

心脏移植术后排斥反应的监测

陆树洋 王春生 洪涛

【关键词】 心脏移植; 急性排斥反应; 监测

【Key words】 Heart transplantation; Acute allograft rejection; Monitoring

心脏移植一直被认为是药物治疗无效的终末期心脏病变惟一有效的治疗方法。1967年12月,南非的Barnard医生在开普顿施行首例人类同种异体原位心脏移植,虽因肺部感染受者仅存活18 d但他的初步尝试却引起了全世界的瞩目,为心脏移植翻开了崭新的一页。随后1年,全世界17个国家60多个心脏中心进行了102例心脏移植,但由于移植后排斥反应和感染,受者大多死亡。1970年,许多心脏中心停止了这项工作,心脏移植进入低潮时期,此后的10年中心心脏移植不足50例。20世纪80年代,环孢素的诞生、心肌保护方法的改进、外科技术的提高,开辟了心脏移植新时代,心脏移植无论从数量上,还是移植效果上都得到空前的提高^[1]。目前,心脏移植在发达国家已成为常规手术,国内许多大的心脏中心也相继开展了心脏移植。

然而,移植后的各种并发症,严重影响着移植效果。早期并发症包括感染、超急性及急性排斥反应、移植物功能衰竭等;晚期并发症有移植物血管病变、慢性排斥反应等^[2]。其中,移植后排斥反应的发生比较常见,是影响受者存活的一个重要原因。排斥反应分超急性、急性以及慢性排斥反应。超急性排斥反应的发生与受者体内预先存在的抗体有关,一般发生在移植后数分钟至24 h急性排斥反应发生在移植后数天至数周,发生时有体液免疫与细胞免疫同时参与;慢性排斥反应一般在移植半年后发生,机制仍不清楚^[3]。急性排斥反应常发生在移植术后早期,较易发现。多种新型抗排斥药物的应用使急性排斥反应较易控制。慢性排斥反应发生在移植术后晚期,对其缺乏有效的治疗药物,因而,治疗非常棘手。有研究表明,心脏移植3年后发生移植物功能失常可以达到50%^[4]。慢性排斥反应患者一旦

发生移植物血管病变,治疗也非常困难,往往需要再次心脏移植,而再次移植的效果并不理想。因此,对移植术后排斥反应的监测和及时诊断显得尤为重要。

1 临床表现

心脏移植术后排斥反应的临床表现常常不典型,呈非特异性。但有研究者认为,细致的临床观察和一系列无创监测能很好地识别排斥反应。对发生排斥反应的患者应尽早给予甲强龙冲击治疗,以免延误治疗时机^[5]。除超急性排斥反应外的排斥反应可从以下临床征象加以识别:疲倦、焦虑、嗜睡、食欲减退、低热、气促、活动能力下降等全身不适症状,并有心脏扩大、颈静脉怒张、心音低弱、奔马律、心律失常、不明原因血压下降、外周血淋巴细胞计数增高等^[3, 5]。

2 心肌内膜活检

心肌内膜活检(endomyocardial biopsy, EMB)是目前监测和诊断同种异体移植物排斥反应的金标准,它能够识别排斥反应,指导临床治疗。新排斥反应分级标准的制定,使得EMB对排斥反应的诊断更具针对性^[6]。然而,EMB为有创检查,价格昂贵,会有取材误差^[7],而且易造成心脏穿孔、心脏压塞、室性或室上性心律失常、传导阻滞、气胸、中心动脉损伤、肺栓塞、穿刺部位出血等并发症^[3],受者也不能频繁地接受EMB。基于EMB的以上局限,各种非侵入性的或创伤性小的排斥反应监测与诊断方法应运而生,但是由于这些方法缺乏特异性,在移植术后1年内仍需要定期做EMB。Olivier等^[8]研究认为,实时超声结合EMB检查具有很重要的价值,它可以提高EMB的安全性,提高穿刺成功率,使取材更加准确,减少并发症。笔者认为,EMB与其他监测方法相

3 分子水平的监测与诊断

目前,已经有研究者在分子水平上研究细胞因子与排斥反应发生的关系,试图通过监测受者体内某些细胞因子的表达变化来早期诊断排斥反应。

Hammond等^[9]认为,移植后血管内皮细胞肿胀、血管炎、血管内皮下免疫复合物和补体沉积可以提示排斥反应的发生;Crespo-Leiro等^[10-11]研究发现,急性排斥反应主要由体液免疫介导,EMB证实没有明显的细胞免疫发生时,检测心肌内膜组织中 C4 d水平,对于诊断排斥反应非常有用,一旦确诊后血浆置换治疗可以达到很好的疗效。另有研究发现,移植后磷酸化的 S核糖体蛋白与抗体介导的体液免疫应答密切相关,这是一种非常有用的诊断体液免疫应答的生化标志物^[12]。虽有大鼠动物实验发现心脏移植后血清肌酸激酶(CK)是诊断急性排斥反应的标志物,监测血清 CK可以提示发生排斥反应,但还需要进一步的研究证实^[13]。另有研究表明,与 CK相比,心肌特异性肌钙蛋白 T具有严格的心肌特异性,且细胞内浓度高,一旦细胞受损可以快速释放,但心肌特异性肌钙蛋白 T的敏感性与特异性还不足以单独用于排斥反应的诊断^[14]。Deng等^[7]发现,通过使用微点阵分析或实时 PCR检测心脏移植受者的外周血单核细胞的基因表达水平,可以较早诊断排斥反应,而且创伤小,此结论有待多中心对照临床研究的证实。有研究者发现 TOAG-1、 α -1、2甘露糖苷酶基因等基因标志物在排斥反应发生前表达下调,具有很高的特异性和可重复性,可用于预测排斥反应的发生^[15]。 β 1转化生长因子密码子 10-25高表达与急性排斥反应和移植血管病变密切相关^[16]。

