

冠心病研究

心脏移植血管病变特点和介入治疗八例分析

田宏伟, 乔树宾, 黄洁, 胡奉环, 杨伟宪, 袁建松, 崔锦钢, 刘圣文

摘要

目的: 分析心脏移植血管病变(CAV)特点和接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的临床结果。

方法: 在 2012 年 9 月至 2018 年 6 月期间, 阜外医院共进行 454 例心脏移植。移植前供体心脏冠状动脉均正常。本研究回顾性分析确诊为 CAV 并接受冠状动脉造影和 PCI 治疗患者的临床症状、病变特点、治疗情况和远期随访结果。

结果: 接受 PCI 治疗的 8 例 (1.8%) CAV 患者中, 男性 7 例, 女性 1 例。接受心脏移植时年龄 (41.9 ± 16.1) 岁, 心脏移植后至接受 PCI 的时间为 (6.1 ± 2.4) 年。患者因胸痛、呼吸困难、乏力、恶心、头晕等症状住院, 但仅 4 例 (50%) 为典型胸痛症状者。药物洗脱支架 (DES) 共治疗成功 11 处病变。术后平均电话随访 (31.4 ± 24.7) 个月, 4 例患者冠状动脉造影复查, 3 例患者有 3 处靶病变发生支架内再狭窄 (ISR), 2 例患者有 6 处病变为闭塞性病变接受再次 PCI。未行冠状动脉造影复查的 4 例患者, 2 例患者发生心源性死亡。

结论: 发生 CAV 的患者缺血症状不典型, 弥漫性闭塞病变发生率较高, PCI 是 CAV 的主要治疗手段。

关键词 心脏移植血管病变; 经皮冠状动脉介入治疗; 药物涂层支架; 支架内再狭窄

The Characteristics and Clinical Outcomes of 8 Patients With Cardiac Allograft Vasculopathy Treated With Percutaneous Coronary Intervention

TIAN Hongwei, QIAO Shubin, HUANG Jie, HU Fenghuan, YANG Weixian, YUAN Jiansong, CUI Jingang, LIU Shengwen.

Department of Cardiology, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: QIAO Shubin, Email: qsbfw@sina.com

Abstract

Objectives: To analyze the clinical characteristics and clinical outcomes of 8 patients with cardiac allograft vasculopathy (CAV) treated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: A total of 454 patients underwent heart transplantation in fuwai hospital from September 2012 to June 2018. The coronary arteries of the donor heart were normal before transplantation. The present study retrospectively analyzed the clinical symptoms, lesion characteristics, treatment and long-term follow-up results of 8 patients with CAV treated with PCI.

Results: Among the 8 (1.8%) CAV patients (7 males, 1 female) treated with drug-eluting stent percutaneous coronary intervention (PCI DES), the mean age in heart transplantation was (41.9 ± 16.1) year and the mean time from heart transplantation to first intervention was (6.1 ± 2.4) years. The patients were hospitalized due to chest pain, dyspnea, fatigue, nausea, dizziness. However, only 4 cases (50%) were typical chest pain symptoms. Among 11 lesions treated with PCI DES, 6 were chronic occlusion lesions. During a mean follow-up with telephone after PCI DES of (31.4 ± 24.7) months, 4 patients were followed up with coronary angiography (CAG) after PCI DES. In-stent restenosis (ISR) occurred in 3 lesions, 2 patients underwent PCI DES again. Among the other 4 patients without CAG after PCI, 2 deaths occurred after PCI DES.

Conclusions: CAV patients often present with atypical ischemic symptoms and the incidence of diffuse occlusion lesions is high. PCI is still the main treatment of CAV.

Key words cardiac allograft vasculopathy; percutaneous coronary intervention; drug-coated stents; in-stent restenosis

(Chinese Circulation Journal, 2019, 34, 761.)

中国是当今全球心血管病（CVD）负担最重的国家之一^[1]。目前，心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位^[2]。心脏移植血管病变（CAV）是心脏移植后 1 年的主要死亡病因^[3-4]。CAV 目前的病因包括组织相容性差、急性排斥反应、慢性炎症、巨细胞病毒感染等。除此之外，还包括高血压、糖尿病等疾病，这些病因造成内皮细胞损伤、功能异常^[5-7]。与局灶性动脉粥样硬化斑块不同，CAV 是以弥漫性、进行性内膜增生为特点的冠状动脉（冠脉）病变。CAV 以末端小血管病变开始，逐渐蔓延到心外膜冠脉，导致冠脉狭窄甚至闭塞。病理检查发现 CAV 有大量的巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润，使内皮细胞和平滑肌细胞在炎症环境中大量增生，导致管腔发生弥漫性狭窄，甚至闭塞^[5]。目前的治疗方案包括抗细胞增殖药物、血运重建、心脏再次移植等。本研究总结分析 8 例 CAV 患者接受经皮冠脉介入治疗（PCI）置入药物洗脱支架（DES）的临床结果。

