

·心脏移植专栏讲座·(下)

心脏移植的并发症

Dale G. Renlund

心脏移植术后的并发症主要包括(1)原位移植的排异反应;(2)感染;(3)移植后的冠脉疾病;(4)高血压;(5)高脂血症;(6)骨质疏松症

一、原位移植后的排异反应:

1. 排异反应的监测:包括心内膜活检、超声检查及病史和体检。

2. 心内膜活检的间期:见下表

活检次数	持续时间
每周一次	4--8 周
每周二次	4--8 周
每月一次	8--12 周
每二月一次	2--6 月
每四月一次	6--12 月
每半年一次	术后 2--3 年以后

3. 超声心动监测排异反应:在心内膜活检期间,用超声心动图监测以下指标 ①舒张功能变化②收缩功能变化③室壁厚度增加④心包积液量增多。以上任何一项出现,都提示排异反应的可能,应追加一次心内膜活检。

4. 病史及体格检查:排异反应的症状常不典型亦不特异,如虚弱,无力等。但出现以下三联症应注意有无排异反应。(1)相对低血压(2)右房压力升高(3)新出现的第三心音。如果病人同时合并上述三个症状,应在当天进行心内膜活检以明确有无排异反应出现。

二、感染:

术后感染与术后时间有关系。一般来说,移植术后一个月以内的感染以细菌性感染常见。而术后 2—3 个月的感染以条件致病菌感染为主,术后一年以后再出现感染,则与普通人感染的菌谱相同。真菌的感染一般比较少见,但在以下两种情况下多见:(1)因排异反应大剂量应用皮质激素(2)因严重感染长期使用广谱抗生素。

三、心脏移植术后的冠脉疾病:

1. 发病率:心脏移植术后的冠脉疾病被认为是一种排异反应,是免疫介导的内皮损伤后的结果,发

生率很高,第一年内为 10—20%,第三年内为 25—45%,五年以内为 50—60%。这种疾病的诊断依靠冠脉造影。

2. 冠脉疾病的特点:表现为弥漫的病变,血管之间无太多的侧支循环,临床上常无症状,称为“沉默表现”。

3. 对于冠脉疾病的对策:每年给病人做一次冠脉造影,并强调病人要减少以下高危因素如吸烟、高胆固醇饮食、肥胖,不运动等。治疗上因其病变的弥漫性,很少应用 PTCA 及搭桥手术。唯一可行的方法再次心脏移植,但其存活率极低。

四、高血压的治疗:与通常高血压病人所用措施相同,如适当限制钠盐摄入,保持适当体重及适当活动等。仍不能将血压控制在 18.6/12.0kPa(140/90mmHg)以下,就应采用药物治疗。

1. 血管紧张素酶抑制剂:如 Captopril, Enalapril 和 lisinopril., 与环孢霉素合用时会引起血钾升高。

2. 钙离子通道阻滞剂如 Diltiazem, Nifedipine 和 verapamil.。但前二者会使血浆中环孢霉素浓度升高。

上述药物的剂量与通常应用剂量相同。但需指出的是由环孢霉素诱发的高血压与通常的高血压曲线相反。如上述药物不能控制血压,则可加用利尿剂,但需注意肾损害的问题。

五、高胆固醇血症:产生的原因主要有①术前即有高脂血症②由术后皮质激素的应用引起③由环孢霉素引起。预防方法:饮食控制,保持合理体重,适当的运动等。若病人血胆固醇浓度大于 240 mg/dl或者 LDH 大于 160mg/dl,则需药物治疗。

1. 高胆固醇的药物治疗:首选 Gemfibrozil,还可以用 HMG - COA 的诱导酶抑制剂。但要避免与以下药物配伍:Gemfibrozil + Lovasstatin 或 Lovsstatin + Nicotinic Acid,以防止出现肌肉病变。若应用胆酸的螯合剂如 Cholestyramine 或 Cholestipol.,会影响环孢霉素浓度,应与环孢霉素用药间隔 3~4 小时。

