

心脏移植术后长期存活病例移植血管病变的临床分析

李君权, 安守宽, 章佰承, 乔友进*, 夏求明

(哈尔滨医科大学附属第二医院 心外科 黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] 目的 明确心脏移植术后患者冠状动脉病变及其对患者长期存活的影响。方法 对1992年4月至2000年4月在哈尔滨医科大学附属第二医院接受心脏移植超过10年的4例患者进行了回顾性分析。结果 4例患者都发生不同程度的移植血管病变,且10年后4例患者心脏射血分数(EF)全部>50%并心功能良好。其中1例存活时间超过了18年,是中国心脏移植术后存活时间最长的,也是亚洲现存心脏移植术后存活时间最长的。结论 心脏移植术后长期存活并维持其供体心脏的正常的血流动力学功能是可能的,术后移植血管病变是同种异体心脏移植术后的常见并发症,积极地预防有利于心脏移植患者的长期存活。

[关键词] 心脏移植; 长期存活; 移植血管病变

[中图分类号] R654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-1905(2012)04-0364-03

Clinical analysis of transplant vasculopathy of long-term survival patients after heart transplantation

LI Jun-quan, AN Shou-kuan, ZHANG Bai-cheng, QIAO You-jin, XIA Qiu-ming

(Department of Cardiovascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Objective To analyse the influence of the transplant vasculopathy after heart transplantation on long-term survival patients. **Methods** We analyzed clinical outcomes in the group of 4 patients (>10 years) who have undergone heart transplantation at The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University from April 1992 to April 2000. **Results** There was different degree of transplant vasculopathy in the long-term survival patients. Their left ventricular ejection fractions were more than fifty percent and cardiac function kept well. The longest survival patients was more than 18 years after transplantation who was the longest one in China and was the longest heart transplantation patient alive in Asia. **Conclusion** Long-term survivors could maintain normal hemodynamic function of their allografts and enable long-term survival after cardiac transplantation. Transplant vasculopathy are more common after transplantation. Aggressive preventive and therapeutic measures are essential to limit the risk factors for development of complications.

Key words: heart transplantation; long-term survival; transplant vasculopathy

人类很早以前就很想用“换心术”来实现治疗心脏病或者挽救生命的愿望,而今随着医疗科技的

进步、实验研究的发展及临床经验的积累,如今它已经不是个梦想。直到现在心脏移植已经在全球广泛应用,并已成为治疗心脏不可逆病变最为重要的方法。但随之而来的药物及并发症等众多问题限制了患者移植术后的生存质量和生存年限,其中主要问

[收稿日期] 2011-05-08

[作者简介] 李君权(1969-),男,黑龙江哈尔滨人,副主任医师,博士,硕士研究生导师,*通讯作者

题是移植排斥反应以及移植冠状血管病变。有调查显示,心脏移植术后 10 年移植血管病变得发生率约为 52%^[1]。本研究主要是分析患者心脏移植术后移植血管病变及其对患者长期存活影响,以指明我们下一步临床工作和研究方向。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择自 1992 年 4 月至 2000 年 4 月,于本院接受了同种异体原位心脏移植并长期存活超过 10 年的 4 例患者。其中供受体匹配程度良好,完成 ABO 血型相容性和及淋巴细胞毒性配合试验。受体肺血管阻力低于 6 WU 及肺动脉降压试验后肺血管阻力小于 3.5 WU,并无肿瘤、严重感染、严重结缔组织病及无肺血管阻力 > 8WU 等绝对或相对移植禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 手术操作技术:供体脑死亡后,心脏停搏液和局部低温的方法让心脏停跳,取出供体心脏并应用低温及特殊器官营养液保存。完善受体准备后,应用实施心脏原位移植。

