

## 免疫抑制剂在心脏移植中的应用现状

杜娟, 黄洁, 胡盛寿

(中国医学科学院阜外心血管病医院, 北京 100037)

**[摘要]** 硫唑嘌呤 + 环孢素 A + 泼尼松是原位心脏移植术后免疫抑制治疗的经典方案。随着新抗增殖因子及新的免疫诱导因子的出现, 新的治疗方法也为治疗提供了新的选择。目前在免疫抑制治疗中被广泛关注的问题包括: 急性排斥反应、心脏移植物血管病变的预防以及血管排斥的治疗。如何保护肾功能、延缓心脏移植物血管病变的发展、降低机会性感染等并发症的发生仍然是免疫抑制治疗所面临的挑战。

**[关键词]** 免疫抑制剂; 心脏移植; 排斥反应; 诱导治疗

**[中图分类号]** R979.5; R654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2006)14-1137-04

## Current status of immunodepressants in heart transplantation

DU Juan, HUANG Jie, HU Sheng-shou

(Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

**[Abstract]** Since the technique of orthotopic heart transplantation was succeeded in 1967, the field of immunosuppressive therapy has been rapidly developing. By the late 1980s, triple therapy using azathioprine, cyclosporine and prednisone became a standard regimen. However, this regimen has been replacing by newer antiproliferative agents and newer immunoinduction agents. Extensive concerns in immunosuppressive therapy are focusing on the prophylaxis of acute rejection and of cardiac allograft vasculopathy, and the therapy of vascular rejection. Challenges immunosuppressive therapy is facing include the prophylaxis of renal sparing and cardiac allograft vasculopathy and reduction of the risk of opportunistic infections.

**[Key words]** immunodepressant; heart transplantation; rejection; inductive therapy

应用硫唑嘌呤 (azathioprine, Aza) + 泼尼松 (prednisone, Pred), 联合抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 诱导的免疫抑制治疗方案<sup>[1]</sup>, 原位心脏移植术后 1 年存活率只有 20% ~ 25%。随着外科手术和供体器官的保护技术的改进使移植后 1 年存活率上升至约 70%<sup>[2]</sup>。但直到 20 世纪 80 年代环孢素的引入才使得心脏移植作为终末期心脏病的有效治疗手段得以广泛开展, Aza + CsA (cyclosporine, 环孢素 A) + Pred 的三联免疫抑制剂用法成为心脏移植免疫抑制治疗的经典方案。现对免疫抑制剂在心脏移植中的应用现状做一综述。

### 1 抗细胞增殖类药物

麦考酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是由真菌醇解物中分离出的霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 的衍生物, 对淋巴细胞有高度选择抑制作用, 1998 年被 FDA 批准应用于心脏移植。Kobashigawa 等<sup>[3]</sup>对比了 MMF 和 Aza, 认为前者在减少排斥发生和提高 1 年生存率方面均优于后者。MPA 可有效抑制抗体产生和血管平滑肌细胞增生, 提示其对延缓移植物慢性血管性排斥反应的发生可能有一定价值, 但

目前尚缺乏足够的证据。Dandel 等<sup>[4]</sup>随访观察其所在中心的心脏移植受者, 分为 A 组 (110 例): 接受 CsA + Pred + Aza 治疗; B 组 (73 例): 接受 CsA + Pred + MMF 治疗。结果 A 组死亡率高于 B 组 ( $P < 0.01$ ), 且死于移植物功能丧失、感染和肿瘤的几率均高于 B 组。值得注意的是, 在存活超过 3 年的患者中, 心脏移植物血管病变 (cardiac allograft vasculopathy, CAV) 的发生率为 A 组 59%, B 组 31.7% ( $P < 0.01$ ); 局部冠状动脉狭窄的发生率为 A 组 12.7%, B 组 5.5% ( $P < 0.01$ ), 但 B 组非致命性的病毒感染增加。另外一些无对照的报道也提示 MMF 的应用可能增加病毒感染<sup>[5]</sup>。

### 2 钙调磷酸酶抑制剂

目前广泛应用的有 CsA 和他克莫司 (tacrolimus, FK506), 尽管后者抑制 T 淋巴细胞的作用在体外和体内分别较前者强 10 倍及 100 倍, 但二者治疗指数及降低排斥率的作用相似, 且都有肾毒性、心血管并发症等不良反应<sup>[6]</sup>。一项多中心随机对照试验<sup>[7]</sup>比较 CsA 和 FK506, 发现两组排斥率无明显差异, 但 FK506 组高血压和高脂血症的发生明显减少。另有一项回顾性的研究<sup>[8]</sup>证实: 21 例反复发生

