

# 心肌灌注断层显像与心内膜心肌活检 远期监测心脏移植术慢性排斥反应

吴锡阶, 廖崇先, 陈道中, 李增棋, 廖东山, 黄雪珊

**摘要:** 目的 评估心肌灌注断层显像与心内膜心肌活检在心脏移植术后远期监测慢性排斥反应中的作用。  
方法 在同一时期对 7例心脏移植术后远期存活患者行心肌灌注断层显像与心内膜心肌活检,将两种方法的结果对比研究。  
结果 7例受体中,有 4例患者的心内膜心肌活检为轻度慢性排斥反应,相应地心肌灌注断层显像为心肌血流灌注尚均匀,特异度为 66.7%,1例漏诊,2例误诊。  
结论 心内膜心肌活检和心肌灌注断层显像都是监测慢性排斥反应的方法,前者仍然是诊断慢性排斥反应的金标准,后者对诊断有一定的特异性。

**关键词:** 心脏移植; 移植排斥; 心肌; 体层摄影术; 发射型计算机; 单光子; 活组织检查

**中图分类号:** R654.280.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2235(2003)01-0076-03

心脏移植是治疗各种终末期心脏病唯一有效的治疗方法,由于新型免疫抑制剂不断问世,使得心脏移植的临床疗效得以不断提高。但是由慢性排斥反应导致的移植心脏冠状动脉弥漫性闭塞仍然是移植患者在术后远期最主要的并发症,是导致患者术后远期死亡的主要原因,监测慢性排斥反应以了解移植心脏冠状动脉病变显得非常重要。笔者采用两种方法监测慢性排斥反应并对结果进行对比。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 7例受体,均为男性,年龄  $31.6 \pm 6.5$  岁(16~45岁)。术前均诊断为扩张型心肌病。行多普勒彩色超声心动图检查示:左心室舒张末期内径(LVEDD)  $73.9 \pm 4.8$  mm,收缩末期内径(LVESD)  $62.6 \pm 4.5$  mm,缩短分数(FS)  $12.2\% \pm 3.8\%$ ,射血分数(EF)  $24.6\% \pm 6.3\%$ 。术前常规进行实验室生化、内分泌学、相关细菌学、病毒学检查以及各种物理辅助检查,特别是进行漂浮导管(Swan-Ganz导管)检查测定肺血管阻力,从总体上进行手术适应证评估。供体均为男性,脑死亡者,年龄 20~30岁,供受者之间 ABO 血型一致,淋巴细胞毒抗体试验(PRA)阳性率  $< 10\%$ 。

1.2 手术情况 所有病例均在气管内插管静脉麻醉、中度低温体外循环下行原位心脏移植术。供心保护液采用  $4^{\circ}\text{C}$  Stanford 大学溶液配方及福协 IV 号配方。供心热缺血时间 9~16 min,冷缺血时间 80~128 min,体外循环(CPB)转流时间 118~160 min。

1.3 免疫抑制治疗 本组 7例受体术后远期均采用经典的三联免疫抑制治疗方案,即环孢素 A(CsA)  $6\sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,硫唑嘌呤(Aza) 2 mg

$\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  和强的松(Pre)  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。CsA 用量根据血药浓度谷峰值(TDX 法检测)调节,本组术后头 6 个月血药浓度谷峰值调节在  $250 \text{ ng/ml}$  左右,术后 7 个月至 2 年调节在  $200 \text{ ng/ml}$  左右,术后第 3 年至第 5 年调节在  $150 \text{ ng/ml}$  左右,第 6 年以后调节在  $100\sim 150 \text{ ng/ml}$ 。

1.4 心肌灌注断层显像 放射性药物采用  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$   $25 \text{ mCi}$ ,静息下静脉注射后 1.5 h 心肌灌注显像沿左室长短轴分别横断面、冠状面以及矢状面断层,每层  $0.45 \text{ cm}$ 。

1.5 心内膜心肌活检 取右侧颈内静脉中段为穿刺点,常规消毒、铺巾,严格无菌操作,行颈内静脉穿刺成功后送入导引钢丝,局部扩张皮肤、皮下组织,沿导引钢丝置入一塑料鞘管,然后沿鞘管置入经肝素水浸泡的活检钳,在多普勒彩色超声的导引下将活检钳的尖端送至右心室靠近心尖处以及右心室的室间隔面,分别快速夹取心内膜心肌组织,标本送病理检查。

