经验交流

文章编号:1000-5404(2014)17-1864-02

17例儿童活体肝移植术后环孢素A使用分析

王 磊,张明满,任志美,王浩名,吕 堃 (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科)

[关键词] 儿童活体肝移植;环孢素A;免疫抑制剂
[中图法分类号] R762.573; R976 [文献标志码] B

肝移植作为目前治愈终末期肝病唯一有效的治疗方法已经被广泛地应用,但术后需长期使用免疫抑制药物(immunosuppressant, IS)来抑制器官排斥反应。由于儿童,特别是婴幼儿喂养以奶类食物为主,我们选择以环孢素A(Cyclosporine A, CsA)乳剂为基础IS。目前肝移植儿童以使用CsA为基础IS的报道不多。本研究回顾性分析我院42例成人亲属活体供肝儿童肝移植(living related liver transplantation, LRLT)[1]成活3年以上的17例儿童使用CsA为基础IS的相关资料,旨在总结LRLT儿童CsA使用经验,探索IS应用规律。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析我院肝胆外科2006年6月至2009年12月42例LRLT术后健康存活超过3年的17例使用CsA的受者药物使用情况,其中男性10例,女性7例,年龄2~12个月,体质量3.3~11 kg,原发病均为胆道闭锁,其中6例于术后3年左右改用他克莫司(FK506)。肝移植术后基础免疫抑制剂使用CsA,归入本研究。

1.2 方法

术后免疫抑制方案:CsA+激素或+吗替麦考酚酯(MMF)二联或三联用药,给药方式为胃管注入或口服。CsA起始用量7~18 mg/(kg·d),维持血药浓度范围150~250 ng/mL;激素术后1个月改为口服,1~2个月剂量减半,3~4个月停药。在随访期间根据受体CsA血药浓度及肝肾功、电解质等情况调整药量,或联合使用皮质激素和/或MMF。

1.3 随访

肝移植儿童术后前3个月每月随访1次,后每3个月随访1次,共3次,之后改为每半年或1年随访1次,随访时间3年9个月至5年5个月。随访主要检查项目为CsA血药浓度、腹部超声、肝肾功、电解质、凝血功能、药物不良反应、感染及排斥反应等。

2 结果

2.1 CsA使用情况

随着术后生存时间延长,体质量增加,CsA使用剂量和血药浓度逐渐减少(表1)。

表1 活体肝移植术后儿童体质量、CsA使用剂量及血药浓度变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	体质量(kg)	CsA剂量[mg/(kg·d)]	CsA血药浓度(ng/mL)
术后	17	7.08±2.00	9.72±2.70	145.16±58.42
1年	17	9.49±1.76	6.82±1.63	174.62±72.05
2年	16	12.00±1.72	5.62±1.10	127.82±43.47
3年	16	14.54±2.08	4.46±0.92	120.12±49.98
4年	11	15.95±2.67	4.10±1.22	79.00±50.05
5年	6	17.50±2.43	3.22±0.98	70.70±41.81

2.2 预后

随访并发症情况:1例术后2个月发生急性排斥反应,入院予增加药量和激素冲击治疗后痊愈;反复上消化道出血2例,切除脾脏后好转;肺炎2例;胆管炎1例;单纯疱疹病毒感染1例;以上疾病均入院治疗后痊愈。乙型肝炎病毒感染1例,目前正进行抗病毒治疗。其中1例使用CsA 3年9个月后自行停药,现已停药1年,一般情况良好,未发生排斥反应。17例受体全部存活至今。

3 讨论

CsA目前是心、肝、肾等器官移植术后常用的基础免疫抑制剂,由于儿童特别是婴幼儿喂养以奶制品为主,而CsA乳剂服用方便,便于调整剂量,因此,本院2岁以内肝移植儿童通常使用CsA联合激素抗免疫排斥反应。由于儿童的生长速度快,体质量不断增加,而且个体对药物敏感程度不同,需要不断地调整药物剂量,才能维持移植物功能的稳定。

