

本文引用:周强,杨斌,周志明,等.心脏移植术后并发心脏移植血管病变研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(11):1074-1078. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.015.

【综述】

## 心脏移植术后并发心脏移植血管病变研究进展

周强<sup>1</sup>, 杨斌<sup>2</sup>, 周志明<sup>2</sup>, 王琰<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院研究生处, 河南 新乡 453003; 2. 郑州市第七人民医院心脏移植中心, 河南 郑州 450016)

**摘要:** 心脏移植血管病变(CAV)是影响接受心脏移植患者远期生存的主要因素。目前,针对心脏移植术后并发CAV发病机制的研究正在不断深入,而心血管系统成像技术的发展也促进了广大科研和医疗工作者对其发病过程的直接了解。诊断方式的创新推动了相关生物标志物的普及,同时,药理学研究方向的不断突破也改善了CAV的预后。本文就心脏移植术后并发CAV的研究进展进行综述,旨在增强临床工作者对CAV发病机制、诊断技术和防治措施的认识,减少CAV的发生,提高心脏移植患者远期生存率。

**关键词:** 心脏移植血管病变;同种异体移植排斥;冠状动脉内成像

**中图分类号:** R541 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)11-1074-05

### Research progress of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation

ZHOU Qiang<sup>1</sup>, YANG Bin<sup>2</sup>, ZHOU Zhiming<sup>2</sup>, WANG Yan<sup>2</sup>

(1. Department of Graduate Studies Division, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Heart Transplantation Centre, Zhengzhou NO. 7 People's Hospital, Zhengzhou 450016, Henan Province, China)

**Abstract:** Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main factor affecting the long-term survival of patients receiving heart transplantation. At present, the pathogenesis of CAV after heart transplantation is being deepened and developed, and the development of cardiovascular imaging technology has also promoted the scientific research and medical workers to have a direct understanding on its pathogenesis. Innovations in diagnostic methods have driven the popularity of relevant biomarkers, while the continuous breakthrough of pharmacological research direction also improves the prognosis of CAV. This article reviews the research progress of CAV after heart transplantation, in order to enhance the understanding of clinical workers on the pathogenesis, diagnostic techniques and preventive measures of CAV, reduce the occurrence of CAV, and improve the long-term survival rate of heart transplant patients.

**Key words:** cardiac allograft vasculopathy; allograft rejection; intracoronary imaging

心脏移植是目前公认的治疗终末期心力衰竭的金标准。虽然心脏移植在我国起步较晚,但其发展快速。随着2009年中国心脏移植登记处和2015年中国公民自愿器官捐献制度的建立,心脏移植的数量和移植患者远期存活率有了很大的提高。目前,我国有57家合格的心脏移植单位。截至2019年,共登记了3756例心脏移植手术<sup>[1]</sup>。但心脏移植可并发术后出血、低心排综合征、急性右心衰竭、心律失常、消化不良、急性胃黏膜损伤、脑出血、脑缺血缺氧性损伤、急性肾衰竭、感染、心脏移植血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)等<sup>[2]</sup>,其中CAV会严重影响心脏移植患者远期生存率<sup>[3]</sup>。目前,我

国对心脏移植术并发CAV的研究报道还较少,因此,本文就国内外关于心脏移植术并发CAV的研究进展进行综述,以期提高临床工作者对CAV发病机制、诊断技术和防治的认识,减少CAV的发生,提高心脏移植患者远期生存率。

### 1 CAV发生情况

CAV被长期喻为心脏移植的“阿喀琉斯之踵”,根据国际心肺移植协会的数据,CAV导致晚期(5~10a)移植死亡占心脏移植患者总体死亡的32.3%,超过移植后恶性肿瘤和感染所致死亡(分别为24.9%、10.8%)。研究发现,CAV发生率会随着同种异体移植时间的延长而增加,可从第5年时的29.3%增加到第10年的47.7%<sup>[4]</sup>。近年来,随着新型诊断技术的兴起,使CAV的早期诊断成为可能,同时对CAV的认识进一步加深,特别是CAV与冠状动脉疾病的关系。CAV的发生与冠状动脉疾

