

## · 临床经验 ·

## 3 例原位心脏移植免疫抑制治疗及急性排异的监测

陈子道 夏求明 姚志发 臧旺福 陈淑范 陈光义

合理使用免疫抑制剂是脏器移植成活时间长短的关键之一。现报告我院 3 例心脏移植病人的免疫治疗与急性排异(AR)的监测,并结合文献讨论如下:

例 1 男, 35 岁, 扩张型心肌病。1992 年 4 月采用标准法行原位心脏移植手术。组织配型: 淋巴细胞毒试验 5%。免疫抑制剂应用: 术前 1 日环孢霉素 A(CsA) 12.8mg/kg; 术中体外循环(CPB)结束时甲基强的松龙(MP)1000mg 静脉注射; 术后 MP 每 8 小时 125mg 静脉注射, 共 3 天; CsA 每天 9.6mg/kg 口服, 第 286 天改为每天 3.0mg/kg; 泼尼松 100mg/天, 每天递减 2.5mg, 至 5mg/天作为维持量; 硫唑嘌呤(AZA)于术后第 71 天开始, 150mg/天口服, 至第 298 天后停药。心内膜心肌活检(EMB)共 15 次, IIIA 级 2 次, IA 级 3 次, 0~IA 级 4 次, 0 级 6 次。目前维持免疫抑制治疗为 CsA 200mg/天。

例 2 男, 31 岁, 克山病。1994 年 2 月标准法行原位心脏移植术。组织配型: 淋巴细胞毒试验 18%。免疫抑制剂应用: 术前每天 CsA 9mg/kg, 共 3 天; 术中 CPB 结束时 MP 1000mg 静脉注射; 术后 MP 每 8 小时 125mg 静脉注射, 共 2 天, CsA 每天 9mg/kg 口服, 4 天后改为每天 7.27mg/kg; 泼尼松 50mg/天, 每天递减 2.5mg, 至 5mg/天作为维持量; 术后第 13 天始 AZA 100mg/天口服。EMB 共 9 次, IIIA 级 3 次, IB 级 1 次, IA 级 1 次, 0~IA 级 3 次, 0 级 1 次。目前维持免疫抑制治疗为 CsA 200mg/天及 AZA 100mg/天。

例 3 男, 48 岁, 克山病。1995 年 11 月行原位心脏移植手术。组织配型: 淋巴细胞毒试验 10%。免疫抑制剂应用: 术前每天 CsA 7.27mg/kg, 共 2 天, 术前 4 小时 AZA 100mg 口服; 术中 CPB 结束时 MP 500mg 静脉注射; 术后 MP 每 8 小时 125mg 静脉注射, 共 3 天, CsA 每天 9mg/kg 口服, 第 22 天后改为每天 7.27mg/kg; 泼尼松 100mg/天, 每天递减 5mg, 至 5mg/天作为维持量; AZA 100mg/天, 第 19 天因白细胞下降停药。EMB 共 6 次, IIIA~B 级 1 次, IA 级 1 次, 0~I 级 4 次。目前维持免疫抑制治疗为 CsA 200mg/天及泼尼松 7.5mg/天。

3 例术后均出现 AR, 例 1、例 2 治疗采用 MP 500mg

每天 2 次静脉注射, 共 3 天后, 例 1 MP 250mg 每天 2 次静脉注射, 共 2 天; 例 2 MP 500mg 每天 2 次静脉注射 1 天。例 3 则用 MP 500mg 每天 2 次静脉注射 2 天后, MP 减为 250mg, 每天 2 次静脉注射, 共 2 天, 治疗效果良好。

讨论 一、免疫抑制剂的应用 心脏移植术后早期死亡的原因包括出血、感染、急性排异及早期移植体衰竭<sup>[1,2]</sup>。为提高术后存活率, 免疫抑制治疗是关键之一。常用药有皮质类固醇、CsA 及 AZA, 而抗胸腺细胞球蛋白及 OKT<sub>3</sub> 等因副作用较大, 故不常用。Rapamycin, RS-61443 等尚未用于临床<sup>[3]</sup>。我们使用三联治疗, 例 1、2 术前服用 CsA 剂量与文献报道<sup>[4]</sup>相似, 每天 4~8mg/kg, 测得血浓度为 320.00~614.99 ng/ml (TDx)。术后 CsA 剂量无肯定标准, Cooper<sup>[5]</sup>认为血浓度需达 500~800ng/ml; Miller 等<sup>[6]</sup>提出半年内应保持 400ng/ml 以上, 半年后可低于此值。本组例 2 在术后第 528 日的血浓度仍为 403.75ng/ml, 例 3 则始终低于 400ng/ml, 但 3 例病人都发生了 AR。例 1 甚至在术后 852 日仍出现 AR。我们认为大剂量服用 CsA 并不能完全消除 AR, 反而会增加 CsA 的肾脏毒性作用, 所以应当根据血肌酐测定及病理检查调整 CsA 用量, 维持剂量使血浓度达到 200ng/ml 即足够; 泼尼松及 AZA 的应用及剂量都无大差别。

二、AR 的监测与诊断 心脏植入后以抗原形式存在, 受体可发生一系列反应, 因此监测 AR 既可检查植入的心脏(X 线胸片、心电图、超声心动图、同位素扫描及 EMB), 也可以检查受体(症状、血像、白细胞介素 2 受体、干扰素及 RT-PCR<sup>[7,8]</sup>)。EMB 是诊断 AR 的可靠指标。本组 3 例不定期作 EMB, 证实有中度严重反应时, 其他检查(包括淋巴细胞亚群)皆未能提示 AR, 仅例 1 出现过 1 次症状, 故定期 EMB 是监测 AR 的必要措施。

