

· 综 述 ·

心脏移植术后急性排斥反应的无创监测*

张 振综述, 王武军审校

(第一军医大学附属南方医院胸心血管外科, 广东广州 510515)

摘要: 心脏移植已成为治疗终末期心脏病的有效方法, 目前影响其远期生存率的主要因素是移植后的急性和慢性排斥反应。经颈内静脉心内膜活检, 已成为诊断心脏移植术后排斥反应的“金标准”, 但还存在一定局限性。心电图、超声心动图、免疫学及影像学等无创手段, 能有效地监测心脏移植术后排斥反应的发生和指导心内膜活检的进行。

关键词: 心脏移植; 急性排斥反应; 无创监测

中图分类号: R654.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2003)11-0872-03

Non-invasive monitoring of acute rejection after heart transplantation

ZHANG Zhen reviewing, WANG Wu-jun checking

(Department of Cardiovascular-thoracic Surgery, Nanfang Hospital, the First Military Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

Abstract Heart transplantation(HT) has been an effective method to treat end-stage heart disease, one main factor affecting the long-term survival rate is acute and/or chronic rejection after HT. Trans internal jugular endomyocardial biopsy (EMB) has been the “gold standard” to judge the rejection after HT, but it is also limited. Electrocardiogram, echocardiogram, immunological monitoring and imaging monitoring can judge the rejection after HT and induce the EMB.

Key words: Heart transplantation; Acute rejection; Non-invasive monitoring

0 引 言

终末期心脏病是指各种心脏疾病晚期, 心功能极差, 体循环或肺循环淤血, 心脏供血不能满足全身组织器官需要, 同时伴有重要器官(心、脑、肝、肾)损害, 经长期系统内科治疗无效者。进行心脏移植(HT)是治疗终末期心脏病的有效方法。人类第一例 HT 手术由南非 Burnard 于 1965 年在开普敦完成, 由于术后急性排斥反应(AR)难以控制, 使手术一度陷于停滞。自 20 世纪 80 年代以来, 随着新的免疫抑制剂——环孢素(CsA)的应用, 对 HT 术后排斥反应的良好控制以及围手术期处理的改进, 使 HT 的成功率大大增加, 术后 1、5 和 10 年的生存率分别为 79%、63%和 48%。术后生存最长者已超过 20 年。至 1997 年, 全世界已经有 HT 中心 306 个, 完成 HT 手术 4 万余例, 原位 HT 已经成为治疗终末期功能不全的有效方法。

HT 术后由于供心表达同种白细胞抗原(主要是人类白细胞抗原——HLA)激发受体的免疫应答反应, 导致一系列

排斥反应的发生。按其发生时间及机制, 可分为超急性排斥反应、急性排斥反应(AR)和以移植物血管病变为主要表现的慢性排斥反应。其中 AR 是术后早期最主要的并发症, 导致心肌细胞水肿、坏死, 间质出血, 严重者可导致心功能恶化, 血流动力学障碍, 甚至手术失败。及时、准确地判断 HT 后发生 AR, 以调整抗排斥反应治疗方案, 对于提高手术成功率及改善患者生活质量都具有重要意义。

目前, 经颈静脉心内膜心肌活检(EMB)作为诊断 HT 术后排斥反应的“金标准”已得到广泛认可^[1]。EMB 由 Bilingham 于 1981 年首先提倡使用, 多经颈静脉入路, 取材部位在右心室心尖部及室间隔, 经苏木精-伊红染色后在光镜下进行诊断。EMB 为临床医师判断是否存在 AR 和是否需要甲泼尼龙冲击治疗提供重要的依据。但临床实践中发现, EMB 在诊断上存在一定的缺陷, 不能及时、全面地诊断是否发生 AR。原因有以下几点: ① EMB 常于发现 AR 征象后进行, 不利于早期诊断; ② 由于发生 AR 时心肌病变的不均一性及取样误差, 不能对排斥反应作出全面的诊断; ③ 不同取材部位

的排斥反应程度不同,影响临床治疗的决策;④不能区别轻度的自限性 AR 和可能进一步发展的 AR,因而不能指导临床治疗方案^[2];⑤在术后早期,与缺血-再灌注损伤鉴别困难;⑥ EMB 的高额费用及其有创性,使得患者对连续进行 EMB 检查的依从性降低,从而影响其对临床抗排斥反应治疗效果的评估。因此,寻找无创、简便、快捷、全面、可靠、可随时监测、为临床提供可靠的动态连续观察指标的方法具有重要意义。目前,在 HT 过程中主要应用心电图、超声心动图、免疫学及影像学等无创手段进行监测。

