

· 综述 ·

心脏移植后急性排异反应的早期诊断

北京安贞医院(100029) 李温斌 综述 陈宝田 审校

自从1967年10月南非的Barnard首次成功地进行心脏移植后⁽¹⁾,心脏移植已经成为一种治疗终末期心脏病的有效手段。但移植后的排异反应和感染严重地影响着手术存活率。为解决这些问题,世界各地学者做了大量工作,现将有关术后急性排异反应的早期诊断方面的文献综述如下:

(一)心内膜心肌活检(EMB)

1. 排异反应诊断

排异反应的镜下所见主要表现为心肌细胞间出现大量的淋巴细胞,单核细胞和少量的中性粒细胞、组织细胞以及组织水肿、纤维组织增生,严重时导致心肌细胞空泡变性和坏死、微血管壁纤维化增厚、血栓形成。

2. EMB的排异反应分级

1990年8月,国际心脏移植学会于stanford大学医学中心召开会议,确定了心脏移植后急性排异反应的组织学诊断分级标准⁽²⁾,具体见表。

技术要求:由于急性排异常为灶状,因此要求每次活检取4—6个标本,用10%福尔马林缓冲液固定及石蜡包埋。

3. 心肌活检的并发症

- ①心脏穿孔、出血、心包填塞但发生率很低;
- ②冠状动脉—右心室瘘较常见;
- ③感染;
- ④肺动脉栓塞。可能由于排异导致心肌收缩性下降,产生附壁血栓、血栓脱落造成肺动脉栓塞;
- ⑤气胸、心律失常、局麻造成的桡神经或膈神经麻痹等。

4. EMB在诊断排异反应时存在的问题

误诊:①反复活检致感染,影响诊断⁽²⁾。②反复活检易在一处取材,造成误诊⁽³⁾。③轻度排异为灶状病变,活检时不一定取到病灶。

(二)、免疫学检查

心脏移植后出现的急性排异反应是一种免疫应答。以前认为是细胞免疫反应,现认为有体液因素的参与,但仍以细胞免疫为主。根据这一理论,人们设

法从免疫检测技术和免疫组化技术方面找到一种灵敏度、特异性均高,能够取代EMB的无创免疫诊断方法,近年来已取得了一定的成绩。

发生急性排异反应时,由于淋巴细胞被激活,出现母细胞化、增殖现象,外周血中T淋巴细胞总数及百分比增高,可用做早期诊断指标。随着单抗技术、免疫荧光标志技术的发展,人们对T细胞亚群的研究广泛开展,尤其在Tn/Ts之比与急性排异反应的关系方面做了大量工作,均没能证实二者之间的确切关系⁽⁴⁾,这可能是由于现今技术的限制,不能测定血中Tn/Ts的确切比例。如今所测的实为CD⁺/₄CD⁺/₈细胞之比,不能完全反映Tn/Ts之比。

在排异反应早期,淋巴细胞被激活后其表面大量表达转铁蛋白受体(transferrin receptor, TR)和白介素-2(IL-2)受体,发现血中的TR⁺淋巴细胞表面脱落入血含量增加(由T细胞表面脱落入血)与排异反应有很好的相关性。通常人血中IL-2R含量为391±26u/ml,而发生排异反应时IL-2R含量高达1884±244u/ml,CMV感染时为1995±288u/ml⁽⁵⁾,所以,心脏移植后如血中IL-2R持续升高,应考虑排异反应或CMV感染。如果心脏移植后2周内出现IL-2R升高预示着移植难以存活。由于激活的Tn细胞能产生r-干扰素(r-INF),所以,测定血清r-INF含量也能在一定程度上反映排异反应的发生。

免疫学监测(CIM)⁽¹⁰⁾已被认为是一种简单、可靠的诊断心脏移植后的排异反应的方法。它是通过检查外周血淋巴细胞形态和T细胞亚群的变化综合分析确定有无排异反应,它与EMB有很好的相关性,且早24小时出现阳性结果。CIM的灵敏度为82.8%,特异性为73.5%,假阳性率为6%。但CIM受到感染和免疫抑制剂的影响,造成假阳性及特异性低。

