

• 综述 •

肺移植术后排斥反应的诊断

中国医学科学院北京协和医院(100730)胸心外科 王建军 李泽坚

本世纪 60 年代初,Hardy 等在人体上首次进行了同种异体肺移植,证实人类肺移植手术具有临床可行性,随后欧美少数国家开展了此种手术。1983 年,Cooper 等成功地为一例肺纤维化终末期病人进行了右侧单肺移植,获得了长达 4 年的生存期,进一步促进了各国学者对肺移植更深入更广泛的研究和应用。尤其是近年来肺移植手术已逐渐被公认为治疗临床终末期肺疾患的有效手段之一。然而在器官移植领域,肺脏的移植远远落后于肾脏、心脏等器官的移植,主要原因之一就是术后排斥反应难以及早作出正确的诊断,影响了早期处理和预后,导致手术失败。因此不断探讨新的诊断方法和手段愈来愈显得重要。

目前肺移植术后,无论是对急性排斥反应还是慢性排斥反应的诊断,主要依靠临床表现、胸部 X 线改变、肺功能测定及肺血流动力学变化,而最终要依据病理组织学和免疫学指标的检测。经多年研究,获取肺组织标本的方法有经支气管肺活检(TBB)、支气管肺泡灌洗液(BAL)分析和开胸肺活检术等。现结合文献,分述如下。

临床表现

肺移植术后排斥反应的诊断只依靠临床症状和体征尚难做到十分确切。这些表现常包括:发热、气短、咳水样痰、虚弱无力、运动耐受性下降及活动后动脉血氧饱和度降低。听诊可闻及肺爆裂音和/或喘鸣音,进行性 X 线胸片异常和肺功能损害。此时,如无液量过多或感染等易致上述变化的证据,可先作实验性治疗,即观察患者对静脉应用冲击量甲基去氧氢化可的松的反应,若体温下降,氧合

作用增强、运动耐受性提高,数小时内症状得到明显改善时,则提示急性排斥反应已发生,应建议采取进一步的组织学和免疫学检测^[1]。

大多数肺移植患者在初始 2~4 周内要经历 3~4 次明显的排斥反应。通常首次发生在术后第 5 天(4~7 天),个别病人可早至术后 48 小时。大量临床资料表明,几乎所有的急性排斥反应都发生在最初的 6 周内,而慢性排斥反应则多发生在 1 年或 1 年以后^[2]。

放射线改变

Millet 等报告,在单肺、双肺或心肺联合移植术后第 1 个月内发生排斥反应的病例中,放射线表现异常者可达 74%;而第一个月以后发生急性排斥反应时,胸部 X 线片多是正常的,仅有 23%的病人伴随 X 线片的异常。这些改变一般为胸膜渗出性病变,包括病理性双肺门及肺下野淋巴结融合,进而形成突变区及双肺的片状阴影。尽管这些变化不能除外巨细胞病毒(CMV)性肺炎等感染的可能性,但是术后 1 个月内 X 线表现异常,在很大程度上提示宜行 TBB 检查,以作出确切诊断。1 个月以后,即使 X 线正常,也不能完全除外急性排斥反应的发生^[3]。尚有研究证实,当排除感染因素时,X 线的异常表现与急性排斥反应组织学进程存在一定的同步性^[2]。

肺功能测定及肺血流灌注扫描

临床上,当患者出现与排斥反应有关的征兆时,测定肺功能可见到时间肺活量(REV₁)、肺活量(V_c)和肺总量(TLC)下降,以前两者较有意义。当然此时不能排除因胸壁

手术创伤而产生的影响,并且据观察这种影响常需 6 周以上才能恢复至正常。虽然这些改变是非特异性的,但结合临床表现及 X 线变化在早期有助于决定是否行 TBB 检查^[4]。可见肺功能的测定对早期诊断排斥反应并无重要意义,但对长期生存者却是很重要的,尤其是对那些发生闭塞性细支气管炎的病人。为了早期发现这种病变,肺呼吸量的测定可每周甚至每天进行,这对诊断慢性排斥反应有一定的意义。将来应设计一种非常便于携带的仪器,把随时测到的资料反馈到肺功能实验室,及时明确诊断^[5]。

