

# 心脏移植免疫抑制诱导和维持治疗

黄洁



黄洁 医学博士,主任医师,教授,硕士生导师,现任中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心副主任、晚期心衰病房主任。担任中华医学会器官移植学分会心肺移植学组秘书,北京医学会器官移植学分会常委,中国研究型医院学会委员,中国心脏移植注册中心办公室主任。担任《中华器官移植杂志》、《中国循环杂志》、《中华移植杂志(电子版)》等期刊编委。自2004年开始负责阜外医院心脏移植受者术前评估、危险因素的针对性治疗、术后排斥反应监测、免疫抑制方案调整和长期并发症预防相关工作,积累了丰富的临床经验。已在核心期刊发表论文50余篇,并多次在国际心肺移植年会上口头和壁报发言。

**【摘要】** 心脏移植免疫抑制治疗旨在预防或治疗移植术后排斥反应,同时尽量减少不良反应。在全球范围内,IL-2受体拮抗剂已成为心脏移植最常用的免疫诱导剂。临床结果一致表明他克莫司抗排斥反应的作用至少等于或优于环孢素,但接受以两种CNI为基础的维持免疫抑制方案的心脏移植受者术后生存率无差异;快代谢基因型黄种人受者服用环孢素比他克莫司更易以较低剂量达到目标血药浓度。与硫唑嘌呤相比,吗替麦考酚酯可降低受者死亡率和移植心脏功能障碍发生率,并减缓移植心脏血管病的发生和进展。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂西罗莫司和依维莫司已被用于合并肾功能不全或心脏移植血管病的受者,但其不良反应发生率较高。关于糖皮质激素撤除及减量的时机,目前仍存在争议。

**【关键词】** 心脏移植; 诱导治疗; 维持免疫抑制治疗; 目标浓度; 不良反应

**Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation** Huangjie.  
Heart Transplantation Center, National Center for Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China  
Corresponding author: Huang Jie, Email: huangjie@medmail.com.cn

**【Abstract】** The goal of immunosuppression after heart transplantation is to prevent or treat allograft rejection while minimizing drug toxicities and adverse effects of immunodeficiency. Currently, Interleukin-2 receptor antagonists had become the most commonly used immune inducers in heart transplantation. The clinical results showed that tacrolimus-based regimens may be associated with lower rejection rates but not with superior survival than cyclosporine-based regimens, the recipients who had extensive metabolism genotype among yellow race taking cyclosporine is more likely to achieve the target plasma concentration with lower doses. Compared with azathioprine, mycophenolate mofetil had been shown to reduce the mortality, the incidence of heart allograft dysfunction, and associated with slower progression of cardiac allograft vasculopathy. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, Sirolimus and Everolimus, have been used in selected patients with renal insufficiency or cardiac allograft vasculopathy in an attempt to reverse or slow progression of these conditions. However, the high incidence of drug-related adverse effects may limit the widespread use of these agents in heart transplantation. For glucocorticoid, when to stop or reduce it is still a matter of controversy. The timing of corticosteroid withdrawal or reduction remain controversial.

**【Key words】** Heart transplantation; Induction therapy; Maintenance immunosuppression; Concentration target; Adverse effect

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.02.001

作者单位: 100037 北京 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院心脏移植中心

通信作者: 黄洁, Email: huangjie@medmail.com.cn

免疫抑制治疗分为诱导、维持和抗排斥反应治疗。免疫诱导治疗是在器官移植排斥反应风险最高时提供高强度免疫抑制,其总体策略仍存在争议。维持免疫抑制治疗的目标是为了使受者适应异体器官,同时最大程度地减少感染和肿瘤的发生风险。不同心脏移植中心在免疫诱导治疗的应用以及维持免疫抑制方案的药物选择、剂量和联合用药方面均有所区别。如何优化心脏移植免疫抑制治疗,使其在保证疗效和减少不良反应之间取得平衡,一直是心脏移植领域的巨大挑战。