排斥且激素冲击无效的移植患者将 CsA 换为 FK506, 与 6 例用单克隆抗淋巴细胞抗体 (monoclonal T-cell antibody, OKT3) 治疗的排斥患者对比, 均可有效减少后继排斥的发生, 1 年死亡率相似, 而 OKT3 组住院费用高于 FK506 组。

### 3 抑制淋巴因子信号转导药物

西罗莫司 (sirolimus, SRL) 能够阻断细胞周期的  $G_1 \rightarrow S$  相交处, 阻止 T 淋巴细胞增殖; 抑制生长因子驱动的内皮细胞和平滑肌细胞的增殖, 减轻球囊导管导致的血管损伤, 使药物洗脱支架广泛应用, 降低了经皮冠状动脉内成形术 (percutaneous transcoronary angioplasty, PTCA) 和支架术后狭窄率<sup>[9]</sup>。动物实验<sup>[10]</sup>证实: SRL 可以预防, 甚至逆转移植物血管病变。近来, 一项 46 例确诊为 CAV 患者的随机对照试验<sup>[11]</sup>表明: SRL (替换 Aza 或 MMF, 并联合应用 1 种钙调磷酸酶抑制剂) 可以显著地减少死亡、心肌梗死、需要血管再通治疗和血管病变进展的发生。一项 136 例心脏移植患者的研究<sup>[12]</sup>, 将 SRL 3 和  $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  组, 分别与 Aza 对比 (均联合应用 CsA)。首要终点为移植术后 6 个月时活检证实存在 IIIa 或以上排斥。结果 3 和  $5 \text{ mg}$  组以及 Aza 组终点事件发生率分别为 29%、36% 和 61% ( $P = 0.006$ ,  $P = 0.016$ ), 且 SRL 组在术后 6 个月时经血管内超声证实 CAV 发生率显著降低, 但平均血肌酐水平高于对照组。

依维莫司 (everolimus, RAD) 是 SRL 的衍生物。目前最大的随机对照试验——RAD B253 试验<sup>[13]</sup>, 将 634 例患者分为 RAD  $1.5$  和  $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  组及 Aza ( $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组, 首要终点为移植术后 6 个月时发生死亡、移植物功能丧失、再次移植、失去随访、活检证实 IIIa 或以上排斥或伴有血流动力学恶化的排斥。结果  $1.5$  和  $3 \text{ mg}$  组及 Aza 组终点事件发生率分别为 36%、27% 和 47% ( $P < 0.001$ ), 且 RAD 组经血管内超声证实可延缓 CAV 的发展: 移植后 1 年时  $3 \text{ mg}$  RAD 组最大内膜厚度的均值为  $0.03 \text{ mm}$ , 而 Aza 组为  $0.1 \text{ mm}$  ( $P = 0.003$ )。RAD 组血肌酐、血脂水平较高, 细菌感染增多; 但病毒感染, 尤其是巨细胞病毒感染减少。

### 4 免疫诱导治疗

目前应用较多的多克隆抗淋巴细胞抗体有抗淋巴细胞球蛋白 (antilymphocyte globuline, ALG) 和 ATG; 单克隆抗淋巴细胞抗体有 OKT3 和抗白细胞介素 2 受体单克隆抗体 (interleukin-2 receptor antagonists, CD25McAb)。来自国际心脏移植学会的越来越多的证据表明, 诱导治疗并没有增加移植后恶性

肿瘤的发生率<sup>[14]</sup>。一项多中心大量患者的 10 年回顾分析显示: 应用 OKT3, ATG, ALG 等 (不包括 CD25McAb) 的诱导治疗, 可使高排斥风险患者 (1 年排斥死亡率  $> 5\%$ ) 获益, 尤其对黑人、人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 不匹配位点  $\geq 4$ 、心室辅助超过 6 个月的患者最有益; 但对低排斥风险患者 (1 年排斥死亡率  $< 2\%$ ) 无益处<sup>[15]</sup>。

