

复方磺胺甲噁唑联合早期停用皮质类固醇激素预防心脏移植术后感染并发症

周曼玲, 魏翔, 朱学海, 潘友民, 王海灏 (华中科技大学同济医学院附属同济医院 心脏大血管外科, 武汉 430030)

【摘要】目的 探讨复方磺胺甲噁唑和皮质类固醇激素对心脏移植术后感染并发症的影响。**方法** 选取本院2011年1月至2013年3月实施同种异体原位心脏移植62例患者为研究对象, 62例患者中6例失访, 其余56例患者分为空白对照组(23例)、参考对照组(14例)和干预组(19例)。三组患者均采取相同的免疫抑制方案(他克莫司+霉酚酸酯+皮质类固醇激素)。空白对照组患者保持免疫抑制方案不变, 不进行其他干预; 参考对照组患者术后3个月内停用皮质类固醇激素; 干预组患者术后3个月内停用皮质类固醇激素, 同时口服复方磺胺甲噁唑。术后均随访6~24个月, 评估三组患者心脏移植术后生存率、移植心脏排斥反应发生率以及感染、高血脂、高血糖等并发症发生率。**结果** 干预组患者感染发生率显著低于参考对照组和空白对照组($P < 0.05$), 参考对照组患者感染发生率显著低于空白对照组($P < 0.05$)。干预组和参考对照组患者高血糖、高血脂发生率均显著低于空白对照组($P < 0.05$)。三组患者移植术后生存率和排斥反应发生率比较差异均无显著性($P > 0.05$)。**结论** 心脏移植术后早期停用皮质类固醇激素并不会显著增加排斥反应的发生, 但能明显减少感染、高血糖等并发症的发生, 联合使用复方磺胺甲噁唑能有效预防心脏移植术后感染并发症的发生, 是一种安全有效且经济实惠的预防手段。

【关键词】 心脏移植; 皮质类固醇激素; 复方磺胺甲噁唑; 并发症

Compound sulfamethoxazole combined with early discontinuation of corticosteroids hormones to prevent infection complication after heart transplantation

ZHOU Man-ling, WEI Xiang, ZHU Xue-hai, PAN You-min, WANG Hai-hao (Department of Cardiac-aorta, Tongji Hospital, Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Corresponding author: WANG Hai-hao, E-mail: hhwang@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore influences of compound sulfamethoxazole and corticosteroid on complications after heart transplantation. **Method** 62 patients underwent orthotopic allograft heart transplantation implemented in our hospital from January 2011 to March 2013 were selected as objects of study. 6 patients out of 62 patients lost follow up, remained 56 patients were divided into blank control group (23 patients), reference control group (14 patients) and intervention group (19 patients). Three groups of patients adopted the same immunosuppression solution (tacrolimus + mycophenolate mofetil + corticosteroid hormone). Patients in blank control group were treated with immunosuppression plan unchanged without other interventions. Patients in reference control group discontinued taking corticosteroids within 3 months after operations. Patients in intervention group discontinued taking corticosteroids within 3 months after operations and orally took compound sulfamethoxazole. 6 ~ 24 months of postoperative follow-up were made after operation, the heart transplantation survival rate, incidence of rejection reaction, and incidences of complications including infection, hyperlipemia and hyperglycemia of patients were compared between the three groups. **Result** The incidence of infections in intervention group was significantly lower than blank

control group and reference control group ($P < 0.05$), the incidence of infections in reference control group was significantly lower than blank control group ($P < 0.05$). The incidence of hyperglycemia, hyperlipemia in intervention group and reference control group were significantly lower than blank control group ($P < 0.05$). The comparison differences in survival rates and incidences of rejection reaction between the three groups were not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Early discontinuation corticosteroids after heart transplantation will not significantly increase the incidence of rejection reaction, but it can obviously reduce the incidence of complications including the infection, rejection reaction, and combined with compound sulfamethoxazole can effectively prevent the incidence of infection after heart transplantation, being a safe, effective and economical means of prevention.

【Key words】 Heart transplantation; Corticosteroid; Compound sulfamethoxazole; Complications

同种异体心脏移植是目前治疗终末期心脏疾病的主要手段之一,术后免疫抑制药物在有效减少排斥反应的同时,也显著增加了术后感染等并发症发生率^[1]。感染是器官移植术后的主要并发症,目前尚无统一的预防方案。有移植学家提出长期口服更昔洛韦可减少肝、肾移植术后肺部巨细胞病毒(CMV)感染的发生率^[2],在心脏移植术中同样有使用更昔洛韦的报道^[3]。然而,更昔洛韦预防CMV感染需要长期服用(至少3个月),且移植术后感染的病源体不仅是CMV,还可能有细菌、真菌、寄生虫等^[4,5]。实体器官移植术后免疫抑制方案常规采用他克莫司+霉酚酸酯+皮质类固醇激素三药联合方案,但近年来,肝、肾移植领域陆续有专家提出术后早期减停皮质类固醇激素以减少感染、代谢紊乱、骨质疏松等并发症^[6],而这一调整是否适用于心脏移植术尚未见明确报道。本研究对本院2011年1月至2013年3月实施的62例同种异体原位心脏移植患者进行随机分组和干预,观察并发症的发生情况并探讨其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院心脏大血管外科2011年1月至2013年3月实施同种异体原位心脏移植患者62例为研究对象。均为首次接受心脏移植术,且术前未曾接受其他器官移植术。所有患者手术前后均未接受单克隆抗体诱导或抗排斥治疗。本研究经本院医学伦理委员会批准,并遵循《赫尔辛基宣言》精神,所有患者及家属知情同意,并签署知情同意书。62例患者因外科手术等原因于围术期死亡或脱访6例,其余56例患者中,男39例,女17例,根据不同用药方案将56例患者分为空白对

