

心脏移植后硝酸甘油对冠状动脉扩张作用的长期观察

项美香 魏立 Markus Lins

【摘要】 目的 通过长期观察进一步阐明心脏移植后硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应。方法 应用定量冠状动脉造影的方法, 测量冠状动脉内注射硝酸甘油前后左前降支的直径, 以评价心脏移植后 1 至 10 年硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应, 并对供体性别、年龄与硝酸甘油对冠状动脉扩张能力之间的关系进行了相关分析。结果 随着心脏移植后时间的推移, 硝酸甘油的扩张反应有逐渐减弱的趋势, 但无统计学显著性意义; 供体性别对心脏移植后近期硝酸甘油诱导的冠状动脉扩张能力有一定的影响, 发现女性供体心脏在移植后 1~4 年, 硝酸甘油对冠状动脉的扩张能力显著大于男性供体; 供体年龄对心脏移植后硝酸甘油诱导的冠状动脉扩张能力无显著影响。结论 心脏移植后时间对硝酸甘油诱导的冠状动脉扩张能力无影响。女性供体心脏移植后近期硝酸甘油对冠状动脉的扩张能力更佳。

【关键词】 心脏移植; 硝酸甘油; 冠状动脉疾病

Long-term observation of nitroglycerine-induced coronary artery vasodilatation in transplanted heart
XIANG Mei-xiang*, Wei Li, Markus Lins. *Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

【Abstract】 Objective To further clarify the long-term impact of nitroglycerine on the changes of coronary artery vasodilatation after heart transplantation. **Method** The quantitative coronary angiography (QCA) was employed to assess the diameters of left anterior descending coronary arteries before and after intra-coronary nitroglycerine injection and to evaluate the dilatation of coronary artery response to nitroglycerine 1~10 years after heart transplantation. Meanwhile, the correlation between gender or age of the donor and the dilatation of coronary artery induced by intra-coronary injection of nitroglycerine was analyzed. **Results** The magnitude of coronary artery vasodilatation response to nitroglycerine tend to decrease over the time after transplantation, but there is no statistical significance. The gender of donor implicated in the dilatation of coronary artery response to nitroglycerine in short period post transplantation, the coronary artery from the female donor was more obviously dilated by nitroglycerine than that from heart of the male donor during 1~4 years after heart transplantation. However, the age of the donor has no significant influence to the coronary artery vasodilatation. **Conclusion** The ability of coronary artery vasodilatation response to nitroglycerine is not damaged over long term after heart transplantation. The coronary artery from the heart of female donor was more obviously dilated by nitroglycerine in short term.

【Key words】 Heart transplantation; Nitroglycerine; Coronary artery disease

心脏移植是终末期心力衰竭的最终治疗方法, 目前心脏移植患者 1 年和 9 年的生存率已分别达 80% 和 50%^[1]。但移植物血管病 (cardiac allograft vasculopathy, CAV) 仍是心脏移植患者长期生存的主要并发症和死亡原因。

冠状动脉扩张能力的评价是判断 CAV 进展情况的有效方法。应用内皮依赖扩血管物质乙酰胆碱

已发现内皮功能不全先于移植物血管病的血管壁改变^[2], 进一步的研究证实内皮功能不全可作为移植物血管病的预测因子^[3]。但除了乙酰胆碱, 许多舒缩血管物质如腺苷、硝酸甘油等均可评价血管壁的功能, 有关心脏移植后硝酸甘油对冠状动脉扩张反应的研究结果仍有分歧^[4,5]。因此, 本研究旨在通过长期观察进一步阐明心脏移植后随时间推移对冠状动脉非内皮依赖性扩张能力的影响, 同时, 观察了供体年龄和性别对其的影响。

资料与方法

1. 对象: 德国基尔大学心脏病医院从 1986 年 1 月至 1999 年 10 月共进行了 350 例心脏移植手术, 其中 88 例(25%)患者死于移植后 1 年, 17 例(5%)死于移植后 3 年内。为了评价冠状动脉的扩张能力, 在移植后 1 年内要求患者至少进行 4 次冠状动脉造影检查。按此标准, 90 例患者纳入了此项研究。其中男 85 例, 女 5 例, 年龄 26 ~ 78 (59.3 ± 10.5) 岁。根据心脏移植的适应证, 90 例患者中 87 例(96.7%)为心肌病引起的终末期心力衰竭, 其中 43 例(49.4%)为缺血性心肌病, 44 例(50.6%)为扩张性心肌病; 另 3 例(3.3%)为先天性心脏病引起的失代偿性心力衰竭。16 例(17.8%)在随访中死亡, 6 例死于心脏原因, 包括 2 例失代偿性心力衰竭, 1 例右心力衰竭, 1 例心肌梗死, 1 例主动脉瓣手术后出血。8 例死于非心脏原因, 包括 4 例恶性疾病, 2 例肺栓塞, 1 例肾衰和 1 例严重外周血管病。另 2 例死因不明。4 例患者由于急性和慢性排斥反应进行了再次心脏移植。