新的免疫诱导因子如抗白细胞介素 2 受体单克隆抗体: 巴利昔单抗 (basiliximab) 和达利珠单抗 (daclizumab), 为诱导治疗提供了新的选择。在达利珠单抗试验中, 434 例患者随机分为达利珠单抗组和安慰剂组, 在术后 1, 8, 22, 36 和 50 d 分别给予达利珠单抗或安慰剂, 并联合三联免疫抑制剂治疗。国际心脏移植学会于 2003 年年会公布的早期结果显示: 达利珠单抗组术后 6 个月内急性排斥的发生率显著降低, 但有 14 例死于感染, 而安慰剂组有 4 例死于感染。联合应用 ALG 可使达利珠单抗组死亡率增加<sup>[16]</sup>。在一项多中心前瞻性随机双盲试验<sup>[17]</sup>中, 56 例治疗组患者接受了手术当日及术后 d 4  $20 \text{ mg}$  巴利昔单抗诱导及 CsA + MMF + Pred 三联治疗; 活检证实的首次排斥出现时间为: 治疗组术后 ( $73.7 \pm 59.68$ ) d, 安慰剂组术后 ( $40.6 \pm 53.3$ ) d, 但没有统计学显著性差异; 治疗组并没有增加严重不良反应和感染。另一项 Rosenberg 等<sup>[18]</sup>进行的试验中, 对移植术前血肌酐  $> 221 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的肾功能不全患者采用巴利昔单抗诱导, 在术后 d 4 给予小剂量起始的 CsA 治疗; 结果显示能显著改善术后肾功能, 降低排斥反应发生。

### 5 急性排斥反应的治疗

大约 50% 的患者在心脏移植术后第 1 年内会发生 II 级或以上排斥。对 II 级以下的急性排斥反应可以通过增加 CsA 和肾上腺皮质激素的用量予以控制; 对 IIIa 级或以上者, 经典的治疗方法是甲泼尼龙 (methylprednisolone, MP)  $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$  “冲击”治疗或口服 Pred  $100 \text{ mg} \times 3 \text{ d}$ <sup>[19]</sup>, 1~2 周后复查心内膜活检。FK506 替代 CsA 可应用于激素抵抗的持续排斥患者<sup>[9]</sup>。SRL 可替代 MMF 或 Aza<sup>[20]</sup>。伴有血液动力学恶化的严重排斥患者可考虑 ATG, ALG 或 OKT3 治疗<sup>[21]</sup>。如果发展到 IV 级急性排斥反应时, 一般抗排斥治疗效果较差, 预后不佳。

### 6 CAV

CAV 是影响受者长期存活的主要因素, 在移植后 5 年内约有 50% 患者可发生。多种因素均可影响 CAV 的发展, 包括免疫介导的血管损伤、缺血再

灌注损伤、巨细胞病毒感染、激素和 CsA、高脂血症、高血压、供体动脉粥样硬化等<sup>[22]</sup>。临床表现多为无症状性心梗、充血性心衰、室性心律失常或猝死。冠状动脉血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 是最佳诊断技术,可以连续监测并量化测量<sup>[23]</sup>。有证据表明,CsA 或 FK506 联合 MMF 可预防 CAV 发生或延缓 CAV 进程<sup>[24]</sup>。亦有动物实验证实,SRL 可以预防,甚至逆转 CAV<sup>[11]</sup>。他汀类药物可以降低 CAV 发生<sup>[25]</sup>,已有多项试验证实辛伐他汀和普伐他汀可提高心脏移植患者的生存率。Schroeder 等<sup>[26]</sup>报道的一项单中心试验表明:地尔硫革可降低 CAV 病变的腔径进行性缩小,但没有远期数据显示可以提高生存率。Fang 等<sup>[27]</sup>一项 40 例患者的随机对照试验提示:给予足量的维生素 C 和维生素 E 治疗,移植后 1 年时的平均冠脉内膜厚度没有明显的增加,但该试验未涉及对生存率的影响。

