

心脏移植后同种异体血管病的预防和治疗的研究

350001 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院心外科

卢衡 陈良万 (审校) 邱罕凡 (审校)

中图分类号 R543.3 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2006)03-0229-04

心脏移植后冠状血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)是心脏移植术后远期的重要并发症,是限制心脏移植患者术后长期存活率的主要因素之一。它的5年发生率高达20%~40%。主要病理表现是在心脏移植后的早期出现弥漫性血管内膜增厚,与血管炎症相似,随着时间发展,脂质沉积,粥样斑形成、钙化,最后管腔狭窄、闭塞,心肌内小血管较心表大的冠状动脉更早闭塞,发生微小的星状的心肌梗死^[1]。CAV的发病机制尚不清楚,研究结果表明,免疫学和非免疫学因素对其发病及病变的程度均有影响。免疫学因素包括:HLA抗原匹配程度、急性及亚急性排斥反应。非免疫性因素包括:供体的年龄、种族、缺血时间、再灌注损伤、病毒尤其是巨细胞病毒感染(CMV)、肥胖、高血压、高脂血症以及药物的毒性作用等。由于心脏移植后去神经,CAV发生时患者没有心绞痛症状,患病早期不易发现,定期的冠脉造影和血管内超声成像(IVUS)可以做出早期诊断。对于CAV,目前尚无有效的根治措施,除了再次心脏移植,主要以预防为主。人们对CAV的发病机制和采取措施还在做进一步的研究。本文主要总结一下目前促进移植后血管病发生发展的危险因素和相应的防治措施。

1 危险因素

1.1 免疫学因素 发生冠状血管病变的危险性随HLA不匹配程度的加大以及发生排斥反应的频率和持续时间的增加而增大^[2]。通过动脉X线摄影术和病理学检查,发现发生2次以上严重的排斥反应会增加CAV的发病率^[3]。根据血管内超声检查的结果发现,即使是较轻微的免疫排斥反应,在移植后3个月内若反复发生,也会使心血管内膜增厚的危险性加大^[4]。在一项研究中,应用IVUS,人们发现心脏移植中供体原有的动脉粥样硬化病变在心脏移植后3年内并无明显的进展,但在这一时期,却有新的病变持续出现和发展^[5]。在那些存在细胞排斥反应的患者中,CAV的发展速度和排斥反应的严重程度

1.2 非免疫学因素 多种因素被认为与心脏移植后移植血管病有关,包括受体特性(年龄、性别、肥胖症、高血压、高血脂、糖尿病和巨细胞病毒感染)和供体特性(年龄、性别、原来存在的冠脉疾病和供体缺血时间)^[6]。

1.2.1 高血压 心脏移植后并发的高血压与冠状动脉病变密切相关。有证据表明,高血压这一并发症既跟免疫抑制治疗有关,同时也与心脏容量感受器去神经后失去神经控制有关。高血压是心脏移植后一种常见的并发症,而应用环孢霉素联合皮质类固醇和咪唑硫嘌呤作为免疫抑制治疗比应用他克莫司联合皮质类固醇和咪唑硫嘌呤进行治疗的患者并发高血压的危险性更大^[7]。卡托普利能控制心脏移植后应用环孢霉素、泼尼松和咪唑硫嘌呤治疗患者的血压,并能保持血流动力学的稳定性。这也表明了移植后高血压与患者的肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能紊乱有关^[8]。

与钙调神经磷酸酶抑制剂相关的移植后高血压能被抗高血压药物有效地控制,但它需要两个以上的药物联合用药。在一项临床研究中,57例心脏移植患者随机分配,一部分患者服用地尔硫卓,其他患者未服用钙离子拮抗剂治疗,2年后行冠脉造影,发现所有患者平均冠脉内径接近地尔硫卓组的下限,但那些未接受钙离子拮抗剂治疗的患者,冠脉内径明显减小。两组间的差别非常明显^[9]。对另外32个心脏移植患者进行研究,发现在移植1年后通过IVUS检测,那些没有药物控制的患者的冠脉内膜厚度远远超过那些接受钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂或联合用药治疗的患者^[10]。

1.2.2 高脂血症 高脂血症是否会降低心脏移植成功率还存在争论。一项研究表明,高脂血症并不会促进CAV的发展。然而,另一项研究显示低密度脂蛋白(LDL)和内膜增厚密切相关,通过IVUS检测^[11],血浆甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)的水平能预测移植后心血管病出现的危险性。

