

同种原位心脏移植的免疫抑制治疗

赵统兵 王 璞 关振中 李明仪 夏求明

摘 要 对 2 例同种原位心脏移植受者采用环孢素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)及皮质类固醇三联疗法进行免疫抑制治疗,治疗分为围手术期及长期维持两个阶段。围手术期的免疫抑制剂量较大,1 周后逐渐减量,CsA 12 个月后达维持量($2\sim 3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}/\text{d}$),Aza 术后 40 周达维持量($1.2\sim 1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}/\text{d}$),皮质类固醇 1 年后停用。例 1、例 2 分别发生 3 次、1 次急性排斥反应,经冲击治疗逆转。2 例患者用药后均未发生严重的毒副作用。认为免疫抑制剂的减量不宜过速,并应根据血中 CsA 的浓度来调整其用量,要严密监测药物的毒副作用。

关键词 心脏/移植 免疫抑制

心脏移植是治疗终末期心脏病的一种重要疗法,而正确地进行免疫抑制治疗是关系到心脏移植受者术后能否长期存活的关键因素。我院自 1992 年以来进行了 2 例心脏移植,其中 1 例存活时间为目前国内最长者,另 1 例目前各方面状况亦良好。现将我们应用免疫抑制治疗的方法及其疗效等报道如下。

临 床 资 料

一、患者:例 1 为男性患者,35 岁。术前诊断为晚期扩张型心肌病,有心脏扩大,心力衰竭 IV 级(NYHA 分级法),严重室性心律失常。于 1992 年 4 月 26 日施行同种原位心脏移植术。术后已经恢复了正常的各种体力活动。例 2 也是男性患者,33 岁。术前及术后病理检查诊断为慢性克山病。有心脏扩大、充血性心力衰竭及恶性室性心律失常,住院期间发生 1 次心室颤动。于 1994 年 2 月 9 日进行了同种原位心脏移植术。

二、免疫抑制治疗的方法:我们采用环孢素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)及皮质类固醇三联疗法。

1. 围手术期(包括术前、术中及术后早期)免疫抑制剂的应用:(1)术前:例 1 在术前 24 小时给 CsA 800mg 分 2 次口服,例 2 在术前 3 天每天给 CsA 800mg 分 2 次口服,共用 3 天;(2)术中:2 例患者均给予 6 α -甲基强的松龙(6 α -MP) $15\text{mg}/\text{kg}$,加入人工心肺机中输注;(3)术后第 1 及第 2 天,每天给予

6 α -MP $15\text{mg}/\text{kg}$ 静脉滴注;CsA 每天 600mg 分 2 次口服;Aza $200\text{mg}/\text{d}$,分 2 次口服。

2. 免疫抑制剂维持治疗:CsA 术后早期用量为 $9\sim 10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分 2 次口服,根据其全血浓度及病情调整用量。例 1 术后第 18 周减量至 $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第 22 周减至 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,12 个月后减至 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,该剂量维持至今。例 2 在术后第 6 周 CsA 减至 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第 8 周因出现急性排斥反应改为 $6\sim 7\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第 16 周改为 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,该剂量维持至术后 12 个月,再减量至 $3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 维持至今。

Aza 在术后早期用量为 $3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,然后逐渐减少剂量。例 1 术后 11~15 周的用量为 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,16~40 周时减量至 $1.2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,该剂量长期维持使用至今;例 2 术后 1 个月时减量至 $1.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,该剂量持续至今。

强的松的用量,术后第 3 天为 $100\text{mg}/\text{d}$,分 4 次口服,以后每隔 3 天减量 1 次,每次减少约 7mg ,术后第 1 个月减量至 $0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第 2 个月减量至 $0.15\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第 3 个月减量至 $0.10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,然后长期使用该剂量。2 例患者在术后 12 个月均完全停用强的松。

3. 免疫抑制剂冲击治疗:例 1 共发生 3 次中、重度急性排斥反应,例 2 发生 1 次中度排斥反应。每次均使用 6 α -MP 静脉滴注,总剂量为 $3\ 000\text{mg}$,分

