

· 专家论坛 ·

糖皮质激素在心脏移植中的应用

黄洁, 郑哲, 胡盛寿 (北京协和医学院中国医学科学院国家心脏病中心, 阜外心血管病医院心血管病研究所心脏移植中心, 北京 100037)

近些年心脏移植患者治疗方案虽然已经明显减少了急性排斥反应的发生率, 但是对患者长期预后的改善作用有限。目前免疫抑制剂应用方面的一个主要挑战是疗效和毒性之间的治疗窗狭窄。为了减少不良反应, 提高长期生存率, 多个研究试图减少或停用特定的免疫抑制药物, 通常将目标指向糖皮质激素。在肾移植患者中对是否需要应用或减少剂量应用糖皮质激素预防排斥反应方面存在的争议, 在心脏移植患者应用中同样存在。由于糖皮质激素的免疫抑制机制、药代动力学与临床用药相关, 本文将其与糖皮质激素应用期限和剂量, 临床疗效和不良反应一并进行叙述。

1 免疫抑制机制

泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙都是合成的糖皮质激素。糖皮质激素在器官移植的作用主要与免疫抑制及抗炎反应有关。糖皮质激素通过抑制炎症因子如白细胞三烯、前列腺素等发挥抗炎作用, 并通过诱导脂皮质的产生抑制磷脂酶 A_2 。毫无疑问, 这些作用对于逆转排异反应非常重要, 但是临床应用大剂量甲泼尼龙时, 1 ~ 2 小时即可出现明显作用 (有时甚至明显改善血流动力学), 这种作用绝不能单纯通过免疫抑制的作用来解释。

糖皮质激素的免疫抑制作用非常复杂。它可以通过减慢编码参与免疫反应的细胞因子的基因转录, 作用于 T 细胞, 糖皮质激素进入细胞后, 与胞浆内受体结合, 形成糖皮质激素-受体复合物进入细胞核, 通过增强或抑制活化 T 细胞的核因子 (NFAT) 减慢基因转录, 从而抑制白细胞介素-2 (IL-2) 和其他细胞因子, 包括 IL-1、IL-3、IL-6、

肿瘤坏死因子 (TNF- α 、TNF- γ)。糖皮质激素的其他作用还包括: 抑制巨噬细胞的作用、减少黏附分子释放、抑制白细胞移至血管外、诱导细胞凋亡、减少主要组织相容性复合物表达。

2 药代动力学

泼尼松和泼尼松龙可在上消化道迅速被吸收, 口服后在 1 ~ 3 小时内血药浓度达到峰值, 泼尼松经肝脏转化为泼尼松龙而发挥生物效应。平均生物利用度是口服泼尼松龙剂量的 80%。糖皮质激素以结合型和游离型两种形式存在于血浆中, 通常情况下, 90% 以上的泼尼松龙与血浆糖皮质激素结合白蛋白/球蛋白相结合, 糖皮质激素受体只能与游离型泼尼松龙结合。糖皮质激素结合球蛋白具有低结合能力和高亲和力的特点, 与糖皮质激素结合白蛋白刚好相反。循环中血浆白蛋白状态发生变化将对游离的糖皮质激素的生物利用度产生较明显的影响。某些情况下 (如妊娠), 血浆结合蛋白结合力提高, 则糖皮质激素的生物利用度降低; 而另外一些情况下 (如低蛋白血症), 血浆结合蛋白结合力下降, 则糖皮质激素的生物利用度提高, 将导致不良反应的发生。

泼尼松龙的半衰期约 3 小时, 糖皮质激素在肝脏内转化为泼尼松龙方可发挥生物效应, 因此, 肝功能损伤可延长糖皮质激素的半衰期, 某些可以促进肝酶释放的药物如苯妥英钠、巴比妥、利福平等使其半衰期缩短。

心脏移植术后不同的用药方案中糖皮质激素的应用剂量不一, 目前尚无特异指标来评价糖皮质激素的有效性及毒性。每毫克泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙的免疫抑制作用强度基本相似, 因此, 由静脉甲泼尼龙改为口服泼尼松或泼尼松龙时, 药物剂量不变。

