

心脏移植中远期急性排斥反应的临床观察

黄雪珊, 陈道中, 陈良万, 张贵灿(福建医科大学附属协和医院心脏外科, 福建省胸心外科研究所, 福建 福州 350001)

摘要:目的 分析心脏移植受者中远期急性排斥反应的临床特点, 提高心脏移植远期效果。方法 14 例心脏移植受者, 男 11 例, 女 3 例。经典免疫方案 3 例, 诱导方案 11 例, 维持治疗采用环孢素 A+ 硫唑嘌呤或霉酚酸酯 + 泼尼松三联方案。急性排斥反应发生时间: 移植后 3~6 个月 1 例, 6 个月~1 年 3 例, 1~2 年 3 例, 2~5 年 6 例, 5 年以上 1 例。结果 经典方案与诱导方案受者的中远期排斥率间比较无统计学差异($P>0.05$)。8 例自行减量或停药。激素敏感急性排斥反应 9 例, 耐激素急性排斥反应 5 例; 接受激素冲击或抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗, 硫唑嘌呤转换为霉酚酸酯。5 例死亡, 4 例为耐激素急性排斥反应, 1 例为激素敏感急性排斥反应; 其余受者生活质量良好, 无再发急性排斥反应、感染等并发症。结论 心脏移植受者中远期急性排斥反应与早期免疫方案无关而多与依从性有关, 程度较严重, 激素冲击或多克隆抗体治疗有效。

关键词: 心脏移植; 移植排斥; 免疫抑制; 依从性

中图分类号: R654.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-4254(2009)07-1465-03

Mid- and long-term acute cardiac allograft rejection: clinical observation of 14 patients

HUANG Xue-shan, CHEN Dao-zhong, CHEN Liang-wan, ZHANG Gui-can

Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: Objective To analyze the clinical features of mid- and long-term acute cardiac allograft rejection to improve the long-term clinical outcomes of the patients. **Methods** Fourteen recipients (11 males and 3 females) underwent orthotopic heart transplantation with standard immunosuppressive therapy protocols (3 cases) or induction therapy protocols (11 cases). Cyclosporine, azathioprine or mycophenolate mofetil, and prednisolone were applied as the maintenance immunosuppressive regimen. Acute graft rejection episodes occurred within 3 to 6 months in 1 case, within 6 months to 1 year in 3 cases, within 1 to 2 years in 3 cases, within 2 to 5 years in 6 cases, and above 5 years in 1 case. **Results** No significant difference was found in the incidence of late heart rejection between the patients receiving the two immunosuppressive therapy protocols. Immunosuppressants were withdrawn or spared in 8 recipients due to different causes. Nine recipients with steroid-sensitive acute cardiac allograft rejection were treated with steroid-pulse therapy, while the other 5 were treated with a short course of polyclonal antithymocyte antibodies because of steroid-resistant acute rejection; in 11 cases, azathioprine was converted to mycophenolate mofetil. Four of the 5 late deaths occurred in the recipients with steroid-resistant rejection. The surviving recipients had a good quality of life, and no recurrent episodes of rejection or infection were observed in the follow-up period. **Conclusions** Late acute cardiac allograft rejection is associated mainly with patient compliance but not with early immunosuppressive therapy protocols. The episodes are rather severe and should be timely treated with steroid pulses or polyclonal antithymocyte antibodies.

Key words: heart transplantation; graft rejection; immunosuppression; compliance

心脏移植术后第 1 个月内急性排斥反应(acute rejection, AR)的发生率最高, 占术后早期死亡的 67%^[1]。国内多个中心在围术期使用单克隆或多克隆抗体进行诱导治疗, 大大地减少了移植排斥发生频率和严重程度, 近期(1 个月内)疗效良好^[1, 2]。心脏移植中远期 AR 虽然发生率相对较低, 但由于起病隐匿, 受者特殊的免疫状态和供心业已存在的慢性损害, 处理不及时极易发生移植排斥失功。本文总结分析最近 7 年本组 14 例心脏移植受者发生中远期 AR 的临床特

