

心脏移植后的移植冠状动脉血管病与急性排斥反应一例

王齐兵 葛均波 杨英珍 蔡乃绳 颜彦 童步高
王春生 陈昊 程蕾蕾 舒先红 陈灏珠

【摘要】 目的 探讨移植冠状动脉血管病与急性排斥反应的早期诊断。方法 对 1 例扩张型心肌病患者施行同种原位心脏移植术。术后定期随访, 观察项目有: 临床表现, 血液生化, 标准十二导联心电图, 超声心动图, 心内膜心肌活检, 冠状动脉造影术。结果 术后 5~6 个月, 患者出现乏力、活动后胸闷、心悸、发热等全身或心脏非特异性症状, 并有持续存在的窦性心动过速, 左心室射血分数 (EF) 降低, 右心房内径增大, 室间隔增厚, 持续三尖瓣返流, 外周血白细胞持续升高, 增加免疫抑制剂用量后症状好转或消失。术后 9 个月, 冠状动脉造影显示典型的冠状动脉血管病改变, 以左前降支及其中、远段分支血管弥漫性狭窄病变为甚。心内膜心肌活检显示典型的急性排斥反应改变 (I-A 型)。结论 心脏移植术后系列超声心动图和心电图检查可作为早期移植冠状动脉血管病和急性排斥反应的无创性检测方法, 心内膜心肌活检和冠状动脉造影为确诊手段。

【关键词】 心脏移植; 冠状动脉疾病; 移植排斥; 冠状血管造影术; 活组织检查

Early detection of cardiac allograft vasculopathy and chronic rejection after heart transplantation Report of one case WANG Qi-bing, GE Jun-bo, YANG Ying-zhen, et al. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 **Objective** To study clinically the feasibility of early diagnosis of cardiac allograft vasculopathy (CAV) and chronic rejection. **Methods** A 13-year-old female patient with dilated cardiomyopathy received orthotopic heart transplantation for advanced heart failure, and subsequent immunosuppressive therapy including cyclosporine, prednisone and mofetil, and a monthly close follow-up. Coronary angiography and left ventricular endomyocardial biopsy (EMB) was performed 9 months after the operation. **Results** The clinical and follow-up data of the case showed that cardiac or systemic nonspecific symptoms such as exertional chest discomfort, palpitation, fatigue or fever of unknown reasons were the first and ignorable clinical symptoms, and found disappeared after dosage addition of cyclosporine, which indicated a early clinical manifestations of rejection or vasculopathy. While persistent sinus tachycardia on electrocardiogram, decreased left ventricular ejection fraction (from 64%~68% down to 47%~50%), enlarged right atrial (from 32~41 mm up to 44 mm in diameter), thickened intraventricular septal (13 mm), repetitive tricuspid regurgitation on echocardiography, increased white blood cells without infection were observed respectively. Coronary angiography showed a typical (type B) vasculopathy with diffuse concentric stenosis of mid and distal left anterior descending artery and its small branches, the distal diagonal, circumflex, and right coronary artery were also involved to some extent. Furthermore, early mild chronic rejection of grade I-A was proved by pathologic study. **Conclusion** Close clinical observation and follow-up, serial echocardiography and electrocardiogram, reaction to enhanced anti-rejection, and other related laboratory methods could be analyzed and colligated for early noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy and chronic rejection, while EMB and coronary angiography are still the precise diagnostic ways.

【Key words】 Heart transplantation; Coronary disease; Graft rejection; Coronary angiography; Biopsy

随着有效的抗排斥反应药物的应用, 使得心脏移植受者的存活时间明显延长, 但术后并发症, 如移植冠状动脉血管病 (CAV) 及排斥反应等已成为影响患者术后长期存活的重要因素之一。本文报道

