

心脏移植排异反应的病理学诊断

余英豪,李峰

【主题词】 心脏移植 病理学

【中图分类号】 R654.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1009-6647(2006)13-2479-03

在各类器官移植中,心脏移植的疗效尤为突出。自20世纪80年代环孢素A(CsA)问世后心脏移植得到广泛开展。截至2002年底,全球共完成心脏移植达66559例次^[1]。多年来,人们一直在努力寻找非创伤性排异反应的监测指标,但迄今为止,心内膜心肌活检仍然被大多数学者公认为监测心脏排异反应最可靠的“金标准”。由于目前国内尚无移植病理学专著,我们在本刊进行了肝移植排异反应与非排异反应病理学诊断与鉴别诊断的介绍^[2,3],得到了许多读者的肯定,现介绍心脏移植排异反应的病理学诊断。

1 技术要求

目前,诊断心脏移植急性排异反应惟一可靠的方法是移植后定期心内膜心肌活检^[4]。通过与以往活检结果进行比较,同时了解患者的排异反应史和当前情况,可获得诊断及鉴别诊断的重要信息。如患者经历过移植后缺血就可能会在活检中显示心内膜下瘢痕和结构变形等。心肌取样满意与否对活检结果的判断非常重要,为了降低潜在的取样误差,要求活检时应取4~6块心肌^[5]。活检组织最好放在生理盐水浸渍的滤纸上,固定前应置于室温下数分钟以降低收缩造成的假象。活检组织应做3级水平的切片,每个水平至少做2张切片。1张HE染色,1张Masson三色组化染色。要特别注意把所有活检标本合在1个蜡块中包埋,这样能提供最有效的组织学评价^[6]。此外,至少需提供1块新鲜的心肌活检组织进行免疫荧光检测。也可将组织速冻在液氮中。如果需要贮藏,组织应该完全埋入OCT冷冻复合物中,置于排出空气的小塑料袋内-70℃贮藏。免疫荧光检测项目通常包括IgG、IgM、C3、C1q、纤维蛋白、白蛋白和MHC II类抗原等。通常不行MHC I类抗原检测,因为移植后心脏MHC I类抗原的表达无处不在。电镜检查可强化并补充光镜观察结果,但通常不做强调。

2 细胞排异反应的组织学分级

有多种心脏移植排异反应的组织学分级系统,但1990年在美国斯坦福由国际心肺移植协会(ISHLT)发起,由心脏病理专家小组讨论形成的ISHLT分级系统目前仍为国际上所公认^[7]。ISHLT组织学分级系统的主要内容曾公布于文献中^[8]。

2.1 0级(无急性排异反应) 活检组织中无间质、心肌细胞周围或血管周围的淋巴细胞浸润,但小的、无活性的淋巴细胞可局限于瘢痕组织内。许多人工假象以及由移植损伤造成的变化

也归入0级,但需在病理报告中加以描述。这些变化包括:(1)以往的活检点^[9]以前的活检点组织学上可能与排异反应混淆。活检点通常显示心肌细胞紊乱伴随肉芽组织和未成熟瘢痕组织形成,这些区域可含有一定数量活化的淋巴细胞。后期才显示成熟瘢痕的特征,但瘢痕中仍可见活化的淋巴细胞。(2)Quilty效应:是CsA治疗患者常可遇到的假象之一,“Quilty效应”是在一个名叫Quilty的患者身上发现并描述^[5]。系指出现在心内膜上的渗出物,由活化淋巴细胞和血细胞混合而成并伴有毛细血管充血。该渗出物通常局限于心内膜,但也可能向心肌细胞间扩散一定距离,称为侵入性Quilty。由于急性排异反应也可影响心内膜,因此对心内膜Quilty效应的结论一定要谨慎。淋巴细胞渗出物中毛细血管的出现是Quilty效应的重要标志。免疫组化显示,发生Quilty效应患者组织中玻璃体结合蛋白明显高于无Quilty效应患者,且移植后心肌损伤伴发纤维化的发生率增高^[9]。(3)即刻移植失败:即刻移植失败有多种原因,但很少能从组织学上区分。可能出现心肌扩大、间质出血和非特异性心肌细胞变性等改变。(4)再灌注和缺血损伤:移植后早期(1~3周)通常能观察到再灌注和缺血的组织学证据。缺血改变极似急性心肌梗死的缺血。表现为心肌细胞颗粒变性,边缘不规则,伴或不伴中性粒细胞浸润。有的心肌细胞出现皱缩、胞浆明显嗜酸性变和(或)核固缩。Masson三色染色显示损伤的心肌细胞呈灰色颗粒状而非正常粉红色。病灶相对局限,且常不伴大量炎症反应,重复活检对诊断有帮助。(5)病原体:最常见的为巨细胞病毒和弓形虫感染,其表现与其他部位的感染相似。

