L在心脏移植排斥反应中也发挥重要作用^[34]。因此,外周血CD40和CD40L表达检测也可间接反映心脏移植排斥反应的情况。

2.1.5 细胞因子检测 正常情况下, T_H1 和 T_H2 细胞的功能处于动态平衡中。同种异体移植受者体内

斥反应。因此,有人提出通过检测 Th_1 型细胞因子(如: IL-2 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 干扰素 γ (IFN- γ)等)和 Th_2 型细胞因子(如: 白细胞介素,包括 IL-4 IL-5 IL-6 IL-9 IL-10 IL-13等)来监测移植排斥反应。

无论是心脏移植还是其它器官移植,发生排斥反应时血浆中 IL-2和 IL-2R水平都显著升高。IL-4 IL-5 IL-6 IL-10等细胞因子在心脏移植急性排斥反应中的变化与其它器官移植有所不同。检测大鼠异位心脏移植后不同时间外周血 IL-4和 IL-10的变化后发现,IL-4 IL-10的变化与排斥反应的进程有关:移植后 5d 排斥反应 2~3级时,IL-4 IL-10升高达高峰,且 IL-10升高更明显;移植后 7~11d 排斥反应达 4级时,IL-4 IL-10水平显著下降。应用 CsA 治疗可延缓排斥反应的发生和 IL-4 IL-10的升高。据此推测,IL-4 IL-10主要在心脏移植排斥反应的早期发挥重要作用^[35]。移植早期 IL-10的高表达抑制了 Th_1 型细胞因子的表达,Tc所致的细胞破坏作用也被抑制,减轻了排斥反应;后期由于 IL-10消耗致使排斥反应加重。IL-4转基因小鼠进行异体心脏移植时,由于移植物中 IL-4表达增多而 IL-2 IFN γ 表达下调,从而使移植心脏存活时间延长。因此, Th_2 型细胞因子动态监测心脏排斥反应时应该考虑术后时间的问题。

2.1.6 免疫活化基因检测 免疫活化基因是近年来器官移植领域提出的一个新的概念。一般是指一些重要的细胞因子基因、T细胞和 B细胞活化和产生效应时所表达的特征性基因及与免疫细胞生长调节和诱导凋亡有关的一些重要基因。在免疫细胞活化增殖和发挥效应的过程中,这些基因可同时或相继表达并介导重要的生理功能,可在一定程度上预示免疫反应的程度和转归。又由于基因表达的变化应先于蛋白的变化,所以基因监测可能更为灵敏。大鼠移植心肌组织中 IL-2 IFN γ IL-4 IL-10及 TGF β 的 mRNA 的表达量和表达时相均与正常心肌组织有区别^[36]。心肌活检标本中穿孔蛋白、颗粒酶 B 和 Fas L 的 mRNA 检测可诊断排斥反应和预报即将发生的排斥反应^[37]。血红素氧合酶 1(HO-1)具有抗氧化损伤的作用,被认为是器官移植存活的关键性“保护基因”。人心脏移植活检标本中,有排斥反应者 HO-1 mRNA 表达增加。大鼠同种异体心脏移植模型中,发现急性排斥反应时心肌 HO-1 基因 mRNA 表达早且表达水平显著升高,故提示 HO-1 基因 mRNA 检测可作为监测早期急性排斥反应的一个指标^[38]。

2.2.1 心肌肌钙蛋白 I (cardiac Troponin I, cTnI) cTnI 已被广泛用于不稳定心绞痛、心肌损伤或心血管手术后心肌细胞损伤的评估。心脏移植术后 1个月内 cTnI 水平较高,恢复顺利的患者其 cTnI 迅速下降。王晓武等^[39]报道,19例心脏移植术后 1个月内恢复顺利的患者其 cTnI 移植后 8d 内均下降至 $10\mu\text{g/L}$ 以下,20d 内降至正常;而 5例死亡受者中早期死亡的 3例其 cTnI 在术后 10d 仍维持在较高水平 ($25.50 \pm 7.79\mu\text{g/L}$)。因此,cTnI 对心脏移植早期恢复的评定具有重要意义,且 cTnI 持续维持在较高水平的患者,发生 CAV 的危险较高^[40]。就 cTnI 与急性排斥反应之间的相关关系亦有不同的报道。有作者认为,发生急性排斥反应时血清中 cTnI 水平升高,但也有报道指出未发现 cTnI 水平变化与急性排斥反应间的这种关系。

