

# 心脏移植术后的免疫抑制治疗与排斥反应的监测

李彤 蔡振杰 刘维永 王晓武 杨剑 杨诏旭

【摘要】 目的 探讨心脏移植术后排斥反应的监测指标及免疫抑制治疗效果。方法 对 4 例原位心脏移植患者术后给予他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(MMF)及泼尼松组成的新三联进行免疫抑制治疗,同时进行急性排斥反应的监测。结果 死亡 1 例,存活 3 例,该 3 例未发生急性排斥反应,且生活质量良好;由 FK506、MMF 及泼尼松组成的新三联免疫抑制效果良好。结论 FK506、MMF 及泼尼松的免疫抑制效果肯定,副作用少;排斥反应监测应把无创性检查与心内膜活检有机地结合起来。

【关键词】 心脏移植;免疫抑制;移植排斥;监测;免疫学

New immunosuppressive triple therapy and monitoring following orthotopic heart transplantation LI Tong, CAI Zhenjie, LIU Weiyong, et al. Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objectives To study the monitoring parameters of the acute rejection following orthotopic heart transplantation (OHT) and the therapeutic effects of new triple therapy. Methods Four patients undergoing OHT received triple therapy of tacrolimus+mycophenolate mofetil+prednisone and the monitoring for the acute rejection. Results Three patients survived with good quality of life and no episodes of acute rejection occurred. One case died of post-operative hepatic-renal failure 18 days after operation. Conclusions New immunosuppressive triple therapy is effective and safe. Combination of some clinical examinations and endocardium myocardial biopsy could monitor acute rejection.

【Key words】 Heart transplantation; Immunosuppression; Graft rejection; Monitoring immunologic

2000 年 1 月 26 日至 2000 年 9 月 26 日,我院共施行同种原位心脏移植 4 例,术后采用他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(MMF)和泼尼松三联免疫治疗方案进行免疫抑制治疗,取得了较好的治疗效果。现报告如下。

## 资料与方法

### 一、一般情况

4 例患者中,男性 3 例,女性 1 例,年龄分别为 30、18、42、21 岁,体重分别为 70、60、68、66 kg。除例 1 原发病为克山病,频发室性早搏伴阵发性室性心动过速、心源性晕厥外,其余 3 例为扩张型心肌病。供者均为男性,年龄 20~30 岁。供、受者的 ABO 血型相同,淋巴细胞毒交叉配合试验 $<0.10$ ,体重差 $<20\%$ 。4 例患者分别于 2000 年 1 月 26 日、2000 年 6 月 12 日、2000 年 6 月 26 日、2000 年 9 月 26 日接受心脏移植术。移植术均采用标准原位心脏移植术式,血管吻合时间分别为 63、75、70、58

min,供心冷缺血时间分别为 106、115、110、90 min,体外循环时间分别为 210、295、180、170 min。

### 二、术后免疫抑制治疗

采用 FK506、MMF 和泼尼松。受者术前 24 h 口服 FK506  $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  和 MMF  $2\text{ g/d}$  (分 2 次于饭前 2 h 口服)。开始体外循环前将甲泼尼龙  $1\text{ 000 mg}$  加入预充液中,停机后静脉推注甲泼尼龙  $500\text{ mg}$ 。术后给予甲泼尼龙  $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,持续 1 周后改为泼尼松  $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,每日递减  $5\text{ mg}$ ,直至  $15\text{ mg}$  维持半年。FK506 用量为  $0.10\sim0.33\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,术后 1 个月维持血中 FK506 的谷值在  $15\sim25\text{ }\mu\text{g/L}$ ,3 个月后为  $5\sim15\text{ }\mu\text{g/L}$ 。MMF 用量为  $2.0\text{ g/d}$ ,分 2 次口服,术后半年减至  $1.0\text{ g/d}$ ,分 2 次口服。

### 三、急性排斥反应的监测

1. 有创性监测:4 例患者在没有排斥反应征象的情况下,选取 3 例患者共进行 4 次心内膜活检。

2. 无创性监测:(1)症状与体征:体温升高、疲乏、乏力、嗜睡、纳差、呼吸困难等。(2)心电图:测量各

定心/胸比率等; (4) 超声心动图: 观察各心腔大小、心脏排血指数、左心室等容舒张时间和左心室压力减半时间等; (5) 淋巴细胞亚群计数: 观察  $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD8^{+}$  及  $CD4^{+}/CD8^{+}$  的变化; (6) 血清酶学改变: 心肌酶谱及肌钙蛋白的变化。

## 结 果

例 2 术前双下肢浮肿严重, 有胸水及腹水, 肝大, 总胆红素为  $204.5 \mu\text{mol/L}$ , 术后升至  $500 \mu\text{mol/L}$ , 5 d 后出现肾功能衰竭, 最终因多脏器功能衰竭合并严重真菌感染, 术后 18 d 死亡。其余 3 例术后恢复顺利, 存活至今。术后动态观察无创监测指标, 均提示无排斥征象, 2 例患者心内膜活检也未发现明显排斥反应征象。