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.015

收稿日期:2021-10-27

基金项目:河南省自然科学基金青年项目(编号:212300410305)。

作者简介:周强(1996-),男,安徽亳州人,硕士研究生在读,住院医师,主要从事第3代磁悬浮左心室辅助装置研究。

通信作者:杨斌(1971-),男,河南郑州人,博士,主任医师,主要从事心脏移植免疫学研究;E-mail:yangbin166@163.com。

病发生不同,但又有许多共同的危险因素,包括高血压、糖尿病和高胆固醇血症<sup>[5]</sup>。另外,既往的临床试验也显示了他汀类药物、阿司匹林、硝酸酯类等药物在预防 CAV 进展上的有效作用<sup>[6]</sup>。TREMBLAY-GRAVEL 等<sup>[7]</sup>研究了加拿大单个中心 1983 年至 1998 年和 1999 年至 2011 年 2 个时期总共 313 例心脏移植患者 CAV 患病率,结果显示,1983 年至 1988 年 CAV 的患病率(38.0%)高于 1999 年至 2011 年(23.0%);但 1983 年至 1988 年 2、3 级 CAV 患者比例(17.0%)与 1999 年至 2011 年(20.0%)比较差异无统计学意义;由此说明,CAV 严重程度的加重与预后的恶化具有一定的同步性,CAV 是可预防和治疗的,其患病率可随着多种因素的变化而升高或降低,这提示临床上需要对 CAV 进行严格监测和积极预防。

## 2 CAV 的血管变化特点

研究发现,在心脏移植初期死于心脏移植并发症患者的壁内血管内膜增厚进展更快,其严重程度与移植后发生排斥反应的次数和严重程度呈正相关<sup>[4,7]</sup>。动脉粥样硬化斑块病变不规则且集中在局部,较易影响近端血管并破坏内部弹性膜层;与动脉粥样硬化斑块病变特点不同,CAV 病变分散且斑块规则呈圆柱形(向血管中心增厚内膜),不会破坏内部弹性膜层,且通常不含钙,表现特征为血管内膜纤维肌肉增生、动脉粥样硬化和血管炎<sup>[8-10]</sup>。这 2 种病理病变类型可以共存于年龄较大的供体同种异体移植中。移植的心脏中预先已存在的动脉粥样硬化疾病可增加 CAV 的进展,但脂肪条纹、内膜糜烂、纤维帽变薄、弹性层的明显破坏在 CAV 中较少见<sup>[6]</sup>。

## 3 CAV 的发病因素

**3.1 CAV 发生的免疫机制** 早期的病理学研究提出 CAV 的出现是由于慢性排斥反应所形成的假设,目前,这一假设已经得到相关免疫理论的支持。心脏移植后药物控制的适应性免疫系统和先天性免疫系统相互作用,可导致长期血管炎症病变和损伤,其发生机制可能是:宿主树突状细胞不断适应和内化主要组织相容性复合物肽(major histocompatibility complex, MHC),并向 T 细胞受体呈现同种异体抗原<sup>[11-12]</sup>。此外,内皮细胞也可呈现外源人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子和共刺激物<sup>[11-12]</sup>。抗原呈递细胞与宿主 T 细胞之间的相互作用导致 T 细胞活化并释放白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-5、IL-6、干扰素- $\gamma$  及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎细胞因子;同时,内皮细胞会上调细胞

黏附分子-1、血管细胞黏附分子 1 和 P-选择素等相关黏附分子;从而使巨噬细胞被募集到发生炎症反应的内皮,促进促炎反应和纤维化级联反应,最终导致内膜平滑肌细胞的迁移和增殖,发生过度的纤维增生反应<sup>[12-14]</sup>。研究发现,HLA 抗原错配数量与 CAV 严重程度相关<sup>[11,15]</sup>,而且 HLA 互相匹配不仅能够提高移植后存活率,也是心脏移植存活的独立预测指标<sup>[16]</sup>;同时抗体介导的排斥反应与 CAV 的发生也明显相关<sup>[17]</sup>。研究报道,在心内膜活检样本上 CD3 细胞的浸润及其补体的激活预示着 CAV 的发生<sup>[18]</sup>。此外,移植后供体特异性抗体(donor specific antibody, DSA)介导的免疫反应,尤其是 DSA 转为 MHC II 型抗原,与 CAV 的发生和不良预后显著相关<sup>[19]</sup>。

