

心脏移植术后急性排斥反应的超声心动图监测

董 静 综述 张平洋 审校

(南京医科大学附属南京第一医院心血管超声科, 江苏 南京 210006)

Echocardiographic Monitoring of Acute Rejection after Heart Transplantation

DONG Jing ZHANG Ping-yang

(Department of Cardiovascular Ultrasound, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

文章编号: 1004-3934(2011)01-0122-05

中图分类号: R540.4⁺5 R617

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2011.01.035

摘要: 心脏移植目前被公认为是治疗终末期心力衰竭患者的有效治疗手段,然而,心脏移植术后的急性排斥反应仍然是移植后 1 年内最主要的并发症和致死原因。因此,及时、准确的诊断心脏移植术后急性排斥反应尤为重要。经颈静脉心内膜心肌活检作为诊断心脏移植术后急性排斥反应的“金标准”已得到广泛认可,但仍存在一些局限性。超声心动图检查凭其无创、简便、可随时监测、动态连续观察指标等优点,被一些学者用于监测心脏移植术后的排斥反应。现主要介绍了各种超声心动图技术在心脏移植病人中的应用及进展。

关键词: 超声心动描计术; 心脏移植; 急性排斥反应

Abstract: Heart transplantation (HT) is currently recognized as an effective treatment for end-stage heart failure patients. However, acute rejection (AR) is still the most important complication and cause of death after HT within one year of transplantation. Therefore, the timely and accurate diagnosis of AR is important. Transjugular endomyocardial biopsy has been widely recognized as a “gold standard” for the diagnosis of AR after HT, but there are still some shortcomings with this technique. As a result, echocardiography has been used as an additional technique to monitor AR after HT because it is non-invasive, simple and allows monitoring of the patient at any time. This article presents an overview of the clinical application and progress of the use of echocardiography in patients with HT.

Key words: echocardiography; acute rejection; heart transplantation

目前,心脏移植 (HT)被公认为治疗终末期心力衰竭患者的有效治疗手段^[1]。人类第一例 HT 手术由南非 Bumar 于 1967 年完成,此后由于术后急性排斥反应 (AR)难以控制,使该手术一度陷于停滞。自 20 世纪 80 年代以来,随着供受体的选择、供心保存、外科手术的进步和术后感染的控制,特别是免疫抑制药物的应用与发展,使 HT 的成功率大大增加,世界范围内心脏移植手术数量呈指数上升^[2],心脏移植后患者 1 年、5 年的生存率分别已达 82%、68%^[3]。然而,HT 术后的急性排斥反应仍然是移植后 1 年内最主要的并发症和致死原因。因此,HT 术的远期疗效很大程度上依赖急性排斥反应的及时、准确的诊断,从而进行及时有效的治疗。目前经颈静脉心内膜心肌活检 (EMB)作为诊断 HT 术后急性排斥反应的“金标准”已得到广泛认可,但 EMB 依然是一项有创性技术,有可能加重心肌的炎症反应,增加移植后病死率;此外局灶性的排斥组织可能导致取样产生假阴性结果。而且,EMB 只能在细胞浸润和排斥反应已经发生、心脏功能下降的

机,最后 EMB 高昂的费用也使得患者连续进行 EMB 检查的依从性降低。

因此,寻找方便、有效的方法监测心脏移植后的急性排斥反应具有重要的意义。超声心动图检查凭其无创、简便、快捷、可随时监测、为临床提供可靠的动态连续观察指标等优点,被一些学者用于监测 HT 术后的排斥反应,但其敏感性、特异性仍有待提高。以下就各种超声心动图技术在 HT 病人中的应用及进展做一综述。

