

急性同种异体心脏移植排斥反应

陈志高, 郑哲 (北京协和医学院, 中国医学科学院阜外医院, 国家心血管病中心, 心脏移植中心, 北京 100032)

1 概述

急性排斥反应 (acute rejection, AR) 是心脏移植后, 特别是移植后早期的常见问题^[1-2]。多数排斥反应是由细胞反应所致。抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 也称非细胞性、血管性或体液性排斥反应, 尚未被充分了解且不太容易诊断, 但可能引起并发症^[3-4]。

国际心肺移植协会 (The International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 2016年的注册资料显示, 2004—2012年, 24%~30%的患者在移植后第1年出现了排异反应, 13%~23%的患者因排异反应需要接受治疗^[5]。由于该数据库没有收集关于轻度细胞排斥反应发作 (1R级) 或 AMR 的数据, 所以总排斥反应发生率可能被低估。2015年 ISHLT 注册报告显示, 初次心脏移植患者在出院至术后1年内所有排斥反应的发生率由2004—2006年的30%下降至2010—2012年的24%。随着认识到轻度细胞排斥反应可能无需急性治疗, 经治疗的排斥反应发生率由2004—2006年的23%下降至2010—2012年的13%^[5]。虽然AR在移植后前3年内导致不超过11%的患者死亡, 但急性和慢性免疫损伤可能是移植后衰竭的重要因素, 而移植后衰竭仍是整个随访过程中的一个主要死因^[6]。

2 危险因素

虽然急性细胞排斥反应 (acute cellular rejection, ACR) 是心脏移植受者的一个潜在顾虑, 但排斥反应发作的可能性受到数种因素影响, 尤其是移植术后的时间因素。ACR在心脏移植后早期相对常

见。一项基于心脏移植数据库实施的多中心分析纳入了1990—1993年接受心脏移植的1251例患者, 结果表明ACR发生率在移植后1个月达到高峰, 在之后的5个月内迅速下降, 并到术后第1年末达到一个较低的恒定发生率^[7], 每例患者在术后第1年、2年、3年和4年发生排斥反应的平均次数分别为1.25、0.18、0.13和0.02。据2016年 ISHLT 注册报告显示, 1994—2015年的所有死亡病例中, AR导致的病死率在术后前30天内为4.4%、术后31天至术后1年为9.3%、术后1~3年为10.2%、术后3~5年为4.9%, 以及术后5年后不足2%^[8]。

较新的免疫抑制策略使ACR发生的时间显著延迟。在过去20年间, 免于住院治疗的排斥反应也显著减少^[9]。心脏移植出院时正在接受以他克莫司为基础的免疫抑制治疗的患者, 尤其是当联用吗替麦考酚酯时, 与接受环孢素联合吗替麦考酚酯的患者相比, 其经治疗的排斥反应 (但不是指ISHLT分级大于2R的排斥反应) 发生率更低^[10]。2016年 ISHLT 注册年度报告也得出相似的观察结果, 术后1年他克莫司联合吗替麦考酚酯治疗患者排异反应发生率为24%, 显著低于环孢素联合吗替麦考酚酯的患者 ($P < 0.0001$)^[8]。其他增加排斥反应风险的因素包括: 较年轻的受者、女性受者、女性供者、黑人受者以及供者与受者之间人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 不匹配程度较高和移植前抗体水平较高的左室辅助装置支持的受者, 这些致死性排斥反应风险最高的患者最可能从诱导治疗中获益^[3, 7-8]。

3 临床表现

大多数ACR病例是在无症状时通过心内膜心肌活检被诊断出来。一项基于心脏移植数据库的回顾性研究纳入了根据程序化监测或有临床指征而实施

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.003

基金项目: 国家高技术研究发展计划项目 (863计划)

(2012AA021009)

