

- 100(4): 943-952.
- [11] Roson B, Carratala J, Fernandez-sabe N, *et al.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. Arch Intern Med. 2004; 164(5): 502-508.
- [12] Fernandez-sola J, Junque A, Estruch R, *et al.* High alcohol intake as a risk and prognostic factor for CAP[J]. Arch Intern Med. 1995; 155(15): 1649-1654.
- [13] Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, *et al.* Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT[J]. Am J Roentgenol. 2000; 174(6): 1745-1750.
- [14] Wu CL, Yang DL, Wang NY, *et al.* Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of VAP in patients with treatment failure[J]. Chest. 2002; 122(2): 662-668.
- [15] Luna CM, Vujcich P, Niedeman MS, *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia[J]. Chest. 1997; 111(3): 676-685.
- [16] Feinsilver SH, Fein AM, Niedeman MS, *et al.* Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia[J]. Chest. 1990; 98(6): 1322-1326.
- [17] Dunn LJ, Marie TJ, Mackeen AD, *et al.* The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization[J]. Chest. 1994; 106(1): 23-27.
- [18] Bernard GR, Vincent JV, Laterre PF, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med. 2001; 344(10): 699-709.

收稿日期: 2007-01-15 修回日期: 2007-08-29

肺移植病理的进展

王彦丽(综述), 张容轩(审校)
(上海市肺科医院病理科, 上海 200433)

中图分类号: R655.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2007)19-1480-03

摘要: 肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。肺移植病理的研究多集中在并发症病理方面。由于能够获取的病理组织很少, 所以缺乏这方面的研究。有学者提出心肺移植术后应常规行支气管活检、支气管肺泡灌洗细胞学检查, 而不是怀疑有排斥反应时才检查。经支气管肺活检是诊断排斥反应的金标准, 应将其列为术后监护的常规项目, 但因存在争议应用不多。术后常见的并发症有缺血再灌注损伤、排斥反应、感染等, 这些都是影响术后生存率的重要原因, 特别是慢性排斥反应更是影响心肺移植患者长期生存的主要原因, 需要进一步研究以明确其发病机制, 开发更特异有效的防治药物。

关键词: 肺移植术; 病理学; 并发症

Pathological Progress of Lung Transplantation WANG Yan-li, ZHANG Rong-xuan. (Department of Pathology, Lung Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Lung transplantation (LTx) is an effective therapy for lung diseases in advanced stage. Pathological study of lung transplantation mainly focused on the pathology of its complication. We still lack of study related to this aspect because of little tissue acquired. Some scholars showed that patients with pulmonary and heart transplantation should conventionally have cytological examination of bronchial biopsy, bronchovesicular lavage but do these till bearing suspicion of reject reaction. Transbronchial lung biopsy is the "gold standard" in diagnosing reject reaction, which should be considered as common item of postoperative monitoring, but it is actually seldom used because of its many disputation. The common postoperative complication are ischemic reperfusion injury, reject reaction, infection and so on, which are the important causes affecting postoperative survival rate, especially chronic reject reaction is the main cause affecting long term survival of patients with lung and heart transplantation, which needs further studying in order to recognize its mechanism of action as well as to explore specific and effective drugs of prevention and therapy.

Key words: Lung transplantation; Pathology; Complication

肺移植是终末期肺疾病的一种治疗方法。1985~2003年, 国内外报道的心肺移植数量每年由13例上升到1703例。肺移植与其他器官移植相比并发症的发生率、病死率和感染都较高。尽管手术技术和免疫抑制剂不断发展, 肺移植术后5~10年的生存率没有多大改变^[1]。自1992年, 接受手术患者人数不断增加, 且有患者年龄>60岁, 病情不稳定和处于进展期的患者也更多的考虑肺移植^[2-4]。对于临床医师和病理专家而言, 肺移植后并发症的甄别和处理是最为迫切的问题。关于肺移植病理的研究也多集中在并发症病理方面, 现综述如下。

