

心脏移植长期存活七例患者冠状动脉病变的观察

陈良万 吴锡阶 黄雪珊 陈道中 陈良龙 林朝贵 钟玲

林峰 王齐敏 黄忠耀 邱罕凡 曹华 戴小福

【摘要】 目的 观察 7 例心脏移植长期存活患者的冠状动脉病变和心肌血液灌注情况。方法 对 7 例长期存活的心脏移植患者进行临床表现的询问, 进行血液生化、标准十二导联心电图、心内膜下心肌活检、同位素心肌显像、肱动脉内皮依赖性血管舒张功能和冠状动脉造影等检查。结果 术后患者生活质量好; 无胸闷、心悸、气促等症状; 血液生化检查正常; 心电图无心肌缺血改变; 肱动脉内皮依赖性血管舒张功能正常; 心内膜下心肌活检未见急性排异反应; 经同位素心肌灌注显像和冠状动脉造影检查发现 3 例患者存在着心肌血液灌注不足和冠状动脉病变, 其中 1 例严重者予以右冠状动脉成形和支架置入术, 术后同位素心肌灌注显像检查示左室壁心肌放射性分布明显改善。结论 心脏移植长期存活患者易出现快速的冠状动脉病变; 定期同位素心肌灌注显像检查, 有助于了解心肌血液灌注情况; 严重的局限性冠状动脉病变可应用冠状动脉成形和支架置入予以治疗。

【关键词】 心脏移植; 冠状动脉疾病; 心肌再灌注; 幸存患者

Coronary vasculopathy in seven long-term survivors of heart transplantation CHEN Liang-wan, WU Xi-jie, HUANG Xue-shan, CHEN Dao-zhong, CHEN Liang-long, LIN Chao-gui, ZHONG Ling, LIN Feng, WANG Qi-min, HUANG Zhong-yao, QIU Han-fan, CAO Hua, DAI Xiao-fu. Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objective To report the coronary vasculopathy and myocardial perfusion in 7 long-term survivors after heart transplantation. **Methods** Seven long-term survivors of heart transplantation received close follow-up. The clinical symptoms were recorded. Blood laboratory tests, electrocardiogram, endomyocardial biopsy, left ventricular ^{99m}Tc scintigraphy, endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery and coronary angiography were performed. **Results** All patients had good life quality without any symptoms such as chest discomfort, palpitation, dyspnea. Serum lipid and lipoprotein levels remained normal range. No any myocardial ischemic signs were detected in electrocardiogram. Endothelium-dependent vasodilatation was normal. No any acute rejective manifestation were observed in endomyocardial biopsy samples. Left ventricular ^{99m}Tc scintigraphy and coronary angiography showed that 3 cases had typical vasculopathy with diffuse stenosis involved all coronary branches to some extent. Coronary angioplasty and stent placement of proximal right coronary was performed in one case. The perfusion of the left ventricular wall was improved by this angioplasty. **Conclusion** Development of coronary artery disease and myocardial ischemia is very common in long-term cardiac transplant recipients. Serial left ventricular scintigraphy can detect the change of myocardial perfusion. Local severe stenosis of coronary after heart transplantation can be treated by coronary stenting.

【Key words】 Heart transplantation; Coronary disease; Myocardial reperfusion; Survivors

移植心脏的冠状血管病变和心肌缺血是影响心脏移植远期疗效的最主要因素之一^[1]。我国的临床心脏移植起步晚, 长期存活的病例不多, 因而对移植心脏的冠状血管病变和心肌缺血认识有限。为此, 我们对 7 例心脏移植长期存活患者进行心电图、同位素心肌灌注显像、冠状动脉造影等检查, 旨在了

解冠状动脉病变和心肌血液灌注情况。

资料与方法

1. 一般资料: 7 例患者均为男性, 年龄 23 ~ 47 岁, 接受同种异体原位心脏移植术后 1.5 ~ 8.0 年 (表 1)。心脏移植术前均确诊为扩张型心肌病终末期, 供受体间 ABO 血型一致, 淋巴细胞毒抗体试验

植手术, 手术顺利, 术后恢复良好。手术 3 个月后均恢复正常生活和工作, 长期口服环孢素 A、泼尼松和硫唑嘌呤三联抗排斥剂, 控制术后 1~3 个月环孢素 A 血药浓度谷值为 250~300 $\mu\text{g/L}$, 术后 4 个月~1 年为 200~250 $\mu\text{g/L}$, 1 年后为 150~200 $\mu\text{g/L}$ 。

