

- [14] Maselli D, De Paulis R, Scaffa R, et al. Sinotubular junction size affects aortic root geometry and aortic valve function in the aortic valve reimplantation procedure: an in vitro study using the Valsalva graft. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84: 1214–1218.
- [15] Kunzelman KS, Grande KJ, David TE, et al. Aortic root and valve relationships. Impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107: 162–170.
- [16] Mitchell MB, Goldberg SP. Supravalvar aortic stenosis in infancy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2011, 14: 85–91.
- [17] Imamura M, Prodhan P, Dossey AM, et al. Reoperation after supravalvular aortic stenosis repair. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90: 2016–2022.
- [18] Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM. Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supravalvar aortic stenosis? *Ann Thorac Surg*, 1998, 66: 1337–1342.
- [19] Kaushal S, Backer CL, Patel S. Midterm outcomes in supravalvular aortic stenosis demonstrate the superiority of multisinus aortoplasty. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89: 1371–1377.
- [20] Metton O, Ben Ali W, Calvaruso D, et al. Surgical management of supravalvular aortic stenosis: does Brom threepatch technique provide superior results? *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: 588–593.
- [21] Hazekamp MG, Kappetein AP, Schoof PH, et al. Brom's three-patch technique for repair of supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118: 252–258.
- [22] Stamm C, Kreutzer C, Zurakowski D, et al. Forty-one years of surgical experience with congenital supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118: 874–885.
- [23] 郑宏, 彭剑, 马小静, 等. 经皮导管双球囊成形术治疗主动脉瓣上狭窄. *中国循环杂志*, 2000, 15: 378–379.

(收稿日期: 2014–10–21)

(编辑: 漆利萍)

综述

心脏移植患者血肌钙蛋白水平的临床价值

史立英综述, 黄洁审校

摘要 心脏移植手术是目前治疗各种原因引起的终末期心脏病最有效的手段, 随着外科技术及免疫抑制剂的发展, 术后患者生存率有所提高。但是急性排异反应、移植心脏冠状动脉血管病变以及急慢性移植植物功能衰竭仍是影响心脏移植患者近期及远期生存率的主要因素。对上述事件的早期诊断及治疗有助于改善患者生存率。因此, 如何寻找生物标记物有效预测上述事件的发生一直是心脏移植领域研究的热点。肌钙蛋白(Tn)作为心肌损伤的较敏感标记物, 在心脏移植患者中的临床价值尚不完全明了。临床研究发现, 血 Tn 水平在心脏移植术后早期普遍升高, 对急性排异反应的诊断价值有限, 对于移植术后发生移植植物功能衰竭、移植心脏冠状动脉病变等心血管事件以及生存率方面有一定预测价值。本文将结合相关文献对移植术后血 Tn 及其浓度的变化在心脏移植中的临床意义进行讨论。

关键词 心脏移植; 肌钙蛋白

1 肌钙蛋白(Tn)特性

人体 Tn 存在于横纹肌的细肌丝中, 是由 C、T、I 三个亚基组成的复合物, 通过调节 Tn 与肌球蛋白之间的相互作用, 参与控制横纹肌的收缩及舒张运动。其中 Tn C 在心肌细胞及骨骼肌细胞中均有存在, TnT 及 TnI 则仅存在于心肌细胞中, 因此二者有着较高的特异性。大部分 Tn 以与心肌结构蛋白结合的状态存在于心肌细胞中, 约 7% 的 TnT 和 3%~5% 的 TnI 则游离于心肌细胞胞浆中^[1]。由于正常情况下人体心肌细胞亦存在微小损伤, 血浆中可检测出微量 Tn, 通常浓度在 0.1–0.2 μg/L 以下; 当心肌细胞损伤时, 早期游离状态的 Tn 快速释放, 随后心肌结构蛋白降解, 通常情况下在心肌细胞损伤出现 2–4 h, 即能检测出血浆 Tn 升高, TnI 升高可持续至损伤后 4–7 d, TnT 可持续至 10–14 d^[2]。目前有关 Tn 清除机制尚不完全明了, 网状内皮系统可能参与其中。Tn 水平与心肌缺血、心肌损伤密切相关, 同样, 心肌细胞受牵拉[发生慢性心力衰竭(CHF)等状态]以及肾功能不全、全身炎症反应及脑血管病变等亦可导