免疫抑制剂的治 疗: 1990 年前为 Azathioprine, Cycloporine A 和 Decortin H 三联治 疗。从 1990 年至 1994 年为 Azathioprin 和 Cycloporine A 二联治 疗。此后又应用上述三联治 疗。所有患者均未进行免疫诱导治 疗。

2. 心导管检查: 所有符合要求的心脏移植患者 1 年后每年定期进行诊断性心导管检查, 在心导管检查前 24 h 停用血管活性药物包括血管紧张素转换酶抑制剂和钙拮抗剂等。并予书面知情同意书。

用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉置入 7F 血管鞘, 静脉内注射 5 000 IU 肝素及取血进行血气分析。此后, 用同样方法穿刺右侧颈内静脉置入 7F 血管鞘进行右心室 5 个部位的心肌活检以判断排斥反应的组 织病理学变化。

3. 定量冠状动脉造影(QCA): 常规进行选择性冠状动脉造影, 双平面球管在右前斜位 30° (30° RAO)和左前斜位 60° (60° LAO)进行选择性左冠状动脉造影, 取左前降支近端测量硝酸甘油(NTG)应用前后冠状动脉的直径, 以定量分析硝酸甘油对冠状动脉的扩张作用。冠状动脉内注射 NTG 200 μg 后冠状动脉的最大直径为 NTG 应用后直径。为保证每次测量部位的一致性, 取左前降支第一分支血管为参照点。造影结果记录在电影胶片或 DICOM

式化的 CD 上。根据 Hausleiter 等^[9]方法应用 QCA-CMS 软件在计算机上进行分析评价。此测量程序应用已知导管的内径作内标, 自动识别血管轮廓并计算出测量血管内径。

4. 统计分析方法: 应用微软 excel 6.0 软件对所有数据进行登记和分类。首先将应用硝酸甘油前后的每个配对值换算为百分率。硝酸甘油对冠状动脉的扩张作用的百分率为(NTG 应用后直径-NTG 应用前直径)/NTG 应用前直径×100%。

应用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理。所有数据均以中位数(M)及 25%(P25)和 75%(P75)位数表示。应用秩和检验和等级相关进行统计学分析。P<0.05 为差异具有显著意义。

结 果

1. 移植后时间与硝酸甘油对冠状动脉的扩张作用: 90 例随访患者中, 由于不是每例患者每年均进行了心导管检查及部分资料不能进行分析, 故实际评价数少于 90 例。从表 1 可见, 硝酸甘油对冠状动脉的扩张能力在移植后第 1 年是 7.1%, 第 2 年是 8%, 至第 6 年减少至 4%, 第 7~9 年为 4.1%~5.3%。虽然随着移植后时间的推移, 硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应似有下降的趋势, 但无统计学显著意义。

表 1 移植后时间与硝酸甘油对冠状动脉的扩张作用

时间(年)	例数	M (%)	P25	P75
1	72	7.10	4.40	13.30
2	62	8.00	4.10	13.10
3	69	6.00	3.10	10.70
4	72	5.90	3.80	11.10
5	54	4.90	3.20	9.50
6	53	4.00	2.00	7.30
7	34	5.30	3.50	8.30
8	22	4.10	1.60	9.70
9	14	5.20	3.20	8.40
10	7	7.20	0.00	9.30

注: M: 中位数; P25: 中位数 25%; P75: 中位数 75, 表 2 同

2 供体性别与心脏移植后硝酸甘油对冠状动脉的扩张能力: 90 例供体中, 其中 22 例为女性, 68 例为男性。从表 2 可见, 第 1 年至第 4 年女性供体硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应显著优于男性供体。但从第 5 年始两组间差异无显著性。