**3.2 CAV 发生的非免疫因素** 用急性和慢性排斥反应等非免疫因素解释 CAV 的发生和进展是不充分的,非免疫因素对 CAV 的发生和进展也起到重要作用,其中供体心脏出现的冠状动脉粥样硬化起到主要作用。CAV 的发生与冠状动脉疾病有许多共同的因素,包括高血压、糖尿病和高胆固醇血症。众所周知,动脉粥样硬化发生的关键因素是血管内皮产生炎症反应,而 CAV 与动脉粥样硬化的机制不同。研究报道,免疫药物抑制方案会增加心脏移植患者出现糖耐量减低、高血压、血脂异常、肥胖(体质指数  $>30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )和肾功能不全的风险,且这些因素均与 CAV 的发生和发展有关<sup>[11-12,20]</sup>。有研究报道,移植年龄较大尤其是 50 岁以上供体移植物的患者心血管疾病发生率较高,且有较高的 CAV 发生风险<sup>[20-21]</sup>。此外,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染也是 CAV 发生的因素,CMV 会触发同种异体移植的免疫反应,使炎症细胞聚集并增加趋化因子和细胞因子水平<sup>[22]</sup>。上述因素均会导致内皮活化,使黏附分子、趋化因子、血管生长因子和血栓形成因子表达上调,最终导致适应性免疫和先天免疫的激活<sup>[11]</sup>。另外,移植过程中人为因素和外部因素也可导致组织损伤而使患者移植后发生心血管疾病。在脑死亡或循环死亡(心死亡)捐献者的肾上腺素、去甲肾上腺素等激素水平会有不同程度升高,这些激素会对供体心脏的血管内皮造成不同程度损伤;而在植入过程中,移植心脏血管内皮还会遭受缺血-再灌注损伤和氧化应激损伤<sup>[11]</sup>。

## 4 CAV 的诊断

因为心脏移植的去神经化,CAV 的病变发展通常难以被发现,所以,应系统性地评估 CAV 的病情进展。CAV 的症状包括胸痛、劳力性呼吸困难、心

律不齐、心力衰竭等症状,甚至在无脉冲电活动的情况下猝死<sup>[10,12]</sup>。多普勒超声心动图检查在晚期心脏血管病变检查中的意义是有限的,多作为一种补充检查方式,不能明确心脏是否存在血管病变<sup>[23]</sup>。目前在临床上,正在极力推动用具有高预测价值的非侵入性成像技术来代替当前已是金标准的侵入性冠状动脉血管造影术。

**4.1 冠状动脉血管造影术** 冠状动脉造影术在20世纪80年代得到广泛应用,这项技术首次通过体内诊断的方法评估出早期CAV的管腔狭窄。此外,冠状动脉造影术有助于对患者进行随访。但是,由于早期缺乏CAV冠状动脉造影术诊断的严重程度分级标准,限制了其临床应用。2010年ISHLT提出了CAV分级的标准化命名法,现已被普遍采用<sup>[23]</sup>。PRADA-DELGADO等<sup>[24]</sup>对169例心脏移植患者进行了(5.6±2.8)a的随访,行冠状动脉造影检查,并采用CAV分级进行研究,结果显示,18.1%的患者发生了死亡,而CAV是心脏移植后不良事件的独立预测因子。总之,ISHLT CAV分级标准的优点已经得到验证,冠状动脉造影术也已经成为CAV的临床诊断标准并被认可。

#### 4.2 血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)

冠状动脉造影仅可用于在血管管腔狭窄之后早期动脉壁变性或离心性血管重塑的检测。20世纪90年代,IVUS被确认为是检测CAV的重要方式。IVUS与冠状动脉造影术联合使用可测量最大内膜厚度(maximal intimal thickness, MIT)和总动脉粥样斑块体积。移植后4~6周进行IVUS检测,检出的心脏血管斑块是供体自带的斑块,与CAV发作的相关性并不显著;因此,移植4~6周后,应对患者进行连续的IVUS检查跟踪,以观察CAV随时间的进展变化和病变特点。SATO等<sup>[25]</sup>利用IVUS监测心脏移植患者,结果显示,在心脏移植后的第1年内,患者的MIT增加>0.5 mm,发生死亡或移植物功能丧失的概率更高,且患者新出现血管腔狭窄或者不规则的概率也更高;同时此研究通过IVUS监测出,超过25%的患者表现出冠状动脉斑块继续加速进展的现象,因此,CAV发生风险更高。

#### 4.3 光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)

与IVUS相比,OCT的分辨率提高了10倍,且在一定程度上提供了对血管壁微结构和虚拟重塑的组织学分析。CLEMMENSEN等<sup>[26]</sup>应用OCT描述CAV的表型,并确认OCT可评估不同严重程度CAV;此外,该研究指出OCT能够检测CAV相关的斑块成分,并能早期检测和区分血管造影中不可见的血管壁疾病;并提出分层纤维化斑块

