

# 心脏移植术后急性排斥反应心肌内心电图监测的回顾性分析及临床意义

贾一新 孟旭 李岩 韩杰 张海波 罗天戈

**〔摘要〕** 目的: 研究心脏移植排斥反应发生时心肌内心电图的表现, 探讨心肌内心电图(IMEG) 各种数据监测急性排斥反应(AR) 的临床意义。方法: 回顾性分析 141 例次心脏移植后心肌活检结果, 与同期描记的心肌内心电图数据。对移植术后发生Ⅱ级(含) 以上排斥反应时的心肌内心电图, 分析其心率、心肌阻抗、QRS 波幅、心室除极反应时间及心室除极反应 T 波降支最大斜率数据, 并与其基础数据分析比较, 判断排斥反应发生时心肌内心电图的表现, 计算其变化率及在最佳诊断分割点的敏感度和特异性。回顾性分析各指标联合诊断敏感度、特异性和诊断准确率, 绘制 ROC 曲线, 检验诊断可靠性及因此可能避免的心肌活检次数和漏诊率。结果: Ⅱ级(含) 以上排斥反应发生时, 心肌内心电图的心率诊断的最佳分割点为 +10%, 其敏感度为 82.8%, 特异性为 87.0%; 心肌阻抗的诊断的最佳分割点为 +15%, 其敏感度为 78.1%, 特异性为 96.1%; QRS 波幅诊断的最佳分割点为 +15%, 其敏感度为 81.2%, 特异性为 92.2%; 心室除极反应时间差异无统计学意义; 以心室除极反应 T 波降支最大斜率降低 10% 为限, 其诊断敏感度为 84.3%, 特异性为 84.4%。如以 4 项指标联合诊断排斥反应, 回顾性分析诊断敏感度可达 95.3%, 特异性为 96.1%, 其 ROC 曲线下面积为 0.9237(95% CI 为 0.8132 ~ 0.9924)。采用心肌内心电图联合诊断可以避免 52.5% 心肌活检数量, 将出现 4.7% 的漏诊率。采用 IMEG 监测 AR 的患者较未采用的患者, 预计 5 年生存率高。结论: IMEG 某些指标数据有较好的诊断排斥反应的敏感度和特异性, 联合诊断将更加提高诊断的准确率, 并可以减少心肌活检的次数, 但也存在漏诊。连续的 IMEG 监测可以做为心脏移植后无创的、方便的及长期的排斥反应监测手段。

**〔关键词〕** 心脏移植; 排斥反应; 心肌内心电图; 回顾性分析

**〔中图分类号〕** R540.4<sup>+</sup>1 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1007-5062(2012)01-031-05

**A retrospective analysis of intramyocardial electrograms for monitoring acute rejection following heart transplantation** JIA Yixin, MENG Xu, LI Yan, HAN Jie, ZHANG Haibo, LUO Tiange Department of Cardiac Surgery, Capital Medical University affiliated Beijing Anzhen Hospital, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

**〔Abstract〕 Objective:** To analysis the usefulness of intramyocardial electrograms for the monitoring of acute rejection following human heart transplantation. **Methods:** Intramyocardial electrograms (IMEG) data and concurrent endomyocardial biopsies (EMB) results of patients after heart transplantation were gathered. The total number of each is 141. The variability of heart rate, intramyocardial impedance, QRS amplitude and VER, VER T-Slew was calculated and compared retrospectively to the results of EMB, acute rejection was defined as Grade II and higher classified according to ISHLT. sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value on cut-off point were measured, combined diagnosis standard was evaluated and receiver operating curve was presented. **Results:** For diagnosis of acute rejection, the Cut-off point, sensitivity and specificity of heart rate is +10% 82.8% 87.0% respectively. And so that in intramyocardial impedance is +15%, 78.1% 96.1%; in QRS amplitude is +15%, 81.2% 92.2%; in VER T-slew is -10% 84.3% 84.4%. A combined diagnosis standard including these four index was evaluated, with the sensitivity 95.3% the specificity 96.1%. The area under ROC is 0.9237, with 95% CI (0.8132 ~ 0.9924). Following this standard, EMBs with

a number of 52.5% will be avoided yet the rate of missed diagnosis is 4.7%. **Conclusion:** IMEG can be used as a non-invasive method for monitoring AR following heart transplantation. It is a continuous, safe and inexpensive method, and could reduce the need for EMB, without reducing the detection of rejection.

