

·综述·

人同种异体肺移植术后排异反应的组织病理改变
及国际诊断标准

北京安贞医院(100029) 李霄凌综述 韩玲审校

肺是一个疏松的储存有大量吞噬细胞和淋巴组织的器官,因而具有其它器官所不能表现的局部免疫机制。同时它与外界抗原和病原体的接触面很大,极易受到病原体感染的损害。肺移植术后排异反应与感染的诊断一直是临床和病理工作者的难题。若将感染当成排异反应则可导致免疫抑制剂用量过大而引起重症感染;若将排异反应当成感染则急性排异不能得到控制而危及病人生命。^(1,2,3)。所以掌握肺移植排异反应的病理变化特点、诊断标准及其与感染的区别至关重要。

一、肺移植排异反应的特殊性:1. 排异反应出现早,病变分布均匀,易于检测。移植术后的第2—3天,体液排异及细胞免疫就已发生。同时其它同种异体移植器官,如心、肾、等还无排异变化,也未显示免疫反应的征象^(2,4,5)。排异反应在肺内分布均匀,改变同步,表现相似。因而肺活检的阳性率较高。而其它移植器官内的排异反应是灶性分布,轻重不一,检出率相对较低,难以正确评价排异反应的程度和范围。在心肺联合移植术后,常因肺移植排异反应出现早,易于检出而被认为是发生了孤立性的肺排异^(4,6)。2. 排异反应与条件性感染常同时出现,难以区分。由于免疫抑制剂增加了移植肺对感染的敏感性,抗菌素无法控制的病毒、真菌、支原体、卡压肺囊虫等的感染便时常发生,临床与病理检查均难与排异反应区分。⁽⁷⁾。

二、移植肺排异反应的典型病理组织学表现:1. 肺泡渗出:肺泡腔内出现大量富含蛋白的渗出液及纤维素,相互混合,填充肺泡腔。肺间隔出现淋巴细胞、单核细胞、少量浆细胞和组织细胞使其增厚。2. 血管支气管周围炎:肺内血管和支气管周围出现各种发育阶段的淋巴细胞、单核细胞、浆细胞及组织细胞,包绕管壁形成袖状细胞“鞘”。因体液免疫参与,抗原抗体复合物在管壁沉积,有时在血管周围炎形成的小血管壁发生纤维素有增厚和坏死。3. 细支气管炎炎性阻塞:小支气管及细支气管壁及细支气管为单核及淋巴细胞浸润,粘胞细胞坏死脱落,堵塞

管腔。4. 肺组织弥漫性坏死出血。以上病变可因免疫抑制剂的使用而延迟和缓解^(3,7,8,9)。在动物实验中若不使用免疫抑制剂,则移植肺改变的全过程如下:1. 水肿期:肺泡腔内大量富含蛋白的液体渗出,系再移植反应,无论自体或异体肺移植后均会发生,不属排异反应。2. 血管支气管周围炎期:仅在异体肺移植时出现于水肿期后,系排异反应表现,形态改变同前述血管、支气管周围炎。3. 肺泡渗出期:发生于异体肺移植的血管,支气管周围炎期后,是重度排异反应的表现,形态改变同前述。4. 移植肺结构损毁期:肺泡壁广泛坏死和急性炎,系肺移植排异反应的最后阶段,此时肺功能已全部丧失。

三、移植肺排异反应的特殊类型:1. 肺泡型:以肺泡腔内渗出性改变为主,伴有肺泡上皮普遍柱状上皮化生。肺泡壁可有坏死性血管炎及栓塞。偶有支气管粘膜上皮鳞化。由于该型缺乏血管支气管周围炎改变,又与过敏性肺炎,尿毒症性肺炎,氧疗过度肺损伤改变相似而容易误诊⁽¹⁰⁾。对移植肺来说,这是免疫抑制剂用量不足的原因之一⁽⁸⁾。2. 毒性肺炎型:移植肺内所有肺泡均为纤维素充填,机化后形成“肉质样”改变,与百枯草中毒者的肺改变相似,是一种恶性急性排异反应⁽¹⁰⁾。3. 大气道炎症型:大气道壁及其周围严重的淋巴细胞浸润,粘膜及粘膜下腺体为浸润的大量淋巴细胞遮盖或取代,支气管固有淋巴组织衰竭(即大量受体淋巴细胞进入供肺支气管固有淋巴组织后转化为免疫母细胞,与供肺支气管固有淋巴组织内的淋巴细胞之间发生剧烈的免疫反应,导致其内浆细胞竭耗,数量明显减少。T细胞也受到破坏,使供肺局部免疫力下降。同时受体自身免疫细胞也被耗竭,血中IgA和IgG抗体大大减少)⁽⁹⁾。大气道粘膜上皮中单个细胞坏死(排异反应发生时,支气管粘膜上皮细胞表面Ⅱ型抗原通过干扰素而表达,使其成为排异反应的“靶子”),粘膜上皮鳞化^(11,12)。形态上与骨髓移植后移植植物抗宿主病(即GVHD)的肺部病变相似。GVHD系因具有免疫能力的外来白细胞引起的受体抗自身抗原反