## 1 心脏移植免疫诱导治疗

### 1.1 应用现状

器官移植过程中,缺血再灌注损伤和外科创伤增加了供者抗原表达,导致移植后短期内受者抗供者排斥反应最为强烈。心脏移植免疫诱导治疗的益处表现为显著减少术后早期移植功能不全,减少合并肾功能不全受者排斥反应的发生,并使早期无糖皮质激素或较低剂量糖皮质激素的维持免疫抑制方案成为可能。目前认为,免疫诱导治疗并不能使所有受者获益,致死性排斥反应风险高的年轻受者以及非裔、HLA严重不匹配、移植前群体反应性抗体水平较高、应用心室辅助装置支持的受者,最可能会从心脏移植免疫诱导治疗中获益<sup>[1]</sup>。2016年,国际心肺移植协会(International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT)年报显示,心脏移植应用抗体诱导治疗的比例从37%(1997年)上升至51%(2015年);多克隆抗体抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)和抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)曾是诱导治疗的主要药物,但近年来单克隆抗体的应用逐渐增加,2009至2015年北美地区IL-2受体拮抗剂和多克隆抗体应用比例分别为29.9%和21.5%<sup>[2]</sup>。中国心脏移植注册系统数据显示,2015和2016年我国内地心脏移植免疫诱导治疗的比例达98.1%和90.8%,几乎全部应用IL-2受体拮抗剂。然而,由于免疫诱导治疗选择的受者人群不同,不同抗体诱导治疗方案整体效果仍不确定<sup>[1]</sup>。

### 1.2 IL-2受体拮抗剂

近年来,IL-2受体拮抗剂更多地应用于心脏移植,主要由于其在减少术后早期排斥反应的同时并未增加感染的发生风险。Mehra等<sup>[3]</sup>最早开展了评估巴利昔单抗应用于心脏移植安全性的随机、双盲临床对照试验,结果显示治疗组不良反应事件和感

染的发生率与安慰剂组相似,治疗组术后首次发生活检证实的急性排斥反应的时间较安慰剂组长,但无统计学意义。中国医学科学院阜外医院(以下简称阜外医院)214例心脏移植受者全部采用巴利昔单抗诱导治疗,受者接受心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)的时间为术后 $(20.1 \pm 7.3)$  d,结果显示,发生Ia、Ib、II级细胞排斥反应的受者分别为63例(29.4%)、8例(3.7%)、12例(5.6%)<sup>[4]</sup>。

加拿大多伦多综合医院一项研究结果显示,肾功能不全(血清肌酐 $>200 \mu\text{mol/L}$ )的心脏移植受者应用巴利昔单抗和ATG术后排斥反应发生率没有显著差别;巴利昔单抗组开始使用环孢素时间延迟至术后7.3 d,术前血清肌酐平均 $(243.3 \pm 48.1) \mu\text{mol/L}$ ,术后1周、1个月、6个月平均 $(180.7 \pm 39.8)$ 、 $(166.4 \pm 57.9)$ 、 $(179.0 \pm 45.0) \mu\text{mol/L}$ 均显著低于术前<sup>[5]</sup>,提示合并肾功能不全的心脏移植受者应用巴利昔单抗诱导治疗可延迟环孢素的使用且不增加排斥反应发生率,同时有助于保护肾功能。

IL-2受体拮抗剂的血药浓度可以用ELISA法检测,但通常不应用于临床;通过检测CD25饱和度来调整IL-2受体拮抗剂的用量,目前仍处于实验阶段。目前,与巴利昔单抗相关的严重不良事件报道极少,未发生细胞因子释放综合征,临床观察也未发现其增加感染和恶性肿瘤的发生风险。但是,首次应用或二次移植使用首剂巴利昔单抗时可出现高敏反应,一旦发生应停用第2剂。

## 2 心脏移植维持免疫抑制治疗

目前,心脏移植最常用的维持免疫抑制方案仍是三联疗法,包括以下3类免疫抑制剂的组合:(1)CNI:环孢素或他克莫司;(2)淋巴细胞增生抑制剂:吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)或硫唑嘌呤;(3)糖皮质激素:泼尼松或泼尼松龙。2016年ISHLT年报显示,心脏移植术后1年,他克莫司是最常用的CNI,其应用比例(93.6%)远超环孢素(5.4%);MMF是最常用的淋巴细胞增生抑制剂,应用比例(91.6%)远超硫唑嘌呤(3.7%);哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂应用比例为7.8%;泼尼松应用比例为81.3%<sup>[2]</sup>。心脏移植术后第1年最常用的免疫抑制方案(未统计糖皮质激素)为他克莫司+MMF、环孢素+MMF,分别占54.4%、25.2%;