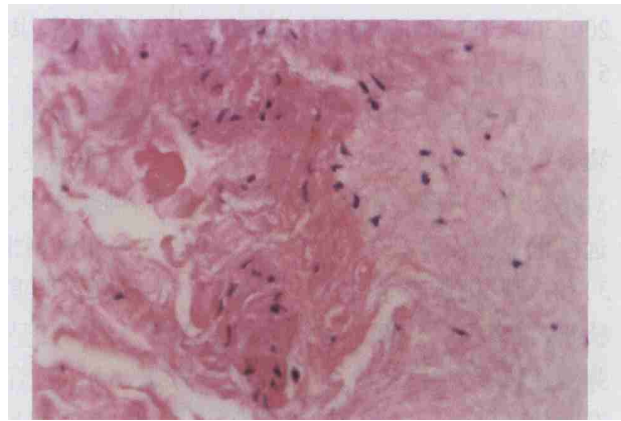
2. 观测指标: (1) 询问有无胸闷、胸痛、心悸、气促、双下肢水肿、疲乏无力和食欲差等症状。(2) 检查患者全套血液生化指标, 包括肝、肾功能、血糖、甘油三酯、胆固醇、高密度和低密度脂蛋白胆固醇等。检查血巨细胞病毒抗体。(3) 检查血压; 行标准十二导联心电图检查以观察有无心律失常和心肌缺血改变; 超声心动图检查观察心腔大小、室壁厚度和运动情况; 胸部 X 片以了解心影大小和肺部情况。(4) 检测血流介导的肱动脉内皮依赖性血管舒张功能: 参照 Celermajer 等^[2]介绍的方法, 采用 GE systems 彩色多普勒血流, 7.5 MHz 变频探头, 分别测量患者静息时和充血试验后的肱动脉内径, 以肱动脉内径变化值占静息时基础内径的百分率来表示肱动脉血管内皮依赖性舒张功能。(5) 心内膜下心肌活检。(6) 单光子发射计算机断层图像检查 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 静息心肌灌注断层显像。(7) 冠状动脉造影(例 1 还行右冠状动脉成形术和支架置入术)。

结 果

所有患者出院后生活质量良好。无明显的胸闷、胸痛、心悸、气促、腹胀、双下肢水肿等不适, 无不明原因的乏力、食欲差等。

血液生化指标均显示正常; 巨细胞病毒抗体阴性; 血压正常(例 5 服降压药); 心电图检查示均为窦性心律, 例 1 间有窦性心动过缓(55 次/min), 所有患者无 ST 段、T 波改变和 Q 波出现; 胸片提示心影正常大小, 双肺门影无增大, 肺纹理正常; 超声心动图示各房室大小正常, 各瓣膜无反流, 左室射血分数正常, 例 1 左室射血分数为正常的低限。

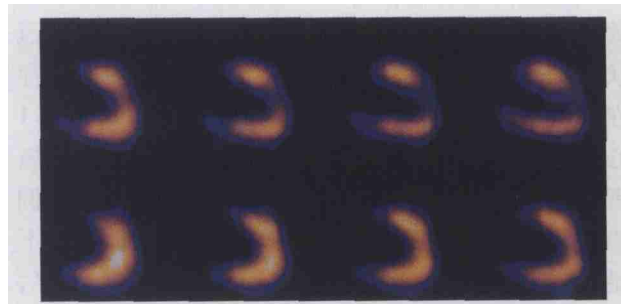
心内膜心肌活检: 根据 1990 年国际心脏移植学会制订的诊断标准^[3], 心内膜活检未发现明显的急性排斥反应, 病理标本中也未见到中小血管明显的改变。例 1 的病理检查可见心肌细胞数目明显减少、结构不清, 纤维组织增生明显(图 1)。



注: 图中显示心肌细胞减少, 纤维组织增生

图 1 例 1 心内膜下心肌活检(HE 染色 $\times 40$)

同位素心肌灌注显像: 例 1、例 2 和例 4 有明显的左室壁心肌特别是心尖处心肌灌注不足, 其中例 1 尤为严重(图 2)。例 1 右冠状动脉近端行成形和支架置入术(见后述)后左室壁心肌特别是心尖处放射性分布明显改善(图 2)。