六、骨质疏松症: 是术后常见并发症,特别是在绝经后的女病人中容易出现。对于高危病人应在

术前给予预防性治疗。有时可以从术前半年至一年开始。绝经期后的病人可以加用雌激素。并在术后继续应用钙剂,特别是对于术后因排异反应大剂量

应用激素的病人。

(杜立同整理 张兆光审校)

(1993-11-11 收稿)

免疫抑制剂的应用

Dale G. Renlund

同种异体心脏移植后,机体发生排斥反应。这种排斥反应的过程是异体抗原刺激受者的免疫系统产生细胞免疫和体液免疫反应导致移植器官组织损伤。应用免疫抑制剂的目的就是阻断这种排斥反应过程,同时应防止过度抑制以免发生感染。

心脏移植免疫抑制包括三个部分:早期预防治疗;慢性维持治疗;发生排斥反应后的治疗。

一、慢性维持治疗:移植后无排斥反应出现时的维持治疗。常用的三种药物是环孢霉素 A(CsA),硫唑嘌呤及皮质激素。70 年代末期,仅有后两种药物,皮质激素用量很大,效果不好。80 年代早期 CsA 问世,免疫抑制剂为 CsA + 皮质激素。为减少药物用量,人们又重新启用硫唑嘌呤。即成为现在的三联用药。CsA 的作用机制是通过抑制 IL-2 产生。临床应用时,由于其药代动力学特点是静脉给药的生物利用度为口服给药的 3 倍,故人们多静脉给药。CsA 付作用有:肾毒性,轻微手震颤,高血压。如果移植后 5 年的病人血浆 CsA 浓度小于 2.0mg%,表示肾毒性尚小,故应监测血浆 CsA 水平及 Cr 水平。如 Cr 升高,应下调 CsA 用量;病人中有近 70—80% 有高血压,大量 CsA 应用可发生手震颤。头痛及感觉异常有时发生。前三种是常见的,后两种较少见。多数还有多毛症的表现,大量用可能有牙龈改变及肝毒性。与 CsA 合并应用时,许多药物可以产生协同作用。这是因为 CsA 是在肝脏通过 P₄₅₀ 辅酶代谢的。如果某些药物影响了 P₄₅₀ 即可影响 CsA 的代谢。介绍一病人,密西根人,35 岁,术后 6 月时发生口腔念珠菌感染。用酮康唑,效果很好。但 CsA 水平升到原来的 4 倍,产生了肾衰。合并应用 CsA 与具有协同作用的药物时应下调 CsA 用量。红霉素、氯霉素可使血中 CsA 浓度升高 30—60%,酮康唑可使其升高 4 倍;硫氮革酮升高 30—50%,异搏定升高 30—50%。

在发生真菌感染时应用两性霉素,这时应测 CsA 水平。使 CsA 水平升高不超过 10%,但有些药物,如甲氟咪呱有个体差异。

基本原则是:与下列药物同时应用时,应下调

CsA 并检测 CsA 水平,每周一次直到稳定。

1. 利福平:可使 CsA 加速代谢 400%。
2. 雷米封:使 CsA 代谢加速 3 倍。
3. 苯巴比妥:使其代谢加速 50%。
4. 大仑丁:使 CsA 代谢加速 2 倍。

另外,当一种药物与 CsA 是否有协同作用并不清楚时,如需合并使用应定期检测 CsA 水平。

硫唑嘌呤:抑制淋巴细胞增殖,其机制是通过其代谢产物影响淋巴细胞的 DNA 及 RNA 合成,使其增殖受抑。口服与静脉给药的生物利用度一致。故剂量应一致。其付作用有:贫血及白细胞减少。比较少见的付作用有胰腺炎及肝功损害。罕见的间质肺炎也有报道。患者发生痛风时,使用别嘌呤醇治疗时应同时调整硫唑嘌呤用量,并测 WBC 计数。其用量为 1—3mg/kg/day。WBC 计数在 4500—5500 之间,如不能耐受可用环磷酰胺代替,0.5—1.0mg/kg/day,付作用为代谢产物损伤膀胱内皮出血性膀胱炎,可在上午应用。