1 资料与方法

临床资料：选取 2012 年 9 月至 2018 年 6 月期间，阜外医院共进行 454 例心脏移植。移植前供体心脏冠脉均正常，由于胸痛、呼吸困难、乏力、恶心、头晕等临床症状入院接受 PCI DES 治疗的 CAV 患者 8 例（1.8%），其中男性 7 例（87.5%），合并高血压 4 例，合并糖尿病 4 例，多支病变患者为 2 例，发病时伴有胸痛症状者 4 例，接受心脏移植时的平均年龄为（41.9±16.1）岁。8 例患者接受心脏移植的病因包括冠心病（3 例）、肥厚型心肌病（1 例）、扩张型心肌病（2 例）、大动脉转位（1 例）和心肌致密化不全（1 例）。PCI 术前所有患者均接受免疫抑制剂药

物治疗。PCI 手术适应证：移植心脏的血管近中段狭窄>80%，无 PCI 手术禁忌证。

治疗方法：冠脉造影及 PCI 术均由本中心经验丰富的独立术者实施。

心脏移植血管狭窄程度的定义：移植血管狭窄程度的计算公式为（参考管腔直径-最小管腔直径）/参考管腔直径。PCI 后残余狭窄<50% 定义为 PCI 成功，PCI 术后随访复查冠脉造影，血管支架内狭窄>50% 定义为支架内再狭窄（ISR）。

随访：采用电话随访和接受冠脉造影检查随访。本研究采用 $\bar{x} \pm s$ 和百分比进行结果分析。

2 结果

8 例患者的一般资料：8 例患者首次接受 PCI DES 的平均年龄为（48.0±16.2）岁。心脏移植术后首次 PCI DES 时间为（6.1±2.4）年（表 1）。8 例患者共有 11 处靶病变行 PCI DES 治疗，其中有 6 处病变为闭塞病变，另外 5 处靶病变狭窄程度在 80% 和 90%（表 2）。

表 1 8 例患者的一般临床资料 [例 (%)]

项目	数据
男性	7 (87.50)
胸痛	4 (50.00)
糖尿病	4 (50.00)
高血压	4 (50.00)
多支病变	2 (25.00)
心脏移植时年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.9 ± 16.1
第一次 PCI 时年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	48.0 ± 16.2
心脏移植术后到首次 PCI 时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	6.1 ± 2.4
免疫抑制剂	8 (100.00)

注：PCI：经皮冠状动脉介入治疗

表 2 8 例患者心脏移植术后首次 PCI DES 的临床资料

病例编号	病变血管	病变狭窄程度 (%)	支架枚数	支架名称及规格
1	LAD	100	1	Resolute Integrity 3.0 mm × 24.0mm
2	LAD	100	1	Promus Premier 3.0 mm × 32.0 mm
3	LAD	80	1	Partner 3.5 mm × 12 mm
4	LAD	90	1	Xience Xpedition 3.5 mm × 18.0 mm
5	LCX	100	1	Excel 2.75 mm × 14.00 mm
	OM1	80	1	Promus Premier 3.5 mm × 8.0 mm
	OM2	80	1	Firehawk 2.25 mm × 18.00 mm
6	RCA	100	2	Firebird 2.75 mm × 33.00 mm ; Excel 3.0 mm × 36.0 mm
7	LAD	90	1	Partner 2.5 mm × 33.0 mm
	RCA	100	1	Partner 2.5 mm × 36.0 mm

8 例患者的治疗结果:8 例患者 11 处靶病变均行 PCI DES 治疗,共置入 12 枚 DES,其中 1 例置入 3 枚 DES,2 例各置入 2 枚 DES,其余 5 例各置入 1 枚 DES(表 2)。治疗过程中无急性血栓、边支闭塞、无复流等并发症发生,8 例患者 PCI 手术均成功。

随访结果:8 例患者 PCI DES 后平均电话随访(31.4±24.7)个月,4 例患者的 4 处靶病变 PCI DES 后平均(31.7±21.0)个月接受冠脉造影,其中 1 例患者 1 处靶病变原支架通畅;3 例患者 3 处靶病变出

