

5 例原位心脏移植术后高脂血症的处理

黄雪珊¹, 廖崇先¹, 陈道中¹, 陈良万¹, 李增棋¹, 刘璇²

(1. 福建医科大学附属协和医院心外科 福建省胸心外科研究所, 福建省福州市 350001;

2. 福建省立医院二内科, 福建省福州市 350001)

[关键词] 内科学; 心脏移植术后高脂血症的处理; 降脂疗法; 绞股蓝总甙; 维生素 E; 辛伐他汀

[摘要] 5 例同种异体原位心脏移植术后并发高脂血症受者, 接受以饮食控制+ 绞股蓝总甙+ 维生素 E 或附加辛伐他汀等综合治疗。5 例受者随访 11~ 52 个月, 发生高脂血症的时间为移植后 2~ 18 个月。经治疗高脂血症均得到控制, 2 例术后 1 年行冠状动脉造影检查, 未发现冠状动脉狭窄性病变。以饮食控制+ 绞股蓝总甙+ 维生素 E 或附加辛伐他汀等综合治疗对心脏移植术后并发高脂血症受者的疗效较佳。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

高脂血症是心脏移植术后最常见的并发症之一, 存活期超过 1 年的受者, 与加速性移植冠脉粥样硬化 (accelerated graft coronary atherosclerosis, AGCA) 密切相关, 影响移植远期存活率^[1]。当前的降脂治疗方案对 AGCA 发生与发展的确切疗效尚不清楚^[1]。我院 33 例原位心脏移植术后长期存活的受者中, 有 5 例术后并发高脂血症, 采用饮食控制加药物等综合治疗, 取得良好疗效。

1 对象与方法

1.1 临床资料

5 例受者均为男性, 年龄 33~ 53 岁, 平均 38.6 ± 8.6 岁, 体重 46~ 72 kg, 平均 57.2 ± 9.8 kg。5 例受者均确诊为晚期扩张型心肌病、心功能 Ⅲ级, 均经过严格的内科治疗无效; 术前肝肾功能及血脂水平均正常。供体均为男性脑死亡者。供受体之间 ABO 血型一致, 群体反应抗体水平 < 10%, 淋巴细胞毒试验阴性, 供受体体重差均 < ±20%。5 例受者均采用经典式原位心脏移植手术, 供心保存液为 4℃ Stanford 大学溶液及福协 ⑥号, 供心热缺血时间 3~ 7 min, 冷缺血时间 102~ 158 min, 体外循环转流时间 106~ 152 min。

1.2 免疫方案

2 例受者采用环孢素 (cyclosporin A, CsA) + 硫唑

嘌呤 (azathioprine) + 强的松 (prednisone) 经典三联免疫抑制方案, 1 例采用他克莫司 (tacrolimus, 即 FK506, 2 个月后改为环孢素 A) + 骁悉 (cellcept) + 强的松三联免疫抑制方案; 强的松于术后 1 个月开始每周减量 5 mg, 至术后 6 个月减量为 0.2 mg/(kg·d), 术后 1 年减量为 0.1 mg/(kg·d)。2 例受者采用新诱导方案: 1 例用兔抗胸腺细胞球蛋白, 另 1 例予赛尼哌 (zenapax) 加兔抗胸腺细胞球蛋白进行免疫诱导; 术后维持治疗采用环孢素 A + 骁悉 + 强的松三联免疫抑制方案; 强的松于术后第 14 天开始每周减量 5 mg, 至术后 3 个月减量为 0.2 mg/(kg·d), 术后 6 个月减量为 0.1 mg/(kg·d), 术后 1 年停用。5 例受者环孢素 A 用量依全血环孢素 A 浓度谷值 (免疫荧光偏振法检测) 来调整, 移植后头 1 个月谷值在 300~ 500 μg/L, 维持治疗谷值在 200~ 300 μg/L。

1.3 诊断及治疗

5 例受者均有 2 次以上的血脂测定, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) ≥ 5.2 mmol/L 和/或低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) ≥ 3.2 mmol/L 和/或甘油三酯 (triglycerides, TG) ≥ 1.7 mmol/L, 确诊为高脂血症; 体重指数 (body mass index, BMI) ≥ 25.0 为肥胖症。确诊后立即接受饮食控制 + 绞股蓝总甙胶囊 (每次 60 mg, 每天 3 次) + 维生素 E (每次 50 mg, 每天 3 次) 治疗 (方案 iv); 控制失败者在方案 iv 的基础上加服辛伐他汀 (舒降之 5 mg, 每晚 1 次) 治疗 (方案 ⑤)。

2 结果

5 例受者随访 11~ 52 个月, 平均 31 ± 19 个月, 心功能 0~ iv 级, 恢复正常工作和生活。5 例受者发

[收稿日期] 2003-05-16 [修回日期] 2003-08-11

[作者简介] 黄雪珊, 男, 1973 年出生, 福建省莆田市人, 博士研究生, 主治医师, 从事心脏移植的实验及临床研究; 电话: 0591-3357896-8495, E-mail: drhx@163.com。廖崇先, 男, 1938 年出生, 福建省永定县人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事心脏移植的临床研究。陈道中, 男, 1948 年出生, 福建省福州市人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事婴幼儿复杂先天性心脏病的外科治疗及心脏移植的临床研究。

