

心脏移植术后排斥反应的治疗药物

郭震综述 张卫审校

上海市胸科医院心外科 (200030)

【提要】 心脏移植(HT)是治疗终末期心脏疾病的最佳方案,但是由于急慢性排斥反应、移植血管病变及免疫抑制剂的各种不良反应等,使心脏移植的远期存活率受到制约。因此,更有效地监测和治疗排斥反应成为心脏移植远期效果的关键因素。

【关键词】 心脏移植 排斥反应 药物治疗 终末期心脏病

中图分类号:R453 文献标识码:A 文章编号:1001-0998(2003)03-0156-03

近年来,出现了许多新的免疫抑制药物,它们作为环孢素 A(CyA)的辅助因子广泛用于临床,这些药物在诱导治疗(术后急性期抑制排斥反应)、维持治疗(CyA 的长期使用中联合应用)、补救治疗(顽固或难治性排斥反应中作为 CyA 的补充或代替物)中担任重要角色,使免疫抑制治疗更趋向个体化,降低了排斥反应的发生率,减少了 CyA 的用量^[1]。

1 环孢素 A

以 CyA 为核心的治疗方案至今仍是免疫抑制治疗的标准方案,而且在剂型和有效药物浓度监测(TDM)上有不断的改进,使心脏移植的临床效果有了很大改观。近来,neoral 已成为主要的 CyA 制剂,neoral 是在 CyA 基础上一种新的微乳剂,与 sandimmun 相比具有吸收更稳定、更安全、更可预测的药代动力学,个体间和个体内的差异更小,生物利用度更高,长期使用剂量更小等优点^[2]。

1.1 Neoral 的临床效果

在一项前瞻性、多中心、随机、双盲、涉及 24 个中心 380 例成人患者首次进行心脏移植的研究中,比较了 neoral 与 sandimmun 的远期效果和安全性^[3]。neoral 具有明显的优点:(1)排斥反应要轻得多,需要抗淋巴细胞抗体治疗(如 ATG、

OKT-3)的病例比 sandimmun 组少的多。(2)甾体类激素的用量低于 sandimmun 组,且在术后 12 周最为明显。(3)女性患者排斥反应的程度和发生率均较低,这是非常重要的,因为使用低剂量的 CyA 女性比男性危险性更高,且临床效果更差。(4)感染率明显低于 sandimmun 组,尤其是巨细胞病毒和单纯疱疹病毒的感染。

在儿童,CyA 的生物利用度随年龄的增长而增高,这一点在 neoral 与 sandimmun 是相同的,而且 CyA 的代谢也高于成人,故要获得相同的血浓度,儿童需要比成人更多的 CyA 剂量。因此,建议儿童患者(<8 岁)每日给药 3 次^[2]。

1.2 TDM 的进展

许多中心通过谷值水平来评估 neoral 的血药浓度,但近来的研究结果显示,服药后 2h 的血 CyA 含量监测能更准确地反映浓度-时间曲线下的面积(AUC)的水平^[4]。这表明 2h 监测比谷值水平监测与 AUC 的关系更加密切,而且服药后 2h 监测在术后 6 个月内减少 CyA 剂量中有指导作用。

在术后几天的诱导治疗中,CyA 的静脉给药方式也有所改进。有证据显示:每日二次、每次 6h 给药模拟了口服给药的药代动力学,临床效果优于连续 24h 给药。在一项研究中比较了 20 例两种给药方式的效果,平均 CyA 水平 24h 组为 331ng/ml,每日二次组仅为 203ng/ml;心内膜活检证明,3 级以上的排斥反应 24h 组高于每日

作者简介:郭震(1976~),男,硕士在读,研究方向:心血管疾病的外科治疗

二次组;每日二次组 10% 的患者需要进一步免疫抑制治疗,而 24h 组为 40%。说明在排斥反应的治疗中,尽管每日二次的给药方式总的药物水平较低,但获得的高峰值水平是非常重要的。因此,波动性给药比持续性给药能获得更好的疗效和平衡的耐受性。

