

心脏移植术后抗排斥反应治疗

王武军 张 振 邹小明

第一军医大学南方医院胸外科(广州 510515)

【摘要】 目的 研究新三联免疫抑制方案在心脏移植中的应用及其副作用。**方法** 为1例扩张性心肌病患者进行了同种异体原位心脏移植手术,术后采用骁悉(MMF)、普乐可复(FK506)、强的松(Pred)三联免疫抑制剂进行抗排斥反应治疗。**结果** 患者术后恢复平稳,心内膜心肌活检未发现排斥反应,其主要副作用是胃肠道反应和轻度骨髓抑制。**结论** 新三联免疫抑制治疗方案在心脏移植中能有效地抑制移植后急性排斥反应的发生。

【关键词】 心脏移植 免疫抑制治疗 副作用

心脏移植已成为治疗终末期心脏病的有效方法,术后的1年和5年生存率分别为79%和63%。免疫抑制治疗不足所引起的急性排斥反应仍是影响心脏移植成功率的主要原因。骁悉(MMF)、普乐可复(FK506)、强的松(Pred)三联免疫抑制剂在预防排斥反应和避免并发症发生方面较传统治疗具有更多的优点。现对我院开展心脏移植中免疫抑制治疗情况作一介绍。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,女,43岁。因反复活动后心悸,气促5年余入院。体查心尖搏动不明显,心界向双侧扩大。胸片示心胸比例增大;心脏超声示心腔扩大,左室射血分数31.3%,短轴缩短率14.9%;心电图示多源性室性心律失常。术前诊断为扩张性心肌病,心功能IV级(NYHA)。经持续2个多月的强心、利尿、扩血管药物治疗和吸氧治疗,效果不佳。于2000年4月5日行同种异体原位心脏移植术。供体为1例脑死亡男性患者。心脏供体与受体血型相同,淋巴毒性试验(PRA)反应率<1%,HLA组织配型半相合。采用Stanford大学心肌保护液进行供心保存。移植手术进行顺利,供心热缺血时间0 min,冷缺血时间90 min,主动脉阻断73 min,心脏吻合75 min,体外循环转机123 min。术后呼吸机辅助16 h,经鼻饲给予高营养流质食物,第5天下床活动,隔离治疗1个月,术后3个月出院。

1.2 治疗方法 心脏移植术后应用三联免疫抑制 MMF, FK506, Pred 治疗。1个月内维持 FK506 血药浓度在 20~25 ng/ml, 3个月内维持在 15~20 ng/ml, 3个月后维持在 10~15 ng/ml; MMF 用量为 2 g/d, 5个月后因骨髓抑制减为 1.5 g/d; Pred 用量为 50 mg/d, 1个月内逐渐减至 30 mg/d, 第2个月减至 20 mg/d, 第3个月减至 10 mg/d 并维持治疗至今。术后随访9个月,心功能I级,未服用任何强心药物。定期检查 FK506 血药浓度、血常规及肝肾功能。

2 结果

主要表现为胃肠道反应及轻度骨髓抑制。

患者于术后第3天开始出现腹泻症状,解墨绿色稀水样便,无腹痛、发热等不适。多次进行大便常规检查均未发现红细胞及白细胞,隐血阴性。多次进行常规培养为正常菌群。厌氧菌及真菌培养均阴性。肠道菌群分析表明为II度菌群失调。经调整饮食,停用广谱抗生素,加服培菲康等治疗后3 d症状缓解,大便成形。术后5个月内仍偶发上腹部阵发性疼痛,偶有大便次数增加,大便培养未发现致病菌,多可自行缓解或服用普鲁苯辛及黄连素后缓解。定期复查胸片未见原有结核病灶活动,未见新的感染征象。

定期进行血常规检查提示轻度骨髓抑制。主要表现为白细胞缓慢持续下降,至术后第16周时降至 $3.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数及分类百分比亦分别下降至 $2.360 \times 10^9/L$ 和 61%, 淋巴细胞计数在术后第15天达峰值后逐渐下降至 $1.050 \times 10^9/L$, 但分类百分比在术后第2天达最低值 4.4% 后则表现为缓慢上升,至术后第16周时达 31.2%。患者在术后出现轻度的正细胞、正色素贫血,红细胞及血红蛋白均呈缓慢下降趋势,术后第3周血红蛋白降至 92 g/L, 至第6周复升至 131 g/L 后逐渐下降至 91 g/L, 将 MMF 用量减少至 1.5 g/d 后白细胞及血红蛋白在1个月内分别上升至 $5.3 \times 10^9/L$ 和 127 g/L。血小板在术后第3天达最低值 $94 \times 10^9/L$ 后逐渐上升,于第11天达术前水平,并保持稳定至今。

术后第16周行心内膜心肌活检,未见心肌细胞坏死及血管周围淋巴细胞浸润,电镜检查亦未发现明显的肌丝断裂、细胞溶解等现象,判定为0级排斥反应。

3 讨论

FK506 属大环内酯类抗生素药物,通过抑制 T 淋巴细胞 IL-2 的表达、抑制 T 淋巴细胞生长及增殖来达到预防器官移植后排斥反应的作用。MMF 通过特异性抑制淋巴细胞嘌呤经典合成途径中的限速酶一次黄嘌呤核苷酸脱氢酶的活性而抑制鸟嘌呤核苷酸的合成,抑制淋