1.2.2 免疫抑制方案:患者心脏移植后,应用标准

的免疫三联疗法包括:①环孢素;②硫唑嘌呤;③甲强龙。

1.2.3 随访:记录患者 CsA 血药浓度 3 个月 1 次,冠脉造影术、血管内超声、超声心动图各项每年 1 次,并观察患者生存状态。

1.2.4 冠状动脉的检查:两种方法检测血管病变:①冠状动脉造影术:患者于心脏移植后 4 周行第一次冠脉造影术,并以后每年尽可能同一时间行一次冠脉造影术,观察冠脉狭窄及血管变细情况;②血管内超声:行冠脉造影术并同时进行血管内超声检查以观察血管内膜增生程度、管壁斑块浸润范围及管腔狭窄程度。

1.3 统计学分析

运用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料

病例 1、病例 2、病例 4 均诊断为晚期扩张型心肌病,心力衰竭,病例 3 诊断为克山病,心力衰竭。最长随访期超过 18 年。临床资料见表 1。

表 1 患者一般临床资料

病例	诊断	移植术式	冷晶体液	术中心肌保护
例 1	扩张型心肌病	标准法	St. Thomas 液	持续高钾温血灌注
例 2	扩张型心肌病	标准法	St. Thomas 液	持续高钾温血灌注
例 3	克山病	全心法	St. Thomas 液	持续高钾冷血灌注
例 4	扩张型心肌病	全心法	St. Thomas 液	持续高钾冷血灌注

2.2 免疫抑制疗法

环孢素是主要的免疫抑制剂,4 例患者在移植术后 10 年仍然应用(表 2),10 年后所有患者都坚持应用少量环孢素。在 10 年的随访中,环孢素的平均用量由(320 ± 98) mg/d 逐渐减少到(150 ± 65) mg/d,血液中环孢素浓度由 260 ng/mL 下降到 138 ng/mL。

表 2 心脏移植术后随访 10 年中免疫抑制剂的变化

随访年限	环孢素血药浓度(ng · mL ⁻¹)	环孢素口服剂量(mg · d ⁻¹)
1 年	260 ± 81	320 ± 98
3 年	188 ± 56	269 ± 83
5 年	169 ± 50	263 ± 83
7 年	152 ± 61	199 ± 71
10 年	138 ± 39	150 ± 65

2.3 超声心动图

除病例 1 于移植后 17 年出现中等量心包积液、

轻度心包缩窄,其余 3 位患者左心功能正常,超声心动图无特殊改变。主要心功能指标见表 3。

表 3 2009 年 5 月超声心动图心功能测定

病例	射血分数 (EF, %)	每搏输出量 (SV, mL)	心输出量 (CO, L/min)
例 1	58 ~ 60	48	3.6
例 2	68	52	3.6
例 3	75	66	3.6
例 4	50	77	3.6

2.4 冠状动脉改变

冠状动脉造影仅仅发现病例 1 左前降支狭窄 75%,而且患者拒绝介入支架术,其他患者没有发现有意义大的狭窄性病变。而经过冠状动脉血管内超声检查,发现 3 例患者左前降支内膜增生,4 例患者均有左回旋支内膜增生,病例 1 右冠内膜增生,所有病例左主干都无明显内膜增生。超声结果见表 4。

表 4 移植后 10 年以上病例冠状动脉血管内超声 (IVUS) 结果

病例	左主干	左前降支	左回旋支	右冠	肺动脉
例 1	内膜光滑	不稳定斑块 ,内膜增生 (近段 40% 中段 60% 狭窄)	不稳定斑块 ,内膜增生	近段 40% 狭窄后降支闭塞	内膜光滑
例 2	内膜光滑	中段斑块浸润狭窄 30%	中段局限性浸润狭窄 40%	无明显异常	内膜光滑
例 3	内膜光滑	中段斑块浸润和肌桥	内膜增生	无明显异常	内膜光滑
例 4	内膜光滑	轻度内膜增生	轻度内膜增生	无明显异常	内膜光滑

