

文章编号: 1005- 8982( 2006) 06- 0950- 03

肺移植急性排斥反应 3 例报道及文献复习

杨国仪<sup>1</sup>, 陈静瑜<sup>2</sup>, 史金兰<sup>1</sup>, 洪建刚<sup>1</sup>, 虞敏红<sup>1</sup>, 夏钰弘<sup>1</sup>  
( 江苏无锡市第五人民医院江南大学附属医院 1. 病理科; 2. 胸外科, 江苏 无锡 214073)

摘要: 目的 报告 3 例肺移植急性排斥反应, 讨论其临床病理特点及诊断方法。方法 对 3 例肺移植后可疑急性排斥反应患者经支气管活检( TBB) 标本进行光镜观察、组织化学染色、免疫组化染色和电镜观察。结果 第 1 例左肺移植术后第 9 天发生 1 次急性排斥 A2b 级。第 2 例右肺移植第 7 天持续发生急性排斥 A4c 级, 第 3 例左肺移植第 9 天、第 15 天发生 2 次急性排斥 A3a 级。结论 TBB 是诊断急性排斥的重要指标, 免疫组织化学和电镜在肺移植急性排斥的诊断中无特异性, 但可观察其形态改变, 有助于分级。

关键词: 肺移植、急性排斥反应; 组织病理学; 免疫组织化学; 电镜  
中图分类号: R655.3 文献标识码: B

肺移植术后急性排斥反应( acute rejection, AR) 是目前肺移植术后最重要的并发症之一。作者报道 3 例肺移植术后急性排斥反应, 并将其光镜、电镜及免疫组化特点结合文献复习报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

3 例均为无锡市第五人民医院 2002 年 9 月~2003 年 6 月先后进行的单肺移植后确诊为急性排斥反应病例。均为男性; 年龄 47~57 岁, 平均 52.67 岁。2 例为左肺移植、1 例为右肺移植, 例 2 和例 3 为同一供体的左、右肺。供受体 HLA 检查 A、B、BW 和 DR 共 8 个位点, 例 1 受体 HLA- A、HLA- BW、HLA- DR 六个位点相匹配, 例 2 受体 HLA- A、HLA- B、HLA- BW、HLA- DR 无 1 个位点匹配, 例 3 受体 HLA- DR 二个位点相匹配。对肺移植 1 周后患者出现感觉不适、疲劳、发热和胸痛, 胸片有浸润阴影等可疑 AR 表现时, 均行支气管镜检查、活检。例

2 在术后第 7 天发生 A4c 级急性排斥反应后治疗无效于术后第 15 天死亡, 尸检取肺活检。

1.2 方法

活检标本均经 10% 福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋, HE 染色和 PAS、基底膜染色、Masson 等组织化学染色, 光镜观察。采用 S-P 法进行免疫组化标记, 所用一抗为 CD4、CD8、CD68、1 抗胰蛋白酶( 1- AT)、甲状腺转录因子- 1( TTF1)、表面活性蛋白- B( SPB) 和 SMA, 购自 Dako 公司。例 2 和例 3 取新鲜标本放入 2.5% 戊二醛固定液( 4 ) 固定, 环氧树脂包埋, 半薄切片定位, 超薄切片, JEM- 1200 型 EX 透射电镜观察。

2 结果

2.1 常规病理检查

按照目前国际公认的肺排斥反应分级方法及诊断标准<sup>[1,2]</sup>, 对 3 例肺移植后急性排斥反应进行诊断、分级, 其光镜下病理形态改变及分级见附表, 图 1、2。

附表 3 例急性排斥反应的常规病理形态改变及分级

	活检时间	镜下所见	AR 级别
例 1	术后 9 d ( TBB)	肺泡大部张开, 小血管周围见多层单核样细胞( 淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞) 和少量的嗜酸细胞浸润形成的血管周袖套, 但这些细胞未进入肺泡间隔, 细支气管未见明显病变。	A2b 级
例 2	术后 7 d ( TBB)	肺泡破坏, 坏死及透明膜形成, 大量中性粒细胞及巨噬细胞浸润, 而血管周单核样细胞浸润不明显。	A4c 级
	术后 15 d ( 尸检)	弥漫性肺泡损伤, 见肺泡腔内出现富含蛋白的水肿液, 肺泡壁表面出现透明膜, 肺泡上皮肿胀和增生, 肺泡间隔有不同程度的间质水肿, 有淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润。局部见肺实质坏死、出血性梗死等。	A4c 级
例 3	术后 9 d 和 15 d ( TBB)	较多的中性粒细胞及嗜酸细胞, 炎细胞明显浸润到肺泡间隔、血管周围和细支气管, 并出现明显的血管内膜炎。	A3a 级