有研究报道成人肝移植术后CsA初始剂量为(3~10)mg/(kg·d),儿童为(6~10)mg/(kg·d)[2-4]。由于儿童对该药代谢较成人快,因此,儿童肝移植术后较成人需要IS量稍大。本院17活体肝移植儿童术后CsA起始剂量为(7~18) mg/(kg·d),最大和最小剂量均较文献报道的成人和儿童剂量高,而且个体使用剂量差异大。随着生存时间的延长,逐渐减少CsA剂量,虽然血药浓度也维持在较低水平(40~150)ng/mL,但是肝肾功和移植物功能可保持稳定。

有研究报道选择20例肝移植术后的儿童,使用他克莫司者13例,CsA 7例,其筛选条件为:①使用单一的免疫抑制剂;②移植物功能稳定,未发生急、慢性排斥反应;③肝脏组织学无显著纤维化;再根据有无发生排斥反应逐渐减少药物剂量,直至最少剂量至完全停药,最终有12例(60%)在完全撤除免疫抑制剂后能保持移植物的正常功能和组织学的稳定[5]。虽然各种停用免疫抑制剂的方法不同,但是这些研究都显示在儿童肝移植受者免疫抑制剂减量甚至停药的可能[6]。相对于成人,儿童免疫系统发育尚不是很成熟,机体的适应性强,且儿童肝移植后原发疾病有复发少等多重优势,肝移植后远期疗效明显优于成人,比成人肝移植后存活率高。因此,儿童在器官移植

[通信作者] 张明满, E-mail:zhangmingman-a@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140126.1056.020.html(2014-01-26)

后免疫抑制剂的减量,甚至是停药方面更易实现。因此,CsA可以在儿童肝移植术后安全的使用,本组17例受体,术后随体质量的增加,CsA的用药剂量没有按照体质量的增加而增加,而单位体质量的剂量逐渐减少,血药浓度也维持在较低水平,并且能够保持移植物功能的稳定。提示可以定期、长期根据血药浓度、并发症等情况个体化的调整用药,最终实现免疫抑制剂的减量,甚至停药,以维持受体最佳的生存状态。然而目前IS的停药还处于尝试阶段,停药还是有一定风险,什么时候、怎样调整用药仍然是现在需要解决的问题,因此,降低药量,长期低剂量维持是比较稳妥的方法。这也是目前我们改善肝移植儿童术后长期生存状态的努力方向。

参考文献:

[1] 唐丹, 张明满, 严律南, 等. 儿童活体肝移植42例临床报告[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(4): 203-207.

[2] 汤晓寅, 夏强, 张建军, 等. 小儿活体肝移植后免疫抑制剂的应用体会[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(5): 283-286.

[3] Shao Z Y, Yan L N, Wang W T, *et al*. Prophylaxis of chronic kidney disease after liver transplantation: experience from west China[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(9): 991-998.

[4] Sato K, Iwane T, Sekiguchi S, *et al*. Management of living donor liver transplant patients using twice-daily 4-hour intravenous cyclosporine therapy[J]. Transplant Proc, 2009, 41(1): 229-232.

[5] Feng S, Ekong U D, Lobritto S J, *et al* Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor transplants[J]. JAMA, 2012, 307(3): 283-293.

[6] Dutta P, Burlingham W J. Tolerance to noninherited maternal antigens in mice and humans[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2009, 14(4): 439-447.

