

心脏移植术后移植物血管病

张振 综述, 王武军 审校

(第一军医大学附属南方医院胸心血管外科, 广东 广州 510515)

[关键词] 心脏移植; 慢性排斥反应; 移植物血管病

[中图分类号] R617; R654.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-1372(2003)02-0285-02

在过去的十年中, 由于手术方法、围手术处理的改进以及强有力免疫抑制剂的应用使心脏移植术后早期死亡率大大下降, 术后 1 年成功率达 79%^[1], 以心脏移植作为一种治疗终末期心脏病的有效方法已经得到公认并广泛应用于临床实践。但长期随访发现远期(>5 年)生存率仍处在较低水平, 术后 5 年和 10 年生存率分别为 60% 和 40%^[1], 研究表明, 影响心脏移植术后长期存活率的主要原因是移植物血管病(GVD)^[2]。

1 病因及发病机制

1.1 流行病学 GVD 不仅发生在心脏移植术后, 同样发生在肾脏^[3]、肝脏^[4]等其他实质性器官移植术后。GVD 多发生在心脏移植术后 1 年后, 平均每年新增发病率为 10%, 5 年的发病率达到 50%^[3]。应用血管造影技术诊断心脏移植术后 1 年 GVD 的发病率为 2%~34%, 而 5 年后的发病率增加至 44%~79%, 并成为接受再次心脏移植的主要适应症^[6]。如果应用组织活检或血管内超声进行检测, 上述结果则相对偏低。Stanford 大学发现, 应用环孢霉素 A 进行治疗的患者中由于 GVD 在术后 1 年及 5 年的死亡率分别为 0.4% 和 9.8%^[17], GVD 自发现起 1 年生存率为 55%, 2 年的生存率为 25%, 占心脏移植全部人群的死亡率的 20%^[18]。

1.2 病理特点 GVD 广泛累及心外膜冠状动脉分支及冠状动脉主干甚至升主动脉、肺动脉及静脉, 其特点为移植物血管内膜广泛、进行性增厚^[9], 中、小动脉单核细胞和淋巴细胞浸润, 内弹力层断裂, 中膜坏死, 内膜及管壁平滑肌细胞和纤维母细胞广泛、进行性增生和胶原及脂质的沉积, 血栓形成, 最终导致血管狭窄和闭塞^[10]。早期浸润的细胞主要为平滑肌细胞、巨噬细胞、伴或不伴泡沫细胞及不同数量 T 淋巴细胞亚群, 随着病情的进展, 细胞数量逐渐减少而胆固醇结晶增加, 除长期存活者(>6 年)外鲜有见到钙化。同一般的粥样硬化导致的冠状动脉主干及主要分支的偏心性狭窄不同, GVD 主要表现为冠状动脉分支分布的向心性狭

1.3 病因及发病机制 GVD 的发病机制尚不清楚, 研究结果表明免疫性和非免疫性因素对其发病及病变的程度均有影响。免疫性因素包括: HLA 抗原匹配程度、急性及亚急性排斥反应发生的频率和严重程度^[11], 其中, 急性排斥反应的发生次数同 GVD 的发病呈正相关^[12]。非免疫性因素包括: 供体的年龄、种族、缺血时间、再灌注损伤、病毒尤其是巨细胞病毒及丙型肝炎病毒感染^[13]、肥胖、高血压^[14]、高脂血症^[15]以及药物的毒性作用等。其中免疫性因素起主导作用, 非免疫性因素则加速 GVD 的发生, 各种致病因子通过免疫学途径导致供心血管内膜损伤, 激活一系列细胞因子及生长因子(IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , PDGF, FGF, TGF- β 等)。这些因子可刺激血管内皮细胞增殖, 激活动脉平滑肌细胞增殖和迁移, 从而导致血管内膜增厚, 血流梗阻。