## 7 血管排斥 (vascular rejection, VR)

VR 是细胞免疫与体液免疫损害共同作用的结果,以移植中小血管内膜炎、内皮细胞空泡变性、管壁纤维素样坏死为显著特征。目前对 VR 的了解还不够,在检测方法和活检的组织学分级方面还存在争议。克利夫兰临床中心应用 IVUS 对 23 例 VR 患者和 52 例非 VR 患者进行对照研究,发现 VR 患者冠脉最小斑块厚度在移植术后 ( $4.6 \pm 2.6$ ) 周时明显增大,血管排斥可发生于术后 1 个月内;并且术后 1 个月就可以发生加速进展的血管病变<sup>[28]</sup>。急性血管排斥反应可以发生在术前淋巴细胞毒性交叉-配对反应阴性的患者,术前多次输血、怀孕或施行过组织或器官移植的患者更易发生;血管排斥与细胞排斥相比术后发生时间更早,更易引起移植植物功能丧失,常规的免疫抑制剂治疗无效<sup>[29]</sup>;目前应用的方法有:血浆置换、静脉用丙种球蛋白、全淋巴照射、氨甲蝶呤、环磷酰胺等,但这些方法存在着费用高、不良反应大、疗效不满意等问题,临床上并未常规采用。Aranda 等<sup>[30]</sup>报道,对 VR 患者采用 B 淋巴细胞单克隆抗体治疗,在术后 1 年时未再出现排斥,心功能和冠脉造影正常。

在心脏移植受者,如何保护肾功能、延缓 CAV 的发展、降低各种机会性感染等并发症的发生是免疫抑制治疗上的最大挑战。在大约 70 000 例非肾脏实体器官移植受者中,心脏移植受者 10 年内进行性的慢性肾功能衰竭发生率为 16%<sup>[31]</sup>。近几年多采用峰值 ( $C_2$ , 服药后 2 h 的血药浓度) 作为监测 CsA 有效治疗浓度的指标,比谷值 ( $C_0$ , 下次服药前

的药物浓度) 更有利于预防排斥反应及减少肾脏毒性<sup>[32]</sup>。CD25McAb 作为诱导治疗,可以延缓 CsA 的开始应用时间,从而减小肾毒性<sup>[18]</sup>。一些试验的早期结果显示 SRL 或 RAD 联合应用低剂量的钙调磷酸酶抑制剂,对预防 CAV 更有效,肾毒性更小,且不增加机会性感染,是很有发展潜力的药物,但尚缺乏大规模临床试验的证实,远期效果也还不确切。

目前尚缺乏大规模的对照试验证实撤除肾上腺皮质激素的安全性,所以激素能否撤除尚有争议。在一项心脏移植 10 年回顾性研究<sup>[33]</sup>中,从术后 CsA + MMF/Aza + Pred 治疗半年的患者中,选择 50 例有糖尿病、骨病等激素不良反应高危险性患者,予以撤除激素。有 8% (4/50) 的受者发生急性排斥反应,采用 MP 冲击治疗全部有效。这些患者血糖控制较好,有 8 例脱离了胰岛素治疗。Oaks 等<sup>[34]</sup>根据 57 例心脏移植患者的治疗经验及总结其他中心的多项研究,认为激素不良反应高危险性患者在术后 6~9 个月可以开始撤退肾上腺皮质激素,不会增加排斥反应和 CAV 的发生,并且能减少感染、骨病、高血压、高血脂等并发症。2005 年国际心肺移植协会的注册资料显示心脏移植术后 1 年时有近 80% 的患者服用激素,5 年时仍有大约 60% 的患者继续服用<sup>[35]</sup>。所以撤退激素的利弊还需要根据患者的病情具体分析。近来 Pham 等<sup>[36]</sup>前瞻性研究证实,将供体骨髓移植入供心能够诱导免疫耐受,使排斥发生和 CAV 发展均降低。

研制移植抗原特异性的免疫抑制剂,或诱导移植抗原特异性的免疫耐受,开发高效、低毒和有抗慢性排斥作用的药物将是今后研究开发的目标。

【作者简介】 杜娟 (1979-), 女, 住院医师, 主要从事心脏外科 ICU 工作。联系电话: 13671200267, E-mail: fwdujuan@yahoo.com.cn。

## 【参 考 文 献】

- [1] KIRKLIN J, YOUNG JB, MCGIFFIN DC. Heart Transplantation [M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002: 883.
- [2] HUNT SA, STINSON EB. Cardiac transplantation[J]. *Annu Rev Med*, 1981, 32(2): S213-220.
- [3] 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): 507-515.
- [4] DANDEL M, LEBMKUBL H, KNOSALLA C, et al. Maintenance immunosuppression with Mycophenolate Mofetil long-term efficacy after heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(2): S150.
- [5] ONG JP, BARNES DS, YOUNOSSI ZM, et al. Outcome of de no-

