

·心肺移植专题讲座·

心肺移植病理

Margaret E. Billingham

**编者按：**这是美国斯坦福大学医学中心病理科主任 Billingham 教授 1994 年 9 月 7—14 日在北京心肺血管医疗研究中心和中华外科杂志、中华病理科杂志编辑部联合举办中美心肺移植讲习班上的讲授内容。Billingham 教授是美国科学院院士、英国皇家科学院名誉院士、美国心血管病理学会主席。对心肺移植病理造诣极深，是 1991~1992 世界心肺移植学会主任，此次授课包括 5 个专题：(一)心脏移植病理，(二)心内膜心肌活检的应用及适应症，(三)心内膜心肌活检在心肺病理诊断中的应用，(四)心内膜心肌活检在儿童心脏移植中的应用，(五)肺移植病理。现予整理发表，以飨读者。

心脏移植病理

从 1967 年至今，全世界共完成 26704 例心脏移植，其中包括心肺联合移植 1567 例，小儿心脏移植 1918 例。异种移植很少，仅有 4 例，但上周在日本开会得到一个信息，这种移植将来会发展。

在 Stanford 大学医学中心已经做了 730 例心移植。根据我们的经验，需要做心脏移植病人在等待供体过程中，几乎所有病人在一年内死亡。从 60 年代到 70 年代初，心移植早期，受体一年存活率在 40% 左右。1973 年以后，用心内膜活检(EMB)监测排异反应，一年存活率达 60%。80 年代环孢霉素 A (CSA)应用，一年存活率提高到 80%，有一例活了 22 年。心脏移植术后一年内死亡者主要原因为排异反应和感染，一年后死因主要是移植血管病变。

心脏排异反应，通过临床症状和体征或血流动力学、免疫学等非介入性检查提供诊断，但结果并不可靠。到目前为止，EMB 仍是诊断排异反应的根本方法。

EMB 不仅是诊断急性排异反应的重要方法，且在心脏移植前对供体和受体心脏进行病理评判也有重要意义：①有些病临床诊断与病理诊断不一，有些疾病临床表现类同，但不一定都需做心移植。如一例临床诊断为心肌病，EMB 诊断为巨细胞性心肌炎，病人未做移植，经治疗康复了。②曾患肿瘤的病人是否适合心脏移植？在匹兹堡，有 11 例病人过去有肿瘤病史，其中有几个病人 EMB 认为因应用抗肿瘤药物引起心脏毒性反应导致心力衰竭，是心脏移植适应证，所有这些病人移植术后情况都比较好，说明曾患肿瘤的病人并非心脏移植的禁忌证。③通过心内膜活检，检查移植前供体和受体心脏是否存在

病变。有些病在移植术后可再发，分两种情况：受体患有结节病、淀粉样变、巨细胞性心肌炎等疾病，术后移植术可发生同样的疾患；另一种是供体带来的疾病，如色素细胞瘤、巨细胞病毒感染、弓形体病和艾滋病等，移植后供体原有病变可继续发生发展。

心脏移植术后病理改变按发生时间分：(一)立刻发生(Immediate)；(二)早期(Early)，术后 1~3 周；(三)中期(Intermediate)，术后 1 月~1 年；(四)晚期(Late)，术后 1 年以上。

(一) 立刻发生的病变，有两种情况，(1)超急性排异(Hyperacute Rejection)，术后 24 小时内发生，为 ABO 血型不合所致。表现为非常广泛出血，似急性心肌梗塞，二者区别在于前者病变弥漫，后者病变是节段性的。(2)右心室衰竭(Right Ventricular Failure)。右心衰可在术中发生，原因是供体心脏是正常右心室，受体原有肺动脉高压，这时供体正常右心室不能适应肺动脉高压而引起机械性急性右心衰。解决这个问题有几种办法：①可选择较大供体心脏；②选择原来肺动脉压就已很高的供体心脏；③心肺联合移植；④做异位心脏移植。右心衰病理上没有异常表现，主要是血流动力学改变。

(二) 早期病变

1. 再灌注损伤或缺血性改变(Reperfusion or Ischemic Injury)，损伤心肌呈点灶状或心内膜下带状分布，用 Trichrome 染色显示更清楚。