2.2.2 B型尿钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) BNP 反映心室壁压力,主要由心室细胞产生,其水平升高见于心力衰竭、高血压和肾功能损伤等。稳定的心脏移植受者血浆 BNP 基础水平高于健康人水平,且 BNP 水平变化很大 (9ng/ml 至 $>1300\text{ng/ml}$),提示稳定的心脏移植受者,虽然观察到收缩功能正常,但移植心脏可能一直存在隐性迟缓的异常,这些异常可能与排斥、高血压或心室功能异常有关^[41]。移植患者 BNP 水平升高与许多心血管指标的变化有关,如心动过速、高平均肺动脉压 (PAP)、高肺毛细血管楔压 (PCWP)、低心脏指数、心室压力增加等。其中与移植患者 BNP 水平最为相关的是中心血流动力学紊乱和右心功能异常。在超声心动图提示左心收缩功能正常时,高 BNP 与左心灌注升高密切相关,BNP 水平升高提示舒张功能异常。右心功能异常在心脏移植后较常见,并可明显增加死亡率,高 BNP 与右心室功能异常和显著的三尖瓣回流密切相关。因此,及时监测 BNP 对受者的临床处理十分重要。对心脏移植受者进行长期随访并定期进行 BNP 检测发现,由于心脏问题需住院治疗的移植受者其 BNP 水平在住院前 1周会有明显升高 (增加 $64.5 \pm 36.0\text{ng/ml}$) 且其基线水平也较高,而因其它原因住院的移植受者其 BNP 水平变化不大 ($0.1 \pm 1.5\text{ng/ml}$)。因此,一方面 BNP 可作为心脏移植受者发生心脏功能相关异常并需住院治疗的一个预测指标;另一方面 BNP 也可帮助在出现呼吸困难、水肿、疲劳等临床表现时鉴别是由心脏原因引起还是由非心脏原因引起^[41]。

然而,BNP 能否作为排斥反应的指标,目前尚

断适应 (adaptation), 移植 1 年内升高的 BNP 水平在移植 3 年后明显下降; 另一研究中也发现, 低 BNP 组的平均移植时间明显长于高 BNP 组。有学者报道, 血浆 BNP 水平在排斥反应发生时升高并且随着治疗的进行 BNP 水平显著下降, 而一些报道指出未发现这种关系。产生不同结果的原因可能有样本量小及实行标准分析有困难等^[41]。

2.3 其它血清学指标

2.3.1 C-反应蛋白 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种敏感的急性时相蛋白, 虽无特异性但其浓度上升是各种原因引起的炎症和组织损伤的指标, 也是心脏移植受者免疫或炎症反应活性增强的指标。研究发现, CRP 水平在移植早期随着手术创伤的恢复而降低, 死亡患者组与生存患者组有着明显差异, 推测 CRP 可作为心脏移植受者早期成活质量的标志。发生排斥反应时, CRP 明显升高, 但由于受多种因素 (如: 创伤、手术、感染、心肌梗死、风湿病等) 的影响, CRP 不能作为急性排斥反应的特异性指标, 结合其它检测指标严格排除其他干扰因素方可诊断急性排斥反应的发生^[42]。

虽然使用了免疫抑制剂, 心脏移植后仍然有急性慢性排斥反应发生并表现为移植冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD), 是移植 1 年后晚期死亡的主要原因。有报道指出, 移植后前 3 个月内, 高 CRP 患者 CAD 出现的频率、严重程度及疾病进展速度均高于对照组, 因此移植后前 3 个月内, CRP 可作为鉴别移植受者发生慢性移植物丢失风险的指标^[43]。通过对 99 例心脏移植受者的随访发现, CRP 升高能比 IL-6 更好地预示稳定地移植受者可能出现的移植物失功, 10 年后高 CRP 患者移植生存率明显降低。这些资料均提示, 高 CRP 预示心脏移植后发生 CAD 的风险。在健康人群中, 高 CRP 也与心血管疾病有关。移植物动脉粥样硬化与多种因素相关, 包括免疫因素和非免疫因素。免疫机制和非免疫机制之间的联系是炎症。在移植受者中, 炎症可由同种异体反应和器官因素引起, 在非移植受者中, 炎症可由多种非免疫因素引起。CRP 作为炎症的主要标志之一, 可能是各种引起 CAD 的不同因素的共同作用途径^[44]。