1 例移植心脏发生急性排斥反应与移植冠状动脉血管病的结果, 探讨其临床特征及早期识别的可能性。

患者为女性, 13 岁, 体重 43 kg, 确诊为扩张型心肌病, 频发室性早搏, 心功能 IV 级 (NYHA), 于 2000 年 5 月 23 日接受同种原位心脏移植术。供者为一年轻男性, 供、受者 ABO 血型均为 O 型, 淋巴细胞毒交叉配合试验为 0.04。手术顺利, 术后受者康复良好, 1 个月后出院。手术当日开始应用免疫抑制剂, 术中静脉注射甲泼尼龙, 术后应用环孢素 A (CsA)、霉酚酸酯 (MMF) 及泼尼松预防排斥反应。血中 CsA 浓度一般维持在 $0.125 \sim 0.250 \mu\text{mol/L}$ ($150 \sim 300 \mu\text{g/L}$), 并根据血药浓度和肝、肾功能状况增减用药剂量。另外, 预防性应用抗病毒药物万乃洛韦 600 mg/d , 分 2 次口服, 用 1 个月。

二、检测方法

患者定期 (每月 1 次) 来医院复查。观察项目有: 有否胸痛、劳力性胸闷、气促甚或呼吸困难, 有否不明原因的心悸、乏力、食欲不振, 以及血压平稳与否等; 每月测定血脂 (甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白等)、血糖水平; 每月做标准十二导联心电图, 观察有否心律失常或形态学改变, 如 ST-T 改变、病理性 Q 波等; 每月进行超声心动图检查, 了解心腔大小、心肌厚度与密度、瓣膜及室壁活动情况等; 定期复查胸部 X 片, 必要时进行心内膜心肌活检 (EMB) 和冠状动脉造影术。

结 果

术后早期, 患者的各项物理或生化指标均显示正常。术后 4 个月, 患者因“流感”而突发高热 (体温 38.7°C), 伴咳嗽、心悸、乏力、食欲不振 2 d, 来院复查。体检未发现明显异常, 血压 $120/70 \text{ mm Hg}$; 心电图示窦性心动过速 (110 次/min)、不完全性右束支传导阻滞 (术后即有); 胸片提示心影较前稍有增大, 双肺纹理增多, 尤以下肺野为著; 超声心动图显示, 左室射血分数 (EF, 57%) 较以前 ($64\% \sim 68\%$) 降低, 右心房内径 (44 mm) 较前 ($32 \sim 41 \text{ mm}$) 稍大, 并伴有轻度三尖瓣返流, 室壁无增厚, 其它各项参数未提示明显异常; 血象不高 ($6.8 \times 10^9/\text{L}$); 肝、肾功能及血液生化 (血糖、血脂) 未见异常。血 CsA 浓度为 $0.134 \mu\text{mol/L}$ ($161 \mu\text{g/L}$)。根据病史、临床表现和有关检查, 考虑为急性排斥反应伴呼吸道感染, 遂增加 CsA 及泼尼松的用量, 使血 CsA 浓度维持在 $0.166 \sim 0.250 \mu\text{mol/L}$ ($200 \sim 300 \mu\text{g/L}$), 美托洛尔

术后 5~6 个月, 患者因乏力、活动后胸闷、心悸再次来院复查。心电图仍示窦性心动过速 (125 次/min), 超声心动图示左室运动及 EF (50%) 均较前明显减弱, 室间隔增厚 (13 mm), 持续存在三尖瓣返流, 外周血 WBC 持续增高 ($10.5 \times 10^9 \sim 11.6 \times 10^9/\text{L}$), CD4 细胞 0.37, CD8 细胞 0.27, CD3 细胞 0.64, 自然杀伤细胞 0.11, 血 CsA 浓度为 $0.154 \mu\text{mol/L}$ ($185 \mu\text{g/L}$), 其它无明显异常变化。因高度怀疑其为急性排斥反应, 于术后 9 个月行冠状动脉造影及左室心内膜心肌活检术。造影显示典型的冠状动脉血管病改变 (图 1~3): 左冠状动脉前降支中、远段呈弥漫性狭窄病变, 最窄处狭窄程度 $> 90\%$, 其远段小分支、第一与第二室间隔支、对角支等的远段小血管也均有严重弥漫性狭窄; 回旋支远段及第一钝缘支中、远段有不同程度狭窄; 右冠状动脉之圆锥支、心室支及后降支中、远段呈严重弥漫性狭窄, 二者间有侧枝循环形成。心内膜心肌活检病理显示, 部分心内膜纤维组织增生, 其间可见较多淋巴细胞浸润; 心肌细胞间散在少量淋巴细胞浸润 (多数为 T 淋巴细胞, 少数为 B 淋巴细胞), 个别血管周围见少量淋巴细胞浸润, 无血管坏死; 部分心肌细胞横纹肌结构不清, 细胞核肥大, 局灶性心肌纤维变性、水肿。