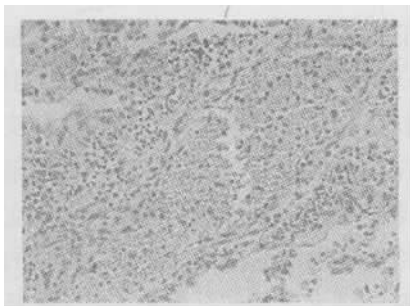


图1 例1, A2a级。血管周围及血管壁中见多层单核样细胞,但炎细胞未进入肺泡间隔 HE×200

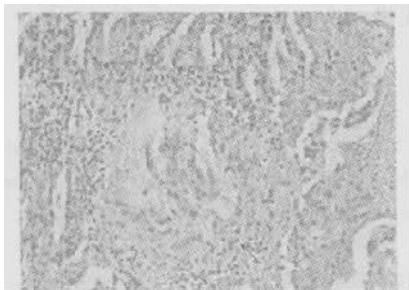


图2 例2, A4c级。血管壁、肺泡间隔中见单核样细胞浸润,血管内皮细胞部分脱落,肺泡上皮增生,肺泡腔内透明膜形成 HE×200

## 2.2 组织化学染色和免疫表型

例2和例3基底膜染色和Masson染色显示肺泡间隔破坏,血管平滑肌断裂。例2肺泡腔内、血管旁间质和细支气管周围间质中均见PAS染色阳性的渗出液。肺泡腔内及肺泡间隔中散在细胞CD68阳性;散在及血管周围单核样细胞中大部分表达CD4和CD8;肺泡上皮及肺泡腔内脱落的部分细胞表达1-AT、TTF1和SPB;SMA显示小血管管壁中平滑肌断裂。

## 2.3 电镜检查

肺泡间质及肺泡隔毛细血管内皮细胞水肿,内质网及线粒体肿胀,胞质吞饮泡增多,并形成大泡,部分内皮细胞结构模糊,胞浆崩解,内皮细胞间紧密结构松解,肺泡上皮基质水肿,内质网扩张,线粒体肿胀,见图3。增生的肺泡型上皮表面见稀疏突

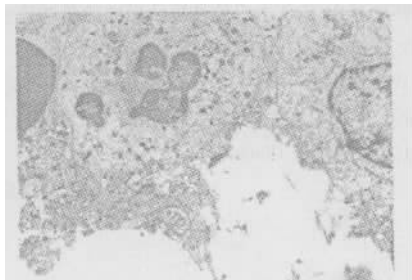


图3 例2肺泡上皮溶解,溶酶体颗粒增加,中性粒细胞浸润 EM×4000

起,浆内见嗜钼板层小体、肺泡腔内见渗出,脱落的变性上皮、细胞碎片和漏出的红细胞以及一层由致密纤维蛋白颗粒等物质构成的透明膜。

## 3 讨论

自1983年肺移植获得临床成功后,全世界已有161个移植中心开展肺移植,单、双肺移植总数已达上万例,5年生存率达48%<sup>[3]</sup>。目前,以新山地明为基础方案的免疫抑制剂大大提高了肺移植患者的生存率,但是无论采用哪一种治疗方法,仍有90%以上的肺移植患者术后1个月内至少出现1次急性排斥反应。本组3例术后1个月内均发生了急性排斥反应。在我国移植术后短期死亡的主要原因是肺部感染或急性排斥反应<sup>[4]</sup>。

### 3.1 肺排斥反应

排斥反应特征性的组织学改变是血管周围淋巴细胞浸润。Yousem等(1990;1996)报道的肺排斥反应分类方法已为国际公认<sup>[1,2]</sup>。肺移植排斥有3种形式,超急性,急性和慢性。超急性排斥反应,通常发生于移植物再灌注的即刻,导致移植失败,动物移植模型已有报道,人类肺移植中的典型的超急性排斥反应目前尚未见文献报道。AR通常发生于移植1周后,通过文献复习及结合3例AR的诊断经验,我们认为AR主要是大量混合性炎细胞聚集而造成血管和气道的同时损害。最具有特征性形态改变是血管周围出现单核样细胞(淋巴细胞和浆细胞)的浸润。最初围绕着肺静脉周围,70%也可累及动脉和淋巴管,随后可沿着大气道到达肺泡间隔,导致肺实质的坏死,在一些病例中,可见到细胞坏死、脱落,随着蛋白渗出到肺泡腔内,引起肺泡巨噬细胞反应和高度反应的肺泡上皮。笔者观察发现低级别的AR中血管周围的单核样细胞大部分表达CD4和CD8,表明血管周围的单核样细胞大部分为T淋巴细胞、组织细胞等,而在高级别的AR中则主要以中性粒细胞、嗜酸细胞浸润为主,与文献报道一致<sup>[1]</sup>。本组例2和例3组织化学染色和免疫组化染色均证实了肺组织中大量的CD68阳性的巨噬细胞反应及表达1-AT、TTF1和SPB的肺泡上皮细胞脱落、增生以及肺泡间隔破坏等改变。电镜观察也支持肺泡上皮损伤的超微结构的改变。免疫组化和电镜在AR诊断中无特异性,但可以帮助观察AR时形态学改变,