通讯作者: 郑哲, Email: zhengzhe@fuwai.com

心内膜心肌活检的3367例患者,发现他们共经历4137次细胞排斥反应发作,仅约5%的患者存在严重血流动力学受损^[11]。

当心脏移植患者确实出现症状时,最常见的是左室功能不全的表现,包括劳力性或静息时呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸、心悸以及晕厥或近乎晕厥。然而,在常规程序化强制性活检中发现显著排斥反应患者大多数是无症状的。可通过超声心动图来发现是否移植心脏有左室功能不全。超声心动图可能显示收缩功能急性递减下降或是在不太容易检出的舒张功能恶化。发生心脏排异反应时,中心静脉压升高所致继发性肝淤血引起的胃肠道症状可能十分显著,当寻找引起胃肠道症状的其他原因时可导致排异诊断延迟。

少数情况下,ACR表现为房性心律失常,包括心房提前除极、心房颤动或心房扑动。在开展心脏移植的前10年,发热和心电图上QRS波幅降低是ACR的诊断性特征,但在钙调磷酸酶抑制剂时代,这些表现不常见^[12]。

4 AR的监测

ACR需要由心内膜心肌活检进行病理确诊,心内膜心肌活检应作为心脏移植术后常规监测的一部分而实施,偶尔在因新发左室功能不全的提示性症状或有超声心动图证据时实施。在移植后最初3~6个月ACR最常见,这段时间应进行较为频繁的排异反应监测。一项报道显示77例患者中有8例出现3A级或更高级别的排斥反应;不存在早期排斥反应并不能预测无晚期排斥反应^[13]。

移植术后心肌心内膜活检监测方案:移植后4周内,每周1次;术后4~6周,每2周1次;移植后6周~6个月,每月1次;移植后6个月~1年,每3个月1次;移植后第2年,每年3~4次;移植2年后,每年1~2次。此外,在细胞排斥反应治疗1~2周后通常进行随访活检,以评估治疗的充分性^[14]。如果治疗期间涉及到调整糖皮质激素或维持性免疫抑制方案,上述随访方案应当同时进行调整。然而,临床情况稳定的患者,对其长期(如移植后大于1~2年)实施心肌心内膜活检监测的价值已经产生争议。一项来自心脏移植数据库的研究显示,移植5年后进行的活检监测无获益^[14]。

心内膜心肌活检一般在心导管室或专用活检室中进行。在X线透视下或偶尔使用超声心动图监视下,心内膜心肌活检钳(类似于支气管镜活检钳)经由右颈内静脉,或者不太常用股静脉途径,沿上腔静脉穿过右心房和三尖瓣到达右心室。从右心室间隔部获得3~4个或更多可评估的心内膜心肌组织标本,每个标本含至少50%的心肌层组织,送病理进行评估^[9]。大多数获取的活检标本立即用10%甲醛缓冲液固定以行光学显微镜检查;部分组织也可被冷冻处理用于免疫组织化学检查。

三尖瓣关闭不全(tricuspid regurgitation, TR)是心脏移植受者相对特有的并发症,可能是由于反复多次的活检钳夹使三尖瓣腱索受损所致。报道的TR发病率为47%~98%,多达1/3的患者为中至重度TR。重度TR最常呈现连枷状瓣叶改变,连枷状瓣叶可能反映了三尖瓣腱索被活检钳损伤。其他可能促成的因素包括供受体之间大小不匹配所致的三尖瓣环扭曲以及心脏移植后肺动脉高压。心脏移植患者通常对TR耐受良好,但偶尔也需要进行瓣膜置换。美国一项对17例此类患者(占所有心脏移植受者的2%)的回顾性研究显示,瓣膜置换术的平均时间为移植术后77个月,在诊断为重度TR前的平均活检次数为33次^[15]。