**[Key words]** Heart transplantation; Acute rejection; Intramyocardial electrogram; Retrospective analysis

急性排斥反应(acute rejection, AR)是移植后早期重要的并发症。早期、准确地诊断 AR 对减轻慢性排斥反应和提高长期生存率有益。到目前为止,心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)仍然是诊断排斥反应的“金标准”。但由于心肌活检有创、价格昂贵和操作繁琐,在临床应用有一定的限制。另外,随着人们一直在探求一种新的、无创的、方便的和高效的免疫监测方法来取代它。从 20 世纪 80 年代以来,欧洲的一些心脏中心,特别是柏林心脏中心,进行了心肌内心电图(intramyocardial electrogram, IMEG)监测排斥反应的一系列动物和临床实验,取得了满意的效果。我单位自 2004 年开始引进 IMEG 技术对心脏移植患者进行免疫监测,现将研究结果报告如下。

### 资料与方法

**患者与免疫抑制方案** 收集自 2004 年 6 月至 2010 年 3 月间的 65 例心脏移植患者的 141 例次的心肌活检结果及同期进行的 141 份心肌内心电图检查数据。全部患者施行了双腔法原位心脏移植术,术中植入永久起搏器。65 例患者年龄 14~61 岁,平均年龄( $39.5 \pm 11.2$ )岁,男性 47 例,女性 18 例,诊断心肌病 51 例,瓣膜病 8 例,冠心病 6 例。术后全部采用激素+霉酚酸酯+环孢素免疫抑制药物方案。均应用巴利昔单抗诱导治疗。

**起搏器植入与 IMEG 描记** 患者被告知实验目的、意义及风险,并通过医院伦理委员会批准。心脏移植手术同期植入,于右心室流出道距肺动脉瓣环下约 4 cm 处的心肌处,植入一双极起搏电极(Capture SP Novus, model 4092, Medtronic),与一具备遥感功能的起搏器相接(SIGMA SSR303, Medtronic),起搏器置于剑突下方的腹壁皮肤下。术后用一程控仪(Medtronic 9790 programmer)在体外同步描记起搏器所感知到的心肌内心电图。描记心肌内心电图前让患者平卧休息 5 min 以上。术后住院期间每日描记心肌内心电图,出院后每次回院随访时描记。记录心肌内心电图的心率(heart rate, HR)、心肌阻抗(intramyocardial impedance, IMI)、QRS 波幅(QRS amplitude, QRSa)、心室除极反应时间(ven-

tricular evoked response duration, VERd)及心室除极反应 T 波降支最大斜率(the maximum negative slope in the descending part of the repolarization phase of the VER, VER T-Slew)<sup>[1]</sup>数据。HR、IMI、QRSa 均可由程控仪直接读数。VER 时间、VER T-Slew 由软件 PCLAB-UE 相应界面计算出(图 1)。每位患者均取术后第 3 w 内所测数据的均值做基线参数,动态观察其变化情况。判断排斥反应发生心肌内心电图各种数据的表现,计算其变化率及在最佳诊断分割点(cut-off point)的敏感度(sensitivity, Se)、特异性(specificity, Sp)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV),并计算各指标联合诊断的敏感度和特异性。确定最佳联合诊断方案后,再推算该方案的诊断符合率,及因此可能避免的心肌活检次数。

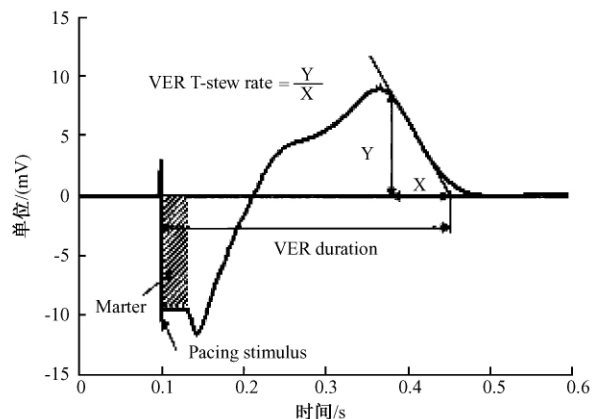


图 1 VER 时间及 VER T-Slew 的计算

**排斥反应监测** 每位患者于术后 6 个月内至少行一次心肌活检。此外,IMEG 的异常表现出现,或临床怀疑急性排斥反应时均行心肌活检。排斥反应按(ISHLT)标准判定<sup>[2]</sup>, II 级及以上级数视为阳性。根据具体情况给予免疫抑制治疗。