关,但研究结果有些矛盾。在 3 份研究报告中,报道了心脏移植术后采用环孢霉素或他克莫司治疗 1 年后血中的血脂状况。其中 2 份报告中的血脂水平接近正常^[12],而另一个研究则发现环孢霉素治疗组的高密度脂蛋白(HDL)的水平明显升高,其他血脂成分的水平也明显升高了^[7]。他汀类药物降血脂治疗能够抑制胆固醇的生成,也可能降低免疫球蛋白 G(IgG)水平。有证据显示,早期应用他汀类药物降血脂治疗能够降低 CAV 的发病率,提高存活率。他汀类药物现已成为心脏移植后标准治疗方案中的一部分^[13]。在一次对 97 例心脏移植患者 12 个月的随机调查研究中,移植后早期在免疫抑制剂的基础上加用普伐他汀治疗的患者和未服用他汀类药物的患者相比,血中胆固醇、LDL 和 TG 水平明显降低,HDL 水平升高,心脏排斥反应频率减少,存活率改善,CAV 的发病率降低^[4]。一个对 72 例心脏移植患者的长期、前瞻性的研究显示,在常规治疗的基础上加用辛伐他汀治疗的患者,与只采用常规治疗方法而没有加用辛伐他汀治疗的患者相比,前者的存活率及 CAV 的发病率明显低于后者^[14]。

1.2.3 糖尿病 约 15%~20%的成人和 2%的小儿心脏移植患者会出现移植后糖尿病^[15]。致移植后糖尿病的危险因素包括:移植前血糖>5.6 mmol/L、有糖尿病的家族史、移植前的代谢障碍综合征、免疫抑制药物的作用,特别是钙调神经磷酸酶抑制剂和皮质类固醇类药物^[15]。

不同的免疫抑制剂致糖尿病的危险性有着很大的差别,皮质类固醇类药物致移植后糖尿病的危险性最大。据有关文献报道,在肾移植后用大剂量氢化泼尼松抗免疫反应治疗的患者中,高达 46%的患者出现了移植后糖尿病^[16]。同样,在心脏移植中,大剂量的氢化泼尼松是导致移植后糖尿病的一个重要危险因素^[15]。钙调神经磷酸酶抑制剂也会增加移植后糖尿病的发病率。对肾移植患者来说,服用他克莫司治疗 1 年后,患糖尿病的可能性是服用环孢霉素的 5 倍,且服用他克莫司的时间越长,患糖尿病的危险性越大^[17]。但有关心脏移植后应用他克莫司和环孢霉素治疗所导致的糖尿病的发病率的报道较少,目前大部分的研究认为,他克莫司致糖尿病的危险性更大^[12]。

1.2.4 巨细胞病毒感染 巨细胞病毒通过内皮细胞表面巨细胞病毒糖蛋白表达的增加,引起内皮表面粒细胞的黏附,增强免疫反应。细胞毒 T 淋巴细

胞的进一步损害,促进 CMV 的发生。心脏移植患者感染巨细胞病毒后不管有无临床症状,出现移植后血管病的概率比未感染 CMV 的患者高,且病情更严重^[18]。巨细胞病毒感染和免疫抑制剂的选择有关。用雷帕霉素治疗比用咪唑硫嘌呤治疗,感染 CMV 的概率大大减小^[13];用吗替麦考酚酯治疗却比用咪唑硫嘌呤治疗感染 CMV 的概率要高 12.1%比 10.0%)^[19];而用环孢霉素和他克莫司治疗,感染 CMV 的概率相近^[13]。

2 心脏移植后血管病的防治

CAV 尚无理想的防治措施,一旦出现 CAV,惟一有效的根治措施就是再次心脏移植。目前的治疗方法虽不能完全防治 CAV,但在一定程度上能延缓 CAV 的发病。实验研究证明,改良的免疫抑制治疗能预防 CAV,提示我们免疫抑制治疗在 CAV 的防治上起着主要的作用。钙调神经磷酸酶抑制剂是移植后使用最多的免疫抑制剂,大大降低了移植后急性排斥反应的发生,但并不能降低 CAV 的发病率,即使联合应用环孢霉素、咪唑硫嘌呤和泼尼松治疗,也未能降低 CAV 的发病率^[20]。这可能有多方面的原因。首先,不管是钙调神经磷酸酶抑制剂还是抑制嘌呤合成的药物(如咪唑硫嘌呤和吗替麦考酚酯)都不能防止内膜增厚(移植后第一年通过 IVUS 测量)^[19];其次,临床用量的环孢霉素可能只能部分地抑制钙调神经磷酸酶,这种部分抑制有可能触发免疫排斥反应,从而导致 CAV^[21]。

