

原位心脏移植病人的免疫抑制治疗 (一例介绍)

杨小慧 林曙光 张镜方 吴若彬 肖学钧 陈纪言 杨周灼

【摘要】 目的 探讨原位心脏移植病人的免疫抑制治疗。方法 一例原位心脏移植病人术后免疫抑制治疗一年,记录治疗过程的系统性监测,包括实验室检查、心电图、超声心动图、X 线检查、环孢素 A(CsA)血药浓度测定、T 淋巴活化指标测定及心肌活检情况,记录各阶段调整免疫抑制药物的

剂量并进行讨论。结果 病人在一年的治疗中未出现明显的排斥反应。结论 目前此病人采取的免疫抑制治疗方案是恰当的。

【关键词】 原发性心脏移植 免疫抑制治疗 CsA 心肌活检 EMB

Immunosuppress therapy for orthotopic heart transplantation patients (one case report) Yang Xiaohui, Lin Shuguang, Zhang Jingfang, et al. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial Hospital, Guangzhou 510010

【Abstract】 Objective To find a suitable immunosuppress therapy method for those orthotopic heart transplantation patients. **Method** One case of orthotopic heart transplantation, the patient received immunosuppress therapy for one year after the operation. Record the therapy progress, including lab examinations, ECG, ul-

trasound, X-Ray, serum CsA concentration, T Lymphocyte transforming activity, myocardial biopsy and the immunosuppress drugs dose of different period. **Result** There is no significant immunologic rejection reaction for this patient. **Conclusion** The immunosuppress therapy method for this patient now is suitable.

【Key words】 Orthotopic heart transplantation Immunosuppress therapy CsA EMB

本文介绍我院一例原位心脏移植病人的免疫抑制治疗方案及监测,并进行讨论。

病 例 资 料

何××,男,28岁,住院号 Y006918,因扩张型心脏病终末期于 1998 年 6 月 19 日入住我院,10 月 20

日行原位心脏移植术,术后二个月康复出院。一直给予免疫抑制治疗维持,情况良好。

一、免疫抑制药物

采取“四联”免疫抑制治疗方案^[1~3]。

- 1. 环孢素 A(CsA):一日二次口服给药(表 1)。
- 2. 骁悉(霉酚酸酯 MMF):一日二次口服(表 2)。

表 1

时间	术前 1 日	术日→	术后第 4 日→	第 10 日→	第 20 日→
日量(mg)	600	480	280	174	290
剂量(mg/kg·d)	10	8	4.7	2.9	4.5
(CsA)	第 24 日→	第 35 日→	第 42 日→	第 10 月→	现在
日量(mg)	260	230	200	175	
剂量(mg/kg·d)	4.3	3.8	3.3	2.9	

表 2

时间	术前 1 日→	术后第 5 日→	第 50 日→	第 111 日→	现在
MMF 日量(g)	3	2	1.5	1	

3. 皮质类固醇

(1)甲基氢化泼尼松: 术日开始 500 mg/d, 静脉给药, 连用 3 日。

(2)泼尼松: 第 4 日停(1)后改用, 每日一次口服给药。首日 80 mg, 每日减 10 mg, 减至 30 mg/d 时每周减 5 mg, 减至 20 mg/d 时维持二周, 再每周减 2.5 mg, 减至 10 mg/d 维持至半年, 然后以 2.5 ~ 表 3

	术前	第 1 周	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 10 周	第 12 周	第 24 周	一年
BUN(mmol/L)	7.10	21.78	15.43	9.33	5.90	5.70	7.80	8.30	10.55
Cr(μ mol/L)	96	172.14	89.50	80.67	72.50	73	99	81	97
ALT(U/L)	24	39.71	52.50	35.33	37	20	27	30	28
TBLI(μ mol/L)	34.30	57.97	53.58	34.30	20.30	18	19	26.7	25.9
WBC(10^9 /L)	10.80	13.82	14.37	8.94	6.23	6.83	5.13	6.05	6.70
TBLI(μ mol/L)	34.30	57.97	53.58	34.30	20.30	18	19	26.7	25.9
WBC(10^9 /L)	10.80	13.82	14.37	8.94	6.23	6.83	5.13	6.05	6.70

2. 辅助检查、免疫学及 CsA 浓度监测

心电监测主要监测心律失常的情况。本例术后为窦性心律, 双 P 波, 间有交界区早搏, 术后第 9 日心率降至 50 次/min。予心房临时起搏二周后心律(率)稳定。

