

心肌肌钙蛋白 I 在心脏移植术后恢复及排斥反应中的意义

王晓武 蔡振杰 胡军 李彤 胡巧侠 单飞 陶开山

【摘要】 目的 对 19 例心脏移植受体术后早期及定期行心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 检测, 探讨 cTnI 在心脏移植术后恢复及排斥反应中的作用。方法 (1) 对 19 例心脏移植受体术后 1 个月内每日行 cTnI 检测; (2) 对存活的心脏移植受体每 3 个月或发现急性排斥反应时行 cTnI 检测。结果 (1) 19 例心脏移植术后 1 个月内恢复顺利的患者其心肌 cTnI 的下降速度均较快, 心脏移植后 8 天内均下降至 $10 \mu\text{g/L}$ 以下, 20 天内降至正常, 而死亡 5 例患者中早期死亡的 3 例其 cTnI 在术后 10 天后仍维持在较高水平; (2) 14 例存活的心脏移植受体定期复查 cTnI 均正常, 其中 4 例心肌活检病理确诊为 II 级以上急性排斥反应患者, 不论出现急性排斥反应的级别高低, 其 cTnI 均未见升高。结论 cTnI 对心脏移植早期恢复评定具有重要意义, 而与急性排斥反应无明显相关性。

【关键词】 心脏移植; 肌钙蛋白; 排斥反应

Significance of cardiac troponin I in postoperative recovery and acute rejection of heart transplantation

WANG Xiao-wu, CAI Zhen-jie, HU Jun, LI Tong, HU Qiao-xia, SHAN Fei, TAO Kai-shan. Centre of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Xi'an 710032, China

Corresponding author: WANG Xiao-wu, Email: wangxwu@fmmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the significance of cardiac troponin I (cTnI) action in postoperative recovery and acute rejection of heart transplantation. **Methods** (1) The levels of cTnI in 19 recipients of heart transplantation were measured every day in one month of postoperation; (2) The levels of cTnI were measured every 3 months in alive recipients or measured when recipients was found acute rejection. **Results** (1) The levels of cTnI decreased rapidly in smoothly recovered recipients, and dropped to lower $10 \mu\text{g/L}$ in 8 and to normal range in 20 days of postoperation, but in 3 dead cases cTnI kept in high level during 10 days of postoperation. (2) In 14 alive recipients cTnI were in normal range showed by regular measurements and it didn't rise in 4 recipients with acute rejection. **Conclusions** The change of cTnI seems very important in evaluating early recovery of heart transplantation and may be not related to acute rejection.

【Key words】 Heart transplantation; Troponin; Graft rejection

心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 是肌钙蛋白复合体的亚单位之一, 具有高度的心肌特异性, 是一个较好的能够特异反映心脏心肌损害程度的指标, 国外多个心脏移植中心曾试图把 cTnI 作为心脏移植术后排斥反应监测指标。我院通过对 19 例心脏移植术后监测 (包括移植后早期及发生急性排斥反应时), 发现其对心脏移植早期恢复判定具有重要意义, 而与急性排斥反应无明显相关性。

资料与方法

一、临床资料

2000 年 1 月 ~ 2003 年 2 月共实施心脏移植手术 19 例, 其中男性 15 例, 女性 4 例, 年龄 12 ~ 54 岁, 平均年龄 34 岁; 17 例为扩张性心肌病, 1 例克山病, 1 例冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后, 心功能均为 IV 级 (NYHA 分级), 左室射血分数 (EF) 平均 28.3%。心导管检查: 肺动脉平均压 19 ~ 48 (平均 33) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 肺血管阻力 1.3 ~ 6.8 (平均 3.1) Wood 单位。供者均为男性脑死亡者, 年龄 20 ~ 30 岁, 血清抗 EB 病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒等抗

min, 平均冷缺血时间为 76 min, 体外循环平均转流时间为 142 min, 供受心脏平均吻合时间为 56 min。术后采用 FK506、霉酚酸酯(MMF)及甲基强地松龙(强地松)新三联免疫抑制剂预防心脏移植排斥反应, 保持循环稳定, 预防右心衰竭及感染等。