(**收稿**:2013-11-01;**修回**:2014-01-06)

(编辑 黄 超)

文章编号:1000-5404(2014)17-1865-02

经验交流

系统性红斑狼疮所致急性心肌梗死和弥漫性肺泡出血1例

席学莉 (550004 贵阳,贵阳医学院附属医院呼吸内科)

[**关键词**] 系统性红斑狼疮;急性心肌梗死;弥漫性肺泡出血

[**中图法分类号**] R593.24 [**文献标志码**] B

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种累及多系统和器官的全身性结缔组织炎症性疾病。SLE导致急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)少见,而同时合并弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage,DAH)更为少见,本科于2012年收治1例,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,26岁。因反复咳嗽、咯血痰、发热6个月、加重5 d于2012年2月28日入院。6个月以来反复咳嗽、咳白色泡沫痰,痰中带血丝,间断发热,发热时咯血加重,口服抗生素后症状略缓解。5 d前上述症状加重,以"咯血原因"收入我科。既往史:7个月前我院诊断为冠心病、急性心肌梗死,急诊行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。无高血压、糖尿病、肾炎等慢性病史。查体:双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心腹无特殊。四肢关节无红肿及功能障碍。辅助检查:血常规:WBC 10.34×10^9/L,N 0.817,L 0.127,HGB 131 g/L。尿常规正常,肝、肾功能,血脂,血糖及凝血功能均无异常,HIV(-)。胸部CT示肺内絮状、磨玻璃状模糊影。免疫学检查:ANA(+)1∶3 200核仁型,抗ds-DNA抗体(-),抗Sm抗体(-),抗核糖体P蛋白抗体(+),抗磷脂抗体(+),ANCA(-)。肺功能示:轻度限制性肺通气功能障碍,弥散功能中度减退。血培养无菌生长,1-3-β-D葡聚糖(G)试验阳性。

[**通信作者**] 席学莉,E-mail:xixueli2664@sina.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140821.1504.029.html (2014-08-21)

入院给予美洛培南联合伊曲康唑治疗10 d,咳嗽、咳痰稍减轻,无发热。随后患者再次出现咳嗽、发热,痰血增多,复查血常规示WBC 6.25×10^9/L,N 0.674,HGB 100 g/L,复查胸部CT示双上肺絮状、磨玻璃状模糊影较前吸收,双下肺病变较前有进展,右肺下叶见新发斑片状较高密度影。追问患者3个月来间断出现双手指关节、腕关节肿痛,双肘、双膝关节疼痛。进一步做免疫学检查示多个自身抗体阳性,补体降低,考虑结缔组织疾病合并肺泡出血可能,转诊北京协和医院免疫科,免疫学检查:ANA(+)N 1∶320,抗核糖体抗体(+++)118 IU/mL,抗RNP抗体(-),抗β2糖蛋白1-IgG>200 RU/mL,抗心磷脂抗体IgG 32 PLIgG-U/mL,抗GBM抗体(-),ANCA(-)。诊断SLE,继发性抗磷脂抗体综合征。当患者突发大咯血,伴发热、呼吸困难,诊断SLE合并DAH,立即给予甲基强的松龙1 g qd冲击治疗3 d,随后甲基强的松龙60 mg qd、环磷酰胺(CTX)0.4 qw(累积1.6 g)治疗。用药后患者咳嗽、咳血痰明显减少,无发热、呼吸困难。序贯口服甲泼尼松龙,继续环磷酰胺治疗。治疗1年多疗程结束后,行冠状动脉造影示支架内未见明显狭窄。随访至今,免疫学检查示自身抗体均阴性,胸部CT示双肺未见明显异常,病情稳定。

2 讨论

临床上如出现多系统脏器的损害,结合免疫学检查,SLE的诊断并不困难。但少数病例以急性心肌梗死为首发症状或以肺泡出血为唯一症状,易漏诊、误诊。

该患者以反复咳嗽、咯血痰、发热入院,胸部CT示双肺多发渗出性阴影,结合血象高,首先考虑肺部感染,但抗感染治疗无效,肺部出现新的渗出阴影,显然用肺部感染是无法解释的。回顾患者7个月前突发急性广泛前壁、高侧壁心肌梗死,急诊行PCI术,术后第3天出现发热、咳嗽、咳血痰,伴呼吸困难进行性