为保证患者安全,其他检查如环孢素浓度、组织多普勒及血清标志物等也被用来协助判断排斥反应。

**统计学分析** 所有资料采用 SPSS 11.0 分析和进行数据处理,计量数据用均数±标准差表示,采用 t 检验;计数资料以频数(率)表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 心肌活检病理结果 共 65 例患者接受了 141 例次心肌活检。其中 28 例患者的 64 例次病理结果显示阳性(Ⅱ级 10 例次;Ⅲ级 53 例次;Ⅳ级 1 例次) 其余 77 例次病理结果显示阴性(0 级 64 例次;Ⅰ级 13 例次)。

2. HR、IMI、QRSa、VERd 及 VER T-Slew 在排斥反应发生时的变化 HR、IMI、QRSa 及 VER T-Slew 在病理结果阳性和阴性时,其变化差异有统计学意义,VERd 变化差异无统计学意义。

表 1 各指标在不同病理结果时的数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	病理阴性	病理阳性	P 值	变化率/%
HR(次/min)	91.4 ± 11.8	105.6 ± 18.9	0.0042	12.9 ± 6.5
IMI/(mΩ)	554 ± 45.8	647.6 ± 89.9	0.0001	19.2 ± 6.5
QRSa/(mV)	9.4 ± 2.3	7.6 ± 3.4	0.0002	19.2 ± 6.3
VERd/(mS)	347 ± 15	356 ± 23	0.27	2.1 ± 0.9
VER T-Slew/(%)	98.1 ± 12.3	86.3 ± 14.2	0.003	-11.3 ± 3.5

3. 各指标在不同分割点的敏感度、特异性、阴性预见率和阳性预见率 HR 作为诊断 AR 指标的最佳分割点为 +10%;IMI 作为诊断 AR 指标的最佳分割点为 +15%;QRSa 作为诊断 AR 指标的最佳分割点为 -15%;VER T-Slew rate 变化范围较窄,其最佳分割点为 -10%。

表 2 各指标在不同分割点的敏感度、特异性、阴性预见率、阳性预见率(%)

指标及分割点	Se	Sp	PPV	NPV
HR				
+5%	96.9	51.9	62.6	95.2
+10%	82.8	87.0	84.1	85.9
+15%	32.8	98.7	95.5	63.9
IMI				
+10%	92.2	71.4	72.8	91.7
+15%	78.1	96.1	94.3	84.1
+20%	36.0	100	100	65.3
QRSa				
-10%	92.2	80.5	79.7	92.5
-15%	81.2	92.2	89.7	92.2
-20%	64.1	98.7	97.6	76.8
VER T-Slew				
-10%	84.3	84.4	81.8	86.6

4. IMI 的变化率与排斥反应级数成正相关 即排斥反应的级数越高,IMI 上升的趋势越明显(图 2)。

5. 应用 IMEG 的 HR、IMI、QRSa 和 VER T-Slew 联合诊断排斥反应的回顾性分析 (1) 如前分析显示,除 VERd 外,其他 4 项指标 HR、IMI、QRSa 和

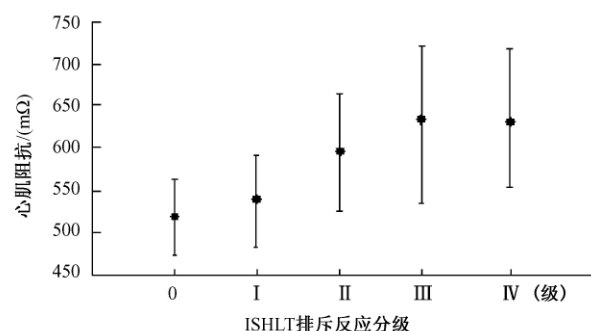


图 2 IMI 在不同排斥反应级数的变化区间

VER T-Slew) 均有较好的诊断准确性。如以 4 项指标排列组合,即回顾性分析 4 个指标任意 1 项,或任意 2 项,或任意 3 项,或全部 4 项指标为阳性而诊断 AR。其诊断排斥反应的 Se 以 4 项指标任意一项为高,Sp 以全部 4 项指标为高。其诊断准确率也以 4 项指标任意一项为高(表 3)。

