

# 同种原位心脏移植的近远期免疫抑制治疗探讨

杨海卫 武广华 高东升 常 丽 董立均 孔秀真 刘宏生  
(济宁医学院附属医院)

**提 要** 目的 探讨同种原位心脏移植术后免疫抑制剂的应用问题。方法 对 1 例同种原位心脏移植的病人采用环孢素 A, 硫唑嘌呤, 皮质类固醇及 OKT<sub>3</sub> 三联疗法进行免疫抑制治疗。结果 心脏移植术后 1a6 个月未发生明显的急性排异反应。结论 根据临床表现及综合监测调整免疫抑制剂的用量可以有效地抗排异反应。

**关键词** 同种; 原位心脏移植; 免疫抑制

同种心脏移植已成为治疗各种原因所致终末期心脏病的有效方法, 而正确地进行免疫抑制治疗是关系到心脏移植受者术后长期存活的关键因素。我们 1999 年 5 月 27 日为 1 例终末期扩张型心肌病患者进行了同种异体原位心脏移植术。术后 1a6 个月患者情况较好, 现将我们应用免疫抑制治疗的情况报道如下:

## 1 临床资料

患者, 男, 26 岁, 体重 62kg。9a 来反复发作心悸、憋喘、不能平卧、下肢浮肿而丧失劳动能力。心电图显示心房纤颤、频发室性早搏。超声心动图显示全心扩大, 二、三尖瓣、肺动脉瓣返流, 室壁运动弥漫性减弱, EF 0.20。胸部 X 光片示两肺淤血全心增大, 心胸比率 0.80。术前诊断为晚期扩张型心肌病、心力衰竭 IV 级(NYHA 分级法); 术后病理检查证实为扩张型心肌病。

免疫抑制治疗: 我们所用药物有环孢素 A(CSA)、骁悉、硫唑嘌呤(AZA)、皮质类固醇及单克隆抗体(OKT<sub>3</sub>)。围手术期(包括术前、术中及术后早期)免疫抑制剂的应用: 患者术前 1d 给予口服 CSA 5mg/kg 进行诱导治疗; 术中给予 6 $\alpha$ -甲基强的松龙(6 $\alpha$ -MP) 1000mg 加入人工心肺机中输注; 术日当天给予 CSA 10mg/kg, AZA 200mg 分两次口服; 术后第 1 及第 2 天给予 6 $\alpha$ -MP 1000mg 静脉滴注 CSA 10mg/kg 及 AZA 200mg 分两次口服。免疫抑制剂维持治疗: 术后早期每天 CSA 10mg/kg 及 AZA 200mg 分两次口服, 强的松 100mg 分 4 次口服。术后第 4 天患者肾功能明显受损, 将 CSA 每天减量为 7mg/kg, 给予静滴 OKT<sub>3</sub> 每天 5mg, 强的松减量为每天 75mg, 停用 AZA 改为口服骁悉每天 2.5g。2d 后肾功能恢复正常。之后 CSA 的剂量应用根据其全血浓度及病情调整。强的松每隔 3d 减 5mg, 术后 1 个月减至每天 0.5mg/kg, 2 个月为 0.3mg/kg, 3 个月为 10mg/日, 该剂量维持至 1a 后停用, OKT<sub>3</sub> 应用 17d 后停用, 停用前 3d 将 CSA 加量至每天 9mg/kg。目前免疫抑制剂每天的用量为 CSA 4mg/kg, AZA 50mg。

观察指标: (1) 急性排异反应的监测: 采用临床表现、血象及外周血中淋巴细胞绝对数、T 淋巴细胞及其亚群、血清酶及其同工酶、心电图、X 线检查超声心动图及心内膜心肌活检等一系列综合监测方法。(2) CSA 全血浓度的监测: 采用荧光偏

振法测定全血 CSA 浓度的谷值。术后第 1 个月隔天测 1 次, 2 个月后每周测 1 次, 3 个月后两周 1 次, 4 个月后每月 1 次, 1 年后每 2 个月测 1 次。(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。

## 2 结 果

急性心脏排异反应的监测情况。术后 1a6 个月患者未出现心慌、气短, X 线检查心影逐渐缩小, T 淋巴细胞数无急剧增多, 血清心肌酶逐渐恢复正常, 超声心动图未出现室间隔增厚及强光点现象, 心功能正常, 因此, 根据综合监测指标分析患者术后 1a6 个月未发现明显的急性排异反应。2000 年 3 月 12 日心内膜心肌活检结果为 I<sub>A</sub> 级排异反应, 支持上述结论。