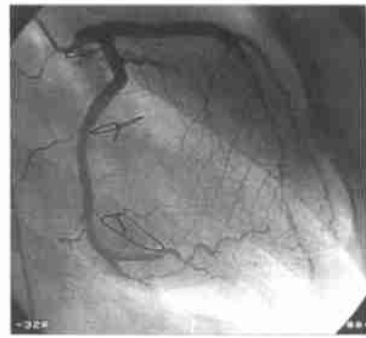


图 1 RAO 30° 髻位示左前降支及其分支病变



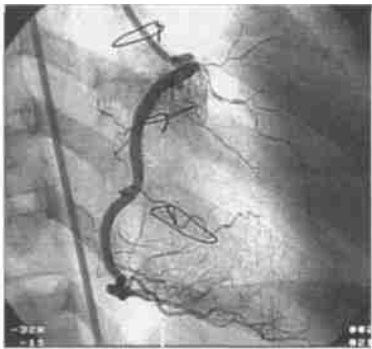


图 3 RAO 30° 示右冠状动脉圆锥支病变, 并见侧枝形成

讨 论

随着心脏移植近期疗效的提高, 移植后中远期并发症的防治显得更为重要。心脏移植术后存活 1 年以上者的主要死亡原因为移植心冠状动脉血管病、感染、排斥反应等^[1-3], 认为移植心冠状动脉血管病是影响术后中长期存活的重要因素之一^[4]。移植心冠状动脉血管病的发病机制目前尚不清楚, 以往认为移植心冠状动脉血管病是由于反复发生排斥反应和重度排斥反应所致^[5-6], 但目前对此观点尚有争议。一般认为, 它是由免疫因素(细胞免疫和体液免疫)和非免疫因素(如受者为男性, 有肥胖、高血压、高脂血症、吸烟、糖尿病或胰岛素抵抗等; 供者年龄较大、供心原有冠状动脉病变等)参与, 导致血管内皮损伤、平滑肌增生、内膜增厚, 以至冠状动脉阻塞, 最终发生移植心脏心力衰竭^[1-2]。至今的大量研究结果表明, 移植心冠状动脉血管病的发病可能与巨细胞病毒感染、淋巴细胞毒性抗体、T 淋巴细胞介导的血管内膜内皮炎、急性排斥反应损伤、移植心脏缺血损伤等有关^[2-7]。心内膜心肌活检是监测心脏急性排斥反应的重要措施, 但它对慢性排斥反应的监测意义有限, 常不能观察到冠状动脉系统的血管病变而漏检^[3]。本例患者为年轻女性, 并无上述易患因素, 但术后 4 个月开始出现排斥反应的非特异表现, 如发热、心悸、乏力、厌食、窦性心动过速、心影稍增大、肺纹理增多、左室 EF 降低等, 而且经加大免疫抑制剂用量, 症状很快缓解, 心内膜心肌活检病理显示急性排斥反应改变(I-A 级), 但并未见心肌内血管坏死或动脉硬化的表现, 推测其移植心冠状动脉血管病的发生可能与排斥反应或免疫抑制剂用量不足有关, 但不能完全排除存在慢性排斥反应的因素。另外, 供心来自年轻男性, 其亦可排除