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科
[赵统兵、王 璞、关振中、李明仪],心外科[夏求明]

3 次(1 000mg、1 000mg、1 000mg)或 4 次(1 000mg、1 000mg、500mg、500mg)使用,每天 1 次。

三、观察指标

1. 急性排斥反应的分级:定期进行心内膜—心肌活检(EMB)。移植术后初期进行 EMB 检查的间隔较短,然后逐渐延长。按照 1990 年国际心脏移植学会制定的心脏排斥反应诊断标准,将 EMB 的细胞排斥反应分为 0~4 级:0 级;1a 级,1b 级;2 级;3a 级,3b 级;4 级^[1]。

2. CsA 全血浓度的监测:采用荧光偏振法(TDX)测定。术后第 1 个月隔天测 1 次,2 个月每周测 1 次,以后根据情况每 2 周、1 个月测 1 次。主要测定全血 CsA 浓度的谷值与峰值。

3. 药物副作用的监测:主要测定肝功能、肾功能、血细胞计数、血清酶学及动脉血压等。

4. 冲击疗法的疗效观察:以冲击治疗前后 EMB 检查结果进行对比判定。

结 果

一、急性心脏排斥反应的发生及治疗情况:例 1 在术后第 2、第 4 及第 25 个月分别发生 2 级、3a 级及 2 级急性排斥反应,采用 6 α -MP 大剂量冲击治疗后均完全逆转,EMB 证实排斥反应为 0 级。例 2 仅发生 1 次 2 级急性排斥反应,发生在术后第 8 周,经过 6 α -MP 冲击治疗后完全逆转。

二、全血 CsA 浓度的谷值:例 1 在术后 1 周内 CsA 的谷值维持在 1 000 μ g/L,至第 2 周降为 700 μ g/L,该浓度持续至术后第 2 个月末,第 3 个月逐渐降至 220 μ g/L,第 8 个月降至 200 μ g/L,12 个月后降至 150 μ g/L,该浓度长期维持。例 2 在术后 1 周内 CsA 的谷值维持在 900~980 μ g/L,然后逐渐降低,在术后 2 个月降至 800 μ g/L,术后 3 个月降至 550 μ g/L,第 4 个月降至 500 μ g/L,第 6 个月降至 400 μ g/L,该浓度维持至术后 12 个月,然后降至 200~300 μ g/L。

三、免疫抑制剂副作用的监测结果:2 例受者在使用皮质类固醇后均出现了皮肤痤疮、多毛及体重增加等。例 1 在早期服用 Aza 后出现外周血白细胞减少,将 Aza 减量后白细胞升至正常。例 2 服用大剂量 CsA 后

出现血清胆红素升高,减量后降至正常。例 1 在使用 6 α -MP 冲击治疗期间出现高血压,停用后血压逐渐降至正常。2 例患者的血清尿素氮及肌酐均维持在正常范围。

讨 论

一、心脏移植术后初期较易发生急性排斥反应,因此,在围手术期需要加大各种免疫抑制剂的用量。本组 2 例患者共发生了 4 次中、重度急性排斥反应,其中 3 次发生在术后半年之内。第 2 例患者术前使用 CsA 3 天,可以更加有效地抑制受者的免疫系统,预防移植后早期的急性排斥反应。第 1 例患者在移植术后 6 个月内急性排斥反应发生的次数多于第 2 例,从血中 CsA 浓度谷值的对比结果来看,术后早期其谷值明显低于第 2 例。因此,术后早期血 CsA 浓度谷值宜缓慢降低,不要迅速将其降至维持量水平,且在每次减量后要密切观察病情的变化。我们认为 CsA 的最小维持量为 2~3mg/(kg·d),血浓度谷值维持在 150~200 μ g/L。第 1 例患者在术后第 25 个月发生了 1 次 2 级急性排斥反应,与进一步减少 CsA 用量有关。因此,对长期维持治疗的患者,在选择了一个最佳维持量之后,不宜再行减量。