术后第5年,上述两种方案使用比例分别下降至50.0%、18.6%,包含mTOR抑制剂(西罗莫司或依维莫司)的免疫抑制方案使用比例从8.5%上升至18.9%<sup>[2]</sup>。中国心脏移植注册系统数据显示,2015至2016年我国心脏移植受者出院后他克莫司和MMF应用比例分别为93.6%和91.5%。

## 2.1 CNI

### 2.1.1 临床疗效

多项临床研究结果均证实他克莫司抗排斥反应效果与环孢素相当或优于环孢素,不良反应如高血脂、高血压的发生率则明显低于环孢素。2016年ISHLT年报显示,应用环孢素+MMF维持免疫抑制方案的心脏移植受者,术后1年内需要治疗的排斥反应发生率为24.3%,明显高于应用他克莫司+MMF的受者(13.9%),但两组中长期生存率差异无统计学意义。欧洲一项大样本、随机、对照试验比较了心脏移植术后应用他克莫司与微乳化环孢素联合硫唑嘌呤和糖皮质激素的疗效和安全性,所有受者均接受抗体诱导治疗,两组受者术后18个月总生存率无显著性差异;他克莫司组受者术后6个月内活检证实的中、重度急性细胞排斥反应发生率(28%)低于环孢素组(42%),两组新发糖尿病(20%和11%)、高血压(66%和78%)和血脂异常(29%和40%)发生率差异均有统计学意义,两组感染发生率和对肾功能的影响相似<sup>[6]</sup>。目前,对CNI类药物的选择主要取决于各心脏移植中心的经验和对个体疗效及不良反应的考虑。此外,国内外研究均已证实细胞色素P450 3A5基因多态性与他克莫司药物代谢密切相关,中国心脏移植受者中该基因突变率为80.5%,其中快代谢基因型受者比例为4.4%,高于白种人(0~2.6%);快代谢基因型受者移植术后1年内达到目标血药浓度所需要的他克莫司剂量约为慢代谢基因型受者的2.2~2.6倍,因此,快代谢基因型黄种人受者服用环孢素更易以较低剂量达到目标血药浓度<sup>[7]</sup>。根据受者药物基因组学的特征进行针对性选择,可以避免快代谢基因型受者盲目使用他克莫司导致术后浓度过低而引起排斥反应<sup>[8]</sup>。

### 2.1.2 浓度监测

与油基制剂相比,微乳制剂具有更佳的药物代谢动力学特性,因此使用环孢素时建议选择微乳制剂。既往研究认为,监测环孢素服药后2h血药浓度(C<sub>2</sub>)比服药后12h血药浓度(C<sub>0</sub>)更有优势,但Mathias等<sup>[9]</sup>研究结果提示,对于长期使用环孢素维

持免疫抑制治疗的受者,通过监测C<sub>2</sub>和C<sub>0</sub>来调整剂量,术后排斥反应、血压、肾功能并没有显著性差异。ISHLT指南认为,大多数心脏移植受者无需采用监测C<sub>2</sub>替代C<sub>0</sub>,但对于环孢素药物代谢动力学特征不典型的受者,监测C<sub>2</sub>更理想<sup>[1]</sup>。

目前,不建议将口服他克莫司由2次/d改为1次/d,如确实需要采用1次/d的给药方案,则需采用相应监测手段保证合理的药物浓度,维持移植心脏的良好功能状态。采用他克莫司2次/d给药方案并监测C<sub>0</sub>的受者,当有证据提示药物不良反应或药效不足(出现排斥反应)时,测量服药后3h血药浓度有助于调整剂量。

参照国际指南<sup>[1]</sup>以及阜外医院单中心应用IL-2受体拮抗剂诱导治疗的心脏移植受者EMB监测排斥反应的结果<sup>[4]</sup>,心脏移植术后不同时期他克莫司和环孢素C<sub>0</sub>维持范围建议见表1。

表1 心脏移植受者术后不同时期CNI血药浓度谷值维持范围建议(ng/mL)

