

## · 论著 ·

## 肺移植术后免疫治疗方案的探讨

曹克坚 高成新 秦元 胡定中 施建新 杨骏

**【摘要】 目的** 总结肺移植术后急性排斥反应的诊断和治疗,探讨优化的免疫抑制方案对提高肺移植术后排斥反应的疗效。**方法** 2002 年 11 月至 2006 年 6 月,行肺移植手术 16 例,其中单肺移植 7 例、双肺移植 9 例,免疫抑制方案采用他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(骁悉)和泼尼松为主的新三联和(或)辅以赛尼哌治疗。**结果** 本组中除早期 2 例双肺移植术中因出现严重的肺水肿和早期移植肺失功能死亡外,其余 14 例手术成功,术后急性排斥反应发生率为 21.4% (3/14)。应用赛尼哌辅助方案的 8 例患者术后 6 个月内无移植后急性排斥反应。在三联方案的 6 例中,术后有 3 例出现急性排斥反应。**结论** 他克莫司、骁悉和泼尼松为主的新三联和(或)辅以赛尼哌治疗方案,在预防肺移植后患者早期急性排斥反应有较好疗效。

**【关键词】** 肺; 器官移植; 急性排斥; 免疫抑制

**Immunosuppressive therapy after human lung transplantation** CAO Ke-jian, GAO Cheng-xin, QIN Yuan, HU Ding-zhong, SHI Jian-xin, YANG Jun. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: CAO Ke-jian, Email: kejian@online.sh.cn

**【Abstract】 Objective** To summarize the diagnosis and treatment of acute rejection after lung transplantation and to discuss optimized immunosuppressive therapy. **Methods** Between November 2002 and June 2006, 16 patients underwent operations on lung transplantation, 7 cases on single-lung transplantation and 9 cases on bilateral-lung transplantation. Immunosuppressive therapy was new triple drug maintenance regimen including tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF) and steroids, and (or) daclizumab. **Results** Eight cases in new triple drug maintenance regimen with daclizumab. There is no acute rejection in 6 months. Except 2 of the 8 cases died of early post-lung transplantation severe pulmonary edema and dysfunction, 3 of the rest 6 cases underwent acute rejection incident about 21.4% (3/14). **Conclusion** In this group the new triple drug maintenance regimen including tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF) and steroids, and (or) daclizumab acquired beneficial effect in preventing acute rejection after lung transplantation.

**【Key words】** Lung; Organ transplantation; Acute rejection; Immunosuppression

目前,肺移植已成为终末期良性肺部疾病唯一有效的治疗手段。成功的肺移植手术可使这些危重患者恢复正常的肺功能和生活质量,但是,中长期疗效仍不够满意。主要死亡原因是由闭塞性细支气管炎和感染所导致,这与术后的免疫治疗有关。因此,选择最优化的免疫抑制方案对提高肺移植术后中长期的疗效极为重要<sup>[1]</sup>。他克莫司作为主要的免疫抑制剂已在肾、肝、心脏和肺移植中取得良好疗效,2001 年以来,也成为部分肺移植术后最优选的免疫抑制方案<sup>[2]</sup>。

我院自 2002 年 11 月首例单侧肺叶移植获得成功以来,至 2006 年 6 月共行肺移植手术 16 例,免疫

抑制方案采用他克莫司、骁悉和泼尼松为主的新三联或辅以赛尼哌围术期治疗,现总结如下。

## 资料与方法

## 一、一般资料

2002 年 11 月至 2006 年 6 月,我院共进行了 7 例单肺移植,9 例双肺移植。其中男性 10 例,女性 6 例;年龄 20~56 岁(平均 41.5 岁)。手术后病理证实,肺淋巴管平滑肌瘤病 4 例,特发性肺纤维化 4 例,矽肺 2 例,双肺弥漫性支气管扩张症 2 例,慢性阻塞性肺气肿 3 例和弥漫性肺大疱 1 例。