致体内 Tn 水平的变化^[3]。

2 移植术后 Tn 水平

研究发现, 心脏移植术后早期患者血 Tn 普遍升高。一项有关移植术后 3 个月内血清心肌 TnT (ScTnT)浓度变化的前瞻性研究显示^[4], 原位心脏移植手术患者($n=19$)术后当天 ScTnT 开始上升, 平均在移植术后 7.1d 浓度上升至最高值 3.6 μg/L, 多数患者在移植术后至少 43 d 时 ScTnT 仍在 0.5 μg/L 以上。此外, 持续的 TnT 释放与心脏移植供体总缺血时间、术前受体肝肾功能、术前受体原发心脏病类型、主要组织相容性复合物配型等因素无关。而与术后 1 年内未发生排斥反应的患者相比, 发生一两次甚至两次以上排斥反应的移植术患者 TnT 释放水平无显著差异。Labarrere 等^[5]对 110 例移植术后存活时间 1 年以上的患者进行的有关心肌 TnI (cTnI)浓度的前瞻性队列研究发现, 移植术后最初 1 个月内 110 例患者的 cTnI 均有升高。其中 51% 的患者 cTnI 在术后 1 年仍高于正常值; 49% 的患者 cTnI 在术后 1 年则恢复至正常范围, 且后者 cTnI 在术后

第 1 个月内即低于前者 ($P=0.003$)。此研究证实 cTnI 与患者年龄、血压、血脂水平、总缺血时间、人白细胞抗原 (HLA) 配型、巨细胞病毒感染、供体特异性细胞毒抗体以及活检证实的细胞浸润等无明显相关性, 而术后心脏微血管病变及心肌细胞中纤维蛋白沉积与 cTnI 升高明显相关 ($P<0.001$)。

3 Tn 水平与心脏移植术后患者生存率及心血管事件的关系

曾有研究证实 TnI 是 CHF 患者发生进行性心功能障碍及死亡的独立危险因素^[6], 同样其对于急性肺血栓栓塞 (PTE) 患者有一定的预后价值^[7]。对于心脏移植患者, 相关研究证实移植术后 Tn 水平可以作为心脏移植术后心血管事件的重要预测因子。作为心肌坏死标志物, Tn 与移植心脏存活率以及术后移植植物衰竭、移植心脏冠状动脉血管病变 (CAV) 等有密切联系。Erbel 等^[8] 对于 141 例心脏移植患者及 40 例对照患者进行有关血清高敏肌钙蛋白 T (hs-TnT) 水平的研究显示, 移植术后 1 年内死亡的患者在术后前 6 W 即有着较高的 hs-TnT 水平 [(156 ± 203) ng/L vs (29 ± 21) ng/L, $P=0.0002$]。141 例移植患者术后 6 W hs-TnT 水平为 (65 ± 120) ng/L, 其中 66% 患者 hs-TnT 水平 >14 ng/L, 术后 6 W hs-TnT 水平对移植 1 年死亡率诊断价值进行的受试者工作特征 (ROC) 曲线分析显示, 将移植术后 6 W 血清 hs-TnT 水平为 33.55 ng/L 作为界点, 对预测术后 1 年死亡率的敏感性为 90.91%, 特异性为 70.97%; 同样, 低于此界值者术后 5 年生存率亦较高 [风险比 (HR) 0.15, 95% 可信区间 (CI) 0.06~0.35]。多因素分析显示, 移植术后 6 W 血清 hs-TnT 浓度可作为术后 1 年患者死亡率的强有力的独立预测因素 (hs-TnT, HR 0.9, 95%CI 0.81~1.00, $P=0.003$)。同样 Tn 能够有效的预测心脏移植术后移植心脏 CAV 以及移植植物功能衰竭等心血管事件。Labarrere 等^[5] 对 110 例移植术后存活时间 1 年以上的患者进行平均随访 45.1 个月的研究, 结果显示移植术后 ScTnI 水平持续升高与发生 CAV 风险升高相关 [比值比 (OR) 4.3, 95%CI 1.8~10.1, $P<0.001$], 并且发生器官衰竭的风险增加 (OR 3.4, 95%CI 1.2~9.7, $P<0.02$)。同样, TnI 水平较高者更易发展为严重的 CAV 与其进展亦有关系。

有关移植术前供体 Tn 水平与移植术后发生心血管事件及患者生存率方面的研究结果存在争议。一方面有些研究认为术前供体 Tn 水平与移植术后器官功能有明显相关性。Potapov 等^[9] 对 92 例脑死亡供体心脏移植患者进行的一项有关供体心脏 cTnT 及降钙素 (PCT) 水平与术后早期移植植物功能衰竭的病例对照研究显示, cTnT 与 PCT 二者均是移植术后早期移植植物功能衰竭的独立预测因素。其中, 以 cTnT > 0.1 μ g/L 作为界点, 对于预测早期移植植物功能衰竭的敏感性与特异性分别为 64% 和 97%; 可能的机制为原发的心肌损伤。同样, Riou 等^[10] 对 100 例脑死亡供体进行有关术前供体 TnT 水平与移植术后受体发生移植心脏功能之间关系的研究证实, 较高的供体 TnT 水平与术后移植心脏射血分数的减低呈明显相关, 可能预示着严重或不可逆的心肌损伤。另外一项研究同样支持了上述结论, 通过对 79 例供体 TnI 水平进行分析, Venkateswaran 等^[11] 发现, 供体 TnI > 1 ng/ml 者, 术后中心静脉压及肺毛细血管楔压较高, 而心指数及移植心脏射血分数较低, 室壁运动较差。另一方面, 一些研究则证实, 供体 Tn 水平与移植术后器官功能状态等无明显相关性。Lin 等^[12] 进行的一项大型回顾性研究

