

> 3 mg/L, 这一指标在正常人群中的出现率常< 10%, 在慢性心绞痛患者也< 20%, 但在不稳定心绞痛患者中则有多达65%患者可出现, 急性心肌梗死患者中可多达90%患者阳性。其他炎症标志物或心肌损伤标志物白介素-6、肿瘤坏死因子、P选择性、E选择性、纤维蛋白原、BNP、肌钙蛋白I或T, 在冠心病患者中均可出现阳性。

8 无症状性心肌缺血的治疗

临床医师对于临床已确诊或冠心病高危患者应进一步作检查及治疗, 以明确是否有无症状性心肌缺血存在。其次需劝其戒烟、酒, 改变生活方式, 有高血压、高血脂、糖尿病时应积极治疗。目前, 多数学者认为他汀类调脂药不仅有调脂作用, 而且有抗炎症, 促进侧支循环作用。国外有报告主张“强力调脂”, 即使用较大剂量他汀类药, 如立普妥80 mg/d在1~2个月内将LDL-C降至75~80 mg/L, 但在国内响应者较少。一是费用高, 二是毒副作用尚需较长时间观察随访。另外, 对冠心病病人应用ACEI制剂、硝酸甘油制剂、 β 阻滞剂、钙阻滞剂, 适当使用抗凝、抗血小板制剂,

可使无症状心肌缺血发生率减少75%, 其他PTCA、置放药物支架、冠脉搭桥术也可选择应用。

9 无症状性心肌缺血的预后

无症状性心肌缺血患者的预后与冠脉受累程度、缺血范围、心功能情况, 以及应激强度均有关系。由于临床无症状, 病人常不就诊, 临床医师也未引起重视而行进一步检查或治疗, 实际上无症状性心肌缺血预后比有症状者更差。有报告无症状性心肌缺血者的年死亡率为27%, 而有症状者仅为21%, 差别很大。美国Framingham研究报告一组5127例随访30年的冠心病病例, 其中708例发生急性心肌梗死, 50%为无症状性心肌缺血, 女性60岁以上、男性糖尿病患者居多。另外, 心率较快、左室肥大、临床无症状者发生猝死的几率远比有症状者高。

2004年澳大利亚Briegger报告14国20881例不稳定心绞痛者中, 有8.4%为无症状性心肌缺血, 其中23.8%在发病初期被误认为其他疾病。这组病人院内病死率为13%, 显著高于有症状患者的4.3%, 且多为猝死。

心脏移植后同种异体血管病的药物治疗研究

福建医科大学附属协和医院胸心外科研究所(350001)

杨昭伟 综述 陈良万 审校

【中图分类号】R654.2, R972 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2005)02-0139-03

心脏移植已经成为治疗终末期心力衰竭病人的有效措施, 但心脏移植后同种异体血管病(CAV)却成为限制心脏移植病人术后长期存活的主要因素之一。据有关文献统计^[1], 心脏移植术后5年CAV的发生率高达20%~40%, 其发病率之高不得不为人们所重视。CAV的发生可能是多种因素联合作用的结果, 如移植物缺血-再灌注损伤、对同种异体抗原的排斥反应、体液免疫应答、病毒感染、高脂血症、高血压等。CAV的病理学改变与动脉粥样硬化有明显差异, 主要是弥漫性的内膜向心性的异常增生, 以及平滑肌细胞的增殖及巨噬细胞和T淋巴细胞的浸润, 最终导致远端血管的闭塞^[2]。由于供心是无神经支配的, 因此心脏移植受体通常发生无痛性心肌缺血, 并以充血性心力衰竭或猝死为首发症状。因而, 在临床上, 早期发现显得尤为重要, 定期的冠状动脉造影片和血管内超声成像可以对其作出早期诊断。在治疗上, 虽然仍未发现有效的治疗措施(除了再次心脏移植), 但近些年来在国外发现有些药物可明显延缓CAV的进程, 本文对CAV的几种治疗药物研究进行综述。

1 钙通道阻滞剂

体外细胞培养和动物实验研究结果已经证实, 钙通道阻滞剂有助于延缓CAV的发生。Atkinson等^[3]报道了在大鼠异位心脏移植模型中, 氨氯地平可以明显地减轻移植后冠状动脉管腔的狭窄程度。D'Ambrosio等^[4]在体外混合淋巴细胞培养中已经证实, 地尔硫草能够增加白介素-1的产生,