皮质激素:制剂为 1mg 强的松 = 0.8mg 强的松龙 = 4mg 氢化考的松,强的松用量为 5mg, Bid。付作用:①抑制垂体—肾上腺轴②减量时可发生减量综合征,如关节痛,发热③强的松应用时可产生柯兴综合征,使血压升高,骨质疏松及胆固醇升高。

OKT₃:是鼠源性单克隆抗体,其相应抗原为淋巴细胞上的 CD₃ 表面标志。使用 OKT₃ 可以清除血液中带 CD₃ 抗原的淋巴细胞。这是现有的最强免疫抑制剂。应用时有一定危险性,多在大量皮质激素无效时使用,并比较谨慎。用量为成人 5mg/day,静脉给药。付作用①首剂反应,清除的淋巴细胞可释放血管活性肽,产生高热,胃肠反应,血压下降。首剂反应发生率为 5—10%②致敏:因为 OKT₃ 是鼠源性抗体,故可产生抗抗体,还可发生其它反应,使排斥反应性质改变。所以当与其它抑制剂合用时,可抑制过度,产生感染或肿瘤。监测方法:①监测血中带有 CD₃ 的淋巴细胞数②血中 OKT₃ 浓度,前者较方便。

ATG:多克隆抗体,有 ATG 与 ALG 及 ALS 三

种。ATG 为抗胸腺细胞球蛋白,ALG 抗淋巴细胞球蛋白;ALS 抗淋巴细胞血清。制造过程是将人的胸腺细胞,淋巴细胞免疫动物产生抗体。用于治疗早期排斥反应。通过与淋巴细胞结合使之被血管内皮系统清除。马的抗胸腺细胞球蛋白可以购到。但这种 ATG 可混有抗血小板抗体,或抗基底膜抗体,故使用时可产生一些副作用。

二、早期预防治疗:标准用量为术前用 CsA 2~6mg/kg/day,口服。静脉用量为口服的 1/3;如为 100kg 的病人,100mg CsA 静滴,一直到病人手术,术后 12 小时应测血中 CsA 水平。术前另一种用药为硫唑嘌呤 4mg/kg,静脉给药。术中用甲基强的松龙。术后给 CsA 口服加硫唑嘌呤 2mg/kg/day,根据 WBC 计数和 CsA 血浓度调整药量,甲基强的松龙 125mg/次,静脉给药,8 小时一次,共用 3~4 个剂量,用完后用强的松 1mg/kg/day 1 周内减为

0.5mg/kg/day,如 100kg 病人,用强的松 50mg Bid,减为 25mg Bid,2~3 月后减为 0.2~0.3mg/kg/day。四联用药:三联 + OKT₃,或三联加 ATG 或 ALG 或 ALS。目的为有些病人肾功能差,四联可减少 CsA 用量,用四联时 CsA 可术后三天开始给药。

三、排斥反应治疗:应注意①病理分级,排斥反应的强度②是以细胞排斥反应为主还是以血清排斥反应为主③排斥反应是否引起血液动力学改变④排斥反应发生的时间⑤以前是否有排斥反应发生史。早期发生的排斥反应如引起血流动力学改变应采用更积极的治疗措施,因为排斥反应发生愈早,预后愈差。轻、中度可增加皮质激素;无效时用甲基强的松龙,分三次用药。

(董冉整理 石镜审校)
(1993-11-11 收稿)

心脏移植排异病理

Elizabeth Hammond

心脏移植与其它器官移植不同,心脏移植后急性排异反应的早期诊断更依赖于心内膜心肌活检(EMB)的病理诊断。80 年代初 Margaret. E. Billingham 根据 EMB 病理形态的特点制定了急性排异反应的组织学分级诊断标准。在病人出现排异症状前,对急性排异反应的早期作出病理诊断,使病人得到及时的治疗。因此,使我们心脏移植术后一年存活率提高 20%。到 1988 年底全世界至少有 10 种不同的心脏移植排异的病理诊断分级标准。1990 年 8 月在 Stanford 大学医学中心召开国际心脏移植学会(International Society For Heart Transplantation,简称 ISHT),会上确定了心移植后急性排异反应的组织学诊断标准(ISHT 标准)。

