

- [22] Ng RCL, Cheng OY, Jian M, et al. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice [J]. Mol Neurodegener, 2016, 11 (1): 71.
- [23] Pousti F, Ahmadi R, Mirahmadi F, et al. Adiponectin modulates synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus [J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 227-232.
- [24] Letra L, Rodrigues T, Matafome P, et al. Adiponectin and sporadic Alzheimer's disease: clinical and molecular links [J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 52: 1-11.
- [25] Tilg H, Wolf AM. Adiponectin: a key fat-derived molecule

regulating inflammation [J]. Expert Opin Ther Targets, 2005, 9 (2): 245-251.

- [26] Lozanov LB, Gorcheva D, Lozanov BS, et al. Role of thyroid deficiency on adiponectin, leptin, and metabolic status in visceral obesity: a cross-sectional study [J]. Hormd Metab Res, 2017, 49 (9): 667-672.
- [27] Mazaki-Tovi M, Abood SK, Kol A, et al. Increased serum concentrations of adiponectin in canine hypothyroidism [J]. Vet J, 2015, 203 (2): 253-255.

(收稿日期: 2019-02-12)

平衡免疫抑制剂在心脏移植中的关键作用

孟莹, 张毛毛

摘要: 心脏移植 (HTX) 已成为治疗终末期心力衰竭患者的标准治疗方法。排斥反应是影响其近远期疗效的重要因素。免疫抑制剂的选择、供体获取、减少移植后早期移植物功能障碍均可显著降低急性同种异体排斥反应, 但由于其过度使用增加了移植后诸多并发症的发生, 使移植受者的存活率大大降低。因此, 谨慎平衡免疫抑制剂在 HTX 中是至关重要的。

关键词: 心脏移植; 免疫抑制剂; 免疫抑制法

文章编号: 1008-0074 (2020) 05-645-03

中图分类号: R654.2

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2020.05.31

Key role of balancing immunosuppressants in heart transplantation/MENG Ying, ZHANG Mao-mao//Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China

Corresponding author: ZHANG Mao-mao, E-mail: 363318144@qq.com

Abstract: Heart transplantation (HTX) has become the standard treatment for patients with end-stage heart failure. Rejection is an important factor affecting its short- and long-term therapeutic effect. Selection of immunosuppressants, donor obtainment and reduction of early transplant dysfunction after transplantation can significantly reduce acute allogeneic rejection, but their overuse increase incidence of many complications after transplantation, which significantly reduce survival rate of transplant recipients. Therefore, careful balancing immunosuppressants is vital in HTX.

Key words: Heart transplantation; Immunosuppressive agents; Immunosuppression

心脏移植 (HTX) 供体评估的过程应从详细的病史记录和体格检查开始, 重点介绍死亡原因、既往病史、供体身高、体重以及临床发病过程。基础实验室研究包括全血细胞计数, 代谢组, ABO 血型, 和病毒血清。其他研究包括胸部 X 光片、12 导联心电图和超声心动图。初步的超声心动图是用来鉴别显著的结构心脏病, 如左室肥厚或功能障碍、闭塞性冠状动脉疾病、瓣膜功能障碍和先天性病变。在一些国家也可以进行冠脉血管造影, 以排除 45 岁以上的男性和 50 岁以上的女性的严重冠状动脉疾病^[1,2]。患有活动性恶性肿瘤 (不包括非黑色素细胞性皮肤癌和某些孤立脑肿瘤)

或严重全身感染的患者通常被排除在外。艾滋病及乙型肝炎患者不允许作为器官捐献的供者^[3]。

1 HTX 的免疫抑制策略

最易发生致命性排斥反应的患者包括群体反应抗体 (panel reactive antibodies, PRA) >10% 或大量人类白细胞

作者单位: 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001

通讯作者: 张毛毛, E-mail: 363318144@qq.com

抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 错配的患者^[4,5]。目前 HTX 的免疫抑制策略应遵循以下几个基本原则^[6,7]。第一, 移植排斥反应在移植后早期 (3~6 个月内) 发生率最高, 此后逐渐降低。研究发现, 术后立即使用最高水平的免疫抑制剂, 可以达到与预防移植排斥反应和减少药物毒性相一致的最低维持免疫抑制水平; 第二, 过度的免疫抑制并不可取, 因为它会导致许多不良影响, 如易受感染和恶性肿瘤的发生。因此, 在免疫抑制过度 and 低免疫抑制之间寻找最适宜的免疫抑制方案是非常关键的。免疫抑制方案可分为诱导和维持两种, 其中诱导方案是在移植排斥风险最高时提供强烈的免疫抑制, 而维持方案是在病人的整个生命中使用, 以防止排斥反应。目前大约有 50% 的 HTX 方案在术后早期采用增强免疫抑制或诱导治疗的策略^[8]。

