

心脏移植长期存活受者免疫抑制治疗经验总结

田海 陈巍 谢宝栋 蒋树林 姚志发 夏求明

【摘要】 目的 总结并分析 4 例存活时间在 16 年以上的心脏移植受者免疫抑制治疗经验。方法 回顾性分析哈尔滨医科大学附属第二医院心外科 1992 年 4 月至 2000 年 1 月施行的 4 例原位心脏移植临床资料,重点分析受者免疫抑制治疗经过。4 例供者均为脑死亡器官捐献,供心采用改良 St. Thomas 液保存。1 例受者原发病为慢性克山病,3 例为扩张性心肌病。3 例受者采用标准法心脏移植,1 例采用全心法心脏移植。术后均采用环孢素 + 糖皮质激素 + 硫唑嘌呤三联免疫抑制方案,免疫维持治疗单用环孢素。随访期间监测环孢素血药浓度、外周血白细胞计数及淋巴细胞功能,行心电图、X 线胸片、超声心动图、冠状动脉造影、光学相干断层扫描(OCT)及心内膜下心肌活检等检查。若受者出现排斥反应则采用冲击治疗或改用其他免疫抑制剂。结果 截至 2016 年 6 月,3 例受者存活,1 例受者死亡。3 例存活受者存活时间分别为 22 年 4 个月、20 年 7 个月和 16 年 5 个月,1 例死亡受者术后 18 年 6 个月死于多器官功能衰竭。4 例受者术后 10 年内分别发生排斥反应 1~6 次,采用冲击治疗后均恢复。3 例存活受者术后第 10 年环孢素剂量调整为 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。4 例受者术后 10 年内冠状动脉造影检查均未发现冠状动脉血管病变。2009 年 5 月,3 例存活受者冠状动脉造影和 OCT 检查示 1 例受者冠状动脉仅见斑块浸润,自觉症状良好,该受者 2015 年 5 月冠状动脉造影及 OCT 检查结果示冠状动脉多处狭窄,遂行支架治疗,其余 2 例受者检查结果均正常。结论 心脏移植术后及时、准确地诊断排斥反应,合理、正确地调整免疫抑制治疗方案,个体化免疫治疗用药和积极、有效控制并发症是受者长期存活的重要手段。

【关键词】 心脏移植; 长期存活; 排斥反应; 免疫抑制

Long-term survival of heart transplant recipients: experience summary of immunosuppressive therapy Tian Hai, Chen Wei, Xie Baodong, Jiang Shulin, Yao Zhifa, Xia Qiuming. Department of Cardiovascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Tian Hai, Email: doctor_tianhai@163.com

【Abstract】 Objective Summary and analysis the experience of immunosuppressive therapy of 4 recipients who survived over 16 years after heart transplantation. **Methods** The clinical data of 4 heart transplant recipients in the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University during April 1992 and January 2000 was analyzed retrospectively, which mainly focusing on the treatment experience of immunosuppressive therapy. Four donors were all donation after brain death and donor organs were preserved by improved St. Thomas fluid. The protopathys of recipients were chronic keshan disease (1 case) and dilated cardiomyopathy (3 cases), respectively. The methods of heart transplantation were standard anastomosis (3 cases) and whole-heart (1 case). The immunosuppressive treatment protocol after operation was ciclosporin + azathioprine + glucocorticoid and ciclosporin was used for immunosuppressive maintenance therapy. Blood concentration of ciclosporin, periphery white blood count and lymphocyte function were monitored during follow-up. Electrocardiogram, chest X-ray plain film, ultrasonic cardiogram, coronary arteriography, optical coherence tomography (OCT) and

endomyocardial biopsy were also did during follow-up. Implosive therapy or immunosuppressive agent replacement therapy was used when rejection occurred. **Results** Three recipients survived and 1 recipient died until June 2016. The survival time of the 3 survivors was 22 years and 4 months, 20 years and 7 months, 16 years and 5 months, respectively. The dead recipient died of multiple organ failure 18 years and 6 months after operation. Four recipients occurred rejection 1 to 6 times during 10 years after operation and all recovered after implosive therapy. The dose of ciclosporin for 3 survivors adjusted to $0.5 - 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ at 10 years after operation. All the recipients showed no coronary artery lesion during 10 years after operation. Three recipients received coronary arteriography and OCT in May 2009, and 1 recipient showed plaques infiltration and did not feel any uncomfortable, but the test results of coronary arteriography and OCT of this recipient in May 2015 showed that coronary artery stenosis was found and then stent placement was did. Test results of other two recipients were normal. **Conclusions** Diagnosis of rejection timely and accurately, adjusting immunosuppressive treatment plan reasonably, individualized immunosuppressive therapy and preventing the complication actively and effectively were helpful to improve long-term survival for heart transplantation recipients.