2. 升压药物导致心肌改变(Pressor Effect)，在心肌内引起微小的点灶状坏死和少量炎细胞浸润，不要与排异反应混淆。

### (三) 中期病理变化

1. 急性细胞排异反应。排异反应的分级按 1990 年 ISHT 标准进行。分为 0~4 级, 0~2 级急性排异反应不需治疗, 3 级以上需积极治疗; 如果病变介于 2 个级别之间, 宁可取高一级的诊断, 因这对病人有利, 不会延误治疗。

对病人作 EMB 进行追踪检查, 在移植后第一年内发生的排异反应, 其中有 28% 将发展为更高一级排异。一年以后发现者, 只有 4% 会出现更高一级排异反应。因此一年内 EMB 发现排异反应提示将可能发生更严重排异反应, 应引起临床重视。

对浸润的淋巴细胞进行组织分型, 我个人认为对临床诊断意义不太大。免疫组化方法主要对淋巴细胞进行分型, 标记出 T 细胞, 说明移植后排异反应主要是 T 细胞参与。DrHamman 在这方面做了大量研究工作。因 EMB 只取了局部非常小块的心肌, 这就会产生误差。淋巴细胞分型对基础研究有意义, 它使我们将来可以制造一些专门针对某种淋巴细胞的药物来治疗排异反应。

下面一些情况在组织形态上类似细胞排异反应, 在诊断时应注意鉴别: ①缺血或再灌注损伤。②过去的活检部位。因术后反复做 EMB, 取材部位可能重叠, 此时 EMB 组织心内膜表面可见纤维素及炎细胞浸润。③“Quilty”现象, 淋巴细胞浸润限于心内膜下称为“Quilty A”; 淋巴细胞浸入心肌内, 称“Quilty B”。产生这种现象原因不清, 但不是排异反应, 不需治疗。浸润细胞主要是 T 细胞, 其中还有一些 B 细胞岛。“Quilty”现象有时很像淋巴瘤, 应予注意。④感染。

2. 体液排异反应。体液排异反应表现为血管炎或间质水肿, 但无细胞浸润, 免疫荧光染色可见 IgM、IgG、C<sub>3</sub>、C<sub>12</sub> 及纤维素的沉积。但有时因活检钳的误差或心肌梗塞也可导致水肿和内皮细胞肿胀, 诊断时应注意。犹他州的 Hamman 医生写了很多关于这方面的文章。

排异反应发生后最后结果形成一些瘢痕。排异反应也可发生在心脏传导组织内引起心律失常。

根据 ISHT 规定, 心脏移植后排异反应分级诊断时取材要充分, 取 3 块时, 假阴性率是 5%, 取 4 块下降到 2%, 一般要求 4 块较好; 使用的活检钳也很重要, 小活检钳就应多取几块。

3. 感染性心肌炎。区别排异反应和感染是非常重要的, 常见的感染是病毒、寄生虫和真菌。CMV 和鼠弓形体导致的心肌炎常表现为局灶的或较密的混合性心

肌内细胞浸润。诊断困难的病例, 可用免疫组化或原位杂交的方法辅助诊断。真菌感染现在由于 CSA 代替过去的大剂量类固醇激素进行的免疫抑制治疗而较少见, 血源播散的真菌导致血管壁斑块形成而引起微小的梗死灶。有时一些 CMV 感染并未合并细胞浸润, 诊断时应仔细。有 CMV 感染者病人存活率低, 由此可见鉴别 CMV 感染的重要性。

d、EB 病毒相关的淋巴增殖性疾病, 在免疫抑制治疗的病人, 它的发生率不高。此时淋巴细胞浸润比急性排异反应时重, 但易与“Quilty”现象混淆, 可用原位杂交方法区别这些疾病。

### (四) 后期病变

1. 心肌肥大和纤维化: 所有移植心脏包括儿童的在内在术后数周内体积均增大, 术后一年大多数移植心脏显示心肌细胞肥大和间质纤维增多, 可能是供体缺血导致的纤维化和心肌代偿性肥大。术后长期生存者还可有心脏顺应性和收缩功能的变化。