1 心电图监测

1.1 心肌内心电图监测 对于应用 CsA 治疗的患者,体表心电图 QRS 电压的改变几乎无意义,其敏感性只有 37%,而且 QRS 电压有每天变异及容易被药物所影响的特点^[3]。心肌内心电图(IMEG)可克服这些干扰因素,对安装起搏器及心外膜起搏导线的患者进行 IMEG 监测发现,QRS 电压的下降同 AR 的发生具有显著相关性。利用遥感手段进行每天监测,特异性可达到 97%^[4]。其缺点是手术中必需植入起搏系统。

1.2 QRS 波幅的快速傅立叶变换分析 Haberl 等^[5]首先介绍了利用快速傅立叶变换(FFT)进行心电图频谱分析,对体表心电图中的 QRS 复合波及 ST 段进行频谱分析中发现,发生 AR 时,70~110 Hz 范围的频率强度大大增加,曲线下面积(AUC)增加,并在抗排斥反应治疗后的 1~2 周内恢复正常。异位 HT 模型研究显示,应用 FFT 进行 QRS 频谱分析,对于早期判断 AR 的价值有限,而且不能提示 AR 是否有进展^[6]。

2 超声心动图监测

1979 年, Schroeder 等率先应用彩色多普勒超声心动图进行 HT 后的排斥反应监测,并发现由于 AR 导致的心肌间质水肿而致室壁增厚。随着 CsA 的应用,AR 时的间质水肿被间质纤维化所代替,室壁增厚则较少见。Chandrasekaran 等^[7]报道,应用背向散射技术测量心肌灰度值同 AR 的相关性,认为此技术进行 AR 诊断是可行的^[8]。近年来的研究集中在二尖瓣血流频谱分析上,主要为左心室等容舒张时间(IVRT)及左心房压力减半时间(PHT)。Desvuenes 等^[9]认为,以 PHT 下降 > 20% 作为判断 AR 的标准,敏感性为 88%,特异性为 87%,阳性预告值为 85%。一组与 Doppler 同步进行的 EMB 组织学研究,以 IVRT 或 PHT 减少 15% 作为诊断 AR 的标准,超声诊断敏感性为 80%,特异性为 72%,阳性预测值为 70%^[10]。因此,二尖瓣血流动力学的变化可作为无创性排斥反应的检测指标。

3 细胞免疫学监测

器官移植术后外周血 T 淋巴细胞亚群会随机体的免疫状态变化而改变,可作为监测器官移植后排斥反应发生的一项基本方法,并已广泛应用于肾移植后的免疫监测中^[11]。移植排斥反应主要由细胞毒淋巴细胞(CTLs)介导,活化的淋巴细胞表达 MHG-II 类抗原、CD25 及 HLA-DR 等表面标志

表达情况,对于及时判断排斥反应的发生及防治提供重要依据。细胞免疫学与心内膜活检相比,异常的敏感性为 95%,特异性为 74%,其阳性预测值为 90%^[13]。出现假阳性的主要原因是病毒性感染而产生类似 AR 的淋巴细胞激活效应,采用针对 CD4⁺及 CD8⁺的单克隆抗体进行流式细胞仪分析发现,所有病毒性感染时的 CD4⁺/CD8⁺比值倒置(CD4⁺/CD8⁺<1),而发生 AR 时往往 CD4⁺/CD8⁺比值>1。同时进行大颗粒淋巴细胞计数也可作出鉴别诊断^[14]。