点, 为中远期受者的随访管理提供经验。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2000 年 6 月~2008 年 6 月, 14 例(占总例数的 12%, 14/118) 同种异体原位心脏移植受者发生 AR。男性 11 例, 女性 3 例, 年龄 13~58(34±16)岁, 体质量 34~95(59±17)kg。原发病: 扩张型心肌病 11 例, 肥厚型心肌病 1 例, 缺血性心肌病 2 例。除 1 例为 A 型受者接受 O 型供体外, 其余的供 - 受体之间 ABO 血型一致。1 例有心脏手术史及多次输血史和 1 例经产妇的群体反应抗体试验(PRA)为 20%和 30%, 其余均小于 10%, 供 - 受体淋巴细胞毒交叉配合试验(CDC)阴性。移植术式经典式 7 例, 双腔式 6 例, 全心式 1 例。

收稿日期: 2008-06-21

作者简介: 黄雪珊 (1973-), 男, 博士, 副主任医师, 电话: 0591-83344034, E-mail: drhxs@163.com

通讯作者: 陈道中 (1948-), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, E-mail: chendaozhong@tom.com

1.2 免疫方案

Stanford 经典方案 3 例(3/28);免疫诱导方案^[3]11 例(11/90),其中达利珠单抗 9 例,巴利昔单抗 2 例。维持治疗采用环孢素 A (cyclosporine A,CsA)+ 硫唑嘌呤或霉酚酸酯 + 泼尼松三联方案。CsA 浓度:依全血浓度(TDX 法)来调整最适服用量,目标谷浓度(C₀) 150~300 μg/L (6 个月后 200~250 μg/L,1 年后 150~200 μg/L),峰浓度(C₂) 700~1000 μg/L。激素撤退方案:泼尼松初始服用量均为 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植后 1 个月内递减至 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,维持 6 个月~1 年后停药。

1.3 AR 发生时间

移植后 3~6 个月 1 例,6 个月~1 年 3 例,1 年~2 年 3 例,2 年~5 年 6 例,5 年以上 1 例。

1.4 诊断方法

依据临床表现:全身乏力,气促,活动能力下降,发热,咳嗽,心悸,腹胀,食欲下降,下肢浮肿等;结合心电图,CsA 血药浓度,血生化,胸部 X 片或 CT,彩色超声心动图。症状明显者行诊断性激素冲击治疗(首剂 0.5 g 静脉推注),高度怀疑者予行心内膜心肌活检。

1.5 AR 处理方案

诊断性激素冲击治疗显示激素敏感 AR(steroid-sentient rejection)的病例,采用静脉注射甲强龙治疗(1.0 g/d,连用 3 d)或口服冲击剂量泼尼松 0.8~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,泼尼松逐渐减量至维持量 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹;耐激素 AR 的病例,采用静脉滴注抗胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)治疗(100 mg/d,连用 5~7 d),而后泼尼松 0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 开始服用,并逐渐减量至维持量 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

2 结果

2.1 AR 临床表现

14 例受者具有明显的临床症状和体征:睡眠明显变差(12/14),平速登上 3 楼气促(10/14),全身乏力或酸痛(9/14),食欲下降(9/14),心悸(7/14),咳嗽(6/14);血流动力学明显受影响(动脉压下降,6/14);血生化提示白蛋白降低(9/14),肌酐升高(4/14);心电图提示频发房性或室性早搏(4/14);胸部 CT 检查提示少量胸腔积液(3/14),大量积液(1/14);彩色超声心动图提示右心功能明显受损征象(如三尖瓣返流,舒张功能异常等,10/14),二尖瓣中~重度返流(6/14),射血分数降低 5~26%。3 例行冠脉造影排除冠脉病变。5 例行心内膜心肌活检证实为中度以上 AR,按照国际心肺移植协会(ISHLT)的分级标准为 1 例, A 3 例, B1 例。移植早期有 AR 史 1 例。

2.2 中远期 AR 与免疫方案

Stanford 经典方案 3 例(3/28),发生率为 10.7%;免疫诱导方案 11 例(11/90),发生率为 12.2%;两方案间比较在统计学上无显著差异($P>0.05$)。

2.3 免疫抑制剂浓度

自行减药或停药 8 例;CsA C₀ 100 μg/L 以下 7 例,100~150 μg/L 5 例,150~220 μg/L 2 例;2 例查 C₂ 小于 350 μg/L。治疗后:CsA 目标 C₀ 250~300 μg/L, C₂ 700~1000 μg/L;11 例原服用硫唑嘌呤(50~100 mg/d),均转换为霉酚酸酯(2 g/d)。

