

# 肺移植术后急性排斥反应的早期诊断

中南大学湘雅医院心胸外科(长沙 410008) 张位星 陈胜喜

肺移植术后急性排斥反应是导致肺移植失败的主要原因之一,但目前仍无有效的早期诊断指标。本文对我国首例体外循环下肺移植术后早期急性排斥反应进行监测,结果发现辅助 T 淋巴细胞(CD<sub>4</sub>)/抑制 T 淋巴细胞(CD<sub>8</sub>)比值升高,白介素 6(IL-6)增加较临床排斥反应提早数天出现,有助于早期诊断,而 C 反应蛋白(CRP)持续阳性提示有加速性排斥反应,预后不良。

**关键词** 肺移植 急性排斥反应 早期诊断

**分类号** R655.3

肺移植已成为治疗终末期肺部疾病的主要治疗方法,但影响其疗效的术后排斥反应较肝、肾移植术后排斥反应发生更迅速、更严重<sup>[1]</sup>。目前对肺移植术后急性排斥反应仍无有效的早期诊断指标<sup>[2]</sup>,本文对我国首例体外循环下肺移植术后早期急性排斥反应的早期诊断进行了初步探讨,报道如下。

## 1 临床资料

中年男性,因双肺纤维化、呼吸功能衰竭,于 1997 年 9 月 30 日在体外循环下行左肺移植术,术后辅助呼吸 72h 后拔除气管插管。动态监测动脉血氧分压 PaO<sub>2</sub>、胸部 X 光片、痰量、肛温。术后第 3 天起自诉气促不适、痰量增加,肺部听诊有湿罗音,PaO<sub>2</sub> 明显下降,胸片示移植肺渗出性病变,综合判定为急性排斥反应,经甲基强的松龙 480mg 冲击 3 次治疗后明显好转,但术后第 7 天再次类似发作,且进行性加重,经加大剂量的甲基强的松龙反复冲击以及多种治疗无效于术后第 9 天死亡。死后病检为重度急性排斥反应(4 级)<sup>[3]</sup>。

## 2 观察指标及结果

### 2.1 T 细胞亚群及 C 反应蛋白

术前及术后当天,2、4 和 6d 抽血 10ml,由湘雅医院免疫室测定辅助 T 淋巴细胞 CD<sub>4</sub>,抑制 T 淋巴细胞 CD<sub>8</sub> 及 C 反应蛋白,并计算 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值,结果示术后当天起 CD<sub>4</sub> 升高,CD<sub>8</sub> 下降,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 持续高于 1.3,CRP 从术后当天起持续升高,见附表。

### 2.2 细胞因子测定

以酶标 ELSA 法测定白介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子(TNF-α),试剂盒购自深圳晶美公司,按

说明书进行操作,结果示 IL-6 在术后呈波浪性增高,而 TNFα 却在术后 6d 时才明显升高,见附表。

附表 肺移植术后早期监测指标

时间(d)	CD <sub>4</sub> (%)	CD <sub>8</sub> (%)	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/ml)	TNFα (pg/ml)
术前	20	30	0.7	4.89	7.27	150.00
术后当天	50	13	3.8	21.40	5.45	52.50
术后 2d	48	12	4.0	62.30	18.18	112.50
术后 4d	44	12	3.7	39.90	5.44	157.50
术后 6d	40	11	3.6	12.20	10.91	1500.00

## 3 讨论

目前肺移植术后急性排斥反应仍依靠临床观察、胸片及血气检查等综合判定,肺活检虽然有助于诊断,但应用受限<sup>[2]</sup>。本例通过观察 PaO<sub>2</sub>、胸片、肺部罗音、肛温及痰量等指标诊断术后发生 2 次急性排斥反应,第 1 次经抗排斥治疗后上述指标均有改善,说明诊断是正确的,也就是说在现有条件下仔细全面的临床观察仍有助于诊断肺移植术后急性排斥反应,但无法在典型临床表现发现之前更早作出诊断。

本例肺移植术的当天起 CD<sub>4</sub> 升高,CD<sub>8</sub> 下降,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值上升且持续高于 1.3,而临床上出现明显急性排斥反应是术后第 3 天和第 7 天,已晚了 2d,提示 CD<sub>4</sub> 升高,CD<sub>8</sub> 下降及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 升高且持续高于 1.3 与急性排斥反应有关<sup>[3]</sup>,并有预告作用。

IL-6 从术后 2d 起间歇性升高,亦较排斥反应的临床表现提前出现,而 TNFα 则在第 2 次急性排斥反应时才明显升高,这与文献<sup>[2]</sup>结果相似,即 IL-6 间歇性升高可提前 1~3d 预告急性排斥反应的发生,而 TNFα 则是在排斥反应过程中产生的。

