

·综 述·

心脏移植后冠状动脉病变与血小板紊乱

北京心肺血管研究中心安贞医院(100029) 商尔佳译述 吕树铮审校

心脏移植后中远期的主要死亡原因为冠状动脉病变,这是由于免疫抑制剂的使用,造成糖与脂肪代谢紊乱,胰岛素升高,抗氧化保护作用的维生素 E 及锌的减少,造成血小板体积减小的结构改变(血小板过度聚合的功能紊乱,血小板中胆固醇升高而不饱和脂肪酸的下降的代谢紊乱)等一系列反应导致移植冠状动脉弥漫性病变,血栓发生率高,有突发性等特点,所以在移植心脏的病人中,应尽早抗血小板治疗。

心脏移植术后冠状动脉病变:心脏移植后中、远期发病及死亡的主要原因为移植后冠状动脉病变。在法国,术后 2~3 年发生率为 30%,4~5 年为 50%。De Lorgeril 认为这是由于移植中神经切断造成的,后果可导致再次移植。移植后冠状动脉的加速硬化不仅仅是心脏移植病人及特殊心脏病人的心血管并发症。器官移植后的血栓意外发生率非常高,如静脉栓塞,肺栓塞,脑血管意外及周围血管栓塞。De Lorgeril 提示血凝固方面的疾病或纤维蛋白溶解系统疾病的存在。冠状动脉的并发症只是其中的一种,但是主要的。由于移植免疫组织学特性,即使采取正确的免疫抑制剂治疗,也不能完全避免发生上述病变。De Lorgeril 还假设免疫抑制剂的使用方法及持续时间与血栓并发症之间有联系。

根据组织学,移植冠心病有别于普通冠心病:心外膜及心肌均有改变。粥样改变很少见。坏死性病变、胆固醇结晶、钙质沉着均少发生。移植冠心病与普通冠心病也有相似之处:如脂类沉着、细胞炎性浸润(巨噬细胞)、有免疫活性的细胞浸润(淋巴细胞)、平滑肌细胞内膜增生。De Lorgeril 认为这两种病的主要区别在于:移植冠心病易突然暴发,全冠脉同时发作,病变新,不复杂,但无法修整;普通冠心病是长时间的产物,有明确定位,发展慢,发作后可瘢痕修复。血栓并发症在移植冠心病初期就会突发,无诱发点;在普通冠心病中发病缓,一般定位于一个溃疡面,形成血小板血栓诱发点。移植冠心病最早出现的病变是内膜纤维化,有时有内皮下活跃的淋巴细胞病灶。DeLorgeril 就此设想在心脏移植情况下,最初的内膜病变属免疫范畴。然而他认为最好的免疫抑制剂也

不可能完全控制血管排异。

动脉硬化加速问题,DLorgeril 用移植后静脉病变及不稳定绞痛与移植冠心病进行比较。他认为两者在组织学上相似,都有最初的内膜纤维化及血小板壁血栓。不稳定绞痛与血小板过度聚合有关。De Lorgeril 用阿司匹林和抵克力得治疗血小板过度聚合取得明显效果,但他不认为适宜的抗血小板治疗可有效地扼制移植冠心病。许多研究表明:移植冠心病的壁血栓、亚闭塞或闭塞的发生率很高。De Lorgeril 设想它们在该病的病理,生理学中的作用是否被低估了。他还指出在开展心脏移植术的最初阶段,移植冠心病的血小板血栓的致病作用已被提出,抗血小板治疗的系统方案亦被提出。

血小板功能紊乱:Renaud 曾测出心脏移植后冠状动脉病变伴有血小板过度聚合(exVivo)^[1,2]。该测试技术可靠,目前已用于流行病学研究^[3,4]。

血小板过度聚合特征:经二磷酸腺苷刺激试验更加明显^[4,5]。

血小板过度聚合与年龄无关(De Lorgeril),这与在正常人中观察到的线性关系相反^[6]。

血小板过度聚合不伴有血栓形成的增多(Bordet)。24 小时尿液测量表示通过花生四稀酸的代谢作用,不伴有体内过氧化物通道的活动增强^[8]。

可耐受适量的阿司匹林(250~500mg)。这是反驳体内过氧化物通道活动增强假设的又一理由^[6,7]。

血小板对抵克力得敏感(Bordet)。抵克力得为抗凝药,用于调整纤维蛋白原及糖蛋白的关系^[6,7]。

对适量的维生素 E 敏感,特别是不饱和脂类维生素保护膜(chancercelle)。提示移植后血小板经受住了无代偿氧化应激反应。指出移植后远期所有急性症状(排异、感染、血栓意外)之外,血浆内过氧脂及蛋白质增多^[8]。