2.4 AR 处理及结果

如表 1,5 例(29%,5/14)死亡。3 例为自行减药或停药,4 例血流动力学明显受影响;耐激素 AR 4 例,另 1 例为激素敏感 AR 发生在移植后 20 个月,合并白塞氏病(Behcet's disease),移植后频繁发生消化道溃疡出血导致长期中度贫血。

表 1 14 例心脏移植受者中远期急性排斥反应的处理及结果

Tab.1 Therapy and clinical outcomes of late acute heart rejection in the 14 recipients				
Time to acute rejection	n	Steroid-sentient rejection	Steroid-resistant rejection	Death
3 to 6 months	1	0	1	1
6 months to 1 year	3	3	0	1
1 to 2 years	3	2	1	1
2 to 5 years	6	3	3	2
Beyond 5 years	1	1	0	0

2.5 并发症

亚临床性肺部细菌感染 1 例,腹泻 1 例。无真菌感染、巨细胞病毒及 EB 病毒感染。应用 ATG 者无过敏反应、血清样反应或消化道出血等并发症。存活的受者随访期间未再发 AR,也无肝肾功能损害,骨髓抑制或异常增殖,糖尿病,高脂血症,高血压,巨细胞

病毒感染或精神障碍等其他并发症。

3 讨论

AR 是心脏移植后最常见的并发症之一,尽管现在移植经验越来越丰富,免疫抑制剂和免疫方案不断改进,移植后 AR 发生率逐渐减少,但无论是移植后

近期或中远期发生的 AR,处理不及时可导致移植快速失功,死亡率极高^[4]。长期存活的心脏移植受者多合并移植冠脉病变,故心脏移植中远期 AR 的发生率虽然较低且随着移植存活时间而逐年下降,但其死亡率更高^[5]。

本组 14 例心脏移植受者发生中远期 AR,其发生率与受者早期采用的免疫方案并无关系,主要与依从性差有关(自行减药或停药),本组中共有 8 例:儿童(3 例)、经济因素(3 例)、担心容貌变化(1 例)、工作原因频繁忘记按时服药(1 例);合并影响免疫抑制剂血药浓度的并发症如长期贫血(1 例);其余 5 例无明显诱因。我们曾提出国人 2 剂达利珠单抗免疫诱导,移植 1 个月后 CsA 浓度调整在低浓度范围,近期效果安全有效^[2],但这些受者在移植 6 个月后发生 AR 机率 24%(5/21)增高,占本组中远期 AR 的 36%(5/14),国人由于经济原因多数无法应用 5 剂达利珠单抗免疫诱导方案^[6],后期免疫抑制剂目标浓度过低(C_0 低于 200 $\mu\text{g/L}$)可能是相当危险的,应慎重。本组有 8 例采用达利珠单抗结合 ATG 进行免疫诱导^[7]的受者,随访至今均无 AR 发生,其机制尚不详。处于生长发育中的儿童受者,代谢旺盛,移植后体质量多明显增加(可达 10~30 kg),极易发生免疫抑制剂浓度过低导致 AR,本组有 3 例儿童(13、15 和 13 岁分别于移植后 4、3 和 1 年)发生此类 AR,另外儿童的自制力和依从性较差,应密切随访监测。

度过围术期的心脏移植受者,经过 3~6 个月的康复,心功能多在 0~ 级,活动能力基本恢复正常,生活质量明显提高,除了平时睡眠及运动耐力较正常人差外,植入了去神经化且正常泵功能心脏的受者,很少有特殊不适。在随访中受者只要有新发异常症状,都必须高度警惕,若有减量或停药史者,AR 的诊断并不困难;分析本组 14 例受者发生 AR 的临床表现,最常见的不适为细胞因子释放效应(乏力、酸痛、低热等)和右心功能不全(腹胀、食欲下降、白蛋白降低等),而出现左心功能不全(肌酐升高、血压下降等)则提示较严重 AR。与国内其他中心一样^[8],本组移植后中远期发生的 AR 主要依据临床表现结合动态彩色超声心动图结果进行评测,根据治疗效果回顾性分析提示此法基本可确诊;仅临床表现结合超声无法明确者,才行心肌活检以确诊。长期存活的受者象欧美国家那样长期、定期进行心肌活检以早期发现 AR 在国内可行性尚值得商榷。