## 2 结果

本组 7例移植受体均长期存活,生活质量良好,分别于术后第 10~68 月行心肌灌注断层显像和心内膜心肌活检检查,结果见表 1。

例 1,5 的心肌灌注断层显像见图 1A,1B,其余患者的灌注显像图基本正常(以例 7 为代表,图 1C)。例 2 心内膜心肌活检报告,心肌组织局灶性淋巴细胞浸润,间质中纤维组织增生,心肌细胞无肥大,亦无坏死改变,动脉内膜细胞无增生变厚,符合中度慢性排斥反应(图 2)。例 4 心肌纤维横纹肌存在,心肌间质轻度水肿,纤维组织增生,脂肪细胞浸润,血管轻度扩张充血,管周或间质可见淋巴细胞浸

表 1 7例移植受体的心肌灌注断层显像和心内膜心肌活检结果

病例	年龄 (岁)	检查时间 (月)	心肌灌注断层显像 (左心室)	心内膜心肌活检 (排斥反应)
例 1	39	10	下壁、后壁心肌血流灌注减低	轻度慢性
例 2	25	23	心肌血流灌注尚均匀	中度慢性
例 3	33	28	心肌血流灌注尚均匀	轻度慢性
例 4	16	31	心肌血流灌注尚均匀	轻~中度急性
例 5	32	32	前壁心肌血流灌注减低	轻度慢性
例 6	31	41	心肌血流灌注尚均匀	轻度慢性
例 7	45	68	心肌血流灌注尚均匀	轻度慢性

间质纤维组织轻度增生,少量淋巴细胞浸润,符合轻度慢性排斥反应(图 4)

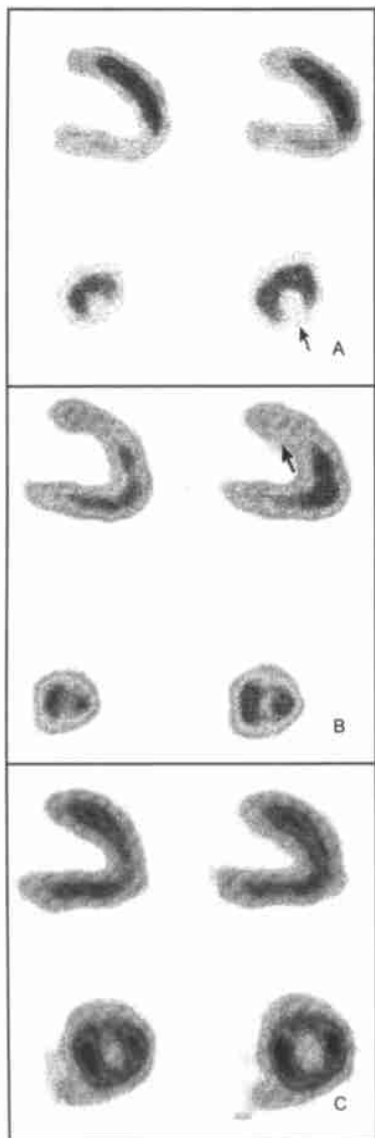


图 1 心肌灌注断层显像

A. 例 1(↑: 同位素充盈缺损) B. 例 5 C. 例 7. 同位素灌注正常.

### 3 讨 论

3.1 在实质性器官移植领域,由于免疫抑制剂的改

应上升为移植脏器失活的主要原因,尤以心脏移植为甚<sup>[1]</sup>。心脏移植后慢性排斥反应的主要特征是以增生为主,其病理学主要表现为供心间质纤维的增生,持续性血管周围炎症和广泛的中心性动脉硬化,并波及所有小动脉。心内膜心肌活检和心肌灌注断层显像都是监测慢性排斥反应的主要方法,在国外文献报道中对移植术后远期存活患者的结果基本一致,即当心肌活检结果出现中度以上慢性排斥反应时,心肌灌注血流显像减低<sup>[2]</sup>。

3.2 在诊断慢性排斥反应的方法中,心肌活检是最主要的方法,本组 7例受体的最后诊断主要依据心肌活检的病理学改变。从本组两种方法结果对比可以看出,有 4例患者的心内膜心肌活检结果为轻度慢性排斥反应,而相应地心肌灌注断层显像结果为心肌血流灌注尚均匀,特异度为 66.7%,1例漏诊,2例误诊,探讨其可能的原因如下:

3.2.1 研究表明,急性排斥反应和免疫抑制不力是导致慢性排斥反应的高危因素<sup>[3]</sup>。本组所有受体的环孢素 A 血药谷值浓度和国外文献报道相比均较高,而且术后回顾性分析表明本组 7例受体的慢性排斥反应的程度低于国外文献报道<sup>[4]</sup>,同时本组的心肌活检也证实了这点。由此推测本组 7例受体的冠状动脉增殖性病变较轻,尚不足以引起心肌广泛的供血不足,因此也不足以影响<sup>99m</sup>Tc-MIBI对心肌的灌注,显像表现为心肌血流灌注尚均匀,所以 4例患者两种方法的检查结果一致。

3.2.2 本组例 2心内膜心肌活检示中度慢性排斥反应而心肌灌注断层显像示左心室心肌血流灌注尚均匀,出现漏诊,可能因为该例患者术后时间较短,病理改变以心肌组织中大量纤维增生来确诊中度慢性排斥反应,但是冠状动脉的增殖性病变较轻,动脉管腔狭窄程度尚不足以影响<sup>99m</sup>Tc-MIBI对心肌的灌注,所以表现为心肌血流灌注尚均匀,说明移植术后早期心肌灌注断层显像在诊断慢性排斥反应方面灵敏性差。

3.2.3 本组患者例 1和例 5的心肌灌注断层显像表现为左心室局部的<sup>99m</sup>Tc-MIBI灌注减低,而心肌活检诊断为轻度慢性排斥反应,造成误诊,可能因为在摘取供心开始灌注停跳液时由于灌注压力较低引起主动脉瓣的返流导致左心室过度膨胀,局部心肌纤维断裂,造成术后局部心肌缺血,运动障碍,这点在术后通过心脏彩色超声检查证实,而不是由排斥反应导致。

通过对心内膜心肌活检以及心肌灌注断层显像两种方法监测心脏移植术后慢性排斥反应的结果

排斥反应的金标准,而心肌灌注断层显像虽然有一定的特异性,但灵敏性差.此外,由于病例数有限,心肌灌注断层显像对慢性排斥反应的诊断价值有待于进一步分析. (图 2~ 4见封四)

参考文献:

[1] Rene J. Duquesnoy R.J.李幼平. 移植免疫生物学 [M]. 北京:

科学技术出版社, 2000: 214.  
[2] 夏求明. 现代心脏移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 235.  
[3] Matas A.J. Chronic rejection-definition and correlates[J]. *Clin Transplant*, 1994, 8: 162-167.  
[4] Hosenpud J.D, Bennet L.E, Keck B.M, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 909-931.

# Clinical Value of Myocardial Perfusion SPECT and Endomyocardial biopsy in Long-term Monitoring Chronic Rejection after Heart Transplantation

WU Xi jie, LIAO Chong xian, CHEN Dao zhong, LI Zeng qi, LIAO Dong-shan, HUANG Xue-shan  
(Department of Cardiovascular Surgery, The Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To evaluate the clinical value of myocardial perfusion single-photon emission-computed tomography (SPECT) and endomyocardial-biopsy (EMB) in long-term monitoring chronic rejection after heart transplantation. **Methods** Seven long-term survival patients with heart transplantation underwent myocardial perfusion SPECT and EMB in the same period. The results of the two methods were compared. **Results** The EMB result showed mild chronic rejection in 4 of 7 recipients, while the myocardial perfusion SPECT all showed blood stream well-distributed. The SPECT specificity was 66.7%, one case missed diagnosis, two cases were misdiagnosis. **Conclusion** The EMB and myocardial perfusion SPECT are two different methods to monitor the chronic rejection in heart transplantation. The former is still the best criterion in the diagnosis and the latter also has certain specificity.

**KEY WORDS:** heart transplantation; Graft rejection; myocardium; tomography, emission-computed, single-photon; biopsy

## 凝胶电泳考马斯亮蓝微波染色

高凌云, 黄爱民, 黄健文

关键词: 电泳,聚丙烯酰胺凝胶;微波;染色  
中图分类号: R446 文献标识码: B 文章编号: 1000- 2235(2003) 01- 0078- 02

不连续聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)后的考马斯亮蓝 R250染色常用于观察蛋白质分离效果和定量分析,染色时间通常为 1~ 4 h,脱色需 8~ 12 h,笔者尝试将微波技术应用于蛋白质凝胶考马斯亮蓝的染色和脱色.

