

文章编号: 1000-6281 (2002) 06-0847-05

心脏移植受体的超微结构改变

黄晓峰, 杨家骥, 李向党, 王春梅, 王 爽, 黄 梅
(第四军医大学电子显微镜中心, 陕西 西安 710032)

摘 要: 目的: 观察心脏移植标本的超微结构变化。方法: 通过移植后心脏的心内膜活检, 经固定、常规超薄切片制备, JEM-2000EX 透射电镜检查。结果: 移植后的早期阶段, 未见明显移植排斥反应的心脏心内膜活检显示间质水肿, 偶尔可见毛细血管内皮细胞的肿胀。心肌细胞和内皮细胞内容酶体明显增多。在早期细胞排斥反应阶段, 电镜检查可发现显著的心肌细胞坏死和变性, 并可确定浸润炎细胞的性质。在血管排斥反应阶段, 容易辨认内皮细胞增生、内皮细胞损伤和基底膜的改变。在患有移植性冠状动脉病的病人, 其缺血性心脏具有显著特点: 肌动蛋白丝的缺失比肌球蛋白丝更明显, 肌微丝相对较粗大。结论: 这些改变对于进一步确诊心脏移植受体的排斥和局部缺血是有用的形态学特征。

关键词: 心脏移植; 变性; 心内膜活检; 内皮细胞; 超微结构; 局部缺血

中图分类号: R654.2; R361.3; Q336 文献标识码: A

在不同的实验和临床情况下, 进行动物或人类心脏组织细胞的超微结构检查, 可获得很有价值的病理资料, 其中包括心脏在局部缺血、再灌注、儿茶酚胺损伤、心肌炎、心脏肥大和变性的各种情况下的病理变化^[1~13]。在某种程度上, 移植的心脏也可发生上述类似的病变^[14,15]。本文总结了人心脏移植后心内膜活检材料的电镜检查, 主要描述其超微结构病理特征。

1 材料与方法

收集人心脏移植后心脏活检标本共 6 例, 受体简要临床资料如下:

序号	年龄	性别	心脏移植后时间(月)
1	20	男	1
2	21	男	2
3	45	男	5
4	29	男	12
5	53	男	12
6	42	男	15

进行电镜检查的活检材料用 3% 戊二醛或 Karnovsky 固定液进行固定, 固定时间至少 90min。固定后, 组织用 PBS 洗涤, 再用 1% 锇酸后固定, 并通过系列梯度的丙酮脱水。组织在真空条件下浸透后, 用 Epon812 包埋聚合后制备半薄切片, 在光镜下定位选代表性病变组织。超薄切片经醋酸铀和柠檬酸铅染色, 在 JEM-2000EX 透射电镜下观察、拍

照。

2 结果

2.1 未见排斥反应和发生急性细胞排斥反应心内膜活检标本的超微结构变化

在移植后的早期阶段, 电镜下未见明显移植排斥反应的心脏心内膜活检显示间质水肿, 偶尔可见毛细血管内皮细胞的肿胀。心肌细胞常无明显异常或仅有轻度变性。然而, 一个显著的特点是可见心肌细胞和内皮细胞内有明显的溶酶体(脂褐素)增加(图 1)。心肌细胞急性坏死较为罕见, 心肌细胞常由炎细胞围绕而不发生坏死, 表现为变性改变: 包括收缩带形成(图 2)、肌动蛋白丝聚集和散在的肌丝丧失(包括肌动蛋白和肌球蛋白丝)(图 3)。

2.2 急性血管排斥反应的超微结构变化

在怀疑有早期血管排斥反应的病人, 早期常见显著的内皮细胞肿胀, 偶尔可见肿胀的内皮细胞阻塞管腔, 但并未见内皮细胞的破坏和内皮下纤维素沉积, 基底膜重层不常见(图 4)。心肌细胞的改变与未见明显排斥反应的活检标本表现相似, 可见明显肿胀的管周卫星细胞, 但间质内未见炎细胞浸润。

在中度反复发作的或进行的血管排斥反应的病人, 内皮激活的组织学表现明显: 内皮细胞明显肿胀, 常阻塞血管腔。这些细胞的胞浆内含有大量增多的细胞器, 包括吞饮小泡、高尔基复合体和多聚核蛋白体。常见血管内皮细胞基底膜的重层。血管外形常扭曲, 引起血循环的改变和损伤。偶尔可见内