注: 图中显示心尖处心肌灌注不足(第 1 行), 右冠状动脉近端行支架置入术后心尖部心肌灌注明显改善(第 2 行)

图 2 例 1 同位素心肌灌注显像

表 1 7 例心脏移植长期存活患者的一般临床资料

病例	年龄 (岁)	心脏移植 时间	供体年龄 (岁)	供体血胆 固醇	供体低密度 脂蛋白	供体血 甘油三酯	术后远期 并发症	吸烟 嗜好	生活 质量
例 1	47	1995 年 8 月 21 日	25	正常	正常	正常	无	无	好
例 2	33	1998 年 8 月 19 日	24	正常	正常	正常	无	无	好
例 3	34	1998 年 12 月 25 日	31	正常	正常	正常	糖尿病	无	好
例 4	23	1999 年 5 月 28 日	24	正常	正常	正常	无	无	好
例 5	41	2000 年 6 月 26 日	29	正常	正常	正常	高血压	无	好
例 6	56	2000 年 9 月 28 日	30	正常	正常	正常	无	无	好

肱动脉内皮依赖性血管舒张功能: 所有患者的肱动脉内径的变化率属同龄正常值范围内。

冠状动脉造影和支架置入术: 例 2 和例 4 均有左、右冠状动脉广泛弥散性狭窄, 狭窄程度 20% ~ 40%, 造影中经冠状动脉内直接注射硝酸甘油(分 200、300、500、800、800、1200、1200 μg 7 次注射, 共 5 mg)后冠状动脉直径无明显改变。

例 1 左冠状动脉前降支中远段呈弥漫性狭窄, 狭窄程度为 30% ~ 65%, 其远段小分支、室间隔支、对角支等的远段小血管也呈弥漫性狭窄, 钝缘支中、远段也呈弥漫性狭窄, 狭窄程度为 30% ~ 60% (图 3); 右冠状动脉起始段有一长约 3.0 cm 局限性严重狭窄, 狭窄程度 > 90%, 右冠状动脉远段及后降支呈弥漫性狭窄, 狭窄程度为 20% ~ 40% (图 4)。随后右冠状动脉起始段严重狭窄处行冠状动脉成形和支架置入术(图 5), 术后左室壁心尖处心肌放射性分布明显改善(图 2)。

讨 论

随着心脏移植近期疗效的不断提高, 移植后远期冠状动脉病变引起的心肌缺血越来越多见。国外的研究资料表明, 心肌缺血的发生率与心脏移植术后的存活时间呈正相关^[4]。本组的 7 例患者为心脏移植术后 1.5 ~ 8.0 年, 经同位素心肌灌注显像和冠状动脉造影检查证实例 1、例 2 和例 4 三例患者存在着心肌血液灌注不足和冠状动脉病变, 其中例 1 心肌血液灌注不足和冠状动脉病变严重, 这 3 例患者均存活 4 年以上, 例 1 存活时间为 8 年; 其余 4 例患者经检查未发现冠状动脉病变和心肌灌注不足, 这 4 例中, 3 例患者存活时间较短, 为 1 ~ 3 年, 仅有 1 例存活时间为 5 年。这些有限的材料也证实

了随着心脏移植患者存活时间的延长, 冠状动脉病变和心肌缺血的发生率逐渐增多。3 例存在心肌血液灌注不足和冠状动脉病变的患者除存活时间外, 在供体和受体方向未发现其他共同特征。