目前有一些研究提出了无创排异反应监测手段,包括基因表达谱监测和外周血中供体来源游离DNA的百分比。

目前已发现一种11个基因的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测可鉴别0级排斥反应(静止)与中至重度排斥反应(1990年版分级系统中,分级 \geq 3A级;2004年版分级系统中,分级 \geq 2R级)^[16]。这项检测正确识别了84%的中至重度排斥反应。移植后超过1年的患者如果评分 <30 分,则出现中至重度排斥反应的可能性很小,阴性预测值为99.6%。尽管只是初步证据,但这一检测已被数个临床心脏移植项目采纳,主要用于心脏移植后6~12个月患者的观察。基因表达谱与有创检测对比试验(invasive monitoring attenuation through gene expression, IMAGE)对基因表达谱检测和常规活检之间进行了非劣效性对比,研究的主要复合结局为排斥反应伴血流动力学

受损、其他原因所致的移植物功能障碍、死亡或再次移植^[17]。602例患者于心脏移植后6个月至5年被纳入该试验。基因表达检测得分为30分(在中期试验中将该阈值增加至34分),则进行强制性心内膜心肌活检。2年复合结局累计发生率,在基因表达谱检测组和常规活检组之间差异无统计学意义[14.5%和15.3%;风险比(*HR*)=1.04;95%可信区间(95%*CI*)=0.67~1.68]。基因谱检测组发生需治疗的排斥反应发作比常规活检组更少。基因表达谱检测组发现的34次排斥反应发作中,只有6次是根据基因谱检测被发现的,其余排斥反应发作是通过心力衰竭症状或移植物功能障碍的超声心动图证据而被检出的。在常规活检组,47例排斥反应发作中22例无症状。之所以说这些观察结果可能对移植后监测有更深刻的含义,是因为根据移植物功能障碍发现的排斥反应其结局并不比早期活检检测发现的排斥反应结局更差。IMAGE研究的一个不足是该研究只纳入移植后6个月以上的患者,且85%的参与者为移植后1年或1年以上,而ACR主要发生在移植后前6个月。E-IMAGE(即早期IMAGE研究)是一项单中心非劣效性对比研究,将移植后2个月的60例患者随机分入基因表达谱组或心内膜心肌活检指导治疗组(每组30例患者)^[18]。其主要复合终点与原始IMAGE试验一样。结果显示,两组在复合终点、检出排斥反应或心功能方面没有差异。与IMAGE研究不同,该研究还包含基线时和移植后1年的血管内超声检查(intravascular ultrasonography, IVUS),两组心脏同种异体移植物血管病变的IVUS标志也没有差异。E-IMAGE研究结果提示,基因表达谱检测可能可以安全地用于移植后早期阶段(2个月及以上)。

另一种ACR的非侵入性诊断方法是评估外周血中供体来源游离DNA的百分比。定量游离DNA已在临床上用于21-三体产前诊断,并被开发作为“液体活检”来发现转移性癌^[19]。心脏移植受者中,ACR造成移植心脏损伤后,可观察到外周血中供体来源的游离DNA升高^[20]。一项前瞻性研究显示,在出现ISHLT 2R级ACR或ISHLT 2级AMR时,有44例成人和21例儿童心脏移植受者的外周血供体来源的游离DNA升高^[21]。一个研究组采用一

种略微不同的外周血中供体来源的游离DNA定量的方法,在26例心脏移植受者中非侵入性地检出了由ACR和心脏同种异体移植物血管病变引起的移植心脏损伤^[22]。目前尚需进一步研究来确定外周血中定量供体来源游离DNA作为检测ACR和其他形式心脏同种异体移植物损伤的非侵入性诊断技术的效用。

分子诊断性检测方法作为替代程序化心内膜心肌活检的效用以及其在免疫抑制剂减量和心脏移植受者长期管理其他方面的作用还需进一步验证。还有一些无创排斥反应监测手段的临床效果尚不确定,指南不建议应用,包括肌钙蛋白T;评估心电图的变化;心室起搏期间心肌内心电图;多普勒超声心动图测定;检测到整合反向散射分析的心肌声学改变;采用放射性标记的淋巴细胞、抗肌球蛋白抗体或膜联蛋白V(一种对凋亡细胞具有高亲和力的内源性蛋白)的影像学检查;心血管磁共振成像^[23]。