3 心脏移植患者糖皮质激素的应用

心脏移植患者应用糖皮质激素主要在以下 3 个方面：① 诱导治疗；② 免疫抑制常规治疗；③ 急性排异反应冲击治疗。见表 1。

表 1 心脏移植患者糖皮质激素常用治疗方法

糖皮质激素的用法与用量	
维持免疫抑制治疗	个体化治疗差异较大。标准治疗方案：泼尼松口服，起始剂量为 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，逐渐减量至 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ ，共 2 天
急性排异反应冲击治疗	成人用药：甲泼尼龙 $500 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$ ，静脉注射，共 3 天；或泼尼松 $2 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服，共 3 天，继而将泼尼松逐渐减量或直接恢复至维持剂量 儿科用药：新生儿和婴儿（体重 $< 7 \text{ kg}$ ），一般以甲泼尼龙 100 g 静脉注射，共 3 天。大婴儿和儿童：甲泼尼龙 $15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉注射，共 3 天；或泼尼松 $2 \sim 4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服，共 3 天，继而将泼尼松逐渐减量或直接恢复至维持剂量

3.1 糖皮质激素作为诱导治疗

通常情况下于移植术前静脉给予大剂量甲泼尼龙 [$250 \sim 500 \text{ mg}$ (或 $5 \sim 10 \text{ mg/kg}$)], 术后立即再给予相同剂量的甲泼尼龙 1 次；随后的 $24 \sim 48$ 小时内每 8 小时静脉给予 1 次 120 mg 的甲泼尼龙。

3.2 糖皮质激素用于免疫抑制常规治疗

免疫抑制常规治疗的个体化治疗差异较大。标准治疗方案是：泼尼松口服起始剂量为 $0.5 \sim 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，共 $1 \sim 3$ 周，随后逐渐减至每日低剂量维持 [成人 10 mg/d ，儿童 $0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，隔日口服或停用。

3.2.1 撤除糖皮质激素的免疫抑制方案

泼尼松是移植术后即刻及术后维持免疫治疗不可缺少的一部分。2013 年国际心肺移植学会 (ISHLT) 的年度报告显示，全球 7 804 例心脏移植术后 1 年的患者中有 80.9% 在服用激素治疗，4 821 例术后 5 年的患者中有 48.3% 仍在服用激素^[1]。然而，考虑到长期服用激素可能导致的不良反应，一些心脏移植中心采用减少泼尼松至隔日 1 次，以非常低的剂量维持 ($< 0.1 \text{ mg/kg}$) 或术后 6 个月后停用激素。但是，许多患者停用激素后反复发生严重的排异反应，必须长期服用激素。而心脏移植

患者应该在术后早期还是晚期撤除激素治疗是一个尚未完全解决的问题。对于处在低排异风险的患者，包括无抗供体 HLA 抗体的患者，无多次妊娠史的女性，无排异病史的患者，年龄大的心脏移植患者，可以考虑予以快速减少糖皮质激素剂量或停用激素。对于心脏移植患者，HLA 错配位点多是撤除糖皮质激素的不利因素，因此在决定个体化糖皮质激素撤除策略时，应该将 HLA 错配位点的多少考虑在内。ISHLT 于 2010 年公布的指南^[2]认为，在维持抑制治疗中避免应用激素，早期撤除激素或非常低剂量维持都是可接受的治疗方法 (Ia 类推荐，证据水平 B)。如果已经应用糖皮质激素，有显著的糖皮质激素不良反应和近期 (例如 6 个月内) 无排斥反应发生时，可以尝试撤除激素治疗 (Ia 类推荐，证据水平 C)。

文献报道，在抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 或抗 CD3 单克隆抗体 (OKT3) 诱导的心脏移植患者，术后 1 个月早期撤除激素的成功率达 $49\% \sim 70\%$ ^[3-6]。由于大多数的急性排异反应发生在心脏移植术后的开始 6 个月，此后约 80% 的患者，包括那些之前未接受过 ATG 或 OKT3 诱导治疗的患者都可以成功撤除糖皮质激素治疗^[6-9]。

但是应该注意到标准的糖皮质激素撤除方案是在一系列心肌活检的监测下实施的。必须牢记长期服用激素进行维持免疫抑制治疗的患者，在撤除激素后几个月内，发生排异反应和移植物功能丧失的风险增加。所以，在术后第 1 年用泼尼松维持免疫治疗的过程中，激素撤除应该非常谨慎。由此，我们认为除非有并发症出现，应该避免晚期 (> 2 年) 激素撤除，而选择晚期激素减量的目标，即隔日服用泼尼松 $5 \sim 10 \text{ mg}$ 。一项纳入心脏移植低风险受体的临床研究，将受体随机分为 ATG 诱导后避免应用激素组和不用 ATG 诱导的长期应用激素组，临床结果表明两组排异反应发生率相似，但长期的安全性和避免应用激素的益处仍有待于进一步研究^[10]。