(三)血清学检查

发生急性排异反应时,伴随着免疫应答的出现,血清成份发生了变化,woloszczuk测定了心和肾移

植者血清中的 neopterin(新蝶呤)含量,发现它的升高与排异反应有很好的相关性。neopterin 是巨噬细胞在 γ -干扰素(γ -INF)介导下处理递呈抗原时释放的,在排异反应或感染时(早期)血清中 neopterin 和 γ -INF 均升高。所以,wołoszczuk 认为同时测定 γ -INF 和 neopterin 是一种可靠、灵敏的、快速、简单的预测排异反应或感染的一项指标,其结果早于 EMB 三天,灵敏度近 100%,故认为该方法具有很好的前途。但缺点为难以区分排异和感染,其诊断特异性较低,不能代替 EMB,但可做为进一步 EMB 的指征。有人报道测定血和尿中的 β -2 微球蛋白含量有助于诊断急性排异,但特异性低,易受病毒感染的和肾毒素抗体的影响,且测定方法复杂。尿中多氨酸(urinary polyamine)的水平反映生理功能紊乱时的细胞增殖或变性,同时还是淋巴细胞增殖的一个标志,可用此做为一种预测排异反应的指标。Carrier⁽¹¹⁾在狗的试验中发现,心脏移植后 1-2 天,尿中多氨酸升高,之后 1-4 天出现排异反应,它的灵敏度为 85%,特异性为 88%,阳性预测率为 79%。另外,在排异反应发生时,血清中催乳素水平升高,它能够预测心脏移植后排异反应的发生,其灵敏度为 79%,特异性为 92%,阳性预测率为 60%⁽¹³⁾。还有测定血中血栓素等来预测排异的。

(四)心电图(ECG)

目前认为,常规的十二导联体表心电图对心脏移植后排异反应的早期诊断帮助不大,只有在中重度排异反应时,体表心电图才表现异常。因此,许多医生改用其它心电监测。Warhecke⁽³⁾对 33 例心脏移植者经安装的起搏器导线记录心内膜心电图进行监测,以心电电压下降 15%为标准来诊断排异反应,其中 29 例做出了准确的预测,灵敏度为 88%,特异性为 97%,但 wathlers 等持反对意见。他认为该项技术易受到活动的影响,其灵敏度和特异性不如 EMB。还有应用心肌电生理监测和窦房结心电图监测排异反应的,后者的灵敏度为 100%,而特异性为 42%,阳性预测率为 22%,阴性预测率为 100%。

(五)超声心动图(UCG)

已经证实,测定心脏的等容舒张时间和等容舒张分数有助于中重度排异反应的诊断,但灵敏度仍不如 EMB。有人发现同时测定等容舒张时间和压力半降时间更能帮助诊断排异反应,尤其在心率不变和二尖瓣血流量正常时,它的变化与急性排异反应有很好的相关性。他们以压力半降时间(PHPT)延长

20%做为标准诊断排异反应的灵敏度为 88%,特异性为 87%,阳性预测率为 85%⁽¹²⁾。应用二维超声和 M 超声检测射血分数、心室舒张末容积、左室后壁厚度对诊断排异反应都有一定的价值,但不能确诊,更不能取代 EMB。目前一致认为,超声心动图检查可做为配合 EMB 的一种无创检查手段。

(六)放射性核素检查

放射性核素检查对心脏移植后的排异反应诊断能提供一些有价值的依据。心脏移植后发生急性排异反应时,心肌细胞及间质水肿,炎性细胞及免疫细胞渗入心肌组织间隙,心室壁增厚,导致心肌顺应性下降,心室腔减小。应用¹¹¹In 标记淋巴细胞或血小板,在发生急性排异反应时,被标记的细胞外渗入心肌细胞间,用 γ -照像技术可显示淋巴细胞外渗,标志着排异反应的发生,可做为心脏移植后急性排异反应的早期诊断依据。在狗实验中证实,该技术与 EMB 有很好的相关性。但存在假阳性率较高等不足之处。如 CMV(巨细胞病毒)感染致心肌炎,缺血性心肌损伤时可出现假阳性结果。鉴于在急性排异时,心肌细胞膜破坏,脱落,肌纤维暴露,Albert Schuetz⁽⁴⁾就用¹¹¹In 标记的抗肌浆球蛋白单克隆抗体来检测血液中肌丝的存在,可诊断急性排异反应。其灵敏度为 93%,特异性为 98%。

放射性核素扫描技术用于心脏移植后排异反应的早期诊断与 EMB 有很好的相关性。若将每搏量、舒张末期容积与 EMB 结合起来分析对排异反应的早期诊断灵敏度为 85%,特异性为 96%,同样应用⁶⁷Ga 成像技术也可应用于排异反应的早期诊断。应用放射性扫描技术的影响因素很多,如炎症、损伤等,它与 EMB 相比,灵敏度为 83%,假阴性率为 17%,假阳性率为 9%。Jose Richter⁽⁵⁾等发现心脏移植后发生急性排异反应时²⁰¹Tl 的摄取指数下降,具有显著意义,可用于排异反应的早期诊断。

(七)核磁共振成像技术(MRI)