IL-12和 IL-15的表达与心脏移植后急性排斥反应的发生发展成正相关,可作为心脏移植后急性排斥反应的监测指标。IL-12是一种多功能的细胞因子,具有多种生物学活性,是已知的对 T细胞和 NK细胞的增殖、细胞毒性和淋巴因子的产生有直接调节作用的细胞因子,如诱导 T细胞和 NK细胞产生 NF- γ 、TNF- α 、IL-2等;IL-15能激活 T淋巴细胞,使之产生趋化性,并诱导 T淋巴细胞增殖,增强 T细胞、NK细胞活性,促进 T细胞、NK细胞产生 NF- γ 、TNF- α 等 Th1型细胞因子,其作用强于传统的 Th2型主要因子 IL-2。它还可通过与 IL-2受体和 IL-15受体、链结合刺激外周造血干细胞、幼稚

的增殖分化和 DNA合成。还有研究发现 IL-15与 IL-2及 IL-12在抗移植排斥反应方面有协同作用^[17-18]。

外周血 CITA4、CD40及 CD40L共刺激通路分子的表达与排斥反应有密切关系,动态监测这些分子有助于评价排斥反应的状态。由于 CD28分子是一种非诱导性分子,在静止 T细胞表面呈现高密度表达,这就意味着 CD28分子的表达可能与 T细胞的活化状态无直接关系,因此,外周血 T细胞表达 CD28分子的阳性率不随排斥反应的变化而变化^[19]。

移植心肌局部血管细胞黏附分子-1的强烈上调与细胞上的配受体间相互作用的正反馈调节有关,此局部炎症可持续发展,导致移植心脏的纤维化和心脏血管动脉硬化。因此,测定受者血管细胞黏附分子-1的水平可以预测移植心脏的功能状况,从而为慢性排斥反应的早期诊断和预防提供依据^[20]。

4 心电图监测

心肌内心电图描记是监测和诊断心脏移植后排斥反应的有效方法,QRS波波幅是诊断和监测排斥反应的敏感指标,严重排斥反应发生时 QRS波波幅明显下降。德国柏林心脏中心给心脏移植受者植入永久性起搏器,描记术后的心肌内心电图,监测急性排斥反应的发生,其诊断灵敏度和特异度可高达90%以上。用心肌内心电图来监测心脏移植后排斥反应的原理是基于急性排斥反应发生时供心发生心肌细胞坏死、淋巴细胞浸润和间质水肿等改变,心肌组织结构的改变会引起心电传导特性的改变,从而在心电图上发生变化。而体表心电图和 QRS波波幅的变化可能是由外界因素引起的,如:体质量、电极的具体位置和电解质的失衡等。所以,其监测诊断排斥反应的特异性大大下降^[21]。

5 超声心动图检查

超声心动图作为一种无创检查手段对心脏移植后排斥反应的诊断价值倍受学者关注。发生急性排斥反应时左心室质量明显增加,左心室肥厚主要表现为室壁突然明显增厚。心脏移植术后早期,左心室等容舒张时间缩短、右心室迅速增大至 30~40 mm,三尖瓣反流程度明显加重、心包积液量突然增多及左心室心肌重量超过(236 \pm 51)g(除使用免疫抑制药后发生的高血压性左心室肥厚)、E/A

为, 血管内超声可以非常敏感且特异地观察到整个血管壁全层的改变, 可以计算内膜横截面面积及内膜指数[内膜横截面面积/(内膜+管腔横截面面积)]来反应血管壁的变化, 进而诊断排斥反应的发生, 但是血管内超声也是一种有创的方法且它不能观察所有血管的改变^[2]。心脏超声造影术是一种超声显像术, 它是利用能够无阻穿梭于微循环的充气的有声学反射特性的微泡作为红细胞示踪剂, 与无活性的血流示踪微泡不同, 定向微泡可以粘附特异的内皮细胞表位, 以便超声对这些表位的探测^[23-24], 但心脏超声造影术用于心脏移植后排斥反应的诊断大多还限于动物实验^[22]。另有报道, 超声变形成像(应变 S 和应变率 SR)能敏感地检测局部收缩功能亚临床的异常, 并且能十分敏感地检测出由移植排斥反应所诱发的心肌变形, 通过 S/SR 评价的心肌变形可能会成为心脏移植受者急性排斥反应监测和诊断的临床指标并通过减少活检次数而改善受者生活质量^[22-25]。心肌表现指数可以作为诊断慢性排斥反应的无创性指标, 心肌表现指数等于心脏等容收缩时间与等容舒张时间之和比心脏射血时间, 它能够很好地反应心肌收缩与舒张功能, 在慢性排斥反应早期, 心肌表现指数往往就可以表现出异常, 从而有助于早期诊断^[26]。