两组, TnI > 1.0 ng/ml (96 例) 以及 TnI < 1.0 ng/ml (43 例), 随访发现两组患者移植术后 30 d 使用循环辅助装置率及术后 1 年器官存活率无明显差异^[13]。Vijay 等^[14] 进行的一小规模队列研究通过进行 7 年的随访研究同样证明供体 Tn 水平与移植术后心功能及患者存活率无明显相关性。尽管以上研究结果存在矛盾, 但普遍证实供 Tn 水平升高, 可能与脑死亡本身有关。

4 Tn 水平与移植术后急性排斥反应的关系

急性移植植物排斥反应以免疫介导的细胞损伤为特征, 是移植术后早期及中远期死亡的主要死因, 移植术后 1 年及 5 年分别占总死亡率的 9.7% 及 4.8%, 其中多数发生在术后 3 个月内^[15]。目前, 心内膜心肌活检 (EMB) 是诊断急性排斥反应的金标准, 但是此方法为有创性且有一定的并发症。因此, 有很多研究试图寻找无创指标用来监测急性排斥反应的发生。研究的结果存在争议, 一方面一些未能证实血 Tn 水平与排斥反应之间存在显著相关性。Mullen 等^[16] 对 29 例心脏移植患者术后进行 173 次心内膜心肌活检, 同期进行血浆 TnT/TnI 浓度测定, 随访 (129 ± 9) d 发现, Tn 水平与活检证实的排斥反应之间无明显相关性 ($P>0.05$)。另一方面, 一些研究证明血浆 Tn 水平与排斥反应的发生及程度有关。Dengler 等^[17] 选取了 95 例心脏移植术后存活时间 >3 个月的患者进行研究, 并以 35 名正常人进行对照。对于移植术后患者在取 TnT 的同时进行活检。结果证实, 术后无急性排斥反应发生组, 平均血浆 TnT 水平等同于对照组。TnT 水平不但与急性排斥反应的发生有关, 并且随排斥反应严重程度而上升。且根据国际心肺移植协会 (ISHLT) 标准对急性排斥反应进行分级, 发现发生 3、4 级排斥反应患者的 TnT 水平 [3 级 A: (54.6 ± 6.5) ng/L; 3 级 B 及 4 级: (105 ± 53.7) ng/L] 与对照组及 0、1、2 级排斥反应 [0 级: (22.4 ± 1.7) ng/L; 1 级: (27.8 ± 1.8) ng/L; 2 级: (33.2 ± 2.7) ng/L 各级之间差异有统计学意义 ($P<0.001$)。而 1、2 级排斥反应患者 TnT 水平与对照组之间差异无统计学意义。以研究试剂能检测到的最小值 15 ng/L 作为界值, ScTnT 对于诊断严重排斥反应 (ISHLT3~4 级) 的敏感性为 80.4%, 特异性为 61.8%, 阴性预测值为 96.2%。另一项研究采取高敏试剂检测 72 例原位心脏移植术后 ScTnT 水平^[18], 并进行术后常规心内膜心肌活检, 结果证实术后所有患者 TnT 均为阳性, 发生急性排斥反应者 ScTnT 水平较高。以 0.035 ng/ml 作为界点, 诊断急性排斥反应的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 83%、45%、56%、77%, 术后 2 个月, 以 TnT 为 1.10 ng/ml 为界点, 特异性和阳性预测值提高至 100%, 敏感性为 58%, 阴性预测值为 66%。但利用 TnT 诊断急性排斥反应, 早期仍需要临床表现或 EMB 结果支持。因此 ISHLT 发布的有关移植受体方面的指南尚不推荐将血 Tn 作为急性排斥反应的监测手段^[19]。

5 结论

综上所述, 在心脏移植后, Tn 水平升高较普遍。Tn 是心脏移植术后心血管事件的重要预测因子, 研究发现其与排斥反应的发生及级别有关系, 并且可能预测移植患者生存率及发生器官衰竭及移植心脏 CAV 等。总之, Tn 可作为心内膜心肌活检重要的补充检查, 并且对预测心脏移植预后具有重要意义, 然而尚需要更多的研究支持。