(layered fibrotic plaque, LFP)是CAV最常见的斑块成分,与巨噬细胞浸润相关,且可能与组织壁血栓引起的CAV进展有关。CLEMMENSEN等<sup>[27]</sup>对心脏移植患者进行OCT检测,结果显示,心脏移植后第1年,早期CAV形成的特征是内膜明显增厚,且与LFP进展密切相关;而脂质斑块和钙化的程度保持相对稳定。因此,LFP的形成可能是CAV的一个关键机制。

**4.4 冠状动脉CT血管造影术(computed tomography angiography, CTA)** CTA在移植受者随访中具有一定价值,其具有取代侵入性冠状动脉血管造影术的潜力。但是,由于高静息心率对图像质量的负面影响,空间分辨率限制了其对直径小于2 mm动脉的评估,且碘造影剂可能加重急性肾损伤的潜在风险和辐射暴露及其相关的癌症风险,限制了其在临床上的广泛应用<sup>[28]</sup>。另外,FOLDYNA等<sup>[29]</sup>研究报道,经CTA检测获得的冠状动脉壁VLR、WB和纤维化组织是CAV特有的标志,这3个参数结合有助于检测早期CAV。

#### 4.5 多巴酚丁胺负荷超声心动图(dobutamine stress echocardiography, DSE)

DSE是移植医师的另外一种评估CAV或心脏功能的工具,尤其是对存在肾功能不全患者,因为肾功能不全限制了常规血管造影剂的使用<sup>[30]</sup>。针对DSE对CAV诊断价值的验证研究已经开展了20多年,有研究报道,DSE对CAV检测的敏感度为1.7%~93.8%,DSE的总体诊断比值比为9.1,特异度为54.8%~98.8%<sup>[28]</sup>。另有研究报道,DSE对重大心血管事件的阴性预测值为92%~100%<sup>[31-33]</sup>。然而,有研究报道,DSE对移植手术后至少5 a内的心脏异体移植接受者检测CAV的敏感度仅为7%~28%。但KHEMKA等<sup>[34]</sup>研究报道,DSE对血管造影能够检测到的CAV的敏感性较低,仅为7%。虽然,通过造影剂辅助可以测定冠状动脉血流储备,但这些附加技术的应用受到超声心动图成像质量的限制,且无法获取具体的CAV病变范围。

#### 4.6 正电子发射层析成像技术(positron emission tomography, PET)

PET是临床上一种成熟的定量成像技术,可以评估心肌血流量;当加入血管扩张剂时,还可评估冠状动脉功能。WIEFELS等<sup>[35]</sup>对PET测得的血流参数和侵入性检测血流动力学指标之间进行对比,结果显示,PET能够检测出心肌流量储备,而压力心肌血流量和冠状动脉血管阻力对血管造影1~3级CAV的诊断效能较差,但较IVUS对CAV的诊断准确性高,PET检测效果与侵入性冠状动脉血流指数显著相关。KONERMAN等<sup>[36]</sup>研究报

道,PET 可以有效评估 CAV 的严重程度,心肌血流储备 <2.0 会增加 CAV 的患病风险<sup>[36]</sup>。

## 5 CAV 的防治

虽然重复心脏移植是治疗 CAV 的一种选择,但再次移植后的预后较第 1 次心脏移植后差,且只有特定符合条件的患者才可以再次进行移植。药物免疫抑制治疗仍然是 CAV 的主要治疗方式,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂和霉酚酸酯可减少 CAV 的发病和进展。有研究表明,钙调神经磷酸酶抑制剂也可预防 CAV。目前,单克隆抗体、抗胸腺细胞球蛋白和硼替佐米预防 CAV 发病或延缓 CAV 进展的作用还正在研究<sup>[37]</sup>。他汀类药物可改善血管病变,其作用机制可能与降脂和不依赖脂质的免疫调节相关,而他汀类药物的选择取决于药物与药物的相互作用<sup>[38]</sup>。预防 CAV 的其他辅助方法包括抗氧化维生素、阿司匹林、血管扩张剂、叶酸治疗以及针对性的 CMV 预防。因此,早期启动增强免疫抑制治疗可预防 CAV<sup>[39]</sup>。