【Key words】 Heart transplantation; Long-term survival; Rejection; Immunosuppression

心脏移植是目前治疗终末期心脏疾病有效手段之一,但是移植后排斥反应及抗排斥反应治疗引起的相关并发症限制了受者术后长期存活,因此合理的免疫抑制治疗一直是心脏移植领域重要的研究课题。1992 年 4 月至 2000 年 1 月,哈尔滨医科大学附属第二医院共完成 4 例心脏移植,受者存活时间均达 16 年以上,现将免疫监测与治疗经验报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

4 例受者均为男性,分别于 1992 年 4 月、1994 年 2 月、1995 年 11 月和 2000 年 1 月在我院行心脏移植手术,手术时年龄为 31 ~ 57 岁,体质量为 52 ~ 63 kg。术前纽约心脏病协会心功能分级均为 IV 级。术前心内膜下心肌活检示:3 例受者为扩张性心肌病,1 例为慢性克山病。2 例受者伴有顽固性心律失常、室性早搏、室性心动过速及心室颤动。4 例受者移植术前均多次住院治疗,术前超声心动图检查结果示左室舒张末内径为 88 ~ 108 mm,肺动脉压力为 42 ~ 53 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),肺血管阻力为 5.6 ~ 7.0 wood,应用药物治疗后均无效。

4 例供者年龄为 20 ~ 26 岁,均为脑死亡器官捐献。供、受者 ABO 血型以及 HLA-A、B、C 三个位点均相同,淋巴细胞毒交叉配合试验均在 10% 以下。供者脑死亡后进行全身肝素化,正中开胸,阻断上下腔静脉及升主动脉,采用改良 St. Thomas 液经升主动脉根部灌注,心包腔内放置冰泥降温。切开下腔静脉及右肺上静脉以减轻心脏停跳时负荷。心脏停跳后依次切断下腔静脉、右肺静脉、上腔静脉、左肺

静脉,于升主动脉及肺动脉分叉处离断。供心采用装有 4 °C 等渗 NaCl 溶液的多层无菌塑料袋封存并置入低温器官转运箱后送至手术室。供心经修剪后,采用含钾温氧合血 (28 ~ 30 °C) 经冠状静脉窦连续逆行灌注再次进行心肌保护。

3 例受者采用标准法心脏移植,1 例受者采用全心法心脏移植。4 例移植手术的体外循环时间为 163 ~ 178 min,阻断时间为 81 ~ 101 min。手术均顺利完成。

1.2 围手术期免疫抑制治疗与监测

为了避免术后发生超急性和急性排斥反应,围手术期采用环孢素 + 糖皮质激素 + 硫唑嘌呤三联免疫抑制方案。

1.2.1 环孢素

心脏移植术后第 5 天开始口服环孢素,起始剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以后逐渐减量。每次减量的幅度要小,并根据血药浓度及有无药物不良反应来调整。在服用环孢素前采用荧光偏振免疫测定法测定环孢素血药浓度谷值,服用的第 1 周每天检测 1 次,第 2、3 周隔日检测 1 次,术后第 1 个月将环孢素血药浓度谷值维持在 900 ~ 1 000 $\mu\text{g/L}$;此后每周检测 1 次,术后第 2、3 ~ 5、6 ~ 12 个月环孢素血药浓度谷值分别维持在 700 ~ 800、500、300 ~ 400 $\mu\text{g/L}$;术后 12 个月以后,环孢素最小维持量为 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,血药浓度谷值维持在 150 ~ 200 $\mu\text{g/L}$ 。

1.2.2 糖皮质激素

术后第 1、2 天分别给予甲泼尼龙 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注。术后第 3 天改为泼尼松 100 mg/d,分 4 次口服;之后每 3 天减量 1 次,每次减 7 mg。术后第 1、2 个月减至 $0.50、0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 3 个月

减至 $0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 并维持, 术后 12 个月以后完全停药。

1.2.3 硫唑嘌呤

术后第 1 天开始口服硫唑嘌呤, 起始剂量为 200 mg/d , 分 2 次口服, 然后根据病情逐渐减量。术后第 1、2~3 个月减至 3.0 、 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 4、12 个月分别减至 $1.0 \sim 1.5$ 、 $0.3 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 术后第 12 月以后根据受者情况适时停药。通过观察受者是否出现骨髓抑制、肝脏毒性及白细胞变化情况判断硫唑嘌呤耐受水平, 外周血白细胞计数维持在 $5.0 \sim 8.0 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.3 术后长期免疫抑制治疗与监测