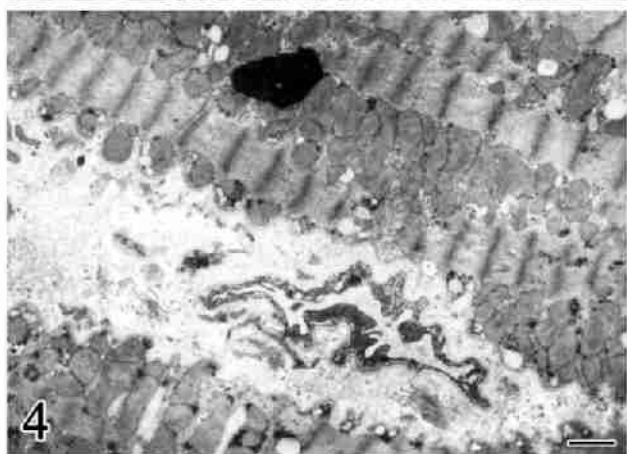
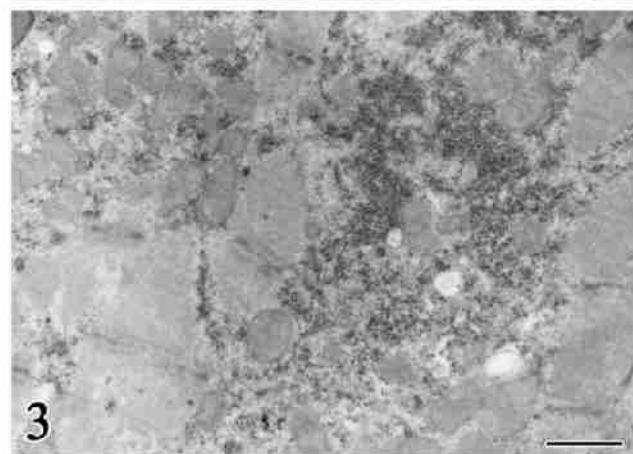
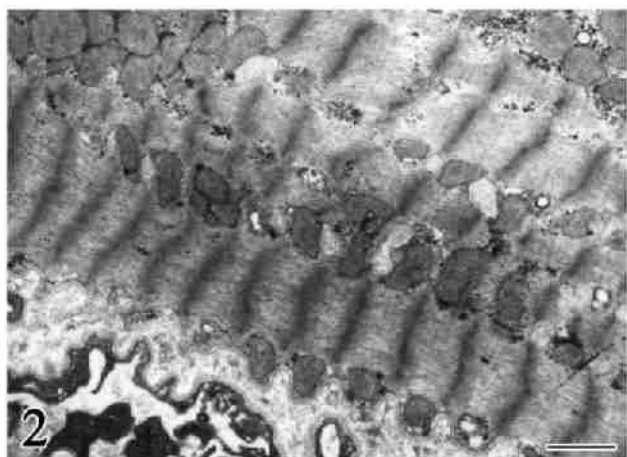
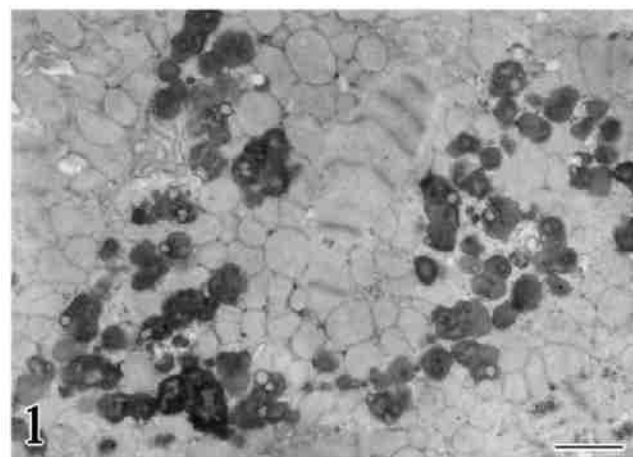


图 1 心肌细胞内溶酶体(脂褐素)明显增加。Bar= $1\mu\text{m}$

Fig. 1 The accumulation of lysosomes within myocytes was remarkable. Bar= $1\mu\text{m}$

图 2 心肌收缩带形成。Bar= $1\mu\text{m}$

Fig. 2 The contraction band formed in myocyte. Bar= $1\mu\text{m}$

图 3 局部散在的肌丝丧失。Bar= $1\mu\text{m}$

Fig. 3 The patchy myofilaments loss of myocyte. Bar= $1\mu\text{m}$

图 4 内皮细胞结构完整, 基底膜清晰。Bar= $1\mu\text{m}$

Fig. 4 The integrity of endotheliocyte and distinct basal lamina were seen. Bar= $1\mu\text{m}$