1 二维超声心动图

移植心脏 AR 病理学变化从弥漫性淋巴、单核细胞浸润到心肌水肿、变性、坏死、出血和间质纤维化,导致心肌质量增加,室壁增厚,心室顺应性及收缩性下降。因此,心功能改变、室壁厚度、密度变化、室壁运动异常和心包积液构成了 AR 的特异超声表现。Pop 等首先利用 M 型超声技术测量左室壁厚度作为诊断 AR 的指标。田家玮等^[4]研究证明发生 AR 时右室急剧增大或在原有基础上明显扩大、RV/LV 比值增大、RV 可占左 AR 时 RV 增宽至 30~40 mm,左室

严重影响左室功能,利用二维超声心动图(2DE)对 HT 患者的心包积液量进行定期的随访观察,有助于早期发现急性排斥反应。术后早期左室心肌重量逐渐增加,是由于心肌水肿导致左室肥厚,当左室心肌重量(LVM)达 (236 ± 51) g 以上时,提示 AR 但应除外使用免疫抑制剂后发生的高血压性左室肥厚^[5]。有报道^[6]表明发生 AR 时室间隔运动异常,心脏整体观运动不协调,其基部运动低平,中下段运动明显增强,搏动幅度大,一体二段形成鲜明对比。中度特别是重度排斥反应时,由于心肌受损,可以发现心腔增大,室壁运动减弱,回声光点增粗不均匀。但大多数学者认为,无论是单独或联合应用上述二维超声指标,都不能足够敏感地监测排斥的发生。

2 多普勒超声心动图

AR 发生时心功能指标的变化早于超声可见的形态学变化,因为排斥反应早期,变态反应性炎症尚未导致超声可见的形态学改变。彩色多普勒能够提供心功能改变时血流的相关信息,当三尖瓣反流程度明显加重时,应考虑 AR^[4]。左室舒张功能的改变较收缩功能更敏感、更确切地反映排斥反应的发生及进展。轻度排斥反应时即可出现心室等容舒张时间及心房压力减半时间的下降,这主要是由于心肌水肿、坏死导致左室顺应性下降,引起左房压力升高和二尖瓣开放时间提前。中重度时除以上改变外,还表现为舒张期充盈时间缩短,导致左室充盈不足进一步加重,左房排血受阻,从而使左房扩大。连续观察同一个病例的等容舒张时间(isovolumetric relaxation time, IVRT)和二尖瓣 E 峰压差减半时间(PHT),如有进行性缩短,则提示 AR。一组多普勒(Doppler)检查与同步 EMB 组织学检查研究发现以 IVRT 或 PHT 减少 15% 为诊断 AR 标准, Doppler 诊断 AR 的敏感性为 80%, 特异性为 72%, 阳性预测率 70%, 阴性预测率 82%, 进一步分析表明 50% Doppler 假阴性的病例为轻度 AR, 常不需治疗。50% Doppler 假阳性病例, 以后相继发生中度 AR 说明功能改变发生在组织学改变之前^[2]。Hattler 等报告的一组研究同样发现发生 AR 时 E 峰升高、E/A 值升高, IVRT、PHT 缩短, 并提出这种 AR 具有限制性心肌病的多普勒图形^[7]。Te 指数, 也称心肌活动指数, 由日本学者 Te 于 1995 首先提出, 定义为等容舒张期 IVRT 与等容收缩期 ICT 的和与心室射血时间 ET 的比值 $[Te \text{ 指数} = (MRT + ICT) / ET]$, 是评价整体心功能的新指标, Vivekananthan 等^[8]报道, 无排斥者左室 Te 指数约为 0.4~0.5 排斥者 Te 指数增加约近 1 倍, 并提出 Te 指数在监测过程中增幅 20% 作为观察心脏排斥

