

心脏移植后加速移植物动脉粥样硬化

Mark T Grattan

近年来心脏移植已成为末期心脏病病人可生存的治疗方法, 1989 年美国已进行了 1687 次心移植手术。免疫抑制领域的进展, 特别是环孢素的应用增加了心移植受者长期存活的可能性, 但排斥和感染的发生率仍很高。这两种并发症是引起心移植受者死亡的主要原因。侵犯冠状动脉的移植物动脉粥样硬化是另一个重要的发病与死亡原因。据报告, 移植后 5 年此种冠脉合并症发生率为 24%~40%。最近对移植物动脉硬化的病因和发病机理研究表明, 巨细胞病毒 (CMV) 可能与冠状动脉病的发生有关。此病毒在一般人群广泛流行, 估计有些国家约占 41%~45%。也发现 CMV 感染广泛发生在心移植人群, 认为是排斥和病人死亡的主要危险因素。

心移植动脉硬化的临床和病理表现

Gao 等分析了 1979 年后进行心脏移植的 132 例病人每年的冠脉造影, 发现 44 例病人移植物的冠脉病加重。冠脉造影有三类特点: 第一类有分散的或管状狭窄, 主要在大冠脉的近段和中部, 此类发现类似一般粥样硬化冠脉病的表现与分布。第二类为广泛的同心性血管狭窄或是突然狭窄, 或是远段逐渐变细。第三类包括血管不规则性狭窄, 小支间断闭塞及远段闭塞。后两类的特点与非移植病人粥样硬化血管病变不同。

心脏移植的冠脉血管病形态学分类有五种:

(1) 一些病人只有极少内膜增厚或纤维化; (2) 最常见的病理特点是大到中等的心外膜动脉纤维内膜增生, 伴少量的小壁外支和心肌内支纤维内膜增生。内膜增厚伴有平滑肌细胞增生和胶原集聚; (3) 形态学特点表现为广泛性坏死性血管炎, 中央坏死, 内皮剥脱和淋

巴细胞、浆细胞透壁浸润; (4) 只在心外膜动脉近段到中部有纤维脂肪粥样硬化斑块; (5) 广泛纤维性内膜增厚, 有或无硬化斑块。

促进移植物动脉硬化的临床与实验室相关性

分析移植物动脉硬化的临床实验室相关性可确定移植后发生冠脉血管病的可能危险因素。在证明有动脉硬化的移植受者, 移植物供者年龄平均 23.5 岁; 不发生动脉硬化的受者, 供者平均年龄为 21.5 岁。移植一年后, 血浆甘油三酯水平明显不同, 发生动脉硬化的受者此水平较高。然而应指出, 三个月和三年时甘油三酯水平无明显不同。一些其他因素显示与发生动脉硬化无关, 包括移植后排斥发作次数, HLA 不配合数目, 胆固醇亚组份, 空腹血糖及皮质类固醇维持水平。

心移植受者的巨细胞病毒 (CMV) 感染

CMV 感染在一般人群中很广泛, 在有些国家 CMV 抗体血清阳性率为 41%~45%。器官移植受者因免疫抑制治疗的作用有 CMV 感染的特殊危险。此种病人 CMV 感染可伴发肺炎、肝炎、白细胞减少、视网膜炎、胃肠炎、食管炎或结肠炎。七十年代观察到 CMV 感染与肾移植排斥的关系。其后, 发现 CMV 病毒血症肾移植受者发生肾小球病变。这些临床研究结果引起对心移植后发生 CMV 感染合并症的可能性及其加速移植物动脉硬化形成的作用进行研究。1980 年在环孢素成为标准免疫抑制治疗方法后, 对心移植病人 CMV 感染作用进行了广泛研究。从 1980 年至今, 斯坦福大学医学中心连续进行了 387 例心脏移植, 免疫抑制方案包括环孢素 A (CsA) 最初剂量为 10~20mg/kg/日, 最近改为 4~8mg/kg/日; 硫唑嘌呤 (Aza) 0~2mg/kg/

