

脑死亡脑外器官病理变化的实验性研究

杜建芳¹ 李德祥² 李如波² 姜景涛² 谷振勇³ (1 沈阳市中级人民法院法医处,辽宁 110014; 2 中国医科大学法医学系,辽宁沈阳 110001; 3 河北医学院法医教研室,河北石家庄 050017)

摘要 选用34只家猫研究脑死亡后脑外器官(心、肺、肝、肾)的病理学变化。经颅内持续加压造成脑死亡模型,根据人工维持心跳和呼吸的时间分3组。结果脑死亡后出现:(1)缺血性心肌病变,心内膜下出血,心肌局灶性坏死及线粒体、微丝破坏;(2)肺淤血,水肿,间质炎症;(3)肝小叶中央带、中间带缺血性病变;(4)肾近曲小管缺血性病变。

关键词 脑死亡 心肌缺血 中枢性肺水肿

原发性脑死亡后借助人工心肺机,心肺功能得以维持,脑外器官可以继续存活,但存活时间及可能出现的形态学变化尚无规律^[1]。国外学者 Maenosono^[2,3]、Tatsuno^[4]、Ohsawa^[5]等分别报道了脑死亡病人脑外器官的病理变化,但国内尚无实验性研究的报导。本文通过颅内高压所致实验性脑死亡动物模型^[6]观察脑外器官的变化,为器官移植的开展及个体死亡的法医学鉴定提供依据。

1 材料与方法

1.1 脑死亡动物模型建立

选用成年家猫34只,体重2.5~3.0kg,雌雄不限。动物麻醉后,在颅顶正中矢状切开头皮,左顶区钻一直径为1.2cm的颅窗,硬膜外乳胶气囊置入,密闭接加压注射器,按颅腔容积的10%一次性迅速注入3~4ml生理盐水,呼吸停止后接人工呼吸机^[6]。

1.2 实验动物分组

1.2.1 实验组 按人工维持呼吸和心跳的时间分为三组,I组:6h,12只;II组:12h,9只;III组:24h,6只。

1.2.2 对照组 手术处置方法相同,只是不施加颅内高压因素,于手术后6、12、24h处死动物:6h,3只;12h,2只;24h,2只。

1.3 脑外器官(心、肺、肝、肾)光、电镜标本制备

1.3.1 光镜标本制备 取心、肺、肝、肾标本固定于10%中性福尔马林液中,肝脏取小块快速固定于Carnoy氏液中6~8h,石蜡包埋、切片,H.E及PAS染色。

1.3.2 电镜标本制备 取材,固定于预冷的2.5%戊二醛过夜,锇酸固定1h,丙酮梯度脱水,Epon812包埋,超薄切片,铅铀双染。

2 结果

2.1 对照组

2.1.1 心 心肌纤维排列整齐,横纹清晰。电镜下线粒体完整,嵴清晰,肌丝排列整齐。

2.1.2 肺 肺泡壁无增宽,肺泡腔内无渗出物。电镜下I型肺泡上皮、血管内皮细胞完整,II型上皮细胞纤毛排列整齐。

2.1.3 肝 肝索排列整齐,肝细胞染色一致,中央静脉和血窦内皮完整。电镜下肝细胞线粒体丰富,嵴清晰。细胞浆内糖原颗粒分布均匀。

2.1.4 肾 肾小球毛细血管内皮完整,球囊内无渗出物。电镜下肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和球囊上皮细胞结构清晰,小管上皮细胞线粒体丰富,嵴清晰完整,刷状缘完整。

2.2 实验组 I

2.2.1 心 光镜见心内膜下肌浆淡染,空泡变性,有微小出血灶和肌溶灶,小动脉内皮细胞肿胀,核极性紊乱呈栅栏状,有附壁血栓及毛细血管内微血栓形成。电镜见心肌内线粒体肿胀,嵴结构不清,核周肌丝溶解。

2.2.2 肺 光镜下见区域性肺泡壁明显增宽,毛细血管扩张充血,小支气管平滑肌肥大,粘膜上皮脱落。电镜见I型肺泡上皮肿胀,II型肺泡上皮纤毛脱落,毛细血管普遍扩张,有的基底膜破坏,红细胞逸出到肺泡腔。

2.2.3 肝 肝小叶中央带及中间带空泡变性及颗粒样变,糖原颗粒脱失,电镜见粗面内质网扩张,糖原颗粒分布尚均匀。

2.2.4 肾 光镜见肾小球基本正常,近曲小管空泡及颗粒样变。电镜下肾小球基本正常,近曲小管内线粒体肿胀,嵴结构不清。

2.3 实验组 II

2.3.1 心 光镜见心内膜下片状出血,心肌溶解,断裂。小动脉壁平滑肌肿胀加重,核伸长呈竹节状。电镜见心肌细胞核膜双层结构不清晰,线粒体崩解,散在肌丝溶解(图1)。

