

原位心脏移植术后冠状动脉病变危险因素及诊断方法初探

陈梅芳, 陈良万, 陈道中, 黄雪珊, 吴锡阶

摘要: 目的 探讨原位心脏移植术后冠状动脉病变的可疑危险因素及诊断方法。方法 选取 16 例原位心脏移植术后复查患者, 同期行冠状动脉造影(Gensini 总积分表示)及静息心肌显像(RMPI);入选可疑危险因素包括性别、年龄、体质质量指数、高血压、巨细胞病毒(CMV)感染、热缺血时间、冷缺血时间、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、环孢素 A 峰值及谷值、存活时间;采用描述性统计分析、Wilcoxon 秩和检验、Spearman 秩相关检验、Fisher 精确概率法等进行统计学分析。结果 移植术后冠脉病变程度与供心热缺血时间($r_s = 0.693, P = 0.003$)及受者存活时间($r_s = 0.716, P = 0.002$)有显著正相关性, 与其余可疑危险因素不具有显著相关性;RMPI 结果与冠脉造影结果具有一致性($P = 0.035$), 以 RMPI 结果来衡量冠状动脉狭窄程度, 其灵敏度和特异度分别达到 88.9% 和 71.4%。结论 随着术后生存时间延长, 冠状动脉病变呈逐渐加重的趋势;供心的热缺血时间较长者易出现冠状动脉狭窄性病变;RMPI 有可能成为心脏移植术后反映心肌供血情况的常规检查项目, 对移植术后冠心病具有一定的诊断价值。

关键词: 心脏移植; 冠心病; 冠状动脉疾病; 门控心血池显像; 冠状血管造影术

中图分类号: R654.2; R543.3; R814.43; R817.4

文献标识码: A 文章编号: 1672-4194(2012)02-0131-04

原位心脏移植是终末期心脏病的最佳治疗选择。目前, 心脏移植术后患者的中位生存时间为 10 年, 术后远期并发症是影响患者长期生存的重要因素。在术后 5 年死亡的病例中, 首要致死原因为移植相关性冠状动脉疾病(transplant associated coronary artery disease, TxCAD)^[1]。因此, 如何防治 TxCAD 成为心脏移植相关研究的关键环节。本研究旨在探讨原位心脏移植术后冠状动脉病变的可疑危险因素及有效诊断方法, 为 TxCAD 的预防、诊断和治疗提供新的参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2002 年 1 月—2008 年 1 月接受同种异体原位心脏移植术的终末期心脏病患者 16 例, 其中男性 12 例(75.0%), 女性 4 例(25.0%);年龄(38.88 ± 13.93)岁(14~61 岁);生存时间(60.25 ± 16.38)月(45~112 月)。原发病: 扩张型心肌病 10 例(62.5%); 冠状动脉粥样硬化性心脏病 4 例(25.0%); 心脏瓣膜病 2 例(12.5%); 术前心功能皆为 IV 级(NYHA 分级)。心脏移植手术均采用双腔静脉法, 术前常规使用巴利昔单抗行免疫诱导; 术后均长期规则口服环孢素 A(新赛斯平, 杭州中美华东制药)、泼尼松和吗替麦考酚酯(骁悉, 上海罗氏公司)三联抗排斥反应, 控制术后 1~3 月环孢素 A

血药浓度谷值为 250~300 ng/mL, 术后 4 月至 1 年为 200~250 ng/mL, 1 年后为 150~200 ng/mL。

1.2 危险因素指标检测

1.2.1 血液指标 清晨(空腹 >10 h)取上臂静脉血, 检测巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)抗原及抗体(IgG, IgM)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇-C(low density lipoprotein-C, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇-C(high density lipoprotein cholesterol-C, HDL-C)。

1.2.2 物理检查 高血压病诊断采用美国 JNC-7 指南标准^[2], 既连续 2 次在静息状态下测得数值按收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 133.3 Pa) 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg; 体质质量指数(the body mass index, BMI)由清晨空腹排尿后测得身高、体质质量计算, 分为 <24 和 ≥ 24 2 个级别。

1.3 冠状动脉病变判定

1.3.1 冠状动脉造影术 由介入科医师操作完成, 穿刺入路选桡动脉或股动脉, 左冠显影至少投照 4 个体位, 右冠显影至少投照 2 个体位。结果评判采用美国心脏病协会的标准^[3], 冠状动脉狭窄程度按狭窄部位与临近正常管径比较减少的百分比, 分为 25%、50%、75%、90%、99% (次全闭塞) 和 100% (完全闭塞); 狹窄严重程度由 Gensini 积分表示^[4]。具体计算方法:(1)对各支冠状动脉狭窄病变定量评定, 再乘以病变所在血管节段不同系数, 总