3 组织多普勒成像

组织多普勒成像(TDI)是一种应用多普勒效应测量心肌节段和其他心脏结构运动速度的新型超声心动图技术, 尤其适用于心室长轴功能的测定。TDI 按执行格式可以分为脉冲型和彩色编码型。高振幅的信号脉冲型 TDI 时间分辨率较高而空间分辨率较低, 常用于峰值速度的测量; 而彩色编码型 TDI 则以高空间分辨率和低时间分辨率为特征, 能精确区别心外膜下和心内膜下心肌层的速度差异且能同时测量多个结构的速度, 主要适宜测量平均速度。瓣环的运动是心室整体功能的直接表现, 应用 TDI 测量二、三尖瓣环的运动速度及位移可以简便、快速评价左、右室整体功能。组织多普勒测量移植心脏心肌运动速度不受负荷条件的影响, 能准确评价移植心脏心肌舒张速度, 对排斥反应具有一定诊断价值。

Puleo 等^[9]以 EMB 为标准诊断方法对 121 例心脏移植受体进行研究发现左室下壁舒张峰值速度在无排斥(0, 1, 2 期)的患者为 (0.21 ± 0.01) m/s 在发生排斥(3, 4 期)的患者下降到 (0.14 ± 0.01) m/s ($P < 0.0001$), 而在成功治疗后上升到 (0.23 ± 0.01) m/s ($P = 0.0001$)。以 0.16 m/s 为临界值, 脉冲组织多普勒测左室下壁心肌舒张峰值速度诊断排斥反应的敏感度、特异度和阴性预测值分别为 76%、88%、92%。

Dande 等^[10]应用脉冲型组织多普勒(PW-TDI)对移植心脏左室后壁基底段研究发现, 舒张早期峰值速度在排斥组($ISHLT \geq 2$)明显低于无排斥组, 认为 TDI 舒张功能参数可以对心脏移植后排异反应进行无创监测。

Stenge 等^[11]对 41 例心脏移植受者应用 PW-TDI 在心尖四腔、两腔切面测量二尖瓣环侧壁、下壁、前壁 3 个位点的运动速度, 取其平均值, 发现舒张晚期(ADTI)和收缩期(SCDTI)二尖瓣环的运动速度在 $ISHLT < III$ A 级排斥反应受者中高于 $ISHLT \geq III$ A 级排斥反应受者(ADTI: 18.8 cm/s vs 7.7 cm/s, $P = 0.03$; SCDTI: 19.3 cm/s vs 9.3 cm/s, $P < 0.05$), 以 ADTI < 8.7 cm/s 预测严重排斥反应的敏感性为 82%, 特异性为 53%。从而认为二尖瓣环组织多普勒成像在诊断心脏移植后排异反应方面是有价值的, 舒张晚期较高的二尖瓣环速度可以排除严重的排斥反应。

Asante-Korang 等^[12]应用 PW-TDI 测量儿童心脏移植受者二尖瓣环间隔位点舒张早期与舒张晚期速度之比(MVA E/A)发现 MVA E/A 在发生排斥反应时显著低于排斥前水平 $[(1.37 \pm 0.23) \text{ vs } (0.92 \pm 0.02)]$ ($P < 0.05$), MVA E/A < 1 的阴性预测值可达 68% ($P < 0.05$)。

后排异反应的检测方面具有一定价值。

对移植心脏右心功能方面的研究较少, Fyfe等^[13]对儿童心脏移植受者研究表明 TD所测三尖瓣环及室间隔收缩期及舒张早期速度在心脏移植儿童明显低于正常, 而且随着移植后时间延长, 三尖瓣环收缩期及舒张早期的速度进一步减低。

有研究表明^[14], 对于较轻排异反应的心脏移植受者, 常规的射血分数 (EF) 值较无排异反应时并无明显减低, 应用组织多普勒所测二尖瓣环前壁、前间隔、后间隔位点及 6 个位点平均值、三尖瓣环侧壁位点的速度及收缩期位移发生 AR 时较无 AR 时减低, 提示瓣环运动对较轻的排斥所致的心肌运动异常具有较高敏感性。同时发现与右室相关的二尖瓣环前、后间隔位点及三尖瓣侧壁位点的速度及位移均在排异反应时显著减低 ($P < 0.05$) 提示在排异反应时右室功能出现异常较左室早, 右心功能异常在排异反应的超声诊断方面较左心功能更有价值。