心脏移植术后第 13 个月开始仅采用环孢素进行免疫抑制维持治疗, 其他免疫抑制剂根据受者情况停用。环孢素长期维持剂量为 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。每 3~4 个月测定 1 次血药浓度谷值, 维持在 $150 \sim 200 \mu\text{g/L}$ 水平。定期检测外周血白细胞计数及淋巴细胞功能, 预防白细胞减少及感染。结合症状、体征、超声心动图、心电图及心内膜下活检等方法监测排斥反应。若受者出现排斥反应则采用甲泼尼龙 (500 mg/次 , 2 次/d , 连用 3 d) 冲击治疗或改用其他免疫抑制剂如吗替麦考酚酯 (2000 mg/d) 进行治疗。

为预防心脏移植血管病变 (cardiac allograft vasculopathy, CAV), 所有受者术后均根据病情口服血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙通道阻滞剂、他汀类药物、抗血小板药物、维生素 C 等。

2 结 果

截至 2016 年 6 月, 3 例受者仍存活, 存活时间分别为 22 年 4 个月、20 年 7 个月和 16 年 5 个月, 1 例受者死亡。

1 例死亡受者术后 10 年内共出现 6 次排斥反应; 术后第 10 年因胃部不适自行停用免疫抑制剂半个月后发生排斥反应, 采用冲击治疗后恢复正常; 术后第 14 年胃部出现溃疡并发生大出血, 停用环孢素 ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 改用吗替麦考酚酯 (2000 mg/d), 病情得到控制; 术后第 15 年因痛风收治入我院治疗, 手术取出痛风石, 抗痛风治疗后关节疼痛消失, 尿酸水平降至正常范围; 术后第 17 年因劳累及饮酒多次出现大量呕血、便血及心、肺、肝、肾功能异常, 进入我院 ICU 治疗好转后出院; 术后第 18 年 6 个月因发生多器官功能衰竭而死亡。

1 例死亡受者共计接受 23 次心肌活检, 及时诊断出排斥反应并进行了相应治疗, 取得良好效果且未对受者心功能产生不良影响。我们将 3 例存活受者症状、超声心动图、心电图、X 线胸片、发射型计算机断层扫描仪 (emission computed tomography, ECT) 等无创监测方法与死亡受者进行对比分析, 适当减少了心肌活检次数, 分别进行了 12、9、6 次心肌活检。

3 例存活受者术后 10 年内出现排斥反应 1~3 次, 采用冲击治疗后均恢复正常工作及生活, 术后第 10 年环孢素剂量调整为 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2009 年 5 月, 3 例存活受者心内膜下心肌活检结果显示 1 例存在慢性排斥反应, 给予加大环孢素剂量 (由 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 增至 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 处理后, 排斥反应得到控制。

4 例受者术后 10 年内冠状动脉造影检查均未发现冠状动脉血管病变。3 例存活受者 2009 年 5 月接受冠状动脉造影和光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查, 结果显示 1 例受者冠状动脉仅见斑块浸润, 自觉症状良好, 该受者 2015 年 5 月冠状动脉造影及 OCT 检查结果示冠状动脉多处狭窄, 遂行支架治疗; 其余 2 例受者检查结果正常, 于 2016 年复查冠状动脉造影及 OCT 检查, 结果显示内膜增生和斑块浸润, 未见冠脉狭窄。1 例死亡受者 2009 年 5 月接受冠状动脉造影和 OCT 检查, 结果显示冠状动脉多处狭窄, 遂行支架治疗。

3 讨 论

目前, 国内心脏移植存活 16 年以上的病例组未见报道。国际心肺移植协会数据显示^[1], 虽然 2002 年至 2008 年期间完成的成人心脏移植手术受者中存活时间 10 年以上的已超过 55%, 较既往 10 年存活率有一定提高, 但离心脏移植术后长期存活目标仍有一定差距。本院经验表明: 通过术前心脏超声及右心导管等检查选择合适的受者、严格配型及根据受者情况选择适合的移植术式是心脏移植手术成功的前提; 采用含钾温氧合血经冠状静脉窦连续逆行灌注进行良好的供心保护是心脏移植受者术后长期存活的基础; 根据受者病情择合适的个性化免疫治疗方案是保障受者长期存活的重要方法。

