

应用普乐可复、霉酚酸酯与强的松预防心脏移植排斥反应

邹小明, 王武军, 张 振(第一军医大学南方医院胸心外科, 广东 广州 510515)

摘要:目的 评价普乐可复、霉酚酸酯与强的松联合使用预防心脏移植排斥反应的效果及毒副作用。方法 受者为 43 岁, 终末期扩张型心肌病女性患者, 于 2000 年 4 月行同种异体原位心脏移植术。术后应用普乐可复、霉酚酸酯与强的松预防心脏移植排斥反应。结果 患者术后 13 个月无明显排斥反应征象, 无感染、肝肾功能损害等严重并发症。药物的副作用主要表现为胃肠道不适及轻度的骨髓抑制。结论 新型免疫抑制剂普乐可复、霉酚酸酯联合强的松预防术后排斥反应疗效显著, 毒副作用少。

关键词:心脏移植; 他罗利姆; 霉酚酸; 泼尼松; 移植排斥

中图分类号: R617; R654.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-2888(2001)06-0449-02

Combined use of prograf, mycophenolate mofetil and prednisone in prevention of acute heart allograft rejection

ZOU Xiao-ming, WANG Wu-jun, ZHANG Zhen

(Department of Thoracic Surgery, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and side-effects of combined use of prograf (FK506, tacrolimus), mycophenolate mofetil (MMF) and prednisone (pred) in the prevention of heart allograft rejection. **Method** The recipient was a 43-year-old female patient with end-stage dilated cardiomyopathy. The donor was male, aged 24 and declared brain death. The recipient received oral prograf with the initial dose of $0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, MMF 2 g/d and pred 50 mg/d 24 h after heart transplantation. **Result** The patient have survived more than one year without acute allograft rejection or severe complications such as infections, abnormal liver or renal function. The main side-effects were gastrointestinal disturbances and mild bone marrow suppression. **Conclusion** New triple immunosuppressive therapy can be effective to prevent acute allograft rejection with tolerable side-effects and toxicity.

Key words: heart transplantation; tacrolimus; mycophenolic acid; prednisone; graft rejection

20 世纪 90 年代是免疫抑制药物和疗法发展活跃的时期, 在临床心脏移植方面的进展主要表现为免疫抑制的维持和移植排斥的治疗。新型免疫抑制剂普乐可复(FK506)、霉酚酸酯(MMF)与甲基强的松(MP)联合应用在预防心脏移植术后排斥反应、减少术后并发症方面有较多优点。

1 病人与方法

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。查体: 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 3 个多月的强心、利尿、扩血管药物和吸氧治疗, 效果不佳。

1.2 组织配型

(1)供、受者 A、B、O 血型均为 B 型; (2)供、受者淋巴细胞毒交叉配合试验均在 10% 以下; (3)供、受者群体反应性抗体 (PRA) < 1%; (4)HLA 基因配型: HLA-A 1 个位点相合, HLA-DR 1 个位点相合, DR_w 2 个位点相合, HLA-DQ 1 个位点相合。

1.3 心脏移植手术

2000 年 4 月 5 日行同种异体原位心脏移植手术, 供体为一男性脑死亡患者, 24 岁。供心保存采用 Stanford 大学心肌保护液。持续顺行灌注, 移植手术顺利。供心冷缺血时间 70 min, 体外循环转机 123 min, 主动脉阻断 73 min, 心 - 心脏吻合 60 min。术后呼吸机辅助 20 h。术后第 1 天开始进行隔离及严密监护, 术后第 2 天开始进食全流质, 术后第 6 天下床活动。隔离治疗 1 个月。

1.4 免疫抑制治疗方法

手术前日 9 mg FK506 分 2 次口服。术中体外循环过程中开放升主动脉前予 MP 500 mg 静脉注射, 术后每 8 h MP 500 mg 静脉注射, 共 3 d。口服 FK506

收稿日期: 2001-04-20

作者简介: 邹小明(1966-), 男, 江西南昌人, 1995 年毕业于第一军医大学, 硕士, 主治医师, 电话: 020-85141114-87240

每天 0.22 mg/kg·b.w., 15 d 后每天 0.2 mg/kg·b.w.。以后根据 FK506 全血血药浓度调整用量, 术后 1 月内将血药浓度维持在 20~25 $\mu\text{g/L}$, 术后 1~3 个月内血药浓度维持在 15~20 $\mu\text{g/L}$, 3 月以后维持在 10~15 $\mu\text{g/L}$ 。口服普乐可复的同时, 口服 MMF 2 g/d 及 MP 50 mg/d, 2 次/d。MP 每 3~7 d 减 2.5 mg, 1 个月后减至 30 mg/d, 2 个月后减至 20 mg/d, 3 个月后减至 10 mg/d。

1.5 血药浓度监测方法

FK506 服用后第 3 天开始分别测定谷值、峰值, 每次抽血 2~3 ml 后装入含有 EDTA 的抗凝管内, 采用美国雅培公司的微粒子酶免疫分析法测定, 每周测 2 次, 术后第 8 周改为每周测 1 次。