2.3.2 止血、凝血标记物检测 心脏移植后, 血液中的止血、凝血标记物会发生变化, 如纤维蛋白原、抗凝血酶 III 升高, 纤溶活性降低等。各种理化因素的作用使循环中处于静止状态的血小板内的颗粒膜糖蛋白和质膜糖蛋白迅速发生重排和构型变化而激活为活化血小

板素) 和 CD63。P 选择素以 65 ng/ml 为 cutoff 值时, 诊断排斥反应的灵敏度为 82%, 特异度为 87%, 阴性预测值为 88%, 诊断准确度为 91%, P 选择素和凝血酶片断 1/2 (PF1/2) 检测可诊断排斥反应及预测排斥程度, 也可作为治疗排斥反应疗效的指标^[45]。

随着新的免疫抑制剂的研发和应用, 临床免疫抑制方案的不断优化, 以及更加敏感和特异的移植排斥监测指标的发现和应用, 人们必将更好地监测并控制移植排斥反应, 使心脏移植的效果得到进一步提高。

参 考 文 献

- 1 Hertz M-I, Boucek M-M, Deng MC, *et al.* Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2005 annual reports. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 939-944.
- 2 Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 945-955.
- 3 Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(9): 950-970.
- 4 Massad MG. Current trends in heart transplantation. *Cardiology*, 2004, 101(1-3): 79-92.
- 5 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. *N Engl J Med*, 2000, 342(9): 613-619.
- 6 Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, *et al.* Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2705-2713.
- 7 Lietz K, John R, Beniaminovitz A, *et al.* Interleukin-2 receptor blockade in cardiac transplantation: influence of HLA-DR locus incompatibility on treatment efficacy. *Transplantation*, 2003, 75(6): 781-787.
- 8 Waller J, Brook NR, Nicholson ML. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts and treatment. *Transpl Int*, 2003, 16(6): 367-375.
- 9 Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 2000, 103(2): 253-262.
- 10 贾瑞鹏. 雷帕霉素免疫抑制的分子机制与临床应用. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(6): 574-578.
- 11 Oliveira JG, Xavier P, Sampaio SM, *et al.* Compared to mycophenolate mofetil, rapamycin induces significant changes on growth factors and growth factor receptors in the early days post-kidney transplantation. *Transplantation*, 2002, 73(6): 915-920.
- 12 McAlister VC, Gao Z, Peltzian K, *et al.* Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet*, 2000, 355(9201): 376-377.
- 13 Qi S, Xu D, Peng J, *et al.* Effect of tacrolimus (FK506) and

