

原位同种心脏移植术后早期急性排斥反应的监测与治疗

同济医科大学附属协和医院心外科, 武汉 430022

张凯伦 杨辰垣 刘成珪 蓝鸿钧
蔡俊坚 孙宗全 肖诗亮 蒋雄刚

摘要 我院心外科于1994年3月成功地为1例13岁晚期扩张型心肌病女性患者施行了原位同种心脏移植术。术后存活28 d。因第三次心肌急性排斥反应抢救无效死亡。作者强调应采用多种抗排斥反应药物, 且需小剂量, 对使用抗胸腺细胞球蛋白药物应谨慎。尽管拥有众多的非侵入性检查, 但没有一种非侵入检查技术能直接有效地诊断心肌排斥反应, 心内膜心肌活检是监测心肌排斥反应最直接可靠的手段而不能被取代。

关键词 心脏移植; 移植排斥; 监测

中图法分类号 R654.2, R617

我院心外科于1994年3月成功地为1例13岁晚期扩张型心肌病患者施行了原位心脏移植术。术后存活28 d。现就移植术后早期排斥反应的监测与治疗的体会报道如下。

1 临床资料

病人女, 13岁, 反复发作心悸、头昏、咳嗽5年, 近3月加剧。于93年12月转入我科。入院诊断为扩张型心肌病, 充血性心衰Ⅲ°, 心功能Ⅳ级(NYHA)。ECG: 心肌严重受损。心胸比率0.8。心脏B超确诊为限制性、扩张型心肌病。经治疗无效而等待心脏移植手术。在全麻中度低温体外循环下施行原位心脏移植手术。手术获得成功。36 h后转入ICU病房, 经治疗病情明显好转, 病人已能下床活动, 终因出现第三次心肌急性排斥反应挽救无效死亡。存活28 d。

2 结果

2.1 免疫抑制剂的使用

张凯伦, 男, 1951年生, 副教授, 副主任医师

术前4 h患者口服环孢霉素A (CSA) 4 mg/kg, 硫唑嘌呤4 mg/kg。体外循环开始前甲基强的松龙500 mg溶于100 ml生理盐水中静脉滴入, 体外循环中重复滴入500 mg。术后甲基强的松龙120 mg, 每日3次静脉滴入, CSA 8 mg/kg·d分两次胃管注入。术后第2天停用甲基强的松龙, 改用强的松1 mg/kg·d, 分3次胃管注入。硫唑嘌呤2 mg/kg·d, 分2次胃管注入。在应用上述三联免疫抑制疗法时, 加用洛赛克(Losec) 40 mg每日分2次静脉推注以防胃肠道并发症。术后每日测血、尿常规, 隔日测肝功能和CSA浓度(经荧光免疫法测定, 正常范围峰值为800~1 250 ng/ml, 谷值为250~650 ng/ml)。本例术后未出现肾功能异常。CSA浓度术后第4天峰值为1 716.52 ng/ml超出正常范围, 调整剂量后维持CSA浓度在谷值250~650 ng/ml正常范围之内。术后肝功能检查总胆红素最高达98.3 μmol/L。经护肝治疗后肝功能基本恢复正常。

2.2 急性心肌排斥的监测和处理

2.2.1 临床观察: 本例术后第3天、第12天, 第27天分别出现了3次急性心肌排斥反应, 其主要表现为急性排斥前血压降低, 双肺可闻及湿性罗音, 咳粉红色泡沫痰, 肝肿大。

2.2.2 胸部X片: 上述急性心肌排斥时, 胸部X光平片表现为心影增大, 以左室增大为主。

2.2.3 心电图: 第1、2次急性心肌排斥时ECG未出现特异性征象。第3次急性心肌排斥时室上速、房早、房颤、房扑等心律失常交替出现。

2.2.4 超声心动图: 术后坚持每天或隔日做1次超声心动图。第1、2次急性心肌排斥时未见明显异常。第3次急性心肌排斥时超声心动图表现为室壁活动幅度较前明显降低, 尤以室间隔壁增厚, 二尖瓣、三尖瓣均见收缩期返流, 心脏射血分数降至23.6%。

2.2.5 心肌活检: 急性心肌排斥反应的诊断仍以心肌活检为主, 但由于我们考虑到心肌活检可能出现的各种并发症, 如: 右室穿孔、顽固性心律失常、心源性休克、气胸、感染等及对病人造成的精神压力故暂未做心肌活检。

2.2.6 急性排斥反应的治疗: 第1次和第2次急性排斥时因病人出现呼吸困难而再次行气管插管呼吸机辅助。并采用甲基强的松龙800 mg 静脉滴注每日3次冲击疗法。经“冲击”后急性排斥反应得到有效控制。第3次急性排斥时加用抗胸腺细胞球蛋白100 mg 静脉滴注, 虽症状得到有效控制但血压明显降低, 用升压药血压可以回升, 而6 h后再次用药至使血压再度下降, 抢救无效死亡。

在使用三联用药期间查血常规表现为白细胞总数术后第15天降至 $2.7 \times 10^9/\text{ml}$, 停用硫唑嘌呤。第16天、17天降至 $1.2 \sim 750 \times 10^9/\text{ml}$ 。血小板计数低至 $0.5 \times 10^9/\text{L}$, 输入新鲜血和成分输血即白细胞200 ml 另加用利血生、维生素B₆等药物白细胞开始回