收稿日期: 2012-01-06

作者单位: 福建医科大学附属协和医院心脏外科, 福州 350001

作者简介: 陈梅芳(1983—), 女, 住院医师, 医学硕士

通讯作者: 陈良万。Email: chenliangwan@tom.com

分为各节段积分之和。(2) 冠状动脉狭窄直径 $\geq 50\%$ 病变累及主要冠状动脉支数为病变支数,分为0、1、2、3支病变,累及左主干时以同时累及左前降支和左回旋支计算;(3) 冠状动脉造影无肉眼可见狭窄者判定为0分。

1.3.2 静息心肌显像 (rest myocardial perfusion imaging, RMPI) 由单光子发射计算机断层扫描进行 ^{99m}Tc -MIBI 静息心肌灌注显像检查。

1.4 统计学处理 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,SPSS 16.0 统计软件处理数据,采用 Fisher 精确概率法、描述性统计分析、Wilcoxon 秩和检验、Spearman 秩相关检验进行显著性检验, $P<0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料 各临床资料按计数和计量资料分为2类(表1,2)。

2.2 冠状动脉造影术 Gensini 积分为 (94.81 ± 107.46) 分(0~328.00分)。无肉眼可见冠脉狭窄者6例(37.5%),为0分;冠状动脉不同程度狭窄者10例(62.5%),其中冠脉狭窄最严重者328.00分。

2.3 RMPI 心肌灌注降低者 9例(56.3%),未见明显心肌灌注降低者7例(43.7%)。

2.4 可疑危险因素与移植术后冠脉病变(以 Gensini 积分表示)的关系 移植术后冠脉病变程度

与供心热缺血时间($r_s=0.693, P=0.003$)及受者存活时间($r_s=0.716, P=0.002$)有显著正相关性,与性别、年龄、BMI、高血压、CMV 感染、供心冷缺血时间、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、TC、环孢素 A 峰值及谷值不具有显著相关性(表1,2)。

表1 计数资料及 Wilcoxon 秩和检验结果

Tab 1 Enumeration data and the result of Wilcoxon rank sum test

项 目		n(%)	Z 值	P
性别	男性	12(75.0)	0.428	0.669
	女性	4(25.0)		
BMI/kg·m ⁻²	<24	14(87.5)	-0.880	0.379
	≥24	2(12.5)		
高血压病	有	3(18.8)	-0.745	0.456
	无	13(81.2)		
CMV 抗原	阴性	16(100)	/	/
	阳性	0(0)		
CMV-IgM	阴性	11(68.8)	-1.717	0.864
	阳性	5(31.2)		
CMV-IgG	阴性	10(62.5)	-0.820	0.412
	阳性	6(37.5)		
冠状动脉狭窄	无	10(62.5)	-	-
	有*	6(37.5)		
合计		16(100)	-	-

BMI: 体质量指数; CMV 抗原: 巨细胞病毒抗原; CMV-IgM: 巨细胞病毒抗体 M; CMV-IgG: 巨细胞病毒抗体 G. 冠状动脉狭窄组与无狭窄组比较, *: $P<0.05$.

表2 计量资料及 Spearman 秩相关检验结果

Tab 2 Measurement data and the result of Spearman rank correlation test

项 目	$\bar{x}\pm s$	min	max	r_s	P
年龄/岁	38.8 ± 13.9	14	61	0.141	0.603
$t_{\text{热缺血}}/\text{min}^*$	9.69 ± 4.27	5.00	20.00	0.693	0.003
$t_{\text{冷缺血}}/\text{min}$	300.44 ± 95.57	186.00	520.00	0.452	0.079
$c_{\text{环孢素A}}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	282.68 ± 90.31	107.30	515.21	0.426	0.100
$c_{\text{环孢素A峰值}}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	864.67 ± 345.05	323.67	1 723.62	0.016	0.952
$\text{HbA1c}/\%$	5.62 ± 1.36	4.31	9.78	0.139	0.607
$\rho_{\text{TC}}/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.19 ± 2.11	2.12	9.95	0.147	0.588
$\rho_{\text{TG}}/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.08 ± 2.00	2.16	9.95	0.065	0.810
$\rho_{\text{LDL-C}}/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	3.27 ± 1.46	1.10	5.92	0.012	0.965
$\rho_{\text{HDL-C}}/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.17 ± 0.47	0.14	2.16	-0.148	0.583
$t_{\text{存活}}/\text{月}^*$	60.25 ± 16.38	45.00	112.00	0.716	0.002
Gensini 积分	94.81 ± 107.46	0.00	328.00	-	-

HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 甘油三酯; TG: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇-C; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇-C. 与 Gensini 积分进行相关性分析, *: $P<0.05$.

