

activating properties of low density lipoprotein [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(4): 1-7.

[30] Nagy B Jr, Jin J, Ashby B, et al. Contribution of the P2Y12 receptor-mediated pathway to platelet hyperreactivity in hypercholesterolemia [J]. *J Thromb*

*Haemost*, 2011, 9(4): 810-819.

收稿日期: 2012-01-19 修回日期: 2012-04-09

# 心脏移植术后冠状动脉病变的计算机断层扫描研究现状与方向

韩春勇 综述 宋云虎 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院 心血管病研究所 心脏外科 北京 100037)

## Current Status and Direction of CT Research on Cardiac Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation

HAN Chun-yong, SONG Yun-hu

(Department of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Institute, Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

文章编号: 1004-3934(2012)04-0481-04

中图分类号: R654.2; R814.42

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2012.04.016

**摘要:** 心脏移植已经成为终末期心力衰竭的最终有效治疗方式。但术后移植心脏血管病变严重影响患者长期存活。鉴于移植心脏去神经化导致的无症状或症状极不明显的特征,亟需一项有效、无创、适合国人的移植心脏血管病变诊断筛查工具。冠状动脉计算机断层扫描由于其较高的冠状动脉病变诊断价值成为一项比较令人满意的移植心脏血管病变诊断筛查工具,可以在国内尚未建立起冠状动脉造影或血管内超声筛查诊断移植心脏血管病变系统的情况下,发挥巨大的临床和预防作用,有利于患者自身利益和国内心脏移植的发展。

**关键词:** 心脏移植; 移植心脏血管病变; 冠状动脉; 计算机断层扫描

**Abstract:** Heart transplantation has undoubtedly been an effective treatment for end stage heart failure. Yet, cardiac allograft vasculopathy (CAV), which contributes to the patients' high morbidities and mortality after heart transplantation, significantly influences their long-term survival. Patients suffering from CAV often present with "silent syndrome" because of the denervation of cardiac allografts. So there is an urgent need of an accurate approach for screening and diagnosing CAV in candidates for heart transplantation. Currently, the screening and diagnostic system using coronary angiography or intravascular ultrasound has not been established in China. Because the coronary CT has a good diagnostic accuracy for CAV, it is expected to be an alternative tool to benefit to all Chinese heart transplantation patients in the prevention and management of CAV.

**Key words:** heart transplantation; cardiac allograft vasculopathy; coronary artery; computed tomography

近些年来,心脏移植手术已经成为终末期心力衰竭最终唯一有效的治疗方式,它可以改善患者生存质量并延长寿命<sup>[1]</sup>。近5年全世界每年所行心脏移植手术数量都在3 500~4 000例之间。由于在外科技术、免疫抑制治疗、感染和移植心脏排异等方面的进步,使得心脏移植受者的近、远期生存率也相应提高,最新的统计结果显示1年、3年、5年生存率分别为84.4%、77.9%和71.9%<sup>[1-2]</sup>。

但是移植心脏易于遭受移植心脏血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)的损害,它是心脏移植受者获得长期生存的主要限制因素<sup>[3-7]</sup>。CAV是心脏移植术后患者患病和死亡的主要原因,2011年国际心肺移植协会第28次成人心脏移植报告显示,随访时间

>15年,CAV患病率一直维持较高水平,3年约20%,5年约30%,10年约50%;而且存活时间超过1年的心脏移植患者中,CAV一直是最主要的死亡原因之一,比例维持在10%以上<sup>[2,6]</sup>。CAV主要由慢性免疫损伤和多种非免疫相关危险因素所致,表现为心外膜冠状动脉血管及较小的冠状动脉血管壁、内膜增厚和弥漫性管腔狭窄<sup>[3,6]</sup>。在临床实践中,由于移植心脏的去神经化作用,使得CAV患者的心绞痛或心肌梗死通常无症状或者症状极不明显<sup>[4,6]</sup>,常以无症状心肌缺血或心肌梗死、充血性心力衰竭、心律失常或突发心脏性事件所致的猝死而被心脏科医生发现<sup>[6]</sup>。

