

供受者 ABO 血型不合心脏移植 16 例临床分析

黄雪珊 陈良万 陈道中

【摘要】 目的 探讨供受者 ABO 血型不合心脏移植的疗效。方法 回顾性分析 16 例供受者 ABO 血型不合心脏移植受者临床资料,男性 12 例,女性 4 例,采用免疫诱导和环孢素+吗替麦考酚酯+泼尼松三联免疫抑制方案。结果 移植后受者围手术期发生急性排斥反应 3 例(2 例经产女性受者死亡) 移植后 2 年发生急性排斥反应 1 例 感染 4 例。14 例长期存活。未发现慢性移植物血管病。结论 供受者 ABO 血型相容而不合的心脏移植临床疗效良好,但应慎重选择受者。

【关键词】 心脏移植; ABO 血型不合; 移植物排斥反应; 免疫抑制

ABO mismatch in heart transplantation: analysis of 16 cases HUANG Xue-shan, CHEN Liang-wan, CHEN Dao-zhong. Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: CHEN Dao-zhong, Email: drhxs@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of ABO-mismatched heart transplantation. **Methods** A retrospective review was undertaken on the clinical data of 16 patients, including 12 males and 4 females, undergoing ABO mismatch orthotopic heart transplantation for end-stage cardiac disease in our center. The patients received induced therapy protocols perioperatively and standard triple maintenance immunosuppressive therapy postoperatively. **Results** Three recipients had acute allograft rejection in the early postoperative courses and were treated with steroid-pulse therapy, and 2 of whom were multipara and died. One recipient had late acute rejection 2 years after transplantation and 4 had pulmonary infection including the above 2 deaths. The 14 survivals had a good quality of life and no episode of rejection or infection or chronic graft arteriosclerosis was observed during the follow-up period. **Conclusion** The clinical efficacy of compatible ABO-mismatch heart transplantation is acceptable while evaluation and selection of recipients should be cautiously conducted.

【Key words】 Heart transplantation; ABO mismatch; Graft rejection; Immunosuppression

器官移植已成为目前治疗终末期器官疾病的最佳方法之一,等待移植的患者越来越多,而供者却严重缺乏。为了缓解供者短缺状况和一些特殊类型患者如婴儿等的需求,采用技术手段扩大供器官池和充分利用不同血型供器官成为目前器官移植的热点。供受者 ABO 血型不合的移植在肝、肾、心脏移植均有尝试^[1-5]。福建医科大学附属协和医院心脏外科自 2003 年 3 月至 2011 年 3 月共完成 ABO 血型不合心脏移植手术 16 例,占同期 106 例心脏移植总数的 15%,效果良好,现总结如下。

1 对象与方法

1.1 对象

16 例受者,男性 12 例,女性 4 例;年龄 16~52 岁,平均(37±16)岁,体质量 35~89 kg,平均(58±16) kg。原发病包括扩张型心肌病 14 例,肥厚型心肌病伴左心室内附壁血栓、恶性心律失常安装永久起搏器 2 例;移植前心功能Ⅲ~Ⅳ级,有心搏骤停抢救史 2 例,合并肾功能不全 6 例、HBsAg 阳性 2 例(其中 1 例 HBcAg、HBeAg 也阳性)、2 型糖尿病 2 例和高胆固醇血症 1 例。1 例有多次输血史受者和 2 例经产妇的群体反应性抗体(PRA)水平分别为 15% 和 20%、20%,其余均小于 10%,供受者补体依赖的细胞毒性(CDC)试验阴性,仅早期 2 例行 HLA 配型,结果 4、5 位点错配各 1 例。

1.2 方 法

按照输血原则, A、B 型血受者接受 O 型血供心, AB 型血受者接受 A、B 或 O 型血供心。受者和供者的血型配合如表 1 所示。受者移植前均告知血型不合移植事宜, 并签署知情同意书。移植术式: 经典型 4 例, 双腔式 12 例。

表 1 16 例接受血型不合供心受者心脏移植后并发症发生情况及转归

受者 血型	供者 血型	例数(男性/ 女性)	近期 AR	中远期 AR	感染	CGA	死亡
A	O	5 (3/2)	2	0	2	0	2
B	O	3 (3/0)	0	0	0	0	0
AB	A	3 (2/1)	0	1	0	0	0
AB	B	2 (2/0)	0	0	1	0	0
AB	O	3 (2/1)	1	0	1	0	0