增殖信号抑制剂(如 everdimus 和雷帕霉素)也许能降低 CAV 的发病率,减轻移植后血管病的严重程度并延缓疾病的发展。在一项研究中,634 例心脏移植患者分为两组,一组在 everdimus 的基础上加用环孢霉素和皮质类固醇治疗(A 组),另一组在咪唑硫嘌呤的基础上加用环孢霉素和皮质类固醇治疗(B 组)。结果发现,在移植后 1 年和 2 年,A 组患者冠状动脉的平均厚度和 CAV 的发病率都明显低于 B 组患者^[15]。雷帕霉素同样能延缓移植后血管病的进展^[22]。

心脏移植后移植血管病是一种弥漫性的疾病,有许多的危险因素。其防治不仅需要新的更好的免疫抑制剂,同时也需要防治那些危险因素。血管紧张素转化酶抑制剂不仅能抑制具有强收缩血管活性的血管紧张素的生成,同时能通过缓激肽-NO 途径达到降血压、抗血小板聚集和抗心血管细胞肥大增生与重塑的作用。Susan 等^[23]研究大鼠心

状动脉管腔的狭窄程度。钙通道阻滞剂能增强血管平滑肌上内皮细胞源性舒张因子的作用,并抑制内皮素和环氧合酶收缩因子的收缩效应,对心血管有一定的保护作用。Betz 等^[24]报道,钙离子通道阻滞剂能稳定内皮细胞的功能,减少血小板生长因子的释放,从而减轻内膜的增厚,有助于延缓移植后血管病的发生。他汀类药物能够竞争性地抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶,减少胆固醇的生成,降低血脂。近来还发现他汀类药物尚有抗氧化作用,能改善血管内皮功能、抑制单核细胞向内皮细胞的黏附、降低血浆 C 反应蛋白、抑制动脉粥样硬化过程的炎症反应、抑制血管平滑肌细胞的移植、促进平滑肌细胞凋亡,阻止动脉内膜增厚。

心脏移植后,为防治血管病,要尽量减少危险因素的影响,选择合适的免疫抑制剂。随着对移植后血管病发病机制研究的深入以及新一代免疫抑制剂的出现,移植后血管病的发病率会逐渐降低,心脏移植患者长期存活率会得到较大的提高。

参考文献:

[1] Neish AS, Loh E, Schoen FJ. Myocardial changes in cardiac transplant - associated coronary arteriosclerosis: potential for timely diagnosis. *Jam Coll Cardiol*, 1992, 19: 586- 592.

[2] Vassalli G, Gallino A, Weis M, et al. Alloimmunity and non-immunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1180- 1188.

[3] Radovancevic B, Poindexter S, Biroviljev S, et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplantation recipient. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1990, 4: 309- 313.

[4] Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1995, 333: 621- 627.

[5] Jimenez J, Kapsdia SR, Yamani MH, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplantation vasculopathy: a 3- year serial intravascular ultrasound study. *J Heart lung Transplantation*, 2001, 20: 393- 398.

[6] Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al. Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 673- 679.

[7] Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J*

[8] Braith RW, Mills RM, Wilcox CS, et al. High- dose angiotension- converting enzyme inhibition restores body fluid homeostasis in heart- transplant recipients. *JAMA*, 2003, 41: 426- 432.

[9] Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart -transplant recipients. *N Engl J Med*, 1993, 328: 164- 170.

[10] Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, et al. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin- converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 853- 854.

[11] Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol*, 1994, 74: 1042- 1046.

[12] Reichart B, Meiser B, Vigano M, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: one year results- European tacrolimus multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17: 775- 785.

[13] Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac- transplant recipients. *N Engl J Med*, 2003, 349: 847- 858.

[14] Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. *Circulation*, 1997, 96: 1398- 1402.

[15] Depczynski B, Daly B, Campbell LV, et al. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med*, 2000, 17: 15- 19.

[16] Gunnarsson R, Lundgren G, Magnusson G, et al. Steroid diabetes a sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient. *Scand Urol Nephrol*, 1980, 54: 135- 138.

[17] Vincenti E, Jensik SC, Filo RS, et al. A long- term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*, 2002, 73: 775.