### 1 CAV常见诊断方式

对于CAV主要以筛查和预防其进展为主,现在主

要诊断方式有两种:一种是侵入性检查,比如冠状动脉造影和血管内超声,但这些都是有创性检查,增加患者身体不适及并发症发生的风险<sup>[6,8]</sup>,而且检查相关费用较高;另一种是非侵入性检查,比如平板运动试验、同位素铈心肌显像和多巴酚丁胺负荷超声心动图,这些检查缺乏足够高的敏感性、特异性,诊断价值欠佳<sup>[3-4,8]</sup>。现在国外许多心脏中心对于心脏移植受者每年进行冠状动脉造影筛查,冠状动脉造影已作为标准的 CAV 检查手段<sup>[4,6]</sup>,但冠状动脉造影诊断 CAV 具有自身固有的局限性,因为它只是描绘冠状动脉管腔形态而不能直接显示管壁增厚和弥漫性内膜增生,由于 CAV 病变主要特征为弥漫性和向心性增厚,所以冠状动脉造影对于非闭塞性斑块或弥漫性血管壁病变诊断筛查敏感性欠佳,即使其特异性较高<sup>[3,6]</sup>。血管内超声或许是最敏感的诊断 CAV 的方法,它可以测定管腔直径、内膜和血管壁的增厚,能较准确地确定血管壁的病变及其进展,但在大部分心脏中心它并非常规性检查,而且它费用较高、耗时且增加了发生动脉穿刺和血管内导管操作相关并发症的风险,且需要在冠状动脉造影之前应用,所以并未常规应用来检查 CAV 或应用较少<sup>[3-4,7]</sup>。

## 2 心脏移植后冠状动脉计算机断层扫描的优势

理想的 CAV 诊断或筛查检查应该是具有较高的敏感性和特异性,能够评价治疗前后的改变,非侵入性且具有可重复性,以及费用较低等。随着计算机断层扫描(CT)诊断技术的进步,尤其是多层和双源 CT 的发展,CT 已经用于缺血性心脏病的诊断<sup>[5,7]</sup>。CT 技术的不断进展使得影像瞬时、空间分辨率大为提高,并且辐射暴露大大减少,结合  $\beta$  受体阻滞剂来降低心脏移植受者较高的心率以减少运动伪影可以获得较好的心脏冠状动脉血管图像,但同时也要考虑到由于移植心脏的去神经化作用致使其对  $\beta$  受体阻滞剂不敏感<sup>[5]</sup>。不过有些双源 CT 因具有较高的瞬时分辨率,可以克服心脏移植之后心率较高所造成的运动伪影问题,但大多数 CAV 的 CT 检查都需要患者检查前服用  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[7]</sup>。CT 可以直接无创地观察心脏移植受者心脏各冠状动脉分支的血管壁和管腔来确定狭窄程度,以及确定钙化和非钙化病变、斑块等,双源 CT 和多排 CT(multidetector CT, MDCT) 检查所发现的任何形式的斑块都被认为是 CAV,但由于受到分辨率的限制冠状动脉血管直径必须在 1.5 mm 以上<sup>[3-5,7-9]</sup>。

因此可以看出 CT 检查结合了冠状动脉造影管腔成像和血管内超声冠状动脉血管壁成像这两项优势,或许可以在诊断 CAV 方面胜过冠状动脉造影,并且一些心脏中心已经开始采用 CT 替代冠状动脉造影来筛

查或诊断 CAV<sup>[6,10]</sup>。而且同时 CT 可以用来选择适合 CAV 再血管化治疗的患者,再血管化后通畅性评价,评估造影发现的不确定性改变,频繁监测冠状动脉关键部位的病变,也可用来评估心脏功能和钙化状况,在一次检查中能够直接评估心腔、瓣膜、大血管;观察纵膈、肺、胸膜、胸壁,且可以探查其他移植相关并发症,比如肿瘤、感染,评估心脏、血管吻合状况<sup>[6]</sup>。

## 3 国内外研究现状与发展趋势

国内关于心脏移植后血管病变的 CT 研究只有 1 篇文章,厦门大学附属中山医院蔡国祥等<sup>[11]</sup>总结了心脏移植术后行冠状动脉 CT 的 11 名患者,共 10 例患者移植心脏存在病变,其中有 7 例患者被诊断为具有冠状动脉病变。但这篇文章纳入患者较少,而且这篇文章主要讨论的是移植后心脏病变,包括心腔扩大、心肌肥厚以及冠状动脉病变,并非专门进行冠状动脉 CT 对于 CAV 的临床研究。