## 二、免疫抑制方案

本组均选用药物他克莫司、骁悉、泼尼松新三联方案和(或)加用赛尼哌四联方案治疗,应用方法如下。

1. 围手术期用药: (1) 术日胃管内给予骁悉 1.0 g, 每天 2 次; (2) 手术开始后 6 h 内, 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 50 ml + 他克莫司 5 mg, 静脉微泵 5 ml/h 连续注入; (3) 术中在移植肺再灌注前给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射, 如为双肺移植, 则在每侧移植肺再灌注前各给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射, 术后继续给予 120 mg 每 8 h 1 次, 共 2 d; (4) 2 例术前 24 h 赛尼哌  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注 15 min 以上, 以后每隔 14 d 给药 1 次, 5 次为 1 个疗程。每次应在预定时间准时给药。由于此药费用较高, 限于经济因素考虑, 其余 6 例患者采用改良的 2 次疗法, 既移植术后第 1 和 14 天 2 次给药。

2. 术后用药: (1) 他克莫司  $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每日剂量分 2 次给药。最好是在空腹或进餐前 1 h 或进食后 2 ~ 3 h 服用, 以达到最大吸收量。术后 1 周应维持在 15 ng/ml; 3 个月内维持血药浓度 12 ng/ml; 以后维持在 7 ~ 10 ng/ml; (2) 骁悉 0.75 ~ 1.00 g 每天 2 次口服, 监测血象, 如中性粒细胞计数绝对值小于  $1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ , 应减量或停用; (3) 泼尼松术后早期  $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服, 每 3 天递减  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  至  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  维持。在术后的前 6 ~ 9 个月减到  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 1 年后改为 5 mg 每日口服。

3. 急性排斥的治疗: 急性排斥时加用静脉激素治疗, 特别是用甲泼尼龙 500 mg 每天 2 次, 3 ~ 5 d。继之增加口服泼尼松量至  $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  每日口服, 2 ~ 3 周后, 逐渐减量至  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  维持。本组共出现 3 例急性排斥反应, 都对甲泼尼龙敏感, 经 3 ~ 5 d 冲击治疗后缓解。

4. 预防感染用药方案: (1) 对巨细胞病毒不符的肺移植受体静脉应用更昔洛韦 5 mg/kg 每天 2 次, 持续 2 周, 然后改为 5 mg/kg 每周 3 次, 持续 3 个月; (2) 应用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑复合药物预防卡氏肺孢子病 1.0 g 每天 2 次口服; (3) 应用二性霉素 B  $0.2 \text{ mg/kg}$  用生理盐水稀释雾化治疗, 每 8 h 1 次, 制霉菌素稀释液漱口每天 4 次; (4) 预防真菌感染用氟康唑 0.2 g, 每天 2 次口服。

## 结 果

本组中除早期 2 例双肺移植术中因出现严重的肺水肿和早期移植肺失功能死亡外, 其余 14 例手术成功, 术后急性排斥反应发生率为 21.4% (3/14)。应用赛尼哌辅助的方案 8 例患者术后 6 个月内无移植后急性排斥反应。在三联方案的 6 例中, 术后有

3 例出现急性排斥反应, 其中 1 例 21 岁矽肺患者尤为严重, 追其原因, 发现患者有不按时服药, 且因胃肠不适而将口服免疫抑制药物偷偷丢弃的行为。该患者因此出现支气管吻合口软化、狭窄致感染, 于术后 4 个月死亡。1 例肺淋巴管平滑肌瘤病患者肺移植出院后, 因生活在农村, 抽血检查他克莫司血药浓度不便, 误将抽血时间从晨服药前 1 h, 擅自改为服药后去当地医院抽血, 导致检查他克莫司血药谷浓度偏高而减少用药量, 出现急性排斥反应, 经追问病史及时治疗和调整他克莫司药量后稳定, 应引以为戒。

有 2 例双肺移植分别于术后 1 和 7 个月出现曲霉菌感染, 伊曲康唑治疗曲霉菌感染时会显著影响他克莫司血药浓度, 前者没有及时调整他克莫司剂量致过度免疫抑制, 出现淋巴瘤症状, 后因感染败血症致多脏器功能衰竭死亡。后者及时降低他克莫司剂量, 平均  $0.72 \text{ mg/d}$ , 曲霉菌感染治愈。

