

• 综述 •

## 心脏移植后冠状动脉血管病变

张明奎 吴清玉

(清华大学第一附属医院心脏外科 北京 100016)

**摘要:** 心脏移植后冠状动脉血管病变是影响受体远期存活的主要因素之一,表现为心外膜下及心肌内冠状动脉弥漫性、同心圆状的纤维性内膜增厚,管腔狭窄,伴有大量炎性细胞浸润。免疫因素和非免疫因素均参与该病变过程。冠状动脉造影和血管内超声是主要检查手段。临床表现与冠状动脉狭窄的范围和程度有关。新型免疫抑制剂、他汀类药物等可以延缓病变进程,但不能从根本上防治血管病变的发生。

**关键词:** 心脏移植; 血管; 增殖病变

中图分类号: R654.2; R617

文献标识号: A

文章编号: 1009-7236(2011)03-388-04

心脏移植已成为治疗各种终末期心脏病的主要手段,但移植心脏血管病变(Cardiac allograft vasculopathy, CAV)已成为影响受体长期存活的主要障碍。冠脉造影显示,移植后1、5、8年CAV发生率为8%、32%、43%<sup>[1-2]</sup>。如何防治CAV的发生已成为心脏移植领域亟待解决的问题。

### 1 病理学特点及发病机制

**1.1 病理学特点** 组织病理学研究发现CAV的特征性表现为心外膜下及心肌内冠状动脉弥漫性、同心圆状的纤维性内膜增厚,但也可并发与自发性动脉粥样硬化相似的粥样斑块病变<sup>[3]</sup>。早期以弥漫性内膜增厚或血管炎症为主,血管内膜弥漫性增厚,细胞外基质蛋白积聚,伴有淋巴细胞、单核巨噬细胞、泡沫细胞、平滑肌细胞浸润。内弹力纤维层断裂较少,粥样斑块少见。移植后晚期,表现为弥漫性血管平滑肌细胞增生,胶原纤维和蛋白多糖等结缔组织基质形成,以及细胞内外脂质积聚,出现粥样硬化斑块或显著内膜增厚(平滑肌增生、巨噬细胞/单核细胞、T淋巴细胞浸润),血管外膜也可以出现炎性细胞浸润<sup>[3]</sup>。弹力纤维层除了有细小的断裂外,基本保持完整。对长期存活的患者研究发现心外膜下和心壁内冠状动脉均可以出现纤维性及纤维脂肪性内膜损害,冠状动、静脉均可以受累。心脏表面动脉主干或其分支阻塞前,常发生心肌内小动脉的阻塞,引起点状的心肌梗死。虽然CAV晚期表现与冠状动脉粥样硬化相似之处,但一般认为CAV与普通

冠状动脉粥样硬化仍有一定区别<sup>[4]</sup>,表现为:①部位:CAV的血管狭窄为弥漫性,而后者为局灶性;②内膜增厚:CAV为同心圆性,后者为偏心性;③钙沉着:前者一般无钙沉着,后者则多见;④内弹力膜:前者完好,后者多有内弹力膜破坏;⑤发生时间:前者一般为术后几个月,而普通冠状动脉粥样硬化则需要多年渐进性演变。

### 1.2 发病机制

**1.2.1 免疫因素** 虽然移植心脏血管病变的确切机制尚不清楚,目前认为免疫机制在病变发生中起重要作用。正常情况下,内皮细胞是血管功能的主要执行者。内皮细胞能通过膜受体途径感知血流动力学变化和血液传递的信号,在接受刺激后合成和分泌多种血管活性物质,具有抗血栓形成、抑制白细胞黏附、调节血管舒缩及抑制平滑肌细胞增殖作用<sup>[5]</sup>。移植后供体的内皮细胞首先被受体的免疫系统识别,并作为最初的靶细胞发生免疫反应。因此,内皮细胞损伤是整个病变过程的激发阶段,对血管内皮细胞的体液免疫和细胞免疫反应是血管损伤的主要原因。研究发现,由T淋巴细胞引起的免疫反应在病变初期起主要作用<sup>[6]</sup>。受体血液循环中的淋巴细胞可以识别供体器官表面的主要组织相容性抗原(Major histocompatibility complex, MHC),被MHC-II抗原(HLA-DR, DP, DQ)激活的CD4<sup>+</sup>淋巴细胞在免疫应答中起重要作用。CD4<sup>+</sup>细胞(T辅助细胞, Th细胞)在器官移植的免疫应答中起关键作用。CD4<sup>+</sup>淋巴细胞一方面诱导CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞活化,另一方面促进B淋巴细胞产生抗体,后者通过抗体依赖补体介导的细胞毒效应(ADCC)介导移植排斥反应。CD4<sup>+</sup>细胞活化可以产生多种细胞因子和化学因子,对移植体产生多种生物学效应。目前