二、方法

1. cTnI 是通过微颗粒酶免疫试验(MEIA)进行检测, 为进口检测试剂盒。每次抽取患者 2ml 动脉或静脉血, 取其血清备用。其主要原理及步骤是把一种抗 cTnI 单克隆抗体连接到微颗粒上, 把待测样本血浆或血清加入到含该微颗粒的小室中, 若样本中含有 cTnI, 就会与微颗粒上的抗 cTnI 抗体结合, 形成微颗粒-抗体-抗原复合物, 然后把该混合物转移至含玻璃纤维基质的小室中, 微颗粒就会和玻璃纤维形成不可逆结合, 被固定在该小室中, 用洗涤液洗去未结合的物质, 然后把碱性磷酸酶标记的另一抗 cTnI 抗体结合物添加至含玻璃纤维的小室中, 结合在玻璃纤维上的微颗粒表面的 cTnI 就会与酶标抗体结合, 洗去未结合的酶标抗体, 加入底物 4-Methylumbelliferyl Phosphate, 底物在酶的作用下会产生荧光物质, 其荧光物质产生的量与该孔酶含量有关, 而酶含量又与血浆中 cTnI 的多少有关, 与 cTnI 标准品对照即可算出被测样品中的 cTnI 的含量。

2. 心脏移植前每受体检查 1~2 次 cTnI, 移植后每天检查 1 次至术后 1 个月或 cTnI 值降至正常, 其后每 3 个月复查或怀疑发生排斥反应时检查。

3. 心脏移植术后 1 个月、每 6 个月及高度怀疑排斥反应时行心肌心内膜活检。按 Seldinger 法常规穿刺右颈内静脉, 经上腔静脉途径采用 8F Cordis 型短臂活检钳, 在 X 线心脏后前位及(或)右前斜位监视下取室间隔部位 3~5 块心肌组织, 置 10% 甲醛固定液固定, 行常规病理检查, 根据 1990 年国际心脏移植学会(ISHL)制定的心脏移植急性排斥反应诊断标准, 将急性排斥反应分为 0~IV 级。

4. 统计学方法: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选定时间点上的组间比较, 采用 t 检验方法(方差不齐时采用 t' 检验)。数据处理在 SPSS 11.0 软件完成。

结 果

一、心脏移植术后早期心肌 cTnI 值动态观察(图 1)

19 例心脏移植患者中, 早期恢复顺利的 14 例

$\mu\text{g/L}$; 而死亡的 5 例患者中早期死亡的 3 例 cTnI 在移植 10 天后仍维持在较高水平(存活患者第 10 天 cTnI: 7.75 ± 1.98 , $n=14$; 早期死亡患者 cTnI: 25.50 ± 7.79 , $n=3$, $P<0.05$); 另外 2 例死亡患者, 1 例术后第 1 天因心功能衰竭死亡而未行 cTnI 监测; 1 例术后 72 天死于精神异常而引起的营养不良、呼吸衰竭, 但其 cTnI 在移植后 2 周接近正常。移植术后 17 天从图 1 可见存活患者与早期死亡患者 cTnI 存在明显差异, 但经 t' 检验后无统计学意义, 可能系例数太少(仅 2 例死亡患者)所致(存活患者 cTnI: 0.96 ± 0.81 , $n=14$; 早期死亡患者 cTnI: 29.05 ± 9.40 , $n=2$, $P>0.05$)。

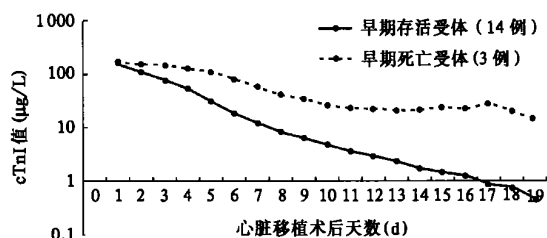


图 1 心脏移植术后早期(20d)血清 cTnI 变化情况

二、心脏移植术后长期观察

长期存活的心脏移植受体定期(每 3 个月或怀疑排斥反应时)复查 cTnI。14 例患者 cTnI 均在正常范围(最长复查时间 3 年), 其中包括 4 例心肌活检病理确诊为明显急性排斥反应患者(II 级排斥反应 1 例, IIIA 级排斥反应 2 例, IIIB 级排斥反应 1 例)。由此发现, 不论是否出现急性排斥反应, 其 cTnI 均未见升高。

讨 论

人心肌组织中 cTnI 的分布, 胞浆占 3%、肌纤维占 97%, 在心肌细胞膜完整的状况下, cTnI 不能透过细胞膜进入血液循环, 只有在心肌细胞受到损害、细胞膜通透性增加或细胞坏死时, cTnI 才可释放出来^[1]。cTnI 在骨骼肌中不表达, 因而具有高度的心肌特异性。国外多个心脏移植中心^[2-4]把 cTnI 用于选择移植供体心脏的辅助指标, 并认为移植后心脏功能良好的供心与功能部分受损或发生排斥反应的供体相比, 其 cTnI 血清浓度存在显著差异, 但用于监测心脏移植后的排斥反应结果却不理想。