4 应变和应变率成像

应变和应变率成像 (S/SR) 是一项无创性定量评价局部心肌功能的新方法, 目前有源于 TD 和 2DE 斑点跟踪的应变和应变率。应变反映了心肌在张力的作用下发生变形的能力, 常用心肌长度的变化值占心肌原长度 (即不受外力作用时) 的百分数表示。

Marcinjak 等^[15]应用 TDIS/SR 研究心脏 AR 表明, 排异反应组右室游离壁收缩期峰值应变及应变率显著低于无排异反应组。S/SR 可成为检测 ≥ 1 级排异的一项好的技术和工具。但是, 由于组织多普勒技术仍存在角度依赖性, 临床上相当一部分患者的图像取样不能达到理想状态, 难以获得心脏移植患者心脏的标准切面, 测量时角度较大, TDIS/SR 尚不能分辨心脏的扭动, 影响测量结果, 使该技术的应用受限, 因此不是监测心脏移植患者 AR 的理想方法。

2D-S/SR 技术能在二维灰阶动态图像中对心肌组织回声斑点运动逐帧追踪 (斑点追踪), 通过向量方式显示应变和应变率成像, 得到其运动速度和方向的变化曲线, 从而得到纵向、径向、环向的多个运动参数, 可避免定量组织多普勒角度依赖的弊端, 并且可以分析心肌纤维的纵向、径向、环向三种运动方式。

Eroglu 等^[16]应用组织速度成像对正常人和心脏移植受者心肌应变的研究结果表明, 无排异反应的心脏移植受者及正常人左室壁各节段峰值收缩应变呈基本一致分布。研究还发现, 移植心脏室间隔各节段的应变均较正常人显著减低, 侧壁、前壁、下壁各节段的应变与正常人的差别

植无排异组左室整体平均峰值收缩应变较正常组显著降低 [$-(14.9 \pm 3.1)\%$ vs $-(19.6 \pm 1.7)\%$, $P = 0.000$]。急性排异组心尖四腔观心肌总的峰值收缩应变较无排异组显著降低 [$-(11.2 \pm 2.7)\%$ vs $-(15.1 \pm 3.3)\%$, $P < 0.05$]。提示移植后无排异反应的移植心脏左室收缩功能较正常降低, 出现急性排异反应则收缩功能进一步降低。他们的研究^[18]同时表明心脏移植受者右室游离壁各节段收缩期峰值应变、应变率、速度、位移以及舒张早期、心房收缩期峰值应变率和速度均较正常人减低, 出现 AR 较无排异反应的心脏移植受者右室游离壁收缩期峰值应变、应变率、速度及位移均有下降趋势, 舒张早期的峰值应变率及速度则有显著差异。提示移植心脏右室功能较正常减低; 出现 AR 时右室功能则进一步减低, 以舒张功能减低更明显; 二维应变超声心动图可用于快速准确评价移植心脏左、右室功能, 在排异反应诊断方面具有潜在价值。

何怡华等^[19]对 25 例心脏移植患者在心内膜活检 12 h 内行超声心动图检查, 发现 AR \geq II 级患者的室间隔基底段收缩期纵向应变、前间隔环向应变率、二尖瓣水平所有节段的径向应变较 0 级和 I 级的患者均明显减低, 提示超声心动图能够区分轻度及中度以上 (AR \geq II 级) 排异反应。该研究同时发现在 AR \geq II 级的患者中, 并非所有心肌节段的 2D-S/SR 均降低, 纵向应变及环向应变率则没有明显改变, 提示发生排异反应时, 不是所有心肌均同步发生损坏。DeGado 等^[20]也发现 2DE 斑点追踪的纵向及环向应变评价心脏再同步化治疗效果方面受限。AR \geq II 级的患者中仅二尖瓣水平的径向应变明显减低, 主要原因可能为径向运动代表的是心内膜的运动模式, 而心脏排异反应主要累及心内膜。因此, 可以认为在三种运动模式的应变和应变率参数中, 径向应变减低是监测 AR \geq II 级患者的敏感指标。