加重,血气分析示 pH 7.46,$PaCO_2$ 34 mmHg,PaO_2 32 mmHg,HCO_3^- 22.5 mmol/L,给予扩血管、利尿等抗心衰治疗无效,转入ICU行呼吸循环支持,行气管切开、呼吸机辅助通气,气管镜检查示双肺各叶段气管黏膜充血、管腔内见血性泡沫痰,胸片示双肺磨玻璃样密度增高影,而患者入院时胸片示双肺无明显异常,抗心磷脂抗体阳性。患者突发的心肌梗死和呼吸衰竭,对没有高血压、糖尿病、血脂异常的年轻患者,诊断冠心病是令人疑惑的。结合此次胸部CT病变,考虑风湿免疫病的可能,进一步做免疫学检查示多个自身抗体阳性,动态测抗核抗体滴度高,抗心磷脂抗体阳性,补体降低,考虑我院实验室条件有限,结缔组织疾病类型不能确定,转诊北京协和医院明确SLE。

本病例首发表现为持续胸痛,心电图符合典型急性广泛前壁、高侧壁ST段抬高型心肌梗死的表现,且cTnT升高明显,发病时急诊冠脉造影明确为前降支近段急性闭塞病变,故诊断急性广泛前壁、高侧壁ST段抬高型心肌梗死是明确的。绝大多数的心肌梗死均由冠状动脉粥样硬化引起,该患者为年轻男性,无糖尿病、血脂异常、高血压等易患因素,虽发作典型,冠脉造影也可见前降支狭窄病变,但在未能排除非动脉粥样硬化因素前,不易妄下诊断,而非冠状动脉粥样硬化的心肌梗死病因更应该寻找。

SLE导致心血管受累患病率高达50%以上,心脏受累常是SLE患者预后不良和发生死亡的主要原因之一[1]。SLE导致的心脏损害可出现在病程任何阶段,心脏各个部分均可累及,心包炎最为常见,但约有10%的SLE患者可出现心绞痛或心肌梗死的临床表现,而尸检表明约50%的SLE患者存在冠状动脉病变[2]。冠状动脉病变包括冠状动脉炎和冠状动脉硬化,长期的冠状动脉炎可以导致冠状动脉硬化。SLE可以加速动脉粥样硬化、动脉炎、冠状动脉痉挛和血栓形成[3]。SLE导致AMI的机制为免疫复合物的沉积和补体活化,引起血管壁内皮损伤,导致血管炎,使血管内膜充血水肿,甚至全层血管炎,激活内源性凝血途径,导致微血栓形成,此类改变发生在冠状动脉时,即可引起AMI。另外,抗心磷脂抗体阳性也参与冠状动脉病变及血栓形成,而SLE常导致继发性抗磷脂抗体综合征。虽然冠状动脉造影技术已很成熟,但冠状动脉造影并不能清楚显示和鉴别血管炎和早发的冠状动脉粥样硬化[4],给早期诊断和治疗带来了困难。本患者发病时急诊冠脉造影示,血栓抽吸后仍残存狭窄病变,患者无冠心病易患因素,考虑心梗原因系冠状动脉血管炎造成,加上抗磷脂抗体阳性,冠脉内血栓形成,也参与了急性心肌梗死的发生。

DAH临床较少见,最早由Osler 1904年报道,是一种可导致呼吸衰竭的致命性临床综合征。发生率占所有SLE患者的1.5%~3.7%,病死率高达50%以上[5]。确认SLE的患者若符合以下4条标准中至少3条[6],并除外凝血系统疾病、急性肺水肿和肺栓塞,考虑合并DAH:①咯血、呼吸困难、低氧血症、咳嗽等呼吸道症状;②新出现的肺部浸润影;③24 h血红蛋白下降至少15 g/L;④血性支气管肺泡灌洗液或可见含铁血黄素巨噬细胞。DAH应与下列疾病鉴别:①Goodpasture综合征:其特征为反复咯血、肺部浸润影、贫血、血尿和肾小球肾炎,以及血清抗肾小球基底膜(GBM)抗体效价升高等。该患者无肾脏损害,免疫学检查示抗GBM抗体阴性,可排除。②抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎合并肺出血:显微镜下多动脉炎及Wegener肉芽肿DAH发生率为12%~15%。临床上除肾脏损害外可咯血、贫血及全身非特异性症状,实验室检查ANCA阳性。该患者多次ANCA检查均为阴性,而且无相关的临床表现,可排除。③特发性肺含铁血黄素沉着症:又称Ceelan病,多见于儿童。临床表现为反复发作的咳嗽、咯血、气短和缺铁性贫血,多不累及其他系统,但确诊有赖于肺活检。该患者影像学及临床表现不符合此病,故不考虑。