3.2.2 撤除糖皮质激素的方法

撤除糖皮质激素的方法包括：① 移植后不用激素维持；② 在术后第 1 个月撤除激素；③ 在移植

后 3 ~ 6 个月撤除激素;④晚期(1 年后)撤除激素。没有明确的证据显示哪种方法更优越。但是建议成人大约移植后 3 周开始减激素剂量,然后在 3 ~ 6 个月后撤除激素。在发生以下情况时激素不能完全被撤除:①在减量过程中有两次排异反应出现;②有任何疑似影响血液动力学的排异反应发生;③任何一次的心内膜心肌活检发现有血管炎,严重的(ISHLT 的 3 级)排异反应。

减少甚至不用激素的主要原因是考虑到相关的不良反应。一些患者不用激素进行维持免疫治疗已取得了很好的效果,但是在另一些患者中一旦停用激素即反复发生排异反应。在一些特殊的人群,如儿童、绝经后妇女、严重骨质疏松的妇女、糖尿病和过度肥胖患者,如果病情允许应该避免使用激素。停用激素对移植术后血管病变的作用尚未确定。据报道 60% ~ 80% 的移植术后患者存在高脂血症。虽然已有证据显示撤出激素可降低血胆固醇水平。但是必须权衡撤除激素对降低胆固醇水平的益处,与这些患者可能出现反复的排异反应及移植相关的血管病变的风险。临床研究显示,早期撤除激素能够减少消化系统并发症^[11],降低移植后糖尿病的发生率^[12]。一项大规模对肾脏和心脏移植受体的前瞻性研究表明,撤除激素患者术后第一年白内障和骨质疏松症的发生率降低^[13]。另一些研究表明,撤除激素能够成功逆转骨质疏松症^[14]。

3.3 糖皮质激素在排异反应治疗中的应用

静脉或口服激素治疗通常可以抑制排异反应的进程。2013 年 ISHLT 年报报道,心脏移植术后 1 年各年龄段中以 19 ~ 39 岁受体的排异反应发生率最高,其需要治疗的排异反应发生率高达 28%^[1]。急性排异反应发生的次数和严重程度与移植心脏血管病变(CAV)的发生和病死率密切相关。急性细胞排异反应可能有症状或发生移植心脏功能不全,也可能没有任何症状而通过常规进行心内膜心肌活检时被发现。

3.3.1 血流动力学不稳定的急性细胞排异反应

发生急性细胞排异反应患者伴随的症状通常是由移植心脏功能不全引起。发生血流动力学不稳定

(低血压、低心排血量,显著升高的肺毛细血管楔压)的急性排斥反应将显著增加短期和长期发病率和病死率,且经常遗留不可逆的心肌损伤^[15]。大剂量静脉激素冲击(甲泼尼龙 1 000 mg/d,连续 3 天)是对有症状的急性细胞排斥反应(无论是 ISHLT 的 1 级、2 级或 3 级)的一线治疗方法^[16],并在 ISHLT 于 2010 年公布的指南中定为 Ia 类推荐(证据水平 C)。对于随后是逐渐减量还是直接恢复到排异前的泼尼松维持剂量尚未达成共识^[17]。

3.3.2 无症状的急性细胞排异反应

大约占 95% 的急性排异反应是发生在血流动力学正常的情况下。无症状的急性细胞排斥反应是由心内膜心肌活检诊断的。治疗无症状排异的理由是为了防止其进一步恶化,引起移植物功能障碍。ISHLT 于 2010 年公布指南中的 Ia 类推荐(证据水平 C)包括:治疗无血流动力学改变的严重的(ISHLT 的 3 级)排异反应应该采用高剂量静脉激素冲击治疗(甲泼尼龙 1 000 mg/d,连续 3 天);对于中度的(ISHLT 的 2 级)急性细胞排异反应可以采用高剂量静脉激素冲击治疗(250 ~ 1 000 mg/d,连续 3 天)或低剂量静脉激素冲击治疗〔泼尼松 1 ~ 3 mg/(kg·d),共 3 ~ 5 天〕。治疗中度急性细胞排异的必要性决定于多种危险因素,包括移植术后时间、最近一次的病理分级、维持免疫抑制剂的剂量和血药浓度水平、临床症状或体征等。在移植术后开始的 6 个月内超过 25% 的中度(ISHLT 的 2 级)急性细胞排异反应,在随后活检中,证实进展为严重(ISHLT 的 3 级)排异反应。相比之下,术后 1 年之后这种进展的可能性降低至 7% 以下。此外,2010 年公布指南中的 II a 类推荐(证据水平 C)认为绝大多数无症状的轻度细胞排斥反应(ISHLT 的 1 级)不需要治疗。