移植手术后的并发症依时间而不同, 围手术早期最常见的并发症: 缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)、感染、技术问题和急性排斥反应, 手术3个月后普遍的并发症是

肺部感染。兹将各主要并发症介绍如下。

1 IRI 对肺移植的影响

虽然供体的保存切取技术有了很大提高, 但仍然有15%~20%的肺移植患者出现IRI, 由此引起的死亡所占比例高达40%~60%。临床上表现为非心源性肺水肿和不明原因的渐进性移植肺功能损害, 大多于术后72h内出现。IRI的发病机制仍不很清楚, 炎性细胞的聚集和血管内皮细胞的功能障碍可能起着很重要的作用。形态学改变多见血管和支气管周围水肿、淋巴管扩张及肺泡内含蛋白质丰富的液体、巨噬细胞及中性粒细胞聚集。

IRI的发病机制可能与各种不同的细微变化有关^[5]。这些包括与之相联系的多种因素, 如捐赠者、移植保存的方法、缺血后植入和再灌注的影响。由于患者颅压升高以及冷保存移植体的缘故, 移植后的肺因为细胞因子的媒介而易于发生IRI。保存供体用的电解液混合物成分的改变, 加上氮氧化物、前列腺素类和白细胞的损耗已经可显示IRI的发生和严重性^[5-8]。确保移植肺足够的膨胀, 防止肺膨胀不全和过膨胀, 这也有效的降低IRI^[5-9]。最后, 移植肺的再灌注会造成上皮和内皮不同程度的损伤。黏附分子、细胞因子、内皮素的上调, 淋巴细胞和嗜中性粒细胞的损伤, 补体激活、凝血-纤溶的升高, 细胞凋亡和内在氮氧化物的减少都参与了此损伤过程。

2 排斥反应对肺移植的影响

肺的排斥反应可分为超急性、急性和慢性, 由于免疫匹配

的排斥反应成为一个棘手的问题。值得注意的是急性排斥反应几乎所有患者在手术后早期都会遇到, 很少表现为严重的临床问题。相比之下, 慢性排斥反应则是肺移植后期死亡的最普遍的潜在原因, 而且非常麻烦, 因为它的发病机制所知甚少, 也没有有效的治疗方法。Yoshida 等^[10]发现抗 V 型胶原淋巴细胞表达白细胞介素 17 和白细胞介素 23, 可诱导初始和已治愈的肺移植排斥反应, 但更进一步的研究还没有进行。

排斥反应分类的最有用方法是经活组织检查荧光显微镜观察, 典型的组织学表现是血管周围淋巴细胞浸润。国际上认可的肺排斥反应分类是由 Yousem 等^[11]于 1996 年修订的, 详见表 1。

表 1 肺排斥反应分类和分级

A. 急性排斥反应	
0 级: 无明显异常	4 级: 中度急性排斥反应
1 级: 最小的急性排斥反应	a. 有支气管炎的证据
a. 有支气管炎的证据	b. 无支气管炎的证据
b. 无支气管炎的证据	c. 有大气道炎症
c. 有大气道炎症	d. 无细支气管评估
d. 无细支气管存在	B. 活动性气道无疤痕性损伤
2 级: 轻度急性排斥反应	1. 淋巴细胞性支气管炎
a. 有支气管炎的证据	2. 淋巴细胞性细支气管炎
b. 无支气管炎的证据	C. 慢性气道排斥反应
c. 有大气道炎症	1. 阻塞性细支气管炎: 部分
d. 无细支气管评估	a. 活动性
3 级: 中度急性排斥反应	b. 非活动性
a. 有支气管炎的证据	2. 阻塞性细支气管炎: 全部
b. 无支气管炎的证据	a. 活动性
c. 有大气道炎症	b. 非活动性
d. 无细支气管评估	D. 慢性脉管排斥反应
	E. 脉管炎