- [2] Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, 1993, 88: 750-763.
- [3] Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46: 1489-1500.
- [4] Zimmermann R, Baki S, Dengler TJ, et al. Troponin T release after heart transplantation. *Br Heart J*, 1993, 69: 395-398.
- [5] Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, et al. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*, 2000, 284: 457-464.
- [6] 薛莉, 王彦卿. 心肌肌钙蛋白 I 与慢性心力衰竭. *中国循环杂志*, 2005, 20: 244.
- [7] 刘春萍, 陆慰萱, 王孟昭, 等. 急性肺血栓栓塞血浆肌钙蛋白 I 的改变及其对预后的评估. *中国循环杂志*, 2004, 19: 50-52.
- [8] Erbel C, Taskin R, Doesch A, et al. High-sensitive troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transpl Int*, 2013, 26: 267-272.
- [9] Potapov EV, Wagner FD, Loebe M, et al. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. *Int J Cardiol*, 2003, 92: 163-167.
- [10] Riou B, Dreux S, Roche S, et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation*, 1995, 92: 409-414.
- [11] Venkateswaran RV, Ganesh JS, Thekkudan J, et al. Donor cardiac troponin-I: a biochemical surrogate of heart function. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 2009, 36: 286-292.
- [12] Lin KY, Sullivan P, Salam A, et al. Troponin I levels from donors accepted for pediatric heart transplantation do not predict recipient graft survival. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30: 920-927.
- [13] Khush KK, Menza RL, Babcock WD, et al. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 1048-1053.
- [14] Vijay P, Sharp TG, Darraca A, et al. Donor troponin-T levels in heart transplantation: 7-year follow-up study. *J Cardiac Failure*, 2004, 10: S70.
- [15] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32: 951-964.
- [16] Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD, et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 2002, 22: 233-237.
- [17] Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 405-412.
- [18] Muñoz-Esparza C, Garrido IP, Blanco R, et al. Usefulness of high sensitivity troponin T assay in detecting acute allograft rejection after heart transplantation. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64: 1109-1113.
- [19] Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29: 914-956.

(收稿日期: 2014-05-17)

(编辑: 梅平)

综述

肌联蛋白基因截断突变致家族性扩张型心肌病的研究进展

李发有综述, 范洁审校

摘要 扩张型心肌病是心力衰竭和心脏移植最常见的原因之一。家族性扩张型心肌病约占扩张型心肌病的 20%~35%, 遗传缺陷在家族性扩张型心肌病中起重要作用。近年来随着第二代测序技术成熟应用于扩张型心肌病的基因筛查, 对扩张型心肌病的分子遗传机制有了新的认识。肌联蛋白基因 (TTN) 截断突变致扩张型心肌病的机制是目前国外研究的热点, 而国内关于 TTN 截断突变的研究鲜有报道。现就家族性扩张型心肌病的遗传特点、TTN 截断突变和突变基因的致病机制作一综述。

关键词 扩张型心肌病; 家族性; 肌联蛋白基因; 截断突变

扩张型心肌病 (DCM) 是一种原因不明的以心腔左心室和 (或) 双心室扩大、心肌收缩功能减弱为主要特征的异质性心肌病。临床表现为进行性加重的心力衰竭、心律失常、血栓栓塞甚至猝死。常根据病因是否明确将 DCM 分为特发性 (原发性) DCM 和继发性 (获得性) DCM。

特发性 DCM 原因不明, 行心血管疾病筛查, 家族性扩张型心肌病 (FDCM) 比例高达 48%^[1]。扩张型心肌病患者中, 约有 25% 为基因突变遗传因素所致^[2], 提示遗传缺陷在 FDCM 的发病过程中具有重要作用。到目前为止, 已经发现 31 个常染色体和 2 个 X 染色体突变基因与 FDCM 有关, 现

就 FDCM 的诊断标准、遗传特点及肌联蛋白基因截断突变的研究进展情况进行综述如下。

1 扩张型心肌病的定义及家族性扩张型心肌病的诊断标准

扩张型心肌病的定义^[3]: 左心室短缩分数 (FS) <25% 和 (或) 左心室射血分数 (LVEF) <45%, 且左心室舒张末期内径 (LVEDD) >117% 按年龄和体表面积校正的预计值, 排除任何病因明确的心脏疾病。

家族性扩张型心肌病的诊断标准^[3]: 患者家族中有两个或以上家族成员符合扩张型心肌病的诊断标准; 或是扩张型心肌病患者一级亲属在 35 岁前有不明确原因的猝死家族史。