超声心动图, 主要监测心脏的收缩和舒张功能, 本例因供心有轻度二尖瓣脱垂及三尖瓣脱垂, 术后超声探查有二尖瓣及三尖瓣关闭不全, 但动态观察心功能稳定。因受体保留部分心房造成右房明显增大, 术后第 4 日出现心包积液且发展至中度, 一个月后积液渐吸收, LVEF 71.3%。

床边胸片观察, 本例因心包积液术后心影增大至 C/T 0.79, 一个月后明显缩小。

3. 免疫学监测

T 淋巴细胞活化指标测定数值均在允许范围^[1,3](表 4)。

表 4

时间	术前	术后一周	二周	四周	八周	十周	十二周	二十四周	八个月
CD4/CD8	1.05	0.50	1.44	1.8	0.78	0.33	0.44	0.65	0.72

表 5

EMB 次数	1	2	3	4	5	6	7
时间	术后第 6 日 (第 1 周)	第 20 日 (第 3 周)	第 27 日 (第 4 周)	第 42 日 (第 6 周)	第 104 日 (第 15 周)	术后半年	十个月
结果	未发现排斥	IA 型细胞排斥	细胞排斥减轻	未见排斥反应	未发现排斥	未发现细胞及	排斥反应“0”

1. 25 mg/次的量减药, 预计术后一年二个月停药。

4. 兔抗胸腺免疫球蛋白(RATG): 术后第 1 日开始, 200 mg/d 静滴, 连用 3 日。

二、监测

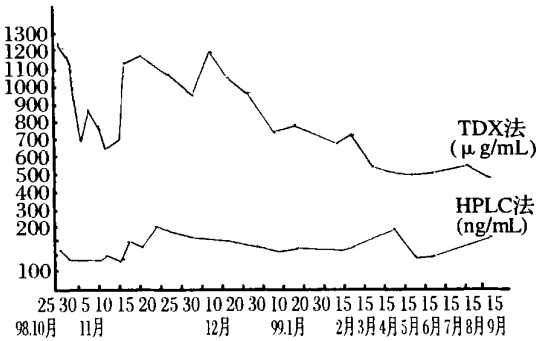
1. 实验室检查

主要监测免疫抑制治疗期间肝肾功能及血象的变化^[2,3](表 3)。

4. CsA 血浓度谷值测定

用高压液相色谱法(HPLC)及荧光偏振免疫测定法(TDX)测定。(附图)

5. 心内膜心肌活检(EMB)^[2,3](表 5)。



附图 CsA 血浓度谷值测定

讨 论

一、免疫抑制方案及药物的选择

目前国内外心脏移植主要采取三联(CsA, 硫唑嘌呤 AZA, 皮质类固醇)或四联(三联于术后早期加 ATG 或鼠单克隆抗体 OKT₃)免疫抑制疗法, 并认为四联方案效果较佳^[1~3]。本例采取的四联疗法是 CsA, MMF, 皮质类固醇, RATG 联用, 选用 MMF 是因为它对白细胞的影响及肝肾功能的损害轻于 AZA。CsA 的免疫抑制作用是 1976 年 Berel 等首先报告的, 1980 年斯坦福大学将 CsA 应用于心脏移植, 至今 CsA 在心脏移植中的强免疫抑制作用已使之成为免疫抑制治疗的主要药物^[3]。联合用药时常用剂量为 2~8 mg/kg·d, 因其剂量个体差异大, 临床上以监测 CsA 血浓度谷值来调整其剂量, 常用 TDX 法, 放射免疫测定法(RIA)或 HPLC 法检测。移植术后第一周要求 TDX 法或 RIA 法测定之谷值浓度在 900~1 000 μg/L, 以后渐降至术后 2 个月为 700~800 μg/L, 三个月为 500 μg/L, 而 HPLC 法之血浓度谷值比上法低 50%~70%^[2,3]。CsA 的毒性监测指标为血清肌酐, 尿素氮, 转氨酶及胆红素的增高^[2~4]。

MMF 是近年器官移植使用的免疫抑制药物, 对淋巴细胞有高度选择性作用, 常用量 2 g/d, 严重排斥反应用 3 g/d, 其毒性最明显是引起白细胞下降, 有损肾作用及消化道反应。