5 心肌声学造影术

心肌声学造影术 (MCE) 是利用特制的含有气体微泡的声学造影剂在血管内流变性与红细胞相似, 能随血液循环到达心肌组织^[21], 大小不等的微泡对声场非线性传播的特性, 使造影剂背向散射信号增强, 心肌视频灰度增加, 通过特殊的超声显像技术达到心肌显影, 观察心肌血流灌注情况。靶向超声分子成像技术是利用超声微泡表面的固有生物学特性或将靶向病变组织特定分子的特异配体连接于微泡外壳构建成靶向超声微泡, 并采用对比超声产生靶组织分子水平显影的一种新兴的超声成像技术^[22]。移植器官排异最

心血管病变,如心肌病、高血压、动脉粥样硬化等),内皮功能障碍以炎症性的白细胞黏附分子上调为特征,后者能够将血流中的白细胞网罗于血管壁并趋向炎症组织。因此,炎症靶向超声微泡的靶向目标是炎症发生时血管内激活的白细胞或表达增加的相关血管内皮细胞黏附分子,如P选择素、细胞间黏附因子1等^[23]。目前,用于炎症评价研究的靶向超声微泡主要有两类:被动性靶向超声微泡和主动性靶向超声微泡。

被动靶向超声微泡的炎性分子成像机制是通过机体本身固有的防御机制——吞噬细胞,在调理素的协同作用下对微泡(异物)的清理而实现的。Lindner等^[24]在实验研究中发现,脂质微泡由于其本身固有的生物学特性,通过补体的介导与白细胞黏附分子(调理素)结合,被激活的白细胞黏附、吞噬,并能保持其声学特性不变。因此通过激活的白细胞长时间滞留于“炎症”组织的小静脉内皮细胞上的微泡能被超声发现,提供发生炎症部位的超声图像。Kondo等^[25]利用被动靶向成像原理研究不同程度AR的心肌声学造影,通过定向黏附区域的视频强度(video intensity VI)来监测移植后排异状态。结果发现,白细胞靶向心肌造影图像的VI随AR程度的增加而增强,其差别有统计学意义,说明白细胞被动靶向造影可以无创评价HT患者的AR程度。

通过对普通超声微泡进行特殊处理,在其表面装配具有“炎症”靶向性的特异配体(如肽链、单克隆抗体)可构建成主动性靶向超声微泡^[22]。能够与炎症组织或器官的小血管内皮细胞上的特定受体(靶分子)直接结合,且其特异性和靶向性均显著高于被动性靶向超声微泡,同时还避免了吞噬细胞对超声微泡的破坏,是目前研发无创性炎症靶向超声分子成像的主要方向。Welle等^[26]采用非共价结合法构建了连接有抗ICAM-1单抗的主动性靶向超声微泡,并将该微泡应用于大鼠心脏移植术后的AR模型,发现排斥反应组图像的VI较无排斥反应组明显增强 $[(10 \pm 4) U \text{ vs } (1 \pm 4) U, P=0.01]$,说明主动靶向心肌声学造影能敏感的检测AR。

将超声造影用于心脏移植排异的诊断监测目前大多限于动物实验,但随着分子医学的发展,正受到越来越多的学者关注。此外尚有不少学者提出可以在超声引导下通过特异性黏附的造影微泡进行排异的靶向治疗。

6 其他

背向散射成像运用背向散射技术对移植心脏的心肌进行观察可发现,在左心室壁及室间隔的背向散射程

严重,增强越明显,说明心肌损害越重,因此有人认为根据心肌的背向散射强度来判断排斥反应程度是可行的。实时三维超声心动图是近年来兴起的一门新技术,能够实时显示心脏的立体结构及功能状态,弥补了2DE扫查切面有限的缺点,可提供更为丰富的血流信息,更为详尽地进行血流的定性、定量分析;通过对心脏血流动力学的深入研究,可进一步了解心脏泵血功能情况,从而提供信息量更大、质量更高的图像,使测量更为准确。在三维超声指导下行心内膜心肌活检也较2DE显示的导丝长,更容易显示活检钳末端,使操作更迅速、准确、安全。

