

心脏移植后的移植物血管病

心脏同种移植是末期心力衰竭病人可接受的临床治疗,迄今世界上已进行了约三万例,长期存活者死亡的首要原因是冠状动脉进行性狭窄,一般被认为是“慢性排斥”造成,然而,其确切机制仍有争论,最近有人提出这种现象,称为“移植物血管病”。

在心脏移植的早期几乎所有病人都发生冠脉狭窄,此后,由于精细的手术技术,和更有效的免疫抑制而逐渐得到改善,最近据国际心肺移植学会报道,病人一年生存率约为 76%,以后每年以 4% 下降直至 5 年后生存率为 60%,10 年后为 40%。

临床所见及诊断方法 移植物血管病变发展不一定引起早期症状,由于心脏移植时神经完全失去,故病人不感觉到作为警惕性症状的心绞痛,其结果可发生“无症状”缺血和心肌梗塞,病人可仅有心律紊乱或充血性心力衰竭症状,或突然死亡。

移植物血管病用无损伤性方法诊断很困难,移植心脏的标准 ECG 与正常 ECG 不同,因为移植物是处于不同的解剖位置,大部分移植物可分别发生右心室扩张及三尖瓣功能不良,由于冠状动脉堵塞发生常常是弥漫性的,故 QRS 形态和 T 波形状的改变可能是非特异性的或者不出现。心肌梗塞的病症常说明是疾病的晚期,超声心动图看不到冠脉的形态,可把局部室壁活动的改变作为间接的局部灌注不良的体征。潘生丁铈-201 同位素扫描,单光子发射计算机 X 线断层 (SPECT) 成象,和心肌内膜活检也不是诊断的适宜方法。

冠脉造影是普遍用为检测阻塞性血管病的方法,狭窄表现为三种不同的形式:(1)从正常的近端血管逐渐向远端同心性变细移行至只有一定的残余管腔,(2)突然同心性变细与远端管腔闭合只遗留很细的管道,(3)狭窄的不规则的远端丧失小分支的分支。然而,冠脉造影常低估移植物血管病的真实发病,因为血管造影不能直接看到血管壁,冠状小动脉的弥漫性改变也可能未被发现,在有些情况下可看到不同大小和强度的“发红形式”的冠脉侧支形成,这种侧支循环的再发生是由于同种移植冠状动脉病变对微血管缺血的早期反映性应答。

近来移植物血管病的诊断策略是建立在由血管内皮衍生的松弛因子诱导的乙酰胆碱介导的血管应答的基础上。乙酰胆碱或受损伤的血管扩张能力在给 P 物质后的反常血管收缩现象说明存在着内皮功能不良或是内膜增厚。冠脉内超声波检查是估计内膜增厚的新的好方法,在许多心脏移植受者的冠脉造影上似乎冠状动脉很正常,但却可测到内膜增生现象,血流量测定可用于评价血管壁变化的相关功能。

危险因素 各种危险因素对于移植物血管病发生的意义仍有争论,最终造成心力衰竭的常见的动脉粥样硬化及最终引起心脏衰竭的疾病(心肌扩张病、末期冠心病、充血性异常)的危险因素与移植物血管病的发生无关。但不断增加的证据说明急性排斥与移植物血管病之间有紧密的关联,有直接抗供者 HLA 抗体的受者在移植后的第一年内显示发生移植物血管病的危险极大地增加。

供者的年龄影响仍有争论,实验室和临床证据均支持血清胆固醇增高与移植物血管病变之间类似于一般人发生冠状动脉粥样硬化有关联。减轻体重和控制高血脂对于预防或推迟移植物血管病的发生有好处。病毒感染在启动动脉粥样硬化或硬化进展中起一定的作用。各种免疫抑制药物对移植物血管病的发生有影响,但目前这一问题仍在讨论。

组织学和免疫组织学 移植物血管病变的形态特点与天然发生的动脉粥样硬化不同,有同心性的病变,常影响到冠状血管的全长,有完整的弹力内膜层,通常没有钙的沉积,心肌梗塞多较小但多发,可能是小血管堵塞后造成局部的或多灶性的非经壁坏死的结果。