皮质类固醇有显著的抗炎作用, 可抑制免疫过程多个环节, 是临床使用最广泛的免疫抑制药物, 在联合用药中要求术后二个月内将药量减至 20 mg/d, 术后一年停药, 以减少副作用, 主要不良反应为加重感染、诱发和加重消化性溃疡、肾上腺皮质功能不全、糖尿病、高血压等^[2~5]。

ATG 为作用很强的免疫抑制剂, 主要抑制 T 淋巴细胞, 一般手术后一周内短时使用, 用药时 T 淋巴细胞急剧下降, 停药后又回升, 用药期间可发生血清样过敏反应甚至过敏性休克, 以及胃肠道症状等, 不宜滴速快^[3]。

本例使用此四联方案, 药物剂量均在常规剂量低值或略少, 临床效果良好。

二、免疫抑制治疗中的监测

在抗排斥反应治疗中, 除了观察病人的临床症状外, 尚做了一系列的实验室检查、辅助检查。各症

用药第一周, 病人的 BUN, Cr, ALT, TBLI 均有不同程度的上升, 第二周开始下降, 一个月左右各项指标均降回正常范围且保持稳定, T 淋巴细胞亚群的监测指标亦在允许范围内^[3], CsA 血浓度亦渐趋稳定, 心肌活检无明显急性排斥反应, 提示免疫抑制治疗效果较满意。

辅助检查中, 超声心动图为诊断排斥反应的重要手段^[1,2], 本例在术后早期坚持超声心动图动态监测观察心脏的收缩舒张功能, 心包积液及室壁增厚情况, 以帮助鉴别排斥反应。X 线胸片及心电图监测的意义不及超声, 但对全面了解病人情况, 综合分析病情仍是可取的, 尤其在未取得丰富的临床治疗经验的情况下。

在 CsA 的血药浓度监测方面, 要注意药物间的相互作用^[2,4]。本例在术后第 5 日因防治口腔真菌感染使用依曲康唑一周, CsA 浓度急剧上升, 解除药物干扰因素后 CsA 浓度又复稳定, 提示了我们在免疫抑制治疗中尤其在早期, 要尽量避免药物的相互干扰, 以保证治疗的稳定。

三、急性排斥反应与心肌活检

急性排斥反应是造成心脏移植失败的主要原因之一, 术后三个月发生率最高, 6 个月后明显减少^[3]。据斯坦福大学报道, 术后排斥反应的发生, 一个月占(60±2.8)%, 一年后(86.9±2.1)%^[3], 故对排斥反应的观察和诊断绝不可大意, 目前最准确早期诊断排斥反应仍需依赖 EMB, 其成功取决于成熟的心导管操作技能, 但多次重复 EMB 仍会增大活检难度和危险性, 且病人有一定痛苦, 故我们认为在严密临床观察的基础上, 尽量减少 EMB 频率, 但不可省去必要的检查。本例术后第一周 EMB 情况好, 病人临床状态好, 故第二次 EMB 安排在第三周, 当发现为 IA 型细胞排斥及轻度体液排斥反应时即予加大 CsA 剂量, 一周后 EMB 复查提示排斥反应渐控制, 第六周进行第四次 EMB 已无排斥反应, 故第五次 EMB 至术后十五周进行, 排斥反应为 O-IA 级。第六次 EMB 于术后半年进行, 第七次在术后十个月进行。

四、长期使用免疫抑制剂的问题

心脏移植病人术后需长期使用免疫抑制剂, 必须重视长期用药带来的毒副作用及并发症^[1~3], 例如使用 CsA 及皮质类固醇所致的高血压及冠状动

染败血症、脓肿、糖尿病等³，以疱疹病毒和巨细胞病毒为主的病毒感染，以淋巴瘤为多见的恶性肿瘤，以及手震、头痛等神经系症状，多毛症，牙龈增生，使用MMP引起的白细胞减少等均有赖于在免疫抑制治疗中合理调整并尽量减少药物剂量，保护肝肾及重要脏器功能，以求把并发症及药物的毒副作用降到最低限度。

参 考 文 献

1 Allen JT, et al. Cardiac transplantation for the cardiologist not trained in transplantation. Am Heart J, 1995, 129(3): 578 ~ 591

2 夏求明. 现代心脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 54~60 66~73 168~189