注: AR, 急性排斥反应; CGA, 慢性移植血管病

所有受者均采用免疫诱导方案: 抗 Tac 单克隆抗体(商品名赛尼哌) 50 mg 移植前和移植后第 14 天给予; 巴利昔单抗(商品名舒莱) 20 mg 移植前和移植后 3 d 给予。移植后采用环孢素为基础的新三联免疫抑制方案即环孢素 + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松三联方案^[6-7]。环孢素 $3 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据环孢素全血浓度个体化调整最适服用量, 目标谷浓度为 $200 \sim 300 \text{ } \mu\text{g/L}$, 服药后 2 h 浓度为 $700 \sim 1000 \text{ } \mu\text{g/L}$ 。吗替麦考酚酯(商品名骁悉) 剂量为 2.0 g/d 。泼尼松初始服用量为 $0.8 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 移植后 1 个月内递减至 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。除 2 例合并乙型肝炎和 1 例合并高胆固醇血症的受者维持 1 个月后停药, 其余受者均维持 1 年后停药。术后根据经验或药物敏感性结果进行预防或抗感染治疗。合并 HBV 感染受者移植后长期服用拉米夫定; 2 型糖尿病受者接受精蛋白生物合成胰岛素注射液; 高胆固醇血症受者长期服用阿托伐他汀钙片。

2 结 果

16 例患者手术均顺利。移植心脏平均热缺血时间(12 ± 3) min, 平均冷缺血时间(95 ± 26) min。

2.1 术后排斥反应和感染发生情况及转归

3 例受者分别在术后第 2 天、第 3 天和第 12 天发生急性排斥反应(AR), 由心内膜心肌活组织检查确诊。国际心肺移植学会(ISHLT)心脏移植后排斥反应病理学分级^[8]分别为 2 级、3A 级和 1B 级。均接受甲泼尼龙冲击治疗, 2 例女性受者并发移植

物右心功能不全、肾功能不全及肺部感染, 分别在术后第 6 天和第 10 天死亡, 另 1 例好转。1 例合并乙型肝炎受者移植后 2 年时发生 AR, 经冲击治疗后好转; 该例移植后 3 年 5 个月时发生肝衰竭, 经积极护肝治疗后好转。

发生肺部细菌感染 4 例, 除 2 例前述受者死亡外, 另 2 例经抗感染治疗后好转。详见表 1。

2.2 随 访

14 例受者存活 2 个月 ~ 7 年 2 个月, 中位存活 4 年 3 个月, 获定期随访。5 例存活超过 4 年者行螺旋 CT 冠状动脉成像检查移植冠状动脉, 未发现慢性移植血管病, 心功能 0 ~ I 级, 恢复正常的生活、学习和工作。

3 讨 论

ABO 抗原作为血管内皮细胞内一种最重要的移植抗原, 直接影响移植效果, 因此器官移植时供受者血型必须合理组合。实体器官移植供受者 ABO 血型不合分为血型相容和血型不相容两类。ABO 血型相容符合输血原则, 这种组合理论上一般不会引起严重的排斥反应如超急性排斥反应, 但发生与细胞免疫有关的 AR 的风险可能性大。在供者极度短缺的情况下, 国内一些肝、肾移植中心采用这种血型相容组合为一些急需移植的受者进行移植手术^[3-4], 国外的心脏移植中心亦报道这类移植的近期疗效良好, 但其远期疗效尚不确定^[9]。ABO 血型不相容指不符合输血原则的血型组合供受者, 国内外一些移植中心作了尝试, 如肝(免疫特惠器官)移植及少数肾移植, 通常先通过抗原特异性免疫吸附或血浆置换等新型免疫策略以防治超急性排斥反应。回顾性研究表明, 这类受者并发症发生率和存活率与血型相合受者无明显差别^[10]。由于心脏移植后早期排斥反应引起的血流动力学异常对全身各器官的影响巨大, 目前仅对婴儿进行了供受者 ABO 血型不相容移植, 其临床效果和血型相合者相当, 这可能与婴幼儿的免疫系统识别和攻击非同种血型器官不成熟有关, 但其远期效果尚不确定^[11]。

基于国内外肝、肾移植方面的成熟经验, 在供者极度短缺的情况下, 我们尝试为一些等待风险较大、需要尽快行心脏移植的受者采用了供受者 ABO 血型相容但不相合的心脏移植, 结果证实是可行的。我们发现采用与 ABO 血型相合心脏移植相同的围