照组、参考对照组和干预组。空白对照组23例患者,男17例,女6例;年龄20~65岁,平均 (42.5 ± 1.5) 岁。参考对照组14例患者,男9例,女5例;年龄21~66岁,平均 (43.5 ± 1.5) 岁。干预组19例患者,男13例,女6例;年龄22~66岁,平均 (42.3 ± 3.5) 岁。三组患者性别比例、年龄比较差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 三组患者心脏移植术后均采用相同免疫抑制方案(他克莫司+霉酚酸酯+皮质类固醇激素):他克莫司初始剂量 $0.10 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,后根据血药浓度调整剂量,霉酚酸酯 $1.0 \sim 1.5 \text{ g}/\text{d}$,皮质类固醇激素首用甲基泼尼松龙 $5 \sim 8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,3天后改为醋酸泼尼松, $60 \sim 80 \text{ mg}/\text{d}$ 逐渐减量,约1周后以 $10 \text{ mg}/\text{d}$ 长期维持。空白对照组患者保持免疫抑制方案不变,不进行其他干预。参考对照组患者术后3个月内停用皮质类固醇激素,但不进行其他干预。干预组患者术后3个月内停用皮质类固醇激素,同时术后1个月口服复方磺胺甲噁唑,剂量为 $0.96 \text{ g}/\text{d}$,6小时/次,服用 $5 \sim 7$ 天。

1.3 观察指标 所有患者均随访6~24个月。评估三组患者心脏移植术后生存率、移植心脏排斥反应发生率以及感染、高血脂、高血糖等并发症发生率。排斥反应须以移植心内膜活检证实。若患者体温升高、白细胞含量升高、影像学检查显示明显感染灶、血/痰培养寻找明确病原体,符合其中2项以上诊断为感染;每日随机检测2次血脂、血糖,2次均高于正常值诊断为高血脂和高血糖。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以%表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$

表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 三组患者术后感染发生情况比较 空白对照组 4 例（17.4%）患者发生感染，其中 3 例为肺部感染（病原体包括细菌、真菌和 CMV），1 例为肛周尖锐湿疣，其中 1 例肺部感染患者死亡。参考对照组 1 例（7.1%）患者发生肺部感染，未检出明确病原体，无死亡病例。干预组无一例发生感染。三组患者术后感染发生率比较差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）（表 1）。

表 1 三组患者术后感染发生情况比较

组别	例数（例）	感染例数（例）	感染发生率
空白对照组	23	4	17.4%
参考对照组	14	1	7.1%*
干预组	19	0	0.0%*

注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

2.2 三组患者术后高血脂、高血糖发生情况比较 干预组和参考对照组患者高血糖及高血脂发生率均显著低于空白对照组（ $P < 0.05$ ）（表 2）。

表 2 三组患者术后高血脂、高血糖发生情况比较 [例（%）]

组别	例数（例）	高血脂	高血糖
空白对照组	23	11（47.8）*	7（30.4）*
参考对照组	14	6（42.9）	3（21.4）
干预组	19	7（36.8）	3（15.8）

注：与干预组、参考对照组比较，* $P < 0.05$

2.3 三组患者排斥反应发生率比较 三组各有 1 例患者发生急性排斥反应，无死亡病例。三组间移植术后生存率和排斥反应发生率比较差异均无显著性（ $P > 0.05$ ）。

3 讨论

器官移植术后免疫抑制治疗是一把“双刃剑”，免疫抑制过度可能导致严重感染，而免疫抑制不足又可能导致排斥反应，严重感染和排斥反应都可能导致患者死亡。由于免疫抑制个体化治疗的特殊性，不同的移植中心和移植医师对器官移植术后免疫抑制治疗方案均持不同观点和态度。近年来心脏移植在我国逐渐开展，目前每年开展心脏移植术例数在 30 例以上的移植中心仅有三家，病例数和术后监测时间不足均使得心脏移植术后免疫抑制治疗无法取得广泛的共识。