表 3 4 项指标联合诊断的回顾性分析结果(%)

四项指标	Se	Sp	PPV	NPV	准确率
任意 1 项	95.3	96.1	95.3	96.1	95.7
任意 2 项	92.1	96.1	95.2	93.7	94.3
任意 3 项	79.7	97.4	96.2	85.3	89.4
全部 4 项	70.3	100	100	80.2	86.5

(2) ROC 工作曲线 4 项指标联合诊断的 ROC 曲线下面积为 0.9237(95% CI 为 0.8132 ~ 0.9924, 图 3)。

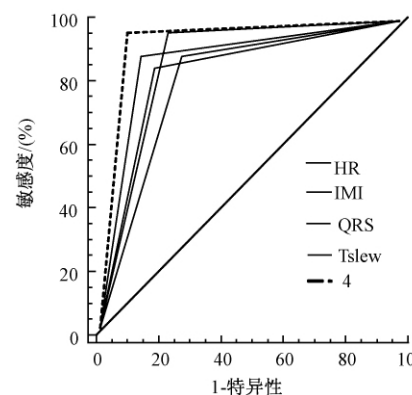


图 3 4 项指标联合诊断排斥反应 ROC 曲线

6. 生存曲线 比较 2004 年以前,未采用 IMEG 监测排斥反应的 37 例心脏移植患者,采用 IMEG 监测排斥反应的 65 例,其预计 5 年生存率有所提高(图 4)。

7. 可避免的心肌活检次数以及应用 IMEG 诊断的符合率和漏诊率 如上述分析的 IMEG 联合诊断标准回顾,77 例次病理结果阴性的心肌活检有 74 例次可以避免,占全部心肌活检数的 52.5%。64 例

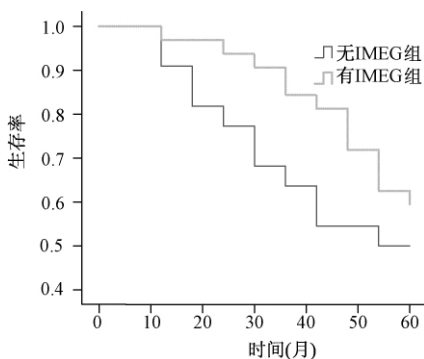


图4 有 IMEG 和无 IMEG 监测排斥反应患者的生存曲线

次病理结果阳性的心肌活检中,有 3 例次 IMEG 诊断错误,将出现漏诊,漏诊率为 4.7%。

## 讨论

急性排斥反应不仅可导致移植失功,而且还可增加慢性排斥反应的风险,影响长期存活。尽管心肌活检是“金标准”,其取材部位和数量的限制,以及高效免疫抑制剂应用后局部坏死、淋巴浸润等不典型的排斥反应表现,使得心肌活检的假阴性率在 2%~5%,更多的标本数提高诊断敏感度,却降低了特异性<sup>[3]</sup>; EMB 费用昂贵,若要反复多次进行,患者更难接受;而且 EMB 是有创操作,可有导致心脏传导系统损伤并引发心律失常、三尖瓣反流等风险,甚至心脏穿孔和死亡<sup>[4]</sup>;另外,体液免疫反应为主的排斥反应呈多样性,未能形成统一的病理诊断标准,其预后却相当差,临床上时常出现患者甚至出现移植物衰竭,而 EMB 却仅提示很轻微甚至正常的病理改变,只有在长时间的免疫组化染色后才发现某些特异的抗原抗体结合或免疫复合物沉积于血管内皮<sup>[5]</sup>。以上问题都阐述了 EMB 做为排斥反应“金标准”的疑问和不足之处。长期以来,学者们不断探索各种临床方案来弥补甚至替代 EMB 的排斥反应监测方法,包括心电图、超声、核磁影响、放射核素及很多的血清标志物,甚至基因技术等。我单位较早在国内开展了排斥反应无创免疫检测的研究<sup>[6-7]</sup>。目前看来,最有发展前景的应该是心电生理学和 ALLOMAP 基因技术<sup>[8]</sup>,因为其最能够全面反映移植物细微的病理生理变化。