Aza 的使用依据不出现骨髓抑制及肝脏毒性来确定其最大耐受剂量,其维持量为 0.3~1.6mg/(kg·d),可以与 CsA 长期联合使用。

皮质类固醇在术中及术后初期给予大剂量,然后逐渐减量,3 个月后减至维持量,约为 0.10mg/(kg·d),该剂量可以维持至术后 12 个月,然后完全停用。

使用本三联疗法时,3 种药物不宜同时减量,可以先将其中一种或两种药物减量,然后观察一段时间,经证实无中、重度排斥反应后再对其它药物进行调整。减量幅度要小,采取阶梯式,一旦 3 种药物减量至最小维持量后,可以长期联合使用。

三、TDX 法测定全血 CsA 浓度(包括谷

值与峰值)简便易行,结果准确可靠,可以有效地指导 CsA 的临床应用。在术后初期,要使 CsA 的谷值保持在较高水平,3 个月之后逐渐将其调整至正常范围。

四、要经常测定肝、肾功能、血细胞计数及血压等,以便早期发现药物的副作用,及时调整治疗方案。CsA、Aza 及皮质类固醇等所致的药物副作用在将其减量或停用后可以逐渐消失。严重者,可以停用三联疗法中的一种或两种药物,换用其它的免疫抑制剂。本组 2 例患者在使用大剂量皮质类固醇后均出现了多毛、皮肤痤疮及体重增加等副

作用,减量及停药后症状减轻。第 2 例患者在服用大剂量 CsA 后引起血清胆红素明显增高,减量后胆红素降至正常。使用 Aza 可以引起外周血白细胞减少,将其减量后白细胞可以恢复正常。

参 考 文 献

1 Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection; heart rejection study group. J Heart Transp, 1990, 9(6):587.
(收稿:1995-01-09 修回:1995-05-05)

肾移植术后并发糖尿病昏迷二例

万江华 莫华根

例 1,男,48 岁。于 1985 年 7 月 25 日行同种异体肾移植术。术前血糖未查。术中吻合血管前后分别静脉滴注琥珀酰氢化考的松 1.5g,术后 3 天共静脉滴注 5.0g,术后第 4 天口服强的松 120mg,以后每日递减 5mg。术后第 14 天肾功能恢复正常。1 个月后因排斥反应,静脉注射甲基强的松龙 0.5g/d,连续 5 天,间隔 3 天后,再予 1.0g 1 次。强的松减为 65mg/d,硫唑嘌呤为 125mg/d。术后第 47 天,血 Cr 152μmol/L,CCr 0.95ml·s⁻¹/1.73m²,但患者精神萎靡,纳差,皮肤干燥,日渐消瘦,尿量 4 000~6 000ml/24h,尿比重 1.024~1.032,对症支持治疗无好转,于术后第 60 天呈嗜睡状态,次日出现癫痫大发作,尔后呈浅昏迷,并出现休克。经抗癫痫治疗抽搐未能中止,且有时伴抽搐后呼吸停止,经人工呼吸才恢复自主呼吸。昏迷约 48 小时后,查血糖为 66.7mmol/L,尿糖++++,尿酮体阴性,诊断为高渗性非酮症性糖尿病昏迷。立即采取以补液及胰岛素静脉滴注为主的综合治疗,血糖迅速降低,抽搐停止,16 小时后意识恢复,脱水征明显改善,3 天后血糖降至 6.7mmol/L,开始进糖尿病饮食,皮下注射适量胰岛素。经治疗 1 个月后排糖转阴,继续用胰岛素,5 天后停用,患者一般情况好,移植肾功能正常,无神经系统并发症,空腹血糖 5.1~6.1mmol/L,患者痊愈出院。