升。本例病人术后即表现为高血压, 经用硝普钠和间断给予心痛定口服, 症状得到有效控制。

3 讨论

心脏移植术后心肌排斥反应的监测, 仍然是目前所面临的最重要的问题之一, 事实上所有移植心脏受体都将经受心脏的排斥反应, 由于免疫抑制治疗的进步特别是CSA的使用, 它具有抑制T细胞、B细胞的活性以及某些吞噬细胞的功能使心肌组织水肿明显减轻已使临床判断排斥反应更加困难。^[1]所以早期的判断、迅速的治疗和仔细地随访是移植病人得到成功处理的关键。

3.1 合理使用免疫抑制剂

目前免疫抑制剂尚不能完全阻止排斥反应的发生, 只能推迟发生的时间和减轻反应的程度, 过量应用免疫抑制剂会严重抑制机体免疫力。药物的毒性作用可以引起严重的合并症, 用药呈向小剂量发展趋势^[2], 仍以三联用药为主: CSA $6 \sim 10 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$, 硫唑嘌呤 $1 \sim 2 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$, 强的松从 $1 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ 逐渐减少到 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ 。^[3,4]本例术后白细胞数明显下降, 为硫唑嘌呤产生对骨髓明显的抑制作用, 故用小剂量CSA和强的松持续治疗并根据血CSA含量来调整有效药量。有介绍单克隆抗体OKT₃、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和最近兴起的FK506等药物是治疗急性心肌排斥的有效药物, 但由于这些药物不仅昂贵, 且易产生副作用, 本例在出现第3次急性心肌排斥时使用ATG就出现了不可逆的血压下降, 提示今后应用此药时应十分慎重。

3.2 心脏移植术后急性心肌排斥反应的发生

以下临床表现及检查可提示有心肌急性排斥反应: 血压下降, 在全身情况和用药稳定的条件下, 如收缩压较基础水平降低2.67 kPa或低于12.00 kPa, X光胸片出现心影扩

大、肺淤血等左心衰竭表现,要持续监测,动态观察对比。心电图各导联 QRS 电压总和低于正常基线 20%。超声心动图可见左室壁增厚,左室面积增加,等容舒张期缩短。另外监测排斥反应的手段有抗肌动蛋白抗体扫描,核素扫描,磁共振光谱及尖端的免疫监测试验单克隆抗体 OKT₃、OKT₄、OKT₈ 等^[1]。然而尚无一种非侵入性的检查技术特别是在使用 CSA 后能及时、有效地诊断心肌排斥反应。本例术后失败经验教训说明不应过分强调心内膜心肌活检可能出现的并发症。心内膜心肌活检是监测心肌排斥反应最直接最可靠的手段而不能被取代。

参 考 文 献

- 1 Baumgartner W A, Reitz B A, Achuff S C. Heart and heart-lung transplantation. In: Baughman K L. eds Monitoring of allograft rejection. Philadelphia: Saunder, 1990. 157-163.
- 2 哈尔滨医科大学附属第二医院. 原位同种心脏移植-1 例报告. 中华胸心血管外科杂志, 1994, 10 (1): 3.
- 3 Bolman M, Elick B, Olivari M T *et al.* Improved immunosuppression for heart transplantation. J Heart Transplant, 1985, 4: 315.
- 4 Griffith B P, Hardesty R L, Bahnson H T *et al.* powerful but limited immunosuppression for cardiac transplantation with cyclosporine and low-dose steroid. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984, 87: 35.

(1994-09-12 收稿)

Monitoring and Treatment of Early Acute Rejection after Orthotopic Heart Transplantation

Zhang Kailun, Yang Chengyuan, Liu Chengui *et al*

Department of Cardiovascular Surgery, Xiehe Hospital,

Tongji Medical University, Wuhan 430022

Abstract In March 1994, we successfully performed an orthotopic heart transplantation on a 13 years old girl with late stage dilated cardiomyopathy. The patient had lived 28 days and died of the third acute rejection after operation. The authors believe that multiple anti-rejection drugs should be used with a little dose and ATG should be introduced carefully. In spite of many noninvasive tests, none of techniques but transplanted endocardial biopsy can provide direct assessment of rejection.

Key words heart transplantation; graft rejection; monitoring

敬 告 作 者

《同济医科大学学报》是同济医科大学主办、国家卫生部主管的医学科学综合性刊物,以提高为主,刊登基础医学、临床医学、预防医学、法医学、传统医学和药学等方面的科研论文。近年,广大科技工作者投稿十分踊跃,对本刊给予了极大的关心和支持,在此,我们深表感谢。但是,近年来我们也发现少数作者违反有关规定,出现一稿多投,投机取巧的情况。不仅增加了专家审稿的负担,而且影响了编辑部的正常工作秩序。为了维护本刊的声誉和读者的权益,特再次声明:如再发生上述情况,一经查明,该作者从此撰写的一切文稿,均不得在本刊刊登。同时重申,凡来稿 3 个月内(寒暑假除外)作者未接到录用通知或退稿通知,则文稿仍在审阅中,如欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系并办理退稿手续。

学报编辑部

1995 年 5 月 16 日