3 讨论

随着心脏移植手术技术及经验的不断进步 ,人们认识到终末期心脏病患者效果最佳、最有效的治疗方法还是心脏移植^[2]。尽管大部分心脏移植术后的患者有着很高的生活质量 ,但也有着较高的并发症发病率^[3]。其中心脏移植患者术后冠脉内膜增生性病变在心脏移植术后长期存活的病例中占有了越来越多的比重^[4] ,该病变称为心脏移植植物血管病 (CAV)。影响 CAV 发生的条件因素众多 ,有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、年龄及性别、巨细胞病毒感染、免疫介导的血管损伤、移植过程中对血管造成的损伤、冠状动脉血流储备异常、激素和 CsA 等^[5] ,各种原因致血管内皮损伤后结构和功能紊乱 ,长时间积累而发生最终病理改变^[6]。发生冠状动脉血管病变时 ,供体心脏表面冠状动脉血管管壁增厚 ,血管内膜弥漫向心性增生 ,又称为“同心圆”样增生^[7] ,动脉壁因脂质沉积而呈橘黄色 ,横断面管腔面积缩小 ,可有血栓形成。心肌间质淋巴细胞浸润及结缔组织增生 ,有时可见心肌细胞损伤。病变先是起自心脏表面小血管 ,继而冠脉主干分支大面积内膜增生 ,致管腔狭窄、闭塞 ,直至累计整个心外膜及心肌血管 ,最终导致心脏供血不足 ,引起一系列并发症^[8]。病变轻者可少量脂质沉积 ,只有长期存活患者才多见脂质钙化斑块 ,病变类似于普通人群的冠状动脉粥样硬化病变^[9]。

冠状动脉血管内超声是最佳诊断技术 ,可以连续监测并量化测量^[10]。冠状动脉狭窄可造成心肌缺血、充血性心衰、室性心律失常或猝死等一系列严重临床后果。目前 ,对于移植植物血管病临床常用处理方法有: ① 药物如免疫抑制剂等早期、合理预防^[11]; ② 经皮冠状动脉腔内血管成形术^[12] (Percutaneous transluminal coronary angioplasty PTCA); ③ 冠状动脉旁路移植术^[13] (coronary artery bypass grafting , CABG)。移植植物血管病变如果进展迅速 ,可引起小血管弥漫性病变 ,从而使经皮冠状动脉腔内成形或冠状动脉旁路移植术的可能性较小 ,解决

血管病便成了长期生存的重要方面。

本研究显示心脏移植术后长期存活的患者可以维持良好的心脏血流动力学功能并保持有高质量的长期生活状态。在本组患者中 ,经过冠状动脉造影检查 ,仅发现病例 1 冠脉造影示左前降支狭窄将近 75% ,其他患者无冠脉病变。而经过动脉血管内超声检查 ,本研究进一步发现 3 例患者左前降支内膜增生 ,即病例 1 病例 3 和 病例 4 ,这些患者多有左回旋支内膜增生 ,病例 1 同时发现右冠状动脉内膜增生。所以长期存活的病例均有不同程度的内膜增生 ,而且对于诊断早期血管内膜增生方面 ,血管内超声检查要比冠脉造影检查更敏感^[15]。

总之 ,移植血管病变已经成为心脏移植术后越来越重要的并发症 ,严重影响了患者移植后的生存、生活质量及生存年限 ,对其有效的预防及治疗将对移植后患者的长期存活有重要意义。

【参考文献】

[1] Taylor DO , Stehlik J , Edwards LB , *et al.* Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult transplant report-2009 [J]. J Heart Lung Transplant , 2009 28(10) : 1007-1022.

[2] John R , Rajasinghe HA , Chen JM , *et al.* Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy [J]. Ann Thorac Surg , 2001 72(2) : 440-449.

[3] Hetzer R , Albert W , Hummel M , *et al.* Status of patients presently living 9 to 13 years after orthotopic heart transplantation [J]. Ann Thorac Surg , 1997 64(6) : 1661-1668.

[4] Roussel JC , Baron O , Périgaud C , *et al.* Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival , post-transplant morbidity , and risk factors for mortality [J]. J Heart Lung Transplant , 2008 27(5) : 486-493.

[5] 张庆华 , 姚志发. 心脏移植物的血管病变 [J]. 中华器官移植杂志 2003 24(1) : 61-62.

[6] Vassalli G , Gallino A , Weis M , *et al.* Alloimmunity and nonimmunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy [J]. Eur Heart J , 2003 24(13) : 1180-1188.