三、AR 的处理 何种程度的 AR 才作处理颇有争论。Cooper<sup>[8]</sup>认为轻度 AR 可不处理, 但有 30% 可发展至中度。为此有人增加 CsA 剂量使其血浓度增加 50%, 7~10 天内 AR 即可得到控制。中度 AR 仍可观察

ATG 或 OKT<sub>3</sub>。若 AR 仍未获得控制,需考虑紧急作心脏再次移植。我们对重度 AR 的治疗即采用 MP 1000mg/天静脉滴注 2~3 天,然后再以 500mg/天静脉滴注 2 天,AR 很快得到逆转,2 周后 EMB 证实 AR 病理改变消退。

### 参考文献

- 1 Hauptman PJ, Aranki S, Mudge GH Jr, et al. Early cardiac allograft failure after orthotopic heart transplantation. *Am Heart J*, 1994, 127: 179-186.
- 2 Heroux AL, Costanzo-Nordin MR, Radvary R, et al. Acute cardiac allograft dysfunction without cellular rejection; clinical features and role of humoral immunity. *Circulation*, 1992, 86: (4 Suppl 1): 628.
- 3 Morris PJ. Prospects in transplantation. *Transplantation Proceedings*, 1991, 23: 2133-2137.
- 4 McCarthy PM, Billingham ME, Flavin TF, et al. Immunosuppression and rejection. In: Smith JA, McCarthy PM, Saris GE, eds. *The Stanford manual of cardiopulmonary transplantation*. New York;

Futura Publishing Company Inc. 1996: 99-125.

- 5 Cooper DKC. Immediate postoperative care and maintenance immunosuppressive therapy. In: Cooper DKC, Novitzky D, eds. *The transplantation and replacement of thoracic organs*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990: 89-99.
- 6 Miller L, Kobashigawa J, Hauptman P, et al. Definition of critical cyclosporine level for preventing rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15(1 Pt 2): s77.
- 7 Bean CC, Balk AHMM, Zondervan PE, et al. Monitoring efficacy of antirejection therapy after heart transplantation by measuring intragraft cytokine mRNA profile. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15(1 Pt 2): s77.
- 8 Cooper DKC. Diagnosis and management of acute rejection. In: Cooper DKC, Novitzky D, eds. *The transplantation and replacement of thoracic organs*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990: 127-142.

(1997-01-10 收稿 1997-12-01 修回)

## 人工瓣膜替换术后霉菌性心内膜炎 3 例

刘岩 曹振飞 蒋仁超 曾伟生

1988 年 1 月至 1995 年 12 月,我们共为 204 例病人替换人工心脏瓣膜。术后并发霉菌性心内膜炎 3 例,现报告如下:

**临床资料** 3 例中男 2 例,女 1 例。年龄 17~25 岁。术前诊断风湿性心脏瓣膜病 2 例,先天性心脏病 1 例。分别实施主动脉瓣替换术、二尖瓣和主动脉瓣双瓣替换术、二尖瓣替换并房间隔缺损修补。术后 3 例均有早期发热、贫血,1 例出现精神症状,2 例栓塞,2 例替换瓣膜区有杂音。3 例 X 线胸片均示心影缩小。超声心动图替换瓣膜周围增大性赘生物 2 例,升主动脉进行性扩张 1 例,瓣周漏 1 例。血培养霉菌均阴性,1 例化脓性链球菌阳性。3 例均再手术,术后分别死于冠状动脉栓塞、大出血;术后合并细菌性心内膜炎、败血症、肾功能衰竭。均行赘生物培养,分别为霉菌孢子、霉菌菌丝、果蝇红酵母菌。

**讨论** 心脏人工瓣膜替换术后霉菌性心内膜炎确诊困难。我们体会早期诊断有“三早”、“两少”:(1)早期发热。霉菌性心内膜炎术后多早期高热,药物不易控制。本组 3 例均如此。(2)早期发生栓塞。霉菌性赘生

物生长快、易脱落出现栓塞。本组 2 例术后 1 个月内发生多处栓塞。(3)早期发现赘生物。积极追踪发现赘生物并动态观察其发展变化,对霉菌性心内膜炎的早期诊断有重要价值。本组 3 例超声心动图均示短期内赘生物迅速增长及升主动脉进行性扩张。(4)血培养霉菌阳性者少。本组 3 例多次血培养均阴性。(5)心力衰竭发生少。本组 3 例均未发生心力衰竭。

临床上一旦考虑霉菌性心内膜炎,即应使用抗霉菌药物治疗,但剂量不可过大。我们认为,应用抗霉菌药物只能作为手术治疗前后的辅助手段,应早期施行再换瓣手术。手术治疗必须果断,有下列情况者,应积极早期手术探查:(1)抗生素已应用 2 周以上,发热仍持续不退者;(2)连续 5 次以上血培养阴性者;(3)术后早期超声心动图提示有进行性增大的赘生物或动脉瘤形成者;(4)有明显瓣周漏、人工瓣膜关闭不全或瓣口阻塞引起中、重度心力衰竭者。

本病治疗困难,预后极差,关键在预防。手术室环境、人工心肺机、手术器具、人工瓣膜、人工代用品等常导致术中污染。当机体免疫力下降、大量应用广谱抗生素或皮质激素后应警惕本病的发生。