2. 去神经变化: 移植的心脏不受自主神经系统调控, 心率受体力活动的影响仍较小, 且与正常人相比在达到最大活动量时心率达不到与之相适应的水平。通过药物和电生理研究显示术后长期生存者仍无神经支配。尽管形态学上尚未发现再神经化迹象, 但最近有报告发现移植心脏再神经化的生理学现象。

3. 移植血管病: 最早见于术后 3 个月, 并能导致生存达 22 年之久病人的死亡, 此病可发生于所有年龄的病人及心肺联合移植者。病理表现冠状血管内膜向心性增厚、弹力层轻微损伤和中膜有轻微或无损伤, 病变涉及整个冠脉系统, 尤其血管分支和深入到心肌内的小支, 可能与急性排异有关, 但尚未证实。尽管在心肺联合移植中心脏较少发生排异, 但冠脉系统仍可发病。此病同样可累及大血管和附着于移植物的外膜血管, 偶而可见血管壁的脂斑和灶状钙化, 但尚不清楚其是供体本来存在或是术后发生。血管内膜主要是一些变形的平滑肌细胞和充满脂质的巨噬细胞的增生, 内皮细胞排列常是完好的, 有时可见淋巴细胞。这种病理变化在儿童也是这样, 目前理想的治疗方法是再移植一个心脏。

尽管有上述种种病理改变, 但心脏移植仍不失为终末期心脏病患者提供长期生存和恢复功能的最好方法。

(安贞医院病理科张慧信、许翔整理、张慧信审校)

(1994-10-31 收稿)

(1994-12-01 修回)

## 心内膜心肌活检的应用及适应证

心内膜心肌活检(EMB)是诊断和治疗心脏疾病的一种安全、可靠、易行的先进技术,全世界许多医学中心把 EMB 列为常规检查方法之一。其 60 - 70% 有临床意义。

1962 年日本的 Konno 和 Sakakibara 首先发明了经股静脉到达右心系统的活检钳。西方国家则在 1970 年后才开始应用心肌心内膜活检钳。活检钳工艺不断改进,出现了 Modified Olympus biptome king's endomyocardial biptome、Cordis M biptome 和 Cave - Shultz - Stanford biptome 等不同规格和型号的活检钳。Stanford 钳比 konno 型短,是经颈内静脉到达右心系统。由于 EMB 技术不断提高,使 EMB 在心血管病诊断、治疗和科研方面得到广泛的应用。

心内膜活检技术已发展成一个非常安全的方法。在过去十年中,斯坦福大学医学中心已做了 25000 多例,成人无一例死亡,儿童死因与 EMB 有关的只有一例,因活检钳穿透了心肌损伤冠状动脉而死亡。右室壁很薄,尤其是心尖部仅 2 - 3mm 厚,活检时易穿透,因此一般在室间隔部位取材。假如活检并发心壁穿孔,在组织切片中可看到间皮细胞,此时应提请临床大夫注意观察病情。EMB 的并发症的发生率为 1 - 2%,死亡率不足 0.1%,常见的并发症有:1. 心壁穿孔,有时伴有心包出血。2. 急性心包填塞。3. 系统性或冠状动脉栓塞。4. 室性心律失常或心跳骤停。5. 血管迷走神经损伤。6. 二尖瓣或三尖瓣断裂。7. 气体栓塞。8. 活检部位血管损伤。

EMB 的适应证:①心脏移植前检查及移植后排斥反应的监测和分级。②抗肿瘤药物应用后引起的心肌毒性反应。③急性心肌炎。④特发性心肌病。⑤特殊的心肌疾病。⑥限制性或浸润性心肌疾病。⑦用于科学研究。此外比较少见的是用于心血管内异物的排除。