移植后时间	他克莫司	环孢素
<3个月	10~15	200~300
3~6个月	8~12	150~300
>6个月	5~10	150~250

## 2.2 淋巴细胞增殖抑制剂

### 2.2.1 临床疗效

一项随访3年的多中心、随机、双盲临床对照试验比较了硫唑嘌呤和MMF应用于心脏移植的疗效,结果显示MMF组受者死亡率(11.8%)显著低于硫唑嘌呤组(18.3%),硫唑嘌呤组受者术后死亡和再次移植的时间显著短于MMF组;硫唑嘌呤组心力衰竭、房性心律失常和白细胞减少症的发生率高于MMF组,而MMF组腹泻、食管炎、单纯疱疹病毒感染和侵犯组织的CMV感染发生率高于硫唑嘌呤组<sup>[10]</sup>。美国加州大学洛杉矶分校的两项临床研究也证实MMF可减少心脏移植受者死亡和移植心脏功能障碍<sup>[11-12]</sup>。此外,Kaczmarek等<sup>[13]</sup>研究表明,MMF能够减少移植心脏血管病(cardiac allograft vasculopathy, CAV)的发生或减缓其进展,心脏移植术后5年时,应用环孢素+硫唑嘌呤、环孢素+MMF、他克莫司+硫唑嘌呤、他克莫司+MMF这4种免疫抑制方案的无CAV受者比例分别为47%、66%、60%、70%;Cox比例风险模型显示MMF明显降低CAV的发生风险,他克莫司或环孢素既不是发生CAV的独立危险因素,也不是心脏移植受者生存

率的影响因素。

MMF 无肾毒性,且骨髓抑制发生率较硫唑嘌呤低,其主要不良反应包括与剂量相关的白细胞减少及恶心、食管炎和腹泻等胃肠道症状。有报道表明 MMF 和进行性多灶性脑白质病之间可能存在相关性<sup>[14]</sup>。

### 2.2.2 浓度监测

2010 年 ISHLT 指南不建议常规监测心脏移植受者血清游离霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)浓度来指导 MMF 的剂量调整<sup>[1]</sup>。然而,对于发生排斥反应、感染、肾功能不全、营养不良以及特定种族的心脏移植受者,考虑到明确 MMF 暴露量可能有助于改善移植植物功能不全时,可以根据监测 MPA 血药浓度谷值调整 MMF 剂量,小于 1.5mg/L 则认为没有达到治疗剂量。

### 2.3 mTOR 抑制剂

#### 2.3.1 临床疗效

西罗莫司和依维莫司具有减少急性排斥反应和延缓 CAV 发生的作用。一项随机、开放、多中心临床对照试验比较了硫唑嘌呤/西罗莫司联合环孢素和糖皮质激素在心脏移植中的应用,结果显示硫唑嘌呤组、西罗莫司 3 mg/d 组和西罗莫司 5 mg/d 组术后 6 个月  $\geq 3a$  级的排斥反应发生率分别为 56.8%、32.4%、32.8%,差异有统计学意义;术后 12 个月时受者死亡率 3 组无差别,但术后 6 周、6 个月和 2 年行冠状动脉血管内超声显示硫唑嘌呤组 CAV 进展明显快于两个西罗莫司组<sup>[15]</sup>。此外,另一项随访 24 个月的临床试验中,721 例心脏移植受者被随机分为依维莫司 1.5 mg/d 组(联合低剂量环孢素)、依维莫司 3.0 mg/d 组(联合低剂量环孢素)、MMF 3 g/d 组(联合标准剂量环孢素和糖皮质激素),术后 12 个月依维莫司 1.5 mg/d 组移植心脏冠状动脉内膜增殖程度低于 MMF 组,但依维莫司 3.0 mg/d 组因死亡率较高提前终止试验,提示应用 mTOR 抑制剂维持治疗应注意减少 CNI 或淋巴细胞增生抑制剂剂量或停用,以避免过度免疫抑制导致严重感染或肿瘤<sup>[16]</sup>。

在 CNI 肾毒性发生早期,将标准 CNI 免疫抑制方案转换至 mTOR 抑制剂联合低剂量 CNI 方案,能显著改善肾功能不全<sup>[17]</sup>。这是将 mTOR 抑制剂作为心脏移植受者维持免疫抑制治疗的主要原因。Stypmann 等<sup>[18]</sup>研究纳入 60 例心脏移植受者,均因肾功能恶化、反复发生排斥反应等 CNI 不良反应而转换为依维莫司,转换后 12 个月血清肌酐和肌酐

