

## · 临床研究 ·

## 心脏移植术后心内膜心肌活检的病理观察

李莉 赵红 王红月 吕凤英 刘蕾 王清峙 司文学

**【摘要】 目的** 分析我院 42 例终末期心力衰竭患者心脏移植术后心内膜心肌活检的病理改变,为术后治疗及疗效评价提供形态学依据。**方法** 心脏移植受者 42 例(男 35 例,女 7 例)进行了 72 次心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB),所取右室室间隔心肌组织按常规固定、脱水、包埋、石蜡切片,苏木素-伊红(HE)和磷钨酸苏木素(PTAH)染色。光镜观察,按照 2004 年国际心肺移植协会(ISHLT)重新修定的 EMB 急性细胞性排异反应的标准进行分级。**结果** 术后发生急性细胞性排异反应 36 次,其中 1 R 级(也称轻度排异,包括 1990 年标准的 I a、I b 和 II 级)32 次,2 R 级(也称中度排异,即 1990 年标准的 III a 级)4 次;心肌缺血性损伤、坏死 4 次;Quilty 病变 1 次;未见缺血性坏死及排异反应 31 次。**结论** EMB 是评价心脏移植术后排异反应的“金标准”,可指导临床治疗并对疗效进行评价。本组病例供体心脏发生细胞性排异反应的频率较低,程度较轻。移植术后死亡率低,与发达国家水平接近。移植术后 1 个月内供体心脏发生急性细胞性排异的比例较低,而且均为轻度排异。1~6 个月期间,急性细胞性排异的发生率明显上升,但仍以轻度排异为主。6 个月后,急性细胞性排异反应仍然存在。本组病例中心肌缺血性损伤虽然存在,但并不像文献报道的那么普遍。

**【关键词】** 心脏移植; 活组织检查; 心肌; 病理学,临床

**The clinicopathological endomyocardial biopsy analysis in cardiac transplant recipients due to end-stage heart failure** Li Li, ZHAO Hong, WANG Hong-yue, LÜ Feng-ying, LIU Lei, WANG Qing-zhi, SI Wen-xue. Department of Pathology, Cardiovascular Institute, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100037, China  
Corresponding author: ZHAO Hong, Email: liclose@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** Endomyocardial biopsies from 42 (35 males and 7 females, aged 43.3 years) heart transplant recipients due to end-stage heart failure between June 2004 and January 2006 in our institute were obtained for pathological studies. **Methods** Sixteen patients underwent 1 endomyocardial biopsy (right ventricular septum) between 13 days to 5 months, 13 patients underwent second biopsy between 1.5 to 8 months and 10 patients underwent third biopsy between 3 to 8.5 months post transplantation. Specimen were stained by hematoxylin-eosin (HE) and Phosphotungstic Acid Hematoxylin (PTAH) and observed under light microscope and cardiac allograft rejection were evaluated according to the Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection in 2004. **Results** The rejection grades were as follows: Grade 0 R in 31 biopsies; Grade 1 R (mild rejection 1990 grade 1A, 1B and 2.) in 30 biopsies; Grade 2 R (moderate rejection, 1990 grade 3A) in 3 biopsies; Grade 1 R cellular rejection accompanied with humoral rejection in 1 biopsy. Cellular rejection with Quilty effect was found in 2 biopsies. Ischemic myocardial injury presented in 4 biopsies. Quilty effect was observed in 1 biopsy. Cytomegalovirus or toxoplasmic myocarditis was not observed. **Conclusions** Endomyocardial biopsy (EMB) is a valuable diagnostic procedure for rejection surveillance in heart allograft recipients. The observed low rejection incidence and mild rejection from specimens of our heart recipients were comparable to the results of developed countries.

**【Key words】** Heart transplantation; Biopsy; Myocardium; Pathology, clinical

心脏移植术是终末期心脏病患者有效的治疗方式,移植术后的排异反应是影响心脏功能的重要因素,心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)是评价心脏移植术后排异反应的“金标准”。本研

究通过观察我院 42 例心脏移植术患者 EMB 病理改变,为术后治疗及疗效评价提供形态学依据。

## 资料与方法

1. 临床资料:收集我院 2004 年 6 月至 2006 年 1 月心脏移植患者术后 EMB 标本,42 例患者进行了 72 次 EMB,平均每人行 1.7 次。男 35 例,女 7 例。年龄 13~63 岁(平均 43.3 岁)。移植术后行 1 次

EMB 者 16 例,行 2 次者 13 例,行 3 次者 10 例。第 1 次活检时间为术后 13 天~5 个月,第 2 次活检时间为术后 1.5~8.0 个月,第 3 次活检时间为术后 3.0~8.5 个月。取材部位:室间隔右室面心肌组织。取材块数:3~5 块。

2. 方法:所取组织置入 4% 中性甲醛液内固定,常规脱水、石蜡包埋制片,切片做苏木素-伊红(HE)和磷钨酸苏木素(PTAH)染色。

3. 病理学检查:按照 2004 年国际心肺移植学会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)重新修定的心脏移植急性排异反应分级标准,分为 0~3 级<sup>[1]</sup>(表 1)。