2 临床表现

2.1 临床特征 由于 GVD 主要累及心脏冠状动脉, 引起供心冠状动脉增殖性病变并导致狭窄和闭塞, 多表现为心脏功能下降症状如易疲劳、乏力、心悸、气促等不适, 自觉活动能力下降。一般来说, 供心无神经支配, 大多数患者不会出现因心肌缺血导致的心绞痛症状, 而多表现为充血性心力衰竭、急性心肌梗死、心律失常或猝死^[16, 17]。

2.2 诊断 非侵入性诊断方法对于早期诊断通常无效, 需定期进行冠状动脉造影及血管内超声检查以早期发现病变。由于 GVD 进展速度较快, 冠状动脉造影对于检测早期病变较血管内超声的敏感性低, 通常在临床症状出现前难以发现^[18], 但其阳性结果对于疾病的预后诊断则具有较大意义^[19]。

3 预防及治疗

3.1 药物治疗

3.1.1 免疫抑制剂 环孢霉素 A: 环孢霉素 A (CsA) 通过与 T 淋巴细胞液内的 CsA 结合蛋白(CBP)结合, 阻遏钙依赖性 calcineurin/calmodulin 信号传导而抑制 T 淋巴细胞活化及细胞因子, 尤其是 IL-2 的产生, 从而

作用。同时, CsA 还可以通过刺激哺乳动物细胞释放转化生长因子 b(TGF-b), 抑制 T 淋巴细胞增殖。

FK506; 其作用机制类似 CsA, 但对 T 淋巴细胞增殖的抑制作用是 CsA 的 50~100 倍, 对 B 细胞增殖及抗体的产生也有一定作用。在肝脏移植中还可以减少 TNF 和 IL-6 的产生, 减少再灌注损伤, 促进肝细胞再生。

霉酚酸酯: (MMF) 通过特异性抑制淋巴细胞核酸合成经典途径中的限速酶一次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性而抑制淋巴细胞增殖而达到免疫抑制效果。研究表明, MMF 具有直接的抑制 B 淋巴细胞增殖、减少抗体生成的作用^[20, 21], 在小鼠移植模型中已发现应用 MMF 能减少移植物冠脉血管内膜增生^[22]。在异种移植中也可以抑制移植物血管内膜的增生^[23], MMF 单用有效, 由于其作用机制与环孢霉素 A、FK-506 等不同, 合用时具有增强效应。

3.1.2 降血脂药物 Wenke-K 等^[24] 对 72 例心脏移植患者术后进行 4 年辛伐他汀前瞻性对照研究, 结果显示: 辛伐他汀组 ($n=35$) 的 LDL 水平 ($115 \pm 14 \text{ mmol/L}$) 显著低于对照组 ($n=37$) ($156 \pm 17 \text{ mmol/L}$), GVD 发生率前者为 16.6% 而对照组为 42.3% ($P=0.045$), 长期存活率前者为 88.6% 而对照组为 70.3% ($P=0.05$)。在应用血管内超声进行随访的一组病人中, 应用辛伐他汀组的血管内膜在一年内的增生程度是对照组的 50%, 同时发现服用辛伐他汀组的外周血 NK 细胞活性显著低于对照组, 体外实验也证实其它的 HMG-CoA 还原酶抑制剂对 NK 细胞激活的抑制效应^[25]。

3.1.3 钙离子拮抗剂 一项前瞻、安慰剂对照研究表明, 应用钙离子拮抗剂—diltiazem hydrochloride 可以减慢病变的进展程度^[26]。Schroeder 等^[27] 应用血管造影对 116 例患者进行 2 年随访中发现, 服用 diltiazem 组的血管内膜增生较对照组显著减轻。