在做 EMB 病理诊断时,除了观察有无排异反应,还必须注意:①送检组织数目。每次 EMB 要求取 4~6 块组织,其中至少 2 块有足够诊断的心肌组织。②是否存在血管排异。③Quilty 现象。Quilty 现象是 80 年代初,Billingham 首先描述的。Quilty 现象是心内膜内皮细胞下细胞浸润,境界清楚,主要是淋巴细胞,少量浆细胞及巨噬细胞,其中常有一些小血管。有时淋巴细胞侵入肌层,环绕心肌纤维,心

肌组织结构正常。不要将 Quilty 现象误认为排异反应。④心肌坏死。在手术过程中,供心有一段缺血时间,保护心肌的冷冻低温处理,心肌细胞再灌注损伤等均可导致心肌细胞损伤和坏死,尤其移植后早期 EMB 常见灶片状心肌坏死,间质水肿,这些不是排异反应。⑤是否并发感染。⑥是否有淋巴细胞增生病变及其他病变。⑦排除在取材及处理过程中人为假象,如取到原活检部位疤痕处,活检钳钳夹损伤等。综合分析各方面因素,才能得出正确的病理诊断。

ISHT 标准中“0”级无急性排异反应,I—IV 级有不同程度的急性排异。“I_A”级(局灶性,轻度急性排异):局灶性,血管周围或间质内有少量散在淋巴细胞浸润,无心肌坏死。“I_B”级(弥漫性,轻度急性排异):弥漫性,血管周围或/及间质内淋巴细胞浸润,无心肌坏死。“II”级(灶性,中度急性排异):灶性成片淋巴细胞浸润,有/无嗜酸性白细胞,或/及心肌坏死。“III_A”级(多灶性,中度急性排异):多灶性,成片淋巴细胞浸润,有/无嗜酸性白细胞,或/及心肌坏死。“III_B”级(弥漫性,中度急性排异):大量淋巴细胞及嗜酸性白细胞浸润,偶见中性白细胞,约 75%

的心肌被淋巴细胞浸润,心肌坏死。此型少见。“Ⅳ”级(重度急性排异):弥漫性大量淋巴细胞、嗜酸性白细胞和中性白细胞等多种炎细胞浸润,心肌坏死,间质水肿、出血及血管炎。此型罕见。

我个人认为 ISHT 标准尚有不足之处:①没有提到移植后血管反应。② I_B 和 II 级之间界限很难定,我认为两者之间没有区别,可归为一类。③心肌细胞损伤很难诊断,尤其是心肌细胞损伤轻微时光镜下很难确认。

为了研究血管改变与排异之间的关系, Utah 大学病理系回顾性研究了 36 例心脏移植病人的 551 例次 EMB 标本,光镜下观察组织细胞的排异反应,并注意观察血管反应,如血管炎、内皮细胞肿胀及增生等改变。用免疫荧光法检测人的 IgG、IgM、C₃、C_{1q}、Fib 和 ALb,观察血管壁及间质内有无免疫复合物沉积。结合病人的临床资料进行综合分析。

有一患者心脏移植后 5 周移植心停止工作,但组织学检查时,无淋巴细胞浸润,没有发现使移植心停跳的原因,当时病理诊断为“非特异性移植心衰竭”,原因不明。现在再次复查 EMB 切片,早期活检组织内有较大范围的间质水肿,其中有一根血管内皮细胞明显肿胀,几周后切片中有明显血管炎及间质出血。免疫荧光检查血管周围有免疫球蛋白及补体免疫复合物沉积。病理诊断为血管排异(Vascular rejection)。