国外关于 CAV 的 CT 方面的研究主要集中在评价 CT 对于 CAV 的诊断效果,一般以冠状动脉造影或者血管内超声为金标准,来评价双源 CT 或者多层 CT 诊断 CAV 的敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值等。总体说来,对于心脏移植后闭塞性<sup>[8]</sup>或非闭塞性<sup>[3-4,6,9,12-14]</sup>冠状动脉病变,现在多排 CT 和双源 CT 均具有较高的 CAV 诊断敏感性和特异性。Mastrobuoni 等<sup>[3]</sup>研究发现双源 CT 具有较高的敏感性、特异性、阴性预测值,分别为 100%、92%、100%,但阳性预测值较低,只有 50%。研究者认为双源 CT 具有替代冠状动脉造影的潜在优势,可以用来作为心脏移植后冠状动脉病变的筛查、诊断、分级、随访,并且可以早期发现造影难以确定的非闭塞性斑块狭窄等<sup>[3-4,6]</sup>。Schepis 等<sup>[7]</sup>研究发现以血管内超声作为金标准,双源 CT 具有较为满意的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,分别为 85%、84%、76%、91%;以冠状动脉造影为金标准,双源 CT 诊断 CAV 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,分别为 93%、80%、48%、98%,诊断价值较高且双源 CT 成像质量较好,可以用于临床筛查诊断工作。关于 64 层 MDCT 诊断 CAV, Gregory 等<sup>[9]</sup>研究发现 64 层 MDCT 同样具有较为令人满意的诊断价值,而且成像质量极佳,能像定量冠状动脉造影那样来测定冠状动脉血管的直径,所以 64 层 MDCT 用于筛查、诊断 CAV 是一种较为可取的方式。Iyengar 等<sup>[12]</sup>研究发现,以冠状动脉造影为金标准,64 层 MDCT 具有良好的诊断非闭塞性狭窄或斑块的能力,具有较高的诊断价值,这两诊断检查之间的一致性较好(Kappa 指数 = 0.69)。von Ziegler 等<sup>[14]</sup>研究发现 64 层 MDCT 具有极佳的 CAV 诊断价值,基于冠状动

脉各段分析,敏感性、特异性、阴性和阳性预测值分别为 87.5%、97.3%、99.7%、46.7%;基于患者分析,分别为 100%、81%、100%、55.6%,可以看出其具有较高的敏感性、特异性和阴性预测值可以用来诊断和排除 CAV 患者。Sigurdsson 等<sup>[8]</sup>研究发现对于心脏移植后闭塞性冠状动脉病变,与定量冠状动脉 CT 相比,MDCT 同样具有较高的诊断价值。Nunoda 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示 64 层 MDCT 的 CAV 诊断敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为 90.0%、97.5%、81.8%、98.7%。研究<sup>[16]</sup>显示采用 16 层多排 CT 诊断 CAV,对于狭窄 >50% 的移植心脏冠状动脉,其诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 83%、95%、71%、95%。Pichler 等<sup>[13]</sup>研究发现与冠状动脉造影相比,16 层多排 CT 在诊断 CAV 方面具有较高的特异性、阳性和阴性预测值,采用 16 层 MDCT 来排除 CAV 患者可以获得极为可靠的结果。

关于 CT 诊断 CAV 的发展趋势在于随着 CT 技术的进步,空间分辨率、瞬时分辨率得以提高,并努力克服由于心脏移植术后心率较快所造成的影像运动伪影,心率最好降低到 65~70 次/min 以下,能够准确地通过冠状动脉血管的纵向和横断面成像来观察早期冠状动脉血管壁和管腔病变,比如心外膜冠状动脉狭窄和冠状动脉内膜增生<sup>[4,6]</sup>。

#### 4 国内未来 CAV 的计算机断层扫描研究方向

随着中国心脏移植患者数量的增多和生存时间的延长,考虑到 CAV 对于心脏移植患者的严重危害<sup>[2,6]</sup>,亟需一种有效适用的诊断方法对移植心脏慢性排异反应的定期筛查,而术后定期冠状动脉造影或血管内超声 CAV 筛查系统在中国尚未建立起来。现代 CT 技术的巨大进展,使其具有较高的瞬时和空间分辨率,可以清楚地观察冠状动脉血管壁和血管腔的病变,冠状动脉 CT 用于 CAV 的术后定期筛查,具有无创性、费用较低、相关并发症较少以及诊断价值高的优势<sup>[6]</sup>,因此这方面的研究具有较大的临床应用价值。