### 1 材料

- 1.1 微波炉 1台 750 W (NN-5652S,日本松下公司),分高、中、低火等六档.
- 1.2 洗液 A 甲醇 45 mL和等量双蒸水混合后加冰醋酸 10 mL

- 1.3 洗液 B 无水酒精 75 mL和冰醋酸 25 mL混合后加双蒸水至 1000 mL
- 1.4 考马斯亮蓝染液的配制 考马斯亮蓝 0.25 g溶于洗液 A 100 mL

### 2 方法

- 2.1 新鲜组织或 - 80℃冻存组织 0.1 g研碎后放入 Eppendorf(简称 EP)管中,加 K<sub>2</sub>SDS(十二烷基硫酸钠)500 μL煮沸 10~ 15 min,冷却后存 - 80℃冰箱备用<sup>[1]</sup>.
- 2.2 蛋白质的 SDS-PAGE凝胶的配制及电泳方法见文献 [2]
- 2.3 将电泳后的分离凝胶置于装有考马斯亮蓝染液 100

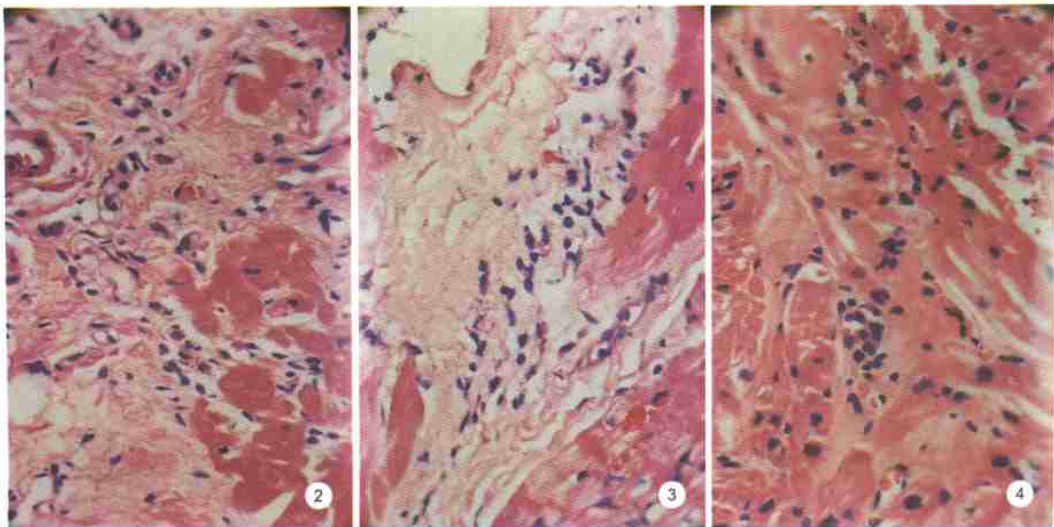


图2 例2心肌组织局灶性淋巴细胞浸润，间质中纤维组织增生。 图3 例4心肌纤维横纹肌存在，心肌间质轻度水肿，纤维组织增生，脂肪细胞浸润，血管轻度扩张充血，管周或间质可见淋巴细胞浸润。 图4 例1心肌细胞无明显肥大，间质纤维组织轻度增生，少量淋巴细胞浸润。

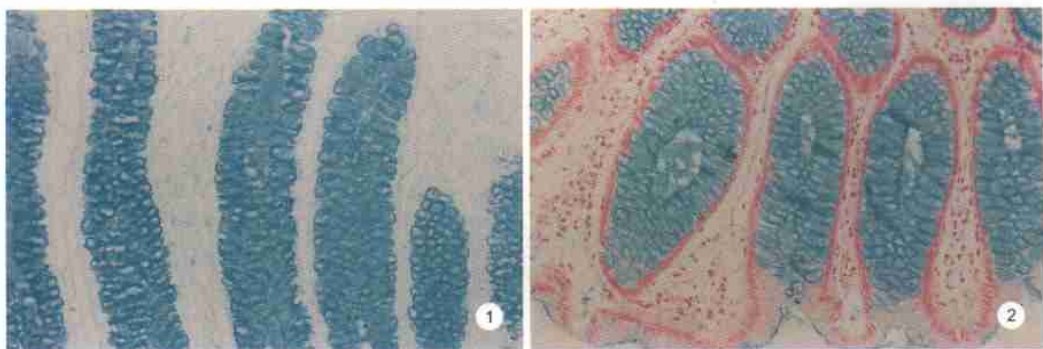


图1 结肠粘膜组织酸性粘液物质蓝色(AB染色 ×100) 图2 结肠粘膜组织酸性粘液物质蓝色，细胞核红色 (AB/核固红染色 ×200)