## 讨 论

同种异体心脏移植后, 机体易发生排斥反应, 应用免疫抑制剂的目的就是阻断这种排斥反应过程。目前国际上普遍采用的由环孢素 A、硫唑嘌呤和泼尼松组成的三联用药可抑制排斥反应的发生和减轻其反应程度<sup>[1]</sup>, 患者的短期存活率有明显改善, 但硫唑嘌呤可产生难以恢复的骨髓抑制作用, 环孢素 A 亦带来一些严重并发症, 如肾功能损害、高血压、肿瘤、神经系统异常等<sup>[2]</sup>。新型免疫抑制剂 FK506 为大环内酯类化合物, 它通过与内源性细胞内受体结合而影响钙依赖性 T 淋巴细胞信息传导通路, 阻止淋巴因子基因分散位点的转录而发挥免疫抑制作用, 其对 T 淋巴细胞的免疫抑制活性比环孢素 A 强 100 倍, 而防止排斥反应的有效剂量还不到环孢素 A 的  $1/10 \sim 1/100$ 。霉酚酸酯为另一类免疫抑制药, 它通过抑制黄嘌呤核苷酸脱氢酶而抑制 T 和 B 淋巴细胞增殖来发挥作用<sup>[3]</sup>。FK506 及霉酚酸酯在肝、肾移植中的良好免疫抑制效果已有较多报告, 我们在临床实践中应用 FK506、MMF 及泼尼松新三联法进行心脏移植术后的免疫抑制治疗, 从治疗结果看, 4 例患者术后均未出现超急性排斥反应及急性排斥反应。在术后 1 个月内, 我们控制 FK506 的血中浓度谷值在  $15 \sim 25 \mu\text{g/L}$ , 3 个月后维持在  $5 \sim 15 \mu\text{g/L}$ , 虽然有 2 例患者出现过手颤、头痛等现象, 但在药物减量后, 症状很快消失。我们体会, FK506 的毒副作用发生率随着血中药物浓度的增

加而升高。我们在治疗中加用 MMF, 减少了皮质类固醇及 FK506 的用量, 降低了 FK506 所致的非免疫反应类毒性, 符合药效经济学, 具有良好的免疫抑制治疗效果。

关于心脏移植术后急性排斥反应的监测, 人们认为心内膜心肌活检是早期诊断急性排斥反应最为可靠的“金标准”, 但它是一种创伤性检查, 有时可诱发心律失常、感染等并发症, 而且频繁施行也会给患者造成过大精神压力。因此, 积极开展和探索急性排斥反应的无创性临床监测, 对于早期诊断排斥反应, 有较大实用价值。在我们所选择的无创性监测指标中, 我们体会, X 线片心胸比率明显增大, 心电图各导联电压总和较正常值降低 15 % 以上, 超声心动图等容舒张时间较正常缩短 10 % 以上, 血清 CPK-MB、肌钙蛋白 I 及外周血淋巴细胞亚群变化等对监测排斥反应具有一定临床意义<sup>[4]</sup>, 但均不为很敏感、特异性指标。对于无创性免疫监测, 及时捕捉一些敏感的征象非常重要, 若出现多项异常征象及临床表现异常, 如疲倦、乏力、食欲下降等, 应考虑排斥反应发生的可能, 应及时做心内膜活检, 决定是否采用冲击治疗。

本报告中 4 例患者均联合应用强效免疫抑制剂治疗, 各项检测提示没有出现明显急性排斥反应征象, 疗效是显著的, 所选的 3 例患者在没有排斥反应征象状态下共行 4 次心内膜活检, 其结果与无创性检查结果是一致的。因此, 我们认为临床上应重视无创性免疫监测, 及时捕捉一些敏感征象, 必要时进行心内膜活检, 以决定是否调整免疫抑制治疗方案, 这对于提高心脏移植存活率有着重要意义。

## 参 考 文 献

- 1 Olivari MT, Jessen ME, Baldwin BJ, et al. Triple-drug immunosuppression with steroid discontinuation by six months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1995; 14: 127-135.
- 2 Parameshwar J, Schofield P, Large SSO. Long-term complications of cardiac transplantation. *Br Heart J*, 1995; 74: 341-342.
- 3 Kim YS, Moon JL, Kim SL, et al. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantations. *Transplantation*, 1998; 68: 578-581.
- 4 赵统兵, 关振中, 李学奇, 等. 原位心脏移植术后急性排斥反应的监测. *中华器官移植杂志*, 1998; 19: 82-83.

(收稿日期: 2001-01-15)