特别是当活检组织少,形态表现不典型,分级困难时,及时做些免疫组化及电镜检查,对于准确的分级以及从细胞水平研究 AR 是有帮助的。从病理组织学角度量化移植排斥程度,可为临床合理制定抗排斥治疗方案提供更为科学的指导依据。慢性排斥为气道和血管系统的纤维化过程,如闭塞性细支气管炎等,在肺移植术后 3 年的患者中,至少可涉及 30%~40% 的患者。

### 3.2 肺 AR 的诊断及鉴别诊断

组织病理学是评估排斥最有价值的诊断方法,利用 TBB 诊断肺移植后急性排斥反应,有经验的中心报道其正确性可达到 72%~94%,特异性为 90%~100%<sup>[9]</sup>。因此对肺移植后患者出现感觉不适、气急、疲劳和发热等临床表现而又无法用感染等原因解释时,应及时行支气管镜检查。但由于 AR 的形态不完全具有特异性,分布呈斑片状或灶性,TBB 时一般至少需要 5 块或更多具有肺泡实质的标本,并至少在两处地方以上取材。但即便如此,仍有可能漏过。本组第 2 例在观察 TBB 标本时,发现不同时段、同一时段不同部位的 TBB 改变是不同的,如有的表现为肺泡萎陷,有的表现为透明膜形成,气道炎症等,但综合起来还是能反映出病人的实际情况,而在尸检肺活检时就看到了比较完整的符合 A4c 级的急性排斥。近来 HOPKINS 报道为了提高 TBB 的阳性率,应取 10~12 个标本<sup>[9]</sup>。当支气管活检结果与临床表现不相符合时,可用胸腔镜或小切口开胸肺活检,进行组织病理学评估是非常必要的,WEILL D 等也认为在临床上对一些病情恶化无法确诊的病人应及时进行开胸活检<sup>[7]</sup>,笔者的经验认为应尽可能的多点取材,标本在 4~6 块以上,观察时应结合临床,并把相近时段的 TBB 标本病理形态改变综合分析,TBB 是能够准确反映 AR 形态特点,而且其操作简单,损伤小,是诊断 AR 的重要手段。而治疗排斥的决定更应该依靠临床观察,胸片及血气检查等综合指标<sup>[9]</sup>。

肺血管周围和间质单核样细胞浸润的组织学改变并不是特异的,除了急性排斥反应外,其它情况如巨细胞病毒、肺孢子虫等感染也会有类似的组织学

改变。血管内膜炎常是急性排斥的可靠指标。排斥反应诊断一旦成立,应加大免疫抑制剂的剂量,组织学反应最初是见到血管周围浸润缩小,而支气管周围及间质浸润可能还存在,临床症状的缓解常先于组织学结果,组织学可持续四周甚至临床症状完全消退后活检还显示以前损伤的改变,严重的病例可发现肺泡腔和细支气管的纤维化。(本课题承蒙南京军区总医院病理科周晓军主任及各位老师鼎力相助、特此致谢。)

### 参 考 文 献:

- [1] YOUSEN SA. A revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung rejection study group (LRSJ)[J]. J Heart Lung Transplantation, 1996, 15: 1-15.
- [2] PEARSON FG, COOPER JD, DESLAUEIERS J, et al. Chest surgery[M]. Peking, Health Science Asia Elsevier Science, 2002: 1085-1114.
- [3] HOSENPUD JD, BENNETT LE, KECK BM, et al. The Registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report-2001 [J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20: 805-816.
- [4] 陈静瑜,郑明峰,何毅军,等.单肺移植治疗终末期肺气肿[J].中华外科杂志,2003,41:404-406.
- [4] CHEN JY, ZHEN MF, HE YJ, et al. Single-Lung Transplantation for End-stage Emphysema [J]. Chin J Surg, 2003, 41: 404-406. Chinese
- [5] 张昌明,吴明拜,张 铸.肺移植的研究进展[J].新疆医科大学学报, 2002,25(2):219-221.
- [5] ZHANG CM, WU MB, ZHANG Z, et al. Research Progress of lung transplantation[J]. Journal of medical university of Xinjiang, 2002, 25(2): 219-221. Chinese
- [6] HOPKINS PM, ABOYOUN CL, CHHAJED PN, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21: 1062-1067.
- [7] WEILL D, MCGIFFIN DC, ZORN GL, et al. The utility of open lung biopsy following lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19: 852-857.
- [8] 张位星,陈胜喜.肺移植术后急性排斥反应的早期诊断[J].中国现代医学杂志,2001,11(10):64-66.
- [8] ZHANG WX, CHEN SX. Early diagnosis of acute rejection after lung transplantation [J]. China Journal of Modern medicine, 2001, 11(10): 64-66. Chinese

( 汤映平 编辑 )