

心脏移植冠状动脉病变的病理及发病机制

李洲斌综述 臧旺福审校

【摘要】 心脏移植术是治疗终末期心脏病的有效措施,心脏移植冠状动脉病变(CAV)与患者的远期生存时间密切相关,但针对 CAV 的特异性标志物和最佳免疫干预方案至今仍未达成共识。该文介绍 CAV 特点及机制,为临床预防提供参考。

【关键词】 心脏移植;移植血管病变;移植免疫;细胞因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.004

心脏移植是终末期心脏病的最佳治疗选择。目前,心脏移植术后患者的中位生存时间为 10 年,术后远期并发症是影响患者长期生存的重要因素。在手术 5 年后死亡的病例中,首要致死原因为移植冠状动脉病变(coronary allograft vasculopathy, CAV)及其导致的心功能衰竭。冠脉造影结果显示,移植术后 10 年 CAV 的罹患率为 52%^[1]。

1 CAV 的病理特点

心脏 CAV 可累及冠脉全程,包扩心肌内动脉和心外膜下冠脉主干及各级分支。特征性的组织学表现为移植心脏冠状动脉内膜弥漫性同心圆样增生。病变内膜中伴有从血管中层迁移而来并增殖的平滑肌细胞和浸润的单核炎症细胞:如淋巴细胞、巨噬细胞。

与原发性冠状动脉硬化病变相比,CAV 病理特点包括^[3]: (1)冠脉粥样硬化通常表现为偏心性的、局灶性的纤维脂肪性斑块;而 CAV 为整个内膜环呈均匀的、向心性的增生,因此被描述为“同心圆”样。(2)冠脉粥样硬化多见于心外膜下血管,心肌内血管较少发生;而 CAV 累及冠脉全程,并且从冠脉主干到分支病变的严重性相应增加。(3)冠脉粥样硬化斑块可向外压迫血管中膜,使平滑肌细胞受压性萎缩,弹性纤维破坏;而 CAV 较少破坏动脉内层弹性膜,血管中膜不受损伤。(4)原发性动脉粥样硬化从青春期出现隐性病灶到最终形成复杂斑块则是一个较为缓慢的过程;而 CAV 进展迅速,移植后 6 个月即可出现轻度的内膜增生性改变。(5)冠状动脉粥样硬化性斑块可继发钙盐的沉积;而 CAV 不易形成钙化^[3]。

2 CAV 的发病机制

长期以来 CAV 被归于一种慢性免疫排斥反应,这并不完全准确,研究表明 CAV 是一种免疫因素及非免疫因素共同作用下的血管内皮损伤。由于各种因素的累积,移植心脏血管内皮出现免疫原性增强、功能紊乱和结构受损,最终导致特征性的病理改变^[4]。

2.1 非免疫因素

脑死亡能够引起供心组织免疫原性增强^[5]。供者脑死亡后的全身应激状态能诱导内皮相关的主要组织相容性抗原(MHC)分子和共刺激信号表达增强,从而激活移植后免疫排斥反应的多条通路。

缺血/再灌注损伤能造成移植心脏血管内皮受损和细胞功能紊乱^[6,7]。围术期供体心脏组织缺血损伤的程度与选用的停搏液、离体心脏保存方案和移植手术操作时间密切相关。低氧造成细胞内黄嘌呤氧化酶增多和底物堆积,再灌注后,黄嘌呤氧化酶系统激活,由此产生的大量的氧自由基是细胞损伤的重要原因。损伤后内皮细胞可直接刺激血小板聚集,细胞膜磷脂的降解产物白三烯等能促进炎症细胞趋化。缺血导致内皮细胞功能紊乱,细胞膜表面 I / II 类 MHC 表达的上调和可溶性人类白细胞抗原(HLA)的释放使供体免疫原性增强。各种内皮源性生长因子被合成和释放,造成内膜过度增生和血管平滑肌细胞增殖和迁移。另外三磷酸腺苷(ATP)的损耗使一氧化氮(NO)等血管保护因子的生成减少,加重了移植血管病变。上述因素均与 CAV 的发生和发展密切相关,因此,在缺血期对供心血管内皮的保护十分重要。