2.3.2 肺 光镜见肺泡壁明显增宽,细胞数增多,小静脉

和毛细血管高度扩张充血。肺小血管内微血栓形成。肺泡内出血及透明膜形成(图 2)。电镜见 II 型肺泡上皮纤毛脱落,毛细血管壁水肿,基底膜缺失,血管内成分进入肺泡腔(图 3)。

2.3.3 肝 光镜见肝小叶中央带,中间带空泡变性,糖原颗粒脱失(图 4),肝细胞肿大,狄氏腔轻度扩张,小叶中央静脉内皮缺失。电镜见线粒体肿胀,嵴结构不清,内质网扩张。

2.3.4 肾 光镜见肾小球内细胞数增多,肾小球囊缩小,内有红细胞和粉染的均质状物,近曲小管广泛变性,球旁器、致密斑增生。电镜下见肾小球毛细血管内出现空泡,线粒体嵴结构模糊甚至消失,有的近曲小管刷状缘破裂,细胞器进入管腔(图 5)。

2.4 实验组 III

2.4.1 心 光镜见心内膜下广泛出血,多发性肌溶性坏死,心肌微血管闭塞及微小局灶性炎症细胞浸润。

2.4.2 肺 光镜见肺充血,淤血加重,炎性细胞浸润,局灶性出血,坏死、微血栓形成。支气管粘膜上皮肿胀,增生。

2.4.3 肝 光镜见肝细胞变性由中央带、中间带蔓延到周边带,肝细胞肿胀,肝细胞索疏松,核固缩,溶解。糖原颗粒脱失仍以中央带和中间带显著。

2.4.4 肾 光镜见肾小球内细胞数减少,肾小球囊扩张,囊内有大量红细胞和均质状粉染物,近曲小管高度肿胀,管腔闭塞。球旁器和致密斑增生显著(图 6)。

3 讨 论

3.1 心脏病理学改变

主要是缺血性心肌病变,特点是心内膜下出血和局灶性肌细胞溶解。Conner^[7]认为重症脑损害出现心脏局灶性心肌溶解的成因如下:(1)交感神经过度兴奋;(2)迷走神经过度兴奋;(3)前二者合并;(4)脑内内源性儿茶酚胺过度释放。本实验过程中持续颅内高压造成脑灌流量突然减少以至停止,中枢神经系统缺氧,导致交感神经系统紧张性增强,通过交感-肾上腺髓质系统使儿茶酚胺释放增多。由此使心率增快,心肌收缩力增强,皮肤、内部器官特别是肾血管收缩,使血压升高。这一过程具有代偿意义。但过多的儿茶酚胺在加快心率的同时,还能造成心室舒张期明显缩短,冠脉血流量减少;在心肌收缩力增强同时心肌耗氧量增加^[8,9],从而使心肌缺氧更为严重。因此可以认为脑死亡时内源性儿茶酚胺的过度释放是造成心肌缺血性病变的主要原因。此外,为了维持血压不致下降,外源性儿茶酚胺(去甲肾上腺素)也参与了对心脏的损害作用。因此,当考虑将脑死亡病例作为供体使用于心

脏移植时,应特别注意儿茶酚胺的使用。在法医学鉴定时应鉴别是原发性脑死亡合并的心肌损害,还是心脏的原发性病变。

3.2 肺脏病理学改变

主要是肺淤血,毛细血管内微血栓形成以及肺出血、肺水肿和肺透明膜形成,即中枢性肺水肿或神经源性肺水肿。Maenosono 报告 35 例脑死亡者发生肺水肿者 21 例,本研究肺水肿的发生率为 15%。

关于中枢性肺水肿的发生机制有许多学说^[9,10]。多数倾向于脑障碍时引起脑内交感神经异常兴奋为首要因素。儿茶酚胺大量释放,使外周血管和肺血管收缩,体循环血压和肺循环血压均升高,肺血流量增多,肺毛细血管内压升高,通透性增强以致血浆成分向肺泡腔内漏出形成肺水肿;由毛细血管逸出并在肺泡内凝固的蛋白质则形成肺透明膜;毛细血管的损伤又促进了肺出血和微血栓的形成。

3.3 肝脏病理学改变

主要是肝细胞变性,以肝小叶中央带和中间带显著。其形成考虑为内源性儿茶酚胺增多,腹腔内部器官血管收缩,肝血流量减少,肝细胞缺氧所致。

3.4 肾脏病理学改变

主要是缺血缺氧性改变,以肾小管特别是近曲小管变性为主,偶见坏死,肾小球球旁器和致密斑增生。

由于颅内压升高,交感神经-肾上腺髓质系统兴奋性增强,致儿茶酚胺过度释放,使肾血管强烈收缩,肾血流量减少,导致肾小管缺血,缺氧变性。另外动脉血压降低,肾缺血和交感神经紧张性增高等因素可通过对入球小动脉壁牵张感受器、致密斑受体以及直接对球旁器的作用而引起肾素分泌增多,肾素入血后使肝细胞生成的血管紧张素原分解成血管紧张素,有收缩血管及促进醛固酮分泌的作用,促进水钠潴留,增加血容量,提高动脉血压,以保证重要器官的血流供应,因而具有代偿意义。本研究中发现球旁器和致密斑增生大多出现 II、III 组,考虑与脑死亡后期人工维持过程中血压偏低有关。(图见第 127 页)