## 6 结语与展望

综上所述,CAV 仍然是影响心脏移植患者长期存活的主要问题。CAV 的治疗始于对其发病机制的了解。因此,仍需要更多的研究来确定导致弥漫性血管病发展的炎症级联反应的上游诱因;甚至可以追溯疾病更早阶段,由于在供体死亡时触发了级联损伤,早期应用免疫抑制治疗可能有益于停止下游病理改变。在诊断方面,目前研究已经鉴定出各种微 RNA 作为疾病诊断的潜在标志物<sup>[40]</sup>,但是仍需要新的非侵入性生物标志物。此外,基于生物标志物和临床参数的 CAV 开发模型可以取代侵入性成像技术。目前,虽然在 CAV 的诊断、治疗和预防方面已经取得很大的进步,但仍然有很大空间需要提升;基于目前的方法,可为未来 CAV 的研究提供潜在的方向,从而有望扩大心脏移植接受者的寿命和生活质量。

### 参考文献:

[1] SUN Y, WANG Z, ZHANG J, *et al.* Current status of and opinions on heart transplantation in China[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(5): 841-846.

[2] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏移植术后并发症诊疗规范(2019 版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2019, 13(1): 21-23. DOI:10.3877/cma.j. issn. 1674-3903. 2019. 01. 005.

DIVISION OF ORGAN TRANSPLANTATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese code of practice for the diagnosis and treatment of postoperative complications of heart transplanta-

tion (2019 edition)[J/CD]. *Chin J Transplant (Electronic Version)*, 2019, 13(1): 21-23. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-3903. 2019. 01. 005.

[3] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏移植术后随访技术规范(2019 版)[J/CD]. 中华移植杂志;电子版, 2019, 13(1): 24-27. DOI:10.3877/cma.j. issn. 1674-3903. 2019. 01. 006.

DIVISION OF ORGAN TRANSPLANTATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Technical specifications for postoperative follow-up of heart transplantation in China (2019 edition)[J/CD]. *Chin J Transplant: Electronic Version*, 2019, 13(1): 24-27. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-3903. 2019. 01. 006.

[4] MEHRA M R, CRESPO-LEIRO M G, DIPCHAND A, *et al.* International society for heart and lung transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(7): 717-727.

[5] NIKOLOVA A P, KOBASHIGAWA J A. Cardiac allograft vasculopathy: the enduring enemy of cardiac transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(7): 1338-1348.

[6] POBER J S, CHIH S, KOBASHIGAWA J, *et al.* Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2624-2638.

[7] TREMBLAY-GRAVEL M, RACINE N, DE DENUS S, *et al.* Changes in outcomes of cardiac allograft vasculopathy over 30 years following heart transplantation[J]. *JACC: Heart Fail*, 2017, 5(12): 891-901.

[8] MALLAH S I, ATALLAH B, MOUSTAFA F, *et al.* Evidence-based pharmacotherapy for prevention and management of cardiac allograft vasculopathy[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 194-209.

[9] PIGHI M, GRATTA A, MARIN F, *et al.* "Cardiac allograft vasculopathy: pathogenesis, diagnosis and therapy" [J]. *Transplantat Rev*, 2020, 34(4): 100569.

[10] LEE F, NAIR V, CHIH S. Cardiac allograft vasculopathy: insights on pathogenesis and therapy[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(3): e13794.

[11] ABELE S, SPRIEWALD B M, RAMSPERGER-GLEIXNER M, *et al.* Attenuation of transplant arteriosclerosis with clopidogrel is associated with a reduction of infiltrating dendritic cells and macrophages in murine aortic allografts [J]. *Transplantation*, 2009, 87(2): 207-216.

[12] ABELE S, WEYAND M, WOLLIN M, *et al.* Clopidogrel reduces the development of transplant arteriosclerosis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(5): 1161-1166.

[13] MAEHARA T, KANEKO N, PERUGINO C A, *et al.* Cytotoxic CD4<sup>+</sup> T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2451-2464.

[14] GUSTAFSSON F, ANDREASSEN A K, ANDERSSON B, *et al.* Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in de novo heart transplant recipients: long-term follow-up from the randomized SCHEDULE study [J]. *Transplantation*, 2020, 104(1): 154-164.

[15] ASLEH R, CLAVELL A L, PEREIRA N L, *et al.* Incidence of malignancies in patients treated with sirolimus following heart transplantation[J]. *Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21): 2676-2688.