国内 CAV 的冠状动脉 CT 研究可以集中在心脏移植术后双源 CT 和 MDCT 确认的冠状动脉病变(冠状动脉钙化斑块或其他异常,如显影不规则、模糊、增厚、狭窄等)的发病状况与临床意义方面,比如 CT 诊断的移植心脏冠状动脉病变在心脏移植术后的发生发展转归情况及危险因素评价(比如心脏移植原发病因、吸烟史、性别、糖尿病史等),并对冠状动脉 CT 已经诊断冠状动脉病变的心脏移植受者进行密切随访来观察心脏性事件(心源性猝死、移植心脏衰竭、心律失常、心肌梗死等)和临床结果,研究 CT 诊断的冠状动脉病变的预测价值,并比较冠状动脉 CT 正常患者和冠状动

脉 CT 冠状动脉病变患者的生存率差异(终点事件为死亡或再次移植)。国人进行移植心脏冠状动脉病变的 CT 研究,可以了解国内 CT 诊断的心脏移植后冠状动脉病变状况,利于在术后随访过程中更加具有针对性的筛查 CAV;发现国人 CAV 发生发展的危险因素可以有助于临床对移植后患者进行筛选和危险分层,有助于尽早采取预防治疗手段防止或减缓其发生发展;明确国人 CT 诊断的 CAV 对于心脏性事件和其他临床结果的预测作用可以更加具有针对性地进行预防,有助于患者长期生存,改善患者生存质量,减轻患者和社会的医疗负担。

#### 5 CAV 的计算机断层扫描研究可能遇到的困难

由于 CT 确认的冠状动脉钙化斑块在 CAV 诊断方面的争议<sup>[17-19]</sup>,有的研究<sup>[18]</sup>显示冠状动脉钙化评分对于 CAV 诊断具有较高的敏感性和特异性,而有些研究<sup>[17]</sup>显示冠状动脉钙化评分诊断 CAV 具有较低的敏感性和特异性。Knollmann 等<sup>[18]</sup>研究发现电子束 CT 冠状动脉钙化定量对于发现冠状动脉狭窄和预测内膜增生来说是一种相当敏感的方法。而 von Ziegler 等<sup>[17]</sup>以冠状动脉造影为金标准,研究发现双源 CT 钙化评分对于 CAV 的诊断价值较低,不能用于临床 CAV 筛查、诊断工作。但也有研究显示<sup>[20]</sup>通过电子束 CT 来评价冠状动脉钙化以检测或随访 CAV 的进展或许也是一种较为有效的方法。笔者认为冠状动脉钙化能否作为心脏移植后 CAV 病变的一种诊断标志,要充分考虑患者年龄、移植前供心是否冠状动脉完好,CT 检查与心脏移植手术时间间隔、CT 分辨率能否发现不同程度的冠状动脉钙化等因素。

#### 【参考文献】

- [1] Johnson MR, Meyer KH, Haft J, et al. Heart transplantation in the United States, 1999-2008[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(4 pt 2): 1035-1046.
- [2] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report - 2011[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(10): 1078-1094.
- [3] Mastrobuoni S, Bastarrika G, Ubilla M, et al. Dual-source CT coronary angiogram in heart transplant recipients in comparison with dobutamine stress echocardiography for detection of cardiac allograft vasculopathy[J]. *Transplantation*, 2009, 87(4): 587-590.
- [4] Estep JD, Shah DJ, Nagueh SF, et al. The role of multimodality cardiac imaging in the transplanted heart[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(9): 1126-1140.
- [5] Ballesteros Pradas SM, Romero Rodríguez N, Lage Gallé E, et al. Cardiac allograft vasculopathy: coronary computed tomography and virtual histology assessment[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8): 3175-3177.
- [6] Bogot NR, Durst R, Shaham D, et al. Cardiac CT of the transplanted heart: indications, technique, appearance, and complications[J]. *Radiographics*, 2007, 27(5): 1297-1309.
- [7] Schepis T, Achenbach S, Weyand M, et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104