细胞施加影响。而在一项临床非双盲随机实验研究中^[5], Schroeder等在对116个心脏移植病人的连续跟踪随访中发现, 地尔硫草治疗组, 其追踪血管造影图上的变化比对照组更不明显, 并在此后的1年和2年随访中有更高的存活率。虽然目前相关的机制研究仍在进行中, 但钙拮抗剂能够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^[6], 因而对心血管有一定的保护作用; 也有报道认为^[7], 钙通道阻滞剂有稳定内皮的功能, 并抑制血小板的聚集反应, 减少血小板源性生长因子的释放, 从而减轻内膜的增殖。但也有动物实验表明^[8], 在大鼠的同种异体血管病模型中, 地尔硫草直接保护血管舒张功能而无法抑制内膜的增殖。

2 血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素转换酶抑制剂不但能阻断具有强血管收缩活性的血管紧张素II的生成, 而且能促进局部血管缓激肽的聚集, 并依次激活左旋精氨酸-一氧化氮途径^[9]。Kobayashi等^[10]在研究大鼠异位心脏移植模型中发现, 卡托普利治疗组比起对照组, 有较低的细胞和血管排斥发生率, 内膜和平滑肌细胞的增殖也明显减轻。Furukawa等建立一个主要组织相容性抗原相匹配的心脏移植模型^[11], 即将DBA/2小鼠的心脏异位移植到B10.D2小鼠上, 在没用任何免疫抑制药物的情况下, 有70%小鼠在第70天仍存活, 并予以卡托普利和血管紧张素II受体拮抗剂TCV-116, 实验表明, 二者

II 可能直接参与内膜的增生和纤维化。在临床试验上, Mehra 等^[12]对 32 名心脏移植病人术后一年用血管内超声检查证实, 用血管紧张素转换酶抑制剂治疗的病人, 术后内膜增生的程度明显减轻。虽然目前仍缺乏大量临床研究资料来支持血管紧张素转换酶抑制剂的治疗 CAV 的效果, 但这些动物实验结果仍可以给我们治疗上提供有利的参考依据。

3 免疫抑制剂

雷帕霉素 (Rapa) 是一种新型的免疫抑制剂, 于 1977 年 Martarl 发现其具有免疫抑制作用开始应用于临床抗移植急性排斥反应并初显其效。之后又有人证实, Rapa 具有抑制移植血管内皮细胞损伤和动脉内膜细胞浸润以及血管平滑肌细胞增殖的作用^[13], 临床上已有应用 Rapa 涂层支架预防支架植入后血管再狭窄。而事实上, 动物和临床试验均已证实 Rapa 在治疗 CAV 方面的疗效。Poston 等^[14]建立了四种啮齿动物 CAV 的模型, 其中把 PVG 种属心脏移植到 ACI 受体, 移植物的免疫组织化学检查发现直至 90 天时血管周围有 CD4⁺ T 细胞和为数不多的巨噬细胞浸润, 流式细胞仪检查反映 90 天时有抗供体的抗体, Rapa 治疗明显抑制之。Schmid 等^[15]也证实了对于长期存活的兔同种异体心脏移植, Rapa 能够抑制移植后血管病的发生。而在一项临床随机对照试验中^[16], 发现 Rapa 的应用有效地延缓 CAV 的发生并减少了临床心血管事件的发生。

他克莫司、西罗莫司和依维莫司作为新型的大环内酯类免疫抑制剂, 近年来对其研究甚广。他克莫司 (FK506) 通过类似于环孢素 A 但更有效的分子机制发挥作用, 大概是通过抑制 T 细胞的浸润从而抑制细胞因子的合成^[17]。Meiser 等比较 FK506 和环孢素对大鼠心脏移植后血管病的影响, 结果前者 CAV 发生程度更重, 后来 Arai 等也得出相一致的结果, 然而 Wu 等得出的结果却截然不同^[18]。

在一个大型的多中心的随机双盲试验中^[19], 对依维莫司 (两种剂量: 1.5 mg/d 和 3.0 mg/d) 和硫唑嘌呤在预防 CAV 方面进行了比较, 两组都同时配合强的松和环孢素 A 治疗, 且所有病人都给予他汀类药物降脂, 并于术后 6 周内和术后 12 个月予行血管内超声成像。结果表明, 接受依维莫司治疗组, 发生移植物衰竭、死亡、再移植、重度排斥反应及丧失随访的病人, 比硫唑嘌呤组要少得多; 血管内超声成像也证实, 依维莫司组的内膜增生程度比硫唑嘌呤组要轻得多, 特别是高剂量依维莫司组移植后血管病发生率更低。