本组在术后治疗中有 8 例发生血糖偏高和贫血症状, 给予控制饮食及适量胰岛素治疗和输入去白细胞血液等, 较好控制。但服药后出现呕吐、腹泻及皮肤瘙痒和手颤抖等症状也较常见, 本组患者多出现不同程度的此类症状, 经对症治疗后好转。1 例双肺移植患者术后 9 个月出现双前上肢麻木、双下肢浮肿和尿量减少, 肾功能检查肌酐增高。给予适当减少他克莫司用量和维生素  $B_{12}$  对症治疗好转。

## 讨 论

肺移植术后急性排斥反应发生率比其他器官移植后高, 其主要原因可能 (1) 没有预先行 HLA 匹配; (2) 移植肺是人体最大的实体器官, 可直接吸入外界含烟尘、毒素和感染源等气体, 接触后均可潜在地引起局部炎症和激发急性排斥; (3) 移植肺含有大量的供体抗原, 对受体淋巴细胞进行的免疫识别过程都可促进排斥的发生<sup>[2]</sup>。资料显示, 肺移植术后 6 个月内急性排斥反应发生率在由环孢霉素、霉酚酸酯和泼尼松组成三联方案中是 54%, 在他克莫司与霉酚酸酯和泼尼松组成三联方案是 49%<sup>[3]</sup>。本组术后急性排斥反应发生率是 21.4%。

急性排斥时, 可以表现为低热, 超过基础体温  $0.5 \sim 1.0^\circ\text{C}$ ; 乏力、食欲减退, 咳嗽、白痰、呼吸困难和气急等。胸片示肺门向外扩展的浸润性阴影, 似火焰状, 可伴有胸水; 血气  $\text{PaO}_2$  下降 10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 以上, 肺功能 FEV1 下降 > 10% 等。但以上临床征象没有特征性, 胸片和 CT 在排

斥反应的诊断上也没有特异性帮助。临床对肺移植术后出现无明显病因的呼吸困难、气急和低氧血症,胸片示肺片状浸润影和(或)胸水表现,要考虑到发生排斥反应的可能。其诊断主要依据有创的支气管肺泡灌洗(BAL)和纤维支气管镜(TBB)病理检查明确诊断。

一般急性排斥本身并不致死亡,但是,其发生会影响患者中长期的疗效,进一步表现为慢性移植肺功能不全,其中细支气管炎闭塞综合征(BOS)是肺移植术后长期生存者中最主要的并发症和死亡原因<sup>[4]</sup>。本组 3 例急性排斥反应时行纤维支气管镜检查,发现移植肺支气管吻合口附近黏膜苍白,呈现缺血性改变,其中 1 例出现支气管吻合口软化导致狭窄,使移植肺反复感染致死亡,教训深刻。因此,成功预防急性排斥反应一定是肺移植后免疫抑制的主要目标。

他克莫司和骁悉联合应用在预防排斥反应和治疗难治性排斥反应取得较好效果,二者有协同作用。其作为维持免疫抑制治疗方案的主要药物,近几年有明显替代环孢霉素趋势。1999 年,肺移植后 1 年有 70% 用环孢霉素和 26% 用他克莫司<sup>[5]</sup>,2002 年,肺移植后 1、5 年为各占 50%<sup>[2]</sup>。Mentzer 等<sup>[6]</sup>报道 15 例肺移植受体患者因急慢性排斥反应不能耐受,由环孢霉素改用他克莫司治疗,80% 没有再出现急性排斥,13% 出现 1 次,作者指出如更早改用他克莫司对患者更有利。其他学者也得到相同的结论,他克莫司和骁悉联合应用在肺移植术后,排斥反应发生的频度和程度都有明显减轻,对减低 BOS 发生率也有作用,患者症状和肺功能测定都有改善<sup>[3,7,8]</sup>。

抗霉菌药会使其血药浓度明显增加。因此,在抗霉菌治疗时应密切注意检测他克莫司血药浓度的变化,在维持有效的血药浓度时其最低摄入量可以明显降低。本组 1 例双肺移植术后 7 个月出现曲霉感染,用伊曲康唑治疗后,他克莫司最低时用量仅为 0.5 mg 隔天口服。在近 3 个月的治疗期间,平均用量为 0.72 mg/d,仅为原来的 12%。因此及时调整他克莫司用量,防止免疫抑制过度导致感染加重等副作用出现十分必要。

