

心脏移植后他克莫司预防急性排斥效果的研究

柴军武, 薛奋龙, 王凯, 周巍, 陈洪磊, 孔祥荣 (天津市第一中心医院心外科, 天津 300192)

【摘要】 目的 探讨以他克莫司为基础的免疫抑制治疗方案在心脏移植中的应用。**方法** 回顾性分析 2014 年 3 月—2016 年 12 月天津市第一中心医院 25 例终末期心脏病患者的临床资料。患者行同种异体心脏移植术, 免疫抑制方案为巴利昔单抗诱导, 他克莫司、吗替麦考酚酯联合糖皮质激素的三联免疫抑制方案。术后监测他克莫司谷值浓度、术后重症感染发生率及排斥反应发生率等, 随访患者的心功能情况。**结果** 共纳入 25 例心脏移植手术, 男性 24 例, 女性 1 例; 平均年龄 48.7 岁; 其中缺血性心肌病 4 例, 扩张性心肌病 19 例, 瓣膜病 2 例; 心功能分级均为 IV 级。手术顺利, 术后均安返监护室, 1 例患者术后 1 个月出现真菌感染; 1 例术后出现双侧膈神经麻痹; 3 例术后出现急性肾功能衰竭。术后早期无急性排斥反应发生, 1 个月以内病死率为 4%, 3 个月内存活率为 88%, 1 年存活率为 84%, 末次随访平均他克莫司用量为 $(2.89 \pm 0.85) \text{ mg/d}$ 。随访至 39 个月时, 所有患者均未出现明显排斥反应。**结论** 采用以他克莫司为基础的免疫抑制剂方案可有效预防心脏移植术后排斥反应的发生。

【关键词】 心脏移植; 免疫抑制剂; 他克莫司

A study on the effect of tacrolimus in acute rejection after heart transplantation

Chai Junwu, Xue Fenlong, Wang Weitie, Wang Kai, Zhou Wei, Chen Honglei, Kong Xiangrong. Cardial Surgery, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Kong Xiangrong, Email: kongxiangrongool@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of the application of immunosuppressive protocol during perioperative period of heart transplantation. **Methods** The clinical data of 25 patients accepted allograft heart transplantation between March 2014 to December 2016 in Tianjin first central Hospital, were analyzed retrospectively. The immunosuppressive protocol included Basiliximab, Tacrolimus (FK506) and Mycophenolate mofetil (MMF). After operation the patients were observed for blood concentration of Tacrolimus, severe infection and rejection, follow-up of patients with cardiac function. **Results** The 25 patients accepted their transplantation operations smoothly and then treated in intensive care unit (ICU), including 24 male and 1 female patients, the average age 48.7 years old. The diagnoses were ischemic cardiomyopathy in 4 patients, dilated cardiomyopathy in 19 patients, valvular disease in 2 patients, cardiac function classification were IV level. One patient developed fungal infection 1 month after surgery and recovered after lobectomy. Prolonged ventilator support for bilateral phrenic nerve palsy occurred in 1 patient and the patient recovered after 3 months. Acute renal failure occurred in 3 cases: 1 patient was discharged from the hospital after dialysis; 1 patient died after intestinal obstruction; 1 died of respiratory failure. There was no acute rejection reaction. The rate of mortality within 1 month was 4%. The survival rate within 3 months

was 88%. One year survival rate was 84%. The average dose of tacrolimus was (2.89 ± 0.85) mg/d. Postoperative follow-up was conducted for thirty-nine months, the patient recovered well. **Conclusion** The immunosuppressive protocol based on tacrolimus can effectively prevent rejection after heart transplantation.