现 ISR,1 例支架内狭窄 100%,未再行 PCI;2 例支架内狭窄同时合并新生病变,支架内狭窄程度分别为 50% 和 60%,新生病变狭窄程度分别为 90% 和 100%,均给予 PCI 治疗。首次 PCI DES 术后未行冠脉造影复查的 4 例患者中,2 例随访未发现心血管不良事件,2 例患者发生心源性死亡,死亡原因分别为心源性猝死和心力衰竭(表 3)。心脏移植术后首次 PCI DES 至死亡时间分别为 1 个月和 1 年;心脏移植术后至死亡时间分别为 1 年和 8.3 年,8 例患者无再次接受心脏移植(表 4)。

表 3 8 例患者首次 PCI DES 术后造影及随访事件资料

病例编号	是否造影随访	造影结果	随访事件
1	是	ISR 50%、LCX 新生病变狭窄 100%	ISR、再次 PCI(LCX)
2	否	—	无
3	是	支架通畅	无
4	否	—	无
5	否	—	因心力衰竭死亡
6	是	ISR 100%	ISR,拒绝再次 PCI
7	否	—	心源性猝死
8	是	ISR 60%、LCX 新生病变狭窄 90%	ISR、再次 PCI(LCX)

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗;DES:药物洗脱支架;ISR:支架内再狭窄;LCX:左回旋支。—:未做

表 4 8 例患者的随访资料

项目	数据
PCI 术后随访时间(月, $\bar{x} \pm s$)	31.4±24.7 (1.0~70.6)*
死亡[例(%)]	2 (25)
心源性死亡[例(%)]	2 (25)
再次心脏移植[例(%)]	0 (0)
再次 PCI[例(%)]	2 (25)

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗;* :括号内为范围

CAV 效果有限^[13]。心脏再次移植并不是所有患者的选择,死亡率也较高^[14]。因此对于 CAV 的第一道防线仍然是免疫抑制剂的规范使用,免疫抑制剂通过阻断细胞增殖的传导信号抑制细胞增殖。研究表明,免疫抑制剂的规范使用能够显著降低心脏移植术后的 CAV 发生率^[15-16]。晚期 CAV 病变多以冠脉管腔严重狭窄导致心肌缺血为主要表现,免疫抑制剂对此无效。由于 CAV 近中段的病理变化与冠脉粥样硬化病理变化类似,因此,介入治疗可以用来治疗 CAV 近中段病变^[17-18]。

CAV 患者临床表现为急性心肌梗死、顽固性心力衰竭、猝死等。由于心脏移植去神经,CAV 患者发病时通常缺少典型胸痛症状,通常以呼吸困难、乏力、恶心、头晕、心悸等临床症状入院就诊。本研究中有 4 例患者表现为典型的胸痛症状,研究显示典型胸痛症状可能和心脏移植后神经再生有关,胸痛发生率约为 10%~30%,胸痛发生的具体机制目前研究不清^[19]。

PCI 治疗 CAV 具有手术成功率高、降低发病率和死亡率等优点,国际心肺移植协会(ISHLT)分级为 3 级的 CAV 患者远期死亡率明显增高,PCI 能

3 讨论

心脏移植目前已成为治疗终末期心脏病较有效的手段^[8],虽然心脏移植后患者 5 年生存率高达 88%^[9],但是 CAV 仍然是患者死亡的主要原因。CAV 具有广泛的形态学和组织病理学变化,通常表现为弥漫性或局限性阻塞病变,病理变化包括血管内膜增厚、粥样斑块形成等^[10-11]。研究表明,2/3 的近中段病变表现为脂质斑块,68% 的远端弥漫性病变表现为血管内膜纤维化增生^[12]。对 CAV 的预防和治疗对心内科医生来说是一个重要的挑战,有可能提高患者移植后的长期存活率,不幸的是目前

是 PCI 后靶病变再狭窄发生率仍然很高,普通球囊血管成形术(POBA)再狭窄发生率为 35%~100%,DES 再狭窄发生率为 20%~56%^[5]。本研究接受冠脉造影随访的 4 例患者中有 3 例发生 ISR,稍高于文献报道,可能与样本量少有关。因此,PCI 治疗 CAV 被认为是一种缓解性治疗方案,并不能阻断 CAV 发病进展。与金属裸支架(BMS)和 POBA 相比,DES 能够显著降低靶病变再狭窄和靶病变再次血运重建发生率^[5, 21~22]。目前,再次心脏移植被认为是 CAV 患者的唯一确切治疗方法,但是与原发 CAV 患者相比,再次心脏移植能增加远期死亡率^[23]。

总之,CAV 多表现为弥漫性闭塞病变。尽管 PCI 治疗 CAV 患者 ISR 发生率高,但是再次心脏移植供心紧缺,费用昂贵。目前,PCI 仍然是 CAV 的主要治疗手段。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵冬. 当前中国心血管病流行的特征和防治需求 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(4): 313-315. DOI: 10.3969/j.issn. 1000-3614. 2019. 04. 001.