术后早期,应用 Tc^{99m} 或 Ga^{67} 标记的微量蛋白聚合物进行肺血流灌注扫描,对诊断急性排斥反应是有帮助的。研究表明,至术后第七天,移植肺的血流灌注量可波动在肺动脉血流总量的 47%~87%;个别病人可达总量的 80%以上;3 周以内肺灌注量波动于 64%~90%(平均 70%)。这主要取决于(1)移植肺的整体生理状况,(2)受体原肺的血管阻力的大小。如原患肺动脉高压者,术后约 95%的血流涌入移植肺。并且从各项资料看,移植肺可接纳右心输出量的大部分血流而不会产生对周身的不良影响。随诊显示,在术后 4 年或更长时期内,移植肺的功能可以很少或不恶化,能够发挥良好的气体交换功能。现有研究均证实当发生急性排斥反应时,肺血流灌注量急剧下降。

支气管肺泡灌洗液(BAL)分析

Clinton 等认为,肺移植术后第一周内,排斥反应的发生率高,而感染的机会相对少,无需获得肺组织标本来诊断排斥反应,可采用较小型号的纤维支气管镜进行支气管肺泡灌洗,收集灌洗液分析其组织学特征,有利于急性排斥反应的早期诊断^[5,6]。BAL 分析表明,当发生急性排斥反应时,细胞总数的巨噬细胞减少,而淋巴细胞增加。Saito 等还发现在轻度排斥反应时,淋巴细胞发生特征性的母细胞化,中重度时 Thelper/Tnonhelper 明显

下降^[7]。但对重度排斥反应,BAL 的收集往往因气道内纤维蛋白的渗出增加困难^[8]。为了进一步鉴别排斥与 CMV 等的感染,1991 年 Keenan 等将 BAL 和外周血(PB)的淋巴细胞亚群进行了分析对比,发现 CMV 感染时, $CD_4^+DR^+-Tcells$ 在 PB 和 BAL 中均增加,而 $CD_4^+DR^+-Tcells$ 无明显变化。当 $DR^+Tcells$ 增加大于 40%时,常与急、慢性排斥反应有关。认为从 BAL 中所获得的移植物内浸润细胞变化,更能反应出供肺中的具体情况^[9,10]。总之,BAL 分析对诊断排斥反应具有重要价值。

经支气管肺活检(TBB)与开胸肺活检

经支气管肺活检通常用来诊断弥漫性肺肿瘤或间质肉瘤病。在诊断排斥反应时,可以直接获取肺组织,进而作出病理组织学的诊断,其敏感度在 70%以上,特异度达 100%。但临床应用时,必须取到足够多的标本才能避免因标本不足而产生的误差。目前看来,TBB 检查尽管是有创的,但已日渐成为肺移植术后排斥反应诊断的最后确诊手段之一。

与 TBB 相比,开胸肺活检所造成的手术创伤及对病人生理状况的影响要大得多,并且要受到患者临床情况的严格制约。所以尽管其具有更直接更全面的优点,但在临床上难于经常采用。

支气管粘膜血流(BMBF)测定

BMBF 测定是近年被采用的一种较先进的无创性检查。日本学者在动物实验中,将激光多普勒血流测量仪与纤维支气管镜结合在一起,测定气管分叉(隆突 C)处、左、右主支气管分叉(L、R)处粘膜血流,发现 L/C 在排斥反应发生时降低,并且 L/C 小于 0.8 则可诊断 Ib 期排斥反应(晚期血管浸润),其敏感度达 95%,特异度 96%,R/C 始终是稳定的。此时胸片等尚无异常表现。组织学也得到了证实。认为该方法是一种无创的及时诊断排斥反应的手段。尽管如此,临床尚未得到广泛

使用^[11]。

免疫学参数的检测

伴随着肺移植手术的不断完善,术后排斥反应的免疫学机制也得到进一步的研究。Westra 等采用 CIM (Cytoimmunologic monitoring) 法从形态学上连续监测淋巴细胞活性,在动物实验中见到:术后第 4 天, BAL 和 PB 中淋巴细胞活性明显增高;肺组织中血管及支气管周即有呈袖状浸润的淋巴细胞^[8]。有人用间接免疫过氧化物酶 B₁F₆ 和抗 MHC-class I 抗体作为标记,发现在急性排斥反应中, MHC-I 抗原阳性表达细胞明显增加,可出现在供肺的血管、支气管、间质及肺泡内^[12,13]。同时 Keena 等研究显示急性排斥反应发生前, BAL 中淋巴细胞的增生性反应是加强的^[2,13]。由此可见当受体发生排斥反应时,其机体内淋巴系统的功能是十分活跃的。

