

# 心脏移植术后冠状动脉病变的相关因素分析

刘海波 吴伟平 陈良万 陈道中

【摘要】 目的 探讨心脏移植术后长期存活的患者冠状动脉病变的相关危险因素。方法 回顾性分析 32 例心脏移植术后长期存活患者的临床资料,并对相关的临床因素进行评价,筛选出移植心冠状动脉病变的独立危险因素。结果 高脂血症、热缺血时间、巨细胞病毒(CMV)抗体阳性、移植后时间及慢性排斥反应是移植心冠状动脉病变的危险因素,而年龄、高血压和糖尿病与移植心冠状动脉病变的相关性不明显;多元 Logistic 回归分析,移植后时间和慢性排斥反应是移植心冠状动脉病变的独立危险因素( $P < 0.001$ ,  $P = 0.003$ )。结论 心脏移植术后冠状动脉病变的实质是慢性排斥反应;与供心的热缺血时间、高脂血症及巨细胞病毒感染等相关。

【关键词】 心脏移植; 冠状动脉疾病; 危险因素; 综合分析

**Related risk factor of allograft coronary artery disease after heart transplantation** \*LIU Hai-bo, WU Wei-ping, CHEN Lian-wang, et al. \*Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China.

【Abstract】 **Objective** To evaluate the related risk factor of allograft coronary artery disease after heart transplantation. **Methods** Clinical data of 32 cases of coronary artery disease after heart transplantation were reviewed. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were made to evaluate the association of the clinical variables with CAV. **Results** Hypercholesterolemia, survival, warm ischemia time, cytomegalovirus antibody positivity and the grade of chronic rejection were the related risk factors ( $P < 0.05$ ). Age, hypertension and diabetes were not the correlated risk factors ( $P > 0.05$ ). Multivariable predictors of CAV included survival ( $P < 0.001$ ) and the grade of chronic rejection ( $P = 0.003$ ). **Conclusions** Allograft coronary artery disease after heart transplantation is a kind of chronic rejection. It is correlated with the warm ischemia time, cholesterol, cytomegalovirus infection.

【Key words】 Heart transplantation; Coronary disease; Risk factors; Meta-analysis.

心脏移植是治疗终末期心脏病的最有效方法。但心脏移植术后冠状动脉病变(CAV)已成为限制患者长期存活的主要因素<sup>[1]</sup>。临床上如何预防或减缓移植心冠状动脉病变,则是当前器官移植领域的研究重点。我们回顾性分析心脏移植术后长期存活患者并发冠状动脉病变的发生率,并对相关的临床因素进行评价,报告如下。

## 材料与方法

1. 一般资料:1995 年 8 月至 2004 年 6 月,本院有心脏移植术后长期存活患者( $> 1$  年)32 例。32 例中,男性 28 例,女性 4 例;年龄 23~56 岁;术前确诊为扩张型心肌病 31 例,遗传性肥厚梗阻性心脏病 1 例。接受同种原位心脏移植术后存活 1.5~9 年。

术前常规行实验室生化检查,内分泌学检查,相关细菌学和病毒学检查以及各种物理辅助检查,尤其是 Swan-Ganz 导管(漂浮导管)检查,肺血管阻力(PVR)平均为  $(4.6 \pm 1.8) \text{ dyn} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 。

供者均为男性脑死亡者,年龄 20~38 岁。供、受者间 ABO 血型一致。热缺血时间 3~14 min,冷缺血时间 80~140 min。术后长期口服环孢素 A(CsA)、泼尼松(Pred)和硫唑嘌呤(Aza)三联免疫抑制剂;术后 1~3 个月环孢素 A 血药谷值浓度为  $0.208 \sim 0.250 \mu\text{mol/L}$ , 4 个月~1 年为  $0.166 \sim 0.208 \mu\text{mol/L}$ , 1 年后为  $0.125 \sim 0.166 \mu\text{mol/L}$ 。

2. 观察和分析指标:(1)有否胸闷、胸痛、心悸、气促、肝大、双下肢浮肿、疲乏、纳差等临床症状和体征;(2)血压;(3)实验室指标;(4)血清巨细胞病毒

BI 静息心肌灌注断层显像; (7) 冠状动脉造影。根据冠状动脉造影结果, 将此 32 例患者分为 CAV 组和无 CAV 组。

3. 统计学处理: 所有数据采用 SPSS 11.5 统计软件处理。计量资料用均数  $\pm$  标准差表示, 采用独立样本的  $t$  检验; 计数资料以频数和百分数表示, 单因素分析用  $\chi^2$  检验。分别以年龄、性别、热缺血时间、高血压、高血糖、高血脂、吸烟、巨细胞病毒 (CMV) 抗体阳性、移植后时间及排斥反应为自变量, 以有无 CAV 为因变量, 采用多变量逐步 Logistic 回归分析, 计算与 CAV 相关的临床变量。