(本研究得到陈怀芳、李庆生老师的大力帮助,特此致谢)

参考文献

- 1 李德祥.脑死亡法医病理学研究—钝力所致 35 例脑损伤形态学研究.法医学杂志,1985,创刊号:36-40
- 2 Maenosono A, Suzuki K, Takasu N, et al. Clinico-pathological studies of brain death. *Jpn J Acute Med*, 1990,14(1): 65-73(下转第 70 页)

病人可无明显自觉症状,常常不去就诊或诊断困难,故实际发病率远比临床发病率高。近年来,由于对心肌炎的病原学进一步的了解和诊断方法的改进,心肌炎诊断准确率大大提高。心肌炎的组织学诊断,据 Edwards 认为,活动性心肌炎每高倍视野($\times 400$)淋巴细胞 ≥ 5 个。肯定的诊断必须同时有心肌坏死等心肌受损证据^[2]。1984年 Dallars 会议制定的心肌炎组织学诊断统一标准,心肌炎性细胞浸润伴坏死和或附近心肌细胞变性。本文 17 例心肌炎符合上述诊断标准。心肌炎按病因分类,一般分为感染性疾病过程中发生的心肌炎;过敏或变态反应所致的心肌炎;化学、物理或药物所致的心肌炎。而孤立性心肌炎由于病因不明确,归类不统一。病理学形态上分为弥漫间质型和肉芽肿型。近年来由于心肌炎病因研究的进展,孤立性心肌炎的使用范围日益缩小。感染性疾病所致的心肌炎,病原体可分为细菌、病毒、霉菌、立克次体、螺旋体或寄生虫。上述病原体所致心肌炎在病理学形态上有些具有一定的特异性,但多数应依据于病原学上的检查才能明确病因诊断,因此,法医病理学诊断必须结合病原学方面的诊断才能提高其诊断水平。

3.2 心肌炎所致猝死机理探讨

各种病因所致的心肌炎,在急性期可因急性心力衰竭、严重心力失常致死。而心律失常又以房性与室性早搏最常见,其次为房室传导阻滞。本文 17 例中 13 例肺组织切片显示严重的急性肺水肿,可判断为急性心力衰竭,其猝死机理可认为:在心肌炎的基础上,心肌收缩功能降低,在剧烈体力活动(如打架斗殴)或情绪激动(纠纷争吵)的情况下,可导致泵功能衰竭而致收缩功能进一步降低,引起充血性心力衰竭导致猝

死,在合并有扩张性心肌病时更易发生急性心衰^[3]。17 例中 13 例死于急性心衰,另 4 例推测死于心律失常。

3.3 心肌炎合并心肌病

心肌炎与心肌病的相关性已日益受到重视。蒋金法等对 35 例急性弥漫性病毒性心肌炎进行了平均为期 6 年的临床观察。发现 13 例临床转归表现与早期扩张性心肌病类似^[4]。陈灏珠等认为:急性病毒性心肌炎患者有 30% 可伴有心脏增大。本文 9 例病毒性心肌炎,4 例合并有扩张性心肌病(44.4%)说明合并有扩张性心肌病的病毒性心肌炎在猝死发生上占有重要的位置。另具文献报道被诊断为原发性扩张性心肌病患者中不少患者心肌活检有明确的活动性心肌炎病理学改变^[5],这也说明,扩张性心肌病中一部分是病毒性心肌炎的后果。(图见第 125 页)