- Transplantation, 2000, 69(7): 1275-1283.
- 14 Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2003, 9(2): 126-129.
- 15 Bestetti R, Theodoropoulos TA, Burdman EA, *et al*. Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. *Transplantation*, 2006, 81(5): 692-696.
- 16 Huang S, Liu LN, Hosoi H, *et al*. p53/p21(CIP1) cooperate in enforcing rapamycin-induced G(1) arrest and determine the cellular response to rapamycin. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3373-3381.
- 17 Luan FL, Hojo M, Maluccio M, *et al*. Rapamycin blocks tumor progression unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*, 2002, 73(10): 1565-1572.
- 18 Kreis H, Cisteme JM, Land W, *et al*. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2000, 69(7): 1252-1260.
- 19 Majewski M, Korecka M, Kossev P, *et al*. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo. A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(8): 4285-4290.
- 20 Kovarik JM, Eisen H, Dorent R, *et al*. Everolimus in de novo cardiac transplantation pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(10): 1117-1125.
- 21 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, *et al*. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2003, 349(9): 847-858.
- 22 Nashan B. The role of Certican (everolimus, rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc*, 2001, 33(7-8): 3215-3220.
- 23 高旭辉, 王武军, 邹小明, 等. 大鼠心脏移植后外周血 T 细胞亚群的动态变化. *广东医学*, 2004, 25(8): 876-877.
- 24 景华, 李忠东, 丁永清, 等. 心脏移植术后的免疫治疗与监测. *中华胸心血管外科杂志*, 1999, 15(4): 230-231.
- 25 于波, 李学奇, 杨秋野, 等. 克山病患者心脏移植术后急性排斥反应的监测. *中国地方病学杂志*, 1999, 18(2): 140-141.
- 26 杨满青. 心脏移植术后急性排斥反应的监测. *南方护理学报*, 2004, 11(9): 23-24.
- 27 周永列, 严志焜. 心脏移植急性排斥反应的免疫学检测. *浙江医学*, 2004, 26(12): 958-960.
- 28 Heidecke CD, Hancock WW, Westerholt S, *et al*. alpha/beta-T cell receptor-directed therapy in rat allograft recipients. Long-term survival of cardiac allografts after pretreatment with R73 mAb is associated with upregulation of Th2-type cytokines. *Transplantation*, 1996, 61(6): 948-956.
- 29 宋光民, 宋惠民, 李德才, 等. 心脏移植大鼠外周血 T 细胞受体的研究. *中华实验外科杂志*, 2000, 17(1): 86-88.
- 30 Yamada A, Salama A-D, Sayegh M-H. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(2): 559-575.
- 31 Greenwald RJ, Boussiotis VA, Liorbach RB, *et al*. CTLA-4 regulates induction of anergy in vivo. *Immunity*, 2001, 14(2): 145-155.
- 32 Kirk AD, Tadaki DK, Celniker A, *et al*. Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplantation*, 2001, 72(3): 377-384.
- 33 Shimizu K, Schonbeck U, Mach F, *et al*. Host CD40 ligand deficiency induces long-term allograft survival and donor-specific tolerance in mouse cardiac transplantation but does not prevent graft arteriosclerosis. *J Immunol*, 2000, 165(6): 3506-3518.
- 34 Xu H, Zhang X, Mannon RB, *et al*. Platelet-derived or soluble CD154 induces vascularized allograft rejection independent of cell-bound CD154. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 769-774.
- 35 杨尚琪, 唐孝达, 顾晓, 等. Th2 细胞因子在大鼠心脏移植排斥反应中的变化. *中华器官移植杂志*, 2001, 22(6): 351-354.
- 36 Xia D, Sanders A, Shah M, *et al*. Real-time polymerase chain reaction analysis reveals an evolution of cytokine mRNA production in allograft acceptor mice. *Transplantation*, 2001, 72(5): 907-914.
- 37 Shulzhenko N, Morgun A, Zheng XX, *et al*. Intra-graft activation of genes encoding cytotoxic T lymphocyte effector molecules precedes the histological evidence of rejection in human cardiac transplantation. *Transplantation*, 2001, 72(10): 1705-1708.
- 38 Yu CH, Shi R, Li TF, *et al*. Expression of inducible nitric oxide synthase gene mRNA in acute allograft rejection of cardiac transplantation. *China J Modern Med*, 2004, 14(6): 19-25.
- 39 王晓武, 蔡振杰, 胡军, 等. 心肌肌钙蛋白 I 在心脏移植术后恢复及排斥反应中的意义. *中华心血管病杂志*, 2004, 23(11): 989-991.
- 40 Labarrere C-A, Nelson D-R, Cox C-J, *et al*. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*, 2000, 284(4): 457-464.
- 41 Park MH, Uber PA, Scott RL, *et al*. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev*, 2003, 8(4): 359-363.
- 42 马涛, 蔡振杰, 胡军, 等. 心脏移植受体 C 反应蛋白监测的临床意义. *陕西医学杂志*, 2005, 34(2): 174-176.
- 43 Eisenberg MS, Chen HJ, Warshofsky MK, *et al*. Elevated levels of plasma C-reactive protein are associated with decreased graft survival in cardiac transplant recipients. *Circulation*, 2000, 102(17): 2100-2104.
- 44 Rossi E. C-reactive protein and progressive atherosclerosis. *Lancet*, 2002, 360(9344): 1436-1437.
- 45 Segal JB, Kasper EK, Rohde C, *et al*. Coagulation markers predicting cardiac transplant rejection. *Transplantation*, 2001, 72(2): 233-237.

收稿日期: 2006-02-28 修订日期: 2006-06-05

编辑 冯远景