应,表现为多系统和器官的广泛组织坏死、出血,淋巴细胞浸润,功能丧失。当气管镜未能取到末稍小气道组织时,可根据大气道炎症性改变诊断小气道的阻塞性病变⁽¹⁴⁾。

四、肺移植排斥反应的国际诊断标准⁽¹⁴⁾:O 级:无异常。I 级:极轻度排斥。病灶小而散在,低倍光镜下不易见到。即仅有单核细胞在小血管外形成 2—3 个细胞的环状浸润。II 级:病灶增大数量增多,低倍镜下容易辨认。各阶段的淋巴细胞和吞噬细胞,嗜酸性白细胞于小血管周围环状浸润,常及血管内皮下。血管内膜可发生增生和各种退行性变。病灶周围肺泡腔和肺泡壁无明显浸润,淋巴细胞性支气管炎不常见。III 级:中度急性排斥。各种淋巴单核细胞在血管周围形成致密的套袖状浸润,常合并血管内膜炎,并有嗜酸性白细胞及少量中性白细胞。病灶周围间质及肺泡腔内有广泛炎细胞浸润。低倍镜下极好辨认。IV 级:重度急性排斥:血管周围、气道内、肺间质部都弥漫性单核细胞浸润,肺泡肺囊肿样损害合并上皮细胞坏死,有吞噬现象及透明膜形成,气道内出血及中性白细胞聚积。可能同时合并间质的坏死、梗死,及坏死性血管炎。以上 I—IV 级又分为四个亚级:a. 血管周围浸润合并小气道炎,无纤维疤痕;b. 血管周围浸润不合并小气道炎;c. 血管周围浸润合并大气道炎;d. 活检组织中无细支气管。

B. 不合并纤维疤痕的活动性气道损害。系指淋巴细胞介导的气道损伤,不合并血管周围浸润。I 型:淋巴细胞性支气管炎,支气管粘膜及粘膜下混合性单核细胞浸润,可有粘膜下腺体上皮损伤,并有单个细胞坏死和鳞状上皮化生。II 型:淋巴细胞性细支气管炎,病理改变同上但包括终末和呼吸性细支气管。

C. 慢性气道排斥。即细支气管炎性梗阻(BO)。系仅限于膜性或呼吸性细支气管的炎症,在粘膜下形成偏心或同心圆性疤痕,或细支气管全部阻塞。远端肺泡腔内可有泡沫细胞。本类型病变又可分为二个亚型:a. 部分型 BO:支气管腔为纤维疤痕组织部分性阻塞,管壁平滑肌被破坏,纤维组织扩展入小支气管周围间质。b. 完全性 BO:细支气管完全为致密的纤维疤痕组织堵塞,管壁无平滑肌,管周纤维化。上述两亚型又均可分为活动性即除纤维疤痕堵塞外,细支气管壁尚有单核细胞浸润及上皮损害;非活动性即细支气管壁无细胞浸润。

D. 慢性血管性排斥:动静脉均有纤维性内膜增

厚。如内皮细胞下,内膜中及中膜有单核细胞浸润,即为活动性病变。

E. 血管炎:血管壁以淋巴细胞为主的贴壁性浸润,偶有中性白细胞,合并局部血管壁坏死。该种病变于大血管常见。

由于移植术后免疫抑制剂的应用,容易导致真菌和病毒等的感染,亦会出现淋巴细胞的增生,应与排斥反应鉴别⁽¹⁵⁾。近年来由于支气管镜技术的发展和经支气管肺泡灌洗技术的广泛应用,有些病理学家提出肺细胞学检查有助于病毒及霉菌的检出⁽¹⁶⁾。

