

心脏移植血管病变的临床研究现状

姜兆磊综述 梅 举审校

【摘要】 心脏移植血管病变(CAV)是影响心脏移植长期存活的主要因素。CAV 的发病机制主要是免疫性因素和非免疫性因素共同参与的排斥反应,趋化因子及其受体可能在其中发挥着重要作用。临床上,CAV 的检查方法大体上可分为侵入性和非侵入性两大类。其中,血管内超声被认为是诊断 CAV 的“金标准”。目前,CAV 的治疗方法仍较为局限,临床治疗手段主要包括:(1)移植早期通过使用免疫抑制剂、减少非免疫因素等措施对 CAV 进行早期预防;(2)冠状动脉成形术;(3)冠状动脉旁路移植术等。然而,随着科学的不断发展,出现了一些新的研究成果,为 CAV 的治疗和预防提供了新的方向。

【关键词】 心脏移植血管病变;发病机制;诊断;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2011.01.012

1 前言

心脏移植是难治性终末期心脏病最为有效的治疗手段。然而,心脏移植术后可能出现多种并发症,如,排斥反应、出血、感染、移植功能衰竭等,特别是急、慢性排斥反应。目前,急性排斥反应已得到较好的控制,而慢性排斥反应正成为心脏移植术后远期死亡的主要原因,其病理改变主要表现为心脏移植血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)。因此,尽早的诊断和治疗 CAV 就显得极为重要,本文主要对 CAV 的临床诊断及治疗的研究现状和进展加以综述。

2 CAV 的定义及特点

CAV 是一种加速型冠状血管阻塞性疾病,其特点主要是冠状动脉内膜呈加速性、弥漫性同心圆样增厚,从而导致冠状动脉管腔狭窄,最终引起移植心脏供血不足^[1,2],其主要影响移植心脏的动脉、小动脉、毛细血管和静脉,而不累及受者的其他血管^[3]。CAV 发病机制与冠状动脉疾病类似,故而,随着冠状动脉性疾病发病率的增高,CAV 的发病率正呈逐年增高的趋势,平均每年增长约 10%^[4]。

目前,CAV 的确切发病机制尚不完全清楚。普遍的观点为,CAV 是由免疫性因素和非免疫性因素共同参与、反复的血管内皮损伤,以及随之发生的内膜增生和血管平滑肌细胞增殖等修复反应,使血管内膜呈同心圆样增厚,最终导致血管腔阻塞^[3]。

参与 CAV 发病过程的免疫性因素主要包括:组织相容性不匹配、急性排斥反应和慢性炎症等;非免疫性因素主要包括:捐助者的脑死亡、巨细胞病毒感染、年龄、性别、肥胖、血脂异常、高同型半胱氨酸(同型半胱氨酸血症)、糖尿病、高血压、吸烟及缺血-再灌注损伤等^[5]。

3 CAV 的诊断

由于 CAV 患者出现相应临床症状的时间较晚,以及辅助检查敏感度的局限,CAV 不易早期诊断。目前,CAV 的检查方法主要分为侵入性和非侵入性两大类^[5,6]。侵入性检查主要包括:血管内超声、冠状动脉造影、冠状动脉舒张功能的检测以及心肌活检;非侵入性检查主要包括:多巴酚丁胺负荷超声心动图、单光子发射 CT、多排 CT、心肌造影超声心动图、³¹P-磁共振化学位移成像。

3.1 多巴酚丁胺负荷超声心动图

多巴酚丁胺为交感神经胺类药物,主要作用于心肌的 β_1 受体,使心肌收缩力增强,心肌耗氧量增加,使冠状动脉供血相应增加,室壁运动无减弱,心功能改善。因此,对于心脏移植术后的患者,可通过多巴酚丁胺负荷超声心动图(DSE)测定其左室射血分数(LVEF)和左室收缩末期内径(LVESD)来间接评价 CAV 的情况^[7]。目前,该方法被认为是最敏感的非侵入性检查方法,但是有较高的假阳性率^[5,7]。其诊断冠状动脉狭窄的敏感性、特异性和准确性分别为 88%、91%和 99%。与冠