所有的心脏移植后病人,都有血浆内维生素 E 及锌比率的长期下降。然而维生素 E 及锌都是抗氧化保护系统的基本因素^[9,10]。

血小板结构紊乱:移植术后病人比心梗后已平稳病人的血小板平均体积缩小^[9]。De Lorgeril 认为这

个结论有悖常情。因为已知血栓发生与血小板剧增有关。血小板大量重建,一般使血小板体积增大。移植病人无血小板数量及体积的反比关系。间接估算移植后病人液体膜的两个参量均被扰乱。液体膜的调节需要非常精确的方法,因为它可能造成膜受体的聚合。血小板磷脂的硬脂酸比例下降(18:0),胆固醇比率上升^[9]。这两个参量提示血小板结构紊乱的存在,特别是对照前面讲过的抗氧化保护系统的变化。该系统已被认识的主要作用是保护细胞膜的完整。

血小板脂代谢紊乱:心脏移植后病人的血小板中胆固醇相对上升,硬脂酸比例下降(18:0),De Lorgieril 认为这一观察结果表明了血小板脂代谢的紊乱。这些病人血清脂蛋白代谢的紊乱是由于血清胆固醇升高造成的^[11]。免疫抑制治疗选用皮质类固醇及环孢素,这是造成心脏移植高血脂的主要原因。环孢素影响血小板代谢是可能的,因为已观察到,血小板中的胆固醇与总血量中的环孢素的关连呈阳性^[9]。血小板磷脂中的硬脂酸比例(18:0)下降不是孤立存在的,它说明酸的过度代谢,甘油三脂的提高(18:1)。De Lorgieril 提示:Δ9 稀化作用过强,存在大部分是激素特别是胰岛素的独立酶。心脏移植后血浆中胰岛素比率提高,胰岛素水平与甘油三脂(18:1)的关连呈阳性。胰岛素在血小板脂肪酸代谢中的作用对血小板凝聚及血糖上升有影响。血小板异常是心脏移植后的基本的一贯的现象,需持续的免疫抑制,可比照瓣膜成形术后的治疗^[9]。

De Lorgieril 认为上述血小板的病理生理学进展不仅仅对移植术有重要意义。脂过氧及糖排斥增高现象在未做移植的普通冠心病病人中也存在。从某种意义上来说,心脏移植等于把普通冠心病加以夸张。掌握移植后出现的一系列致命反应如感染、猝死等,无疑对治疗普通冠心病是有益的。

参考文献

1 Renaud S, Morazain R, Godsey F, et al. Nutrients, platelet function and composition in nine groups of French and British farmers, *Atherosclerosis*, 1986, 60:37.

2 Renaud S, Godsey F, Dumont E, et al. Influence of long-term diet modification on platelet function and composition in Moselle farmers. *Am J Clin Nutr*, 1986, 43:50.

3 Trip MD, Cats WK, Van Capelle FJL, et al. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1990, 322:54.

4 Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, et al. Ischemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly collaborative heart disease study. *Circulation*, 1991, 83:38.

5 Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently health men. *Circulation*, 1991, 84:7.

6 De Lorgieril M, Dureau G, Boissonnat P, et al. Increased platelet aggregation after heart transplantation: influence of aspirin. *J Heart Lung Transplant*, 1991, 10:3.

7 Bordet JC, De Lorgieril M, Durbin S, et al. Evaluation of renal and systemic production of prostacyclin in cyclosporin-treated heart transplant recipients. *Eur Heart J*, 1991, 12 (Abstr Suppl): 113 (Abstr 676).

8 Chancerelle Y, De Lorgieril M, Viret R, et al. Increased lipid peroxidation in cyclosporin-treated heart transplant recipients. *Am J Cardiol*, 1991, 68:6.

9 De Lorgieril M, Dureau G, Boissonnat P, et al. Platelet function and composition in heart transplant recipients compared with nontransplanted coronary patients. *Arteriosclerosis Thromb*, 1992, 12:30.

10 Richard M, De Lorgieril M, Arnaud J, et al. Antioxidant deficiency after heart transplantation. *J Moll-cell Cardiol*, 1991, 23:S52.

11 De Lorgieril M, Dureau G, Guidollet J, et al. Prevalence of dyslipidemia in long-term survivors of heart transplantation. *Eur Heart J*, 1990, 11:176.

(1996-04-30 收稿)

(1996-05-11 修回)