肺排斥反应的临床表现分别介绍如下。

2.1 超急性排斥反应 超急性排斥反应的诊断需要根据临床表现、血清学、组织学及免疫荧光所见进行综合的临床病理学判断。多发生于术后 24 ~ 48h。如出现以下症状应怀疑超急性排斥反应的发生: 肺脏明显充血、水肿, 移植肺的支气管口有大量血性泡沫样痰。光镜下可见明显肺水肿、肺泡内出血、血管内血小板/纤维蛋白血栓形成、毛细血管充血、肺间质中性粒细胞浸润及内皮、上皮细胞损伤。确诊有赖于组织学检查, 免疫荧光可见 IgG 沉积于内皮, 沿血管壁和肺泡分布, 免疫学上通过供体 T 和(或) B 淋巴细胞进行交叉配型可见 IgG 介导的淋巴细胞毒反应呈强阳性。患者若能生存, 则形成弥漫性肺泡损伤。

2.2 急性排斥反应 急性排斥反应是肺移植术后最常见的并发症, 大多数在 1 年内至少发生 1 次^[12]。急性排斥反应有典型的临床表现呼吸困难、低热、肺门周围间隙渗出、缺氧和白细胞计数增加。第 1 次很典型的临床表现发作出现在手术的第 5 ~ 7 天。患者在手术后最初的 2 个月期间会发作几次。过去常通过对大剂量甲泼尼龙(通常 500 ~ 1000mg)的快速反应来确定疑似病例, 但上述临床症状可能会与感染相混淆。

急性排斥反应以血管外周及间质单核细胞浸润为其特征, 并有呼吸道炎性改变, 急、慢性排斥反应的鉴别以是否有

Burns 等^[14]在比较经肺穿刺活检和手术后活检诊断排斥反应时发现, 手术后活检将排斥反应的诊断率提高了 33%, 使 41 例患者中的 15 例因新的诊断而改变治疗方案, 因此手术活检在这些患者中具有一定价值。但移植手术后早期开放性肺活组织检查(把管子插入患者肺)的价值有限, 因为在早期活检的 11 例患者中仅有 1 例, 后期 27 例患者中有 8 例的诊断和治疗方案改变^[15]。目前为止, 开放性肺活检的临床应用问题未得到解决。

急性排斥反应通常可有效的控制且大多数患者对甲泼尼龙第 1 次使用反应快速。如严重排斥反应的再次发作, 应考虑用抗胸腺球蛋白或 OKT3(单克隆抗 T 淋巴细胞抗体)的溶细胞治疗。另外, 证据表明选择性免疫抑制剂, 如 FK-506 也可在这种情况下起作用。

2.3 慢性排斥反应-阻塞性细支气管炎综合征 慢性排斥反应主要的临床表现是 1s 用力呼气量(forced expiratory volume in 1s, FEV₁)的进行性下降, 且先于呼吸困难的症状出现。一些患者会出现急性发热伴呼吸困难和哮喘, 影像学表现为弥漫性、双侧性网状病变、肺泡内病变和斑片状肺炎性实变。在移植过程中需要每天用肺活量计手工测量患者的 FEV₁。尽管慢性排斥反应不断发展, 但是胸片和 CT 扫描可能是正常的, 其病理特点是阻塞性细支气管炎。

阻塞性细支气管炎是终末细支气管和肺泡道的一种炎性反应。病理改变对诊断是特异性的, 规则排列的炎性渗出物和结缔组织栓均匀分布于终末支气管、细支气管、肺泡道和肺泡, 该病变可处于不同的机化期。某些区域主要由炎性细胞和蛋白性渗出物构成, 另一些区域主要由疏松的黏液样结缔组织而炎症不明显, 或者为更为质实的胶原。受累呼吸道附近的肺泡含有泡沫状巨噬细胞、炎性细胞和细胞碎片, 有时含有胆固醇结晶。这种局限于肺泡腔的反应是末端小呼吸道阻塞的线索。肺泡间隔有不同程度的慢性间质性炎症和肺泡萎陷。低倍镜下出现末端呼吸道中有均匀分布的结节、结缔组织栓、机化结缔组织和炎症阻塞, 对阻塞性细支气管炎的诊断有提示作用。上皮细胞脱落、支气管壁逐渐被纤维组织取代, 最终完全的纤维性阻塞, 肺泡过度膨胀。

