

文章编号 1672-5301(2004)09-0680-02

心脏移植的临床实践(十二)

德国柏林,德国心脏研究所 翁渝国

关键词 心脏;器官移植;心脏移植

中图分类号 R654.2 文献标识码 A

7.3 用药方法 这里介绍德国心脏中心(柏林)的心脏移植后免疫抑制治疗方案。为一目了然,分成成人和小儿二表介绍。

7.3.1 成人心脏移植后的免疫治疗方案 见表 7-1。

表 7-1 成人心脏移植后的免疫治疗方案

用药时间	免疫抑制剂	剂量及用药方法
术 前 (指进入手术室)	1. 环孢素 A	4mg/kg 口服
	2. Imurek (硫唑嘌呤)	5mg/kg 口服
术 中 (在心脏植入体内后 甲泼尼龙 升主动脉开放前)	甲泼尼龙	500mg, 一次性由静脉给药
术 后	1. 甲泼尼龙	①手术日每 8h 1 次, 每次 125mg 静脉给药, 共给 3 次。②之后见表 7-3, 按血浆内含此激素水平 0.15mg/kg 给药。
	2. 环孢素 A	①在到达监护病房后按 2mg/kg 从胃管给药。②之后每天于 8:00, 20:00 给药, 即每次间隔 12h。按上述剂量给药, 如静脉给药则是上述口服剂量的 1/3, 即 0.7mg/kg。③每次给药前查血浆内环孢素含量。④术后早期单克隆环孢素血浆水平为 300 ^{ng} /ml。
	3. Imurek (硫唑嘌呤)	术后 1~3mg/kg 口服。剂量及维持用药视白细胞计数不少于 5000。
	4. A TG	①手术后如患者血液动力学平稳, 按 2.5mg/kg 一次性静脉给药。②一般无须再次用药, 除非患者有较弱的免疫力。③检查患者 T 细胞亚组分类。④在给 A TG 前再从静脉内给患者 500mg 甲泼尼龙。
	5. Celcept (Myophenolat)	新型免疫抑制剂, 抗嘌呤制剂, 作用可能强于 Imurek, 但远较 Imurek 昂贵, 每天用量 1~3g。

7.3.3 在排异反应时免疫抑制剂治疗方案 ①在心脏移植后早期轻度排异反应时, 每天给 500mg 甲泼尼龙静注, 连用 3d。②心脏移植后 1 年以上的轻度排异反应, 可暂停表 6-2 所示的甲泼尼龙用量, 而先开始: 第一天, 2/d, 50mg/次; 第二天, 2/d, 50mg/次; 第三天, 2/d, 40mg/次; 第四天, 2/d, 30mg/次; 第五天, 2/d, 20mg/次; 第六天, 2/d, 15mg/次; 第七天, 2/d, 10mg/次; 第八天, 2/d, 10mg/次, 之后按表 7-3 的用量继续给甲泼尼龙。

③严重排异反应者可使用硫唑嘌呤(ATG), 按 2.5mg/kg 静注, 连续用 3d, 1/d, 每次用药前 30min 先静注 500mg 甲泼尼龙。或者也可以使用 OKT3(单克隆抗体)5mg 静注, 1/d, 连续用 3d, 同样联合使用 500mg 甲泼尼龙。如 3d 加强免疫抑制治疗结束, 心内膜活检似有活动性 T 细胞, 必须再使用一个疗程, 用法及剂量不变。根据我们的临床经验, ATG 在治疗严重排异反应方面作用较 OKT3 明显, 且副作用小。

8 排异反应的监测和诊断

虽然免疫抑制剂的有效使用大大地改善了心脏移植后的长期生存率, 但排异反应仍是影响心脏移植长期生存率的一个很重要因素。如何早期发现和有效诊断受体心脏的排异反应, 及时加强免疫治疗使移植的心脏能够耐受排异一直是临床及相关移植学科研究的重点。本节将介绍早期排异反应的一些表现, 历年来各种无创性的排异监测方法, 心内膜活检, 特别重点介绍德国心脏中心(柏林)创建的心肌内心电图遥控监测方法。

8.1 临床表现和一般检查 ①一般情况变化包括体温升高, 白细胞数目改变, 血沉升高, 心率变化, 各种心律不齐, 厌食; ②临床检查发现移植心脏的功能减退, X 线胸片显示心胸比增大; ③除了临床上心衰症状外, 尚有肾功能减退, 甚至衰竭(尿素, 肌酸酐值升高); ④心电图 QRS 波电压明显降低或消失; ⑤生化和免疫血清学检查包括: 半乳糖苷酶(GAL)活性