[7] 李洲斌. 心脏移植冠状动脉病变的病理及发病机制 [J]. 国际心血管病杂志 2010 37(3) : 137-139.

成,以游离形式分泌进入母体和胎儿血液循环。母血清中 uE3 水平随妊娠周数的增加而增加,主要用于妊娠中期 DS 筛查。uE3 在怀有 DS 患儿的孕妇血清中浓度比正常值低。当 uE3 显著降低时,染色体异常胎儿检出率为 40%。多数学者对此持肯定态度,将其定为妊娠中期常用的联合筛查指标之一,但对其在 DS 筛查价值所持态度不一致。

因为上述各个指标都相对独立,因此出现了将 AFP、hCG 相联合的二联,AFP、hCG 和 uE3 三项指标联合的三联筛查,有学者报道三联筛查的检出率能达到 71%,假阳性率为 5%^[10]。本试验中,二联与三联筛查的假阳性率没有明显差别的情况下,后者 DR 高于前者 33.3%,血清三联筛查明显优于二联筛查,而且 DR 也高于以往所报道的 71%。原因有很多种,其中最主要的问题可能是患者例数不多,需要进一步做大批量标本进行验证。从 ROC 曲线上分析,血清三联筛查在 DS 孕中期产前筛查中敏感性优于二联筛查。

本研究证明,孕中期 AFP、 β -hCG 结合 uE3 的血清三联筛查唐氏综合征方法具有很好的参考价值。这种无创、简单、方便的方法孕妇容易接受,可应用至各级地方医院,在一定程度上避免了 DS 患儿的出生,减轻家庭及社会的负担。

[参考文献]

[1] 景春梅,王应雄.唐氏综合征产前筛查的研究进展[J].国外医学计划生育/生殖健康分册,2006,25(6):314-315.

- [2] Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, *et al.* A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes[J]. *Science*, 2004, 306(5696): 687-690.
- [3] Beak KH, Zaslavsky A, Lynch RC, *et al.* Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1 [J]. *Nature*, 2009, 459(7250): 1126-1130.
- [4] Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome [J]. *Lancet*, 2003, 361(9365): 1281-1289.
- [5] Go AT, Visser A, Mulders MA, *et al.* C21ORF105, a chromosome 21-encoded mRNA, is not a discriminative marker gene for prediction of Down syndrome in maternal plasma[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(2): 146-149.
- [6] Huang T, Boucher K, Summers AM. Second trimester prenatal screening for Down syndrome: the associations between the levels of serum markers in successive pregnancies [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(12): 1138-1142.
- [7] Van Dyke DL, Ebrahim SA, Al Saadi AA, *et al.* The impact of maternal serum screening programs for Down syndrome in southeast Michigan, 1988-2003 [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(6): 583-584.
- [8] Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2001, 108(10): 1043-1046.
- [9] Forest JC, Massé J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during first trimester: a prospective study using free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A [J]. *Clin Biochem*, 1997, 30(4): 333-338.
- [10] Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers [J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(4): 203-208.

(上接第 366 页)

- [8] Suzuki J, Isobe M, Morishita R, *et al.* Characteristics of chronic rejection in heart transplantation: important elements of pathogenesis and future treatments [J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 233-239.
- [9] Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, *et al.* Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12(2): 334-340.
- [10] Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, *et al.* Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(4): 393-398.
- [11] Dandel M, Hetzer R. Impact of immunosuppressive drugs on the development of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(5): 706-719.
- [12] Bader FM, Kfoury AG, Gilbert EM, *et al.* Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(3): 298-301.
- [13] Bhama JK, Nguyen DQ, Scolieri S, *et al.* Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(6): 1488-1492.
- [14] Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, *et al.* Cardiac allograft vasculopathy: current concepts [J]. *Am Heart J*, 1995, 129(4): 791-799.
- [15] Calé R, Almeida M, Rebocho MJ, *et al.* The value of routine intracoronary ultrasound to assess coronary artery disease in cardiac allograft recipients [J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(2): 231-241.