3.3.3 抗体介导的排异反应的糖皮质激素治疗

3.3.3.1 超急性排异反应

发生在心脏移植后几分钟或几小时内,由受体内预存的抗供体 ABO 或 HLA 抗原的抗体介导的超急性排异反应虽然已经非常罕见,但临床上表现为严重移植心脏功能不全的过程异常凶险,必须尽

快诊断和治疗^[18]。大剂量静脉激素冲击治疗(甲泼尼龙 1 000 mg/d, 连续 3 天)与血浆置换、静脉免疫球蛋白、溶细胞的免疫抑制治疗、静脉钙调素抑制剂和代谢循环抑制剂, 静脉正性肌力药和缩血管药以及机械循环系统的支持在 2010 年 ISHLT 公布的指南中定为 II a 类推荐治疗方法(证据水平 C)。

3.3.3.2 急性抗体介导的排异反应和混合性排异反应

急性抗体介导的排异反应通常发生在术后开始几周和几个月内, 一般伴有移植心脏功能不全的症状和体征。混合性排异反应是指心内膜心肌活检的组织病理显示细胞排异和体液排异同时存在。

治疗策略主要是消除和减少血液循环中的抗体, 同时减少异体抗体的合成。个体治疗方法和持续期限的选择应遵循症状严重程度而定。血流动力学不稳定的患者短期和长期病死率极高, 应该积极治疗。最初的治疗, 尤其是当存在血流动力学改变时应该包括高剂量静脉糖皮质激素冲击治疗(甲泼尼龙 1 000 mg/d, 共 3 天)以及溶细胞的免疫抑制治疗, 在 ISHLT 指南中定为 II a 类推荐(证据水平 C)治疗方法。

4 结 论

糖皮质激素作为预防实体器官移植排斥反应发生的一线药物之一, 甲泼尼龙和泼尼松常常作为免疫抑制药物方案的一部分。虽然近些年对类固醇药物的使用不断减少, 但人们所期待新的免疫抑制药物能够改善移植存活所可能存在的优势并没有见到。在低于历史标准剂量情况下使用, 糖皮质激素仍可发挥免疫抑制作用, 因此仅仅因为非严重的不良反应就放弃使用此类药物是不合理的。

参考文献

[1] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32 (10): 951–964.

[2] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (8): 914–956.

[3] Esmore DS, Spratt PM, Keogh AM, et al. Cyclosporine and azathioprine immunosuppression without maintenance steroids: a prospective randomized trial [J]. J Heart Transplant, 1989, 8 (3): 194–199.

[4] Lee KF, Pierce JD, Hess ML, et al. Cardiac transplantation with corticosteroid-free immunosuppression: long-term results [J]. Ann Thorac Surg, 1991, 52 (2): 211–217.

[5] Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, et al. A prospective, randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial [J]. Circ Heart Fail, 2011, 4 (2): 129–137.

[6] Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD, et al. Effects of early steroid withdrawal after heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82 (2): 637–644.

[7] Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC, et al. Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy [J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21 (5): 530–539.

[8] Kobashigawa JA, Stevenson LW, Brownfield ED, et al. Initial success of steroid weaning late after heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 1992, 11 (2 Pt 2): 428–430.

[9] Miller LW, Wolford T, McBride LR, et al. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 1992, 11 (2 Pt 2): 431–434.

[10] Yamani MH, Taylor DO, Czerr J, et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study [J]. Clin Transplant, 2008, 22 (1): 76–81.

[11] Sharma S, Reddy V, Ott G, et al. Gastrointestinal complications after orthotopic cardiac transplantation [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1996, 10 (8): 616–620.

[12] Baran DA, Ashkar J, Galin ID, et al. Tacrolimus and new onset diabetes mellitus: the effect of steroid weaning [J]. Transplant Proc, 2002, 34 (5): 1711–1712.