心脏移植术后发生冠状动脉病变的原因尚不清楚。虽然这种冠状动脉病变的病理改变与普通人群冠状动脉粥样硬化相似^[4], 但普通人群冠状动脉粥样硬化的易感因素, 如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等, 在心脏移植冠状动脉病变发生中的确切作用尚未得到证实。本组 7 例患者术后长期随访, 出现高血压 1 例, 糖尿病 1 例, 但这 2 例患者均用药物长期控制血压和血糖在正常范围, 无 1 例患者术后出现高脂血症。这些患者均无吸烟史, 因此, 在本组患者中用普通人群冠状动脉粥样硬化的易感因素难以解释心脏移植术后快速出现的冠状动脉病变。有些研究资料表明, 心脏移植术后的巨细胞病毒感染参与了冠状动脉病变的发生、发展^[5], 但检测本组患者血液中巨细胞病毒抗体, 结果均为阴性, 提示本组患者的冠状动脉病变可能与巨细胞病毒感染无关。检测本组患者血流介导的肱动脉内皮依赖性血管舒张功能未发现异常, 提示心脏移植术后这种血管病变仅局限于冠状动脉。目前较为接受的观点是这种病变的发生与免疫排斥反应有关^[9]。免疫排斥反应包括细胞免疫反应和体液免疫反应。细胞免疫反应主要参与急性排斥反应, 随着环孢素 A 等抗排斥药物的应用, 急性排斥反应显著降低, 但心脏移植术后的冠状动脉病变发生率并未因此减少, 提示细胞免疫排斥反应可能不是引起冠状动脉病变的主要原因。本组患者术后无 1 例出现过急性排斥反应, 且每例患者环孢素 A 血药浓度控制满意, 也支持这一观点。体液免疫反应主要引起慢性血管排斥反应,



不为目前临床上普遍应用的抗排斥药物所抑制,且有研究证明,通过免疫荧光检查可以发现移植心脏的冠状动脉存在着血管排斥反应并发生弥漫性冠状动脉病变。因此,目前大多数学者认为,慢性排斥反应是引起冠状动脉病变的主要原因^[5]。

心脏移植术后由于供体心脏无植物神经支配,因此即使发生严重的冠状动脉病变和心肌血液灌注不足时也极少出现典型的心绞痛症状,通常需到病变末期才以严重的慢性心力衰竭或心律失常为首发症状。因此,早期冠状动脉病变和心肌血液灌注不足的诊断极为重要^[6]。冠状动脉造影虽然是诊断冠状动脉病变的“金指标”,但属于有创检查、价格昂贵,反复检查不易为患者接受。本组患者心电图检查均未发现明显的心肌缺血改变,提示常规心电图对心脏移植术后早期心肌缺血的诊断价值有限。虽然许多研究结果表明同位素心肌灌注显像对心脏移植术后心肌缺血的诊断缺乏特异性,其敏感性较低^[6],但本研究同位素心肌灌注显像结果与冠状动脉造影结果相符。冠状动脉造影示冠状动脉病变严重的例 1 患者,对比此次和 2 年前同位素心肌灌注情况,结果表明心肌灌注进行性减低,提示定期同位素心肌灌注显像检查对了解心脏移植术后心肌血液灌注情况仍有很大的帮助。且这种检查方法简单,价格便宜。

我们对例 1 的右侧冠状动脉病变进行冠状动脉成形术和支架置入术,术后心肌血液灌注明显改善。

对于心脏移植术后近端冠状动脉局限性严重狭窄,近年也有采用冠状动脉介入治疗术或冠状动脉旁路移植术获得满意治疗效果的报告,但大多数患者因病变弥漫而不能用这些方法进行治疗,对于冠状动脉病变极严重的病例,只能考虑再次心脏移植^[7,8]。

参 考 文 献

- 1 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17: 656-668.
- 2 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340: 1111-1115.
- 3 Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection; Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*, 1990, 9: 587-591.
- 4 赵统兵. 供体心脏冠状动脉增殖性心脏病. 见: 夏求明 主编. 现代心脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 229-240.
- 5 Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 518-521.
- 6 Aranda JM, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest*, 2000, 118: 1792-1800.
- 7 Jain SP, Ramee SR, White CJ, et al. Coronary stenting in cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 1636-1640.
- 8 Weis M, von Scheidt W. Coronary artery disease in the transplanted heart. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 81-100.

(收稿日期: 2003-12-01)

(本文编辑: 刘冰)

· 启事 ·

高血压基础和临床研究新进展暨临床高血压进展学习班通知

由上海市高血压研究所主办的 2004 年国家级继续医学教育项目——第二期高血压基础和临床研究新进展和第三期临床高血压进展学习班定于今年 9 月 5~12 日在上海瑞金医院举办, 学员经考试合格可获国家级 I 类学分 10 分, 欢迎临床医生和科研人员报名。报名电话: +86-21-64370045 转 662914, 662715; 联系人: 瑞金医院继续教育办公室 杜晓凤, 沈以刚; 地址: 200025 上海市瑞金二路 197 号; Email: gaoyan@china-sih.com; 网址: www.china-sih.com