2.2 1A级(局灶性轻度排异反应) 是急性排异反应的最早最轻微形式。组织学特点是淋巴细胞呈局灶性聚集在血管周围或间质内,以血管周围浸润比间质浸润更早出现。

2.3 1B级(弥漫性轻度排异反应) 至少2张切片上出现弥漫性血管周围和间质内淋巴细胞浸润,无心肌细胞损伤或结构变形。

2.4 2级(局灶性中度排异反应) 局灶性淋巴细胞浸润灶累及肌细胞边缘或占据原有肌细胞占据的空间。如淋巴细胞浸润灶为1B级表现仍归入此型。

2.5 3A级(中度低级排异反应) 1张以上的切片显示肌细胞侵入性淋巴细胞浸润,同时可伴少量嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润。大量的淋巴细胞浸润使心肌结构破坏,毗邻肌细胞变形,浸润范围占切面的10%~75%。

2.6 3B级(中度高级排异反应-临界性重度排异反应) 侵入

2.7 4级(重度急性排异反应) 以弥漫性多形性细胞炎性浸润为特征,包括不同比例的大淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润,同时伴明显的间质水肿和出血。血管显示内皮细胞活化、坏死或血管壁中性粒细胞浸润。心肌细胞损害通常比较普遍,可表现为高度颗粒变性和嗜酸性变,在肌细胞边缘不一定都能见到大量浸润的淋巴细胞。肌细胞坏死可与炎症渗出及水肿并存。

2.8 细胞排异反应的免疫荧光表现 免疫荧光对确定细胞排异反应的等级没有帮助。任何级别的细胞排异反应均可有血管内皮 MHC II 类抗原表达增高,并总伴随血浆蛋白包括 IgG 和白蛋白的渗漏。间质纤维蛋白及补体成分表达仅见于高级别排异反应病例。补体成分通常粘附于坏死心肌细胞,这是发现肌细胞坏死的敏感和有效的方法。

为了便于记忆,将细胞排异反应的分级归纳为表 1

表 1 ISHLT细胞排斥分级

级别	名称	标准
0	无排斥	
1	轻度	A.局灶性(血管周或间质)浸润,无坏死 B.弥漫性但散在浸润,无坏死
2	局灶性中度	单个病灶仅有侵入性浸润和(或)局灶性肌细胞损害
3	中度	A.多灶性侵入性浸润和(或)肌细胞损害 B.弥漫性炎症反应伴坏死
4	重度	弥漫性多核细胞浸润,水肿(±),出血(±),血管炎(±),伴坏死

3 血管排异反应的组织学分级^[8-11]

为不遗漏血管排异反应的诊断,对所有移植后 6周内接受常规心脏活检的标本都必须进行免疫荧光检查。免疫荧光法对心脏的血管排异反应比光镜评估更敏感和特异。免疫荧光法可采用肾活检标本检查的标准方法^[12],检测项目包括 IgG、IgM、C3、C1q、纤维蛋白原、白蛋白及 MHC II 类抗原等。不推荐 MHC I 抗体染色。

3.1 无证据的血管排异反应 活检标本无血管排异反应的光镜或免疫荧光证据。光镜下可显示内皮细胞肿胀、内皮细胞坏死、血栓形成或血管壁内炎性渗出物,无间质水肿和出血。免疫荧光显示内皮细胞 MHC II 类抗原微弱表达,无免疫球蛋白或补体表达,也无纤维蛋白和白蛋白渗漏。

3.2 微弱证据的血管排异反应 光镜显示内皮细胞活化或损伤不伴水肿或出血,或显示内皮细胞活化、水肿和出血而没有可诊断为血管排异反应的免疫荧光表现。任何毛细血管、小静脉或小动脉壁内没有炎症或血栓形成,免疫荧光可能显示血管壁免疫球蛋白或补体沉积,血管外可有纤维蛋白和白蛋白表达。通常血管 II 类抗原表达增加,同时间质细胞也可见 II 类抗原表达。

3.3 轻度血管排异反应 光镜显示血管炎证据或仅显示间质水肿和(或)出血伴内皮细胞活化而无炎症的证据。此型排异反应光镜容易误诊,免疫荧光对确定诊断有重要作用。光镜下血管炎通常表现为中性粒细胞和淋巴细胞浸润。小静脉、毛细血管或小动脉都可受累,可显示明显的核碎裂。免疫荧光显示免疫球蛋白和补体在血管壁的局灶性沉积,可伴纤维蛋白沉积,而白蛋白阴性。血管壁 MHC II 类抗原呈高表达。