日；强地松开始用 $0.6\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，逐渐减量。1988 年后开始使用 Orthoclone OKT3，在此之前使用兔的或马的 ATG。所有心移植受者都接受 CMV 监测，移植前普查病人的 IgM 和 IgG 抗 CMV 滴度，移植后受者每周测一次 CMV 抗体滴度。另外，每周作喉、血沉棕黄层（Puffy Coat）尿培养。可疑的临床材料用小瓶法在人包皮成纤维细胞进行培养。

约有一半病人的 IgG 抗 CMV 滴度增高 4 倍即诊断为感染，其余病人根据在组织中有典型的 CMV 包涵体或培养阳性作出诊断。单纯病毒血症或有“CMV 综合征”（白血球减少、不适、发烧）都不足以诊断 CMV 感染。用此标准将心移植受者分为两组，387 例中 122 例为 CMV 组，265 例为非 CMV 组。

发生 CMV 感染高峰在术后 7 周，此后逐渐减少。CMV 组比非 CMV 组病人有较高的霉菌感染危险（ $P < 0.005$ ），但两组放线菌、原虫和细菌感染发生率相似。排斥发作为在 CMV 组稍常见，按月计算时，头 3 个月明显高于非 CMV 组，以后的差异无统计学意义。

CMV 组比非 CMV 组病人发生动脉硬化病变的危险更大，且发生的较早。系列动脉造影检查表明，非 CMV 组没有病变的病人的百分数明显高于 CMV 组（ $P < 0.05$ ）。CMV 组比非 CMV 组存活率差。最常见死亡原因是感染随后是移植动脉硬化。CMV 组移植动脉硬化的实际死亡率较高，非 CMV 组移植后 10 年移植动脉硬化死亡率为 10%，CMV 组为 30%。41 例 CMV 组，49 例非 CMV 组尸检资料证明，CMV 组病人移植动脉硬化较严重。

移植动脉硬化死亡危险因素研究支持 Gao 等人的早期发现。男人比妇女有较高死亡率。接受年龄较大（ > 35 岁）供者器官的受者移植动脉硬化死亡比接受较年轻供者器官的受者更常见，虽然这种差异无统计学意义。年龄较大受者（ > 50 岁）死亡危险并不比年轻受者高。因缺血性心肌病接受移植的病人其移植动脉硬化死亡的危险并不高。

匹兹堡大学和明尼苏达大学研究组初步资

料与一些研究一致，他们发现 CMV 与移植动脉硬化发病机制有一定联系。匹兹堡大学 21 例小儿心移植受者有 6 例在移植三年内发生明显的移植动脉硬化，6 例中有 5 例突然死亡。硬化病人 CMV 血清转换非常常见。明尼苏达大学研究结果也显示 CMV 与发生移植动脉硬化有关，非 CMV 病人的移植动脉硬化发生率也比移植后发生 CMV 病人低得多。德国研究人员报告，26 例病人 6~8 周 CMV 血清学试验阳性，血管造影或尸检显示冠脉硬化，24 例的移植心脏无冠心病。冠脉硬化组 77% 病人有 CMV 感染，对照组仅有 25%（ $P < 0.0001$ ）。

心移植后观察 CMV 的结论为，CMV 感染病人早期排斥较多，移植动脉硬化发生率较高，因移植动脉硬化而死亡的较多，总存活率较低。将来研究必须集中于如何使用免疫抑制方案减少这些术后并发症。最近初步动物研究表明，高剂量 CsA 方案（ $6\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ），不仅排斥发生率最低，而且移植动脉硬化发生率为零。不幸的是，此方案伴有较高肾毒性发生率及淋巴瘤。CsA 可与中等剂量 FK506 合用，可使排斥和动脉硬化发生率降低。

CMV 在排斥和移植动脉硬化中的作用机制

虽然提出一些假设，CMV 对排斥和移植动脉硬化发病机制的作用还不太清楚。CMV 可直接作用于冠状血管，介导内皮或中层增生或引起内皮细胞损伤最终形成斑块。CMV 也可间接作用，改变血管壁表面抗原标志或引起对人和 CMV 基因组序列的交叉反应抗体。最近报告，CMV 与人 HLA-DR β 链序列相符，有免疫交叉反应。此发现表明病毒定向抗体与人移植 HLA 分子的交叉反应性，可促使移植排斥发生。

敏江摘译自 Clin Card 14 (6): Suppl II: 16, 1991 毓勤