我们用光镜下组织学检查和免疫荧光法相结合,将排异反应分为 3 种类型:细胞排异(Cellular re-

jection)、血管排异(Vascular (humoral) rejection) 和混合性排异(Mixed rejection)。按我们的分类法,一些血管排异的病例,按 ISHT 标准常常是“0”级。比较三种排异类型的临床经过,血管排异预后较差,移植后长期存活率较低,3 年存活率为 57%,细胞排异预后最好,3 年存活率为 95%,混合型介于二者之间的 89%。

受体和供体 HLA 配型阳性的,只有一例除外,均为血管排异,PRA (Plasma renin activity) ≥ 5% 的亦有血管排异。

为了探讨血管排异和移植冠状动脉病变(CAD)的关系,从 1985 年至 1991 年我们研究了 402 例病例。典型的慢性排异反应为心外膜冠状动脉壁向心性纤维性增厚,使管腔狭窄或闭塞。我们认为组织交叉配型阳性的易发生 CAD。有急性血管炎,免疫荧光呈环状(血管横断面)或线条状(纵行血管)免疫复合物沉积者,CAD 发生率高。移植后远期 EMB 发现灶片状心肌坏死、溶解消失的,预示病人可能有 CAD。对 3 种不同类型排异反应随诊 5 年,发现各型的 CAD 发生率有明显差异,血管排异型 CAD 的发生率是细胞排异型的 9 倍,混合型是细胞排异型的 4.5 倍。提请大家注意血管排异反应的重要性,它容易引起 CAD 的发生,由此提出如何采用新的方法来治疗和预防此类疾病发生和发展。

(张慧信 整理)

(1993-11-08 收稿)

心脏移植术后感染

Elizabeth Hammond

心脏移植术后的一个重要问题是术后感染,术后第一年内由感染所致和由排异反应所致的死亡率基本相等。强调预防感染和控制感染方案的实施,使目前术后感染死亡率明显下降。

重要的是医生对术后感染要有高度的警惕。因为心脏移植术后的感染症状与普通感染不同,例如,可能只有低热无高热,发热时白细胞数不增高等。当病人主诉有不适感而又无特异征象时,医生应想到两个问题:术后感染和排异反应。此时,病理诊断非常重要。通常是首先做心内膜活检,其次对受怀

疑的器官也要做活检,当机立断,像怀疑排异反应一样。

心脏移植术后,由条件致病菌引起的感染多发生在术后 2~6 月期间,早期常见为切口感染、肺部炎症。术后 1—4 月还常见巨细胞病毒感染,无特异的临床症状,可累及多种脏器。引起感染的致病微生物感染类型与术前受体状况有关,如受体对弓形体没有免疫力,却接受了弓形体感染的供体,弓形体感染可直接累及心脏,所以预防极为重要。受体术前的微生物感染在术后大量免疫抑制剂治疗下也易

复发。另外,受体术前接受过心脏手术、活检、呼吸器治疗等都会增加术后感染的机会。

术后感染的部位随器官移植的不同而异。如肾移植术后发生泌尿系感染的机率要高,心脏移植术后肺炎是最常见的。早期致病微生物与其它心脏手术后感染菌谱相同。第 2 个月后则要注意巨细胞病毒、肺炎球菌等。多为公众接触传染而得。心肺同时移植术后致病微生物的类型与上述相同,但死亡率很高,术后第一年可高达 45%。

心脏移植术后尸检标本可见肺表现呈肿胀状态,内有大量出血、渗出。与 ARDS 肺的表现相似。在术后由于使用免疫抑制剂,常发生多种致病微生物感染。常规做细菌学检查,通过显微镜、电镜寻找病原体。标本多从支气管灌洗术获得。还要做病毒

培养。从病理学角度看巨细胞病毒的检出比较困难,因其可累及消化道,所以消化道内膜取样的检出率比支气管灌洗高。亦可以用抗原抗体结合法检出病毒。巨细胞病毒感染在经过处理后好转时仍要警惕与此同时并发的排异反应。也要注意免疫治疗不可过度。心脏移植术后病人一旦发生真菌感染,很难成活。真菌在消化道中也可以检出。在通过支气管取标本时应避免口腔内念球菌感染的干扰。