[Key words] Heart transplantation; Immunosuppressant; Tacrolimus

心脏移植是治疗终末期心脏疾病最有效的手段之一^[1-2],合理选择与应用免疫抑制剂可有效地预防心脏移植术后排斥反应发生并降低感染等并发症^[3]。2014年3月—2016年12月对天津市第一中心医院25例终末期心脏病患者施行同种异体心脏移植术,免疫抑制方案为巴利昔单抗诱导+他克莫司(Tac)+吗替麦考酚酯(MMF)联合糖皮质激素的三联免疫抑制方案,本文回顾性分析了25例患者免疫抑制剂应用情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本组25例患者,其中男性24例,女性1例;年龄21~65岁,平均年龄为48.7岁。25例均患有终末期心脏病,其中缺血性心肌病4例,扩张性心肌病19例,瓣膜病2例;心功能分级(NYHA分级)均为Ⅳ级。术中通过Swan-Ganz导管测量肺血管阻力均小于6 woods。血型:A型9例,B型8例,O型5例,AB型3例,Rh均为阳性。群体反应性抗体(panel reaction antibody, PRA)23例为阴性,2例弱阳性。供体情况:均为男性脑死亡患者,年龄为22~45岁,供受体血型符合输血原则,供受体体重相差低于20%。术前均须超声心动评估供心功能情况,多巴胺、多巴酚用量 $< 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。

1.2 手术方法

1.2.1 供心切取:所有捐献者家属均在术前器官获取组织(organ procurement organization, OPO)与红十字会签署自愿捐献协议书,常规麻醉,正中开胸,肝素化,探查冠脉情况,冠脉无明显病变后,缝合主动脉灌注荷包,游离上下腔静脉,正灌HTK液2 000 ml,依次离断下腔静脉、左房、上腔静脉、肺动脉、主动脉。供心获取后修整前继续灌注HTK 1 000 ml,通过左右肺静脉口剪开左房后壁、

修整左房吻合口,游离主肺动脉间隔,游离上下腔静脉后放置于冰水中保存。

1.2.2 受体手术:术前常规留置Swan-Ganz导管测量肺动脉压力及肺血管阻力。采用全身麻醉,常规双侧股动脉消毒备用,胸部正中切口,中度低温、体外循环下行双腔静脉法原位心脏移植术。常规插管建立体外循环,上腔静脉直角插管,阻断升主动脉,切除受体病变心脏,修剪受体左房吻合口,使得供受体左房大小相匹配,先用4/0 Prolene线连续缝合吻合左心房,4/0 Prolene 1:1对端吻合升主动脉,后壁双头带毡片加固,5/0 Prolene线吻合肺动脉及上下腔静脉,吻合肺动脉后可考虑开放升主动脉。辅助循环并逐步脱离体外循环机,难以脱离体外循环者可考虑主动脉内球反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助脱离体外循环,充分止血、留置心包纵隔引流管后常规关胸。体外循环时间150~220分钟,心肌阻断时间70~100分钟。热缺血时间6~8分钟,冷缺血时间180~380分钟。

1.3 围术期免疫抑制剂的应用方法

1.3.1 巴利昔单抗:麻醉期确定供心可用后,20 mg稀释至100 ml盐水中静脉应用,术后第4天再追加一剂。

1.3.2 糖皮质激素:①甲基强的松龙:麻醉后给予240 mg,主动脉开放后给予500 mg,术后即刻静脉240 mg,术后第1天每8小时120 mg,第2天每12小时120 mg,第3天120 mg,静脉注射。②甲泼尼龙:术后第4天开始口服,0.6 mg/(kg·d);每隔2日减4 mg,最终减至维持量8 mg/d。

1.3.3 他克莫司:术后第1天拔除气管插管后给予0.025 mg/(kg·d)他克莫司,分2次于06:00及

18:00服用,餐前1小时;每3天监测他克莫司浓度及肾功能,术后6个月内维持他克莫司谷值浓度在 $8 \sim 10 \mu\text{g/L}$,3月后他克莫司血药浓度稳定在 $6 \sim 8 \mu\text{g/L}$,1年后稳定在 $4 \sim 8 \mu\text{g/L}$ 。在服用他克莫司的同时服用五脂胶囊,可提高他克莫司血药浓度,从而减少FK506的用量,减少药物不良反应。