大量研究已经证明,供、受体内的 LDC (Letindependent cell-mediated cytotoxicity)、DSC (Donor-sepecific cytolytic)、IAK (Interleukin-2 activated killer) 等共同参与了排斥反应过程中对移植肺的损伤,这些淋巴细胞的检测对临床诊断和治疗有一定的指导意义。因此 Kainholz 等建议早期从供肺中检测出和消除 IAK 的活性,对减轻排斥反应可能有所帮助^[15~18]。对 NK 细胞是否参与了这一过程尚无定论^[19]。

病理组织学的诊断

通过上述种种手段和方法,最终目的就是要得到排斥反应的确切诊断。Pro Satto 等通过对排斥反应过程的详细观察,将其分为四个阶段:即微小变化期→轻度排斥期→中度排斥期→严重排斥期^[7]。Sanuel 等也将其进行了分级^[20]。其中心均为:轻度急性排斥反应主要为间质水肿,淋巴细胞及嗜酸性细胞浸润;中度时在血管及支气管周可见呈袖状浸润的淋巴细胞等,并可波及至肺泡间隔;重度时可见肺出血、梗死、纤维蛋白样坏死灶等。慢性排斥反应以闭塞性细支气管炎最多

见,尚伴有肺血管硬化,气管壁溃疡坏死及肉芽组织增生等^[21]。上述对排斥反应的诊断和治疗均具有重要价值。

综上所述,诊断肺移植术后排斥反应的方法和手段是多种多样的,但以病理组织学诊断为基础,建立一种快速、无创、准确的方法尚有待于进一步探讨。只要能早期诊断出排斥反应,在很大程度上即可改善预后,从而更加完善和推动肺移植手术的发展和临床应用。

参考文献

1. Cooper JD. Lung transplantation. In: Baue AE, Geha AS. Gier's thoracic and cardiovascular surgery. vol(1) 15th ed. USA: Appleton & Lange Co. 1990;1447.
2. Holzinger C, Zockermann A, et al. Monitoring of Mononuclear cells from arterial and central venous blood in lung transplant patients. Transplantation 1992;53:935.
3. Millet B, et al. The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart-lung transplantation. Am Rev Respir Dis 1989;140:62.
4. Higenbottam TW. Lung rejection after transplantation. Eur Respir J 1989;2:1.
5. Westra AL, Propp J. A paradox in heart and lung rejection. Transplantation 1990, 49:826.
6. Laurence EC MD. Diagnosis and management of lung allograft rejection. Clin in chest med 1990;11:2.
7. Saito R, et al. Detection of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in rat lung transplantation for early diagnosis of rejection. Tohoku J Exp Med 1990;160, 231.
8. Westra AL, et al. Morphologic activation of lymphocytes in blood during rejection of heart and lung grafts in rats. Transplantation 1991, 51:705.
9. Keenan R, et al. Phenotypic T-cell changes in thoracic transplant recipients immunosuppressed with FK506. Transplantation Proc 1991, 23:1162.
10. Sarawwar et al. Allograft rejection in CD₄⁺ T-cell reconstituted athymic nude rats-The non essential role of host-derived CD₈⁺ cells. Transplantation 1992;53:477.
11. Takao M, et al. Significance of measurement of bronchial mucosal flow for the monitoring of acute rejection of transplanted lungs. Transplantation 1990;50:345.
12. Chang SC, et al. Increased expression of MHC-2 antigens in rejecting canine lung allografts. Transplantation 1990,