清除率即有明显改善,转换后 24 个月平均肌酐清除率从  $(41.8 \pm 22.0)$  mL/min 上升至  $(48.6 \pm 21.8)$  mL/min ( $P < 0.001$ )。在 SHIRAKISS 临床试验中,34 例肾功能不全的心脏移植受者术后 1 至 4 年将免疫抑制方案中环孢素减量 70% 或以上,并加用依维莫司,结果显示无蛋白尿的受者肾功能改善良好,有蛋白尿的受者肾功能仍进一步恶化<sup>[19]</sup>。阜外医院报道了 20 例 CNI 相关慢性肾功能不全的心脏移植受者加用西罗莫司同时将 CNI 减量,使 CNI 血药浓度谷值降至原目标浓度的 1/2 ~ 2/3,转换方案后 1 个月受者血清肌酐从  $(160.4 \pm 25.5)$   $\mu$ mol/L 下降至  $(134.4 \pm 26.8)$   $\mu$ mol/L ( $P < 0.01$ )。提示心脏移植术后出现慢性肾功能不全时,将 CNI 减量并联合应用西罗莫司可以显著改善肾功能,未增加急性排斥反应发生率,且不良反应少<sup>[20]</sup>。

虽然与 CNI 相比,应用 mTOR 抑制剂发生恶性肿瘤的风险较低,但一些不良反应限制了其广泛应用。一项大型、随机、双盲、前瞻性、多中心临床研究比较了心脏移植术后不同剂量依维莫司(3.0、1.5 mg/d)与硫唑嘌呤( $1 \sim 3$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>)的安全性,结果显示 2 个依维莫司组提前退出试验的受者多于硫唑嘌呤组,主要原因为肾功能不全、感染、白细胞减少、胃肠道疾病、神经系统疾病、贫血和血小板减少;服药 12 个月时,依维莫司 3.0 mg/d 组平均血小板计数低于依维莫司 1.5 mg/d 组和硫唑嘌呤组,2 个剂量依维莫司组三酰甘油和胆固醇水平以及细菌感染发生率均高于硫唑嘌呤组<sup>[21]</sup>。在大多数情况下,西罗莫司和依维莫司的不良反应如血脂异常、肌酸激酶升高、痤疮、水肿、肺炎、蛋白尿、白细胞减少及血小板减少等,可在调整联合用药、减少西罗莫司和依维莫司剂量或暂停服药数天后消失。由于 mTOR 抑制剂具有抗增殖特性,有临床证据显示其影响心脏移植受者伤口愈合,使心包和胸腔积液发生率升高<sup>[22-23]</sup>。罕见但严重的西罗莫司相关肺毒性也有病例报道,西罗莫司相关的间质性肺炎临床症状包括干咳、气短、低氧血症,停药后症状可明显改善<sup>[24]</sup>。

#### 2.3.2 浓度监测

目前,mTOR 抑制剂与 CNI 联合使用时,CNI 目标血药浓度范围尚未明确。建议监测西罗莫司或依维莫司 C<sub>0</sub> 剂量调整后至少连续监测 5 d,直至达到新的稳态浓度。与环孢素联合使用时,西罗莫司和依维莫司目标 C<sub>0</sub> 分别为 4 ~ 12、3 ~ 8 ng/mL<sup>[1]</sup>。

肾移植和心脏移植受者联合使用西罗莫司和他克莫司时,普遍标准是两种药物 C0 值相加达到传统方案他克莫司目标 C0。

## 2.4 糖皮质激素

ISHLT 指南<sup>[1]</sup>建议处于低排斥反应风险的心脏移植受者,包括无供者特异性 HLA 抗体、无多次妊娠史、无排斥反应史、年龄较大的受者,可以考虑快速减少糖皮质激素剂量或停用。2016 年 ISHLT 年报<sup>[2]</sup>显示,心脏移植术后 1 年,全球 11 742 例受者中 79.9% 仍服用糖皮质激素;术后 5 年,6 962 例受者中 47.5% 仍服用。撤除糖皮质激素的方法包括移植术后不使用糖皮质激素维持、术后第 1 个月撤除、术后 3~6 个月撤除、晚期(术后 1 年后)撤除,目前尚没有明确证据显示哪种方法更占优势。发生以下情况时,糖皮质激素不能完全被撤除:(1)在减量过程中发生两次排斥反应;(2)有任何疑似影响血流动力学的排斥反应发生;(3)EBM 发现血管炎、严重的排斥反应(ISHLT 3 级)。