3 供体年龄与心脏移植后硝酸甘油对冠状动

表 2 供体性别与移植后硝酸甘油对冠状动脉的扩张能力

时间(年)	男性				女性				P 值
	n	M	P25	P75	n	M	P25	P75	
1	55	6.8	3.7	11.5	17	11.0	6.2	16.8	0.045
2	50	6.9	3.6	12.3	12	12.4	10.2	16.7	0.027
3	54	5.6	2.9	10.0	15	9.2	4.5	13.9	0.049
4	52	5.2	3.5	10.0	19	9.2	5.1	14.7	0.035
5	39	4.9	2.6	8.3	15	5.3	3.6	11.3	NS
6	41	4.0	1.7	7.2	12	3.8	2.6	7.7	NS
7	22	5.3	3.5	9.0	11	6.2	2.9	8.1	NS
8	15	4.7	2.3	9.5	6	2.5	0.0	13.0	NS
9	9	4.3	1.5	7.1	4	5.7	3.9	11.7	NS
10	3	7.2	0.0	9.3	3	7.5	0.0	11.9	NS

脉的扩张反应:根据供体年龄分为两组:<40 岁组和≥40 岁组。在观察期间,死亡组供体平均年龄>存活组(37 比 32 岁)。在同一时间点硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应在两组间差异无显著性。

讨 论

心脏移植后移植物血管病(CAV)的发生严重影响着患者的长期生存,每年有 10%~20%的心脏移植患者发生 CAV^[7]。CAV 是一种可累及大小冠状动脉血管的进行性心脏移植物血管病。血管病理变化与原发冠状动脉病变相似。研究表明 CAV 是慢性移植物排斥的一种表现,因此免疫介导的血管内皮损伤可能是其主要发病原因。缺血/再灌注引起的损伤机制和其他多种因素包括高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖等冠心病危险因素和巨细胞病毒感染免疫抑制剂等也参与了 CAV 的发生^[8-10]。

血管内皮位于循环血流和血管壁之间,移植物血管内皮是供体和受体之间的血流屏障,因此内皮细胞是免疫系统最早的作用靶点,这提示内皮损伤和内皮功能不全在 CAV 的发生中可能起着重要的作用。Hollenberg 等^[11]应用乙酰胆碱研究发现,随着移植后时间的推移,冠状动脉内皮功能不全逐渐加重,并与冠状动脉内超声证实的冠状动脉内膜增厚呈正相关,提示内皮功能不全可作为冠状动脉内膜增厚的预测因子。进一步的研究发现内皮功能不全与 CAV 的发生和严重程度相关,可作为临床预后预测因子^[5]。但心脏移植患者冠状动脉对非内皮依赖性舒血管物质的反应目前的研究仍有分歧。硝酸甘油是一种常用的内皮非依赖性舒血管物质,它通过直接作用于血管平滑肌使血管扩张。硝酸甘油通过释放 NO 激活鸟苷酸环化酶使平滑肌细胞中 cAMP 增加, cAMP 磷酸化不同的离子通道而

促进钙离子重吸收,使细胞内钙离子降低致血管扩张。因此,硝酸甘油的使用为评价血管功能又提供了一种可能性,另一个优势是硝酸甘油释放的 NO 与自体分泌的血管内皮依赖性舒张因子(EDRF)相一致,在生理性血压调节中起着重要作用,尤其在移植心脏去神经状态下,是主要的血流调节机制。Salas 等^[4]应用心脏移植后伴有 CAV 患者、缺血性心脏病患者和扩张性心肌病患者的冠状动脉血管环进行研究,发现硝酸酯类对缺血性心脏病和扩张性心肌病患者的血管环具有相同的扩张作用,但对 CAV 血管环的扩张作用显著减弱,提示硝酸甘油对冠状动脉扩张能力的评价可作为 CAV 的早期诊断方法。但 Marti 等^[12]观察了 19 例心脏移植后平均 5 年左右冠状动脉造影正常的患者,结果发现内膜增厚的严重程度与移植的时间有关,但与硝酸甘油对冠状动脉扩张反应无相关性。目前至于长期连续观察心脏移植后硝酸甘油对冠状动脉扩张能力的研究还未见报道。因此,本研究观察了至移植后 10 年硝酸甘油对冠状动脉的扩张反应,发现随着时间有逐渐降低的趋势,但无统计学意义。这提示冠状动脉能长期保持内皮非依赖性扩张能力。Mehra 等^[13]应用冠脉内超声研究发现,心脏移植 1 年后女性供体患者发生 CAV 早期表现即血管内膜增厚的显著增加。Bryan 等^[14]发现女性供体心脏移植后死亡率明显增加,且这可能与女性供体心脏具有更高的免疫排斥反应发生率有关。本研究观察了供体的性别和年龄对冠状动脉内皮非依赖性扩张反应的影响,发现至心脏移植后 4 年女性供体心脏的血管扩张作用均显著大于男性,机制有待于进一步的研究。虽然死亡患者的供体年龄大于存活者,但供体年龄对硝酸甘油的扩张反应无显著影响。