羟丁酸脱氢酶(α -HBDH), 免疫球蛋白值的改变。

表 7-2 小儿心脏移植免疫抑制剂使用方案

用药时间	免疫抑制剂	剂量及用药方法
术前	1. 环孢素 A	
	< 8 岁	1mg/kg 静滴至体外循环建立, 给药时间至少 2h。
	8~12 岁	1mg/kg 入手术室前口服。
	2. Imurek	1mg/kg 术前静注。
术中	1. 糖皮质激素类(Urbason)	
	≤10kg	125mg 在体外循环建立后即注入人工心肺机内。 另 125mg 在升主动脉阻断时静注。
	> 10kg	按 15mg/kg 在体外循环建立后注入人工心肺机内。 另 15mg/kg 在升主动脉阻断时即静注。
	2. 抗生素预防用药 Cephalosporin (第二代制剂)	按 100mg/kg, 24h 内分 3 次静注。
术后	1. Urbason	
	出生后 30d~16 岁	在使用 ATG 前静注 125mg 之后每 12h 1 次, 共 3d 6 次。
	新生儿, 即出生后~30d	不使用任何糖皮质激素类药物。
	2. ATG ATG—Merieux (制剂)	①只有在术后血液动力学稳定后使用。②使用前先静注 Urbason 125mg (见前)。③每次使用 ATG 前 30min 均予 10mg/kg Urbason 静注, 同时附加 Zantic 或其他有效治疗消化性溃疡的药物。④ATG—Merieux 剂量为 2.5mg/kg, ATG—Biotest 剂量为 1.5mg/kg。⑤必须每天查 T 细胞计数, 然后再考虑使用 ATG。
	3. 环孢素 A	①在术后患者到达监护病房时即可开始使用, 8 岁以下小儿一律静注, 8 岁以上小儿在术后恢复进食后改口服。②2/d 每次 1.2~2.4mg/kg, 每次用药前 2h 暂停注射。作环孢素 A 的血浆水平含量测定。在安全剂量范围内尽可能快地达到血清水平含量 350~450 μ g。③8 岁以下小儿每天分 3 次给药。
	4. 硫唑嘌呤(ATP)	①术后第一天即静注, 1~3mg/kg, 共 3d。②如使用 Imurek 必须经中心静脉途径。③对有肾功能衰竭的患者尽早减量。
	5. 其他重要的免疫抑制剂辅助用药	
	Zantic (治疗消化性溃疡药)	在用大剂量糖皮质激素类时, 每天 1~2mg/kg。
	Cephalosporin (第二代广谱抗生素)	50~100mg/kg, 用至所有周围静脉穿刺管道拔除后。
	阿昔洛韦	每天 10mg/kg 口服, 共用 6

表 7-3 心脏移植后糖皮质激素用量参考值(仅供成人)

[德国心脏中心(柏林)]

术后 天数	剂量(mg/kg)		术后 天数	剂量(mg/kg)	
	早	晚		早	晚
0	125mg	125mg	15	0.150	0.150
1	125mg	1.500	16	0.150	0.125
2	0.500	0.500	17	0.125	0.125
3	0.500	0.500	18	0.125	0.125
4	0.500	0.375	19	0.125	0.100
5	0.375	0.375	20	0.125	0.100
6	0.375	0.375	21	0.125	0.100
7	0.375	0.250	22	0.125	0.100
8	0.250	0.250	23	0.125	0.100
9	0.250	0.250	24	0.100	0.100
10	0.250	0.185	25~	0.100	0.100
11	0.185	0.185	30~	0.100	0.100
12	0.185	0.185	40~	0.100	0.075
13	0.185	0.150	50~	0.100	0.075
14	0.150	0.150	60~	0.100	0.050

注: 手术当日, 每 8h 1 次, 每次 125mg, 共给 3 次; 术后第一次给药 125mg

这些症状和检查发现不是心脏排异反应唯一和特有的变化, 只是作辅助性的诊断参考, 而且不能反映心脏排异的进行性程度。

8.2 无创性的排异监测和诊断方法

8.2.1 心电图 早年 Oyer^[10] 发现, 如心电图在导联 I, II, III, V₁, V₆ 中所有 QRS 波群中的 R 波电压低于正常值的 20%, 则可确诊患者有排异反应。但 Barnard^[11] 不同意这种诊断方法, 他认为体表心电图的电压改变还受到其他因素(如心包、胸腔积液、体重、胸壁的厚度和患者自身水合作用情况)的影响, 常导致误诊。因此, 自从环孢素临床使用以来, 这种标准的体表心电图检查不再作为排异反应的诊断方法。当然, 在小儿心脏移植后, 仍可使用这种基本的、任何医疗单位随时可以检查的方法, 作为排异反应的辅助监测手段。

8.2.2 超声心动图 心脏移植后的早期和随诊时, 常规做超声心动图检查可以及时检出移植的心脏形态和功能变化。现在常规使用的 M—型普通超声心动图可以检出心室壁的厚度、心肌的质量, 在二维超声心动图中更可看出左心功能的减弱。

8.2.3 生化检查 目前对心脏排异反应无特异性可言。β₂—微球蛋白血浆水平升高在急性排异反应中可以观察到, 但在感染和肾功能衰竭的病例中, 此项指标也有升高的趋向。