

同种异体肺移植免疫抑制治疗 2 例报告

陈舒晨, 林若柏, 康明强, 林江波, 林培裘, 陈 椿,
郑 炜, 郭朝晖, 邓 帆, 朱 勇, 林 英

摘要: 目的 探讨肺移植术后急性排异反应的监测及免疫抑制治疗。 方法 2 例终末期肺病患者接受肺移植; 1 例行右单肺移植, 1 例行左肺移植联合右肺减容术。围术期采用赛尼哌进行免疫诱导, 维持治疗为环孢素 A(CsA)+吗替麦考酚酯(MMF)+强的松(Pred)三联免疫抑制方案; 监测移植肺急性排异反应。 结果 2 例患者移植后 2 个多月均顺利康复出院。分别随访 14 个月和 8 个月, 肺活量达 1 700 mL 和 2 000 mL, 生活质量明显改善。 结论 围术期采用赛尼哌免疫诱导预防移植肺急性排异反应, 效果较佳; 临床表现、肺部影像学 and 纤维支气管镜活检有助于监测移植肺排异反应。

关键词: 肺移植; 免疫抑制; 手术后并发症; 移植物排斥

中图分类号: R655.3 文献标识码: A 文章编号: 1672-4194(2006)06-0569-03

同种异体人肺移植已成为治疗各种原因所致的终末期肺病的有效方法, 而正确地进行免疫抑制治疗是关系到肺移植患者术后长期存活的关键因素^[1]。2005 年 6 月和 2005 年 12 月我院分别为 2 例终末期肺病患者成功施行了肺移植手术, 均痊愈出院, 目前已分别随访 14 个月和 8 个月, 生活质量明显提高。现将应用免疫抑制治疗急性排异反应的体会报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料 (1)受者 1。男性, 47 岁。反复咳嗽、咳痰、胸闷、气促 20 年, 临床诊为: 慢性呼吸衰竭、慢性阻塞性肺气肿、双肺支气管扩张症。术前检查: 胸部 X 线示, 慢性支气管炎伴阻塞性肺气肿, 双肺支气管扩张症伴感染表现; 胸部 CT 示, 双肺气肿, 双肺支气管扩张症伴感染; 肺灌注显像示, 左肺侧基段, 右肺后段、侧段、后基、侧基、前基段血流灌注减低; 肺功能检查示: 一秒钟用力呼气肺活量(FEV1)占预计值 14.4%(正常值>75%), 最大通气量(MVV)占预计值 13.1%(14.70 L/min, 正常值>75%); 血气分析示, pH 7.4(正常值 7.3~7.4)、动脉血二氧化碳分压(PCO₂)56.0 mmHg(正常值 35~45 mmHg, 1 mmHg=133.3 Pa), 动脉血氧分压(PO₂)36.7 mmHg(正常值 80~100 mmHg), 动脉血氧饱和度(SaO₂)66.3%(正常值 95%~98%)。入院时不吸氧状态测血氧饱和度

(SpO₂)约 70%。入院后经过抗感染化痰、排痰等积极治疗后, 吸氧(氧流量 2 L/min, 鼻导管给氧)情况下 SpO₂可达 84%, 肝肾功能正常。(2)受者 2。男性, 32 岁。身高 164 cm, 体质量 42 kg。反复咳嗽、胸闷、气喘 20 年。临床诊为: 慢性呼吸衰竭、慢性阻塞性肺气肿、左肺支气管扩张症。术前检查: 肺功能测定 FEV1 为 0.48 L, 占预计值 13.4%; MVV 16.8 L/min, 占预计值 12.9%。面罩吸氧(氧流量 2 L/min)查动脉血气分析, pH 7.4, PaCO₂ 38.7 mmHg, PO₂ 44.7 mmHg, SO₂ 82%。超声心动图检查, 射血分数(EF)59%, 三尖瓣返流 I~II 度伴重度肺动脉高压(肺动脉收缩压 75 mmHg, 正常<30 mmHg), 右房室及肺动脉内径增大。同位素双肺血流灌注显像示, 左肺上叶舌段、尖后段及下叶和右肺背段、后段、基底段血流灌注减低。