3.2 再血管化治疗 由于病变范围弥散, 通常的冠状动脉球囊扩张 (PTCA) 及冠状动脉旁路搭桥 (CABG) 手术具有很大的限制性, 不能有效地解决心脏缺血症状^[28]。许多小样本及多中心研究资料发现再血管化治疗对于远端血管局限性狭窄者是可行的^[29, 30]。随访中发现, 55% 的球囊扩张患者在 8 个月内发生再狭窄, 使用内支架可以降低再狭窄的程度。由于供心短缺, 使再次心脏移植受到限制, 而再血管化治疗可以作为暂时的缓解方法。

3.3 再次心脏移植 GVD 进展速度快, 目前再次进行心脏移植为唯一解决办法^[31]。同第一次心脏移植

参考文献

- 1 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteen official report—1997 [J]. J Heart Lung Transplantation, 1997, 16: 691~712
- 2 Agozzino L, Thomopoulos K, Esposito S. Pathology of heart transplantation (Morphological study of 1246 endomyocardial biopsies from 167 transplanted hearts). Causes of early, intermediate, and the deaths [J]. Pathological, 1999, 91(2): 89~100
- 3 Miller LW. Allograft vascular disease: a disease not limited to hearts [J]. J Heart Lung Transplantation, 1992, 11: 32~37
- 4 Freese DK, Smoyer DC, Sharp HL, et al. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features [J]. Hepatology, 1991, 13: 911~923
- 5 Stison EB. Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation [J]. Circulation, 1990, 82(suppl 4): IV269~IV275
- 6 Henrik. Heart allograft vascular disease: An obliterative vascular disease in transplanted hearts [J]. Atherosclerosis, 1999, 142: 243~263
- 7 Gratten MT, Moreno-Cabral CE, Stames VA, et al. Eight years results of cyclosporine treated patients with cardiac transplants [J]. J Thorac Cardiovasc Surg 1990, 99: 500~509
- 8 Billingham ME. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart [J]. Clin Transplant, 1994, 8: 289~292
- 9 Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis [J]. Transplant Proc, 1987, 19: 19~25
- 10 Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, et al. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts [J]. J Heart Transplant, 1989, 8: 349~359
- 11 Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, et al [J]. J Heart Lung Transplant, 1995, 14: S142~144
- 12 Agozzino L, Thomopoulos K, Esposito S pathology of heart transplantation (Morphological study of 246 endomyocardial biopsies from 167 transplanted hearts). Causes of early, intermediate and the deaths [J]. Pathological, 1999, 91(2): 89~100
- 13 Hosenpud JD. Coronary artery disease after heart transplantation and its relation to cytomegalovirus [J]. Am Heart J, 1999, 138(5 Pt 2): S469~72
- 14 Olivari MT, Homans DC, Wilson RF, et al. Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple-drug immunosuppressive therapy [J]. Circulation, 1989, 80: 111~115
- 15 Kobashigawa JA, Katznelson A, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation [J]. N Engl J Med, 1995, 333: 621
- 16 Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL, et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient [J]. Circulation, 1987, 76(suppl 5): V56~V61
- 17 Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, et al. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients [J]. Am J Cardiol, 1989, 64: 1093~1097
- 18 Dressler FA, Miller LW. Necropsy versus angiography: how accurate is angiography? [J]. J Heart Lung Transplantation, 1992, 11: 56~59
- 19 Munoz A, Guilera R, Garcia Gobles JA, et al. Graft vascular disease. Its

膝关节骨性关节炎的超声检查

庄承成 综述,肖莹 审核

(中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

[关键词] 膝关节;骨性关节炎;超声;诊断

[中图分类号] R445.1;R322.7⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-1372(2003)02-0287-02

近年来超声已被用于诊断包括关节软骨、肌腱、韧带、半月板、关节滑膜腔、邻近血管和肌肉等各种病变。它具有无创伤,检查迅速,应用范围广,无放射损害,同CT和MRI比较,费用较低,病人易于接受,并可进行随访检查,了解病变治疗效果等优点^[1-3]。现就相关问题综述如下。