5 AR的病理学表现

ACR是应用光学显微镜检查,通过观测苏木精和伊红染色的心内膜心肌组织标本来诊断的。ACR在形态学上表现以淋巴细胞为主的单个核细胞浸润至心肌层的炎症反应为特征。在更严重的ACR病例中,还可见粒细胞浸润^[11]。分级较严重的排斥反应伴心肌损伤或坏死的证据。免疫组织学评估显示浸润性单个核细胞以T淋巴细胞为主^[9]。这些细胞呈CD4和CD8阳性,且在其表面表达高亲和力的白细胞介素-2受体。排斥反应还诱导主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类分子及细胞间黏附分子在心肌细胞和上皮细胞表面的表达增加^[24]。偶有患者发生显著影响血流动力学的AR,活检标本上却有极少或没有明显的淋巴细胞浸润或心肌细胞坏死^[24]。这些患者可能存在体液性排斥反应,这与抗体沉积有关,抗体沉积可通过免疫荧光(immunofluorescence, IF)显微镜来检测。体液性排斥反应的正规化描述在移植界已达成共识^[25]。

5.1 ACR:1990年版ISHLT急性细胞排斥反应分级系统于2004年进行了修订,并在2005年发表^[9],组织学表现可分为四个级别:0级,无排斥反应;1R级,轻度-间质性和/或血管周围浸润伴最多1个心肌细胞损伤灶;2R级,中度-2个或以上的

浸润灶伴相关心肌细胞损伤；3R级，重度—弥漫性浸润伴多灶性心肌细胞损伤，伴或不伴水肿、出血或血管炎。目前专家学者逐渐认识到，不同病理学家和医疗中心对心内膜心肌活检病理结果的解读可能存在较大差异。对结果解读缺乏一致性以及活检操作的成本和潜在并发症，已促使人们寻找检测排斥反应的替代方法。

5.2 急性AMR：2004年ISHLT报告对于急性AMR存在争议^[9]。此后，一项美国全国性会议的报告给出了AMR的定义^[25]。2011年，一个共识会议补充了AMR的诊断标准^[26]。AMR的诊断基于下列急性心肌毛细血管损伤的组织学特征^[9]：①光学显微镜下，心肌毛细血管损伤伴血管内巨噬细胞聚积；其他表现可能包括血管内血栓和间质水肿、出血和毛细血管内皮周围的中性粒细胞浸润。②针对毛细血管内AMR的IF或免疫过氧化物酶染色呈阳性，包括免疫球蛋白(IgG、IgM和/或IgA)、补体(C4d、C3d和/或C1q)以及CD68巨噬细胞染色。

几乎所有急性AMR患者的移植心脏组织学中均可发现伴有抗供体HLAⅠ类和Ⅱ类抗原的血清抗体；这些抗体可能在移植后新产生，或可能由于输血、使用左心室辅助装置、妊娠及先前移植而预先形成。还可能形成针对多种非HLA抗原的抗体，但这类抗体在AMR中的作用尚未充分确定^[27]。

与细胞排斥反应不同，大多数中心不常规筛查AMR，因此不同移植中心所报道的AMR发病率差异较大^[24]。一项纳入587例患者的单中心回顾性研究发现，19%的排斥反应发作由单纯AMR或血管性排斥反应所致，60%由单纯细胞排斥反应所致，23%由细胞和AMR的混合型排斥反应所致^[28]。

AMR可能发生在移植后第1个月内，并伴有抗供体抗体；如果受者已对供体HLA预先致敏，AMR可早至移植后2~7天发生；AMR还可能晚至移植后数月甚至数年发生^[28]。有2/3患者的早期发作存在移植物功能障碍，其中约1/2伴有血流动力学受损〔休克、低血压、心输出量降低和/或肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)升高〕^[29]。相比之下，晚期发作时移植物功能障碍较少见(10%~15%)，但也可能伴有血流动力学受损^[29]。