2 例患者术前经 2 个月呼吸康复训练, 肺功能和血气指标无明显改善, 但运动耐量增加, 6 min 步行约 350~400 m。2 例供、受者血型相同, 淋巴细胞毒试验阴性。

1.2 围术期处理 (1)免疫方案: 麻醉诱导后及术中开放肺动脉前, 分别予以甲强龙 500 mg 静脉推注。术中、术后第 13 天及术后第 27 天分别给予抗 Tac 单克隆抗体(Zenapax)50 mg 静脉推注共 3 剂, 进行免疫诱导; 手术前当晚及术晨分别于环孢素 A(CsA)4 mg/kg 口服, 术后予 CsA 针剂(每天 2 mg/kg 静滴), 第 3 天开始口服 CsA, 起始剂量每天 5 mg/kg, 分 2 次服用, 术后第 1 天起服用霉酚酸酯 2.0 g, 分 2 次服用(鼻饲管鼻饲, 可进食后改口服)。术后前 3 d 予甲强龙每天 0.5 mg/kg 静脉推注, 而后改服强的松每天 0.5 mg/kg。维持治疗采用 CsA

250 ~ 350 ng/mL, 峰值保持 800 ~ 1 200 ng/mL; 2 ~ 6 个月保持谷值 200 ~ 250 ng/mL; 6 个月后保持谷值 150 ~ 250 ng/mL。强的松服用后每 5 天减 1 次量, 减至每天 0.25 mg/kg 后为维持量。(2)血流动力学监测治疗: 移植术后 36 h 经 Swan-Ganz 管持续监测血流动力学。肺毛血管楔压基本维持在 8 ~ 15 mmHg, 中心静脉压 6 ~ 12 cmH₂O (0.588 ~ 1.176 kPa), 常规加用大剂量微乳化前列地尔, 降低肺动脉压力和保护肾脏功能, 术后 < 3 d 呋喃苯胺酸用量依据尿量调整, 维持负平衡, 严格控制入量小于出量, 尽量保持尿量 ≥ 100 mL/h, 尽早拔除气管插管。(3)预防感染: 术后采用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠预防性抗感染, 并结合痰培养药敏试验结果选用敏感抗生素。例 1 培养出铜绿假单胞菌, 对头孢他定敏感, 后改用头孢他定抗感染; 例 2 先后用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、美罗培南、头孢他定抗感染。抗病毒用法: 更昔洛韦 5 mg/kg, 每天 2 次, 连用 2 周后改用伐昔洛韦口服 2 周。抗真菌: 制霉菌素 12.5 单位, 每天 4 次, 疗程共 3 个月, 预防肠道真菌感染; 两性霉素 B 雾化吸入 (每次 12.5 mg, 每天 3 次) 预防肺部真菌感染, 用至静脉用抗菌素停用为止。

2 结 果

受者 1: 术后机械通气 43 h 脱离呼吸机, 拔除气管插管, 予以头孢哌酮钠/舒巴坦钠等治疗, 未出现过明显临床感染表现, 术后第 7 天发生急性排异反应, 予以大剂量甲强龙冲击 2 d 后好转。术后 2 周因胸管引流不畅, 再次用胸腔镜清除胸腔内的包裹性积液及血块, 使移植肺得到及时扩张。术后恢复顺利, 隔离 30 d, 第 73 天出院。出院前复查: 肺功能 VT 0.43 L, 占预计值 141.6%; FEV1 1.24 L, 占预计值 42.6%; MVV 50.7 L/min, 占预计值 45.7%; FVC 1.41 L, 占预计值 40.5%。血气分析 (鼻导管吸氧, 2 L/min) 示, pH 7.4, PCO₂ 37.6 mmHg, PO₂ 103.8 mmHg。呼吸锻炼器潮气量达到 1 700 ~ 2 000 mL。随访至今, 生活质量良好。