心肌内心电图于排斥反应发生时产生变化的机制目前不是很清楚,某些解释为排斥反应发生时,某些蛋白使细胞膜通透性发生改变,离子通道的开放<sup>[9-10]</sup>,一氧化氮及自由基的流动使细胞膜动作电位发生改变<sup>[11]</sup>。这些动作电位的变化直接导致了心电图的细微变化,而可以被临床早期发现。此变

化甚至可能要早于心肌细胞被破坏的病理变化。因此,IMEG 相比于其他监测方法,尤其是可能比 EMB 病理更早期监测到排斥反应。各种监测方法监测排斥反应的作用环节示意(图 5)。

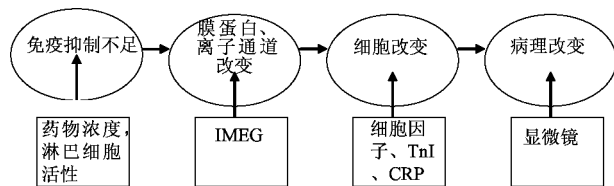


图5 各种监测方法监测排斥反应的作用环节

心脏移植后,心肌内心电图需要一定时间达到稳态,因为早期不能排除体外循环、再灌注损伤、出血、药物等问题的影响。在一些类似的研究中<sup>[12]</sup>,有将术后 3 d 的数据均值作为基线的,而我们的临床研究发现,早期 IMEG 变异度较大,因此倾向于选定术后第 3 w 均值为基线,此时患者情况基本稳定,各种可能的因素影响将降至最低。

IMEG 提供给我们的关于心脏移植物的电生理信息是大量的,那么如何在其中筛选有临床意义,摒弃干扰或错误的信息呢?我们是在既往的研究中选择了一些敏感度和特异性较好的指标来进行分析。心率是最早被怀疑与排斥反应相关的诊断指标,多数发生排斥反应的患者也确实存在心率增快的现象。但此现象一般出现较晚,多在排斥反应相当严重,甚至影响了心功能时才出现;另外,由于移植心脏的“去神经化”,心率仅受体液和药物因素的影响。因此,其并不是一个令人信服的诊断指标。心肌阻抗反应心肌的传导性,在再灌注损伤、心肌水肿或排斥反应发生时明显升高,但其影响因素也较多,虽然激素释放电极最大限度减轻了干扰,但仍不能忽略可能有的外科粘连或纤维化带来的误差<sup>[13]</sup>。QRSa<sup>[14]</sup>和 VER T-slew<sup>[15]</sup>则反映了心肌细胞在除极到复极过程中的电生理变化,尤其是 VER T-slew 在固定的起搏心律时间内,显示了心肌细胞对电信号刺激的反映,因而是 IMEG 较好的诊断指标。在以往的研究,多以单个指标来分析其诊断排斥反应的可行性,从统计学意义上讲,多个指标的联合诊断准确率应较单一指标为好,本研究的 ROC 曲线也证明了这一点。

IMEG 最大的临床意义在于为患者提供,在约定的 2 次随访时间之间的安全保障。临床时有此类情况发生,患者在上一次随访时,临床判断与 EMB 证实无排斥反应,而在数月后再次随访已经发生了严重排斥反应。那么如何在 2 次约定随访时间之间

对患者进行排斥监测呢? IMEG 可能是最方便、简易、安全的监测手段。德国柏林心脏中心开发的 MUSE 远程监测系统<sup>[16]</sup>通过电话线将患者每晚的 IMEG 数据直接传送到主机,并实现自动报警,此系统是 IMEG 应用的最好范例。

另外,儿童心脏移植由于 EMB 困难,也是凸显 IMEG 监测优势的一个领域,Hetzer 等<sup>[17]</sup>报道的一组 69 例的儿童病例中,通过 IMEG 监测排斥反应并没有发生与排斥反应相关的死亡。在体液排斥反应发生时,IMEG 更较 EMB 有着快速、准确的诊断意义<sup>[18]</sup>。