3.1 合理的免疫抑制治疗

心脏移植受者术后早期采用环孢素 + 糖皮质激素 + 硫唑嘌呤三联免疫抑制治疗方案是安全有效的。术后长期免疫抑制治疗的原则为个体化用药,

以最小剂量而不出现排斥反应为最适宜剂量。术后逐渐减量并最终停用硫唑嘌呤及皮质类固醇类药物,能够有效避免硫唑嘌呤引起的白细胞减少、肝功能损害,还可避免因长期应用皮质类固醇类药物引起的感染、高血压、高血脂、糖尿病、骨质疏松及库欣综合征等并发症^[2-3],从而最大程度减少心脏移植术后远期并发症并达到长期存活的目的。

3.2 严密监测排斥反应

心脏移植受者术后是否发生排斥反应可以通过以下方法进行判断:症状、心电图、心脏彩超、X 线胸片、ECT、心内膜下心肌活检以及环孢素血药浓度监测。虽然心肌活检是公认诊断排斥反应的金标准,但其他方法同样可起到及时诊断的作用。根据我院多年累积的经验,我们认为在心脏移植受者中应采取症状观察、无创和有创监测相结合的方法,及时、准确地诊断排斥反应。

3.3 积极治疗排斥反应

受者术后出现排斥反应,必须及时、合理地应用抗排斥反应药物并积极处理其他并发症,逆转排斥反应同时维护其他脏器功能^[4-5]。本研究中 4 例受者发生排斥反应时及时采用甲泼尼龙冲击治疗后均逆转,根据病情调整了环孢素用量或延长硫唑嘌呤使用时间,同时积极处置消化道出血、痛风及其他脏器功能损伤等并发症,并仅在必要时根据病原学培养及药物敏感试验的结果选择适当的抗生素治疗,而不是为了预防感染而使用多种、广谱、高效的抗生素,从而避免发生难治性曲霉感染^[6]。

3.4 采用综合手段预防 CAV 的发生

CAV 是心脏移植 1 年以后受者死亡的重要原因,目前认为与排斥反应部分相关,还与一些其他因素相关^[7-8]。有研究表明,ACEI、钙通道阻滞剂及他汀类降脂药等能够显著延缓 CAV 进程、降低 CAV 发生率^[9-10]。我院经验表明:合理的免疫抑制治疗与监测能够降低 CAV 的发生率,同时根据受者病情

应用 ACEI、钙通道阻滞剂、他汀类降脂药物、抗血小板药物、维生素 C 等,可以进一步预防 CAV 的发生,减少免疫抑制剂的不良反应,提高免疫抑制剂的治疗效果。我院 4 例存活 16 年以上的心脏移植受者,术后 10 年内冠状动脉造影检查均未发现冠状动脉血管病变。

综上所述,心脏移植受者长期免疫抑制治疗需强调个体化用药,结合有创和无创手段严格监测排斥反应,及时、有效逆转排斥反应,合理应用补充治疗预防 CAV,最终实现心脏移植受者的长期存活。

参 考 文 献

- 1 Yusen 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 [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1170-1184.
- 2 段鑫, 郑树森. 肝移植术后无激素免疫抑制方案研究进展 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2015, 9(2): 93-97.
- 3 闫巍, 韩修武, 邢晓燕, 等. 肾移植术后吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤导致白细胞减少症的临床分析 [J]. 河北医药, 2010, 32(7): 784-786.
- 4 蒋树林, 田海, 谢宝栋, 等. 心脏移植术后急性排斥反应 1 例临床监测经验总结 [J]. 器官移植杂志, 2011, 2(4): 205-208, 232.
- 5 陆树洋, 王春生, 洪涛. 心脏移植术后排斥反应的监测 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2009, 3(1): 55-57.
- 6 姚志发, 张庆华. 心肺联合移植后细菌性败血症全身播散一例 [J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(10): 630.
- 7 张庆华, 姚志发. 心脏移植血管病变 [J]. 中华器官移植杂志, 2003, 24(1): 61-62.
- 8 姜兆磊, 梅举. 心脏移植血管病变的临床研究现状 [J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(1): 41-43.
- 9 El-Salem K, Yassin A, Al-Hayk K, et al. Treatment of MuSK-Associated Myasthenia Gravis [J]. Curr Treat Options in Neurol, 2014, 16(4): 283-283.
- 10 Sieg A, Weeks P, Krustchinsky L, et al. Statin therapy in cardiac allograft vasculopathy progression in heart transplant patients: Does potency matter? [J]. Transplantation Reviews, 2016, 30(3): 178-186.

(收稿日期: 2016-07-22)

(本文编辑: 徐小明)

田海, 陈巍, 谢宝栋, 等. 心脏移植长期存活受者免疫抑制治疗经验总结 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2017, 11(1): 24-27.