内超声作为诊断内膜增厚的“金标准”，其特异度在 88% 左右^[8-10]。

3.2 冠状动脉造影

在许多心脏移植中心，冠状动脉造影仍旧被作为 CAV 诊断的标准。与血管内超声作为检测 CAV 的“金标准”相比，前者检测 CAV 的效能可在 44% 左右^[11]，敏感度为 27.3%，特异度为 88.8%，阳性预测值为 88.8%，阴性预测值为 50%^[12]。有研究发现，30%~50% 心脏移植后存活 5 年的患者，可通过冠状动脉造影检测出 CAV^[13]。但冠状动脉造影常低估 CAV 的存在，只适合于血管狭窄明显的病例，因而它不是诊断 CAV 的敏感方法。

3.3 血管内超声

血管内超声被普遍认为是诊断 CAV 最敏感的方法^[12]，可以显示动脉壁结构和粥样硬化成分的细微变化，并揭示血管造影的不足之处^[14]，已被广泛应用于心脏移植受者的检查。这种技术通过探测管腔的直径、表面情况及内膜和中膜的厚度，准确反映病变的性质和程度，及时发现冠状动脉造影正常、但已经存在内膜增厚的 CAV，被认为是检测 CAV 的金标准^[15]。St Goar 等^[16]将同心圆状内膜厚度 $> 0.5 \text{ mm}$ 定为严重性内膜增厚。心脏移植后第一年内，血管内膜增厚 $\geq 0.5 \text{ mm}$ ，称为快速进展型 CAV^[17, 18]。此外，血管内超声也被用于监测血管动脉硬化进展、预测心血管病事件及评估药物治疗等。

3.4 其他诊断方法

CT、心肌造影超声心动图、³¹P-磁共振化学位移成像等非侵入性诊断方法都存在一些不足之处，有待研究和改进。

4 CAV 的治疗和预防

CAV 作为影响心脏移植长期存活的主要因素，进展迅速，若不予治疗，绝大多数患者可发生猝死或因充血性心力衰竭而死亡。所以，一旦发现 CAV，均应采取积极的治疗。现在临床上的治疗手段主要包括：(1)移植早期通过使用免疫抑制剂、减少非免疫因素等措施对 CAV 进行早期预防^[19]；(2)冠状动脉成形术^[20]；(3)冠状动脉旁路移植术等^[21]。然而，目前的治疗手段仍比较局限，由于病变范围弥散，冠状动脉球囊扩张和血管内支架置入术以及冠状动脉旁路移植术可用于治疗某些近端冠状动脉病变的患者，但对于弥漫性病变效果甚

不能根治 CAV。此外，临床实践表明，应用环孢霉素 A、硫唑嘌呤、强的松等免疫抑制剂虽能在一定程度上改善其预后，但部分患者对这些药物的耐受性较差，且每种药物均有较强的不良反应^[22]。彻底治愈 CAV 唯一有效的方法是再次心脏移植，但再次心脏移植后发生急性排斥反应和 CAV 等的概率较初次移植大大增加，患者仍面临着移植后再次发生 CAV 的风险^[2, 5, 23]。

近年来，免疫学及基因组学逐渐成为 CAV 研究的热点，针对 CAV 的治疗和预防的研究也主要集中在以下 3 个方面^[24-27]。(1)抑制生长因子、细胞因子和循环抗体：趋化因子及其受体在 CAV 中的重要作用逐渐被人们通过实验所证实，Bastani 等^[28]发现用 TAK-779(人工合成的非肽类 CCR5 和 CCR3 阻断剂)阻断 CCR5 和 CCR3 可有效减轻 CAV。也有研究表明，辛伐他汀可通过降低趋化因子受体 CCR5、CCR3、CCR2 及其配体表达而减缓 CAV 形成^[29]；(2)干细胞基因治疗：RNA 干扰(RNAi)技术是近年来迅速发展的高效特异的基因沉默技术。An 等^[30]应用 RNAi 体外干扰灵长类动物 CD34⁺造血干细胞 CCR5 的表达，并进行自体细胞移植，观察到长期稳定的干扰作用，为干细胞基因治疗提供了可能；(3)诱导耐受性：大量药物实验表明，CD4⁺/CD25⁺ T 细胞、自然杀伤性 T 细胞、免疫无能 CD4⁺ T 细胞等调节性 T 细胞，可能在诱导和维持移植耐受性中起着重要作用^[31]。

虽然在动物实验中出现了上述一些激励性的成果，为 CAV 的治疗提供了可靠的实验依据，但在临床应用中仍面临着严峻的挑战，迄今尚缺乏有关 CAV 治疗的确切临床证据。但新的研究方法和成果的出现，最终能使心脏移植的患者具有更佳生存时间。