白渗出。免疫荧光常显示血管壁内免疫复合物的大量沉积,间质纤维蛋白阳性。

3.5 重度血管排异反应 重度血管排异反应可等同于重度细胞排异反应,可视为各型排异反应的最后结果。重度细胞排异反应其血管壁及间质中常有免疫复合物沉积及纤维蛋白渗出。补体则分布于间质及血管内,但无血管 MHC II 类抗原表达。

血管排异反应的光镜及免疫荧光结果归纳为表 2

表 2 血管排斥分级标准

名称	光学显微镜检查	免疫荧光法
轻微	内皮活化,水肿,出血	Ig 或补体(+),纤维蛋白(-)
轻度	内皮活化,水肿,出血	Ig 和补体(+),纤维蛋白(±)
中度	内皮活化,水肿,出血,血管炎(±)	Ig 和补体(+);纤维蛋白(+)
重度	弥漫多核细胞浸润,水肿(±),出血(±),	Ig 和补体(+)(血管及间质);纤维蛋白(+),血管炎(±),伴坏死

4 心脏排异反应分级的几个问题

4.1 血管排异反应与 ISHLT 排异反应分级之间的关系 通用的 ISHLT 分级方案并未包括血管排异反应的内容。在血管排异反应等级中,轻微、轻度及中度排异反应对应于 ISHLT 细胞排异反应 0 级,重度血管排异反应对应于 ISHLT 的细胞排异反应 4 级。

4.2 细胞型与血管型混合排异反应的组织分级 细胞型与血管型混合排异反应可出现在同一病例活检中,并被相互独立地分级。细胞型排异反应分级及血管型排异反应分别按表 1 和表 2 标准独立地进行评价并体现在病理报告中。

4.3 分类和命名 按患者排异反应的主要组织病理类型进行命名是很有意义的。因为病理类型与患者预后有较大关系。血管型排异反应的患者生存率显著低于细胞型或混合型排异反应类型的患者。混合型排异反应患者与细胞型排异反应的患者的生存率相似,但前者发生同种移植冠状动脉病(TCAD)的危险性比后者要高几倍,而血管型排异反应患者发生 TCAD 的危险率最高。

【参考文献】

[1] 张元芳,王翔. 21世纪中国器官移植的发展与思考[J]. 上海医学, 2004, 27(11): 791-795.

[2] 余英豪,姚丽青. 肝移植排异反应的病理学诊断[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(12): 2268-2270.

[3] 余英豪,姚丽青. 肝移植非排异反应的病理学诊断与鉴别诊断[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(11): 2143-2144.

[4] Bedanova H, Necas J, Petrikovits E, et al. Echo-guided endomyocardial biopsy in heart transplant recipients[J]. Transpl Int, 2004, 17(10): 622-625.

[5] Billingham ME. Cardiac transplantation[M]. In: Sale G, ed. The pathology of organ transplantation. Boston: Butterworths, 1990. 133-148.

[6] Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, et al. Vascular(humoral) rejection in heart transplatation: pathologic observations and clinical implications[J]. J Heart Transplant 1989, 8(6): 430-443.

[7] Hiemann NE, Wellnhofer E, Abdul-Khaliq H, et al. Epicardial and

- [8] Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnoses of heart and lung rejection: heart rejection study group [J]. J Heart Transplant, 1990, 9(6): 587-592.
- [9] Sibley RK. Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient [J]. Ann Surg, 1986, 203(2): 177-187.
- [10] Yamani MH, Ratliff NB, Starling RC, et al. Quilty lesions are associated with increased expression of vitronectin receptor (al-

phavbeta3) and subsequent development of coronary vasculopathy [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(6): 687-690.

- [11] Colvin RB, Bhan AK, McCluskey RT. Diagnostic Immunopathology [M]. New York: Raven Press, 1995. 367-386.

- [12] 余英豪. 肾穿刺病理制片技术需要注意的若干问题 [J]. 福建医科大学学报, 2005, 39(2): 233-234.

收稿日期: 2006-03-12; 修回日期: 2006-04-14 责任编辑: 郭怀勇

氟乙酰胺中毒救治 36例分析

【经验交流】

韩启锁, 王联

【主题词】 氟醋酸盐类 中毒

【中图分类号】 R595.4

【文献标识码】 B

【文章编号】 1009-6647(2006)13-2481-01

对我院 2004-01-2005-06 氟乙酰胺中毒救治 36 例分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组男 21 例, 女 15 例, 年龄 1~62 岁。1~6 岁 14 例, 6 岁以上 22 例; 6 岁以下均为误服含氟乙酰胺食饵, 6 岁以上均为自杀口服中毒。中毒至就诊时间 40 min~6 h。