[18] Grattan MT, Moreno- Cabral CA, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA*, 1989, 261: 3561 - 3566.

[19] Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized

transplant recipient. Mycophendolate mofetil investigators. Transplantation, 1998,66: 507- 515.

- [20] Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, et al. Five- year experience with triple- drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. Circulation, 1990, 82: 276- 280.
- [21] Moien- Afshari F, McManus BM, Laher I. Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects. Pharmacol Ther, 2003,100: 141- 156.
- [22] Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy.

Circulation, 2003, 108: 48- 53.

- [23] Susan E, Crowford MD, Huang LJ, et al. Captopril and platelet- activating factor (PAF) antagonist prevent cardiac allograft vasculopathy in rats: role of endogenous PAF and PAF -like compounds. J Heart Lung Transplantation, 1999, 18: 470- 477.
- [24] Betz E, Weiss HD, Heinle H, et al. Calcium antagonists and atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 18:(Suppl 10) : S71- 575.

(收稿日期: 2005- 10- 08)

·药械警戒·

阿莫西林致过敏性休克一例

721000 陕西省宝鸡市, 宝鸡市中山医院

李晓红

中图分类号 R441.9 文献标识码 B 文章编号 1672- 5301(2006)03- 0232- 01

1 病历报告

患者,女性 45 岁,以胸闷、气短半小时伴全身皮肤瘀斑于 2005 年 1 月 11 日入院。患者平素体健,1 日前因受凉后出现咽痛、咳嗽,自服阿莫西林 哈药集团制药总厂) 0.5 g,约 30 min 后感胸闷、心悸、气短、恶心,继之全身皮肤出现瘀斑、肿痛、发痒,畏寒,出冷汗,上腹部疼痛。查体:脉搏不清,呼吸 32 次/min,血压未测到,神志清楚,精神差,面色苍白,口唇发绀,全身皮肤瘀斑,为稍隆起皮面红色的局限性水肿,大小不等,融合成片,以胸背部严重。双肺可闻及罗音。心率 130 次/min,心音低纯,无杂音,腹部压痛阳性,四肢湿冷。考虑为过敏性休克。立即给予吸氧,皮下注射肾上腺素 1 mg,静脉注射地塞米松 10 mg,肌注异丙嗪 25 mg,两路静脉输液扩容,静脉滴注间羟胺 20 mg、多巴胺 40 mg 升压等抢救治疗,血压回升至 120/ 70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),脉搏有力,呼吸平稳,胸闷、气短及恶心消失,出汗止。住院对症治疗 7 d 后全身瘀斑消失。最后诊断:上呼吸道感染,过敏性休克。

2 讨论

阿莫西林系半合成青霉素,临床应用广泛,易引起速发性过敏反应。本例阿莫西林口服半小时后出现胸闷、心悸、气短、恶心、畏寒、冷汗、面色苍白、口唇发绀、呼吸急促、全身皮肤出现瘀斑、水肿等过敏性休克表现。

现符合过敏性休克表现。经吸氧、抗过敏、扩容、升压等抢救,使循环改善,脉搏有力,血压回升至正常,呼吸平稳,精神好转,症状消失,说明口服阿莫西林可引起速发型变态反应,其机制可能是患者属于过敏体质。阿莫西林口服吸收迅速,约 70% -90% 自胃肠道吸收,达峰时间为 1 -2 h,青霉素系不完全抗原进入体内后,可与体内蛋白质结合成为完全抗原;后者在体内产生相应的抗体;所形成的新抗体和不完全抗原具有特异性结合力,形成的新抗体,作用于组织内的细胞如肥大细胞或血循环中的白细胞等,使呈敏感状态;当抗原再度进入机体后,就与抗体在已致敏的细胞上发生作用,使细胞内的组胺、5- 羟色胺、缓激肽、慢反应物质等释放,引起平滑肌收缩、毛细血管扩张和通透性增高,产生一系列变态反应。本例虽不多见,但应引起医护人员高度重视,用药前应询问患者对青霉素 G、头孢菌类等及本类药物的过敏史,加强社区宣传。凡对青霉素 G 过敏者,各种半合成青霉素不应使用^[1];如必须使用,宜先做半合成青霉素皮肤试验,并从小剂量开始,如无反应发生,可比较快速增至治疗剂量。并应在有抢救设备的治疗室内用药,注射后观察 20 min,口服者应观察 30 min。