

- in vivo imaging of artery wall and stents *Circulation*, 1989, 80, II-580
- 17 Tobis JM et al. Intravascular ultrasound cross-sectional arterial imaging before and after balloon angioplasty in vivo. *Circulation*, 1989, 80, 873
 - 18 Marco J et al. Intracoronary ultrasound imaging, initial clinical trials. *Circulation*, 1989, 80, II-374
 - 19 Schwartz SL et al. Utility of in vivo intracardiac 2-dimensional echocardiography in the assessment of myocardial risk area and myocardial dyssynergy during coronary occlusion and reperfusion. *Circulation*, 1989, 80, II-374
 - 20 Weintraub A et al. Realtime intracardiac two-dimensional echocardiography in the catheterization laboratory in humans. *JACC*, 1990, 15, 16A
 - 21 Linker DT et al. Instantaneous arterial flow estimated with an ultrasound imaging and Doppler catheter. *Circulation*, 1989, 80, II-580
 - 22 Kern MJ. A simplified method to measure coronary blood flow velocity in patients: validation and application of a judkins-style Doppler-tipped angiographic catheter. *Am Heart J*, 1990, 120, 1202

心脏移植术中急性排斥的预防和处理

锦州医学院附院内科 任子玉 综述
成都市心血管研究所 杨源烈 审校

1967. 12. 3. 南非开普敦医生 Barnard 实行了人类首例同种异体原位心脏移植术^[1], 给心功能 IV 级的晚期心脏病患者带来新的希望以后, 心脏移植术(HT)迅速波及全世界。截至 1978. 1. 共有 HT379 例, 1 年生存率 56%, 五年生存率 31%±5.2%^[2]。但由于供体不足、移植排斥和术后感染三大难题曾使手术例数一度明显下降, 1970~1972 年每年不足 50 例。1978 年环孢霉素 Cyclosporin (CS) 问世, 移植排斥得到有效控制, HT 手术出现转机。至 1988 年, 1 年生存率已达 85%, 5 年生存率达 78%。

排斥反应(Rejection)始终是移植术成败的关键问题。处理的要点在于: 术前预防, 术后监测及有效治疗。

1 排斥反应的生物学实质

生物学实质乃是受者免疫系统对外来移植植物的一种免疫反应^[3]。其中, 淋巴细胞起决定性作用。骨髓干细胞: 1、经胸腺处理形成 T 细胞, 介导细胞免疫(释放多种淋巴因子, 形成辅助 T 细胞 T_H 和杀伤 T 细胞 T_K 等); 2、经骨髓、淋巴结、脾等处理形成 B 细胞, 再转化为浆细胞, 产生各种免疫球蛋白, 介导体液免疫。此外, 血栓素, 白三烯(Leukotrienes)等促进排斥, PGE_2 , PGD_2 , 前列腺素(prosta-

cyclin)等, 抑制排斥^[5]。实质上, 供体和受者在遗传学、组织相容性抗原和个体反应性等方面的差异, 是移植排斥的发病学基础。

2 排斥反应的术前预防

首先须通过供体(donor)与受者(Recipient) ABO 血型相容性检查; 再做淋巴细胞交叉试验(供体淋巴细胞与受者血清, 不应凝集^[2]。有条件时争取做组织相容性(Histocompatibility)测定(HLA-A, B, C, D 等, 至 1984 年已知 124 种); 虽然其阳性率甚低, 但有关于移植物的长期存活^[4]。

心脏供体应小于 35 岁(男)~40 岁(女), 无心脏病史及感染病史。外伤性脑死亡病例最佳。离体心脏病史及感染病史。外伤性脑死亡病例最佳。离体心脏应保持在 3~4℃ 生理盐水中备用, 贮存期宜短。移植手术(从左房吻合开始, 到右房, 腔静脉, 主动脉、肺动脉)须轻柔, 迅速, 准确, 严密。

3 移植术前、后常规使用免疫抑制疗法

皮质激素(Methylprednisolone 8mg/kg/day × 2 天, 以后继用 Prednisone 1mg/kg/day, 逐渐减量, 2 周后 0.2~0.3mg/kg/day), 抗胸腺细胞球蛋白(RATG 或 HATG, 2.5mg/kg/day, 连日肌注 3 天, 再隔日用 3~6 次, 使血 T 细胞减至 $0.05 \sim 0.15 \times 10^9/L$) 和