有文献报道,接受 ATG 或抗 CD3 单克隆抗体诱导的心脏移植受者术后 1 个月内早期撤除糖皮质激素的成功率为 49%~70%,大多数急性排斥反应发生于心脏移植术后 6 个月内,此后约 80% 的受者(包括未接受过抗体诱导治疗的受者)均可成功撤除糖皮质激素<sup>[25-29]</sup>。心脏移植术后撤除或不撤除糖皮质激素的维持免疫抑制治疗与受者长期存活相关。Keogh 等<sup>[29]</sup>研究结果显示,服用和未服用泼尼松的心脏移植受者 5 年生存率分别为 82% 和 80%。Felkel 等<sup>[30]</sup>报道 137 例未接受诱导治疗、存活 1 年以上的心脏移植受者,成功或未成功撤除糖皮质激素 5 年预测存活率分别为 92.9% 和 72.3% ( $P<0.01$ );此外,Cox 比例风险模型显示白人受者撤除糖皮质激素与生存率改善相关,但黑人受者似乎呈负相关,其原因有待进一步研究。

虽然心脏移植术后第 1 年很少或未发生排斥反应预示受者能安全撤除糖皮质激素,但需牢记长期服用糖皮质激素维持免疫抑制治疗的受者在撤除后数月内,发生排斥反应和移植物失功的风险增加。建议糖皮质激素撤除后,定期行 EMB 监测。也有研究者认为,心脏移植术后第 1 年服用泼尼松维持免疫抑制治疗的受者,糖皮质激素撤除应非常谨慎,如无相关并发症则应避免晚期(术后 2 年以上)撤除,而应选择糖皮质激素减量,目标是隔日服用泼尼松 5~10 mg<sup>[31]</sup>。

撤除糖皮质激素对 CAV 的作用尚未确定。

Castel 等<sup>[32]</sup>研究结果显示,心脏移植 1 年后开始接受糖皮质激素撤除方案的受者,撤除前和撤除 1 年后总胆固醇分别为( $198 \pm 35$ )、( $181 \pm 38$ ) mg/dL,低密度脂蛋白分别为( $113 \pm 30$ )、( $105 \pm 30$ ) mg/dL,均显著降低。研究表明,心脏移植术后早期(术后 6 个月内)撤除糖皮质激素方案可降低恶性肿瘤和感染发生风险,延长受者总体生存时间且未增加 CAV 发生风险<sup>[33]</sup>。此外还有研究表明,早期撤除糖皮质激素能减少心脏移植受者消化系统并发症,降低移植后糖尿病发生率及术后第 1 年白内障和骨质疏松发生率<sup>[34]</sup>。

## 3 结语

过去 50 年来,心脏移植已经在手术技术、器官保存、免疫抑制、感染控制和术后长期监测等领域取得了巨大进展,已成为晚期心力衰竭的标准治疗选择。免疫抑制治疗是心脏移植术后受者能否长期存活的关键因素。目前,心脏移植免疫诱导治疗最常用的药物是 IL-2 受体拮抗剂,但并非所有受者均能从免疫诱导治疗中获益。以 CNi 为基础的维持免疫抑制方案中,他克莫司的应用越来越多,但需注意受者药物基因组学的特征,避免快代谢基因型受者盲目使用他克莫司。MMF 可降低受者死亡率和移植心脏功能障碍发生率,并减缓 CAV 的发生和进展,几乎已替代硫唑嘌呤成为首选的抗增殖类药物。mTOR 抑制剂已被用于合并肾功能不全或 CAV 的受者,但其不良反应发生率较高。糖皮质激素仍然是维持免疫抑制方案的重要组成部分,其撤除及减量的时机目前仍存在争议。

## 参 考 文 献

- 1 Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (8): 914-956.
- 2 Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1158-1169.
- 3 Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(9): 1297-1304.
- 4 郑哲,黄洁,杨立猛,等. 巴利昔单抗联合三联免疫抑制方案预防心脏移植后急性排斥反应 [J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33 (5): 272-274.
- 5 Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ, et al. Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal

- dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(2): 166-169.
- 6 Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients – a large European trial [J]. Am J Transplant, 2006, 6(6): 1387-1397.
- 7 刘冰洋, 柳青, 郑哲, 等. 受体 CYP3A5 基因多态性对心脏移植术后血他克莫司浓度的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2017, (5): 262-266.
- 8 Sánchez-Lázaro I, Herrero MJ, Jordán-De Luna C, et al. Association of SNPs with the efficacy and safety of immunosuppressant therapy after heart transplantation[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(9): 971-979.
- 9 Mathias HC, Ozalp F, Will MB, et al. A randomized, controlled trial of C0-vs C2-guided therapeutic drug monitoring of cyclosporine in stable heart transplant patients [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(12): 2137-2143.
- 10 Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(5): 517-525.
- 11 Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report [J]. Am J Transplant, 2006, 6(6): 1377-1386.
- 12 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators [J]. Transplantation, 1998, 66(4): 507-515.
- 13 Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(5): 550-556.
- 14 El Kabbaj D, Hassani M, Kadiri M, et al. Mycophenolate mofetil associated with progressive multifocal leukoencephalopathy with successful outcome[J]. 2012, 23(4): 790-793.
- 15 Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in *de novo* heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial [J]. Circulation, 2004, 110(17): 2694-2700.
- 16 Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial [J]. Am J Transplant, 2013, 13(5): 1203-1216.
- 17 González-Vélchez F, de Prada JA, Exposito V, et al. Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in *de novo* heart transplantation with renal failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(10): 1135-1141.
- 18 Stypmann J, Engelen MA, Eckernkemper S, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (certican) after heart transplantation: 2 years' follow-up from the University Hospital Münster [J]. Transplant Proc, 2011, 43(5): 1847-1852.
- 19 Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(6): 565-570.
- 20 尹栋, 黄洁, 丰雷, 等. 心脏移植术后慢性肾功能不全患者应用西罗莫司的经验 [J]. 中华心血管杂志, 2012, 40(2): 136-140.
- 21 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients [J]. N Engl J Med, 2003, 349(9): 847-858.
- 22 Kuppahally S, Al-Khalidi A, Weisshaar D, et al. Wound healing complications with *de novo* sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2006, 6(5 Pt 1): 986-992.
- 23 Zakliczynski M, Nozynski J, Kocher A, et al. Surgical wound-healing complications in heart transplant recipients treated with rapamycin [J]. Wound Repair Regen, 2007, 15(3): 316-321.
- 24 García-Luque A, Cordero E, Torelló J, et al. Sirolimus-associated pneumonitis in heart transplant recipients [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(7): 1143-1145.
- 25 Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD, et al. Effects of early steroid withdrawal after heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(2): 637-644.
- 26 Seydoux C, Berguer DG, Stumpe F, et al. Does early steroid withdrawal influence rejection and infection episodes during the first 2 years after heart transplantation? [J]. Transplant Proc, 1997, 29(1-2): 620-624.
- 27 Delgado D, Arazi HC, Sellanes M, et al. Study of early corticosteroid withdrawal in cardiac transplantation [J]. Transplant Proc, 1999, 31(6): 2524-2525.
- 28 Oaks TE, Wannenber T, Close SA, et al. Steroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(1): 102-106.
- 29 Keogh A, Macdonald P, Harvison A, et al. Initial steroid-free versus steroid-based maintenance therapy and steroid withdrawal after heart transplantation: two views of the steroid question [J]. J Heart Lung Transplant, 1992, 11(2 Pt 2): 421-427.
- 30 Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC, et al. Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy [J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(5): 530-539.
- 31 Delgado Jiménez J, Almenar Bonet L, Paniagua Martín MJ, et al. Influence of steroid dosage, withdrawal, and reinstatement on survival after heart transplantation: results from the RESTCO study [J]. Transplant Proc, 2012, 44(9): 2679-2681.
- 32 Castel MA, Vallejos I, Ramos P, et al. Outcome after steroid withdrawal in heart transplantation [J]. Transplant Proc, 2009, 41(6): 2253-2255.
- 33 Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD, et al. Effects of early steroid withdrawal after heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(2): 637-644.
- 34 Opelz G, Döhler B, Laux G, et al. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2005, 5(4 Pt 1): 720-728.

(收稿日期: 2017-07-17)

(本文编辑: 鲍夏茜)