病理学特点有别于传统上的冠状动脉粥样硬化, 其发病进展迅速(术后 3 个月即可出现), 病变分布弥漫(可累及冠状动脉系统的所有动脉段), 早先累及移植心脏远端小血管, 进而发展至心肌内和心外膜动脉, 表现为冠状血管内膜弥漫性向心性增生, 移植后晚期可有局灶性粥样硬化斑块、内膜增厚或二者并存, 但很少有钙质沉着^[2, 9]。

由于移植心脏的去神经化, 致使临床上移植心冠状动脉血管病呈无症状性心肌缺血, 给早期诊断造成困难^[2], 其中多数患者直到有明显的心力衰竭时才被注意, 这时, 移植心脏的收缩功能由于心肌多发性小梗塞而失代偿, 通常表现为无症状性心肌梗塞、室性心律失常、心力衰竭或猝死。无创性筛选试验, 如运动心电图、核素心肌显像、运动核素心室造影以及动态心电图等, 一般对移植心冠状动脉血管病缺乏敏感性和特异性^[3]。近来有研究显示, 应用多巴酚丁胺负荷超声(DSE)检测移植心冠状动脉血管病更为敏感和特异, 而且发现室壁运动异常可作为发生心脏事件的重要预测指标^[7]。冠状动脉造影仍然是检测移植心冠状动脉血管病的可靠手段。由于严重内膜增厚所致的冠状动脉代偿性扩大和重构, 常使冠状动脉造影低估由组织病理检查或冠状动脉内超声显示的病变程度, 因而冠状动脉内超声检出移植心冠状动脉血管病更为敏感^[2, 8-9]。本例术后半年开始出现运动耐力下降及轻度心功能不全的表现, 主要阳性发现为持续性窦性心动过速、短暂房室传导阻滞, 系列超声心动图提示左室 EF 值持续性明显降低, 室间隔厚度和右心房内径增加, 并出现持续存在的三尖瓣返流。此时, 虽然患者无心绞痛表现, 心电图未见缺血性改变, 但上述表现除提示有急性排斥反应外, 应高度怀疑并发移植心冠状动脉血管病, 及时进行心内膜心肌活检和冠状动脉造影术很有必要。有研究认为, 移植早期心内膜心肌活检提示组织学发生改变, 可视为术后移植心冠状动脉血管病的高危因素, 其中约 50% 有冠状血管病理改变^[10]。本例冠状动脉造影结果符合 Gao 等^[11]基于冠状动脉造影表现来对病变分级的 B 型病变, 但其心内膜心肌活检除显示急性排斥反应外, 尚未有冠状动脉微小血管病变的证据。

本文资料显示, 心脏移植术后临床上如出现全身或心脏的非特异性异常征象, 且超声心动图、心电图等检查结果与之一相符, 如强化排斥反应治疗有效

管病。术后严密的临床观察与随访、系列超声心动图及心电图、抗排斥治疗反应及其它有关实验室检查等综合手段可以成为早期移植心急性排斥反应和移植冠状动脉血管病的无创性检测方法, 尽快行心内膜心肌活检和冠状动脉造影检查则是进一步明确诊断和治疗的重要途径。

参 考 文 献

- 1 Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Cardiothoracic transplantation; thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117: 939-951.
- 2 Aranda JM, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. Chest, 2000, 118: 1792-1800.
- 3 Julius BK, Jost CHA, Sutsch G, et al. Incidence, progression and functional significance of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. Transplantation, 2000, 69: 847-853.
- 4 Frazier OH, Macris MP. Progress in cardiac transplantation. Surg Clin North Am, 1994, 74: 1169-1182.