- vo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients[J]. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1293 - 1298.
- [6] KEOGH A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(5): 202 - 206.
- [7] TAYLOR DO, BARR ML, RADOVANCEVIC B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(4): 336 - 345.
- [8] YAMANI MH, STARLING RC, PELEGRIN D, et al. Efficacy of tacrolimus in patients with steroid-resistant cardiac allograft cellular rejection[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(4): 337 - 342.
- [9] MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1315 - 1323.
- [10] IKONEN TS, GUMMERT JF, HAYASE M, et al. Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates[J]. *Transplantation*, 2000, 70(6): 969 - 975.
- [11] MANCINI D, PINNEY S, BURKHOFF D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy[J]. *Circulation*, 2003, 108(1): 48 - 53.
- [12] KEOGH A, RICHARDSON M, RUYGROK P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2694 - 2700.
- [13] EISEN HJ, TUZCU EM, DORENT R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(9): 847 - 858.
- [14] TAYLOR DO, EDWARDS LB, MOHACSI PJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult heart transplant report-2003[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(6): 616 - 624.
- [15] HIGGINS R, KIRKLIN JK, BROWN RN, et al. To induce or not induce: Do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(4): 392 - 400.
- [16] STARLING RC, MAMELOK R, BERGH CH, et al. Efficacy and safety of daclizumab with background immunosuppressive regimen in primary cardiac recipients: 12 month analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(1): S140.
- [17] MEHRA MR, ZUCKER MJ, WAGONER L, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(9): 1297 - 1304.
- [18] ROSENBERG PB, VRIESENDROP AE, DRAZNER MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(9): 1327 - 1331.
- [19] MICHLER RE, SMITH CR, DRUSIN RE, et al. Reversal of cardiac transplant rejection without massive immunosuppression[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 68 - 71.
- [20] RADOVANCEVIC B, SABROUT R, THOMAS C, et al. Rapamycin reduces rejection in heart transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(7): 3221 - 3222.
- [21] HAVERTY TP, SANDERS M, SHEAHAN M. OKT3 treatment of cardiac allograft rejection[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12(4): 591 - 598.
- [22] 张庆华, 姚志发. 心脏移植物的血管病变[J]. *中华器官移植杂志*, 2003, 24(1): 61 - 62.
- [23] JIMENEZ J, KAPADIA SR, YAMANI MH, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(4): 393 - 398.
- [24] MEHRA MR, ULBER PA, SCOTT RL, et al. Racial differences in clinical outcome using tacrolimus and mycophenolate mofetil immunosuppression in heart transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2): 1613 - 1614.
- [25] RAGGATT LJ, PARTRIDGE NC. HMG-CoA reductase inhibitors as immunomodulators: potential use in transplant rejection[J]. *Drugs*, 2002, 62(15): 2185 - 2191.
- [26] SCHROEDER S, GAO SZ, ALDERMAN EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(3): 164 - 170.
- [27] FANG JC, KINLAY S, BELTRAME J, et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9312): 1108 - 1113.
- [28] JAMES KB, BOTT-SILVERMAN C. Contribution of vascular rejection to progression of transplant coronary disease as assessed by serial intravascular ultrasound[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(6): 707 - 710.
- [29] OLSEN SL, WAGONER LE, HAMMOND EH, et al. Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment options, and future considerations[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12(2): 135 - 142.
- [30] ARANDA JM, SCORNIK JC, NORMANN SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report[J]. *Transplantation*, 2002, 73(6): 907 - 910.
- [31] OJO AO, HELD PJ, PORT FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(10): 931 - 940.
- [32] CAFORIO AL, TONA F, PIASERICO S, et al. C<sub>2</sub> is superior to C<sub>0</sub> as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(1): 116 - 124.
- [33] SANCHEZ V, DELGADO JE, GOMEZ MA, et al. Steroid withdrawal in nonimmunologically selected heart transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(1): 164 - 165.
- [34] OAKS TE, WANNENBERG T, CLOSE SA. Steroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(1): 102 - 106.
- [35] TAYLOR DO, LEAH B. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult heart transplant report 2005[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 945 - 955.
- [36] PHAM SM, RAO AS, ZEEVI A, et al. A clinical trial combining donor bone marrow infusion and heart transplantation: intermediate-term results[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(4): 673 - 681.