

原位心脏移植后的病理改变

北京安贞医院(100029) 白逸秋 王福 李霄凌 续万春*

提要 本文报告 1 例原拉心脏移植术后存活 214 天。按 1990 年国际心脏移植学会统一的标准, 给予七次心肌活检和尸检的急性排异划定级, 结果显示本例有持续性的细胞排异反应和体液排异反应。且曾因抗排异药物的减量加快, 而使排异加重。讨论了心肌活检对移植排异诊断的重要性, 并讨论了死亡原因。

关键词 移植 同种心脏

The Pathological Changes of the Heart after Orthotopic Heart Transplantation

Bai yiqiu, Wang fu, Li xiaoling, et al.

Department of Pathology, Beijing Anzhen Hospital (100029)

Abstract A case of orthotopic heart transplantation with a postoperative survival of 214 days was reported. In the postoperative period, seven myocardial biopsies and autopsy were made for the diagnosis of rejection. According to the criteria of pathological grading of the International Heart Transplantation Association (1990), the lesions of both biopsies and autopsy were graded. The results showed that this case had a continuous creation of lymphocytic and humoral rejection. The patient's rejection response was accelerated by the decreased dose of the antirejection medicine. The importance of the myocardial biopsy in the diagnosis of acute rejection of the heart transplant and the causes of the patient's death were discussed.

Key word: Transplantation; Homologous; Heart

我院于 1992 年 3 月 20 日施行了 1 例原位心脏移植手术, 术后存活 214 天, 现报告如下。

病例报告

患者李××(住院号 75810), 女, 16 岁, 农民。主诉:心悸、气短, 双下肢浮肿五年余, 近年来长期卧床, 反复心悸, 先后六次住院治疗, 曾因“室速”发生晕厥。于 1992 年 2 月 26 日转来我院。

查体:慢性病容, 全身浮肿, 被迫半坐位, 口唇青紫, 颈静脉怒张, 双下肺呈浊音, 听及少许湿性啰音, 心界明显扩大, 心律不齐, 心音低钝, 各瓣膜区未闻及明显病理性杂音。肝位肋下 6cm, 质硬。腹部移多动性浊音(++)。双下肢凹陷性浮肿, 血压 14/9.3kPa。X 线示心影普遍增大, 心胸比率 0.70, 肺动脉段突出。心电图示左室肥厚, 完全性右束支传导阻滞, 异常 Q 波和 ST-T 改变。超声心动图示右心及右室流出道明显扩大。三尖瓣中~重度返流, 少量心包积液。化验检查:除低蛋白血症外, 余无异常。临床诊为扩张性心肌病, 慢性充血性心衰, 心律失常(偶发扭转性室速, 室颤), 心功能Ⅳ级。1992

年 3 月 20 日获供体(男, 29 岁, 平素体健, 脑外伤死亡)。立即行心脏移植术。术后给予激素及免疫抑制剂治疗, 同时进行药物全血浓度, 毒副作用及临床疗效监测。

受心、供心病理检查:受体心脏在移植时大部取下, 其心脏大小为 $10 \times 9 \times 7\text{cm}^3$, 左、右心房全部缺如, 左右心室少部分缺如, 二、三尖瓣仅存少部分, 无主动脉瓣及肺动脉瓣, 心外膜有少量脂肪组织, 各冠脉未见粥样硬化或狭窄。右室高度扩张, 并较左室约大三倍, 两侧室壁均呈不规则性变薄, 尤以右室为甚, 部分已薄如纸(0.1cm)厚, 可透光(图 1), 室间隔厚薄不匀, 平均约 0.6cm 厚, 心尖部变薄不著, 心内膜呈均匀一致性增厚, 无斑块, 右心室乳头肌扁平, 未见附壁血栓。室壁切面未见坏死灶或疤痕灶, 镜下见心室内膜均匀一致的纤维性增厚, 心肌中有灶性不规则, 不均匀的坏死及纤维化灶, 部分坏死灶内尚可见核碎裂的心肌细胞轮廓。部分心肌细胞萎缩, 部分细胞肥大, 伸长, 部分肌丝疏松, 仅靠肌膜处有少量肌纤维, 中心溶解(图 2)核大小不匀, 浓染, 有异形核。间质中除轻度水肿外, PTAH 及 masson 特染显示有弥漫性不规则的纤维组织, 部分肌组织

* 此课题获 1993 年北京市科技成果三等奖

呈灶性纤维化,室壁各层显示的受害程度相同,右心室部分室壁及流出道大部仅残留极薄的胶原纤维,其中偶见残存变性的心肌细胞。心外膜脂肪丰富,并向心肌间质中浸润。于血管周围可见少量淋巴细胞及浆细胞浸润。各冠脉未见异常,超微结构示心肌细胞核大,核仁显著,染色质不规则地聚集在核膜下。肌丝紊乱,断裂部分溶解、消失。线粒体多肿

胀,嵴大部溶解,肌浆网扩张,可见异型 I 带和增宽的闰盘(图 3)。病变符合扩张性心肌病的改变。

供心术前心房活检:心肌细胞未见异常。

移植后心肌活检监测:每次活检均将所取组织全部包埋、石蜡连续切片,HE 及 PTAH、masson 染色,按 1990 年 12 月国际心脏移植学会统一标准⁽¹⁾给予定级,结果见附表