1.2 临床表现 恶心 36 例, 呕吐 22 例, 腹痛 22 例, 头痛、头晕 28 例, 抽搐伴意识障碍 18 例, 胸闷、心悸 14 例, 咳嗽、气急、紫绀 15 例, 软弱、血压下降 8 例, 发热 5 例。白细胞总数升高 7 例, 尿蛋白 (+ ~++) 11 例, 血尿素氮 7.2~13.3 mmol/L 6 例, 血肌酐升高 4 例, 心电图异常 8 例, 其中频发室性早搏 6 例, S-T 异常 2 例, 心肌酶异常 10 例, 肝功能异常 7 例。

1.3 诊断标准 33 例有口服氟乙酰胺病史及服毒后发病, 3 例入院时原因不明, 后经胃液或尿化验证实含有氟乙酰胺成分, 14 例重度中毒, 并有 2 个或 2 个以上器官功能损害或发展到多器官功能衰竭 (MOF)^[1]。

1.4 治疗方法 本组均清水或 0.15% 氢氧化钙液洗胃, 重者留置胃管 24 h, 间隔 2~4 h 反复洗胃。20% 甘露醇 250 ml (小儿 2 ml/kg) 导泻。乙酰胺成人 2.5~5 g 次, 小儿 0.1~0.3 g/(kg·d), 肌注, 轻者 8 h 1 次, 重者 6 h 1 次, 连用 5~8 d。控制抽搐应用安定或水合氯醛, 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 静注。重症者, 除以上措施外, 经鼻气管插管吸氧, 呼吸衰竭者予呼吸机辅助通气及呼吸兴奋剂, 肺水肿者予大剂量地塞米松和适量 654-2, 保护心肌给予黄芪、二磷酸果糖、大剂量维生素 C, 消化道症状明显者给予甲氧咪胍或洛赛克预防应激性溃疡, 肝损害者给予强力宁、肝太乐。昏迷者给予脱水剂降颅压、纳洛酮、胞二磷胆碱等治疗, 亦可早期血液透析。

2 结果

治愈 35 例, 死亡 1 例 (来院时已有呼吸、循环衰竭)。住院 6~15 d (平均 10) d。随访 1 个月无复发, 亦未见后遗症。

3 讨论

3.1 早期洗胃、导泻清除消化道毒物是抢救成功的重要措施

发现氟乙酰胺中毒后, 应尽早彻底洗胃, 重者反复洗胃、导泻, 以清除胃肠道内未吸收的残留毒物。碱性液易使氟乙酰胺形成毒性更强的氟乙酸, 故禁用碱性液洗胃。含钙液洗胃, 钙可与氟乙酰胺结合形成不溶性氟化钙而排出体外, 同时钙亦可防治低钙抽搐。

3.2 特效解毒剂乙酰胺 乙酰胺进入人体后水解为乙酸, 乙酸与氟乙酰胺竞争某些酶, 使之不产生氟乙酸对机体三羧酸循环的毒性作用, 达到延长潜伏期, 制止发病, 减轻症状之解毒目的^[2]。早期、足量使用乙酰胺, 为抑制病情发展起重要作用。本组有 1 例使用乙酰胺 2 d, 停药后 1 d, 抽搐又发作, 复应用乙酰胺仍有效。

3.3 重症中毒 发生 MOF 者, 脑心损害是主要的致死原因, 因此, 重症患者除排毒、解毒、控制抽搐、呼吸支持、保护重要器官功能、纠正水电解质及酸碱失衡等措施外, 抢救中尤为重要。患者出现呼吸困难, 宜尽早气管插管及呼吸机辅助呼吸, 不要等到呼吸衰竭时, 因重症者, 病情发展迅速, 多有呼吸抑制或很快进展为呼吸抑制, 加之反复全身强直抽搐, 人工气道建立, 可防止呕吐物吸入气道, 便利吸痰, 也可免除大剂量使用镇静剂致呼吸抑制之忧, 为抢救忙而不乱的进行创造良好条件。本组有 2 例重症者早期血液透析效果良好。3 例经综合治疗仍反复抽搐, 呼吸困难, 缺氧明显, 予血液透析, 抽搐得到有效控制, 病情渐改善恢复。本组 14 例重症者, 13 例综合治疗得以抢救成功。

3.4 误诊预防 小儿患者多为误服, 部分患者病史不详, 入院以抽搐为突出表现, 易误诊为脑炎、癫痫等病, 因此, 对以神经系统和消化系统为突出表现者, 应想到氟乙酰胺中毒可能, 必要时行胃液或尿液毒物检查。另外, 家庭应加强毒物管理, 减少中毒事件发生。

【参考文献】

- [1] 李奇林. 急性中毒致多器官功能障碍综合征救治策略的探讨 [J]. 世界危重病医学杂志, 2004, 2(1): 131-133.
- [2] 刘仁树, 王洪宗. 应继续加强对有机氟农药中毒防治的研究 [J]. 急诊医学, 1997, 6(4): 195-196.

收稿日期: 2006-04-07; 修回日期: 2006-05-08 责任编辑: 魏建