从临床角度来看, 诱导治疗的主要优点是允许肾功能受损患者在手术前或手术后延迟启动肾毒性免疫抑制剂。然而, 诱导的总体效用是不确定的, 比较诱导方案的数据也是有限的。目前大多数关于免疫功能的初步研究已经用树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 来源的外泌体 (Dex) 来进行并得到了广泛的应用^[9], 主要通过暴露主要组织相容性复合体 (MHC) 和共刺激分子或间接与周围细胞传达内部信息^[10]。已知 DCs 是体内功能最强的抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 可激发机体初次免疫应答, 对感染、肿瘤、移植排斥及自身免疫性疾病的发生发展有重要意义。外泌体 (exosomes) 是由不同类型的细胞脱落释放的脂质双分子层膜囊泡样小体, 直径介于 30~100 nm, 存在于各种体液中^[11,12]。成熟的 DCs 分泌的外泌体 (mDex) 携带的 MHC II 类分子和共刺激分子如 B7-2 和细胞间黏附分子 (ICAM-1), 可以直接诱导 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞来激活免疫系统^[13]。而未成熟的 DCs 分泌的外泌体 (imDex) 也可以通过被其他 APC 内吞, 将抗原呈递给 APC 的 MHC II 类分子, 进一步形成 MHC II 类-抗原复合物, 再将抗原呈递给 T 细胞激活受体, 达到间接呈递 DCs, 抗原来调节免疫反应的作用。

2 降低 HTX 后早期移植功能障碍

许多病人的移植功能在几周后就会恢复, 但对于有持续性移植功能障碍的患者来说, 再移植是一种选择^[6,14]。移植后早期移植功能障碍可在术中发生, 也可在移植后 24h 内发生。表现为左室功能障碍、孤立性右室功能障碍或双心室功能障碍^[14]。根据病因可分为原发性或继发性移植功能障碍。继发性移植功能障碍的发生, 其原因包括超急性排斥反应、肺动脉高压或术中不受控制的出血。对于术中需要行经食管超声心动图来评估心脏的收缩功能。移植后立即对动脉压、中心静脉压、肺动脉压、肺毛细血管楔压、心输出量和血氧饱和度进行侵入性监测。持续输注异丙肾上腺素、多巴酚丁胺、多巴胺和/或米力农可避免早期心室功能障碍。 α -肾上腺素能激动剂 (去甲肾上腺素和肾上腺素) 也可用于治疗持续性系统性低血压。体外膜肺氧合 (EC-

MO) 是移植肾功能严重障碍合并心源性休克的一种选择, 对药物治疗无效。早期血流动力学不稳定的原因包括超急性排斥反应、心脏填塞和肺血管阻力升高。右心室功能障碍可通过吸入一氧化氮、西地那非和前列环素类似物等肺血管扩张剂来治疗, 以降低肺血管阻力。窦房结功能障碍是移植后常见的疾病, 导致移植后心动过缓, 可以用变时药或临时起搏来治疗, 很少需要永久性的起搏。快速心律失常需要对排斥反应进行及时的调查, 并且可以使用速率控制剂, 如地尔硫卓或胺碘酮治疗。地高辛不能有效控制失神经心脏心房颤动的发生, 因为它需要完整的迷走神经来降低心率。肾功能不全患者在移植后 24~48h 内很常见。因此, 持续评估术后早期的尿量尤为重要。

3 HTX 后恶性肿瘤发生率增高

恶性肿瘤是 HTX 受者晚期死亡的最常见原因之一^[15]。HTX 受者患癌症的风险增加被认为反映了 HTX 受者受到更大程度的免疫抑制, 这可能是由于内在的免疫需要引起的, 所有免疫抑制剂都被认为是恶性肿瘤累积风险的一部分。具体来说, 在 HTX 受者中, 10% 以上的成年 HTX 受者在移植后 1 至 5 年间出现了一种新的恶性肿瘤。移植后淋巴瘤增生性疾病 (PTLD) 是最常见的与 EB 病毒 (EBV) 感染有关的 B 细胞淋巴瘤, 移植后可发生^[16]。50% 以上 PTLD 患者的结外肿块累及胃肠道、肺、皮肤、肝脏、中枢神经系统。PTLD 发生的危险因素包括采用溶细胞学治疗诱导^[17]和 EBV 血清状态。普通人群中常见的肿瘤也发生在 HTX 受者身上, 包括乳房、肺和前列腺。肺癌在心脏和肺移植受者中比在其他实体器官的接受者中更常见, 这可能是因为吸烟是肺癌的一个强有力的危险因素, 可能导致终末期心脏病和肺病^[2]。治疗恶性肿瘤最关键的手段是预防。HTX 患者应与其初级保健医生进行例行的健康维护检查, 包括乳房 X 光片、巴氏涂片、前列腺检查和结肠镜检查。此外, 应研究个体化免疫抑制策略和加强癌症筛查, 以确定它们是否能减少移植后恶性肿瘤的不良后果。