1.3.4 吗替麦考酚酯:术后第1天开始口服,08:00及20:00各口服750 mg。

1.4 术后的基本治疗:除常规生命体征监测外,监测中心静脉压(central venous pressure, CVP)、肺动脉压力、CO、1周内每天监测超声心动;心脏移植术后均存在不同程度的肺动脉高压,术后常规给予一氧化氮(NO)吸入降低肺动脉压力,必要时口服西地那非。术后泵入异丙肾上腺素、多巴酚稳定心率,多巴胺、多巴酚稳定血压,同时限制晶体入量,必要时利尿治疗。术后静脉应用三代头孢抗感染治疗,于术后1周开始口服抗病毒药物缙更昔洛韦预防病毒感染。1周后转出监护室,期间尤其是转入普通病房后注意避免过多亲属探视防止交叉感染、注意饮食卫生。

1.5 随访:出院后定期随访,1年内每个月随访1次,1年后每3个月随访一次,主要监测项目包括:一般状态、生命体征,血糖、血脂、血压、体重、尿量等;化验包括FK506谷值浓度、肝肾功能、血常规、心肌酶等;超声心动评价心脏收缩、舒张心功能、心脏大小及心包积液等;心电图检查。

2 结 果

25例心脏移植患者心脏移植手术顺利,均安返监护室,1例患者术后1个月出现真菌感染,行肺叶切除术,恢复顺利,1例患者术后出现双侧膈神经麻痹经呼吸机治疗后3个月恢复出院,3例术后出现急性肾功能衰竭,其中1例经透析后出院,1例出现肠梗阻后死亡,1例出现呼吸循环衰竭死亡。术后早期无急性排斥反应发生,1个月以内病死率为4%,3个月内存活率为88%,1年存活率为84%,末次随访平均他克莫司用量为 $(2.89 \pm 0.85) \text{ mg/d}$ 。随访时间为6~39个月,所有患者复查超声心动,心功能满意,未出现明显排斥反应。

3 讨 论

1984年,他克莫司首次在日本从土壤真菌的肉汤培养基中提取出来,实验室命名为FK506。1993年,他克莫司首先于日本上市^[4],1994年在美国和英国上市,1999年在中国上市,商品名为普乐可复。他克莫司属于钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)^[5],其免疫抑制作用机制主要是通过T淋巴细胞内的FK506受体结合蛋白-12(FKBP-12)结合,形成Tac-FKBP-12复合体,该复合体与钙调磷酸酶结合,并抑制后者的活化,在分子水平上干扰、抑制白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的合成,抑制细胞毒性T淋巴细胞向移植物的浸润,从而达到预防和(或)治疗排斥反应的目的^[6]。目前常用的CNI包括环孢素A和他克莫司,一项243例心脏移植患者服用环孢素A或他克莫司的研究表明,两者在术后1年的病死率无差异,而他克莫司可降低术后1年急性排异反应的发生率,环孢素组出现需要大剂量激素抗排斥治疗的患者比例增加,同时服用环孢素A发生高血压和高血脂的风险更高,而他克莫司长期应用仍然面临较多的不良反应如肾毒性、神经毒性、增加肿瘤发生风险、代谢功能异常等^[7],临床表现主要包括肾功能损害、高血压、高血糖、震颤、失眠、乏力、恶心、便秘、腹泻、白细胞异常、贫血等,对于无法耐受的不良反应,可适当减少剂量联用西罗莫司或环孢素替代的方法^[8-9]。他克莫司主要由肝脏代谢后清除,细胞色素P450 3A4酶主要进行此代谢作用。因他克莫司的治疗窗很窄,生物利用度个体差异极大,任何影响药物肠道吸收以及细胞色素P450 3A的药物均可能影响他克莫司的血药浓度。目前,文献表明,抗真菌药(酮康唑、氟康唑、伏立康唑)、大环内酯类抗菌药(红霉素、克拉霉素)、钙拮抗剂(地尔硫草)等肝药酶抑制剂均可显著升高他克莫司的血药浓度;而利福平、糖皮质激素等肝药酶诱导剂则会使他克莫司的血药浓度明显降低^[10]。许多中成药与食物可影响细胞色素P450的活性而导致他克莫司的体内血药浓度升高或降低,最终影响他克莫