2 霉酚酸酯(MMF)

霉酚酸酯是霉酚酸(MPA)的前体化合物,MPA 早期研究主要集中在其抗细菌和真菌方面,后来发现 MPA 有特异性地抑制 T、B 淋巴细胞的作用,具有特异性强、不良反应小特点,并于 1998 年临床应用于心、肝等实质器官的移植。

2.1 MMF 的作用机理

MMF 通过特异性抑制淋巴细胞次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性而抑制鸟嘌呤核苷酸的合成,由此耗竭三磷酸鸟苷(GTP)储备,使 GTP/ATP 比例失调,影响淋巴细胞核酸的合成及细胞增殖,从而达到免疫抑制的效果^[5]。MMF 对 T、B 淋巴细胞增殖,特异性抗体的产生,粘附分子糖基化均有不同程度的抑制作用。

2.2 MMF 的临床应用

一项 28 个中心共 578 例心脏移植患者的临床试验中,在 CyA 和皮质类固醇激素的基础上,随机将患者平均分为两组,分别接受 MMF 和硫唑嘌呤(AZA)治疗。术后 1 年,两组的病死率分别为 6.2% 和 11.4%;3A 级以上的排斥反应发生率为 45.0% 和 52.9%;需要进行抗排斥治疗者为 65.7% 和 73.7%,充分说明了 MMF 对排斥反应有预防作用。MMF 不仅能预防急性排斥反应的发生,且对已发生的排斥反应也有逆转作用,对复发和难治性排斥反应也有较好的疗效。Kirklin 等对 17 例复发性排斥反应的患者应用 MMF 治疗,14 例存活良好,排斥反应从用药前的 0.67/人月下降至 0.27/人月($P < 0.01$)。由于 MMF 与 FK506 和 CyA 的作用机制不同,联合应用在临床上有协同作用。

近来报道了一种称为肠衣霉酚酸钠的新 MMF 品种,通过缓慢持久地释放 MPA 可获得更持久的药效和更小的不良反应。

2.3 MMF 的不良反应

MMF 的不良反应包括胃肠道反应、感染、骨

髓抑制、肾功能损害等。对骨髓抑制的作用明显低于 AZA。Renlund 等^[6]在用 AZA 发生骨髓抑制后的患者中改用 MMF,可使患者的红细胞压积、白细胞及中性粒细胞计数上升至正常范围。MMF 对肾脏的毒性也较 CyA 小,对因使用 CyA 导致肾功能损害的患者改用 MMF 后,可使血肌酐和尿素氮水平下降,肾功能得到不同程度的恢复。由于其不良反应较小,临床上 TDM 监测不作为常规检查。

3 FK506

FK506 与 CyA 有类似的作用模式,都可作为首选的免疫抑制剂。一项欧洲 5 中心的前瞻性研究比较了在第一次心脏移植中 FK506($n = 54$)和 CyA($n = 28$)的治疗效果,两组都接受了 AZA 和激素的治疗,随访 12 个月。结果显示:(1)74% 的 FK506 组患者和 82% 的 CyA 组患者进行了抗急性排斥反应治疗。(2)生存率为 80% (FK506)和 93% (CyA)。(3)两组不良反应的发生率都很普遍,如:肾功能损害、高血糖、高胆固醇、胶质增生、高血压等。

Arbustini 等^[7]根据心内膜活检结果比较了 FK506 和 CyA 的临床免疫抑制效果。12 个月发生急性排斥反应的发生率 FK506 低于 CyA($P = 0.016$)。然而在 2 级和 3A 级排斥反应的发生率上没有明显的差异($P = 0.962$)。总之,FK506 和 CyA 比较,在排斥反应的发生率、程度以及安全性、耐受性和对肾脏的毒性方面都没有显著差异。