此外,经典的心血管病危险因素如:高血压、脂代谢异常、糖耐量异常等都能引起移植心脏血管内皮细胞损伤并增强血管炎症反应。有研究显示,脂

类能将活化的树突状细胞(DCs)限制于移植植物中从而使局部免疫反应加重^[8]。

2.2 同种异体移植免疫反应

同种异体移植免疫反应包括适应性免疫应答和固有性免疫应答。适应性免疫应答首先需要对非自身的同种抗原进行识别,这一过程可由直接、间接、半直接等 3 种细胞途径完成。直接识别指移植器官中残留的供者抗原提呈细胞(APC)将自身表面的 MHC 分子或抗原肽-MHC 分子复合物直接提呈给受者的同种反应性 T 细胞^[9],进而引起急性排异反应;间接识别指供体抗原物质被受者 APC 加工处理后以供者抗原肽-受者 MHC 分子复合物的形式提呈给受者 T 细胞,被认为与慢性排斥反应和移植血管病变相关;半直接识别方式为受者的 APC 通过与移植器官中表达 MHC 的供着细胞接触,共同活化同种反应性 T 细胞^[10],与 CAV 关系尚不明确。

活化的 T 细胞经过克隆扩增并侵入血管内皮产生大量细胞因子,由此造成的血管炎症反应(包括内皮细胞功能紊乱和组织结构破坏)是引起 CAV 发生的主要细胞免疫因素^[11]。在体液免疫方面,补体降解产物 C4d 的活化和沉积与循环中供体 HLA 特异性抗体的产生有关^[12],并且二者可能在 CAV 的发展中起到重要联合作用^[13]。

大量研究证明,固有免疫中的 Toll 样受体(TLR)参与了慢性免疫排异反应^[14-16]。移植植物损伤后可释放出固有免疫相关配体,例如热休克蛋白(HSPs)就可以被 TLR-4 所识别。心脏移植后移植冠脉内皮功能紊乱与循环中单核细胞表面的 TLR-4 表达增加密切相关,TLR 可经由识别相应配体介导 DCs 的成熟,从而参与适应性免疫反应调节。

2.3 CAV 相关的细胞因子

在移植免疫反应中,活化的 T 细胞和巨噬细胞可产生大量炎症因子和生长因子。干扰素(IFN)- γ 能通过影响诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性调节内皮细胞 NO 合成^[17]。NO 是抑制移植血管炎症反应和动脉硬化的关键因素,缺失 NO 可以导致严重的移植血管病变^[18]。单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 和转化生长因子(TGF)- β 可能与 CAV 中平滑肌细胞迁移有关,研究证实,作为 TGF- β 的靶基因,血管内皮中的 MCP-1 可以诱导平滑肌细胞向内膜迁移^[19]。

正常情况下血管原性生长因子受到严格的调控,但心脏移植过程中各种因素造成的血管内皮功能紊乱使得这些因子被异常地合成和分泌。血小板衍生生长因子(PDGF)具有刺激间质细胞的增殖和迁移的功能。正常情况下人类动脉中 PDGF 表达水平较低,在心脏移植后组织标本中 PDGF 及其受体的表达水平相应增高^[20]。在肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β 的诱导下 PDGF-AA 能够增强血管平滑肌细胞的增值和迁移^[21];在移植血管病变过程中,PDGF-BB 能够刺激受体来源的血管祖细胞向平滑肌细胞的分化^[22]。

临床与动物模型的相关研究都指出,血管内皮生长因子(VEGF)的表达与心脏移植血管病变密切相关^[24,25]。VEGF 在血管发生和内皮修复中起重要作用,但是在心脏移植中却主要发挥其促进炎症反应的功能。VEGF 能增强血管通透性和引起单核细胞的趋化^[23];VEGF 还可以刺激内皮细胞和转录因子上调黏附分子表达^[26];通过调节受损内皮细胞纤维生长因子(FGF)-2 的表达间接刺激平滑肌细胞的增值和趋化^[27]。有学者通过研究 CAV 患者的组织活检标本,提出 VEGF 的定位可能与抗体介导的迟发型体液免疫密切相关^[28]。

3 小结与展望

CAV 是影响心脏移植术远期生存时间的主要因素,其特征性的组织学表现为可累及移植心脏冠状动脉全程的弥漫性、同心圆样内膜增生。CAV 的发生和发展与各类因素作用下出现的移植血管内皮结构、功能损伤密切相关,细胞因子在这一过程中发挥了复杂的调控作用。深入探索 CAV 的病理生理机制,有助于寻找 CAV 的特异性标志物和制定最佳的免疫干预方案,进一步提高心脏移植的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(10): 1007-1022.
- [2] Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, et al. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis[J]. Circ Res, 2006, 99(8): 801-815.
- [3] Stoica SC, Goddard M, Large SR, et al. The endothelium in clinical cardiac transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(3): 1002-1008.
- [4] Vassalli G, Gallino A, Weis M, et al. Alloimmunity and non-

- immunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy [J] . Eur Heart J. 2003, 24(13): 1180-1188.
- [5] Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG. What can be learned from brain-death model ? [J] . Transpl Int. 2005, 18(1): 15-21.
- [6] Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant atheroma [J] . Transplantation. 2003, 76(6): 891-899.
- [7] Laskowski I, Pratschke J, Wilhelm MJ, et al. Molecular and cellular events associated with ischemia/reperfusion injury [J] . Ann Transplant. 2000, 5(4): 29-35.
- [8] Angeli V, Llodra J, Rong JX, et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization [J] . Immunity. 2004, 21(4): 561-574.
- [9] Rogers NJ, Lechler RI. Alloreognition [J] . Am J Transplant. 2001, 1(2): 97-102.
- [10] Smyth LA, Herrera OB, Golshayan D, et al. A novel pathway of antigen presentation by dendritic and endothelial cells: implications for alloreognition and infectious diseases [J] . Transplantation. 2006, 82 (1 Suppl): S15-S18.
- [11] Choi J, Enis DR, Koh KP, et al. T lymphocyte-endothelial cell interactions [J] . Annu Rev Immunol. 2004, 22: 683-709.
- [12] Duijvestijn AM, Derhaag JG, van Breda Vriesman PJ. Complement activation by anti-endothelial cell antibodies in MHC-mismatched and MHC-matched heart allograft rejection: anti-MHC-, but not anti non-MHC alloantibodies are effective in complement activation [J] . Transpl Int. 2000, 13(5): 363-371.
- [13] Wehner J, Morrell CN, Reynolds T, et al. Antibody and complement in transplant vasculopathy [J] . Circ Res. 2007, 100(2): 191-203.
- [14] Andrade CF, Waddell TK, Keshavjee S, et al. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors [J] . Am J Transplant. 2005, 5(5): 969-975.
- [15] Obhrai J, Goldstein DR. The role of toll-like receptors in solid organ transplantation. Transplantation [J] , 2006, 81(4): 497-502.
- [16] Methe H, Zimmer E, Grimm C, et al. Evidence for a role of toll-like receptor 4 in development of chronic allograft rejection after cardiac transplantation [J] . Transplantation. 2004, 78(9): 1324-1331.
- [17] Koh KP, Wang Y, Yi T, et al. T cell-mediated vascular dysfunction of human allografts results from IFN-gamma dysregulation of NO synthase [J] . J Clin Invest. 2004, 114(6): 846-856.
- [18] Weis M, Cooke JP. Cardiac allograft vasculopathy and dysregulation of the NO synthase pathway [J] . Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003, 23(4): 567-575.
- [19] Ma J, Wang Q, Fei T, et al. MCP-1 mediates TGF-beta-induced angiogenesis by stimulating vascular smooth muscle cell migration [J] . Blood. 2007, 109(3): 987-994.
- [20] Shaddy RE, Hammond EH, Yowell RL. Immunohistochemical analysis of platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor in cardiac biopsy and autopsy specimens of heart transplant patients [J] . Am J Cardiol. 1996, 77(14): 1210-1215.
- [21] Nykanen AI, Krebs R, Tikkanen JM, et al. Combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor inhibition in rat cardiac allografts: beneficial effects on inflammation and smooth muscle cell proliferation [J] . Transplantation. 2005, 79(2): 182-189.
- [22] Hillebrands JL, Klatter FA, Rozing J. Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis [J] . Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003, 23(3): 380-387.
- [23] Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration [J] . J Exp Med. 1990, 172(6): 1535-1545.
- [24] Reinders ME, Fang JC, Wong W, et al. Expression patterns of vascular endothelial growth factor in human cardiac allografts: association with rejection [J] . Transplantation. 2003, 76(1): 224-230.
- [25] Reinders ME, Sho M, Izawa A, et al. Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity [J] . J Clin Invest. 2003, 112(11): 1655-1665.
- [26] Kim I, Moon SO, Kim SH, et al. VEGF stimulates expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells [J] . J Biol Chem. 2001, 276(10): 7614-7620.
- [27] Li D, Zhang C, Song F, et al. VEGF regulates FGF-2 and TGF-beta1 expression in injury endothelial cells and mediates smooth muscle cells proliferation and migration [J] . Microvasc Res. 2009, 77(2): 134-142.
- [28] Bayliss J, Bailey M, Leet A, et al. Late onset antibody mediated rejection and endothelial localization of vascular endothelial growth factor are associated with development of cardiac allograft vasculopathy [J] . Transplantation. 2008, 86(7): 991-997.

(收稿: 2010-01-08 修回: 2010-02-10)

(本文编辑: 丁媛媛)