3 周汉槎. 临床心脏移植. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993. 194~195, 198~203, 206~213, 231~236 238~240

4 关振中, 李学奇, 李明仪, 等. 原位心脏移植成功一例经验. 中华心血管病杂志, 1996 24(1): 41~43

5 Ganazzi A, et al. Heart transplantation in the 1990s, Forum trends in experimental and clinical medicine, 1995, 5(5): 524~548

6 陈凡综述. 心脏移植排斥的效应机制. 国外心原免疫学分册, 1996, 4: 197~200

。病例报告。

小婴儿川崎病的临床特点(附 2 例报告)

吕 彩 红

临 床 资 料

一、一般资料
2 例均为男性，年龄分别为 32 天和 37 天；围产期及家族史均无特殊发现；正常足月儿，生长发育正常。

二、临床表现
发热，2 例均为不规则热（病程初期有过高热，曾使用地塞米松），发热时间超过 1 周；口腔、咽部粘膜弥漫性充血明显，1 例并有草莓舌；球结膜充血不明显，但 2 例均有起病后眼分泌物明显增加经过；四肢末端皮肤硬性水肿不明显，1 例有甲床皮肤膜状脱皮，2 例均有肛周皮肤脱屑，且 1 例有阴囊皮肤脱屑，2 例均有躯干、颈部、头面融合成片的红色丘疹；颈部淋巴结肿大，1 例有颌下及耳后淋巴结肿大、触痛、无破溃及化脓。其他表现 2 例均有程度不一的皮肤黄染，精神烦躁、面色苍白、呻吟、食纳减少。1 例鼻塞、轻微咳嗽为主；1 例表现腹泻、呃逆、呕吐。2 例实验室检查白细胞数、血小板计数、血沉分别为 $19.26 \times 10^9/L$ 、 $2.20 \times 10^{12}/L$ 、 16 mm/h ； $23.6 \times 10^9/L$ 、 $3.40 \times 10^{12}/L$ 、 45 mm/h 。致畸三项检查 2

例均为阴性结果，二维超声心动图 1 例冠状动脉扩张，1 例正常。

三、治疗
2 例均因过高热时间断使用皮质激素，约 4~7 次，量 $0.2 \sim 0.3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，诊断明确后采用静脉注射丙种球蛋白（IVIG），剂量为 $500 \sim 800\text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ ，阿司匹林为主，辅以维生素 C、潘生丁等其他对症处理。分别于用药后第 3 天、第 5 天热退，一般情况渐恢复正常。

四、随访
每隔三个月来专科门诊、常规测定血常规，二维超声检查冠状动脉。有冠状动脉扩张者已随访二年余，约 18 月时发现冠状动脉恢复正常，后无反复；另 1 例已随访一年三个月，最后一次测定冠状动脉已较前明显增大，尚未成瘤。

讨 论

一、临床表现复杂多样，早期诊断困难
对小婴儿的病情经过仔细观察，及早作辅助检查十分重要，当患儿有黄疸、发热、皮疹，尽管有呼吸道或消化道症状，且有皮肤粘膜改变，抗生素治疗无效时，应想到该诊断，查明血常规、血沉、二

二、病因可能与感染有关
川崎病研究已三十余年，虽然病因未明了，但本组 2 例均表现一个感染过程，发热、外周血细胞总数增高、血沉增快等。于流行病学亦不否认感染病理理论。

三、综合治疗，短期小剂量激素可能有帮助

近年已证实阿司匹林加用大剂量静脉注射丙种球蛋白（IVIG）可防止川崎病发生冠状动脉改变，并可迅速退热及消除炎症表现。由于小婴儿川崎病的全身症状严重，感染与变态反应可能同时存在，使用皮质激素有利于改善全身情况，抑制变态反应的发展。本组病例随诊亦无血栓形成迹象，但因病例少，激素对川崎病的治疗价值有待进一步研究。

四、预后

本病的预后主要决定于冠状动脉瘤及血栓性脉管炎等并发症；而该病冠状动脉病变相关的危险因素包括年龄 < 1 岁、男性、贫血（细胞压积 < 0.35 ）、血小板低于 $200 \times 10^{10}/L$ 和 C 反应蛋白强阳性。本组 2 例就有 1 例发现冠状动脉扩张，随访至 18 个月时冠状动脉恢复正常，另 1 例随访一年余出现冠状动脉异