皮下纤维素沉积, 但未见内皮细胞断裂。

中度血管排斥反应病人的活检结果与以上所见相似。可见内皮细胞坏死, 表现为电子密度增高、细胞收缩, 有时可见从附着的部位脱落。经常可见细胞器散在分布于水肿的间质内, 提示心肌细胞已发生坏死(图 5)。在这种情况下, 间质内可查见罕见的淋巴细胞(图 6)、巨噬细胞和圆胖的成纤维细胞。心肌细胞基本不受累, 偶尔可见部分心肌细胞肌丝缺失或溶酶体增加。超微结构的显著特点是血管的改变比周围心肌细胞的变化更明显。要在超微结构改变上区别中度的血管排斥反应和长期存在的温和的血管排斥反应是困难的。

炎细胞浸润, 在水肿的间质内可查见中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞。电镜检查发现, 除死后常见的心脏变化(如心脏间质显著水肿和心肌细胞缺失)外, 还可发现少量间质炎细胞浸润。毛细血管的超微结构改变显著; 许多内皮细胞坏死; 残存内皮细胞的显著增生, 而未见基底膜重层。

2.3 移植性后冠状动脉病伴局部缺血的超微结构改变

移植性冠状动脉病的活检超微结构改变与在实验动物缺血性心脏的病变相同。肌丝束常表现为肌动蛋白丝的缺失比肌球蛋白丝的缺失更为明显, 因此心肌细胞内看起来都是粗肌丝(图 7)。其他心肌细胞变性的证据包括: 收缩带形成和溶酶体的积聚。

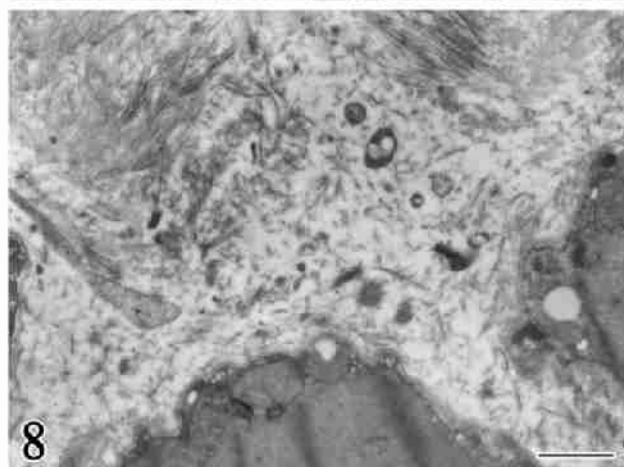
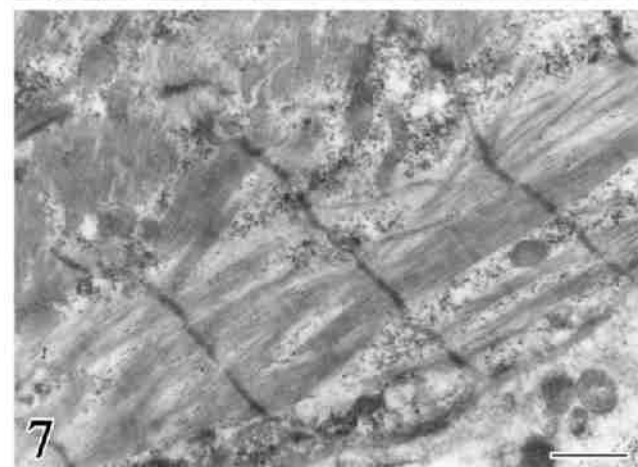
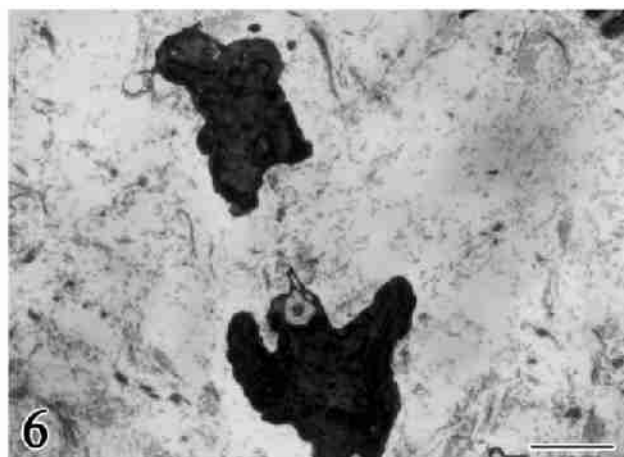
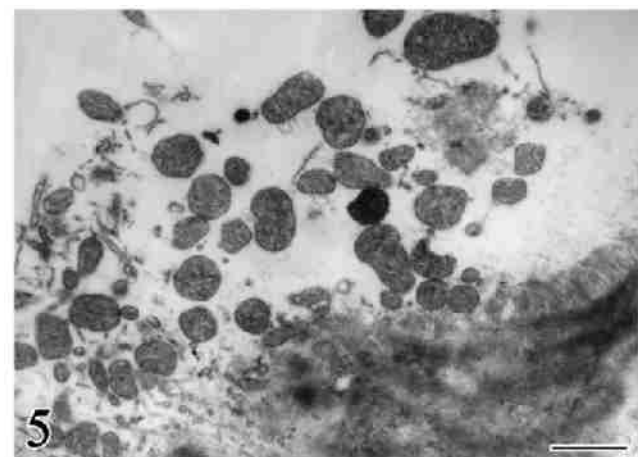