参考文献

- 王春生. 中国大陆心脏移植的现状与进展[J]. 继续医学教育, 2007, 21: 6-9.
- Kass M, Haddad H. Cardiac allograft vasculopathy: pathology prevention and treatment[J]. Curr Opin Cardiol. 2006; 21: 132-137.
- 廖崇先. 实用心肺移植学. 福建: 福建科学技术出版社, 2003, 27: 242.
- Laumann T, Hein M, Horber S, et al. Activation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in host organs during chronic allograft rejection: role of endothelial receptor signaling[J]. Am J Transplant. 2005; 5: 1042-1049.
- 陈伟新, 涂霞, 姬尚义, 等. 心脏移植术后排斥反应的诊断和治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(17): 18-19.
- Patel JK, Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? [J]. Curr Opin Cardiol. 2006; 21: 127-131.
- 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: 150-160.
- Olivier AF, Copeland JG. Real-time sonography in central venous access for endomyocardial biopsy in cardiac transplantation patients[J]. J Am Coll Surg. 2007; 205: 13-18.
- Hammond EH, Yowell RL, Price GD, et al. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease[J]. J Heart Lung Transplant. 1992; 11(3 Pt 2): S111-S119.
- Crespo-Leiro MG, Vega Barreiro A, Domínguez N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management and the value of C4d for diagnosis[J]. Am J Transplant. 2005; 5: 2560-2564.
- Uchida S, Chase CM, Cornell LP, et al. Chronic cardiac transplant arteriopathy in mice: relationship of antibody C4d deposition and neointimal fibrosis[J]. Am J Transplant. 2007; 7: 57-65.
- Lipin EJ, Zhang Q, Zhang X, et al. Phosphorylated S6 ribosomal protein: a novel biomarker of antibody-mediated rejection in heart allografts[J]. Am J Transplant. 2006; 6: 1560-1571.
- Baron-Maneus E, Khabiri E, Marin JL, et al. Increased serum creatine kinase is a reliable marker for acute transplanted heart rejection diagnosis in rats[J]. Transplant Int. 2007; 20: 184-189.
- Geisner CA, Klingenberg R, Notmeyer W, et al. Diagnostic efficiency of rejection monitoring after heart transplantation with cardiac troponin T is improved in specific patient subgroups[J]. Clin Transplant. 2003; 17: 284-291.
- Sawitzki B, Bushell A, Steger U, et al. Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance[J]. Am J Transplant. 2007; 7: 1091-1102.
- Di Filippo S, Zeevi A, McDade KK, et al. Impact of TGF-beta gene polymorphisms on acute and chronic rejection in pediatric heart transplant allografts[J]. Transplantation. 2006; 81: 934-939.
- 赵金平, 李平, 高思海. 白细胞介素-12在大鼠颈部心脏移植排斥反应中的表达及意义[J]. 中国医师杂志, 2006; 8: 151-152.
- 高思海, 李平, 潘铁成, 等. 白细胞介素-15在心脏移植排斥反应中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2006; 23: 199-200.
- 吴雄辉, 杨尚琪, 倪梁朝, 等. 大鼠心脏移植排斥反应过程中外周血 CD28/CD40 通路相关分子的变化[J]. 热带医学杂志, 2007; 7: 639-641.
- 赵鑫, 徐巨林, 宋光民, 等. VCAM-1在大鼠心脏移植慢性排斥模型中的表达[J]. 山东大学学报, 2007; 45: 127-129.
- 陈阳天, 孟旭, 韩杰, 等. 心肌内心电图监测和诊断大鼠心脏移植术后的排斥反应[J]. 中华器官移植杂志, 2007; 28: 346-348.
- 陈海燕, 舒先红. 超声心动图监测心脏移植后排异反应的价值[J]. 中国临床医学, 2006; 13: 370-372.
- Sun JP, Abdalla A, Asher CR, et al. Non-invasive evaluation of thoracic heart transplant rejection by echocardiography[J]. Heart Lung Transplant. 2005; 24: 160-165.
- Weller GE, Lu E, Csikari MM, et al. Ultrasound imaging of acute cardiac transplant rejection with microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule-1[J]. Circulation. 2003; 108: 218-224.
- Marcinjak A, Engle E, Marcinjak M, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation[J]. Eur J Echocardiogr. 2007; 8: 213-221.
- Tona F, Caforio AL, Piaserico S, et al. Abnormal total ejection isovolume index as early noninvasive marker of chronic rejection in heart transplantation[J]. Transpl Int. 2005; 18: 303-308.

(收稿日期: 2008-12-10)

(本文编辑: 沈敏 何超)