阻塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)用于描写移植后功能的后期衰退, 这不属于急性排斥反应、感染或因支气管吻合口并发症引起的机械性阻塞。Cooper 等^[16]于 1993 年对 BOS 进行了评分和分级, 见表 2。

表 2 阻塞性细支气管炎综合征评分系统

0 级: 无明显异常; FEV ₁ > 基线值的 80%
a. 无阻塞性细支气管炎的病理表现
b. 有阻塞性细支气管炎的病理表现
1 级: 轻度阻塞性细支气管炎综合征, FEV ₁ 为基线值的 66% ~ 80%
a. 无阻塞性细支气管炎的病理表现
b. 有阻塞性细支气管炎的病理表现
2 级: 中度阻塞性细支气管炎综合征, FEV ₁ 为基线值的 51% ~ 65%
a. 无阻塞性细支气管炎的病理表现
b. 有阻塞性细支气管炎的病理表现
3 级: 重度阻塞性细支气管炎综合征, FEV ₁ ≤ 基线值的 50%

肺移植受者的 BOS 发生率随着时间的增长呈稳步上升的趋势, 于是评分和分级对于判断预后非常重要。Chaparro 等^[7]报道发生 ≥ 1 级级别 BOS 的移植受者中有 63% 的存活期 > 5 年。但是 BOS 的确诊没有必要非得做组织学诊断, 它只是疾病阶段分类的修饰, 只要临床上表现典型就可确诊进行加强免疫抑制(氨甲蝶呤和放射烟雾型环孢霉素等)的治疗, 目的是让进展减慢, 并不能改变功能障碍。

3 感染对肺移植的影响

感染是肺移植后常见的并发症和死亡原因, 感染也易于发生排斥反应, 据报道严重排斥反应都是紧随细菌和病毒感染建立之后。感染部位主要发生在下呼吸道, 原因与呼吸道和空气直接接触、淋巴回流障碍及免疫抑制药物的应用等有关; 病原体包括细菌、霉菌、病毒, 以细菌性肺炎最为常见, 尤其当供者为脑贯通伤的患者, 移植肺更易发生葡萄球菌性肺炎。绝大多数经静脉给予抗生素治疗能够迅速治愈, 但大多数患者既发展为阻塞性细支气管炎, 又获得致死性机会性感染, 使得排斥反应更加严重。细微的临床监护和常规的活组织检查是避免急性排斥反应发作和巨细胞病毒感染的好方法, 而支气管灌洗的细胞检查(包括组织特染和免疫组织化学)多用于评定感染情况及感染类型^[18]。对于儿童肺移植来说, 腺病毒性肺炎在儿童中是相对普遍的病原体, 是这个年龄群体病死率的主要原因^[19]。

另外, 值得注意的是肺移植术后的真菌感染, 一半以上的病原是曲霉菌, 而曲霉菌感染往往都是致命的, Haydock 等^[20]报道, 曲霉菌病发生率为 6.2%~12.8%, 高峰在术后 10d~2 个月, 病死率高达 30%~52%, 目前尚无特效的治疗方法。明确诊断肺移植患者的真菌感染, 可通过支气管镜做定期的真菌培养, 有助于肺移植术后曲霉菌感染的早期诊断, 可了解呼吸道狭窄与否及取材活检, 以判断真菌侵犯支气管黏膜的程度, 从而明确抗真菌治疗的效果。临床上针对真菌感染所采取的预防性治疗, 其效果已经得到公认。有研究报道, 应用两性霉素 B 雾化吸入可以明显降低肺移植后侵袭性曲霉菌病的发生率^[21]。总之, 在真菌感染的预防及治疗上, 还没有成熟的统一方案, 尚有待今后进一步研究。