总之,感染和排异反应一样,是心脏移植术后死亡的重要原因之一。一旦发生了感染,其致病菌往往不只一个。

(田雨贤整理,林训生审校)

(1993—11—12 收稿)

心脏移植的桥梁

Donald B. Doty

心脏移植遇到的问题是供心的数目有限,不能满足等待作心脏移植患者的需要。美国每天大约有 2,500 位患者等待作心脏移植术。在过去的五年里,等待作移植术的患者越来越多,等待的时间也越来越长。特别对于“O”型血的患者,等待的时间就更长。因为“O”型血的供心可供任何血型的人移植,在情况紧急而又得不到同血型供心的情况下,外科医生会用“O”血型供心为病人作移植,所以“O”血型病人得到供心的机会就会更少。在等待的过程中,很多病人死亡了,死因有二个:心力衰竭和心律失常。治疗时多需要静脉注射药物,病人必须卧床,这会使身体变得很虚弱。有时药物治疗也不能控制心力衰竭,这时我们就用主动脉内气囊反搏(IABP),这种治疗开始后,病人就必须一直卧床。如果在 IABP 支持期间仍得不到供心,我们就束手无策了。

现在可以用机械辅助装置作为心脏移植的桥梁支持病人等到供心。

人工心脏存在的问题很多,如必须切除自体心室,手术操作复杂,出血、感染、中风等等,而且驱动装置体积过大,病人活动受限。

我们现在使用左室辅助装置(LVAD)不是全机械心脏进行机械辅助。所用 LVAD 为 Thoratec Laboratories Corp. 的 Heartmate 型。使用 LVAD 不必切除自

体心脏。泵体里有可活动的推板,用压缩空气驱动推板往复运动。植入时采用左室心尖部插管引流,血液泵回到升主动脉。流入和流出管道内各有一个猪主动脉瓣,泵体埋在左侧腹部腹膜外的腹肌下面。驱动装置很简单,可手控调节泵率,也可采用自动方式。自动方式下,泵体上的传感器探知人工心室完全充盈反馈给驱动装置,激发一次心室收缩,故其频率是随着身体的状况而变动的。驱动管道由腹壁穿入,经过膈肌进入人工心室。植入 LVAD 需要建立体外循环,整个手术过程历时 3—4 小时。

LVAD 适用于药物治疗无效, IABP 失败符合心脏移植指征的病人。移植入 LVAD 可改善病人的一般情况,减低心脏移植的风险。

植入 Heartmate LVAD 后,只需每日服用一片阿司匹林来预防血栓形成。

以前应用机械辅助装置结果不令人满意的原因在于应用的时机选择不好,往往拖延到出现了不可逆转的多器官损害后才开始应用。如果病人还能脱离体外循环,发生了大面积心肌梗,常规措施无效后要及时抓住时机应用机械辅助装置,否则预后不好。用 LVAD 支持心脏,待状况稳定后再做心脏移植。

(陈长城整理 张兆光审校)

(1993—11—11 日收稿)

器官移植患者肿瘤的发生

Elizabeth Hammond

心脏移植患者因长期适用免疫抑制剂,常导致肿瘤发生率较正常为高。移植术后并不是各种类型肿瘤的发生率都升高,器官移植后淋巴细胞增生症(PTLD)是脏器移植后最常见的一种疾病,它可能是肿瘤前期病变,也可能是肿瘤性病变。

在环孢霉素 A(CsA)临床运用之前,皮肤癌的发生率最高,高达 45%;而 PTLD 的发生率仅为 12%。当 CsA 运用以后,肿瘤的分布发生了明显的变化,PTLD 上升为 41%,而皮肤鳞癌降为 15%,另外三种器官移植后常见的肿瘤:卡波氏肉瘤(8%),宫颈癌(2%)和外阴部肿瘤,其发生率在 CsA 临床运用前后无明显变化。以上五种肿瘤除皮肤癌以外在正常情况下都较少发生。但这些肿瘤均有一个共性,即与病毒感染有关,PTLD 与 EB 病毒有关,皮肤癌与疱疹病毒有关,而卡波氏肉瘤和宫颈癌则分别与巨细胞病毒和乳头状病毒有关。