呤(AZA),但较后二者比较具有更强的免疫抑制作用,单独或联合应用均显示强大的抗排斥反应作用。Mathieu等^[1]对14例难治性排斥反应和对CsA不能耐受的患者进行FK506治疗,排斥反应的发生率从(0.42±0.17)次/(人·月)降至(0.14±0.09)次/(人·月)。一项包括28个中心、578例的临床试验表明,在CsA和皮质类固醇激素的基础上接受MMF治疗同接受AZA治疗对比,术后1年病死率分别为6.2%(18例)和11.4%(33例, $P=0.031$)^[2]。本例患者采用18例FK506,MMF,Pred三联免疫抑制治疗,随访5个月患者无活动后心悸及气促等状况,110d后行心内膜活检未发现排斥反应证据,证明对心脏移植术后早期排斥反应具有良好的抑制作用。

FK506副作用明显少于CsA,到目前还未见肝功能损害的报道。MMF的最主要副作用是胃肠道反应,但多可治愈或自行缓解。本例患者在治疗过程中主要副作用表现为胃肠道反应和轻度骨髓抑制作用,无感染发生及肝肾功能损害,无高血压、血脂代谢紊乱及电解质紊乱等表现。患者术后血红蛋白在术后第3周达到最低值,第6周复升至正常后再次下降至较低水平,考虑第1次降低可能与体外循环后红细胞破坏增加有关,而再次下降则可能与骨髓抑制有关。David等^[3]对33例接受MMF治疗的患者进行(23.7±2.2)个月的长期随访观察,外周血白细胞计数在最初6个月内上升到高峰,而后保持平稳,嗜中性粒细胞和红细胞压积在1年内保持上升趋势。亦有报道MMF可逆转AZA的骨髓抑制作用^[4]。但也有报道在应用剂量3g/d时因发生严重贫血而需反复输血的情况^[5],Asante Korang等^[6]报道49例应用FK506治疗的患

者中分别有21和8例发生中度及重度贫血。本例患者在治疗的过程中FK506血药浓度于第6周和第12周分别达到25.9ng/ml和30ng/ml两次较高水平,相应的时间段白细胞计数均有较明显的下降趋势。但是将FK506血药浓度减少至第20周的13.8ng/ml后白细胞计数仍有下降趋势。因此是否与应用FK506有关尚缺少足够的证据。治疗过程中未监测MMF血药浓度,但将MMF减少至1.5g/d后白细胞及血红蛋白均明显上升,推测骨髓抑制主要与MMF有关,宜继续随访,密切监测血常规的变化。

参考文献

- 1 Mathieu P, Carrier M, White M. Conversion of cyclosporine A to tacrolimus following heart transplantation. *Can J Cardiol*. 1999; 15(11): 1229
- 2 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation*. 1998 66(4): 507
- 3 David O, Taylor MD, R. Douglas Ensley, et al. Mycophenolate mofetil(RS-61443): preclinical, clinical, and three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 571
- 4 Renlund DG, Gopinathan SK, Kfoury AG, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) in heart transplantation: rejection prevention and treatment. *Clin Transplant*. 1996; 10(1 Pt 2): 136
- 5 Dubrey SW, Holt DW, Banner N. Measurement of mycophenolate mofetil plasma levels after heart transplantation and a potential side effect of high levels. *Ther Drug Monit*. 1999; 21(3): 325
- 6 Asante Korang A, Boyle GJ, Webber SA. Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15(4): 415

(收稿日期 2000—10—23)

超声显像诊断胆道蛔虫病

刘德优
广东省韶关市中医院(512026)

超声显像是诊断胆道蛔虫最常用的方法,具有安全、准确、可重复使用等优点。本文就25例胆道蛔虫的声像图表现及运用超声显像协助纤维胃镜钳取蛔虫的结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组25例,男10例,女15例,年龄15~68岁,平均年龄42岁。临床表现为右上腹阵发性钻顶样绞痛,呕吐,其中呕出蛔虫者4例。体查:莫菲征均为阳性,皮肤无黄染或轻度黄染。

1.2 检查方法 采用岛津SDL-310B型超声显像仪,探头频率为3.5MHz,被检查者取平卧位及左侧卧位。

2 结果

例,20例大小正常。10例肝内胆管轻度扩张,呈“平行管征”。25例胆总管均有不同程度扩张,内径在0.8~1.5cm,管内见均匀中等或高回声条索状“等号”强回声光带,固定探头稍加压,可见蠕动,其中有3例胆囊内呈现弧形管状回声。B超诊断:胆道蛔虫。除2例有心脏病患者外,其余23例纤维胃镜下钳取蛔虫,其中20例成功取出蛔虫,患者腹痛明显减轻或消失,复查B超,声像图显示胆总管内条索状光带消失,成功率87%。其余5例经药物治疗后,症状消失,声像图恢复正常。

3 讨论

为肠道蛔虫经十二指肠乳头开口钻入胆道所致,蛔虫停留肝外胆管者占80%,偶尔可进入胆囊或肝内胆管。超声显像是诊断本病最简便而准确的方法,能对95%以上的病例作出可靠诊断。超声显像对胆道蛔虫的诊断并不困难,根据上腹部剧烈疼痛而体征轻微和扩张的胆管内呈现均匀条状或“等号”状回声带的声像图特征,可以较准确地诊断胆道蛔虫。如果能看到虫体蠕动,诊断更加可靠。但是必须与肝门部互相平行的管状结构相鉴别,只要仔细观察,追逆管腔走行,鉴别并不困难。