4 展望

随着器官保存技术和 IRI 的预防, 肺移植患者的短期和长期生存率不断升高, 引起了全世界学者对肺移植的兴趣^[21]。但肺移植病理的研究很少, 为加强这方面的研究, Valente 等^[18]提出, 为所有心肺移植术的患者都应进行常规的支气管活检、支气管肺泡灌洗检查, 而不是怀疑有排斥反应时才做, 在进行活组织检查时, 技术非常重要, 病理学者为了防止偏见, 在组织处理上进行标本的连续切片以提高病理诊断的敏感度。经支气管肺活检是诊断排斥反应的金标准, 应将其列为术后监护的常规项目, 因存在争议应用不多^[12]。慢性排斥反应是影响心肺移植患者长期生存的主要原因, 需要进一步研究以明确其发病机制, 开发更特异有效的防治药物。

参考文献:

- [1] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report-2005[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(10): 1157-1172.
- [2] de Perrot M, Weder W, Patterson GA, *et al.* Strategies to increase limited donor resources[J]. Eur Respir J, 2004, 23(3): 477-482.
- [3] de Perrot M, Snell GL, Babcock WD, *et al.* Strategies to optimize the use of currently available lung donors[J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(10): 1127-1134.
- [4] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, *et al.* Ischemia-reperfusion-induced lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(4): 490-511.
- [5] Wittwer T, Franke UF, Fehrenbach A, *et al.* Experimental lung transplantation: impact of preservation solution and route of delivery[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 1081-1090.
- [6] Kawashima M, Nakamura T, Schneider S, *et al.* Iloprost ameliorates post-ischemic lung reperfusion injury and maintains an appropriate pulmonary ET-1 balance[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(7): 794-801.
- [7] Ardehali A, Laks H, Russell H, *et al.* Modified reperfusion and ischemia-reperfusion injury in human lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6): 1929-1934.
- [8] Patel MR, Laubach VE, Tribble CG, *et al.* Hyperinflation during lung preservation and increased reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2005, 123(1): 134-138.
- [9] Yoshida S, Haque A, Mizobuchi T, *et al.* Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants[J]. Am J Transplant, 2006, 6(4): 724-735.
- [10] Yousem SA. Perspective on the revised working formulation for the grading of lung allograft rejection[J]. Transplant Proc, 1996, 28(1): 477-479.
- [11] Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, *et al.* Prospective analysis of 1, 235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(10): 1062-1067.
- [12] Yousem SA, Berry CJ, Cagle PT, *et al.* Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection; Lung Rejection Study Group[J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15(1 Pt 1): 1-15.
- [13] Burns KE, Johnson BA, Iacono AT. Diagnostic properties of transbronchial biopsy in lung transplant recipients who require mechanical ventilation[J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(3): 267-275.
- [14] Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain DW, *et al.* Role of open lung biopsy for diagnosis in lung transplant recipients: ten-year experience[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 59(4): 928-932.
- [15] Cooper JD, Billingham M, Egan T, *et al.* A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 1993, 12(5): 713-716.
- [16] Chaparro C, Scavuzzo M, Winton T, *et al.* Status of lung transplant recipients surviving beyond five years[J]. J Heart Lung Transplant, 1997, 16(5): 511-516.
- [17] Valente M, Angelina A, Calabrese F, *et al.* Heart and lung transplantation pathology: the padua experience[J]. Transplant Proc, 2006, 38(4): 1163-1166.
- [18] Kamran Badizadegan MD, Antonio R. Perez-Atayde MD. Pathology of lung allografts in children and young adults[J]. Human Pathology, 1997, 28(6): 704-713.
- [19] Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, *et al.* Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve-month period. The Washington University Lung Transplant Group[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103(2): 329-340.
- [20] Helmi M, Love RB, Welter D, *et al.* Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipient[s]. Chest, 2003, 123(3): 800-808.
- [21] Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY. Lung Transplantation: opportunities for research and clinical advancement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(3): 261-275.

[1] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report-2005[J]. J Heart Lung Trans-