参考文献

- 1 Aretg HT, Billingham ME, Edwards WE, et al. Myocarditis, a histopathologic definition and Classification. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1986, 1:3
- 2 Edwards WD, Holmes DR Jr, Reeder GS. Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy ouamtitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc*, 1982, 57:419
- 3 秦启生, 张益鸪. 特发性心肌病与猝死. 法医学杂志, 1990, 6:3
- 4 蒋金法, 等. 急性病毒性心肌炎与扩张型心肌病关系的探讨, 中华心血管杂志, 1992, 20(1):4
- 5 陈灏珠, 徐岩. 心肌炎与心肌病. 中国循环杂志, 1994, 9(5):257
- 3 (上接第 68 页) Maenosono A, Suzuki K, Okabe T, et al. Clinical studies of brain death. *J Intensive Care Med*, 1988, 12: 43-49
- 4 Tatsuno Y, Yamamoto Y, Nose M, et al. Pathology of brain death. Histopathological findings in organs. *Jpn J Legal Med*, 1987, 41(6):695
- 5 Ohsawa M, Ito Y, Kimura H. Histological examination in an autopsy case suffered from the brain death for 100 days. *Jpn J Legal Med*, 1988, 42(suppl): 247
- 6 李如波, 李德祥, 姜景涛. 脑死亡法医病理学研究—实验性颅内高压致死病理形态学观察. 法医学杂志, 1994, 10(1):6-10
- 7 Conner RCR. Heart damage associated with intracranial lesions. *Bri Med J*, 1968, 3:29-31
- 8 Jaattela A, Alho A, Avikainen V, et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study in 45 patients with multiple injuries. *Bri J Surg*, 1975, 62:177-181
- 9 Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, et al. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke*, 1981, 12(2):200-204
- 10 Newman MM, Kligerman M, Willcox M. Pulmonary hypertension, pulmonary edema, and decreased pulmonary compliance produced by increased ICP in cats. *J Neurosurg*, 1984, 60(6):1207-1213

(收稿日期:1998-03-02)

(本文编辑:陈忆九)

(收稿日期:1998-01-06)

(本文编辑:陈忆九)

ENGLISH ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

The SEM observation of vascular corrosion casts of closed diffuse brain injuries in rats

Yu Xiaojun¹, Xiao Fei², Wu Jiawen², et al.
(1.Department of Forensic Medicine, Jilin Medical College, Jilin City, Jilin 132001; 2.Department of Forensic Medicine, Huaxi Medical University, Chengdu city, Sichuan 610041)

The brain vascular corrosion casts of closed diffuse brain injuries were studied by SEM in rats. The contraction and spasm of perforating arteriole and sphincter-muscle of capillaries in brain stems were observed. The capillaries are about 2-5 μ m in diameter, while the normal 10-15 μ m. The mechanism of the contraction and its effects were discussed.

Key Words: closed diffuse brain injuries, brain vascular corrosion casts, SEM

(Original article on page 65)

Pathological changes of viscera after brain death: an experimental study

Du Jianfang¹, Li Dexiang², Li Rubo², Jiang Jingtao², Gu Zhenyong³
(1.Shenyang people's court, Liaoning province, Shenyang 110014; 2.Department of Forensic Pathology, Faculty of Forensic Medicine, China Medical University, Shenyang 110001; 3.Department of Forensic Medicine, Hebei Medical College, Wuhan 050017)

In order to study the viscera changes after brain death while the function of the heart and lung was sustained artificially, 34 cats were used and divided into three groups. The results showed that pathological changes of viscera (heart, lung, liver and kidney) developed, including 1. ischemic cardiomyopathy, endocardic hemorrhage, focal necrosis, mitochondria and microfilament destruction. 2. pulmonary congestion, edema and parenchymal inflammation. 3. ischemic lesions in the central band of hepatic lobular and ischemic lesions in renal proximal convoluted tubule.

Key Words: brain death, cardiac ischemia, and neuralgic pulmonary edema

(Original article on page 67)

Cardic pathological study of sudden death due to myocarditis: Analysis of 17 cases

Li Yonghong, Gu Yongli (Department of Forensic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001)

17 cases of sudden death due to myocarditis were presented. The problem of the classification and mechanism of sudden death is discussed. It is concluded that heart function failure is the main reason for the sudden death of myocarditis.

Key Words: myocarditis, sudden death, heart function failure

(Original article on page 69)

An immunohistochemical study of basic fibroblast growth factor in early acute myocardial ischemia

Chen Jianguo, Xu Xiaohu, Zhao Lianxu, et al.
(Department of Forensic Pathology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089)

With the use of immunohistochemistry, the expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in early acute myocardial ischemia of rats was studied. It was observed that there was an initial (30min) rise in bFGF expression in limited ischemic myocardium areas and perimyocardial ischemia areas. The grade of expression of bFGF increased with the continuation of ischemia. The results of image analysis and statistical process suggested that the expression of bFGF reach a high level in ischemic myocardial areas after three hour's of ischemia, significantly higher than in control group and in group B1, but no significant difference in pericardial ischemia areas and normal areas of the same group. In summary, early acute myocardial ischemia is accompanied by rapid and prolonged increase in expression of bFGF with characteristic spatial and temporal kinetic. This finding suggests that the immunohistochemical staining of bFGF provide objective morphologic evidence for the diagnosis of early myocardial ischemia.

Key Words: acute myocardial ischemia, bFGF, immunohistochemistry

(Original article on page 71)

A morphological study of human hair tips by scan electronic microscope (SEM)

Ding Minju (Shanghai Institute of Forensic Sciences, Shanghai 200083)