[13] Opelz G, Döhler B, Laux G, et al. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2005, 5 (4 Pt 1): 720–728.

[14] Yong G, Hayes H, O'Driscoll G. Strategy of aggressive steroid weaning and routine alendronate therapy to reduce bone loss after cardiac transplantation [J]. Transplant Proc, 2007, 39 (10): 3340–3343.

[15] Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac

Transplant Research Database [J]. J Heart Lung Transplant, 1997, 16 (8): 813-821.

- [16] Heublein B, Wahlers T, Haverich A. Pulsed steroids for treatment of cardiac rejection after transplantation. What dosage is necessary? [J]. Circulation, 1989, 80 (5 Pt 2): III97-99.
- [17] Lonquist JL, Radovancevic B, Vega JD, et al. Reevaluation of steroid tapering after steroid pulse therapy for heart rejection [J].

J Heart Lung Transplant, 1992, 11 (5): 913-919.

- [18] Ibrahim M, Hendry P, Masters R, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature [J]. Can J Cardiol, 2007, 23 (5): 363-367.

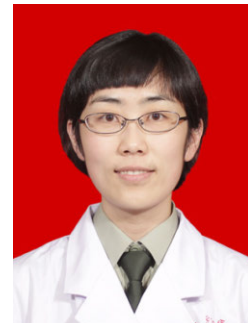
(收稿日期: 2014-03-02)

黄洁, 郑哲, 胡盛寿. 糖皮质激素在心脏移植中的应用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (2): 70-74.

· 视频导读 ·

肝移植术后乙肝复发合并新发自身免疫性肝炎的诊治体会

王旭, 陈虹 (北京武警总医院器官移植研究所, 北京 100039)



乙型肝炎移植术后需要使用核苷(酸)类似物联合定期注射人乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发, 停用其中的任何一种治疗, 都会大幅度地增加乙肝复发的风险, 即使是术前为乙肝“小三阳”、HBV-DNA阴性的患者, 术后2年后停用核苷(酸)类似物, 单独使用定期注射人乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发, 也存在着一定程度的乙肝复发的风险。

肝移植术后新发自身免疫性肝炎(AIH)是指肝移植术前为非AIH的患者, 术后出现了AIH, 包括肝移植术前是原发性胆汁性肝硬化(PBC)或原发性硬化性胆管炎(PSC)者术后出现了AIH。肝移植术后新发AIH, 究其病因往往与长期使用免疫抑制剂以及一些病毒感染有关。目前最新的AIH简明诊断标准为: ①血清免疫球蛋白G(IgG)升高(>16 g/L, 1分; >18.5 g/L, 2分); ②自身抗体阳性: 抗核抗体(ANA)、平滑肌抗体(SMA)或肝肾微粒体抗体(LKM) > 1:40, 1分; > 1:80或可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)阳性, 2分; ③慢性肝炎的组织学特征(符合AIH病理改变,

1分; 有典型的AIH病理改变(点击图片播放视频)变, 2分); ④无病毒性肝炎(2分)。评分≥6分为拟诊, ≥8分可确诊。另外, 拟诊患者一旦对于激素治疗应答良好的则可确诊。肝移植术后新发AIH的有效治疗为激素或激素联合硫唑嘌呤。

本讲座中患者肝移植术后停用核苷类似物后出现乙肝复发, 积极抗乙肝病毒及保肝治疗下肝功能一度缓解后再次升高, 行肝穿活检除外了乙肝活动及急性排异反应、更换了有可能引起肝损害的药物后肝功能仍持续上升, 对于一名长期服用抗排异药物并同时存在病毒感染的移植术后患者, 临床医生应考虑到新发AIH的可能性, 由此大胆假设, 并一步步寻找支持诊断的蛛丝马迹, 并予以激素及硫唑嘌呤成功逆转肝功能后, 最终彻底证实了诊断。另外, 在患者肝功能正常、抗乙肝病毒治疗一段时间、乙肝表面抗原(HBsAg)降至0.2 U/ml时, 静脉输注大剂量人乙肝免疫球蛋白可成功逆转乙肝, 此经验值得临床上进行尝试。

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.02.004

(收稿日期: 2013-12-18)

通讯作者: 陈虹, Email: ch61520@163.com

王旭, 陈虹. 肝移植术后乙肝复发合并新发自身免疫性肝炎的诊治体会[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (2): 74.