4 HMG-CoA 还原酶抑制剂

在对各种可能减慢 CAV 发生的药物研究中, 他汀类药物 (即 HMG-CoA 还原酶抑制剂) 因其不仅有降脂的功效而且有免疫调节的优点而逐渐为人们所重视。因为在对 CAV 的病因研究中, 高胆固醇血症是其中的一个危险因素, 而他汀类药物则可以通过竞争性抑制 3-羟-3-甲-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶达到阻断胆固醇合成的目的; 另一方面, 据国外有关文献报道^[20], 他汀类可能通过多种机制参与免疫应答的调节, 包括调节内膜的募集反应、分化和增殖, 调节免疫活性细胞分泌因子、直接抑制迟发型超敏反应性炎症以及抑制 NK 细胞的细胞毒性等。

Maggard 等^[21]在大鼠心脏移植慢性排斥模型中观察普

移植物衰竭的慢性血管排斥反应。Kobashigawa 等^[22]随机让 97 个心脏移植病人接受普伐他汀或非他汀类药物, 12 个月后随访, 他汀治疗组比起对照组, 平均胆固醇水平明显降低, 伴有血流动力学异常的心脏排斥反应更少见, 生存率明显提高, CAV 发生率明显下降。目前有人认为普伐他汀能削弱 NK 细胞的毒性且与环孢素 A 有协同抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的活性^[23]; 而辛伐他汀能抑制生长因子诱导的细胞增殖并调节血栓素 A₂ 的活性, 并与心脏移植病人术后更高的长期存活率和更低的 CAV 发生率密切相关^[24]。因此, 目前很多治疗中心都不考虑血中胆固醇水平而直接在心脏移植术后早期就开始应用 HMG 还原酶抑制剂治疗。

5 吗替麦考酚酯

吗替麦考酚酯 (MMF) 是霉酚酸的一种衍生物, 具有抗代谢的作用, 而在灵长类动物模型中^[17], 发现它能延长心脏移植存活时间, 诱导供体免疫耐受, 并逆转细胞急性免疫排斥。也有动物模型证实 MMF 有直接抗平滑肌细胞增殖的活性^[25], 因此人们开始关注它能否直接应用于 CAV 的治疗, 后来在大鼠的异位心脏移植模型中证实了这一点^[26]。

一项多中心的双盲的随机对照试验表明^[27], 将 650 个心脏移植病人分为两组, MMF 治疗组 (n=327) 和硫唑嘌呤治疗组 (n=323), 两组均在联合强的松和环孢素 A 治疗的情况下, 3 年内用血管内造影术或血管内超声成像随访, 并没发现两组 CAV 的进展有明显的不同, 然而 MMF 治疗组的死亡率和免疫排斥发生率明显低于硫唑嘌呤治疗组, 进展过程中的 CAV 病人数也较少。

参 考 文 献

- Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17 (8): 744~753.
- Juan M, Aranda Jr, James Hill. Cardiac transplant vasculopathy. *J Chest*, 2000, 118 (12): 1792~1800.
- Atkinson JB, Wudel JH, Hoff SJ, et al. Amlodipine reduces graft coronary artery disease in rat heterotopic allografts. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12 (6): 1036~1043.
- D' Ambrosio A, Giacomini E, Camponeschi B, et al. Diltiazem modulates monokine production in human mixed lymphocyte culture. *Transplantation*, 1998, 65 (10): 1411~1413.
- 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 (3): 164~170.
- Noll G, Buhler FR, Yang Z, et al. Different potency of endothelium-derived relaxing factors against thromboxane, endothelin, and potassium chloride in intramyocardial porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 18 (1): 120~126.
- Betz E, Weiss HD, Heinle H, et al. Calcium antagonists and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 18 (Suppl 10): S71~S75.
- Takami H, Backer CL, Crawford SE, et al. Mavroudis C. Diltiazem preserves direct vasodilator response but fails to sup-