4. 统计学分析:使用 SPSS 10.0 软件进行计量资料统计学分析。

表 1 2004 年重新修定的心脏移植排异反应分级标准及与 1990 年标准的比较

2004 年级别	组织学表现	1990 年级别
0 R 级*	未见排异	0 级
1 R 级,轻度	间质和(或)血管周淋巴细胞浸润/单灶心肌细胞损伤	1 级,轻度 1A-局灶 1B-弥漫
2 R 级,中度	2 灶或多灶淋巴细胞浸润伴心肌损伤	2 级,中度 3 级,中度
3 R 级,重度	弥漫性淋巴细胞浸润伴多灶心肌损伤+间质水肿+出血+血管炎	3A-局灶 3B-弥漫 4 级,重度

注:\*,R 表示重新修定的级别,以避免与 1990 年标准混淆

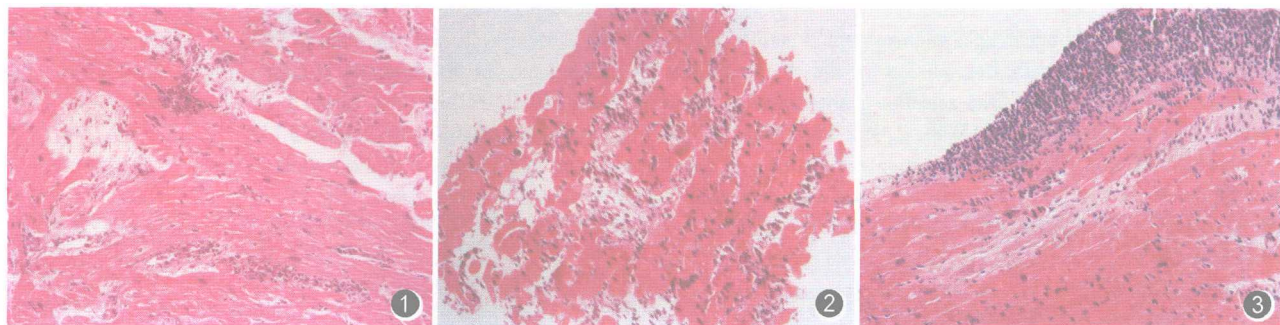


图 1 细胞性排异反应 1 R 级,灶性淋巴细胞浸润(HE ×100) 图 2 细胞性排异反应 2 R 级,多灶淋巴细胞浸润伴心肌细胞损伤(HE ×100) 图 3 Quilty 现象,淋巴细胞在心肌和心内膜间浸润(HE ×100)

表 2 心病变情况与移植术后时间的关系(例数)

移植术后时间	总例数	1 R 级	2 R 级	缺血损伤	无排异及损伤	Quilty 病变	1 R 级伴体液排异	1 R 级伴 Quilty 病变	2 R 级伴 Quilty 病变
1 个月内(含 1 个月)	35	11	0	3	21	0	0	0	0
1~6 个月(含 6 个月)	26	14	2	1	7	0	0	1	1
6~12 个月(含 12 个月)	9	4	1	0	2	1	1	0	0
12~18 个月	2	1	0	0	1	0	0	0	0
合计	72	30	3	4	31	1	1	1	1

## 结 果

1. EMB 病理检查结果:术后发生急性细胞性排异反应 36 次(占所行 EMB 的 50%);其中 1 R 级 32 次(占 44.4%,包括 1 R 级伴体液排异 1 次和 1 R 级伴 Quilty 病变 1 次)(图 1),2 R 级 4 次(5.6%,包括 2 R 级伴 Quilty 病变 1 次)(图 2);Quilty 病变 1 次(1.4%)(图 3);心肌缺血性损伤、坏死 4 次(5.6%);未见缺血性坏死及排异反应 31 次(43.1%)。1 例患者术后 2 次 EMB,第一次为术后 14 d,诊断为细胞排异反应 1 R 级,第二次为术后 6 个月,心肌内小瘢痕形成,较多巨噬细胞浸润,考虑为原有的取材部位。

不同时期 EMB 细胞性排异结果(表 2):1 个月组心肌发生细胞性排异反应的比例较小(34.4%),6 个月组比例上升为 72%,6 个月以上组比例为 70%。统计学分析显示 6 个月组与 1 个月组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),6 个月以上组与 1 个月组、6 个月组相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能是因为例数较少的原因。

2. 预后:42 例患者中死亡 2 例,死亡率为 4.8%,分别死于术后 4 个月和 5 个月。1 例死因不明,死前最后一次 EMB 示未见缺血损伤和排异反应。另 1 例死于心力衰竭,死前最后一次 EMB 示急性细胞性排异 2 R 级,尸检表明供体心脏呈重度排异反应(3 R 级)且有广泛的心肌缺血坏死。

## 讨 论

心脏移植术后的心脏病理改变主要包括急性细胞与体液排异反应,围手术期缺血性损伤及机会性感染等。缺血性损伤常见于移植术后 4 周内的第一次心脏活检时<sup>[2]</sup>。