中,这主要<sup>[2,3]</sup>和高胰岛素血症有关,高胰岛素血症通过促进血管平滑肌细胞的增生,胆固醇合成并降低 HDL 而促进动脉粥样硬化(AS)斑块形式。冠状动脉造影发现<sup>[4]</sup>,合并有糖尿病组的患者冠状动脉多支病变,弥漫性病变和钙化病变以及左主干病变均明显多于未合并糖尿病组。本组资料显示的多部位梗塞及二次梗塞的特点,也证实了这一点。由于糖尿病病人冠状动脉狭窄严重、病变广泛,所以各分支之间的代偿吻合能力也必然减少,冠状动脉侧支循环代偿功能减退,加之粥样硬化斑块不稳定,易在狭窄基础上并发血栓形式。糖尿病病人血小板聚集率高,血浆纤溶酶原激活抑制剂(PAI)活性增加,纤溶活性下降,溶栓治疗疗效差,故二次梗塞率高。

糖尿病患者急性心肌梗塞后较非糖尿病者心功能差,且易并发肺部感染、室性心律失常危险度住院死亡率增加。这与糖尿病患者发生急性心肌梗塞时冠状动脉病变广泛且严重,造成的梗塞面积较大有直接关系,另外糖尿病可引起<sup>[5,6]</sup>心肌营养代谢障碍及心肌微小血管病变,如血管壁的增厚、毛细血管基底膜的增厚,从而导致较广泛的心肌细胞萎缩,间质纤维组织增生或纤维化,进而出现心脏扩大或心肌肥厚,即糖尿病性心肌病,当心肌梗塞发生时,易促发心功能不全、心力衰竭。糖尿病自主神经病变可引起 Q-T 间期延长<sup>[7]</sup>,是造成糖尿病发生急性心肌梗塞后室性心律失常危险度增加的因素之一。

(上接第 64 页)

CRP 在一般排斥反应中均 $< 8\text{mg/L}$ ,如果持续高于  $8\text{mg/L}$ ,则说明有加速型排斥反应,预后不良<sup>[4]</sup>,本例术前 $< 8\text{mg/L}$ ,术后当天起持续明显升高,提示有加速型急性排斥反应存在,这可能是第 2 次急排时抗排斥治疗效果不良的原因。

通过对本例观察发现,肺移植术后早期急性排斥反应可根据临床症状、胸片、痰量、 $\text{PaO}_2$  等指标明确诊断,但为时太晚,其实,急性排斥反应在体内早已进行,只是我们尚未及早认识。 $\text{CD}_4$  升高、 $\text{CD}_8$  下降、 $\text{CD}_4/\text{CD}_8$  上升及 IL-6 增高,均在典型的临床表现之前出现,有助于早期诊断。同时还观察到,此例术后 CRP 持续高于正常这一现象,能否成为辅助上述检测指标作为更早诊断排斥反应及提示预后的有力指标,以及  $\text{CD}_4$  升高、 $\text{CD}_8$  下降、 $\text{CD}_4/\text{CD}_8$  上

其严重并发症是导致死亡的主要原因,提示糖尿病急性心肌梗塞后预后较差。

糖尿病患者由于冠状动脉粥样硬化程度重,多部位梗塞及二次梗塞发生率较高,易并发严重的心功能不全、肺部感染、心律失常、心源性休克,由于常常同时存在心脏自主神经病变,急性心肌梗塞发生时症状不典型者较多,易延误诊断、治疗,预后较差,故应积极做好糖尿病急性心肌梗塞的预防工作,争取早期诊断和迅速有效地急救处理,对减少糖尿病患者心肌梗塞的发生及梗塞后的死亡率改善预后是非常重要的。

## 参 考 文 献

- 1 贾树尔,王桂艳 王 云. 糖尿病合并急性心肌梗塞 26 例临床分析. 中国急救医学, 1999; 19: 233
- 2 Rutherford PA, Thomas TIL, Wilkinson R. Insulin resistance and hypertension implications for treatment. Postgrad Med J, 1991; 67: 869
- 3 MacRury S, Lowe G. Blood rheology in diabetes mellitus. Diabetic Med, 1990; 7: 285
- 4 赵文淑,崔 亮,魏 抒,等. 急性心肌梗塞合并糖尿病患者的冠状动脉造影及临床特点分析. 中国介入心脏病学杂志, 1999; 7: 153
- 5 Fischer VN, Barner HB, Leskiw L. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. Diabetes, 1979; 28: 713
- 6 Hamby RL, Zonerach S, Sherman S. Diabetic Cardiomyopathy. JAMA, 1971; 229: 1719

(2000-09-03 收稿 欧淑其审稿 唐小玲编辑)

升, IL-6 增高的早期诊断意义均有待更加深入研究。

## 参 考 文 献

- 1 Trulock EP. Management of Lung transplant rejection. Chest, 1993; 103: 1566
- 2 Yoshida Y, Lawki Y, Pham S, et al. Benefits of Posttransplantation monitoring of interleukin 6 in lung transplantation. Ann Thorac Surg, 1993; 55: 89~93
- 3 Cosimi AB, Colvin RB, Burton RC, et al. Use of monoclonal antibodies to T-cell Subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. N Eng J Med, 1981; 305: 308~314
- 4 荆其叶,毛 沁. C 反应蛋白早期诊断肾移植加速性排斥的意义. 中华器官移植杂志, 1996; 17: 107~109
- 5 Yoasem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the 1990 working formulation for classification of pulmonary allograft rejection. Lung Rejection Study group J Heart Lung Transplant, 1996; 15: 1~15

(2001-04-20 收稿 罗万俊审稿 潘爱华编辑)