全血 CSA 浓度的谷值: 术后 1 周内 CSA 的谷值维持在 800 $\mu$ g/L 以上, 第 2 周在 400~500 $\mu$ g/L 之间, 第 3 周至第 1 个月末在 500~650 $\mu$ g/L 之间, 第 2 个月至第 5 个月在 400~500 $\mu$ g/L 之间, 第 6 个月至第 8 个月在 350~450 $\mu$ g/L 之间, 第 9 月在 300~400 $\mu$ g/L 之间, 第 10 个月至第 12 个月在 300~350 $\mu$ g/L 之间, 第 12 个月后至至今维持在 280~320 $\mu$ g/L 之间。

免疫抑制剂副作用的监测结果。患者在早期服用大剂量 CSA 后出现血清肌酐(Cr)、总胆红素(TBil)及谷丙转氨酶(ALT)升高, Cr 308 $\mu$ mol/L, TBil 147.7 $\mu$ mol/L, ALT 127u/L, 将 CSA 减量后, Cr 降至 130 $\mu$ mol/L, TBil 降至 17.5 $\mu$ mol/L, ALT 降至 38u/L。术后第 4 周出现双手细微震颤, 6 个月后随着 CSA 的减量症状消失。2 个月时出现外周血白细胞减少至 3.2 $\times 10^9$ /L, 将骁悉减量后升至 5.0 $\times 10^9$ /L。使用皮质类固醇后出现了皮肤痤疮、多毛, 服用强的松 1a 停用后, 症状逐渐减轻。术后血压一直维持在 12.5~16/8~10kPa。

## 3 讨 论

急性心肌排异是心脏移植术失败的主要原因。心脏移植术后出现心肌组织的急性排异反应是常见的, 迟早会发生, 只是轻重不同, 可发生在移植术后数日之内, 也可在数周、数月之内, 或在数年之后, 常有多次反复出现轻、重不同的急性排异反应。<sup>[1]</sup> 术后 3 个月, 60%~70% 病人会发生排异反应。<sup>[2]</sup> 因此, 在移植术后早期需要加大各种免疫抑制剂的用量。本例患者我们采用了 CSA、强的松、骁悉、OKT<sub>3</sub> 三联疗法, 术后早期

胎羊肺血管内皮细胞中 NO 合成酶出现早达妊娠 43d, 这证明内源性 NO 在孕早期对调节胎儿肺血管张力起着重要的生理作用。

消化系统: 动物实验和人体组织体外实验证实, 肠系膜神经丛、神经轴突和肠系膜有 NOS 的分布, 胃肠蠕动也依靠 NO 调节。外源性 NO 有促进胃肠道平滑肌松弛的作用, 应用 NOS 抑制剂则减弱平滑肌的松弛, 食道下段括约肌缺乏 NOS 则可致贲门失松弛。故有人认为返流性食道炎、习惯性便秘、巨结肠综合征等也可能与患儿肠道平滑肌的 NOS、NO 性神经密度、NO 的分泌量及 NO 的敏感性等异常有关。另外, NO 还对胃粘膜有保护作用。

呼吸系统: DUPUY 用豚鼠实验证实, 吸入 NO<sub>3</sub>s 后肺阻力就明显下降, 肺血流增加、支气管扩张, 故有用于支气管哮喘及慢性梗阻性肺疾患的报道<sup>[14, 15]</sup>。目前有用于无严重并发症的持续肺动脉高压 (PPHN) 的新生儿<sup>[16]</sup>, NO 能选择性地作用于肺内小动脉, 而对体循环血压无明显影响。因此在一定时间内吸入一定浓度的 NO 可降低肺血管阻力和肺动脉压。开始浓度 20~80ppm, 吸 0.5~20h 后减量至 5~6ppm 维持, 最快者 30min 即缓解, 多数患儿在 4d 内好转, 但如过量应用或因 iNOS 大量产生 NO 时, 可因肺血管过分扩张而导致肺出血, 应注意。

### 3 NO 的毒性作用

NO 可与许多分子起作用, 某些反应产生生物有重要的调节作用, 而另一些具有毒性作用。如在超氧情况下, NO 可形成过氧化氮 (ONOO<sup>-</sup>), 它可以损害 DNA, 诱导脂类过氧化酶作用, 并与蛋白起反应, 使肺表面张力失活, 内皮细胞受损、水肿、血小板和白细胞凝集等。当 NO 与 O<sub>2</sub> 结合时可形成 NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> 是一种强氧化剂, 在细胞内导致脂类的过氧化反应, 导致细胞损害或死亡。NO 与体内的金属蛋白反应, 生成的络合物有致癌作用, 这就是亚硝胺类化合物致癌的原因。NO 与血红蛋白结合即失去活性, 形成正铁血血红蛋白, 其浓度过高可降低携带 O<sub>2</sub> 的能力。