本研究从图 1 可见, 14 例心脏移植存活受体在移植后 8 天内血浆中 cTnI 均降至 $10 \mu\text{g/L}$ 以下, 在

59、16 及 28 $\mu\text{g/L}$ ，且随着移植时间推延未见明显下降，与存活患者具有明显差异。另 2 例死亡患者 1 例移植术 1 个月后发现木僵状态，拒绝进食及配合治疗，于术后 72 天死于营养不良、呼吸衰竭，其 cTnI 在移植后 2 周接近正常（早期心功能恢复良好）；1 例术后第 1 天因心功能衰竭死亡而未行 cTnI 监测。由此发现，心脏移植后患者的早期恢复（在 20 天内）与 cTnI 的下降有一定的相关性，在移植前后 2 天由于供体心脏的热缺血损害、冷停搏心肌保护及缺血再灌注损伤等原因导致心肌细胞损害、水肿，大量 cTnI 释放使血浆 cTnI 水平迅速升高，但随着心功能逐渐恢复及心肌细胞修复、大剂量的激素应用及全身状况改善等因素使 cTnI 快速下降，在 20 天内降至正常水平；但若术后早期出现心功能不全、呼吸衰竭、感染、肝肾功能不全、免疫抑制剂过量等并发症将使心肌细胞再次受到损害，导致 cTnI 维持在较高水平。因此本研究认为 cTnI 是评价供体心脏保护好坏及移植后受体早期恢复顺利与否的一个重要的监测指标。

但本研究不支持 cTnI 用于心脏移植后的排斥反应监测及诊断。本研究发现在存活的 14 例心脏移植受体中 cTnI 与排斥反应的严重程度及病理分级无相关性，在 II ~ IIIB 级急性排斥反应发生时，受体 cTnI 值均在正常范围，这一结果与最近文献报道^[5-7]相一致，但为什么排斥反应造成了心肌细胞的严重损害而 cTnI 却不能敏感地反应性升高呢？

我们认为主要是 cTnI 的半衰期太短（只有 2 小时），而排斥反应的发生是一个缓慢的淋巴细胞浸润、心肌水肿、损害、坏死过程，因此心肌细胞的多灶性损害和 cTnI 的释放也是小量、长期的过程，故心肌活检确诊排斥反应时血浆中 cTnI 并没有累积到一定的足以提示发生排斥反应的检测量，这可能是它不能作为急性排斥反应监测及诊断指标的一个重要原因。

参 考 文 献

- 1 何雪明, 何忠良. 心肌肌钙蛋白 I 在心脏外科围术期临床应用的研究进展. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18: 255-265.
- 2 Hossein-Nia M, Anderson JR, Murday AJ, et al. Cardiac troponin I release in heart transplantation. Ann Thorac Surg 1996 61: 277-278.
- 3 Grant JW, Canter CE, Spray TL, et al. Elevated donor cardiac troponin I: a marker of acute graft failure in infant heart recipients. Circulation 1994 90: 2618-2623.
- 4 Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. Transplantation, 2001, 71: 1394-1400.
- 5 Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD, et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 22: 2332-2337.
- 6 Wahlander H, Kjellstrom C, Holmgren D, et al. Sustained elevated concentrations of cardiac troponin T during acute allograft rejection after heart transplantation in children. Transplantation, 2002, 74: 1130-1135.
- 7 Chance JJ, Segal JB, Wallerson G, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein as markers of acute cardiac allograft rejection. Clin Chim Acta, 2001, 312: 31-39.

(收稿日期: 2004-02-11)

(本文编辑: 诸永康)

·读者·作者·编者·

继续教育园地答题卡第 11 期幸运读者

中华心血管病杂志第六届编辑委员会常务委员会在每月一次的定稿会上, 从前一个月收到的数百份继续教育园地答题卡中抽取幸运读者共 10 名。现将 2004 年 11 月的结果公布如下:

曹军松(辽宁省营口市第二人民医院心血管内科), 李金亮(山东省临沂市人民医院综合科), 张建忠(辽宁省兴城市兴海北路 3 段 8 号武警兴城医院内科), 王磊(陕西省安康市巴山东路安康市中医医院内科), 张博(河北省东光县医院内科), 张纪元(陕西省汉中市南郑县医院心内科), 刘芳(山东省济南经八路一号济南铁路中心医院心内科), 吴建民(山东省青岛市馆陶路 24 号海军青岛基地门诊部), 徐红(安徽省黄山市屯溪柏树路黄山卫生学院内科), 黄广勇(北京复兴路 28 号解放军总医院心研所心内科)。

除授予学分证书外, 中华心血管病杂志编辑部将根据现有的最新学习资料, 寄给以上医师每位一份作为奖品(本期奖品为 2004 年增刊一册), 以感谢他们对杂志的支持, 并愿这些资料能给他们的工作和学习带来方便。

中华心血管病杂志编辑部