SLE并发DAH的发病机制多数认为免疫介导的肺泡毛细血管炎造成毛细血管基底膜破坏,红细胞进入肺泡导致DAH[7]。回顾性分析,该患者PCI术后发生咯血、呼吸衰竭,肺部出现新的渗出影,气管镜下见血性分泌物,达到DAH的诊断标准,当时误诊为急性心衰,给予的机械辅助通气,模式是呼吸末正压通气,以及免疫球蛋白冲击治疗对DAH治疗是有益的。由于未得到病因治疗,病后反复咳嗽、咯血、发热得不到控制,当患者明确为SLE,出现咯血、胸部CT磨玻璃影以及血红蛋白降低,诊断SLE合并DAH,给予激素冲击治疗,同时予免疫抑制剂治疗,上述症状缓解,胸部CT磨玻璃影吸收消散,也证明了DAH诊断。

经验及教训:①对于无高危因素的年轻人突发心梗,不能满足于心梗救治,病因的寻求至关重要。②患者以AMI为首发症状入院,无SLE其他临床表现,加之对SLE所致AMI认识不足,是造成SLE漏诊主要原因。③漏诊或误诊结果是患者反复肺泡出血,得不到及时治疗,最终可导致机化性肺炎,小气道胶原沉积和肺纤维化。对危重病人延迟治疗可导致呼吸衰竭而死亡。④SLE临床表现有多样性,我们要加强认识。该患者免疫学检测抗dsDNA抗体、抗Sm抗体阴性,肾脏未受损害,SLE临床表现不典型,也是导致SLE延迟诊断原因之一。

SLE并发AMI及DAH比较少见,任何一种并发症均危及患者生命。一旦确诊SLE并发AMI及DAH,应尽快给予甲泼尼龙每日0.5~1.0 g冲击治疗3 d,改为甲泼尼龙每日60~120 mg数日,同时使用免疫抑制剂,病情缓解后序贯治疗。并可应用血浆置换清除血浆抗体,静注丙种球蛋白可提高免疫力和封闭抗体。积极控制继发肺部感染,防止重症DAH进入呼吸衰竭,及早应用无创通气,必要时行机械通气。SLE合并抗磷脂综合征,加上长期服用激素,抗凝、抗血小板治疗也是必要的。

参考文献:

[1] 孙璨贤, 李春华. 系统性红斑狼疮心脏受累的诊治进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(5): 636-639.

[2] 蒋明, David Y U, 林孝义, 等, 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 897-898.

[3] Nijjar P S, Mountis M, Amanullah A M. Acute myocardial infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and normal coronary arteries[J]. Rev Cardiovasc Med, 2007, 8: 36-40.

[4] Matsumoto Y, Wakahayashi H, Otsuka F, *et al*. Systemic lupus erythematosus complicated with acute myocardial infarction and ischemic colitis[J]. Intern Med, 2011, 50(21): 2669-2673.

[5] Santos-Ocampo A S, Mandell B F, Fessler B J. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. presentation and management [J]. Chest, 2000, 118(4): 1083-1090.

[6] Chang M Y, Fang J T, Chen Y C, *et al*. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan[J]. Ren Fail, 2002, 24(6): 791-802.

[7] 李海云, 郑毅, 曾小峰. 系统性红斑狼疮自身免疫性溶血性贫血的临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(12): 803-807.

(**收稿**:2014-03-19;**修回**:2014-05-27)

(编辑 邓强庭)