图5 细胞器散在分布于水肿的间质内。Bar= 1 μ m

Fig. 5 The organelles were scattered in the edematous interstitium. Bar= 1 μ m

图6 间质淋巴细胞浸润。Bar= 2 μ m

Fig. 6 The infiltration of lymphocytes in the interstitium. Bar= 2 μ m

图7 肌丝束肌动蛋白丝的缺失比肌球蛋白丝的缺失更为明显。Bar= 1 μ m

Fig. 7 The myofilament bundles showed a more prominent loss of actin than myosin. Bar= 1 μ m

图8 间质内散在分布着心肌细胞的细胞器, 并伴随着杂散聚集的胶原纤维。Bar= 1 μ m

Fig. 8 Myocyte organelles may be scattered around in the interstitium associated with a disperse and random collection of collagen fibrils. Bar= 1 μ m

布着心肌细胞的细胞器, 并伴随着杂散聚集的胶原纤维(图8)。除肌丝束的改变外, 其他改变在心肌细胞变性时都可见到, 无特异性。最早在移植后3个月即发生严重的广泛冠状动脉病。

3 讨论

心脏移植术(包括活检标本和移植术或死后尸检材料)的电镜检查, 可为我们了解心脏的移植排斥的超微结构病理特点提供宝贵的资料, 更容易区分心肌细胞的变性和坏死。在中度(ISHLT3A 或 3B)和重度(ISHLT4)排斥反应的情况下, 心肌细胞真正变性坏死的数量都很轻微, 无特异性相对常见。

论^[15]。在电镜检查时, 血管改变更为明显, 而血管外形的扭曲和基底膜的复层用通常的光镜检查可能不明显。因此, 电镜检查则有助于鉴别长期存在的急性血管排斥反应和慢性排斥反应。最后, 肌丝构成的改变是冠状动脉缺血性损伤的有用且十分常见的超微结构病理特点。与其他心肌细胞变性表现不同的是肌动蛋白肌丝的缺失比肌球蛋白肌丝的缺失更明显。在心内膜活检中, 可作为预报慢性排斥反应的一种有用标志。通常认为急性细胞排斥反应相当于光镜检查时的中度排斥反应, 根据国际心肺移植学会(ISHLT)的标准为 ISHLT 3A 或 3B。除结构有

点, 包括由代偿性肥大的心肌细胞围绕的不规则的疤痕, 主要分布于心内膜下层^[17]。

尽管电镜检查很有价值, 但经常并不是诊断性的。电镜检查对于了解血管改变和心肌细胞损伤之间的关系是有用的。有些研究人员将某些超微结构改变(如肌丝的缺失)作为一种预测指标用于临床, 可部分解释那些未发生明显排斥反应却产生急性心脏失代偿病人的临床表现。因此, 心脏移植的活检材料对许多临床疾病有重要用途^[8, 18]。

参考文献:

- [1] Unverferth D V, Baker P B. Value of endomyocardial biopsy [J]. *Am J Med*, 1986, 80: 22-32.
- [2] Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome[J]. *Pediatrics*, 1998, 101(3 Pt 1): 369-376.
- [3] Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B, Friedl A, Bleese N. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1991, 83(2): 504-514.
- [4] Gottlieb R A, Engler R L. Apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 874: 412-426.
- [5] Sekiguchi M, Yu Z X, Hasumi M, Hiroe M, Morimoto S, Nishikawa T. Histopathologic and ultrastructural observations of acute and convalescent myocarditis: a serial endomyocardial biopsy study[J]. *Heart Vessels Suppl*, 1985, 1: 143-153.
- [6] Fast J H, Kubat K, van Haelst U J, Schuurmans Stekhoven J H. The usefulness of an endomyocardial biopsy in heart disease of unknown etiology[J]. *Int J Cardiol*, 1986, 11(3): 317-328.
- [7] Anversa P, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B. Myocyte growth and cardiac repair[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(2): 91-105.
- [8] Rowan R A, Masek M A, Billingham M E. Ultrastructural morphometric analysis of endomyocardial biopsies. Idiopathic dilated cardiomyopathy, anthracycline cardiotoxicity, and normal myocardium[J]. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1988, 2(2): 137-144.
- [9] Jordan J E, Zhao Z Q, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 43(4): 860-878.
- [10] Baroldi G, Mittleman RE, Parolini M, Silver M D, Fineschi V. Myocardial contraction bands. Definition, quantification and significance in forensic pathology[J]. *Int J Legal Med*, 2001, 115(3): 142-151.
- [11] Veinot J P. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology—general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review[J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18(1): 55-65.
- [12] Simons M, Downing S E. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 1985, 109: 297-304.
- [13] Phadke R S, Vaideeswar P, Mittal B, Deshpande J. Hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy analysis of 14 cases [J]. *J Postgrad Med*, 2001, 47(3): 165-170.
- [14] Frigerio M, Bonacina E, Gronda E, Andreuzzi B, Anjos M C, De Vita C, Mangiavacchi M, Masciocco G, Oliva F, Pellegrini A. A semiquantitative approach to the evaluation of acute cardiac allograft rejection at endomyocardial biopsy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16(11): 1087-1098.
- [15] Kottke-Marchant K, Ratliff N B. Endomyocardial biopsy. Pathologic findings in cardiac transplant recipients[J]. *Pathol Annu*, 1990, 25(Pt 1): 211-244.
- [16] Billingham M E, Cary N R, Hammond M E, Kemnitz J, Marboe C, McCallister H A, Snovar D C, Winters G L, Zerbe A. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation[J]. *J Heart Transplant*, 1990, 9(6): 587-593.
- [17] Hammond E H, Yowell R L, Price G D, Menlove R L, Olsen S L, O'Connell J B, Bristow M R, Doty D B, Millar R C, Kawande S V, et al. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1992, 11(3 Pt 2): S111-119.
- [18] Figulla H R, Rahlf G, Nieger M, Lug H, Kreuzer H. Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1985, 71(6): 1095-1104.

Ultrastructural changes in cardiac transplant recipients

HUANG Xiao-feng, YANG Jia-ji, LI Xiang-dang, WANG Chun-mei, WANG Shuang, HUANG Mei

(Electron Microscopy Center of Fourth Military Medical University, Xi'an Shanxi 710032, China)

Abstract: Objective The ultrastructural changes of transplanted hearts were examined. **Methods:** The endomyocardial biopsy specimens of explanted hearts from cardiac transplant recipients were collected. The tissues were fixed and ultrathin sections prepared as routine. Sections were examined under a JEM-2000EX transmission electron microscope. **Results:** In the early posttransplant period, endomyocardial biopsy specimens from negative transplanted hearts often showed interstitial edema and occasional endothelial cell swelling of capillaries. The lysosomes within myocytes were distinctly increased. During early cellular rejection episodes, the myocyte necrosis and degeneration can be found by electron microscopy and the nature of the infiltrating cells confirmed. In episodes of vascular rejection, endothelial activation, endothelial cell damage, and basement membrane changes can be identified without difficulty. The myofilament composition of ischemic hearts in patients with allograft coronary artery disease is distinctive; there is a disproportionate loss of actin over myosin, giving a coarse appearance to the myofilaments. **Conclusion:** These ultrastructural changes are useful in further defining the morphologic features associated with rejection and ischemia in cardiac transplant recipients.

Keywords: cardiac transplants; degeneration; endomyocardial biopsy; endothelial cells; ultrastructure; ischemia