我单位自 2004 年始,开展了心肌内心电图监测心脏移植术后排斥反应地实验研究和临床应用,对 QRSa<sup>[19]</sup>和 VER T-Slew<sup>[20]</sup>参数进行了探讨。本研究尝试将多个参数联合起来,以提高诊断准确率。

本研究的局限性在于: 1. 样本数量偏小,难免存在统计偏差; 2. 并没有实现真正意义上的连续监测; 3. 生存分析没有排除手术技术、临床管理经验的进步等因素的影响。尽管如此,我们仍认为心肌内心电图某些指标数据有较好的诊断排斥反应的敏感度和特异性,联合诊断将更加提高诊断的准确率,并可以减少心肌活检的次数,但也存在漏诊。连续的心肌内心电图监测可以作为心脏移植后无创、方便及长期的排斥反应监测手段。

### 参考文献

- [1] Grasser B, Iberer F, Schreier G, et al. Non-invasive cardiac allograft monitoring: the graz experience. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 653-659.
- [2] Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulations for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Lung Transplant*, 1990, 9: 593-601.
- [3] Zerbe TR, Arena V. Diagnostic reliability of endomyocardial biopsy for assessment of cardiac allograft rejection. *Hum Pathol*, 1988, 19: 1307-1314.
- [4] Spiegelhalter DJ, Stovin PGI. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med* 1982, 2: 33-40.
- [5] Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant*, 1989, 8: 430-443.
- [6] 来永强, 周其文. 器官移植排斥反应的无创性监测. *心肺血管*

病杂志, 1993, 2: 124-125.

- [7] 陈燕, 董然, 刘舒, 等. 用 PCA 法监测心脏移植患者排斥反应. *心肺血管病杂志*, 2000, 3: 234.
- [8] Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant*, 2006, 6: 150-160.
- [9] Grauhan O, Muller J, Knosalla C, et al. Das intramyokardiale elektrodiagramm (IMEG) in der diagnostik der humoral vermittelten abstobung nach herztransplantation. *Z Kardiol*, 1996, 85: 745-752.
- [10] 吴龙, 孙宗全. 铁离子在小鼠心脏移植急性排斥反应中的作用. *心肺血管病杂志*, 2005, 24: 238-240.
- [11] Robert B, Howard E, Ray H, et al. Noninvasive rejection monitoring of cardiac transplants using high resolution intramyocardial electrograms: Initial US multicenter experience. *Pacing and Clinical Electrophysi*, 1998, 21: 2338-2344.
- [12] Müller J, Eubel A, Dandel M, et al. Non-invasive monitoring of rejection after cardiac transpalntation. The method and retrospective analysis of data on 734 patients. *Dtsch Med Wochenschr*, 2001, 126: 1223-1228.
- [13] Robert P, Johannes M, Onnen G, et al. Intramyocardial impedance measurements for diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70: 527-532.
- [14] Caforio AL, Povolo G, Tona F, et al. Non-invasive monitoring of acute rejection in heart transplantation: a reappraisal of summated QRS voltage amplitude on ECG. *J Heart Transplant*, 2003, 22: s173.
- [15] Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, et al. Noninvasive cardiac allograft monitoring. *Transpl Proc*, 2001, 33: 2456-2457.
- [16] Müller J, Kaufmann F, Dandel M, et al. Telemedicine highly reliable transtelephonic rejection monitoring for cardiac recipients by a new implantable multisensor device. *Circulation*, 1999, 100: 526-532.
- [17] Hetzer R, Potapov EV, Müller J, et al. Daily noninvasive rejection monitoring improves long-term survival in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66: 1343-1349.
- [18] Onnen G, Johannes M, Robert P, et al. Humoral rejection after heart transpalntation: reliability of intramyocardial electrogram recordings( IMEG) and myocardial biopsy. *Transpl Int*, 1997, 10: 439-445.
- [19] 陈阳天, 孟旭, 韩杰, 等. 心肌内心电图在监测心脏移植后排斥反应中的应用. *中华胸心血管外科杂志*, 2006, 2: 141-142.
- [20] 史加海, 孟旭, 韩杰, 等. 心肌内心电图 Tslew 诊断大鼠急性排斥反应的可靠性. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 1: 35-38.

(2011-05-19 收稿)