1.6 排斥反应监测

术后主要应用超声心动图监测移植心脏结构、功能变化并观察临床表现, 推断有无排斥反应。术后第 110 天行首次心内膜心肌活检, 定期查血常规和作生化检查。

2 结果

心脏移植术后 13 个月, 无明显感染及排斥反应征象。副作用主要表现为胃肠道反应及骨髓抑制。术后第 3 天即出现腹泻, 无腹痛、发热等。大便常规检查均未发现红细胞及白细胞, 潜血阴性, 大便培养为正常菌群, 厌氧菌及真菌培养均阴性。肠道菌群分析表明为 II 度轻度菌群失调, 经调整饮食、停用广谱抗生素、加服培非康等治疗后 3 天症状缓解, 大便成形。术后偶发上腹部阵发性绞痛, 偶有大便次数增加, 多可自行缓解或服用普鲁苯辛及黄连素后缓解。

血常规检查提示轻度骨髓抑制, 表现为白细胞缓慢下降, 至心肌活检时降至 $3.8 \times 10^9/\text{L}$; 中性粒细胞记数及分类百分比亦分别下降至 $2.36 \times 10^9/\text{L}$ 和 61%; 淋巴细胞计数在术后第 15 天达峰值后逐渐下降至 $1.05 \times 10^9/\text{ml}$; 红细胞及血红蛋白亦呈缓慢下降, 血红蛋白术后第 3 周降至 92 g/L, 至第 6 周复升至 131 g/L 后逐渐下降至 91 g/L; 血小板在术后第 3 天达最低值后逐渐上升, 于第 11 天达术前水平, 并保持稳定至今。

术后第 110 天行心内膜心肌活检, 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。根据国际心肺移植协会 (ISHLT) 于 1990 年制定的心脏移植排斥反应分级标准判定为无排斥反应发生。

3 讨论

普乐可复免疫抑制作用的分子机制是通过与内源性细胞内受体结合成复合物, 抑制细胞质内磷酸酶神经钙蛋白的活性, 阻断 IL-2 转录, 抑制 T 细胞活化, 从而发挥强大的免疫抑制作用^[1]。而 MMF 通过抑制次黄嘌呤核苷-磷酸脱氢酶阻断嘌呤的再合成, 达到选择性阻断 T、B 细胞增殖, 抑制抗体形成及毒性 T 细胞产生, 但 MMF 不影响细胞因子的产生^[2]。FK506 及 MMF 在药理作用上分别类似环孢霉素 A(CsA) 和硫唑嘌呤(AZA), 但免疫抑制作用更强, 单独或联合应用均显示强大的抗排斥反应作用。Mathieu^[3]对 14 例难治性心脏移植排斥反应和对 CsA 不能耐受的患者应用 FK506 治疗, 结果显示, 除 1 例难治性排斥反应患者死亡外, 其余排斥反应均缓解, 排斥反应的发生率从 (0.42 ± 0.17) 次/月降至 (0.14 ± 0.09) 次/月。有临床试验^[4]表明, 在 CsA 和皮质醇激素的基础上, 随机组 ($n=289$) 接受 AZA 治疗 ($1.5 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{b.w.} \cdot \text{d}^{-1}$), 治疗组 ($n=289$) 接受 MMF 治疗 (3 000 mg/d), 在 1 年的观察期中, 随机组和治疗组 1 年死亡率分别为 33 例 (11.4%) 和 18 例 (6.2%) ($P=0.031$), 需要进行抗排斥治疗者分别占两组的 73.7% 和 65.7% ($P=0.026$)。本例患者随访 4 个月时, 无活动后心悸、气促等症状, 术后第 110 天行心内膜活检未发现排斥反应证据。

FK506 常见的副作用包括高血压、血糖代谢紊乱、肾功能损害、牙龈增生、高血钾、低镁血症等, 但较 CsA 更少发生高血压及血脂异常, 目前还未见有关其肝功能损害的报道。MMF 的最主要副作用是胃肠道反应, 主要是恶心和腹泻, 经减少用量后可缓解; 其次是感染, 多为病毒和机会致病菌感染。本例患者在治疗过程中主要副作用表现为胃肠道反应和骨髓抑制, 无感染发生及肝、肾功能损害, 也无高血压、血糖代谢紊乱及电解质紊乱等表现。本例患者术后出现明显的骨髓抑制, 停用无环鸟苷后外周白细胞仍持续下降, 考虑与免疫抑制剂有关。血红蛋白在术后第 3 周达到最低值后, 于第 6 周复升至正常, 随后再次下降至较低水平, 考虑第一次降低可能与体外循环后红细胞破坏增加有关, 而再下降则可能与骨髓抑制有关。