7 总结

AR是关系到心脏移植术后能否长期存活的关键因素之一,因此及时发现并控制AR在临床实践中尤为重要。超声心动图凭其特有的优势为AR的诊断及治疗提供了重要信息,并且随着各项超声新技术的迅猛发展,诊断AR的手段也日益增多、完善,其敏感性、特异性也在逐步提高,超声心动图必将成为一种安全有效的无创评价AR的重要检查手段,从而为HT后AR的无创监测开拓了良好的前景。

[参考文献]

- [1] D'Amico CL. Cardiac transplantation: Patient selection in the current era [J]. J Cardiovasc Nurs. 2005; 20(5 suppl): S4-S13.
- [2] 李守平, 王力岩, 吴清玉, 等. 超声技术对移植心脏评价研究及进展 [J]. 中华超声影像学杂志, 1995; 4(3): 131-132.
- [3] Hosenpud J, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report—1998 [J]. J Heart Lung Transplant. 1998; 17(7): 656-668.
- [4] 田家玮, 杨惠, 王素梅, 等. 心脏移植术后应用彩色多普勒超声检查的意义 [J]. 中国超声医学杂志, 1998; 14(10): 17-19.
- [5] 王亚芬, Habib G, Ambosi P, 等. 心脏原位移植术后非排斥期多普勒超声心动图检查指征 [J]. 中国超声医学杂志, 1996; 12(7): 13-16.
- [6] 陈江华, 邵联芳, 杨 骞, 等. 超声多普勒监测移植心脏心肌排斥反应研究 [J]. 中国超声医学杂志, 1996; 12(9): 14.
- [7] Hatle LK, Appleton CP, Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography [J]. Circulation. 1989; 79(2): 357-370.
- [8] Vekaranian K, Kalapurat T, Mehra M, et al. Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection [J]. Am J Cardiol. 2002; 90(5): 517-520.
- [9] Puleo JA, Aranda M, Weston MW, et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging [J]. J Heart Lung Transplant. 1998; 17(2): 176-184.
- [10] Dandel M, Hummel M, Müller J, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations [J]. Circulation. 2001; 104(12 suppl 1): 1184-1191.
- [11] Stengele SM, Allemann Y, Zimmerli M, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection [J]. Heart. 2001; 86(4): 432-437.
- [12] Astante-Korang A, Fickley M, Boucek MM, et al. Diastolic performance assessed by tissue Doppler after pediatric heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant. 2004; 23(7): 865-872.