受者 2: 术后 48 h 脱机, 第 3 天因左侧胸腔活动性出血行左侧剖胸止血术。第 4 天又因右侧胸腔引流量多再次行右侧剖胸止血术。第 6 天发生急性排异反应, 予甲强龙 500 mg 连续冲击 3 d。翌日痰细菌培养示耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌生长, 遂加用万古霉素。术后 10 d 拔除气管导管, 发现患者声音嘶哑, 咳痰困难。纤维支气管镜检查证实左侧声带麻痹, 考虑右侧喉返神经损伤。术后第 14 天发

热/舒巴坦钠, 改用美罗培南抗感染, 感染曾一度好转。但 5 d 后再次痰培养示铜绿假单胞菌对美平耐药。因病情加重并出现二氧化碳潴留, 第 19 天行气管切开呼吸机辅助呼吸, 根据痰细菌培养药敏结果改用头孢他定抗感染治疗, 此后感染得以控制。第 20 天患者突发移植术后器官精神综合征, 予氯丙嗪、奥氮平对症处理后好转。第 30 天复查胸部 CT 示移植肺多发团块影, 考虑移植肺霉菌感染, 应用伏立康唑治疗 1 周后复查胸部 CT, 示病灶完全吸收。第 60 天纤维支气管镜检查示: 左主支气管吻合口肉芽组织增生并狭窄。于纤维支气管镜辅助下行增生肉芽组织射频消融术, 术后患者症状消失。随访至今, 生活质量明显改善。

3 讨 论

3.1 肺移植急性排异反应的预防及免疫抑制方案改进 经典免疫抑制方案术后早期急性排异反应的发生率较高, 即使规范地应用了三联免疫抑制方案, 几乎所有的肺移植患者术后第一年也至少要经历一次急性排异^[2]; 术前和术后早期应用肝肾毒性较强的环孢素 A, 耐受性较差, 生物利用度低, 血药浓度不稳定, 易致早期急性排异反应, 而且有的是多次、难治性的。基于以上的原因, 笔者采用生物制剂进行免疫诱导治疗, 以人源化单克隆抗体特异阻断白细胞介素-2(IL-2)受体, 抑制 IL-2 介导的急性排异反应 (即抑制了肺移植排异反应过程中细胞免疫的关键通道), 减少全身性免疫抑制。常规应用 5 剂抗 Tac 单克隆抗体诱导方案, 会明显降低发生急性排异反应的可能性^[3-4]。本组采用 3 剂抗 Tac 单克隆抗体方案, 不仅节省费用, 且疗效相当, 此方案推迟 CsA 服用, 随着胃肠功能恢复, 只需较小的初始剂量即可达到并维持理想的血药浓度, 减少肝肾毒性及感染等副作用, 这对于受者 1 右单肺移植, 左侧病肺仍为支气管扩张的感染肺的术后抗感染尤为重要: (1) 本组 2 例维持治疗为 CsA + 霉酚酸酯 + 强的松三联方案, 第 1 个月全血 CsA 血药浓度控制在谷值 250 ~ 350 ng/mL, 峰值 800 ~ 1 200 ng/mL, 以后逐渐减低。CsA 的肝肾毒性为剂量依赖性, 必须密切监测血药浓度, 除谷值浓度监测外, 现在多推荐同时监测峰值, 服用 CsA 的峰值常采用服药 > 2 h 浓度 (C₂) 较稳定可靠。CsA 免疫抑制强度与浓度-时间曲线下面积 (AUC) 有关, 若峰值在理想范围内, 即使谷值较低, 其免疫抑制强度可能已足够, 无需再加大服用量以达到目标谷值, 以免出现免疫抑制过度和肝肾毒性。肺移植术后