研究发现体内主要存在二条移植物抗原识别途径,即直接识别和间接识别。目前多数学者认为直接识别主要与急性排斥反应有关,而间接识别主要与慢性排斥反应有关。间接识别时,同种异体抗原被受者的抗原递呈细胞(APC)以常规方式加工,降解的肽段再与自身MHC分子结合后呈递给受者的CD4<sup>+</sup>细胞。此外,免疫识别后还需要经过其它一系列效应机制。首先是活化的树突状细胞分泌白细胞介素(IL)-2,促进CD8<sup>+</sup>细胞分化为细胞毒淋巴细胞。IL-2还促使CD4<sup>+</sup>细胞向Th1分化,进而诱导其它免疫效应细胞,上述过程最终趋化和激活巨噬细胞、自然杀伤细胞,促进B淋巴细胞产生抗同种异体抗体。临床研究发现移植心脏冠状动脉的内皮细胞可以表达MHC-I和MHC-II抗原。同时活化的淋巴细胞又能分泌多种细胞因子[IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、干扰素(INF)- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ ],这些细胞因子又进一步激活T淋巴细胞分泌细胞因子,内皮细胞表达黏附分子。而黏附分子在包括巨噬细胞在内的炎性细胞聚集、迁移中起重要作用。激活的内皮细胞可以导致血管通透性增强。同时激活的内皮细胞和巨噬细胞可以产生大量的氧自由基,进一步增加单核细胞黏附和T细胞激活。这种炎性应答可以产生大量的细胞因子和生长因子(IL-1、IL-2、IL-6、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、血小板源性生长因子,导致血管平滑肌细胞增殖并合成大量的细胞外基质蛋白<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 代谢因素** 研究表明高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗症在心脏移植术后发生率较高<sup>[8,9]</sup>,而这些因素易导致血管内皮功能损伤和动脉粥样硬化,实验和临床研究均证实代谢异常与移植心脏动脉硬化密切相关<sup>[9,10]</sup>。研究发现胰岛素抵抗往往伴有移植后血管病变<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 感染因素** 近年来研究表明一些病原微生物在移植心脏血管病变的发生中起重要作用,如:巨细胞病毒、腺病毒、细小病毒、疱疹病毒、肺炎衣原体等。巨细胞病毒感染可以引起移植心脏血管内皮受损,导致移植心脏血管病变<sup>[12]</sup>。有研究发现,术前血清巨细胞病毒阳性是儿童心脏移植后血管病变的主要危险因素<sup>[13]</sup>。

**1.2.4 缺血/再灌注损伤** 由于脑死亡、器官缺血、供体血流动力学状态、儿茶酚胺类药物的应用、保存状况等均易造成移植心脏的再灌注损伤。供体血管活性药物的应用和心肌缺血时间在心脏移植后有累

积作用。缺血能导致供体细胞表达MHC-II抗原增加,诱发细胞和血管排斥反应,使移植心脏血管病变发生增加<sup>[14]</sup>。此外,缺血引起的血管内皮损伤、血小板聚集、生长因子释放、黏附分子表达、平滑肌细胞增殖也是引起移植心脏血管病变的原因。

**1.2.5 全身性炎症反应与血管平滑肌细胞表型变化** 慢性炎症反应在动脉粥样硬化的发病过程中起重要作用,而高敏C反应蛋白(hs-CRP)可以作为检测细胞因子激活的敏感指标。研究发现血浆脑钠肽前体、CRP与移植心脏血管病变密切相关<sup>[15]</sup>。

血管平滑肌细胞(VSMC)存在于血管壁中膜,它是决定血管活性、血管构型及维持血管张力的重要因素。肌动蛋白是平滑肌细胞的骨架成分,在维持血管平滑肌细胞的功能方面有重要作用。血管平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ (Vascular smooth muscle  $\alpha$ -actin, VSM  $\alpha$ -actin)是细胞来源于平滑肌组织的标志,根据其结构和功能的不同可分为收缩型和合成型两种表型(Phenotype)。收缩型见于成熟的VSMC;合成型VSMC呈去分化态,增殖能力十分旺盛,对外界各种有丝分裂原起反应而活跃增生。在VSMC的发育过程中,细胞经历了由增殖型向收缩型的表型转换。在病理状态下,当VSMC受到损伤并进行修复时,这一发展规律会再现。