- 49;1158.
13. Bullard AG, et al. Lung transplantation in the rat. Transplantation 1991,53,339.
14. Keena R, et al. Mitogen responses of lymphocytes from lung transplant recipients correlation with rejection and infection. Transplantation 1992,54(2),241.
15. Kamholz S, et al. IL-2 activated killer cell activity is associated with the early phase of allograft rejection. Transplantation proc 1991,23(1),598.
16. Norin AJ, Kamholz S. Evidences of intragraft interleukin-2-activated killer cells and allospecific cytolytic T lymphocytes in rejecting lung allograft. Transplantation 1989,48(5),856.
17. Mazzoni G, et al. Indium-labeled presensitized T cells for diagnosis of graft rejection. J Surg Research 1992,52,85.
18. Reznsmoen NL, et al. Differentiation of class-2 and class-2-Directed donor-specific alloreactivity in bronchoalveolar lavage lymphocytes from lung transplant recipients. Transplantation 1992,53(1),181.
19. Han DJ, Park KC. The role of natural killer cells in heart-lung transplanted mice. Transplantation Proc 1992,24(4),1500.
20. Yousem S, et al. Does histologic acute rejection in lung allografts predict the development of bronchiolitis obliterans? Transplantation 1991,52,306.
21. Marchevsky A MD. Pathologic mechanism of pulmonary graft rejection. Western J of Med 1991,154(1),89.
- (1993 年 3 月 11 日收稿 同年 6 月 14 日修回)

急性心肌梗塞病人的晚电位检测与随访调查

北京友谊医院(100050)心内科 黄捷英 顾复生 沈毅 张志晶*

为评价急性心肌梗塞(AMI)病人心室晚电位(VLP)检测的临床意义,对 1988 年 4 月~1989 年 2 月住院的 55 例 AMI 病人进行随访调查。

资料与方法:55 例中,男 43 例,女 12 例,年龄 37~82 岁(平均 61.4 ± 9.4);前壁心梗 27 例,下壁心梗 28 例,二次心梗者 4 例;AMI 期间均分别于心梗发病后第 1、2、3、8、15、22 天进行 VLP 检测(共 6 次)。VLP 检测仪为美国 ART 公司 EPX-1200 型。检测结果符合下列三项标准定为 VLP 阳性:总 ORS $> 107\text{ms}$, Under $40\mu\text{V} > 42\text{ms}$ 及 $\text{Laot}40\text{ms} < 20\mu\text{V}$ ($40 \sim 250\text{Hz}$ 滤液)。55 人中 VLP 阳性者 15 者,阳性率 27.2%。

随访时间为 AMI 后 18~35 个月(25.8 ± 4.8 个月),随访内容问症状、常规体检、ECG 及 VLP 检测,病故者由家属提供医院所做临终诊断或发病症状。

结果:(1)AMI 病人的自然转归:55 例中死亡 10 例,病死率为 18.2%;其中非心脏原因死亡 2 例,心源性死亡 8 例中,猝死 4 例,心衰死亡 4 例。死亡时间为 AMI 后 1.5~31 个月不等。

(2)VLP 对猝死及室性心律失常(VA)的预测作用:AMI 对 VLP 阳性组与阴性组的猝死发生率分别为 20%(3/15)及 2.5%(1/440)($P=0.10$),VA 的

发生率分别为 33.3%(4/12)及 6.1%(2/33)($P=0.057$),统计学处理无显著性。

(3)VLP 的衍变:存活的 45 例中,原 VLP 阳性组与阴性组中,现 VLP 的阳性率分别为 58.3%及 0%($P<0.0001$)。即原 VLP 阳性者中,无 1 例出现 VLP 阳性。进一步的分析发现,在 AMI 期间出现过 3 次及以上阳性的 6 例中,仅一例转为阴性,而在 AMI 期间仅出现过 2 次或 1 次 VLP 阳性的 6 例中,已有 4 例阴转。

讨论 VLP 检测对 AMI 病人发生意外事件的预测作用是临床关心的问题。本组 VLP 阳性及阴性病人的猝死率分别为 20.2%及 2.5%,即 VLP 对猝死预测的阳性准确性及阴性准确性分别为 20.2%及 9.75%。与国外报道相似。VLP 的报道的阴性预测值应引起临床的重视。心梗后伴 VA 的病人中 VLP 阳性率明显高于无 VA 者,说明此类病人中仍有部分存在室内延缓传导并有发生持续室速的可能性,与 Buxton 的电生理研究结果相符。本组 VLP 在心梗后的衍变,与国外观察的相似。其机理尚不明,可能与侧支循环的形成改善了梗塞周围缺血组织的传导功能有关。

(1992 年 5 月 28 日收稿 同年 8 月 3 日修回)