治疗的选择 当前,移植物血管病是不可逆的,不可预防的,最后的治疗是再移植。实验研究有希望得到新的治疗策略,因为慢性排斥和移植物血管病的发生,似乎均与急性排斥的发生过程有关,故对免疫抑制的效果进行了广泛的研究,环孢素的应用被其肾毒性限制;类固醇和硫唑嘌呤的剂量在大部分情况下也不能维持在较高水平。新的作用很强的药物如雷帕霉素 (Sirolimus), 霉酚酸

(RS 61443) 和 FK 506 (tacrolimus) 可作为合适的或更强有力的代替药物, 因这些药物能明显减少慢性病变的发生率。

预先治疗受者可减少预先存在的能干扰体液应答的抗体, 而多形核白细胞的耗竭影响再灌注损伤, 还可以是与宿主内皮初步接触同种抗原, 供者器官在移出前对脑死亡供者的处理目的在于减少负责抗原的直接表达和移植物抗宿主病的过客白细胞, 特异性耐受是当前的实验性进展, 包括胸腺内接种同种抗原, 供者特异性转移, 和通过骨髓移植产生造血嵌合物等。在不久的将来, 基因转移以减少 HLA, 细胞因子或其他炎性介质的表达似乎是可能的。

除调节免疫系统外, 其他药物也在研究中, 抗

血小板因子包括阿司匹林及潘生丁, 还有抗糖蛋白 IIb/IIIa 复合物和 von Willebrand 氏因子的单克隆抗体均可减少血小板在去内皮的血管壁上沉积, 肝素、血管紧张素转换酶抑制剂和八肽 angiotensin 均可防止血管损伤后的平滑肌细胞增殖, 鱼油提取物、降脂药和钙通道阻断剂硫氮卓酮对心脏移植病人有实质性的益处, 甲状腺激素替代疗法可使移植早期功能得到改善。心室辅助装置作为移植的桥梁应用增加且伴有惊人的结果。

总之, 慢性排斥继续危害心脏移植的病人, 尽管已知道免疫组织化学和形态学方面的一些知识, 但其发生的机制尚不清楚, 新的成功的处理策略将有希望为控制冠状动脉改变和防止移植丢失提供有效的方法。

(耿稚江摘译 陆如山审)

均衡膳食是战胜心血管疾病的关键

一位有经验的预防医学研究人员指出, 通过各种减少吸烟及改善营养的运动可控制全球心血管疾病的流行。

芝加哥西北美洲医学院预防医学系的退休教授, Jeremiah Stamler 教授, 在第四届国际预防心血管疾病年会上说道: “在发展中国家及发达国家有二种不同的生活方式可导致心血管疾病的流行, 全球性吸烟流行是一个可怕的问题。”

尽管在北美洲与心血管疾病的斗争已取得进步, 但仍需减少饱和脂肪酸, 总脂肪及胆固醇的摄入。Jeremiah Stamler 还指出: “美国和加拿大已成功地降低了心血管事件的发生率, 但为了结束疾病的流行还要全面结合改进营养。” 进食中脂肪、纤维素摄入及食物中卡路里的平衡均决定血脂水平。营

养模式非常重要, 它使胆固醇及血压随着年龄的增加而上升。避免大量饮酒可降低血压、限制盐摄入、纠正肥胖、增加饮食中钾。Stamler 教授指出, 加拿大及美国对营养的建议是减少脂肪摄入至 30% 的卡路里, 一些研究者建议为 20% ~ 25%。如果不尝试减少脂类摄入及进行规律的体育锻炼就不能控制肥胖。

在北美洲某些地方冠状动脉意外发生极低, 这是由于以适宜的生活方式为准则, 人群研究已表明饮食中含大量的水果蔬菜、豆类及谷类对血脂水平有明显的影响。许多近期研究还指出高胆固醇与女性乳腺癌发病危险有关, 有趣的是, 一些数据表明宫内营养状况对以后的心血管疾病发生有一定作用。

(杨宇星译 元元审)