Garrity 等<sup>[9]</sup>用赛尼哌诱导治疗和他克莫司 + 硫唑嘌呤和激素,术后 6 个月,82% 患者没有出现排斥,对照组为 52%,没有增加感染。研究表明肺移植后诱导治疗能减少和延迟急性排斥事件,也减少慢性排斥事件的发生率。在 19 例胰肾联合移植术后,采用环孢霉素、霉酚酸酯和激素,其中 5 例加用

诱导治疗,肾合并移植胰腺急性排斥反应发生率是 12% (2/17)<sup>[10]</sup>。理论上使用本药可抑制 IL-2 介导的淋巴细胞激活,也即抑制了移植排斥过程中的细胞免疫反应的关键通道,但缺少大量、前瞻、随机性和安慰剂对照的试验。还不能明确比较加用诱导治疗和常规免疫抑制治疗之间的好处,在临床实践中有待更多的资料证实<sup>[11]</sup>。目前没有资料显示肺移植后应放弃诱导治疗。我们有限的临床体会支持上述观点,8 例联合应用赛尼哌治疗的患者中,2 例行正规的 5 次一个疗程的治疗方案。由于此药费用较高,限于经济因素考虑,我们其余 6 例患者采用改良的 2 次疗法,既移植术后第 1 天和 14 天 2 次给药。术后早期也无急性排斥反应发生,可供参考。

免疫抑制所致移植术后感染,尤其是抗菌素广泛应用后,较常出现的真菌感染,已引起临床重视。我们临床体会由潜在感染诱发的排斥反应发生率在上升,因此应高度重视免疫抑制药物个体化用量调整。目前也有减少激素应用的趋势,近期有文献报道在肝移植后不用激素,采用他克莫司、骁悉和辅以 2 剂赛尼哌方案取得较好效果,早期急性排斥反应发生率为 13.3%<sup>[12]</sup>。

总之,肺移植后 3 药联合维持治疗的免疫抑制方案仍是目前的标准治疗方案,本组采用他克莫司、骁悉和泼尼松为主的新三联或辅以赛尼哌围手术期治疗,在用赛尼哌治疗的患者中没有出现明显的早期急性排斥反应,术后急性排斥反应发生率为 21.4%,总体疗效满意。至于他克莫司与硫唑嘌呤或骁悉联合、以及环孢霉素与骁悉联合应用,在维持治疗中,对预防急慢性排斥反应及闭塞性细支气管炎综合征,哪一种方案效果更好,仍有待进一步长期随访观察。

## 参 考 文 献

- [1] 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 Transplantation, 2002, 21: 950-970.
- [2] Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. Eur Respir J, 2004, 23: 159-171.
- [3] Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, et al. Cyclosporine a versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of 2-center prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125: 891-900.
- [4] Sharples LD, McNeil K, Stewart S, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans; a systematic review of recent publications. J Heart Lung Transplantation, 2002, 21: 271-281.
- [5] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the

- international society for heart and lung transplantation. J Heart Lung Transplantation, 1999, 18: 611-626.
- [6] Mentzer Jr RM, Jahania MS, Lasley RD, et al. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. Transplantation, 1998, 65: 109.
- [7] Vitulo P, Oggionni T, Cascina A, et al. Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplantation, 2002, 21: 435.
- [8] Cairn J, Yek T, Banner NR, et al. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. J Heart Lung Transplantation, 2003, 22: 50.
- [9] Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin

2 antibody. Transplantation, 2001, 71: 773-777.

- [10] 杨蕾, 刘永锋, 刘树荣, 等. 胰肾联合移植术后排斥反应分析. 中华外科杂志, 2004, 42: 926-928.
- [11] Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. J Heart Lung Transplantation, 2001, 20: 1282-1290.
- [12] 陈焕伟, 甄作均, 方滨, 等. 采用他克莫司和霉酚酸酯并辅以两剂达利珠单抗的无激素免疫抑制方案预防肝移植后急性排斥反应. 中华器官移植杂志, 2006, 27: 440-441.