器官移植后在细胞免疫和体液免疫的介导下,活化的淋巴细胞分泌多种细胞因子(IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ ),激活的内皮细胞表达黏附分子。在这些细胞因子和生长因子的作用下,和平滑肌相关的一些基因激活,引起细胞表型及细胞外基质蛋白的变化,平滑肌细胞由收缩型向合成型转化,由血管中层迁移至血管内膜,同时分泌大量的基质蛋白,引起血管狭窄<sup>[16]</sup>。Sai等<sup>[17]</sup>在移植动脉研究中发现,移植后一些胚胎期基因重新激活,引起平滑肌细胞表型的变化,血管狭窄。

## 2 临床表现和诊断

由于移植心脏收缩功能下降与弥漫性、增殖性冠状动脉狭窄引起的多发性心肌小面积梗死有关,因此其临床表现也多样化如易疲劳、乏力、心悸、气促、呼吸困难、端坐呼吸等不适,自觉活动能力下降。虽然10%~30%的心脏移植患者可以部分性恢复神经功能,但绝大多数患者没有心肌缺血的心绞痛症状。因此,大多数患者没有给予过多的注意,直到发生充血性心力衰竭、室性心律失常或猝死。

无创性检查如心电图、放射性核素心肌灌注显

像、运动试验对 CAV 诊断的敏感性和特异性均较差。多巴酚丁胺钨-201 单光子发射计算机成像在 CAV 的诊断及预后评价中有一定价值<sup>[18]</sup>。定量的多巴酚丁胺超声心动图( Dobutamine echocardiography , DSE) 检查对诊断移植心脏血管病变有重要价值<sup>[19]</sup>。

冠状动脉造影是诊断 CAV 的有效手段,具有特异性,造影发现冠状动脉主要分支的任何一支,或其第一级分支管腔内径减少达 50% 以上时,可以诊断为 CAV。但通过组织病理学和应用冠状动脉内超声的对比研究发现,冠状动脉造影常低估 CAV 的存在,对血管内膜增厚伴有血管腔扩大、重构者冠脉造影容易漏诊。同时对弥漫性内膜增厚伴分支血管闭塞者,冠脉造影漏诊更严重。而研究发现血管内超声检查比冠脉造影更具有特异性和敏感性,在冠脉造影正常的患者中行冠脉内超声检查发现多数患者有血管病变<sup>[20 21]</sup>。

冠状动脉内超声不仅可以准确描绘血管的形态学特征,而且可以定量分析血管内膜的增厚程度,同时还可以显示血管各层结构的状态。目前,冠状动脉内超声被广泛用于心脏移植受者的冠状动脉检查,能及时发现冠状动脉造影正常,但已经存在内膜增厚的 CAV。与冠脉造影相比,其对移植后血管早期血管病变的诊断更具有敏感性和特异性<sup>[22]</sup>。

### 3 治疗

3.1 免疫抑制剂 心脏移植术后使用环孢素 A 可以明显降低急性排斥的发生率,1 年生存率明显提高,但 CAV 的发生率无明显变化<sup>[23]</sup>。而使用他可莫司( FK506)、霉酚酸酯( MMF) 等可以抗平滑肌细胞增生,延缓 CAV 的进程,但不能从根本上防治 CAV 的发生<sup>[24 25]</sup>。

3.2 血管扩张剂 钙通道阻滞剂能使血管平滑肌内皮舒张因子的作用增强。血管紧张素转换酶抑制剂( ACEI) 不仅可以减少血管紧张素 II 的生成,还能增加局部血管缓激肽的浓度,从而激活左旋精氨酸/一氧化氮径路。采用血管内超声研究发现联合运用钙通道拮抗剂和 ACEI 可以对移植后血管病变有一定的抑制作用<sup>[26]</sup>。

3.3 降低血胆固醇 高脂血症是心脏移植术后引起 CAV 的代谢性因素。最常用的为 3 羟-3 甲基-戊二酰辅酶 A( HMG-CoA) 还原酶抑制剂类。该类药物除了降血脂作用外,还具有一定的免疫调节作用。随机对照研究显示普伐他汀能够延缓移植后血管病变的发展<sup>[27]</sup>。

3.4 经皮穿刺腔内冠状动脉成形术( PTCA) 与冠状动脉内支架技术 PTCA 和冠状动脉内支架适用于 CAV 呈局限斑块的患者,短期疗效尚可,但 5 年再狭窄率达 70%<sup>[28]</sup>。

3.5 再次心脏移植 由于 CAV 呈弥漫性血管内膜增厚,累及心肌内血管分支,因此再血管化治疗较困难。再次移植成为治疗晚期 CAV 的主要措施,但研究表明再次移植的 1 年存活率仅有 56%,5 年生存率仅 38%,生存率明显低于初次移植<sup>[29]</sup>。而且,再次移植后生存超过 1 年者其 CAV 的发生率明显提高。因此,多数移植中心不提倡再次移植。