参 考 文 献

- [1] Suzuki J, Isobe M, Morishita R, et al. Characteristics of chronic rejection in heart transplantation: important elements of pathogenesis and future treatments[J]. Circ J. 2010, 74(2): 233-239.
- [2] Belperio JA, Ardehali A. Chemokines and transplant vasculopathy[J]. Circ Res. 2008, 103(5): 454-466.
- [3] Ramzy D, Rao V, Brahm J, et al. Cardiac allograft vasculopathy: a review[J]. Can J Surg. 2005, 48(4): 319-327.
- [4] Julius BK, Attenhofer Jost CH, Sutsch G, et al. Incidence

- 2000, 69(5): 847-853.
- [5] Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments[J]. *Circulation*, 2008, 117(16): 2131-2141.
- [6] Kass M, Allan R, Haddad H. Diagnosis of graft coronary artery disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22(2): 139-145.
- [7] Sade LE, Sezgin A, Eroglu S, et al. Dobutamine stress echocardiography in the assessment of cardiac allograft vasculopathy in asymptomatic recipients [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(1): 267-270.
- [8] Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, et al. Which is the better method in detecting significant left anterior descending coronary artery stenosis during contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography: coronary flow velocity reserve or wall-motion assessment? [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16(6): 614-621.
- [9] Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(7): 1665-1672.
- [10] Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound[J]. *Circulation*, 1999, 100(5): 509-515.
- [11] Stork S, Behr TM, Birk M, et al. Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(9): 1103-1108.
- [12] Caff R, Almeida M, Rebocho MJ, et al. The value of routine intracoronary ultrasound to assess coronary artery disease in cardiac allograft recipients [J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(2): 231-241.
- [13] Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report; 2006 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(8): 869-879.
- [14] 王新房, 刘夏天. 超声心动图发展简史; 国外研究概况[J]. *中华超声影像学杂志*, 2005, 21(1): 2-5.
- [15] De Chiara B, Roubina E, Frigerio M, et al. Use of imaging in the evaluation of heart transplant recipients[J]. *Ital Heart J Suppl*, 2005, 6(9): 561-568.
- [16] St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening [J]. *Circulation*, 1992, 85(3): 979-987.
- [17] Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1532-1537.
- [18] Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1538-1542.
- [19] Dandel M, Hetzer R. Impact of immunosuppressive drugs on the development of cardiac allograft vasculopathy[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(5): 706-719.
- [20] Bader FM, Kfoury AG, Gilbert EM, et al. Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(3): 298-301.
- [21] Bhama JK, Nguyen DQ, Scolieri S, et al. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(6): 1488-1492.
- [22] Chan M, Pearson GJ. New advances in antirejection therapy [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22(2): 117-122.
- [23] Topkara VK, Dang NC, John R, et al. A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(11): 1745-1750.
- [24] Salgar SK, Yang D, Ruiz P, et al. Viral interleukin-10 engineered autologous hematopoietic stem cell therapy: a novel gene therapy approach to prevent graft rejection[J]. *Hum Gene Ther*, 2004, 15(2): 131-144.
- [25] Li M, Zhang X, Zheng X, et al. Immune modulation and tolerance induction by RelB-silenced dendritic cells through RNA interference[J]. *J Immunol*, 2007, 178(9): 5480-5487.
- [26] Newell KA, Larsen CB, Kirk AD. Transplant tolerance: converging on a moving target[J]. *Transplantation*, 2006, 81(1): 1-6.
- [27] Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Marzola-Rivas R, et al. Heart transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(5): 633-638.
- [28] Bastani S, Sheman W, Schnickel GT, et al. Chemokine receptor blockade with a synthetic nonpeptide compound attenuates cardiac allograft vasculopathy [J]. *Transplantation*, 2009, 88(8): 995-1001.
- [29] Yin R, Zhu J, Shao H, et al. Inhibition of Chemokine receptor CCR2 and CCR5 expression contributes to simvastatin-induced attenuation of cardiac allograft vasculopathy [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(5): 485-493.
- [30] An DS, Donahue RE, Kamata M, et al. Stable reduction of CCR5 by RNAi through hematopoietic stem cell transplant in non-human primates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(32): 13110-13115.
- [31] Caballero A, Fernandez N, Lavado R, et al. Tolerogenic response: allorecognition pathways [J]. *Transpl Immunol*, 2006, 17(1): 3-6.

(收稿: 2010-08-06 修回: 2010-11-08)

(本文编辑: 丁媛媛)