## 结 果

1. 一般情况: 本组患者心脏移植术后生活质量均良好, 已恢复正常工作和生活, 无胸闷、胸痛、心悸、气促、肝大、双下肢浮肿、疲乏、纳差等临床症状和体征; 高血压 2 例; 血胆固醇升高 17 例; 高血糖 3 例; 其余生化指标均正常; 血清 CMV 抗体阳性 17 例, 阴性 15 例; 心内膜下心肌活检示轻度慢性排斥反应 17 例, 中度以上慢性排斥反应 15 例, 均未见急性排斥反应; SPECT<sup>99m</sup>TC-MIBI 静息心肌灌注断层显像发现, 心肌血液灌注不足轻度 9 例, 中度 8 例, 重度 9 例, 正常 6 例; 冠状动脉造影示重度弥漫性狭窄 8 例, 中度弥漫性狭窄 5 例, 弥漫性狭窄 2 例, 正常 17 例。

2. 相关因素分析: 单因素分析表明, 高脂血症、CMV 抗体阳性、热缺血时间、移植后时间及慢性排斥反应是 CAV 的危险因素; 而年龄、糖尿病、吸烟及高血压与 CAV 的相关性不明显 (表 1)。对上述危险因素进一步行多元 Logistic 回归分析, 结果表明仅移植后时间 ( $P < 0.001$ ) 和慢性排斥反应 ( $P = 0.003$ ), 是 CAV 的独立危险因素。

表 1 移植心冠状动脉病变的危险因素分析

危险因素	CAV 组 (15 例)	无 CAV 组 (17 例)
年龄 (岁)	39.5 $\pm$ 15.8	37.2 $\pm$ 14.4
高血压 (例)	1 (6%)	1 (6%)
高脂血症 (例)	14 (93%)	3 (18%) *
糖尿病 (例)	1 (6%)	2 (12%)
CMV 抗体阳性 (例)	13 (87%)	4 (24%) *
吸烟 (例)	2 (13%)	3 (18%)
热缺血时间 (min)	12.5 $\pm$ 1.3	3.7 $\pm$ 1.2 *
慢性排斥反应 (例)	15 (100%)	0 (0%) *
移植后时间 (月)	25.2 $\pm$ 12.1	21.5 $\pm$ 10.4 *

## 讨 论

关于 CAV 的相关因素研究, 国内外尚无完整的大样本研究结果。目前认为, 主要由免疫因素介导的、非免疫因素参与、反复的血管内皮损伤修复反应和血管再塑形, 导致了血管狭窄和闭塞<sup>[2]</sup>。我们的病例研究中, 移植心冠状动脉病变 (CAV) 的发生率为 47%, 单因素分析表明, 高脂血症、热缺血时间、CMV 抗体阳性、移植后时间和慢性排斥反应是 CAV 的危险因素, 这与文献报道一致<sup>[3,4]</sup>, 而年龄、吸烟、高血压和糖尿病与 CAV 无明显的相关性。我们的分析结果提示: (1) 细胞性免疫排斥反应可能不是导致冠状动脉病变的主要原因, 而是由慢性排斥反应引起的。(2) 供心摘取时应尽量缩短热缺血时间, 以免加剧缺血再灌注损伤, 破坏内皮细胞功能。(3) 虽然心脏移植术后冠状动脉病变与自然人群冠状动脉粥样硬化病理改变相似, 但自然人群冠状动脉粥样硬化的某些易感因素如高血压、糖尿病、吸烟还难以解释心脏移植术后冠状动脉病变的发生。多元 Logistic 回归分析表明, 仅移植后时间和慢性排斥反应是 CAV 的独立危险因素, 因此早期诊断 CAV 极为重要。一旦发生移植心冠状动脉病变, 预后不容乐观, 关键在于预防<sup>[5]</sup>。

冠状动脉造影虽然是诊断冠状动脉病变的金标准, 但属有创检查, 价格昂贵, 反复检查不为患者接受。本组同位素心肌灌注显像结果与冠状动脉造影结果相符, 说明本组病例中同位素心肌灌注显像有一定的辅助诊断价值。因此, 我们认为, 对心脏移植术后长期存活的患者, 这两种方法可列为常规检查项目。

## 参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Vicens M, Isabel R, Rosa A, et al. Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 122: 1174-1180.
- 3 胡盛寿, 黄方炯. 冠心病的外科治疗学. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2003. 13-14.
- 4 Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, et al. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. Transpl Infect Dis. 1999; 1: 115-126.
- 5 Aranda JM, Hill J, Hoyt G, et al. Cardiac transplant vasculopa-