[2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn. 1000-3614. 2019. 03. 001.

[3] Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, et al. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: a systematic review of literature[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 77(7): 962-969. DOI: 10. 1002/ccd. 22975.

[4] Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al. Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis? [J]. J Heart Lung Transplant, 1994, 13(6): 1119-1124. DOI: 10. 1002/ccd. 1810330324.

[5] Colombo P, Bruschi G, Sacco A, et al. Percutaneous coronary interventions in cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience [J]. Transplant Proc, 2010, 42(4): 1286-1290. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2010. 03. 065.

[6] Ramzy D, Rao V, Brahm J, et al. Cardiac allograft vasculopathy: a review[J]. Can J Surg, 2005, 48(4): 319-327. DOI: 10. 1161/01. CIR. 96. 6. 2069.

[7] Pober JS, Jane-wit D, Qin L, et al. Interacting mechanisms in the pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(8): 1609-1614. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 114. 302818.

[8] 宋来凤. 阜外医院 400 例心脏移植的临床病理学表现的启示 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(3): 204-205. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2015. 03. 003.

2013. z1. 543.

[10] Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease [J]. J Heart Lung Transplant, 1992, 11(3 Pt 2): S38-44, 1992, 11(3 Pt 2): S38.

[11] Pomerance A, Stovin PG. Heart transplant pathology: the British experience [J]. J Clin Pathol, 1985, 38(2): 146-159. 1985, 38(2): 146. DOI: 10. 1136/jcp. 38. 2. 146.

[12] Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 17(2): 449-457. DOI: 10. 1016/S0735-1097(10)80114-7.

[13] Rd HA, Disciascio G, Massin EK, et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(1): 120-128. DOI: 10. 1016/0735-1097(95)00124-I.

[14] Avery RK. Cardiac-allograft vasculopathy. N Engl J Med, 2003, 349(9): 829-830. DOI: 10. 1056/NEJMp038124.

[15] Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients[J]. N Engl J Med, 2003, 349(9): 847-858. DOI: 10. 1056/NEJMo022171.

[16] Arora S, Ueland T, Wennerblom B, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy-results of a randomized, multicenter trial[J]. Transplantation, 2011, 92(2): 235-243. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e31822057f1.

[17] Sandhu JS, Uretsky BF, Reddy PS, et al. Potential limitations of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients [J]. Am J Cardiol, 1992, 69(14): 1234-1237. DOI: 10. 1016/0002-9149(92)90942-R.

[18] Swan JW, Norell M, Yacoub M, et al. Coronary angioplasty in cardiac transplant recipients[J]. Eur Heart J, 1993, 14(1): 65-70. DOI: 10. 1093/eurheartj/14. 1. 65.

[19] Jr JMA, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy[J]. Chest, 2000, 118(6): 1792-1800. DOI: 10. 1378/chest. 118. 6. 1792.

[20] Agarwal S, Parashar A, Kapadia SR, et al. Long-term mortality after cardiac allograft vasculopathy: implications of percutaneous intervention[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(3): 281-288. DOI: 10. 1016/j. jchf. 2014. 01. 003. 2014, 2(3): 281-288.

[21] Lee MS, Kobashigawa J, Tobis J. Comparison of percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for cardiac allograft vasculopathy[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(6): 710-715. DOI: 10. 1016/j. jcin. 2008. 10. 001.

[22] Zakliczynski M, Lekston A, Osuch M, et al. Comparison of long-term results of drug-eluting stent and bare metal stent implantation in heart transplant recipients with coronary artery disease[J]. Transplant Proc, 2007, 39(9): 2859-2861. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2007. 08. 068.

[23] Mahle WT, Vincent RN, Kanter KR. Cardiac retransplantation in childhood: analysis of data from the United Network for Organ Sharing [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(2): 542-546. DOI: 10. 1016/j. jtcvs. 2005. 02. 050.