总之, NO 只有在 NOS 的作用下才能发挥正常生理功能,

一切内在的或外界因素导致 eNOS 不足或 iNOS 失常均可产生复杂的病理生理改变, 其临床表现和机理还有待于继续探索和总结。

### 参考文献

1. 李华强. 内源性 NO、CO 与新生大鼠感染性休克的实验研究. 新生儿科杂志, 1997, 12; 213
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide; Physiology and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991, 43; 109
3. 陈东林. NO 在生物体内的化学过程. 生物学教学, 2001, 3; 1
4. Anggand E. Nitric oxide, mediator, murderer and medicine. Lancet, 1994, 343; 1199
5. Pearl RG. Inhaled nitric oxide, the past the present and the future. Anesthesiology, 1993, 78(3); 413
6. Lowenstein CG, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide; a physiologic messenger. Ann Intern Med. 1994, 120; 227
7. 沈时霜. NO 与临床疾病的关系. 临床儿科杂志, 1996, 14; 46
8. Barone FC, Globus MY, Price WJ, et al. Endothelin Levels increase in rat focal and global ischemia. J Cereb Blood Flow Metab, 1994, 14; 337
9. 张姿英. 内皮素与新生儿缺氧缺血性脑病的研究. 中华儿科杂志. 1999, 37(6); 362
10. Ziegler JW, Iry DD, Kinsella JP, et al. The role of nitric oxide, endothelin, and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation. Clinics in perinatology, 1995, 22; 387
11. 谢桂芬. 围产期肺循环过渡中 NO 和内皮素的作用, 新生儿科杂志, 1998, 5; 234
12. 付桂玲. 新生儿脐血 NO 与妊高征关系的探讨. 新生儿科杂志, 1998, 13; 21
13. Barefield ES, Karle VA, Philips III JB, Carlo WA, et al. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. J Pediatrics, 1996, 129; 279
14. Skimming JW, Bender A, et al. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. J Pediatrics, 1997, 130; 225
15. 许剑仲. NO 在新生儿呼吸疾病中应用. 新生儿科杂志, 1999, 14(5); 237
16. 潘力. NO 吸入疗法治疗新生儿持续性肺动脉高压 10 例临床观察. 新生儿科杂志, 1999, 14(3); 100

(收稿日期 2000—10—11)

(上接第 34 页)

患者未出现明显的急性排异反应。资料报道 OKT<sub>3</sub> 治疗期间可减少 CSA 剂量至 3~4mg/kg/d 我们减至 7mg/kg/d。由于术后一个月内急性排异反应的发生率最高, 所以我们认为在不影响患者原有肝肾功能的条件下, 适当选用稍大剂量的免疫抑制剂, 对移植早期抗排异反应有益无害。

全血 CSA 浓度的测定。测定全血 CSA 的浓度可以对临床应用 CSA 有一定的帮助。由于心脏移植术后早期心肌组织急性排异反应的发生率高, 因此, 在术后初期, 要使 CSA 的谷值保持在较高水平。我们认为 3 个月内的 CSA 谷值应保持在 450ng/L 以上, 并且所用免疫抑制剂应以 CSA 为主。联合应用 OKT<sub>3</sub> 或抗胸腺细胞球蛋白等药物后可适当降低 CSA 的用量。经过围术期以及术后 3 个月内的免疫抑制强化治疗, 心脏移植受体的免疫系统对供体心脏已经逐渐产生免疫耐受性, 急性排异反应已得到良好控制, 此时可逐渐使用维持量的各种免疫抑制药; 因此, 3 个月后逐渐降低 CSA 浓度。

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 及皮质类固醇所致的药物副作用在将其减量或停用后可以逐渐消失。严重者换用其它的免疫抑制剂。本例患者在早期服用大剂量 CSA 后引起血清肌酐、胆红素明显升高, 减量后恢复正常。使用大剂量皮质类固醇后出现多毛、皮肤痤疮等副作用, 减量后症状减轻。停用 AZA 改用骁悉后未出现骨髓抑制作用; 6 个月后, 随着病情的稳定, 停用骁悉服用 AZA 未再出现白细胞减少现象, 与病情好转及 AZA 用量少等因素有关。

### 参考文献

1. 夏求明主编. 现代心脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 1998 47~50
2. 陈宝田, 韩玲, 范涛, 等. 原位心脏移植 1 例. 中华胸心血管外科杂志, 1994 10(1); 14
3. 耿稚江. 单克隆 OKT<sub>3</sub> 在器官移植中的应用. 中华泌尿外科杂志, 1989, 10; 312

(收稿日期 2001—01—07)