2.5 RMPI 与冠脉造影结果一致性分析 冠状动脉造影与 RMPI 结果具有一致性($P<0.05$);以

RMPI 结果来衡量冠状动脉狭窄程度,其灵敏度和特异度分别达到 88.9% 和 71.4% (表3)。

表 3 RMPI 与冠脉造影结果一致性分析(Fisher 精确概率法)

Tab 3 The consistency analyses between resting myocardial and coronary angiography imaging (Fisher's exact probabilistic method)

冠脉造影狭窄	RMPI 显示心肌缺血		合计
	有	无	
有	8(50.0)	2(12.5)	10(62.5)
无	1(6.3)	5(31.2)	6(37.5)
合计	9(56.3)	7(43.7)	16(100)

表中数据为 $n(\%)$ 。 RMPI: 静息心肌灌注显像。

3 讨 论

移植后冠状动脉病变是心脏移植术的常见并发症之一,故有学者提出了 TxCAD 的概念。 TxCAD 是一种特有的、加速发展的冠状动脉粥样硬化病变。临幊上起病隐匿,常以充血性心力衰竭、室性心律失常、猝死为首发表现。研究显示,随着移植后生存时间的延长,冠状动脉病变的发生率逐渐递增^[5]。

多种相关资料显示,TxCAD 为一种免疫介导的疾病。有学者认为,脑死亡能够引起供心组织免疫原性增强^[6],供者脑死亡后的全身应激状态能诱导内皮相关的主要组织相容性抗原(major histocompatibility complex, MHC)分子和共刺激信号表达增强,从而激活移植后免疫排斥反应的多条通路。研究显示,HLA-DR(human leukocyte antigen-DR)不匹配率(CD4⁺ 淋巴细胞为其靶细胞)预示迟发急性排斥反应高发生率^[7]。各种排斥反应的结果就是导致冠状动脉血流储备异常,而这种异常往往先于冠脉的器质性病变。本研究中,患者术前均常规使用巴利昔单抗行免疫诱导,术后长期口服环孢素 A(新赛斯平)、泼尼松和吗替麦考酚酯(骁悉)三联抗排斥反应。但即便如此,冠脉造影显示患者术后冠状动脉发生不同程度狭窄的比例竟高达 62.5%,RMPI 亦发现发生心肌缺血的比例高达 56.3%,环孢素 A 的血药浓度高者冠脉狭窄未必就轻。这说明常规的免疫抑制方案无法有效遏制移植术后冠状动脉狭窄的发生,具体的机制有待于将来的后续实验进一步研究。

目前,TxCAD 的病因尚未研究透彻。这种冠状动脉病变的病理结构变化虽然与普通人群的冠状动脉粥样硬化相似,但本研究发现,性别、年龄乃至 BMI、血压、血糖控制情况(HbA1c)、血脂水平并不是心脏移植术后冠状动脉狭窄的危险因素。

内皮系统为 CMV 最重要的靶细胞,直接侵犯或间接的免疫损伤都可能造成冠状动脉内皮细胞的损害。但经统计检验,CMV 抗体阳性者,冠脉病变程度无显著性增加,考虑冠状动脉病变可能与 CMV 感染关系并不密切;但由于本研究仅局限于一个时间断面,亦不排除部分感染 CMV 者将来罹患 TxCAD 的可能,所以,更直接的证据需要长期的密切随访来加以证实。