1 仪器及探头选择

目前,国内大多数医院使用的B超诊断仪都是实时超声仪,由于膝关节结构表浅,B超检查时,探头选用5.0~10.0MHz线阵探头较好。

2 膝关节各种结构正常声像图

2.1 髌上囊

2.1.1 检查方法:病人仰卧或坐位,膝关节置于伸直位,探头置于髌骨上方髌上囊部位,纵、横扫查股四头肌腱、髌骨、髌上囊及股骨下端情况,扫查髌上囊时,探头不能在身体上加压,扫查膝关节间隙至髌骨上方约8cm范围,两侧至膝内、外侧面中部。

2.1.2 声像图特征:(1)髌上囊:在正常人,髌上囊前、后两层滑膜贴在一起,其间仅有少量滑液起润滑作用,B超不能显示。(2)股四头肌腱:为纵行的强回声结构,下端附着于髌骨上缘,其内可见多个互相平行的纤维光带。(3)髌骨:成人髌骨超声难以穿透,声束在髌骨表

面被反射,表现为呈弧形的强光带回声,后方伴声影。(4)股骨下段:在成人,股骨下段声像图上表现为平直、光滑的强光带回声,后方伴声影,在股骨与股四头肌之间可见脂肪垫回声。

2.2 关节面软骨

2.2.1 检查方法:检查股骨内、外髌的关节软骨多采用膝关节屈曲90~70°位,探头纵向、横向置于股骨内、外髌关节面扫查,可检查股骨内、外髌负重面软骨。膝伸直位自髌腱前方扫查,横切面可显示非负重关节面软骨。

2.2.2 声像图表现:股骨内、外髌呈园弧形强回声光带,后方伴声影,表面可见一无回声带,为关节面软骨的影像,其厚度随年龄变化逐渐变薄。非负重关节面软骨为一上下缘锐利清晰的低回声带,内外侧对称。

3 膝关节骨性关节炎病理声像图

3.1 关节软骨 超声扫查能可靠地评价股骨髌和髌间窝关节软骨的厚度和完整性。1984年Aien^[3]和同事在研究中把实时超声作为一种评价膝关节骨性关节炎的方法。他们发现超声扫查可用来测量人体关节软骨的厚度,也可用来探查早期骨关节炎出现的表面变化和内部特征。正常人股骨髌和髌间窝软骨常显示为前后缘锐利的一个清晰的低回声带,软骨—骨界面回声比

20 Schmid C, Garritsen HS, Keksch R et al. Suppression of panel-reactive antibodies by treatment with mycophenolate mofetil [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 46(3): 161~162

21 Knechtle SJ, Wang J, Burdingham WJ, et al. The influence of RS-61443 on antibody-mediated rejection [J]. Transplantation, 1992, 53(3): 699~701

22 Lemster B, Woo J, Strednak et al. Cytokine gene expression in murine lymphocytes activated in the presence of FK-506, bredinin, mycophenolic acid or brequinar sodium [J]. Transplant Proc, 1992, 24: 2845~2846

23 O' Hair DP, McManus RP, Komorowski R. Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophenolate mofetil [J]. Ann Thorac Surg, 1994, 58(5): 1311~1315

24 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial [J]. Circulation, 1997, 96(5): 1398~1402

early accelerated transplant coronary disease — an interim report [J]. Circulation, 1992, 82(suppl 3): II257

27 Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al [J]. N Engl J Med, 1993, 328: 164~169

28 Mullins PA, Shapiro LM, Aravot DA, et al. Experience of percutaneous transluminal coronary angioplasty in orthotopic cardiac transplant recipients [J]. Eur Heart J, 132~136

29 Swan JW, Norell M, Yacoub M, et al. Coronary angioplasty in cardiac transplant recipients [J]. Eur Heart J, 1993, 14: 65~70

30 Halle AA, Disciascio G, Massin EK, et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26: 120~128

31 Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, et al. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients [J]. Am J Cardiol, 1988,