5.3 非排斥反应表现：有几种情况可引起心脏同种异体移植中细胞浸润，必须将这些过程与AR进行区分。2004年ISHLT修订版中纳入了下列非排斥反应的活检病理表现^[9]：缺血性损伤、Quilty效应、感染、淋巴细胞增殖性疾病。

心脏移植围术期缺血性损伤可导致心肌细胞坏死，这是由于供者外伤伴儿茶酚胺过量、危重症治疗期间的升压治疗、体外器官缺血，或再灌注损伤。移植后早期缺血性损伤的组织学表现包括与细胞浸润不成比例的心肌细胞坏死，以多形核细胞而不是单个核细胞浸润为主。较晚期缺血性损伤与同种异体移植冠状动脉疾病有关，又称为移植性血管病^[30]。

Quilty效应是指存在1个或以上的心内膜下致密的淋巴细胞浸润灶，由第1例被发现的患者的名字命名。Quilty病灶在以下2个方面不同于排斥反应：病灶延伸至心脏心内膜表面，它们包含相当大一部分B淋巴细胞。Quilty病灶被认为没有临床意义^[31]。

机会性感染可引起同种异体移植心脏心肌层淋巴细胞浸润^[32]，如巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和弓形虫心肌炎。这些感染可通过在淋巴细胞中存在特征性CMV包涵体或者在心肌层中存在弓形虫微生物来与排斥反应进行鉴别^[33]。

罕见情况下，移植后淋巴增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLDs)累及心脏，表现为异型淋巴细胞的心肌浸润^[34]。大多数PTLDs由B淋巴细胞的恶性转化所致；免疫组织学评估可将此类浸润与排斥反应中以T淋巴细胞为主的浸润相鉴别。此外，使用原位杂交常可检出这些细胞中的EB病毒基因表达。

参考文献

- [1] 刘天起. 原位心脏移植研究进展：术后排斥反应的诊治[J]. 山东医药, 2006, 46(6): 72-73.
- [2] 贾柳, 侯桂英, 叶明, 等. 1例心脏移植术后存活18年危重患者的救治体会[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(7): 444-445.
- [3] Grauhan O, Müller J, v Baeyer H, et al. Treatment of humoral rejection after heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 1998, 17(12): 1184.
- [4] 张伟杰, 陈知水, 魏来, 等. 心脏死亡器官捐献移植13例报告[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(1): 17-21
- [5] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; focus