MRI 可提供清晰的心脏显像图,包括形态和组织特征。测定 T_1 、 T_2 释放时间(与组织水肿和心肌间质中淋巴细胞渗出有关)和自旋密度能够诊断排异反应,这在动物模型中已被证实。在大鼠的动物模型中证实,排异反应时, T_1 、 T_2 延长。在狗的模型中证实,MRI 显示的组织学改变与 EMB 结果呈线性相关性, T_2 释放时间也与 EMB 呈线性相关。MRI 的灵敏度为 78%,特异性为 90%,阴性预测率为 93%⁽⁶⁾。从现在的一些实验看,MRI 具有光明的前景,其真正

价值有待进一步证实。

(八)³¹P 核磁共振光谱(NMR)

一些动物实验证实,NMR 可用来诊断排异反应,轻中度排异发生时,组织中磷酸肌酐含量进行性下降,严重时下降 30—40%。在兔模型中,排异时磷酸肌酐(P_{cr}/ATP(三磷酸腺苷)的比率明显下降,与早期排异反应呈明显相关性。在犬的模型中证实用 PCr/ATP 下降来早期诊断排异反应的灵敏度为 91%,特异性为 90%⁽⁷⁾,具有广泛的应用前景,但该技术易受骨骼肌内的磷(P)的影响。

小结:

现在,对心脏移植后急性排异反应的早期诊断无创检查方法繁多,但无一种能完全替代 EMB。EMB 仍为诊断心脏排异的唯一可靠方法。在这些无创检测方法中,放射性核素扫描技术、免疫学检查和血清学检查、超声心动图、核磁共振均有一定的诊断价值,弥补了 EMB 的一些不足之外,为 EMB 提供检查指征,若将二者结合起来,可望建立一种高灵敏度、高特异性的诊断系统。

附表:心肌活检排异反应分级

分级	新指标	旧指标
0	无排异	无排异
I	A=局灶性渗出、无坏死(血管周围或组织间) B=弥散稀少的渗出,但无坏死	轻度排异
II	单处仅有浸润性渗出和/或局灶性心肌细胞破坏	“局灶性”中度排异
III	A=多处浸润性渗出或/和心肌细胞破坏 B=伴有坏死出现的弥漫性炎性病变	“弱”中度排异 “广泛/重度”
IV	出现坏死灶的弥漫性浸润性病变,有渗出或水肿,或出血或血管炎	重度急性排异

说明:正在逆转的排异反应低一级而定,完全逆转的定为“0”级

参考文献

1. Barnard, C, N, The operation, A human cardiac

transplant, an interim report of a successful operation performed at Groot Schuur Hosp. Cape Town. S. Afr. Med. J. 1967;41;1271.

- The International Society for Heart Transplantation. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection study group. J. Heart Transplantation. 1990;9;6;587.
- Warnecke, H, Schuler, S. et al. Noninvasive monitoring of cardiac allograft rejection by intramyocardial electrogram recordings. Circulation. 1986;74(suppl. 111);73.
- Albert Schuetz, A, Fritsch, S, et al. antimyosin monoclonal antibodies for early detection of cardiac allograft rejection. J. Heart Trans. 1990;9;654.
- Jose Richter, Jesus Herreros, et al. Thallium scintigraphy in human transplants, a way to detect myocardial damage. J. Heart Trans. 1990;10;33.
- Aherne T, Yee, E, S, Tscholakof, D, et al. Diagnosis of acute and chronic cardiac rejection by magnetic resonance imaging; A non-invasive in-vivo study. J. Cardiovasc Surg. 1988;29;589.
- Fraser, CD Jr, et al. Early phosphorus 31 nuclear magnetic resonance bioenergetic changes potentially predict rejection in heterotopic cardiac allografts. J. Heart Trans. 1990;9;197.
- Hanson CA, Bolling, SF, et al. Cytoimmunologic monitoring and heart transplantation. J. Heart Trans. 1988;7;424.
- A cornaby MA, Simpson. R. et al. Interleukin-2 Production in plasma and urine, plasma interleukin-2 receptor levels and urine cytology as a means of monitoring renal allograft recipients. Trans Proc. 1988;20(suppl. 1);108.
- G Lppoliti A Garazzi, et al. Cytoimmunologic monitoring in heart transplant patients, Transplantation. Proc. 1988;20(suppl.);770.
- Carrier, Russell, D, H, et al. Urinary polyamines as markers of cardiac allograft rejection. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96;806.
- Cooper, D. K. C. Novitzky, D. The Transplantation and Replacement of Thoracic organs. 127-143.
- 叶椿秀等主编《辅助循环与心脏置换》,上海科学技术出版社. 1990.

(1992 年 4 月 27 日收稿)