进入“环孢素时代”后，实体器官移植的基础

免疫抑制治疗一直都是钙调素抑制剂，包括环孢素 A 或他克莫司。由于他克莫司的良好免疫抑制功能和较小的不良反应，本院心脏移植中心的心脏移植术后患者基本上服用他克莫司，再辅以霉酚酸酯或雷帕霉素。皮质类固醇激素是历史最悠久的免疫抑制剂之一，它对免疫反应的许多环节均有影响，主要抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理，阻碍淋巴细胞 DNA 合成和有丝分裂，同时溶解和破坏淋巴细胞，使外周淋巴细胞明显减少，并损伤浆细胞，抑制细胞免疫反应和体液免疫反应，缓解免疫反应对人体的损害^[7]。但是，皮质类固醇激素容易引起机体代谢紊乱、水钠潴留、骨质疏松等不良反应^[8-10]。因此，近年来，在肝、肾移植术后，早期停用、减用皮质类固醇激素的呼声较高，然而在心脏移植领域却未见报道。事实上，皮质类固醇激素引起的高血脂、高血压等不良反应对移植心脏的影响更甚。

本研究发现停用皮质类固醇激素后感染和高血糖的发生率明显下降，而高血脂的变化并不大。虽然他克莫司的主要不良反应未引起移植后糖尿病^[11]，但停用皮质类固醇激素后可有助于减少高血糖的发生，提示他克莫司与皮质类固醇激素联用更易发生移植后糖尿病。而且本研究发现，停用皮质类固醇激素并不增加排斥反应的发生，显示皮质类固醇激素虽然在移植术后发挥免疫抑制作用，但其免疫抑制功能与他克莫司和霉酚酸酯相比较弱，移植术后的主要免疫抑制作用并不由皮质类固醇激素产生，术后早期停用皮质类固醇激素是安全有效的。

实体器官移植术后感染是移植的主要并发症之一，感染部位主要位于肺部，感染病原体往往不易检出。笔者曾对肝、肾移植术后病原体检测，主要检出病原体依次为病毒、细胞、真菌、寄生虫^[12]，然而在心脏移植术后病毒的检出率低于肝、肾移植，主要病原体依次为细菌、真菌、病毒和寄生虫。这可能由于 CMV 感染多数在术前就存在，术后在免疫抑制状态下暴发；而心脏移植等待患者术前多心功能较差，如果同时合并 CMV 感染易致心肺功能进一步恶化而死亡，故接受心脏移植患者术前 CMV 感染并不重，术后发病率也相对较低。

复方磺胺甲噁唑作为一种口服的抗生素，对革

兰阴性杆菌、革兰阳性球菌均有杀灭作用,尤其对卡氏肺孢子虫感染是治疗首选^[13,14]。在我国目前抗生素滥用的背景下,复方磺胺甲噁唑作为一款价格低廉的抗生素却鲜有大面积使用的报道。本院微生物药敏培养中,复方磺胺甲噁唑是唯一有效的抗生素。本研究对心脏移植术后患者选用复方磺胺甲噁唑作用预防感染的主要手段正是基于上述考虑。本研究结果显示,使用复方磺胺甲噁唑联合早期停用皮质类固醇激素后,心脏移植患者术后感染发生率明显下降,证实这是一种实用有效且经济的预防手段,值得推广。

参考文献

- [1] Hattori Y, Tanaka H, Teranishi J, et al. Influence of cytochrome P450 3A5 polymorphisms on viral infection incidence in kidney transplant patients treated with tacrolimus[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2):570-573.
- [2] Gourishankar S, Wong W, Dorval M. Meta-analysis of prophylaxis of CMV disease in solid organ transplantation: is Ganciclovir a superior agent to Acyclovir?[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2):1870-1872.
- [3] Antretter H, Hofer D, Hangler H, et al. Is it possible to reduce CMV-infections after heart transplantation with a three-month antiviral prophylaxis? 7 years experience with ganciclovir[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2004, 116(15-16):542-551.
- [4] Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):6211-6220.
- [5] Chokkalingam Mani B, Mathur M, Clauss H, et al. Strongy-

- loides stercoralis and Organ Transplantation[J]. *Case Rep Transplant*, 2013, 2013:549038.
- [6] Augustine JJ, Hricik DE. Are maintenance corticosteroids no longer necessary after kidney transplantation?[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3):383-384.
- [7] Curtis J. Corticosteroids and kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(5):907-908.
- [8] Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, et al. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 39(4):243-253.
- [9] Paulus P, Holfeld J, Urbchat A, et al. Prednisolone as preservation additive prevents from ischemia reperfusion injury in a rat model of orthotopic lung transplantation[J]. *PloS One*, 2013, 8(8):e73298.
- [10] Ye X, Huang J, Pan Q, et al. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PloS One*, 2013, 8(8):e72635.
- [11] van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2005, 79(11):1465-1469.
- [12] 王海灏, 赵建平, 张伟杰, 等. 器官移植术后肺部感染的特点及治疗[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2005, 5(6):355-357.
- [13] Lobo ML, Esteves F, de Sousa B, et al. Therapeutic potential of caspofungin combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia: a pilot study in mice[J]. *PloS One*, 2013, 8(8):e70619.
- [14] Goldman JL, Jackson MA, Herigon JC, et al. Trends in adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1):e103-e108.

收稿日期: 2014-08-22