EMB 的禁忌证:①有出血倾向的疾病如严重的

血小板减少症,抗凝血系统疾病。②病人不予合作。③右心室有附壁血栓,或心肌梗死。④相对禁忌证为有心内分流性疾病。

EMB 标本常规组织学检查,切片厚 4 - 6 $\mu$ m,要取三个不同深度组织切片,常规做 HE 及 Masson 三色染色。PAS 染色在诊断糖原沉积症时有意义,用以诊断致病微生物时意义不大,因为心肌细胞内含大量糖原,易与微生物混淆。非移植病例常规做电镜检查。目前对活检组织检查分析方法很多,如分子生物学技术,微量元素分析、免疫组化、组织化学等,根据需要选用不同的方法。此外 EMB 技术亦可用于实验研究。

对 EMB 标本进行病理诊断时应注意以下几个问题:1. 心肌收缩带。心肌缺血时可出现心肌收缩带。作 EMB 时钳夹也能导致心肌收缩。这两种情况可根据核的形态来鉴别,如果核的形态发生改变则提示可能是心肌缺血造成的收缩带,反之则为人为因素所致。在电镜检查时也有类似情况, I 带因钳夹时心肌收缩而消失。若将钳取组织在室温下放置 10 分钟后再处理,则心肌松弛, I 带清晰可见。但此时线粒体会发生变性。可根据需要选择标本处理过程,我一般选择使线粒体结构完整的方法。2. 取材时如果切断了腱索,可能会出现严重并发症 - 三尖瓣返流。病理学家一旦从组织切片中发现这一情况应立即提请临床医生注意有无三尖瓣返流。3. 连续心内膜活检时有可能取到以前活检部位。4. 必须结合临床综合分析,如有无冠状动脉疾病、患者年龄、过去用药史及是否有过特殊治疗等。这些在 EMB 诊断和治疗心脏疾病中的作用已经介绍了,这里不再赘述。

(安贞医院病理科武 迎整理、张慧信审核)

(1994 - 11 - 18 收稿)

(1994 - 12 - 20 修回)

## 心内膜心肌活检 在心肌病理诊断中的应用

心内膜心肌活检(EMB)在诊断心排异反应方面的应用我已讲过了,这里,我主要讲的是 ENB 在诊断急性心肌炎、原发性心肌病及特异性心肌病中的应用。

心肌炎按其病因可分为两大类:一类为原发性心肌炎,另一类为继发性心肌炎。后者又可分为(1)感染性心肌炎;(2)胶原疾病性心肌炎;(3)毒素等因素导致的心肌炎等等。我重点讲一下原发性心肌炎。

EMB 标本心肌炎诊断采用 Dallas 标准,即只有在心肌细胞坏死或/及心肌细胞变性并伴有变性或坏死的心肌细胞周围有炎细胞浸润时才可诊断为心肌炎,但必须除外急性心肌梗塞(急性心肌梗塞亦有上述病理改变)。需要指出的是,心肌炎的炎细胞浸润可以表现为局灶性的,多灶性的,或是弥漫性的。浸润的炎细胞可以是淋巴细胞,嗜酸性粒细胞,巨细胞或是混合性细胞。在对病人进行第一次 EMB 时,可能有以下三种情况:(1)活动性心肌炎,伴有或不伴有纤维化;(2)临界性心肌炎,炎细胞浸润的程度相对轻些,需要再次活检追踪观察;(3)没有心肌炎的表现。在追踪进行的连续活检中,无论在周围血管、间质以及心内膜内是否有纤维化,心肌炎的进程又可分为三种情况:(1)进行性心肌炎;(2)正在恢复的心肌炎;(3)已经愈合的心肌炎。依据 Dallas 标准通过 EMB 诊断心肌炎是十分有意义的,但毕竟活检是一种形态学方法,Dallas 标准并非是一个十全十美的标准。首先,心肌内炎性细胞浸润并非心肌炎所特有,其它疾病也有炎细胞浸润;其次,在镜下看到多少淋巴细胞可以认为是正常的,而超过了什么限度就可以诊断为心肌炎呢?我们进行了正常心脏内淋巴细胞存在情况的研究,发现在普通人群中,心肌内出现淋巴细胞的机率在 5% 左右。

浸润的炎性细胞的成分能够帮助我们鉴别原发性心肌炎与继发性心肌炎。原发性心肌炎浸润的炎细胞主要为淋巴细胞,尤其在早期阶段。超敏反应性心肌炎以嗜酸性粒细胞为主,而升压药引起的药敏性心肌炎则以中性粒细胞浸润为主,但有时原发性心肌炎与继发性心肌炎还是很难区分的,必须结