本组受者中远期 AR 多数较严重,明显影响到血流动力学或已存在其他脏器受损(如肾),多与减量或停药等依从性差有关,CsA 血药浓度较长时间处于明显低于有效的浓度,AR 多为耐激素,仅恢复剂量或转换为他克莫司多无效,需尽早用多克隆抗体 ATG

才可能逆转;处理不及时、超声提示二尖瓣中~重度返流并可排除移植冠脉病变者,有严重合并症者,致敏的高危受者(移植前多次输血史、经产妇、PRA 阳性等),几乎无法逆转(本组 5 例,1 例为儿童)。国外报导可转换为新型制剂依维莫司(everolimus)逆转,但价格昂贵^[5]。激素敏感的 AR 通常在接受首剂甲强龙后即感到相关症状明显好转,故诊断性激素冲击治疗有助于确诊 AR。为有效控制和预防 AR 复发,接受激素冲击或 ATG 治疗的受者,激素应缓慢减量撤退,多需 2 个月左右才可减至维持量,维持超过 1 年;调整 CsA C_0 250~300 $\mu\text{g/L}$, C_2 700~900 $\mu\text{g/L}$ 为宜,本组部分受者还同时服用黄连素(小檗碱)以提高 CsA 浓度,可减少 CsA 剂量 25~75 mg/d,效果显著且无副作用^[9];服用硫唑嘌呤者可转换为对难治性排斥治疗效果较佳的霉酚酸酯^[10];部份受者还配合服用有免疫调理作用的百令胶囊。中远期发生 AR 受者接受激素冲击或 ATG 治疗,并发症较少,本组均以左氧氟沙星预防感染和洛赛克保护胃粘膜,仅 2 例发生轻微的肺部或肠道感染。

随着我国器官移植事业不断发展,长期存活的心脏移植受者将愈来愈多,他们都必须面临高额费用以维持治疗,如何公平公正合理的评估和选择移植受者,提高受者远期治疗的依从性,建立有效实用的随访制度和健全医疗保险制度,以保证有限的供体发挥最大的效能,是器官移植工作者和社会工作者必须面对思考和解决的课题。

参考文献:

- [1] 黄洁,郑哲,胡盛寿,等.巴利昔单抗作为免疫诱导剂预防国人心脏移植术后早期急性排斥反应的疗效和安全性的观察[J].中华心血管病杂志,2006,34(12):1105-7
- [2] 陈良万,陈道中,黄雪珊,等.原位心脏移植 21 例近期疗效分析[J].中华外科杂志,2006,44(6):398-401.
- [3] 黄雪珊,陈道中,陈良万,等.女性供-受体不同性别心脏移植临床观察[J].中华医学杂志,2005,85(17):1198-200.
- [4] Kirklin JK, Bourge RC. Cardiac allograft rejection. //Kirklin JK. Heart transplantation [M]. Birmingham: Churchill Livingstone, 2002: 464-520.
- [5] Schweiger M, Wasler A, Prenner G, et al. Late acute cardiac allograft rejection: new therapeutic options [J]? Transplant Proc, 2005, 37(10): 4528-31.
- [6] 黄雪珊,廖崇先,陈道中,等.免疫诱导治疗预防移植心脏急性排斥反应的临床经验[J].中华胸心血管外科杂志,2004,20(2):118-9.
- [7] 黄雪珊,陈道中,陈良万,等.赛尼哌结合抗胸腺细胞球蛋白免疫诱导在心脏移植中应用的临床经验(附 8 例报告)[J].第一军医大学学报,2004,24(2):126-8.
- [8] 王春生,陈昊,洪涛,等.原位心脏移植 56 例的临床经验[J].中华医学杂志,2004,84(19):1589-91.
- [9] 黄雪珊,杨国锋,潘禹辰,等.盐酸小檗碱对心脏移植受者环孢素 A 血浓度的影响[J].中国中西医结合杂志,2008,28(8):702-4.
- [10] Hamour IM, Lyster HS, Burke MM, et al. Mycophenolate mofetil may allow cyclosporine and steroid sparing in de novo heart transplant patients[J]. Transplantation, 2007, 83(5): 570-6.