参考文献

1. Cagle PT. Lung biopsy evaluation of acute rejection versus opportunistic infection in lung transplant patients. *Transplantation*. 1989,47(4):713.
2. Nicholas A. Transplantation of the lung. *Thoracic Cardiovasc Surg*. 1973,66(4):581.
3. James BA. The pathobiology of heart - lung transplantation. *Human Pathology*. 1988, 19 (12): 1367.
4. Prop J. Rejection of combined heart lung transplants in rat: function and pathology. *Am J Path*, 1987,127(1):97.
5. Brucs AR. Diagonosis and treatmeat of allograft rejection in heart - lung transplantaion recipient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983,85(3):354.
6. Mcgregor CGA - Isolated pulmonary rejection after combined heart - lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985,90(4):623.
7. Veith FJ. Lung transplantation 1983. *Transplantation*. 1983,35(4):271.
8. Veith FJ. Nature and evolution of lung allograft rejection with and without immunosuppression. *Thorac Cardiovas Surgery*. 1972,63(4):509.
9. Hruban RH, Hutchins GM. Heart - lung transplantation. First edition. W. B. Company. PHiladelphia. 1990,327 - 389.
10. Veith FJ. Alveolar manifestation of rejection: an important cause of poor results with human lung transplantation. *Ann Surg* 1972,75(3):336.
11. Yousem SA. Large airway inflammation in heart - lung transplant recipientits significance and prognostic implications. *Tansplantation*. 1990, 49

(3):654.

12. Hruban RH. Lymphocytic bronchitis and lung allograft rejection. Transplantation. 1990, 50(4): 723.

13. Beschoner WE. Lymphocytic bronchitis associated with GVHD in recipients of bone - marrow transplants. N Engl J Med. 1987, 299 (10): 1030.

14. Yousem SA. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart - lung rejection: lung rejection study group. The Journal of heart transplantation. 1990,9(6):593.

15. Smyth RL. Herp simple virus infection in heart - lung recipients. Transplantation. 1990, 49 (4): 735.

16. Walts AE. Pulmonary cytology in lung transplant recipients: recent trend in laboratory utilization. Diagnostic cytopathology. 1991,7(4):352.

17. Cagel PT. Transbronchial biopsy. Transplantation 1990,49(5):1025.

18. Pirop C. Cell profiles in serial bronchoalveolar lavage after human heart - lung transplantation. Acta Cytologica 1992,36(1):19.

(1993 - 08 - 25 收稿)

心电图无变化的急性心肌梗塞

苏州医学院附属第一医院内科(215006) 刘志华 汪康平

本文报告一例心电图无变化的急性心肌梗塞。

患者女性,66 岁,因“一天来胸骨后痛 3 次”于 91 年 9 月 19 日入院。18 日 6 时突感胸骨后闷痛,伴大汗、气急,持续 2 小时缓解。14 时再次出现胸骨后痛,急诊心电图示 STI、V₅ 压低 0.025~0.05mv (图 1),舌下含服硝酸某油片后缓解,继以硝酸甘油静滴。21 时静滴结束后不久又一次出现胸骨后痛,含硝酸甘油片后缓解。既往无高血压、胃、十二指肠病及胆道病史。T38. 2° C, 血压 18/10kPa (135/75mmHg)。心肺无阳性体征。入院后连续检查心电力产均无异常变化(图 2)。心肌酶谱分析呈现序列变化(图 3)。10 月 8 日选择性冠状动脉造影结果为:前降支离开口 4.5cm 处狭窄 75—80%,斜角支狭窄 80%,回旋支上中 1/3 均见斑块形成,右冠状动脉正常。10 月 18 日 99mTcMIBI 心肌断层显象:心肌断层图像清晰,运动负荷后见左室侧壁放射性分布明显减少,静息时上述部位仍灌注缺损,提示左室侧壁不可逆性缺血。入院后口服心痛定、消心痛。住院期间未再发生心绞痛,亦无并发症,于 10 月 31

日出院。

本例心电图无急性心肌梗塞改变,但急性心肌梗塞诊断是成立的,因为(1)病史典型;(2)心肌酶谱呈序列变化;(3)选择性冠状动脉造影示左前降支严重狭窄;(4)同位素心肌显象示左室侧壁不可逆性缺血。本例梗塞部位发生在左室侧壁,梗塞时间为 18 日 6 时,第二、三次胸痛为梗塞后心绞痛。

急性心肌梗塞而心电图正常者十分少见。Wood 等[Lancet 1963,2:263]报告 95 例经尸检证实的急性心肌梗塞病人中仅 1 例生前心电图始终正常。McQueen 等[Am Heart J 1983, 105:258]报告的经尸检证实的急性心肌梗塞中有 2 例心内膜下心肌梗塞而生前心电图正常,其原因可能与梗塞范围很小,呈小片状梗塞有关。本文病例心肌酶仅轻度升高,ECT 示不可逆缺血区范围不大,梗塞后无并发症,提示梗塞范围较小,是否位于心内膜下;抑或壁内片状梗塞,难以区别。

本文图 1-3 见插图页第 1 页
(1993 - 04 - 06 收稿)

本刊作者须知(3)

文中所有图片应有图序和图注,坐标用黑碳素笔按要求书写(标准宋体)。