1. 急性细胞性排异反应:根据 2004 年国际心肺移植学会重新修定的心脏移植急性排异反应分级标准,分为 0~3 级。

在本研究病例中轻度排异反应(1 R 级)32 次,所占比例较大(44.4%),多数发生于术后 6 个月内(26 次)。中度排异反应(2 R 级)4 次,所占比例较小(5.6%),Subherwal 和与 Espejo 等<sup>[3,4]</sup>的结果相似(5%)。本组病例中未见重度排异反应,表明我们在术后排异反应的控制上与发达国家水平基本相当。

移植术后 1 个月内,无缺血损伤及排异的比例高于发生细胞性排异,且均为轻度排异,未见中重度排异。术后 1~6 个月期间,无缺血损伤及排异的比例下降,急性细胞性排异反应的比例增加,高于 1 个月组,但仍以轻度排异(14 次)为主。6 个月后因 EMB 例数较少,差异无统计学意义,但仍可看出急性细胞性排异反应仍然存在。

2. 体液排异反应:在 2004 年 ISHLT 关于重新修定心脏移植排异反应标准的会议中,与会者普遍认为心脏移植术后体液排异的发生相当普遍,Taylor 等认为不伴细胞排异的发生率为 15%,在有细胞排异的心肌活检组织中发生率为 23%<sup>[5]</sup>。此次会议制定了体液排异的诊断标准<sup>[1]</sup>。

本研究病例中仅见 1 例血管内多核白细胞和巨噬细胞聚集及血管周围非淋巴细胞炎细胞浸润。结合文献报道,我们诊断为细胞性排异反应 1 R 级伴体液排异。表明在本研究病例中,体液排异的发生率比较低。

3. 围手术期缺血性心肌损伤:据文献报道,心脏移植术后由于缺血/再灌注导致的心肌损伤发生频率较高。Fyfe 等<sup>[2]</sup>观察了 140 例心脏移植患者的心内膜心肌活检,发现术后 1~4 周内 124 例有凝固性心肌坏死(89%),24 例有严重的大片凝固性心肌坏死(17%)。4 周后仍有一些活检标本中可见缺血性心肌损伤(130 次活检中有 26 次)。同时在观察的 140 例 533 次活检中,23 次为仅有排异反应无缺血性损伤(4%),54 次排异反应与缺血性损伤共存(10%)。而在本组病例中发生心肌缺血性损伤、坏死 4 次(占所行 EMB 的 5.6%),发生时间分别为

14、20、24、67 天,表明本组病例中心肌缺血性损伤的发生并不像文献报道的那么普遍。

4. Quilty 病变:又称心内膜浸润,在移植术后 EMB 中的发生率为 10%~20%<sup>[6,7]</sup>。按照 1990 年 ISHLT 标准分为 A 型和 B 型。A 型病变淋巴细胞仅局限于心内膜;B 型病变淋巴细胞向心肌蔓延,心肌有损伤。但在临床实践中,A 型与 B 型并无显著的临床意义<sup>[8]</sup>,因此在 2004 年会议上决定不再分型,统一称为 Quilty 病变。按照 2004 年的标准:本组病例中出现 3 例此类病变,1 例单纯 Quilty 病变,1 例 Quilty 病变伴急性细胞性排异反应 1 R 级,1 例 Quilty 病变伴急性细胞性排异反应 2 R 级。Chu 等<sup>[9]</sup>的观察结果表明:有 Quilty 病变的患者较年轻,更多伴有急性细胞性排异,生存率高于无病变者。但在移植术后 5 年有 Quilty 病变的患者更易发生移植相关的冠状动脉病变。

综上所述,在本组病例中,供体心脏发生细胞性排异反应的频率较低,程度较轻,移植患者死亡率低,与发达国家水平接近。但患者术后时间尚短,缺乏长期生存率的随访资料。

## 参 考 文 献

- 1 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24:1710-1720.
- 2 Fyfe B, Loh E, Winters GL, et al. Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury. Morphological features and clinical significance. *Circulation*, 1996, 93:1133-1140.
- 3 Subherwal S, Espejo ML, Fishbein MC, et al. The decreasing incidence of cardiac allograft rejection and its impact on clinical trials. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21:111.
- 4 Espejo ML, Subherwal S, Kobashigawa JA. Incidence of biopsy-proven cardiac transplant rejection through the 90's decade. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 145A.
- 5 Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19:518-521.
- 6 Kottke-Marchant K, Ratliff NB. Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med*, 1989, 113:690-698.
- 7 Costanzo-Nordin MR, Winters GL, Fisher SG, et al. Endocardial infiltrates in the transplanted heart: clinical significance emerging from the analysis of 5026 endomyocardial biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12:741-747.
- 8 Joshi A, Masek MA, Brown BW Jr, et al. "Quilty" revisited: a 10-year perspective. *Hum Pathol*, 1995, 26: 547-557.
- 9 Chu KE, Ho EK, de la Torre L, et al. The relationship of nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) to survival, patient age, anti-HLA antibodies, and coronary artery disease following heart transplantation. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14:219-224.

(收稿日期:2006-04-17)

(本文编辑:刘冰)