生高脂血症时间为移植后 2~18 个月, 平均为 9 ± 7 个月。3 例受者接受方案 iv 治疗后高脂血症得以控制, 疗程 3~7 周。另 2 例接受方案 ③ 治疗, 服辛伐他汀疗程 2~3 周。1 例为肥胖症。所有受者治疗

前后体重指数改变均不明显。受者高脂血症的降脂治疗效果见表 1 (Table 1)。例 2、例 3 移植后 1 年行冠状动脉造影检查, 未发现冠状动脉狭窄性病变。

表 1. 5 例心脏移植受者高脂血症的治疗效果

Table 1. The effect of lipid-lowering therapy in five cardiac transplantation recipients

受者	随访 (月)	治疗 方案	治疗前				治疗后			
			TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	BMI	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	BMI
例 1	53	iv	1.42	5.78	3.96	22.8	1.56	4.71	3.21	22.5
例 2	48	③	3.52	6.27	4.25	21.6	2.10	3.21	2.40	22.9
例 3	31	iv	2.14	5.21	4.01	31.8	1.40	3.60	2.84	30.7
例 4	13	③	4.83	7.43	4.86	20.6	1.28	4.21	2.70	21.8
例 5	11	iv	1.66	6.46	4.02	24.0	1.62	3.48	1.68	25.8

TG: 甘油三酯 (triglycerides); TC: 总胆固醇 (total cholesterol); LDLC: 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol); BMI: 体重指数 (body mass index)。

3 讨论

应用经典三联免疫抑制治疗心脏移植受者的高脂血症发生率达 60%~80%, 多发生在移植后 3~18 个月, 高脂血症与移植术后 AGCA 进展密切相关^[1]。移植后高脂血症是多因素如移植前高脂血症、肾功能不全、糖尿病、肥胖症、年龄和抗高血压药、环孢素 A、激素用量 (累积量、维持量) 等综合作用的结果^[2]。心脏移植后高脂血症治疗首先必须控制饮食, 效果不佳时开始药物治疗, 但药物治疗只是附加而不是取代。因心脏移植受者的高脂血症是多因素综合作用的结果, 任何单独降脂药治疗都不足以把胆固醇降到期望目标。且传统降脂药不是都适合于心脏移植受者, 许多心脏移植中心倾向于应用低剂量 3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂。

我们采取以饮食控制+ 绞股蓝总甙+ 维生素 E 为基础或加小剂量辛伐他汀的降脂方案, 在 5 例受者的应用中临床效果颇佳。绞股蓝总甙具有抗脂质过氧化作用及抗氧自由基损伤, 防止血管痉挛, 促进血管壁释放或合成一氧化氮, 减轻动脉壁 Ca^{2+} 超载, 抑制动脉粥样硬化的形成^[3]; 而且能增加肝脏对胰岛素的敏感性, 无毒副作用, 对免疫抑制剂代谢影响小。维生素 E 是传统的抗氧化剂, 能防止低密度脂蛋白的氧化修饰保护膜, 减少高胆固醇导致的内皮功能失常^[3]。辛伐他汀的调脂及抗动脉粥样硬化效果较佳^[4], 是心脏移植术后保护移植最常用降脂药之一。由于 HMG-CoA 还原酶抑制剂可通过细胞色素氧化酶 P₄₅₀ 系统影响环孢素 A 的代谢, 可

能导致横纹肌溶解、肝肾功能损害等并发症, 移植受者应尽可能服用较低剂量, 并注意监测肝肾功能及肌酸激酶的变化。

经典免疫抑制剂 (如环孢素 A 和激素) 通过介导胰岛素抵抗和高胰岛素血症引起高脂血症; 环孢素 A 在血浆中与脂蛋白结合, 影响胆固醇合成的反馈调节机制, 而他克莫司在血浆中与 α_1 -酸性糖蛋白或白蛋白结合, 故其高脂血症发生率^[1]。移植物冠状动脉粥样硬化是影响长期存活的心脏移植受者存活率和病死率的主要因素, 预防及控制心脏移植术后高脂血症, 延缓 AGCA, 关键是要调整维持治疗的免疫抑制剂种类和剂量, 研制新型的对移植物冠状动脉粥样硬化影响较小的免疫抑制剂。激素是移植后高脂血症的主要影响因素之一, 其高脂效应开始于移植术后 3~6 周^[2]。本组在最近的心脏移植中采用赛尼哌加环磷酰胺进行免疫诱导治疗, 激素可在 2 周内快速减量撤退, 取得了满意的临床效果。

[参考文献]

- [1] Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, Sharples LD, Trull AK. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation*, 2002, **73** (8): 1258-264
- [2] Stapleton DD, Mehra MR, Dumas D, Smart FW, Milani RV, Lavie CJ, et al. Lipid lowering therapy and long-term survival in heart transplantation. *Am J Cardiol*, 1997, **80** (6): 802-805
- [3] 黄红林, 尹卫东, 廖端芳, 陈剑雄, 唐小卿, 李波平, 等. 绞股蓝总甙对兔实验性动脉粥样硬化斑块形成的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (4): 287-291
- [4] 张敏, 陈楨月, 陆国平, 吴春芳. 辛伐他汀对内皮细胞株 ECV-304 细胞分化抗原 40 诱导表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (3): 234-237

(此文编辑 曾学清)