本研究发现,热缺血时间与冠脉病变程度有直接关联,表现为热缺血时间越长,冠脉病变的程度越重。推测其原因,可能由于供心在热缺血期间底物及氧的缺乏、线粒体进行无氧代谢、酸中毒抑制糖解、线粒体膜改变致脂肪酸转运障碍,心脏能量很快被消耗^[8]。同样,血管内皮也不可幸免,因而导致冠状动脉病变。笔者发现,随着术后生存时间延长,冠状动脉病变呈逐渐加重的趋势。因此术后定期复查心电图、超声心动图、血液生化指标、冠状动脉造影等十分重要。但由于移植术后的心脏处于去植物神经状态,心肌缺血极少出现典型的心绞痛。因此,患者就医的直接原因通常以严重的慢性心力衰竭或心律失常为主。在发病早期,患者常由于经济原因或无主观不适感而放弃复查。且常规的无创检查手段包括运动负荷心电图、心室造影及动态心电图等,敏感性及特异性均不够高,不能作为诊断 TxCAD 的可靠方法;冠状动脉造影虽然是冠状动脉病变的“金指标”,但其属于有创检查,且价格昂贵,故通常不为患者所接受。因此,如何能够快速、准确、经济、无痛苦地诊断冠状动脉病变和心肌血液灌注不足成为心脏移植患者的当务之急。本组资料中, RMPI 与冠状动脉造影结果具有一致性,其灵敏度和特异度分别达到 88.9% 和 71.4%。表明 RMPI 对了解心脏移植术后心肌血液灌注情况有较大的应用价值,且这种检查方法简单,价格便宜,有可能成为心脏移植术后反应心肌供血情况的常规检查项目。当然, RMPI 也存在一定的局限性,从表 3 可见,2 例冠状动脉有肉眼可见狭窄者未见明显的心肌缺血表现,这可能与冠状动脉慢性狭窄后形成的侧支循环有关;另 1 例出现心肌缺血的病例,未见肉眼可见的冠状动脉狭窄。笔者分析这可能由冠脉微循环障碍所致。以上问题有待进一步深入研究以阐明和解决。

参考文献:

- [1] Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, et al. Vascular abnormalities and cardiomyocyte lipofuscin deposits in en-

- domyocardial biopsy specimens of heart transplant recipients: Are they related to the development of cardiac allograft vasculopathy [J]? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138 (1): 215-221.
- [2] Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2560-2572.
- [3] Austen W G, Edwards J E, Frye R L, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad hoc committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1975, 51(4 Suppl):5-40.
- [4] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [5] Lekston A, Zakliczyński M, Gasior M, et al. Comparison of long-term results of drug-eluting stent and bare metal stent implantation in heart transplant recipients with coronary artery disease[J]. *Kardiol Pol*, 2010, 68(2):131-134.
- [6] Pratschke J, Neuhaus P, Tollius S G. What can be learned from brain-death model [J]? *Transplant*, 2005, 18(1):15-21.
- [7] Karabacak I, Adekile A, Distant D A, et al. Impact of human leukocyte Antigen-DR mismatch status on kidney graft survival in a predominantly African-American population under the newer immunosuppressive Era[J]. *Transplantation Proceedings*, 2011, 43(5):1544-1550.
- [8] Banner N R, Thomas H L, Curnow E, et al. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2008, 86(4):542-547.

A Study on the Conceivable Risk Factors and the Diagnostic Methods for Coronary Artery Disease after Orthotopic Cardiac Transplantation

CHEN Meifang, CHEN Liangwan, CHEN Daozhong, HUANG Xueshan, WU Xijie

Department of Cardiovascular Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

ABSTRACT: **Objective** To investigate the conceivable risk factors for coronary artery disease after orthotopic cardiac transplantation and search for the suitable diagnostic method. **Methods** 16 patients were selected to undergo coronary angiography (evaluated by Gensini Score) and rest myocardial perfusion imaging (RMPI), who had received orthotopic cardiac transplantation. The possible conceivable risk factors include: sex, age, the body mass index(BMI), high blood pressure, infection of cytomegalovirus (CMV), cold ischemia time, glycosylated hemoglobin (HbA1c), low density lipoprotein cholesterol-LDL-C, high density lipoprotein cholesterol-HDL-C, triglyceride(TC), total cholesterol(TG), peak value and valley value of cyclosporine A and survival time. The statistical analysis were performed by descriptive statistics, Wilcoxon rank sum test, Spearman rank correlation test, Fisher's exact probabilistic method. **Results** The statistics analysis showed the extent of pathological change in coronary artery after orthotopic cardiac transplantation was significantly correlated with warm ischemia time($r_s = 0.693, P = 0.003$) and survival time($r_s = 0.716, P = 0.002$); However, other conceivable risk factors had nothing to do with coronary angiographic lesions. The result of RMPI was consistent with coronary angiography ($P = 0.035$); A sensitivity of 88.9% and a specificity of 71.4% for RMPI to measure the extent of pathological changes in coronary artery were achieved. **Conclusions** Angiographic lesions aggravate with the prolongation of survival time coronary, and donor heart with long warm ischemia time has more risk of transplant associated coronary artery disease(TxCAD). RMPI has the potential to replace coronary angiography to become a routine test to monitor TxCAD.

KEY WORDS: heart transplantation; coronary disease; coronary artery disease; gated blood-pool imaging; coronary angiography

(编辑:张慧茹)