合临床综合考虑。

还有一点需要鉴别,即已经愈合的心肌炎与扩张性心肌病。若在镜下发现心肌肥大、纤维化及淋巴细胞的浸润,病理诊断是心肌炎?还是心肌病?这个问题不好回答。因为它有许多淋巴细胞的浸润而且周围没有明显的心肌细胞损伤,所以根据 Dallas 标准我们可以推测它是一个愈合性的心肌炎,而否定它是活动性心肌炎。心肌炎的病理诊断是很难的,EMB 在诊断心肌炎,特别是诊断活动性心肌炎时是很有意义的,但它还有许多不足之处,有待改进。

同心肌炎类似,心肌病也可按其病因分为二类,一类为原发性心肌病,一类为继发性心肌病。其中前者又可分为(1)扩张型心肌病;(2)肥厚型心肌病;(3)限制型心肌病;(4)右室发育不良。后者又可分为(1)感染性心肌病;(2)代谢性心肌病(如血色素沉着病,淀粉样病);(3)内分泌性心肌病;(4)神经肌肉性心肌病等等。

在原发性扩张型心肌病中,我们可以看到心肌的肥厚,核的增大、变形及纤维化,但这些表现均不具特异性,可以说它符合心肌病的诊断标准,但不能肯定地说它就是心肌病。当病人出现了充血性心力衰竭,左室扩大和左心功能不全这样一组综合征时,可能有三个原因:(1)心肌炎;(2)心肌病;(3)心肌梗塞。我们在对 EMB 标本作出诊断时必须结合临床和实验室检查进行全面考虑。例如,我们在镜下看到了心肌肥厚及纤维化而病人的年龄为 16 岁,则我们结合临床就基本上可以排除冠状血管疾病,而应考虑是心肌病了;若病人的年龄为 60 岁,则心肌病的可能性不大,如果患者做了冠脉造影,冠状血管正常,那么再诊断为心肌病就有一定把握了;若冠脉造影结果异常,则不能诊断为心肌病,而是由冠状血管疾病引起的上述病理改变了。在扩张型心肌病中有一个相对特征性的表现:心肌细胞原纤维成分的消失,导致心肌细胞空泡样变。然而,心肌缺血时,亦可有上述病理改变,而心肌炎则不具备这种表现,而我们通过 EMB 再结合临床就可将上述三种可能的疾病互相鉴别开了,所以说 EMB 在诊断扩张型心

肌病时是有意义的。

在肥厚型心肌病中,所谓的心肌肥厚是非对称性的心肌肥厚,而非向心性的心肌肥厚。在肥厚型心肌病时,心肌肥大,肌纤维排列紊乱,但只有在室间隔深部才可看到肥大的心肌排列紊乱,EMB 只能取到心内膜和浅层隔肌。因此,EMB 诊断肥厚型心肌病的意义不大。

EMB 在限制型心肌病中是可以应用的。如弹力纤维增生症,心内膜纤维化等疾病,从 EMB 标本中,可以看到心内膜明显增厚,弹力纤维染色,正常心肌的弹力层在心内膜下,而在弹力纤维增生症中,心内膜层有大量的弹力纤维。

右室发育不良,主要表现为心脏的重量正常或轻度增加,同时伴有右心扩张,右室心肌部分缺如和/或被脂肪组织及纤维组织替代,以致室壁菲薄,有时伴有心肌细胞的变性或坏死及炎细胞浸润。发现有这种病理改变时,我们病理科医生应提醒临床医生除外右室发育不良,但不能下此诊断,因为引起心肌内脂肪组织增多还有其它疾病,如 Cushing 病,单纯性肥胖以及心肌脂肪瘤等。目前,我还不能肯定地说,EMB 在诊断右室发育不良中是非常有意义的,但这种方法对临床诊断会有一定帮助。