4 西罗莫司

大环内酯类的西罗莫司是通过与胞浆的 FK 结合蛋白相结合,抑制一种称作雷帕霉素目标酶的调控酶来阻止 DNA 合成,从而抑制 T 细胞的活化来发挥作用^[8]。它们的作用模式是在 CyA 的作用之后,所以也是对 CyA 的补充。许多大样本的研究显示,效果不如 MMF,而且毒性也大于 MMF,但与 CyA 还是有等值的效应。

近年来的研究显示,西罗莫司对心脏移植 2 级和 3A 级的急性排斥反应有明显的效果。Goggins 等^[9]报道了西罗莫司在诱导治疗中能降低慢性血管病变的发生率,这是其他免疫抑制剂所不具备的特点。

5 FTY720

FTY720 是一种新合成的免疫抑制复合物,通过诱导 T 细胞的凋亡和淋巴细胞趋化反应,加速 T 细胞向次级淋巴组织的转导,从而降低外周血、胸导管淋巴液及脾的淋巴细胞计数来达到免疫抑制的作用。在亚临床研究中 FTY720 显示了其独特的加速淋巴细胞归巢作用^[10]。一项前瞻性、多中心的研究比较了 208 例肾移植患者在 CyA 和激素治疗的基础上 FTY720 和 MMF 的临床效果,结果显示 FTY720 具有明显的防止急性排斥反应和降低移植植物功能障碍的作用,但降低外周淋巴细胞数的持久性和强度具有剂量依赖性,个别患者会发生窦性心动过缓。

此外,还有一些常规使用以及试验使用的免疫抑制剂及措施,如类固醇激素、AZA、OKT3、环磷酰胺、抗胸腺细胞球蛋白、抗淋巴细胞球蛋白等以及全身照射、供体脾细胞和环磷酰胺预处理受体等方法。

参 考 文 献

- 1 Valantine HA. Transplant Proc, 1997; 29(8A): 5S~8S
- 2 Valantine H. Transplantation Proc, 2000; 32(1): 27S~44S
- 3 Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. Transplantation, 1999; 68(5): 663~671
- 4 Rickenbacher PR, Kemna MS, Pinto FJ, et al. Transplantation, 1996; 61(1): 46~53
- 5 Halloran P, Mathew T, Tomlanovichs, et al. Transplantation, 1997; 63(1): 39~44
- 6 Renlund DG, Gopinathan SK, Kfoury AG, et al. Clin Transplant, 1996; 10(1Pt2): 136~139
- 7 Arbustini E, Dal-Bello B, Rinaldi M, et al. J Heart Lung Transplant, 1997; 16(9): 982~984
- 8 Sehgal SN. Clin Biochem, 1998; 31(5): 335~340
- 9 Goggins WC, Fisher RA, Cohen DS, et al. J Heart Lung Transplant, 1996; 15(8): 790~795
- 10 Yanagawa Y, Sugahara K, kataoka H, et al. J Immunol, 1998; 160(11): 5493~5499

(收稿: 2002-07-12)

(本文编辑: 章 敏)

永久性心脏起搏引起上腔静脉综合征的 发病原因及其治疗

周建光 黄亚莉综述 程心培审校

海军 411 医院干部病房 (200081)

【提要】 永久性经静脉心内膜起搏可引起上腔静脉综合征(PSVCS),其发病的直接原因是上腔静脉内血栓形成和(或)纤维性狭窄,同时无有效的侧枝循环建立,导致上腔静脉阻塞,治疗方法有抗凝治疗、溶栓治疗、上腔静脉形成术及支架置入术、手术治疗,根据其病程和发病原因,采用不同方法积极治疗则预后良好。

【关键词】 永久起搏 上腔静脉综合征 发病原因 治疗

中图分类号: R322.1⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1001-0998(2003)03-0158-03

1973 年 Wertheimer 等首次报道,永久性经静脉心内膜起搏可引起上腔静脉综合征(pace-

maker-induced superior vena cava syndrome, PSVCS)。其后,随着永久性心脏起搏器的广泛应用,PSVCS 的报道亦不断增加,至 2000 年底累计报道 54 例。发生率为 1/1 000~1/40 000,最早可发生于置入起搏器后第 2 天,最迟发生于术