(收稿日期: 2006-08-14)

(本文编辑: 韩静)

## · 病例报告 ·

### 肺肌纤维瘤病一例

王邵华 黄海龙 黄海华 彭寿行 袁琳

**患者** 男性, 52 岁, 1998 年因尿毒症行同种异体肾移植术, 长期服用新山地明 + 霉酚酸酯 (骁悉) + 泼尼松三联免疫抑制剂。有病史记录的急性排斥 2 次。本次因高热 2 d 于 2005 年 9 月 28 日在我院就诊, 胸片示肋骨多处膨大, 双肺实质及间质炎症, CT 示肋骨肾性骨病改变, 双肺实质及间质炎症, 予调整新山地明剂量, 更替洛韦 + 左氧氟沙星 2 周并用氟康唑 1 周联合抗感染后体温恢复正常, 同时查痰培养、痰找抗酸杆菌等病原学检查均阴性。2 周后复查胸片示肋骨多处膨大, 双肺炎症吸收, 双肺下叶多发结节, CT 示肋骨肾性骨病改变, 双肺炎症吸收, 双肺下叶可见数个直径小于 1 cm 结节, 密度淡, 边界光整 (图 1)。予诊断性抗痨治疗无明显效果, 随访 4 个月复查 CT 双肺结节无明显变化。为明确诊断, 患者于 2006 年 2 月在全身麻醉下行胸腔镜辅助左第 6 肋间腋下小切口左下肺结节切除活检术。术中扪及左下肺 2 个质硬结节, 表面光滑, 胸膜凹陷征 (-)。结节最大者直径 0.8 cm, 最小者 0.6 cm。取最大者切除送检。

病理切片见镜下肿瘤细胞表现为两种形态: 一种为梭形肌样细胞, 胞浆淡染, 胞核狭长, 呈束状或涡状排列。另一种为分化较差的圆形、多角形细胞, 胞浆少, 胞核深染, 沿薄壁的“鹿角状”分支小血管排列。分裂象少见 (图 2)。免疫组化: 波形蛋白 (VIM) (+), 平滑肌肌动蛋白 (SMA) (+), CD34 (-), F8 (-), 结蛋白 (DES) 局灶 (+)。病理诊断: 肺肌纤维瘤病。

术后 1 年随访 CT 肺部结节无明显变化。

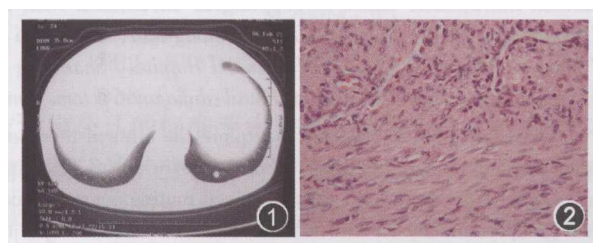


图 1 高分辨 CT 所示结节直径 0.8 cm, 边界清晰 图 2 上半部分为分化较差的圆形、多角形细胞特征性的“鹿角状”分支血管排列, 下半部分为梭形肌纤维细胞, 呈束状或涡状排列 (HE × 400)

**讨论** 多发的肌纤维瘤称为肌纤维瘤病。肌纤维瘤病临床少见, 而累及内脏器官的肌纤维瘤病更罕见。该病诊断困难, 确诊有赖病理。目前认为该病属于一种良性肿瘤。单发的肌纤维瘤推荐完整切除<sup>[1]</sup>, 而肌纤维瘤病尚无确切治疗方法, 其预后主要与病变受累部位和范围有关。累及肺者预后稍差<sup>[2]</sup>。由于该病罕见, 其发生是否与长期服用免疫抑制剂有关尚不得而知。

### 参 考 文 献

- [1] Dray MS, McCarthy SW, Palmer AA, et al. Myopericytoma: a unifying term for a spectrum of tumours that show overlapping features with myofibroma: a review of 14 cases. J Clin Pathol, 2006, 59: 67-73.
- [2] Chung EB, Enzinger FM. Infantile myofibromatosis. Cancer, 1981, 48: 1807-1818.

(收稿日期: 2007-04-16)

(本文编辑: 韩静)

作者单位: 200080 上海交通大学附属第一人民医院胸外科 (王邵华、黄海龙、黄海华、彭寿行), 病理科 (袁琳)

通讯作者: 王邵华, Email: iloveuwang@hotmail.com