- Lung Transplant 2003 22(5): 553-559
- [14] 刘红云, 邓又斌, 常 青, 等. 组织多普勒超声心动图测量瓣环运动判断移植心脏急性排异反应[J]. 中国超声医学杂志. 2009 25(6): 581-584
 - [15] Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation[J]. Eur J Echocardiogr 2007 8(3): 213-221
 - [16] Eroglu E, Herbots L, van Cleemput J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging: a new clinical tool to evaluate the transplanted heart[J]. Eur J Echocardiogr 2005 6(3): 186-195
 - [17] 刘红云, 邓又斌, 周鸿敏, 等. 二维应变超声心动图评价移植心脏左心室收缩功能[J]. 中华超声影像学杂志. 2007 16(7): 576-579
 - [18] 刘红云, 邓又斌, 周鸿敏, 等. 超声斑点追踪技术评价移植心脏优势功能[J]. 中国医学影像技术. 2008 24(6): 869-872.
 - [19] 何怡华, 李治安, 谷孝艳, 等. 二维应变和应变率成像技术监测心脏移植术后急性排异反应[J]. 中国医学影像技术. 2009 25(7): 1179-1182.
 - [20] Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal circumferential and radial strain in cardiac resynchronization therapy[J]. J Am Coll Cardiol 2008 51(20): 1944-1952
 - [21] Lindner JR, Song J, Jayaweera AR, et al. Microvascular theory of density microbubbles after intravascular and intravenous administration[J]. J Am Soc Echocardiogr 2002 15(5): 396-403
 - [22] Kaufmann BA, Lindner JR. Molecular imaging with targeted contrast ultrasound[J]. Curr Opin Biotechnol 2007 18(1): 11-16
 - [23] Belin CZ, Lindner R. Cellular and molecular imaging with targeted contrast ultrasound[J]. Ultrasound Q 2006 22(1): 67-72
 - [24] Lindner R, Song J, Xu F, et al. Noninvasive ultrasound imaging of inflammation using microbubbles targeted to activated leukocytes[J]. Circulation 2000 102(22): 2745-2750
 - [25] Kondo J, Ohnori K, Ochiai A, et al. Leukocyte targeted myocardial contrast echocardiography can assess the degree of acute allograft rejection in a rat cardiac transplantation model[J]. Circulation 2004 109(8): 1056-1061.
 - [26] Weller GER, Lu E, Csikari MM, et al. Ultrasound imaging of acute cardiac transplant rejection with microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule[J]. Circulation 2003 108(2): 218-224

收稿日期: 2010-04-07 修回日期: 2010-12-23

不同种类质子泵抑制剂对氯吡格雷抗血小板疗效的影响

孙明月 综述 马晓静 审校

(山东大学附属省立医院, 山东 济南 250021)

Different Kinds of Proton Pump Inhibitors Influence Antiplatelet Effects of Clopidogrel

SUN Ming-yue MA Xiao-jing

(Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

文章编号: 1004-3934(2011)01-0126-04

中图分类号: R692.3 R972

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2011.01.036

摘要: 氯吡格雷作为一种新型的抗血小板药, 已与阿司匹林联合广泛应用于临床, 成为冠心病抗血小板药物治疗的基石。双联抗血小板治疗使胃肠道并发症的出现增多, 故临床上常规加用质子泵抑制剂, 以预防双联抗血小板治疗引发的胃肠道并发症。但国外最新研究发现质子泵抑制剂会影响氯吡格雷的疗效, 降低其抗血小板的活性, 使临床心血管不良事件发生率增加。

关键词: 氯吡格雷; 质子泵抑制剂; 血小板

Abstract: Clopidogrel, a new antiplatelet medicine, has been widely used in clinical practice and is now the cornerstone drug in the treatment of coronary artery disease. However, dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin increases unwanted gastrointestinal side effects. To prevent gastrointestinal injury, concomitant proton pump inhibitors (PPI) have been used. This has been found overseas to also have undesirable effects. Studies have found that therapy with clopidogrel plus PPI can increase the incidence of adverse cardiovascular events.

Key words: clopidogrel; proton pump inhibitors; platelet

临床上已将阿司匹林与氯吡格雷联合应用写入指南, 常规用来治疗急性冠状动脉综合征 (ACS)、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI), 以减少冠状动脉事件的发生^[1], 但研究也证实联合抗血小板治疗胃肠道并发症的发生率显著高于单药治疗^[2]。2008 年美国心脏学会 (AHA)、美国心脏病学会基金会 (ACCF)、美国胃肠病

(PPI) 是治疗和预防因阿司匹林和非甾体抗炎药引起的上消化道损伤的首选药^[3]。临床上为了预防联合抗血小板治疗引发胃肠道溃疡或出血也大多常规加用 PPI。许多研究已证实存在患者对氯吡格雷抵抗的现象, 即对氯吡格雷无反应或低反应, 导致其抗血小板活性降低, 心血管不良事件发生率增加, 研究认为氯吡格