4 感染是 HTX 后第一年死亡的主要原因

感染在受到长期免疫抑制患者的整个生命中仍然是一个威胁。术后第一个月的感染一般是细菌感染, 通常与留置导管和伤口感染有关^[10]。这些感染的一个重要来源是医院微生物, 如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等, 而后迅速下降, 手术切口感染主要发生在此期, 尽管近年来发病率有所降低 (<5%), 但一旦发生, 死亡率仍然较高 (纵膈炎死亡率>14%)^[18]。军团菌、葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌、克雷伯菌和大肠杆菌, 以肺炎、尿路感染、胸骨伤口感染、纵膈炎和细菌血症的形式出现。晚期感染 (移植后 2 个月至 1 年发生的感染) 更加多样化。除典型病原体外, 移植受者对病毒 (尤其是 CMV 78)、真菌 79 (曲霉属、念珠菌和肺孢子虫属)、分枝杆菌、诺卡氏菌和弓形虫都很敏感。平衡免疫抑制剂与抗感染的风险取决于对患者

整体免疫状态的了解。可以采用免疫监测试验对外周血进行检测,通过测量活化淋巴细胞中三磷酸腺苷(ATP)的释放,为免疫抑制严重的患者提供一些指导^[19]。鉴于免疫抑制的程度,所有移植受者在移植后的第一年均应接受口腔念珠菌病、弓形虫病和肺孢子虫的抗菌药物预防。在 HTX 受者中使用疫苗的问题仍然存在争议。由于患者的免疫抑制状态,活疫苗是绝对禁止使用的。即使是死了的疫苗也可能造成风险,因为它们可以促进免疫系统的激活并导致排斥^[20]。在一些中心,只有在移植后 6 个月以上的患者和在过去 6 个月内没有排斥史的患者才推荐使用流感或肺炎球菌疫苗等死亡疫苗。

综上所述,对于 HTX 的患者,免疫抑制剂的选择、供体获取、降低移植后早期移植植物功能障碍在降低急性同种异体排斥反应的同时,也要格外关注 HTX 后的排斥反应、感染和恶性肿瘤等发生率,以提高 HTX 受者的存活率,相信在未来,平衡免疫抑制剂在 HTX 提高受者生存率中会扮演更为重要的角色。

参考文献:

- [1] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; Focus theme: early graft failure [J]. J Heart and Lung Transplant, 2015, 34 (10): 1244—1254.
- [2] Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official pediatric heart transplantation report—2015; Focus theme: early graft failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (10): 1233—1243.
- [3] Conlan RS, Pisano S, Oliveira MI, et al. Exosomes as reconfigurable therapeutic systems [J]. Trends Mol Med, 2017, 23 (7): 636—650.
- [4] Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart—lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35 (10): 1170—1184.
- [5] Shin HS, Cho HJ, Jeon ES, et al. The impact of hepatitis B on heart transplantation: 19 years of national experience in Korea [J]. Ann Transplant, 2014, 19: 182—187.
- [6] Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Chapter 72: cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. Hurst's the Heart. 14th ed [M]. New York (NY): McGraw—Hill, 2017.
- [7] Kobashigawa J. Clinical Guide to Heart Transplantation [M]. Los Angeles (CA): Springer, 2017.
- [8] Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017, focus theme: allograft ischemic time [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36 (10): 1037—1046.
- [9] Gehrman U, Näslund TI, Hiltbrunner S, et al. Harnessing the exosome-induced immune response for cancer immunotherapy [J]. Semin Cancer Biol, 2014, 28: 58—67.
- [10] Viaud S, Théry C, Ploix S, et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer immunotherapy: what's next? [J]. Cancer Res, 2010, 70 (4): 1281—1285.
- [11] Ajit SK. Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules [J]. Sensors, 2012, 12 (3): 3359—3369.
- [12] Natasha G, Gundogan B, Tan A, et al. Exosomes as immunotherapeutic nanoparticles [J]. Clin Ther, 2014, 36 (6): 820—829.
- [13] Turpin D, Truchetet ME, Faustin B, et al. Role of extracellular vesicles in autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15 (2): 174—183.
- [14] Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33 (4): 327—340.
- [15] Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation [J]. N Engl J Med, 2005, 352 (13): 1371—1373.
- [16] Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients [J]. Lancet, 1993, 342 (8886—8887): 1514—1516.
- [17] Swinnen LJ, Costanzo—Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac—transplant recipients [J]. N Engl J Med, 1990, 323 (25): 1723—1728.
- [18] Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, et al. Heart transplantation: review [J]. Einstein (Sao Paulo), 2015, 13 (2): 310—318.
- [19] Kobashigawa JA, Kiyosaki KK, Patel JK, et al. Benefit of immune monitoring in heart transplant patients using ATP production in activated lymphocytes [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (5): 504—508.
- [20] Schaffer SA, Husain S, Delgado DH, et al. Impact of adjuvanted H1N1 vaccine on cell-mediated rejection in heart transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2011, 11 (12): 2751—2754.

(收稿日期: 2019—02—12)