HT 术后定期进行细胞免疫学监测不仅可以发现有无排斥反应,还可以提供病毒性感染的线索。根据免疫学指标指导 EMB 可以减少心内膜活检次数达 70%^[15]。

4 细胞因子监测

在实质性器官移植中,期望通过测定细胞因子的表达来达到无创性监测排斥反应的目的。人类 CD4⁺T 淋巴细胞,根据其分泌的细胞因子不同,可分为 Th1 和 Th2 两类功能不同的亚群。Th1 细胞主要分泌白细胞介素(IL-2)、 γ -干扰素(IFN- γ)及肿瘤坏死因子- β (TNF- β),主要调节细胞免疫功能;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-6 及 IL-10 等,主要参与体液免疫。Th1 和 Th2 细胞分泌的细胞因子,通过相互作用调节二者的生长分化^[16]。近年来的大量研究结果表明,同种移植中 Th1 细胞通过促进同种抗原特异的细胞毒 T 细胞(CTL)和迟发超敏反应(DTH)启动排斥反应;而 Th2 细胞通过其细胞因子作用,下调 Th1 数目及功能而促使免疫耐受的形成。在移植排斥反应时,Th1 细胞相关因子 IL-2、IFN- γ 表达升高;经过免疫抑制治疗后,IL-2、IFN- γ 的表达减少,而 Th2 细胞相关因子 IL-4、IL-6 及 IL-10 表达升高^[17],同时移植存活期延长。而最近研究表明,在应用抗 IL-2 受体 α 链的单克隆抗体治疗时仍可发生 AR,同时血中的 IL-15 水平上升^[18]。以上结果提示,移植排斥反应同多种细胞因子有关。移植免疫耐受的形成,可能与 Th2 细胞因子优势及 Th1/Th2 转换有关,监测细胞因子变化,可以提示有无 AR 的发生及是否出现免疫耐受趋势^[19]。

5 抗 HLA 抗体的测定

体液免疫和细胞免疫均与异体移植排斥反应有关,其靶抗原主要是 HLA。Duquesnoy 认为,预先形成的抗同种异体抗体对移植物有不利影响,移植后对抗 HLA 抗体连续检测,可能对排斥反应具有监测意义。临床已证实,预先形成抗体的患者接受异体移植后的长期存活率较未形成抗体的患者低^[20],抗 HLA 抗体可以应用补体依赖的细胞毒实验、酶联免疫吸附试验(ELISA)和流式细胞仪等方法检测。DeNofrio 等^[21]应用流式细胞仪检测(PRA)阴性患者中术前抗 HLA-I 类抗原抗体水平,发现术后 2 个月内抗 HLA-I 类抗原抗体阳性者发生中度以上 AR 显著高于阴性对照组,同时发生 AR 时间大大提前。

6 核磁共振成像

心电图门控的核磁共振成像(MRI)已经被作为监测 HT 术后 AR 的一种方法,在实验研究和临床上得到应用。由于

胞及间质水肿、出血等表现。但随着 CsA 在临床上的广泛应用及 HT 术后 AR 时心肌细胞水肿及出血的减少, MRI 的应用价值受到一定的限制。新的影像增强剂钆-DTPA, 可通过延长 T1 信号增强对比而增加影像学图像的特征。实验发现, 利用犬进行 HT 发生 AR 时, 左心室壁厚度因心肌水肿较对照组显著增加, 而左心室腔大小则无明显变化^[22]。此外, 应用呼吸门控的 MRI, 同样可以测定移植心脏的心功能情况、心肌重量^[23]、右心室容积变化情况及右心功能^[24], 它与超声心动图检查结果相一致。

在 HT 取得快速发展的同时, 仍应看到即使 CsA 在临床上的广泛应用, 新的免疫抑制剂如霉酚酸酯、FK506 的应用以及联合免疫抑制疗法的改进, 使 HT 术后的生存率大大增加, 免疫抑制治疗不足所引起的急性和慢性排斥反应、移植血管病、免疫抑制治疗过量引起的机会性感染、恶性肿瘤发病率上升以及药物不良反应, 已成为影响 HT 远期效果的主要问题。因此, 如何评价 HT 术后免疫抑制治疗, 对细胞和体液免疫系统的抑制效应, 以及如何及时、准确判断是否存在排斥反应, 以决定及时的抗排斥反应治疗是目前研究的重要问题, 对进一步提高 HT 术后近期及远期存活率具有重要意义。

参考文献:

- [1] Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME *et al.* International Society for Heart Transplantation, A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group[J]. J Heart Transplant, 1990, 9(5): 587-593.
- [2] Fisher PE, Suciu Foca N, Ho E *et al.* Additive value of immunologic monitoring to histologic grading of heart allograft biopsy specimens: implications for therapy[J]. J Heart Lung Transplant, 1995, 14(6 Pt 1): 1156-1161.
- [3] Keren A, Gillis AM, Freedman RA *et al.* Heart transplant rejection monitored by signal-averaged electrocardiography in patients receiving cyclosporine[J]. Circulation, 1984, 70(suppl 1): 124-129.
- [4] Wahlers T, Haverich A, Schürfers JH *et al.* Changes of the intramycocardial electrogram after orthotopic heart transplantation [J]. J Heart Transplant, 1986, 5(6): 450-455.
- [5] Haberl R, Weber M, Reichenspurner H *et al.* Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man[J]. Circulation, 1987, 76(1): 101-108.
- [6] Schutez A, Kemkes BM, Breuer M *et al.* Kinetics and dynamics of acute rejection after heterotopic heart transplantation[J]. J Heart Transplant, 1992, 11(3): 289-299.
- [7] Chandrasekaran K, Bansal RC, Greenleaf JF *et al.* Early recognition of heart transplant rejection by backscatter analysis from serial 2D echos in a heterotopic transplant model[J]. J Heart Transplant, 1987, 6(1): 1-7.
- [8] Angermann CE, Nassan K, Stempfle HU *et al.* Recognition of acute cardiac allograft rejection from serial integrated back scatter analyses in human orthotopic heart transplant recipients. Comparison with conventional echocardiography[J]. Circulation, 1997, 95(1): 140-150.
- [9] Gersony WM, Stinson EB, Stinson EB *et al.* A multicenter study of the diagnosis of acute cardiac allograft rejection[J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 12(1): 63-70.
- [10] Valentine HA, Yeoh TC, Gibbons R *et al.* Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy[J]. J Heart Lung Transplant, 1991, 10(5 pt 1): 757-765.
- [11] 张银蓓, 莫华根, 府伟灵等. 肾移植后感染和排斥反应检测指标的探讨[J]. 中华器官移植杂志, 1993, 14(2): 56-58.
- [12] Gerosa F, Tommasi M, Benati C *et al.* Differential defects of tyrosine kinase inhibition in CD antigen expression and lymphocyte activity induced by rIL-2, rIL-12 and rIFN- α in human NK cells[J]. Cell Immunol, 1993, 150(2): 142-156.
- [13] Schubel C, Caca K, Dirschedl P *et al.* Reliability of cytoimmunological monitoring after heart transplantation by consensus measurement: a multicenter study[J]. Transplant Proc, 1990, 22(5): 2317-2318.
- [14] Hammer C, Reichenspurner R, Meiser B *et al.* Cytoimmunology in monitoring: the munich experience[J]. Transplant Proc, 1998, 30(3): 873-874.
- [15] Klanke D, Hammer C, Kemkes BM *et al.* Sensitivity and specificity of cyto-immunological monitoring in correlation with endomyocardial biopsies in heart transplant patients[J]. Transplant Proc, 1987, 19(5): 3781-3783.
- [16] Cobbold S, Adams E, Marshall S *et al.* Mechanisms of peripheral tolerance and suppression induced by monoclonal antibodies to CD4 and CD8[J]. Immunol Rev, 1996, 149(2): 5-28.
- [17] Blancho G, Gianello PR, Lorf T *et al.* Molecular and cellular events implicated in local tolerance to kidney allografts in miniature swine[J]. Transplantation, 1997, 63(1): 26-33.
- [18] Baan CC, van Gelder T, Balk AH *et al.* Functional responses of T cells blocked by anti-CD25 antibody therapy during cardiac rejection[J]. Transplantation, 2000, 69(3): 331-336.
- [19] Field EH, Rouse TM, Gao Q *et al.* Association between enhanced Th1/Th2 cytokine profile and donor T-cell chimerism following total lymphoid irradiation[J]. Hum Immunol, 1997, 52(2): 144-154.
- [20] Suciu-foca N, Reed E, Marboe C *et al.* The role of anti-HLA antibodies in heart transplantation[J]. Transplantation, 1991, 51(3): 716-724.
- [21] DeNofrio D, Rho R, Morales FJ *et al.* Detection of anti-HLA antibody by flow cytometry in patients with a left ventricular assist device is associated with early rejection following heart transplantation[J]. Transplantation, 2000, 69(5): 814-818.
- [22] Schütz A, Breuer M, Engelhardt M *et al.* Nichtinvasives Abstoßungsmonitoring nach heterotoper Herz-transplantation zur täglichen [J]. Histologie Transplant Med, 1991, 3(1): 4-8.
- [23] Bellenger NG, Marcus NJ, Davies C *et al.* Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(5): 444-452.
- [24] Schenk P, Globits S, Koller J *et al.* Accuracy of echocardiographic right ventricular parameters in patients with different end-stage lung diseases prior to lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(2): 145-154.