- (10): 1351-1356.
- [8] Sigurdsson G , Carrascano P , Yamani MH , et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptive multisegment reconstruction [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2006 , 48( 4) : 772-778.
- [9] Gregory SA , Ferencik M , Achenbach S , et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy [J]. *Am J Cardiol* , 2006 , 98( 7) : 877-884.
- [10] Rohnean A , Houyel L , Sigal-Cinqualbre A , et al. Heart transplant patient outcomes: 5-year mean follow-up by coronary computed tomography angiography [J]. *Transplantation* , 2011 , 91( 5) : 583-588.
- [11] 蔡国祥 张 平 廖崇先 等. 心脏移植术后三维 CT 成像的临床研究 [J]. *中华放射学杂志* 2010 , 44( 10) : 1100-1102.
- [12] Iyengar S , Feldman DS , Cooke GE , et al. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography [J]. *J Heart Lung Transplant* , 2006 , 25( 11) : 1363-1366.
- [13] Pichler P , Loewe C , Roedler S , et al. Detection of high-grade stenoses with multislice computed tomography in heart transplant patients [J]. *J Heart Lung Transplant* , 2008 , 27( 3) : 310-316.
- [14] von Ziegler F , Leber AW , Becker A , et al. Detection of significant coronary artery stenosis with 64-slice computed tomography in heart transplant recipients: a comparative study with conventional coronary angiography [J]. *Int J Cardiovasc Imaging* , 2009 , 25( 1) : 91-100.
- [15] Nunoda S , Machida H , Sekikawa A , et al. Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography [J]. *Circ J* , 2010 , 74( 5) : 946-953.
- [16] Romeo G , Houyel L , Angel CY , et al. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2005 , 45: 1826-1831.
- [17] von Ziegler F , Kaczmarek I , Knez A , et al. Coronary calcifications detected by computed tomography are not markers of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Transplantation* , 2011 , 92( 4) : 493-498.
- [18] Knollmann FD , Bocksch W , Spiegelsberger S , et al. Electron-beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease after heart transplantation [J]. *Circulation* , 2000 , 101( 17) : 2078-2082.
- [19] Knollmann FD , Hummel M , Hetzer R , et al. CT of heart transplant recipients: spectrum of disease [J]. *Radiographics* , 2000 , 20( 6) : 1637-1648.
- [20] Knollmann FD , Stühmer F , Lehmkühl H , et al. Progression of coronary atherosclerosis after heart transplantation on electron-beam computed tomography [J]. *Acad Radiol* , 2009 , 16( 2) : 194-199.

收稿日期: 2012-01-13

## 雄激素对盐敏感高血压及其靶器官影响的研究进展

王晓慧 综述 谈世进 审校

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科 , 上海 200233)

### Effects of Androgen on Salt-Sensitive Hypertension and Target Organs

WANG Xiao-hui , TAN Shi-jin

( Department of Geratology , The Sixth People's Hospital Affiliated with Shanghai Jiaotong University , Shanghai 200233 , China)

文章编号: 1004-3934( 2012) 04-0484-03

中图分类号: R544. 1

文献标识码: A

DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3934. 2012. 04. 017

**摘要:** 盐与高血压及其靶器官损伤有着密切的联系 , 已得到了公认。雄激素在机体的生长发育、维持男性生殖功能等方面起着重要的生理功能。最新的研究发现 , 雄激素对盐敏感高血压及其靶器官损伤有着重要的影响 , 可进一步提高盐敏感性高血压的血压水平 , 促进盐敏感性高血压实验动物心肌肥厚、增加蛋白尿等靶器官损伤。现对近几年国内外关于雄激素在盐敏感高血压及其靶器官损伤中的作用作一综述 , 并对相关机制进行探讨。

**关键词:** 雄激素; 盐敏感高血压; 肾素-血管紧张素系统

**Abstract:** The connection between salt and hypertension is well documented , as is the damage it causes to target organs. Less well known is that androgen has a significant impact on salt-sensitive hypertension and target organ damage; in animal experiments it can improve blood pressure in salt-sensitive hypertension and promote cardiac hypertrophy. This review summarizes investigations that focus on the effects of androgen in salt-sensitive hypertension and target organ damage.

**Key words:** androgen; salt-sensitive hypertension; renin-angiotensin system

很多动物实验研究发现 , 雄性大鼠去势或使用雄激素受体阻滞剂可使血压明显降低 , 睾酮替代治疗后血压升高<sup>[1-2]</sup> , 表明雄激素可能与高血压的发生发展密切相关。盐敏感性高血压的发生、发展与高盐饮食密切相关。长期的高盐饮食不仅会促进盐敏感性高血压患者血压的持续升高 , 还会进一步引起靶器官的损伤。

高盐饮食导致盐敏感者血压升高 , 主要是通过高盐激活交感神经、引起水钠潴留、损伤内皮细胞等机制产生。而新的研究发现 , 在盐敏感性高血压实验动物中 , 不同水平的雄激素对实验动物的血压和靶器官产生了不同的影响 , 提示雄激素可能参与了盐敏感性高血压的发生发展。