本研究结果显示, FK506 的适宜量为 $0.15 \sim 0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 心脏移植后 3 个月内每天平均剂量 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。FK506 全血血药浓度术后 1 个月内维持在 20~25 $\mu\text{g/L}$, 1 个月后维持在 15~20 $\mu\text{g/L}$, 3 个月后

(下转 452 页)

在 115 例患者中,^{99m}Tc-RBC 显像诊断为出血者 83 例,阳性率为 72.2%。在诊断为阳性的 83 例,其中 6 例因麦克尔憩室、右肾上极积水及腹腔血管畸形而误诊阳性。显像诊断为阴性的 32 例中,18 例经其他检查明确了出血部位,故检查灵敏度为 81.1%(77/95),特异性为 70%(14/20)。在急性出血患者中,该法阳性率为 75.0%(12/16),特异性为 75.0(9/12);在慢性出血患者中,该法阳性率为 82.3%(65/79),特异性为 62.5%(5/8)。

2.2 定位准确率

83 例显像阳性的患者中,显像发现的出血部位与病变部位相符合者 73 例,定位准确率为 87.9%(73/83)(表 1)。

表 1 不同出血部位 ^{99m}Tc-RBC 显像诊断的准确率
Tab.1 Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-RBC imaging for hemorrhage at different loci

Bleeding site	Cases	Positive cases	Accuracy
Stomach or duodenum	23	20	86.9%
Intestine	40	37	92.5%
Colorectum	17	14	82.4%
Biliary tract	3	2	66.7%
Sum	83	73	87.9%

3 讨论

对消化道出血的诊断,^{99m}Tc-RBC 显像是一种较灵敏的方法,常规的纤维内镜检查容易发现食道、结肠的出血部位,但对于胃、空肠、升结肠、横结肠的出血部位则不易检出。尤其对于慢性间歇性消化道出血,内镜及血管造影等检查的应用往往受到限制。而^{99m}Tc-RBC 注入体内后较长时间存留于血液中,可进行连续多次检查而捕捉到出血病灶。另外,由于胃肠道血管分布较少,显像时本底较低,一旦有出血灶,核

素显像容易发现。Gunderman^[2]报道在出血速度低到 0.5 ml/min 时亦可检出,而且灵敏度比血管造影高 31%。本研究结果表明,对急性消化道出血的灵敏度为 89.3%,比对间歇性出血的灵敏度(66.7%)高,可能因为急性出血的出血频次及出血量比慢性者高所致。

对出血部位的定位准确率与首次发现异常浓聚影的位置密切相关。需与胃分泌的游离锝(用新鲜氯化亚锡标记的红细胞,胃一般不显影)、肾脏排出的锝及异位肾等进行鉴别。本研究对出血灶的定位准确率为 87.9%,与文献报道的相似^[3]。定位不准确可能因为延迟显像的间隔时间较长,从病灶流出的^{99m}Tc-RBC 随肠管蠕动而远离出血灶,从而使显像部位与出血部位不一致。

消化道出血的诊断也可应用^{99m}TcO₄⁻或^{99m}Tc-硫化锝胶体,但前者被胃粘膜吸收较多,随后分泌进入肠管而干扰病灶检出;后者则注射后短时间内在血中消失,不利于慢性出血的诊断。而且大量胶体积聚于肝脾,给肝脾附近出血灶的检出带来困难。^{99m}Tc-RBC 显像则同时适于急、慢性消化道出血的检查,能显示出出血范围和部位,对临床治疗有一定价值。

参考文献:

[1] Delbeke D, Frexes M. The "finding" Meckel's diverticulum: an unusual scintigraphic presentation[J]. Clin Nucl Med, 1992, 17(4):701-6.
[2] Gunderman R, Leef J, Ong K, et al. Scintigraphic screening prior to visceral arteriography in acute lower gastrointestinal bleeding[J]. J Nucl Med, 1998, 39(6):1081-5.
[3] Nicholson ML, Neoptolemos JP, Sharp JF, et al. Localization of lower gastrointestinal bleeding using *in vivo* ^{99m}Tc labelled red cell scintigraphy[J]. Br J Surg, 1989, 76(3):738-42.

(责任编辑:吴锦雅)

(上接 450 页)

维持在 10~15 μg/L 为宜。监测血药浓度并调整用药剂量有助于减少药物不良反应及防治排斥反应。但 FK506 与 MMF 抗排斥反应的远期效果如何,有待继续观察。

参考文献:

[1] Hutchinson IV. The mode of action of prograf and its significance for long-term graft survival. New horizons in kidney [J]. Transplantation, 1997, 65(1):22-6.

[2] Laskow DA, Deierhoi MH, Hudson SH, et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443) [J]. Transplantation, 1994,57(4):640-3.
[3] Mathieu P, Carrier M, White M. Conversion of cyclosporine A to tacrolimus following heart transplantation[J]. Can J Cardiol, 1999, 15:1229-32.
[4] Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate mofetil investigators [J]. Transplantation, 1998,66(4):507-15.