[16] JANKOWSKA GAN E, AGASHE V V, LEMA D A, *et al.* Donor HLA-DR drives the development of de novo autoimmunity following

- lung and heart transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2020, 6(10): e607.
- [17] BERGMARK B A, ZELNIKER T A, KIM M, *et al.* Early aspirin use, allograft rejection, and cardiac allograft vasculopathy in heart transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(10): e14424.
- [18] ZHANG Z, ZHANG N, SHI J, *et al.* Allograft or recipient ST2 deficiency oppositely affected cardiac allograft vasculopathy via differentially altering immune cells infiltration Image [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 657803.
- [19] LOUPY A, COUTANCE G, BONNET G, *et al.* Identification and characterization of trajectories of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation[J]. *Circulation*, 2020, 141(24): 1954-1967.
- [20] MALLAH S I, ATALLAH B, MOUSTAFA F, *et al.* Evidence-based pharmacotherapy for prevention and management of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 194-209.
- [21] PICÃO S, OLIVEIRA-SANTOS M, BATISTA M, *et al.* Cardiac allograft vasculopathy: incidence and predictors in a single-center cohort[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 39(4): 205-212.
- [22] KLIMCZAK-TOMANIAK D, ROEST S, BRUGTS J J, *et al.* The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis[J]. *Transplantation*, 2020, 104(7): 1508-1518.
- [23] MCGOVERN E, HOSKING M C K, BALBACID E, *et al.* Optical coherence tomography for the early detection of coronary vascular changes in children and adolescents after cardiac transplantation; findings from the international pediatric OCT registry [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): 2492-2501.
- [24] PRADA-DELGADO O, ESTÉVEZ-LOUREIRO R, PANIAGUA-MARTÍN M J, *et al.* Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 31(3): 332-333.
- [25] SATO T, CHENG R, AZARBAL B, *et al.* Combined heart and kidney transplantation; is there a protective effect against cardiac allograft vasculopathy using intravascular ultrasound? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(9): 956-962.
- [26] CLEMMENSEN T S, HOLM N R, EISKJÆR H, *et al.* Layered fibrotic plaques are the predominant component in cardiac allograft vasculopathy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(7): 773-784.
- [27] CLEMMENSEN T S, HOLM N R, EISKJÆR H, *et al.* Detection of early changes in the coronary artery microstructure after heart transplantation; a prospective optical coherence tomography study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(4): 486-495.
- [28] SZCZUROWSKA A, BANASIK M, KURCZ J, *et al.* Intra-arterial computed tomography angiography with ultra-low volume of iodine contrast and stent implantation in transplant renal artery stenosis in terms of contrast-induced kidney injury: a preliminary report [J]. *Pol J Radiol*, 2020, 85: e174-e177.
- [29] FOLDYNA B, SANDRI M, LUECKE C, *et al.* Quantitative coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(8): 4317-4326.
- [30] ELKARYONI A, SHEASHA G A, ALTIBI A M, *et al.* Diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography in the detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis study [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(3): 528-536.
- [31] KHAN R, JANG I K. Evaluation of coronary allograft vasculopathy using multi-detector row computed tomography: a systematic review [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(2): 415-422.
- [32] SCIACCALUGA C, GHIONZOLI N, MANDOLI G, *et al.* The role of non-invasive imaging modalities in cardiac allograft vasculopathy: an updated focus on current evidences [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1235-1246.
- [33] ELAMRAGY A A, ABDELWAHAB M A, ELREMISY D R, *et al.* Additional diagnostic accuracy of global longitudinal strain at peak dobutamine stress in patients with moderate pretest probability of coronary artery disease [J]. *Echocardiography*, 2020, 37(8): 1222-1232.
- [34] KHEMKA A, SAWADA S G. Dobutamine echocardiography for assessment of viability in the current era [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(5): 484-489.
- [35] WIEFELS C, ALMUFLEH A, YAO J, *et al.* Prognostic utility of longitudinal quantification of PET myocardial blood flow early post heart transplantation [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(2): 712-723.
- [36] KONERMAN M C, LAZARUS J J, WEINBERG R L, *et al.* Reduced myocardial flow reserve by positron emission tomography predicts cardiovascular events after cardiac transplantation [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(6): e004473.
- [37] MALLAH S I, ATALLAH B, MOUSTAFA F, *et al.* Evidence-based pharmacotherapy for prevention and management of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 194-209.
- [38] SZCZUREK W, GASIOR M, SKRZYPEK M, *et al.* Visfatin serum concentration is associated with cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(10): 2857-2866.
- [39] SPITALERI G, FARRERO TORRES M F, SABATINO M, *et al.* The pharmaceutical management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(11): 1367-1376.
- [40] LEE H, LI C, ZHANG Y, *et al.* Caveolin-1 selectively regulates microRNA sorting into microvesicles after noxious stimuli [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 2202-2220.

( 本文编辑:周二强)