继发性心肌病进行 EMB 是有意义的。因为在继发性心肌病中,不同的疾病在组织形态上有其特征性,通过特殊染色,可以鉴别诊断结节病、血色素沉着病、淀粉样心肌病等。

在这里,我要强调的是:EMB 电镜标本中心肌细胞核的变化是至关重要的。核的形状在诊断心肌病时是很重要的一个指标,大部分心肌病都有核的变化。心肌细胞形态学测量指标有三种:(1)心肌的大小,原发性心肌病的心肌比对照组明显增大;(2)核的大小(面积);(3)核形因子(nuclear form factor)。上述三种指标尤其是核形因子在诊断及鉴别诊断心肌病时均是有意义的。例如,在鉴别原发性心肌病与继发性心肌病时,若是由抗肿瘤药物引起的药物毒性心肌病中,核形因子较大,心肌细胞大小正常,而原发性扩张型心肌病时则核形因子变小,心肌细胞肥大。由此,就将原发性心肌病与继发性心肌病鉴别开了。

有时,EMB 会幸运而偶然地发现某些疾病。如一位患者感冒后出现心律失常,EMB 竟发现是淋巴瘤。又如,一位正在进行心脏搭桥术的病人,术中发现病人心脏扩大及心肌肥厚,术中取心脏组织送检,结果诊断为淀粉样心肌病。

综上所述,心内膜心肌活检在非移植病例中,尤其是在诊断活动性心肌炎、原发性扩张型心肌病、限制型心肌病以及继发性心肌炎中是很必要的,亦是很有意义的。

(安贞医院病理科 张慧信 方 微 整理  
张慧信 审校)

(1994-11-04 收稿)

(1994-12-20 修回)

# 心内膜心肌活检 在儿童心脏移植中的应用

心内膜心肌活检(EMB)技术的改进以及活检钳型号的发展使 EMB 能在儿童以及新生儿中应用。目前,全世界儿童心脏移植的例数约为 1600 例左右。有 63 个医疗中心可以给 0~1 岁的儿童做心脏移植;135 个医疗中心可以给 1~18 岁的病人做心脏移植,其中 6~18 岁年龄组的移植例数最多。另外,现在有些婴幼儿做了心肺联合移植。儿童做心脏移植的病种随年龄而不同。小于 1 岁的婴儿主要的是先天性心脏病。年龄较大的儿童多为心肌病或心肌炎。移植后受体二年存活率在 60% 左右。

在 Stanford 大学医学中心 30 例作心脏移植的儿童作了 521 例次 EMB,年龄分布在 1 月至 15 岁(平均 8.1 岁),其中只有 1.5% (8/521)所取的标本

不足以诊断,23% (121/521)为急性排异反应。在我院患儿死亡原因与 EMB 有关的只有一例,2 个月月龄的婴儿做 EMB 时,因活检钳穿透右室壁而死亡。新生儿 EMB 危险性很大。

儿童作 EMB 存在一些不利因素。(1)给儿童做 EMB 时需要给予镇静剂甚至是全麻,这就增加了活检的危险性;(2)活检有可能造成大血管(包括冠状动脉)的损伤和心脏穿孔;(3)取材时技术上的失误。尽管如此,用心内膜心肌活检的方法来监测儿童心脏移植后的排异反应还是很重要的。儿童急性排异反应的分级与成人相似。

儿童的 EMB 与成人的 EMB 有下述不同点:

(1)取材组织的大小不同。在成人,用 9F 的活

检钳取 3 块组织,其假阴性率为 5%,而儿童用的活检钳要小的多,所以其假阴性就更高了。因此,病理医生不能仅根据 EMB 阴性而排除急性排异反应的存在。

(2)心肌细胞的形态不同。在儿童,心肌细胞的胞核与成人比偏小,但若同其相应的心肌细胞大小比,则胞核又显大,淋巴细胞的大小与儿童心肌细胞的胞核大小差不多,所以我们读片时常误认为淋巴细胞是心肌细胞核。免疫过氧化物酶标记或是福尔马林派若宁染色可以使浸润的淋巴细胞着色,以帮助鉴别活化的免疫细胞。