- 9 Yang Z, Arnet U, Segesser L, et al. Different effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in human arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993, 22 (Suppl 10): S17~S22.
- 10 Kobayashi J, Crawford SE, Backer CL, et al. Captopril reduces graft coronary artery disease in a rat heterotopic transplant model. *Circulation*. 1993, 88 (5): 286~290.
- 11 Furukawa Y, Matsumori A, Hirozane T, et al. Angiotensin II receptor antagonist TC V-116 reduces graft coronary artery disease and preserves graft status in a murine model: a comparative study with captopril. *Circulation*. 1996, 93 (2): 333~339.
- 12 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 (12): 853~854.
- 13 Belitsky P, Gulnikar A, He G, et al. Effect of immunosuppression on chronic rejection in the rat aortic allograft model. *Transplant Proc*. 1993, 25 (1): 935.
- 14 Poston RS, Billingham M, Hoyt EG, et al. Rapamycin reverses chronic graft vascular disease in a novel cardiac allograft model. *Circulation*. 1999, 100 (1): 67~74.
- 15 Schmid C, Heeman U, Azuma H, et al. Rapamycin inhibits transplant vasculopathy in long-surviving rat heart allograft. *Transplantation*. 1995, 60 (7): 729~733.
- 16 Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation*. 2003, 108 (1): 48~53.
- 17 Nair RV, Morris RE. Immunosuppression in cardiac transplantation: a new era in immunopharmacology. *Curr Opin Cardiol*. 1995, 10 (2): 207~217.
- 18 Weis M, Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Circulation*. 1997, 96 (6): 2069~2077.
- 19 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 (9): 847~858.
- 20 Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002, 13 (6): 1673~1681.
- 21 Maggard MA, Ke B, Wang T, et al. Effects of pravastatin on chronic rejection of rat cardiac allografts. *Transplantation*. 1998, 65 (2): 149~155.
- 22 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effects of pravastatin of outcome after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995, 333 (10): 621~627.
- 23 Katznelson S, Wang XM, Chia D, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro. *J Heart Lung Transplant*. 1998, 17 (4): 335~340.
- 24 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*. 1997, 96 (5): 1398~1402.
- 25 Humiston DJ, Taylor AG, Kfour D, et al. Mycophenolate mofetil: history and introduction into clinical heart transplantation. *Cardiovasc Eng*. 1997, 2 (1): 198~203.
- 26 Raisanen-Sokolowski A, Myllarniemi M, Hayry P. Effect of mycophenolate mofetil on allograft arteriosclerosis. *Transplant Proc*. 1994, 26 (6): 3225.
- 27 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: Mycophenolate mofetil investigators. *Transplantation*. 1998, 66 (4): 507~515.

RT-PCR 技术检测乳腺癌血行转移的研究进展

黄伟伟¹ 综述 陈 强² 叶韵斌² 审校

【中图分类号】R737.9 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2005)02-0141-04

乳腺癌是我国女性常见的恶性肿瘤,大部分临床上可发现的乳腺肿瘤(最高可达90%)限于乳腺以及临近的腋窝淋巴结。尽管这些病人术后没有常规方法可测量的病灶,仍然有30%~40%的人在10年内出现转移性病灶^[1]。发生治疗失败的主要原因是在肿瘤发生发展过程中乳腺癌细胞的全身播散^[2]。通常认为瘤细胞进入外周血中的微转移是肿瘤远处转移的必需步骤^[3]。随着分子生物技术的发展,特别是逆转录多聚酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)技术的成熟和完善,检测外周血微转移肿瘤细胞已成为目前研究的热点。本文对国内外应用 RT-

PCR 技术检测乳腺癌骨髓和外周血微小转移的研究状况做一综述,探讨微小转移灶检测的方法和临床价值。

1 RT-PCR 方法对相关基因标志的检测

众多文献报道用 PCR 方法在癌症病人的外周血和淋巴结中发现了肿瘤相关的 DNA 突变包括 K-ras、p53、erbB-2 等,但是因为游离的 DNA 亦能够在血浆和淋巴结中发现,所以这些发现不能充分反映循环肿瘤细胞的存在。RT-PCR 的方法则是应用逆转录扩增 cDNA 的方法探查基因转录物的存在。因为 RNA 是非常不稳定的并且仅仅在活的细胞中存在,所以 RT-PCR 检测更可靠地反映循环肿瘤细胞的存在。