器官移植术后病毒感染导致肿瘤发生的原因之一是由于同种移植器官的慢性、持续性免疫刺激,此外免疫抑制剂的长期应用也是一个原因。上述各种肿瘤的发生与所移植的器官也有密切关系,PTLD 在肾移植患者中的发生率仅为 1%,而在心肺联合移植患者中的发生率则高达 4.6—9.4%,据文献报道,约 90% 的心肺联合移植患者有原发性 EB 病毒感染,这说明 EB 病毒的感染可能是 PTLD 发生率较高的一个原因。根据以上情况,术前对供体和受体进行血清学检查而断定是否有 EB 病毒感染,可以减少 PTLD 的发生。PTLD 发生的部位在 CsA 运用前后也发生了变化,在 CsA 运用之前,78% 的 PTLD 发生在淋巴结外,而运用 CsA 后,PTLD 的淋巴结外发生率降为 53%,应值得注意的是,运用 CsA 后消化道是发生 PTLD 的常见部位;中枢神经系统 PTLD 的发生率在运用 CsA 由 50% 降到 3%,正是基于以上变化,器官移植患者术后有了明显改善。

PTLD 有时累及移植的脏器,17% 的移植肾脏会发生 PTLD,移植心脏 PTLD 的发生率较低,但心肺联合移植时发生率高达 60%。组织学检查有时很难鉴别 PTLD 为良性或恶性。PTLD 的淋巴细胞可

为多形态(多克隆)或单一形态(单克隆),二者可以相互转变。运用免疫组化方法可以确定 PTLD 淋巴细胞中有无 EB 病毒,这时治疗没有指导作用,但对于心脏移植患者通过这种方法可以对 PTLD 和排斥反应进行鉴别,另外通过以上方法也可以鉴别 PTLD 是单克隆或多克隆。

PTLD 发病的可能机理为:EB 病毒感染 B 淋巴细胞,正常情况下 T 淋巴细胞产生干扰素等抑制病毒的繁殖。当运用 CsA 后,T 抑制细胞不能增殖,无法保护机体抵御外来的感染。另外,移植器官持续性的免疫刺激使 EB 病毒感染向肿瘤化发展。这种结果导致 B 淋巴细胞大量增殖,它可能为多克隆性也可能为单克隆性,当侵及组织后就导致 PTLD 的发生。因此,当临床检查发现有大量 B 淋巴细胞增殖时,应减少免疫抑制剂的应用剂量,使机体恢复部分免疫功能,减弱这种持续性的免疫刺激。如果我们不在此阶段进行处理,增殖的部分 B 淋巴细胞可能发生基因突变,导致单克隆或多克隆 PTLD 的发生。如果发展到恶性肿瘤这一阶段,即使中断免疫抑制治疗也无济于事。心脏移植患者中,其它免疫抑制剂致 PTLD 的作用可能较 CsA 大,有报道 OKT₃ 致 PTLD 作用更大。我们认为 PTLD 的发生是所有免疫抑制剂的共同效应,如果给器官移植患者一个大剂量的免疫抑制剂治疗,就易导致 PTLD 的发生。综上所述,我们认为:(一)当发现患者 PTLD 处于多克隆阶段,应减少免疫抑制剂的剂量。(二)若移植的器官不是心脏而是其它器官,比如是肾脏,可以考虑将其摘除。(三)可以加用一些抗病毒药物。但当肿瘤发展到恶性阶段,即使运用各种方法,治疗效果均不佳。

皮肤癌的治疗与常规皮肤癌治疗方法相同,但这类患者较易发生淋巴结的转移。除了以上所提及的五种肿瘤,在器官移植患者中发病率较高外,其它肿瘤的发生在器官移植患者和正常人群相似。

(宋永强整理 张慧信审校)

(1993—11—11 收稿)