环孢霉素 A(CsA 16~18mg/kg/day, 维持血清浓度100~300ng/ml)。

Cs 于1972年由 Borel 在挪威土壤中的一种霉菌内发现,1978年由 Calne 成功地用于肾移植。CsA 为一种多肽,可选择地作用于 T 细胞,抑制 T_H , T_K , T_R , 促 T_S , 阻断白细胞介素,抑制细胞及体液介导的免疫反应,以及淋巴因子(Lymphokines)的产生;但不抑制巨噬细胞的功能。CsA 的主要副作用:肾曲管损伤,高 K^+ 、低 Mg^{2+} , 神经抑制,高血压等。

4 排斥反应的诊断^[2,7]

在移植术后监护中如果发现心电图 QRS 总电压($I+II$, V_1 , V_6 导联的 QRS 代数和)降低20%以上,或出现房性、室性心律失常,以及充血性心力衰竭,血清酶 LDH 增高,即应做经静脉心内膜心肌活检(EMB)。常规 EMB 在移植术后4~6周内每周进行1次。在结果判定时要注意鉴别^[10]:①近2周内的缺血性再灌注损害(炎性浸渍轻微),儿茶酚胺样效应(小灶性损害)和微梗塞(手术中气栓所致);②以前活检部位(喷火口样损害,瘢痕,心肌排列紊乱);③感染性心肌炎(常见弓形体病(toxoplasmosis)和巨细胞病毒 CMV 包涵体)。

5 排斥反应的临床一病理学分类

5.1 超急性(Hyperacute)^[4,6,10];较少见,发生在术后数小时至1~4天内。由于 ABO 血型,或 HLA 配型不合所致,为体液介导免疫。EMB 所见:心肌间质水肿,淋巴浸润,血小板聚集,毛细血管内皮坏死;严重者见心肌局灶性溶解,间质出血。毛细血管中可见 IgM、IgG 和纤维蛋白原沉积^[4]。由于超急性排斥反应强烈,损害严重,常须被迫清除移植植物。

5.2 急性排斥:较常见,发生于术后数天至2周内,也可延迟至3月~1年。临床上可见发热, $wbc \uparrow$, 心衰。为细胞介导免疫。如果循环 T 细胞计数超过 $0.3 \sim 0.5 \times 10^9/L$ ($300 \sim$

$500/mm^3$), 提示排斥应将在以后2~3天内发生^[7]。

5.2.1 急性排斥 EMB 所见^[2,6]:最早出现间质水肿,纤维蛋白渗出,炎性细胞(小淋巴,多形核, E 细胞)浸润,心肌纤维变性,空泡形成。严重者心肌细胞溶解,间质出血,血管内皮细胞水肿,微血栓形成。免疫荧光: IgG 增加。

5.2.2 对于急性排斥的 Doppler 超声显示: $HR \uparrow$, $MAP \uparrow$, $IVRT$ 及 PHT 延长, M_1 和 M_2 增加^[8]。

5.3 慢性排斥在手术1年后发生。主要改变为供体心脏加速性冠脉粥样硬化(可致心衰或猝死),约1/3的40岁以内心肌病患者术后可发生淋巴瘤^[7,9]。

6 急性排斥的治疗

确诊后继续使用 CsA 维持量,增加皮质激素用量(甲基强的松龙17mg/kg/day \times 3天后改用强的松1mg/kg/day \times 7天),重复 RATG 治疗($2.5 \sim 5.0mg/kg/day \times 5$ 天)。FK506, OKT, 单克隆抗体($2.5 \sim 5mg$, 静注1分钟)亦可使用。

参考文献

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplantation. South African Med J. 1967; 41:1257
2. Shumway NE et al. introduction Curr Probl Surg. 1979; 16 (9):6
3. Marboe CC et al. immunologic Aspects of Rejection. Prog Cardiovasc Dis. 1990; 32(6):419
4. Singh G et al. Histocompatibility in Cardiac Transplant with particular reference to Immunopathology of positive serologic crossmatch. Clin Immunol. 1983; 28:56
5. Fough ML et al. Advances in PG, TXA_2 and Leukotriene Research. New York, Raven. 1987; 140
6. Silver MD. Cardiovascular Pathology. New York. London. 1983. 1334
7. Hantillo A et al. Cardiac Transplantation, Expectation and limitation. Mod Concept Cardiovasc Dis. 1981; 50(3):13
8. Valentine HA et al. Changes in Doppler—echo indexes of LV function as potential markers of acute cardiac rejection. Circulation. 1987; 76(V):86
9. Anderson JL et al. Idiopathic CM, age, and suppress—cell dysfunction as risk determinants of Lymphoma after Cardiac transplantation. Lancet. 1978; 1:1174
10. Billingham ME. Endomyocardial Biopsy Diagnosis of Acute Rejection in Cardiac Allografts. prog Cardiovasc Dis. 33(1): 11