### 参考文献:

- [1] Schmauss D , Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: Recent Developments [J]. *Circulation* , 2008 , 117( 16 ) : 2131 - 2141.
- [2] Ramzy D , Rao V , Brahm J , et al. Cardiac allograft vasculopathy: a review [J]. *Can J Surg* , 2005 , 48( 4 ) : 319 - 327.
- [3] 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.
- [4] Aranda JM Jr , Hill J. Cardiac transplant vasculopathy [J]. *Chest* , 2000 , 118( 6 ) : 1792 - 1800.
- [5] Vallantine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "atheroma" [J]. *Transplantation* , 2003 , 76( 6 ) : 891 - 899.
- [6] Kwun J , Hu H , Schadde E , et al. Altered distribution of H60 minor H antigen-specific CD8 T cells and attenuated chronic vasculopathy in minor histocompatibility antigen mismatched heart transplantation in Cxcr3 -/- mouse recipients [J]. *J Immunol* , 2007 , 179( 12 ) : 8016 - 8025.
- [7] van Loosdregt J , van Oosterhout MF , Bruggink AH , et al. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response [J]. *Circulation* , 2006 , 114( 15 ) : 1599 - 1607.
- [8] Perrault LP , Mahlberg F , Breugnot C , et al. Hypercholesterolemia increases coronary endothelial dysfunction , lipid content , and accelerated atherosclerosis after heart transplantation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2000 , 20( 3 ) : 728 - 736.
- [9] Kobashigawa JA , Starling RC , Mehra MR , et al. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant* , 2006 , 25( 9 ) : 1063 - 1069.
- [10] Chan JC , Cheung JC , Stehouwer CD , et al. The central roles of obesity associated dyslipidaemia , endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome-an analysis by structural equation modeling [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord* , 2002 , 26( 7 ) : 994 - 1008.
- [11] Potena L , Vallantine HA. Cardiac allograft vasculopathy and insulin resistance—hope for new therapeutic targets [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am* , 2007 , 26( 4 ) : 965 - 981.

- [12] Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, *et al.* Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(12): 1299–1305.
- [13] Hussain T, Burch M, Fenton MJ, *et al.* Positive pretransplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children [J]. *Circulation*, 2007, 115(13): 1798–1805.
- [14] Hunter AL, Kerjner A, Mueller KJ, *et al.* Cytochrome p450 2C enzymes contribute to peritransplant ischemic injury and cardiac allograft vasculopathy [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(8): 1631–1638.
- [15] Arora S, Gullestad L, Wergeland R, *et al.* Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy, and mortality in heart transplantation [J]. *Transplantation*, 2007, 83(10): 1308–1315.
- [16] 张明奎, 杨进福, 胡建国. 血管平滑肌肌动蛋白  $\alpha$  在移植心脏血管病变及纤维化中的作用 [J]. 中南大学学报(医学版), 2009, 34(4): 323–326.
- [17] Sai S, Iwata A, Thomas R, *et al.* Vascular cell adhesion molecule-1 up-regulation and phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells predate mononuclear infiltration in transplant arteriopathy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(3): 508–517.
- [18] Wu YW, Yen RF, Lee CM, *et al.* Diagnostic and prognostic value of dobutamine thallium-201 single-photon emission computed tomography after heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(5): 544–550.
- [19] Eroglu E, D'hooge J, Sutherland GR, *et al.* Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients [J]. *Heart*, 2008, 94(2): e3.
- [20] Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, *et al.* Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy [J]. *Transplantation*, 2003, 76(4): 679–682.
- [21] Spes CH, Klauss B, Rieber J, *et al.* Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(5): 391–398.
- [22] Lee CM, Wu YW, Jui HY, *et al.* Intravascular ultrasound correlates with coronary flow reserve and predicts the survival in angiographically normal cardiac transplant recipients [J]. *Cardiology*, 2008, 109(2): 93–98.
- [23] Vassalli G, Kaski JC, Tousoulis D, *et al.* Low-dose cyclosporine treatment fails to prevent coronary luminal narrowing after heart transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15(6): 612–619.
- [24] Klauss V, Konig A, Spes C, *et al.* Cyclosporine versus tacrolimus (FK 506) for prevention of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85(2): 266–269.
- [25] Pethig K, Heublein B, Wahlers T, *et al.* Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(1): 61–66.
- [26] Erinc K, Yamani MH, Starling RC, *et al.* The effect of combined Angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 1033–1038.
- [27] Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, *et al.* Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(11): 1736–1740.
- [28] Simpson L, Lee EK, Hott BJ, *et al.* Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(9): 1211–1217.
- [29] Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, *et al.* Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(8): 862–868.

(收稿日期: 2010-05-05; 接受日期: 2010-08-27)