受者 2 术后早期继发严重的移植肺细菌、真菌感染, 在加强抗感染期间, 停用 CsA 达 3 周时间, 感染得到控制后迅速恢复 CsA 浓度。笔者认为, 免疫抑制剂的应用固然重要, 但不能因为过分强调抗排异反应而大量使用抗排异药物, 使得机体的免疫力遭到严重的破坏, 必要时可以酌情停用抗排异药物, 同时密切监测排异反应。(2)慢性肺疾病患者的肝功能均有不同程度受损, 移植后早期应尽可能用副作用较小而效果更佳的霉酚酸酯替代硫唑嘌呤。(3)皮质类固醇在联合用药中要求术后 2 个月内将药量减至 0.2 mg/d, 术后 1 年停药, 以减少其副作用。

3.2 急性排异反应的监测和处理 人们认为经纤维支气管镜肺活检是早期诊断急性排异反应最为可靠的“金标准”, 但它是一种创伤性检查, 有诱发血气胸、感染等并发症, 结果假阴性较多见; 且标本的检查需要有非常熟悉肺移植的病理学家, 从活检到病理到报告往往需要几天时间, 存在时效问题, 可能会由此错过治疗时机, 而且频繁施行也会给患者造成巨大的精神压力。因此, 积极开展和探索急性排异反应的无创性临床监测, 对于早期诊断排异反应, 有较大实用价值。在无创性监测指标中, 笔者认为患者的主诉、生命体征的变化相当重要, 再辅以血常规、血气分析检查、监测白细胞、氧分压变化等检查, 并动态观察胸片改变, 结合纤维支气管镜检查 and 灌洗, 对监测排异反应具有一定临床意义, 但均为非敏感性和特异性的指标。对于无创性

免疫监测, 及时捕捉一些敏感的迹象非常重要, 若出现多项异常征象及临床表现异常, 如疲倦、乏力、食欲下降等, 应考虑排异反应发生的可能, 应及时果断采用诊断性冲击治疗^[5]。本组 2 例患者均在感染基本得到控制的基础上出现上述变化, 判断为急性排异反应, 予大剂量甲强龙试验性冲击, 症状很快缓解。因此, 临床上应重视无创性免疫监测, 必要时进行经纤维支气管镜肺活检, 以决定是否调整免疫抑制治疗方案, 这对于提高肺移植存活率有着非常重要意义。

参考文献:

- [1] Tnulock EP, Edwards LB, Taylor DO, *et al.* Twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23: 804-815.
- [2] Hopkins PM, Abouyou CL, Chhajed PN, *et al.* Prospective analysis of 1, 235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 1062-1067.
- [3] Garrity ER Jr, Villanueva J, Bhorade SM, *et al.* Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody[J]. *Transplantation*, 2001, 71: 773-777.
- [4] 黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 等. 心脏移植围术期处理经验[J]. 中国循环杂志, 2004, 19(3): 222-224.
- [5] 陈静瑜, 郑明峰, 何毅军, 等. 肺移植急性排异反应的诊治(附三例报告)[J]. 中华器官移植杂志, 2004, 25(6): 346-348.

Clinical Experience of Immunosuppression Therapy in Lung Allotransplantation(Report of 2 Cases)

Chen Shuchen, Lin Ruobai, Kang Mingqiang, Lin Jiangbo, Lin Peiqiu, Chen Chun, Zheng Wei, Guo Chaohui, Deng Fan, Zhu Yong, Lin Ying

Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

ABSTRACT: **Objective** To survey immunosuppression therapy and monitoring of acute rejection in two lung allotransplant patient. **Methods** Two patients with end-stage pulmonary disease underwent single-lung transplantation received induction therapy with an interleukin 2 receptor antibody daclizumab perioperative. Cyclosporine, mycophenolate mofetil and prednisolone were applied as maintenance immunosuppression. Acute allograft rejection was monitoring. **Results** Both recipients survived after transplantation. Mild allograft rejection was detected. Two recipients recovered well with pulmonary vital capacity up to 1 700~2 000 mL and discharged two months after transplantation. The 14 months and 8 months follow-up periods, the recipients have a good quality of life. **Conclusion** Induction with intravenous daclizumab to prevent acute rejection in lung allotransplantation is effective.

KEY WORDS: lung transplantation; immunosuppression; graft rejection; postoperative complication

(编辑: 常志 卫)