本研究结果证实了心脏移植后冠状动脉能长期保存内皮非依赖性扩张能力,为临床心脏移植后患者长期应用硝酸酯类药物提供了理论依据。

参 考 文 献

- 1 Hosenpund 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 Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, et al. Responses of coronary arteries of transplant patients to acetylcholine. J Clin Invest. 1988; 81: 21-31.
- 3 Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. Circ. 1996; 93: 457-462.
- 4 Salas E, Amado JA, Sanchez ML, et al. Impaired vascular smooth

- 1997, 67: 11-16.
- 5 Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circ*. 2001, 104: 3091-3096.
- 6 Hausleiter J, Nolte CWT, Jost W. Comparison of different quantitative coronary analysis system. AREATEK, CAAS and CMS. *Cathet Cardiovasc Design*. 1994, 36: 14-22.
- 7 Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL, et al. Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors; comparison of cyclosporin and azathioprine regimens. *Circulation*. 1989, 80: 100-105.
- 8 Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, et al. Cardiac allograft vasculopathy: the central role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant*. 1995, 14: 142-149.
- 9 Pething K, Klauss V, Heublein B, et al. Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound: correlation to immunological and non-immunological risk factors. *Heart*. 2000, 84: 494-498.
- 10 Aranda JH. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest*. 2000, 118: 1792-1800.
- 11 Lenberg SM, Scherer MD, Wurzburg DD, et al. Changes in coronary endothelial function predict progression of allograft vasculopathy late after heart transplantation. *Circulation*. 1999, 100 (Suppl 1): I391.
- 12 Marti V, Romeo I, Aymat R, et al. Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001, 122: 1174-1480.
- 13 Mehra MR, Ventura HO, Escobar A, et al. Does donor and recipient sex influence the development of cardiac allograft vasculopathy? *Transplantation Proc*. 1995, 27: 1926-1929.
- 14 Bryan CF, Mitchell SL, Borkon AM, et al. Influence of donor gender on patient mortality after heart transplantation. *Transplantation Proc*. 1996, 28: 149-151.

(收稿日期: 2003-05-29)

(本文编辑: 诸永康)

· 启事 ·

中华心血管病杂志创刊 30 周年庆祝大会暨中华心血管病杂志第六届编委会第一次会议在北京隆重召开

为庆祝中华心血管病杂志创刊 30 周年, 感谢为本刊做出过巨大贡献的广大作者、读者和历届编委、审稿专家, 中华心血管病杂志编辑委员会于 2003 年 9 月 13 日在北京世纪金源大饭店举行隆重庆祝活动。来自全国各地的 300 余位我刊的历届编委、专家、幸运读者及审稿专家参加了此次庆祝大会。中华医学会韩晓明、罗玲副秘书长, 中华医学杂志社王德社长、燕鸣总编辑、姜永茂副社长, 中华医学杂志社前任社长田翠华和陈炜明为获奖的专家颁发了奖杯。

中华心血管病杂志第五届编辑委员会 1999 年成立至今已经 4 年, 根据中华医学会编委会管理通则的要求, 编辑委员会于 9 月 14 日也同时召开了中华心血管病杂志第六届编辑委员会第一次会议。参加此次会议的有第五、六届编委会全体成员及顾问, 共计 80 人左右。编委会会议的议程主要包括总结上一届编委会的工作, 讨论杂志今后改革和发展的方向。

以上两会的详细报道请见本刊今年第 12 期。

(中华心血管病杂志编辑部)

中华心血管病杂志影响因子迅速提高

中华心血管病杂志 1998、1999、2000 年影响因子分别为 1.135、1.055、1.420, 连续 3 年影响因子大于 1。2003 年中国科技期刊引证报告发布的最新结果显示, 自 2001 年改为月刊以来, 该年中华心血管病杂志影响因子达到了 2.254, 在 2878 种各类科技期刊总排序中居第 3 名。在中华医学会系列杂志影响因子突破 2.0 的 3 个杂志中居首位。

(中华心血管病杂志编辑部)