(3)儿童的移植心发生血管炎的机率比成人高得多,可以表现为血管内膜炎或全血管炎。全世界已有 45 名儿童因此病不得不再做移植。

(4)移植后接受“三联治疗”的儿童 EMB 组织中“Quilty”现象比成人多见。Quilty 现象可发生在移植术后的早期阶段及晚期阶段,甚至移植术后 5 年

的病例。许多儿童 Quilty 现象很明显却没有任何急性排异反应的征象,对未伴随急性排异反应的 Quilty 现象不作治疗,也没有任何不利的影响。

(5)营养不良性钙化在儿童 EMB 标本中更常见。钙化常发生在缺血再灌注损伤或是服用升压药损伤的区域,前次活检处以及排异反应发生的部位。

综上所述,我们得出以下两个结论:(1)心内膜活检在儿童及婴幼儿中是可以应用的,心内膜活检在监测儿童的病变上是很有意义的。(2)儿童及婴幼儿进行 EMB 本身存在与成人相比更特殊的危险因素,尤其是给 1 岁或 1 岁以下的小儿进行 EMB 时,大血管(包括冠状动脉)或心室的穿孔及麻醉意外的危险性更大。

(安贞医院病理科 方微 整理 张慧信 审核)

(1994-10-31 收稿)

(1994-12-01 修回)

## 肺移植病理

1969 年,休斯敦的 Cooley 医生成功的给一个孩子做了肺移植,这个孩子活了 3 个月。1981 年,Stanford 的 Shumway 和 Reitz 医生做了第一例心肺联合移植。1981 年 CSA 的应用,解决了肺支气管吻合口愈合问题,使肺移植例数逐年增加,1988 年达顶峰。

在 Stanford 大学医学中心,截至 1994 年肺移植总数 110 例,包括双肺移植(Double Lung Transplantation: DLT)、心肺联合移植(Heart Lung Combined Transplantation: HLCT)、双侧肺移植(Bilateral Lung Transplantation: BLT)及单肺移植(Single Lung Transplantation: SLT)。病人年龄分布在 4 个月~52 岁,男女例数基本对等(58:52)。肺移植主要病因是原发性肺动脉高压和肺的囊性纤维化,其次是  $\alpha_1$  抗胰蛋白酶缺乏症。

从 1981 年到 1987 年早期肺移植病人一年存活率是 60%,和心脏移植比不很理想;从 1988 年到 1993 年与早期相比情况无大的改观。病人存活最长的是 10 年左右(因 1981 年才开始手术)。

单肺移植预后与受体原患疾病有关,肺气肿病人移植后预后较好,一年生存率达 80%, $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症和原发性肺动脉高压者预后均较差。在欧洲大部分病人因吸烟引起肺气肿,这种病人可用 SLT 进行治疗。DLT 和 BLT 相比,后者预后较好。

肺移植术前作经支气管活检(TBB),可以除外受体肺的活动性感染及肿瘤性疾病,若有可能,可了解供体肺情况。移植术后 TBB 可以:监测排异反应并进行分级;是否发生感染;是否有肿瘤发生;进行有关的科学研究。在做 HLCT 时,Shumway 医生曾设想通过监测心脏排异来反映肺排异反应,实践证明这个设想不可行,HLCT 时,肺移植排异反应比心排异反应重,EMB 不能监测肺排异反应。

TBB 一般取材 4~5 块,组织标本常规作三种染色:HE 染色、结缔组织染色和银染色。

术后早期(2 周内)就可发生一些并发症:(1)原发的移植植物衰竭。(2)胸内出血。(3)吻合口断裂,主要与术中结扎供应该区的支气管动脉引起的组织缺血坏死或/及感染有关。吻合口断裂发生率在 HLCT 中是 2%,SLT 为 4%,DLT 为 17%。(4)感染,通常发生的是真菌感染。(5)移植植物缺血或再灌注损伤。(6)器官本身的在移植过程中所致的损伤。

肺活检细胞排异反应的分级,根据 1990 年国际心肺移植学会制定的标准进行:

A. 急性排异反应:分为 0~4 级,0 级无排异反应。1~4 级附加的 a、b、c 或 d 分别表示细支气管有、无炎症,大气道炎症或未见支气管。

B. 急性气道损伤,无纤维瘢痕形成:粘膜和粘膜下混合性单核细胞浸润,粘膜下腺体、上皮损伤和单

个细胞坏死及鳞状上皮化生。根据发生部位不同分为:1.淋巴细胞性支气管炎。2.淋巴细胞性细支气管炎。

C.慢性气道排异反应:气道腔内有瘢痕组织,呈向心性或偏心性分布,并可伴有细支气管壁平滑肌的损伤和向支气管周围间质的纤维化。根据气道堵塞程度分为:1.不完全闭塞性细支气管炎。2.完全闭塞性细支气管炎。根据有无单核细胞浸润,又分为(a)活动性和(b)非活动性完全或不完全闭塞性细支气管炎。

D.慢性血管排异

动静脉血管内膜的纤维性增厚,原因不清,可能与心肺联合移植中的冠状动脉病变和肺的闭塞性细支气管炎有关,有时可见内皮下、内膜、中膜中的单核细胞浸润。

E.血管炎

血管内膜以淋巴细胞为主的单核细胞浸润,偶见中性白细胞,可能与血管壁的部分坏死有关,与其它炎性变化不同之处在于血管周围无相应的改变。

对 TBB 标本进行病理诊断时必须注意以下几方面情况:

(1)当患者有急性或活动性慢性排异反应时,再次 TBB 与上次活检相比,若病变无变化、炎细胞减少或消失,可相应的诊断为进展期(Ongoing)、缓解

期(Resolving)或愈合期(Resolved)排异反应。

(2)TBB 时,至少应取 5 块肺组织。

(3)组织学检查:①应作三个水平的切片,HE 染色。②Masson、三色、弹力等结缔组织染色以观察粘膜下有无纤维化。③银染色观察有无真菌或肺孢子菌感染。此外,还可做些其它病原体的检查及一些研究工作。

(4)当血管周围和间质内有单核细胞浸润时,在诊断排异反应前应除外:肺炎症;淋巴细胞增生性疾病;气管周围正常的淋巴组织;取到了上次取材部位;原来疾病的再发,如肉瘤、组织细胞增生症 X 或特发性肺纤维化等;移植体缺血或再灌注损伤。

(5)其它引起的气道瘢痕形成的原因:感染;异物吸入;机化性肺炎。

(6)感染与排异同时存在。

病理学家在器官移植中的作用非常重要,在移植前 TBB 检查为临床提供信息,以保证手术的成功;移植后 TBB 监测排异反应,使病人得到及时治疗,提高存活率及存活质量;进一步的研究工作,有利于使器官移植得到更进一步的发展和提高。

(安贞医院病理科 张慧信、许翔整理,张慧信审校)

(1994-11-18 收稿)

(1994-12-20 修回)

(上接第 100 页)

正常,提示缺氧时肺内抗氧化能力减弱,这可能是肺内自由基增加的重要原因。研究表明,自由基可引起离体肺动脉条收缩或动物灌流肺动脉压上升<sup>[1][2]</sup>,因此,缺氧时肺抗氧化能力下降、自由基增加及其脂质过氧化反应增强可能在 HPAH 的发生、发展中有一定作用。

参考文献

1 余荣环,张珍祥,刘作志.氧自由基对肺血管的影响及其作用机制.国外医学呼吸系统分册,1994,14(1):32.  
2 Sun RY, Wang AK, Yan YZ, et al. The role of activated neutrophils and free radicals in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Chin Med Sci J, 1993, 8(1):15.

3 Heffner JE and Repine JE. Pulmonary Strategies of antioxidant defense. Am Rev Respir Dis, 1989, 140(3):531.  
4 薛全福,谢剑鸣,胡长贵,等.常压缺氧性肺动脉高压模型的建立.中华结核和呼吸杂志,1989,12(6):350.  
5 Ohkaw H. Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric reaction. Anal Biochem, 1979, 95(2):351.  
6 李益新,方允中.超氧化物歧化酶活力测定的新方法—化学发光法.生物化学与生物物理学进展,1983,2(2):59.  
7 Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease - free radicals and tissue injury. Lab Invest, 1982, 47(5):412.

(1994-08-15 收稿)

(1994-11-01 修回)