手术期免疫抑制方案,移植后效果与本组同时期进行血型相合的移植的受者临床疗效相当^[12],并未发现 AR 和感染的发生率增加。特别是 AB 血型受者,可以接受 A、B 或 O 血型供心。3 例受者术后近期发生 AR 的时间较同期进行的采用诱导方案的血型相合受者(多在 2 周后)提前^[12],前者分别发生在移植后第 2、3 和 12 天,其中 2 例程度较严重,组织病理学分级分别为 2 级和 3A 级,严重影响移植物的血流动力学,导致移植植物功能不全、肾功能不全,激素冲击治疗后死于肺部感染。回顾分析这 3 例受者:1 例既往有多次输血史,另 2 例为经产妇(A 血型,接受 O 血型男性供者心脏),PRA 均大于 10%,CDC 均为阴性,因此术后早发的严重 AR 可能与这类患者的免疫高敏性有关^[13]。接受血型不合供心后出现严重的急进性 AR 甚至超急性排斥反应,可能主要是抗体参与的体液免疫反应,此类受者移植前最好进行免疫吸附或环磷酰胺预处理等^[13],但我们当时并无这方面的经验。早期 2 例行 HLA 配型受者尽管属于高错配,但移植后近远期均未发生排斥反应,因此 HLA 错配在心脏移植中似乎并不重要;而 A 血型受者接受 O 血型供心与 AR 高发是否相关,也有待观察。本组 1 例 AB 血型接受 A 血型供心合并 HBsAg、HBcAg、HBeAg 阳性受者,因为顾虑免疫抑制对 HBV 的影响,移植后 2 年内将环孢素血药浓度控制在较低水平(120 ~ 150 $\mu\text{g/L}$),结果受者发生严重 AR,经冲击治疗后好转;以后调高环孢素血药浓度至 220 ~ 250 $\mu\text{g/L}$,于移植后 3 年发生肝衰竭,经护肝治疗后好转。

针对血型不合的心脏移植受者,我们的随访更为细致,及时调整了免疫方案,这可能有助于提高受者中远期疗效。尽管我们单中心的结果显示相容性血型不合心脏移植的疗效较好,这可为等待移植患者特别是急迫需要进行移植的患者、特殊类型患者(如 AB 血型且体质量较大)等提供更多机会并扩大了供心池。但是,又因为可能面临比血型相合移植更大的排斥反应风险,这类移植在受者选择上仍应慎重^[14]。一些存在免疫高致敏因素如儿童、经产妇、接受异性供心(如男性接受女性供心)、有多次输血史等的受者和一些特殊类型如合并 HBV 感染

的受者,在心脏移植时仍应尽可能避免选择血型不合的供心。

参考文献

- Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation [J]. Transplantation, 2009, 88(3): 303-307.
- Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, et al. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts [J]. J Clin Apher, 2009, 24(4): 155-160.
- 公伟, 刘军, 杨凤辉, 等. ABO 血型不合的肝移植(附 3 例报道) [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(3): 187-190.
- 赵豫波, 石炳毅, 蔡明, 等. 亲属活体供肾移植 30 例临床分析 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(2): 197-199.
- Roche SL, Burch M, O'Sullivan J, et al. Multicenter experience of ABO-incompatible pediatric cardiac transplantation [J]. Am J Transplant, 2008, 8(1): 208-215.
- 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 女性供-受体不同性别心脏移植临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(17): 1198-1200.
- 黄雪珊, 廖崇先, 陈道中, 等. 免疫诱导治疗预防移植心脏急性排斥反应的临床经验 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20(2): 118-119.
- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. The International Society for Heart Transplantation [J]. J Heart Transplant, 1990, 9(6): 587-593.
- Neves C, Prieto D, Sola E, et al. Heart transplantation from donors of different ABO blood type [J]. Transplant Proc, 2009, 41(3): 938-940.
- Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Evolution of living donor liver transplantation over 10 years: experience of a single center [J]. Surg Today, 2008, 38(9): 795-800.
- Valli PV, Puga Yung G, Fehr T, et al. Changes of circulating antibody levels induced by ABO antibody adsorption for ABO-incompatible kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2009, 9(5): 1072-1080.
- 陈良万, 陈道中, 黄雪珊, 等. 原位心脏移植 21 例近期疗效分析 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6): 398-401.
- Just SA, Marcussen N, Sprogø U, et al. Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1): 310-313.
- Toki D, Ishida H, Setoguchi K, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors [J]. Am J Transplant, 2009, 9(3): 567-577.

(收稿日期: 2011-05-10)

(本文编辑: 沈敏)