例 2,男,50 岁。1990 年 9 月 25 日行同种异体肾移植术。术前血糖 3.3mmol/L,术中吻合血管前后分别静脉滴注甲基强的松龙 250mg,术后 3 天内共静脉注射 1.25g。术后第 4 天肾功能正常,并开始口服环孢素 A 8mg/(kg·d)、硫唑嘌呤 75mg/d 及强的松 45mg/d,环孢素 A 和强的松逐渐减量,硫唑嘌呤逐渐增加。此后肾功能一直正常,患者饮水量多,每日尿量 3 500~4 000ml。术后 35 天查血糖为 5.5mmol/L。术后第 88 天出现高热、胸闷,咳白色泡沫痰,双肺可闻及湿啰音,结合胸部 X 片诊断为肺部感染,予先锋霉素 V 及病毒唑抗感染 3 天无好转。患者嗜睡,呼吸深快,纳差,乏力,进行性消瘦,查血 Cr 132μmol/L,尿量每天 4 000ml 左右。出现高热后第 4 天查空腹血糖为 23.3mmol/L,尿糖++++,尿酮体+,血气分析示代谢性酸中毒,pH 7.15,诊断为糖尿病酮症酸中毒。予以胰岛素静脉滴注及补液为主的综合治疗,次日出现双手指抽搐,昏迷,呼吸困难,休克。患者经抢救无效而死亡。

(收稿:1994-02-03 修回:1994-04-10)

作者单位:630037 重庆,第三军医大学附属新桥医院泌尿外科

ocardial protection of the donor heart was emphasized and the techniques introduced. The principals of application of immunosuppressive drugs and prevention of their side effects as well as prophylaxis of infection were also discussed. To start a new program of heart transplantation, we believe that the importance of cooperation of related departments, to study the basic knowledge of transplantation science and mastering surgical techniques through animal experiments can't be over emphasized.

Key Words Heart/transplantation Cardiomyopathy Immunosuppression

(Original article on page 124)

Experience of surveillance and management for one case of orthotopic cardiac allotransplantation *Zhang Xilong, Jin Hua, Ding Yongqing, et al. Department of Cardiocascular and Surgery, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002*

We successfully performed one case of orthotopic heart transplantation on a patient with end-stage hypertrophical cardiomyopathy in July, 1994. The recipient showed a satisfactory postoperative outcome and is now living well. In this paper we presented the perioperative surveillance and management and reviewed the possible relationship between some available factors and the rather smooth postoperative recovery.

Key Words Orthotopic cardiac/transplantation Perioperative period Monitoring

(Original article on page 127)

Immunosuppressive therapy for the orthotopic heart transplantation (two cases report) *Zhao Tongbing, Wang Pu, Guan Zhenzhong, et al. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Ha'erbin Medical University, Ha'erbin 150086*

This article reports our experience in the immunosuppressive therapy for 2 cases of heart transplantation. The triple drug therapy (cyclosporine, azathioprine, and corticosteroids) was administered in both cases. Corticosteroids were discontinued 1 year after surgery. The first transplant recipient has suffered from severe acute rejection (3a grade) only once; he has survived for 3 years

untill today. The second one didn't suffer from severe acute rejection; he has survived for more than 1 year untill today. 6 α -methylprednisolone could effedctively reverse mild or severe acute rejection. The results suggested that the triple immunosuppressive therapy could be efficient and potent to control the acute cardiac rejection.

Key Words Heart/transplantation Immunosuppressive

(Original article on page 130)

Preliminary approach of orthotopic living-related liver transplantation *Wang Xuehao, Du Jinghui, Zhang Feng, et al. First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029*

The first case of orthotopic living-related liver transplantation in China was reported in this paper, and the problems about the value of this proceduce, operative indication, key points of surgical techniques and the post-operative rejection were disccused.

Key Words Living donor Orthotopic partial Liver/transplantation

(Original article on page 133)

Orthotopic liver transplantation for the treatment of end stage hepatocirrhosis *Chen Zhaomin, Yang Weiliang, Han De'en, et al. Department of Surgery, Second Affiliated Hospital, Ha'erbin Medical University, Ha'erbin 150086*

One case of successful orthotopic liver transplantation was performed on a patient suffered from end stage post-hpatitis B-necrotic hepatocirrhosis. Up to now, the recipient has survived for 6 months with good graft function. In this paper, the indications of liver transplantation, the effect of UW solution, the improved access for veno-venous bypass, the stages and its significance of the transplant operation, the effect of plasmapheresis for internal enviroment disorder in the early postoperative period and the treatment of lung complications were disccused.

Key Words Liver/transplantation Liver cirrhosis

(Original article on page 135)