- 5 赵统兵. 供体心脏冠状动脉增殖性心脏病. 见: 夏求明, 主编. 现代心脏移植. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 229-240.
- 6 符思, 钟雪云, 蒋光愉. 心脏移植排斥反应的病理变化. 见: 苏泽轩, 于立新, 黄洁夫, 主编. 现代移植学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 342-348.
- 7 Behrendt D, Ganz P, Fang JC. Cardiac allograft vasculopathy. Curr Opin Cardiol, 2000, 15: 422-429.
- 8 Spes CH, Angermann CE. Stress echocardiography for assessment of cardiac allograft vasculopathy. Z Kardiol, 2000, 89(Suppl 9): IX/50-53.
- 9 Pfeifer PB, Collins EG. Cardiac allograft vasculopathy. J Cardiovasc Nurs, 1994, 8: 68-86.
- 10 Costanzo M, Naftel D, Pritzker M, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multi-institutional study of pre-operative donor and recipient risk factors. J Heart Lung Transplant, 1998, 17: 744-753.
- 11 Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. J Am Coll Cardiol, 1988, 12: 334-340.

(收稿日期: 2001-06-04)

·短篇报道·

肾移植术后并发双侧原肾肾盂肿瘤二例

周梅生 闵志廉 朱有华

例 1 为女性, 50 岁。因慢性肾小球肾炎、尿毒症于 1991 年 10 月行同种异体肾移植术, 术后肾功能恢复正常, 服用环孢素 A、硫唑嘌呤及泼尼松预防排斥反应, 后改用环孢素 A、霉酚酸酯及泼尼松。1999 年 6 月因无痛性肉眼血尿入院, 经 B 型超声波、CT、膀胱镜等检查, 明确为左肾盂肿瘤, 右肾萎缩。即行肾盂癌根治术, 术中未发现转移, 病理报告为移行细胞癌 II 级。同年 12 月, 再次因无痛性肉眼血尿入院, 膀胱镜检查未见膀胱肿瘤, 后经 B 型超声波、CT 检查证实为右肾盂肿瘤, 也行根治术, 术中也未发现淋巴转移, 病理报告为移行细胞癌 III 级, 术后恢复好, 移植肾功能一直正常。2000 年 11 月因脑血管意外死亡。

例 2 为女性, 62 岁。1997 年 6 月因慢性肾炎、尿毒症行同种异体肾移植术, 术后肾功能恢复正常, 免疫抑制方案同例 1。2001 年 8 月因无痛性肉眼血尿入院, 经 B 型超声波、CT、膀胱镜等检查, 确诊为左肾盂肿瘤, 并发膀胱转移, 右肾萎缩。即行根治性手术, 膀胱肿瘤电切处理。病理报告为移行细胞癌 II 级。术后尿中一直有红细胞(+~++++), 但当时反复检查右侧原肾和移植肾, 均无阳性结果。11 月又因血尿入院, 门诊 B 型超声波证实右肾盂有占位性病变, CT 进一

步证实右肾盂肿瘤, 即行根治性手术, 术中未发现转移, 病理报告为移行细胞癌 III 级, 术后恢复好, 未见转移, 移植肾功能良好。

肾移植术后易患恶性肿瘤的原因复杂, 可能与免疫抑制剂具有致突变、畸变、致癌的作用, 机体免疫监视功能下降, 病毒感染率增加, 可发生致瘤性病毒感染而形成肿瘤等因素有关。随着带肾时间延长, 肿瘤发生的风险增加。肾移植术后发生的恶性肿瘤往往进展快, 易扩散和转移, 预后较差。做到早诊断、早治疗是提高治愈率的关键, 因此在随访中对一些肿瘤的常见临床表现应给予充分重视。由于国内报道泌尿系统肿瘤最为常见, 故对于术后无痛性肉眼血尿应引起重视, 尤其有以下表现者, 除进行常规检查外, 应予膀胱镜检查: (1) 移植后 1 年出现无痛性肉眼血尿; (2) 发作次数超过 2 次; (3) 发作次数虽 1 次, 但 B 型超声波或尿脱落细胞有阳性发现。对于确诊或高度怀疑的肿瘤, 应首选根治性手术切除, 同时调整免疫抑制方案, 适当减少环孢素 A 和霉酚酸酯的用量, 但究竟减多少, 各家意见不一。术后同样须进行局部化疗、放疗等。本组 2 例肾盂癌患者, 一直坚持门诊随访复查, 对于尽早发现另一侧肾盂肿瘤起了重要作用。

(收稿日期: 2000-09-15)