- theme : early graft failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (10) : 1244-1254.
- [6] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation : thirty-first official adult heart transplant report—2014 ; focus theme : retransplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33 (10) : 996-1008.
- [7] Kubo SH, Naftel DC, Mills RM Jr, et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation : a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group [J]. J Heart Lung Transplant, 1995, 14 (3) : 409-418.
- [8] Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation : thirty-third adult lung and heart-lung transplant report—2016 ; focus theme : primary diagnostic indications for transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35 (10) : 1170-1184.
- [9] Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24 (11) : 1710.
- [10] Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients : 1-year report [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (6) : 1377-1386.
- [11] Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise : a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database [J]. J Heart Lung Transplant, 1997, 16 (8) : 813.
- [12] Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation [J]. Am J Cardiol, 1992, 70 (11) : 1061-1063.
- [13] Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, et al. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20 (5) : 497-502.
- [14] Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy : a multi-institutional analysis [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25 (12) : 1402-1409.
- [15] Alharethi R, Bader F, Kfoury AG, et al. Tricuspid valve replacement after cardiac transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25 (1) : 48-52.
- [16] Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (1) : 150-160.
- [17] Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (20) : 1890-1900.
- [18] Kobashigawa J, Patel J, Kittleson M, et al. Results of a randomized trial of allomap vs heart biopsy in the first year after heart transplant : Early invasive monitoring attenuation through gene expression profiling trial [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32 (4) : s203.
- [19] Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy : monitoring cancer-genetics in the blood [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10 (8) : 472-484.
- [20] Snyder TM, Khush KK, Valentine HA, et al. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (15) : 6229-6234.
- [21] De Vlamincq I, Valentine HA, Snyder TM, et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection [J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (241) : 241ra77.
- [22] Hidestrand M, Tomita-Mitchell A, Hidestrand PM, et al. Highly sensitive noninvasive cardiac transplant rejection monitoring using targeted quantification of donor-specific cell-free deoxyribonucleic acid [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (12) : 1224-1226.
- [23] Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32 (2) : 405-412.
- [24] Briscoe DM, Yeung AC, Schoen FJ, et al. Predictive value of inducible endothelial cell adhesion molecule expression for acute rejection of human cardiac allografts [J]. Transplantation, 1995, 59 (2) : 204-211.
- [25] Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation [J]. Am J Transplant, 2004, 4 (7) : 1033-1041.
- [26] Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensinger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (3) : 252-269.
- [27] Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, et al. Impact of left ventricular assist device (LVAD) -mediated humoral sensitization on post-transplant outcomes [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24 (12) : 2054-2059.
- [28] Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease : clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection [J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19 (6) : 518-521.
- [29] Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22 (1) : 58-69.
- [30] Fyfe B, Loh E, Winters GL, et al. Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury. Morphological features and clinical significance [J]. Circulation, 1996, 93 (6) : 1133-1140.
- [31] Joshi A, Masek MA, Brown BW Jr, et al. "Quilty" revisited : a 10-year perspective [J]. Hum Pathol, 1995, 26 (5) : 547-557.
- [32] 彭润生, 王春生, 陈昊, 等. 心脏移植 (HTx) 围术期后机会性感染的治疗 [J]. 复旦学报 (医学版), 2014, 41 (1) : 98-101.
- [33] Gonwa TA, Capehart JE, Pilcher JW, et al. Cytomegalovirus myocarditis as a cause of cardiac dysfunction in a heart transplant recipient [J]. Transplantation, 1989, 47 (1) : 197-199.
- [34] Eisen HJ, Hicks D, Kant JA, et al. Diagnosis of posttransplantation lymphoproliferative disorder by endomyocardial biopsy in a cardiac allograft recipient [J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13 (2) : 241-245.

(收稿日期: 2017-07-13)

郑 哲

郑哲，教授，博士研究生导师，中国医学科学院阜外医院院长助理，外科管委会主任，国家心血管病中心副主任兼办公室主任。郑哲教授致力于心血管外科临床和科研工作 23 年，获中组部“万人计划”领军人才、教育部“长江学者”特聘教授、科技部中青年领军人才、国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”等人才奖励。主刀完成逾 2 000 例心脏移植、冠心病外科、瓣膜外科等各类复杂心血管外科手术，并牵头胸腔镜微创心脏外科手术的开展及全国推广。以第一或通讯作者于 *New England*



Journal Medicine、*Journal of the American College of Cardiology*、*Circulation* 等 SCI 收录杂志发表论文 39 篇，累计影响因子 245.4，同时为美国胸外科学协会会员。以第一完成人获北京市科技进步奖一项。郑哲教授带领开展了以“提高冠心病外科疗效”为核心的医疗结果评价研究，建立了心血管外科注册登记系统和质量评价体系，提高了全国心外科医疗质量；积极开展心血管外科技术疗效对比研究，为临床实践提供循证证据，多项研究被写入国际临床诊疗指南；同时，郑哲教授领导建立了适用于中国人的心血管外科风险评估模型，并探索可用于评估和预测的新型生物标记物，量化评估外科手术风险和指导临床决策。作为博士研究生导师，郑哲教授主持国家自然科学基金面上项目、科技部“863”计划、国家科技支撑计划等国家 and 省部级科研项目 8 项；负责设立北京协和医学院“心血管外科学”研究生课程。