司的有效性和安全性, 升高他克莫司浓度的中药主要包括五酯胶囊、黄连、复方甘草酸苷等, 而食物柚子可以明显提高药物浓度。

本研究中 25 例心脏移植受体选择他克莫司为基础的三联免疫治疗方案, 术后 3 个月以内采取低剂量的他克莫司浓度 ($8 \sim 10 \mu\text{g/L}$), 有效避免了感染的发生, 同时减少了他克莫司治疗的药物不良反应。本组病例术后出现 1 例真菌性肺炎, 行抗真菌治疗后行肺叶切除后治愈出院, 3 个月以内未出现严重的需要激素冲击治疗的排斥反应。3 个月后可减少剂量, 血药谷值浓度 $6 \sim 8 \mu\text{g/L}$, 1 年后浓度稳定在 $4 \sim 8 \mu\text{g/L}$ 。考虑五酯胶囊可明显提高他克莫司血药浓度, 从而减少他克莫司用量、减弱其肾毒性的作用, 同时五酯胶囊具有一定的保肝作用。因此, 移植术后患者可联用五酯胶囊不仅可以减少他克莫司的剂量, 降低肾功能损害风险, 减轻患者的经济负担。吗替麦考酚酯能特异性地抑制淋巴细胞嘌呤从头合成途径中次黄嘌呤核苷酸脱氢酸 (IMPDH) 的活性, 因而具有强大的抑制淋巴细胞增殖的作用, 同时 MMF 可有效抑制抗体产生和血管平滑肌细胞增生, 提示其对延缓移植慢性血管性排斥反应的发生可能有一定价值^[11]。本组所有移植患者均采用 FK506 为基础的联合 MMF、激素的免疫抑制方案, 在随访期间未出现明显的排斥反应。

心脏移植术后采取巴利昔单抗诱导, 以他克莫司为基础的联合吗替麦考酚酯、糖皮质激素的免疫抑制方案可有效预防术后排斥反应发生, 同时口服五酯胶囊减少他克莫司用药剂量, 减少药物不良反应, 降低患者经济负担。

参考文献

- [1] 贺榜福, 林辉. 心脏移植的现状与展望[J]. 广西医学, 2002, 24 (12): 1995–1999.
- [2] 高夏, 张瑞成, 朱汝军, 等. β 肾上腺素能受体在左室机械辅助减负荷模型中的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 2 (7): 405–408.
- [3] Czyżewski L, Torba K, Jasińska M, et al. Comparative analysis of the quality of life for patients prior to and after heart transplantation [J]. Ann Transplant, 2014, 17 (19): 288–294.
- [4] 石炳毅, 朱志军, 朱晓峰, 等. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (3): 129–133.
- [5] 邓永林, 沈中阳. 不同类型肝移植术后免疫抑制方案应用策略[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, (3): 194–197.
- [6] Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges [J]. Immunotherapy, 2014, 6 (2): 181–194.
- [7] Matthias H, Rasmus R, Bruckner T, et al. Renal function in heart transplant patients after switch to combined mammalian target of rapamycin inhibitor and calcineurin inhibitor therapy [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1673–1680.
- [8] Guethoff S, Stroeh K, Meiser BM. De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantation—8-years results [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (5): 634–642.
- [9] Kodama S, Mano T, Masuzawa A, et al. Tacrolimus-Induced Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Delayed Multi-Segmental Vasoconstriction [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (5): 75–77.
- [10] Hošková L, Málek I, Kopkan L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension [J]. Physiol Res, 2017, 66 (2): 167–180.
- [11] Woillard JB, Saint-Marcoux F, Monchaud C, et al. Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients [J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 308–315.

(收稿日期: 2017-07-18)

柴军武, 薛奋龙, 王凯, 周巍, 陈洪磊, 孔祥荣. 心脏移植后他克莫司预防急性排斥效果的研究[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (5): 355–358.