附表 七次心肌活检显微镜下所见

心肌改变	术 后 天 数						
	12*	22	35	59	87**	106	127
心肌间质水肿	+	+	+	±	+	+	±
毛细血管内皮细胞肿胀	+	+	±	±	+	-	-
淋巴细胞浸润	+	+	±	±	++	+	+
中性白细胞	±	±	罕见	罕见	+	±	±
嗜酸性白细胞	-	-	-	-	±	-	-
心肌细胞变性	+	+	-	-	+	-	-
出血坏死	-	-	-	-	-	-	-
肌浆凝集	+	+	-	-	-	-	+
间质纤维化	-	-	±	-	-	-	+
免疫组化 T 淋巴细胞	+	+	-	-	+	+	+
诊断级别	I _b	I _b	I _a	0 - I _a	II	I _b	I _b

注: +, 少量; ++, 多量; ± 偶见; - 无; * 参看图 4, ** 参看图 5

术后患者一般情况良好,到处活动,于术后 214 天晨兴奋及劳累后猝死。

尸检:发育营养不良,口唇、甲床未见青紫,全身无浮肿、黄染、出血或紫癜。瞳孔等大等圆,直径 0.6cm。气管居中,甲状腺不大,表浅淋巴结未触及,双侧乳下有一长约 22cm 横切口,胸部正中纵行切口疤痕形成,右胸上部胸大肌内有一起搏器。右侧胸腔内有淡黄色积液约 50ml,心包膜已无,各大动脉管壁未见增厚或粥样斑块及血栓。腹腔各脏器未见异常。心脏重 582 克,外膜有丰富脂肪组织,各吻合口愈合良好,无凸起的疤痕。右心室腔内可见起搏器导线与内膜覆盖牢固,左室壁厚 1.7cm,右室壁厚 0.4 cm,室间隔厚 1.2cm,未见室腔明显扩张及血凝块,左、右心室壁及室间隔内可见散在多发性的灶性暗红色混浊的出血坏死区。各瓣膜菲薄,腱索纤细,周长均无异常,心内膜光滑。冠状动脉各分支走行正常,左右冠脉开口处未见狭窄,靠近右冠脉主干之右旋支血管周围有暗红色出血带,长约 3.5cm。切面管

壁增厚,管腔狭窄,直径约 0.1~0.3cm 不等,但未见明显粥样斑。左前降支管腔亦呈轻度狭窄,窦房结动脉及各冠脉分支内均未见明显血栓或异常,其它脏器大体未见特殊。

镜下见各心室心外膜结缔组织中有少量淋巴细胞浸润,左室前、侧后壁,右室侧、后及室间隔和心房的心肌细胞内及肌间隙中,可见大量成团、片状的淋巴细胞,并有较多嗜酸及浆细胞和少量大单核细胞浸润(图 4),以室间隔及右室壁为重,心肌间质未见明显水肿,侵入心肌间质中的脂肪组织有部分灶性出血坏死,心内膜内皮细胞完整,无脱落,未见附壁血栓。冠状动脉:各分支内膜增厚程度不同,较大的左旋支,前降支及右冠脉靠近,主干处血管壁内膜有泡沫细胞聚积,管壁全层有较多淋巴细胞、中性白细胞及少量嗜酸细胞浸润,血管内皮细胞增生,管腔呈同心园状或偏心状狭窄达 II—III 级,以右旋支为重,其管壁外膜周围的脂肪结缔组织中,甚至神经中可见大量中性、嗜酸、淋巴及大单核细胞浸润,冠脉各

分支远端,较少较轻,右旋支远端细小分支内可见血栓形成,部分冠状静脉内皮细胞增生,管壁有炎细胞浸润。右肺下叶小支气管腔内有较多炎性渗出物,主以中性白细胞混有坏死脱落的支气管粘膜上皮并渗入到邻近的肺泡腔内,肺间质增宽,有较多中性白细胞、淋巴细胞浸润。全身各大小血管均无粥样硬化性改变,其余脏器亦未见异常。

病理诊断:(一)心脏移植后重度急性排异(Ⅲ—Ⅳ级)1. 右心室侧壁、后壁及室间隔Ⅳ级,左心室前壁、侧壁、后壁Ⅳ级。2. 冠状动脉左、右旋支及右主干近端,血管炎及血管周围炎,右冠状动脉远端血栓形成。(二)心脏移植后慢性排异:冠状动脉广泛粥样硬化,部分管腔狭窄,右冠状动脉主干近端Ⅲ级,中段Ⅱ级、远端Ⅰ级;左旋支及左前降支近端Ⅱ级,中段Ⅰ级,远端及窦房结动脉分支病变极轻。(三)右肺下叶轻度化脓性支气管肺炎,右胸腔积液。

讨 论

一、心脏移植术后心肌活检的重要性的我们的经验教训:移植物的排异反应一直是决定心脏移植后受者能否存活的主要因素之一,心肌活检为早期观察排异反应提供了直观可靠的依据,经实践不断修改、补充、日趋完善而被喻为“金色标准”。1990 年 12 月又统一了诊断标准⁽¹⁾。我院按此标准给予诊断。本例术后一周内未发现有超急性排异的临床表现而未作活检。术后第 12 天第一次活检及术后 22 天第二次心肌活检均见间质水肿及小血管内皮肿胀、周围偶见中性白细胞及少量淋巴细胞,T 淋巴细胞免疫组化染色阳性,认为是再灌注损伤及术后 24 小时即可有的细胞介导免疫反应参与,而忽略了是否有抗原抗体免疫反应而引起的小血管周围炎。此时应高度怀疑有体液免疫排异反应。第 3、4 次活检变化较前轻,认为是排异反应在消退,而忽略了有持续性的中性白细胞是在持续排异,错误地认为是再灌注损伤及低血压所致,临床将免疫抑制剂减量加快。致术后 87 天第五次心肌活检中见心肌中有多量的淋巴细胞及少量中性细胞并偶见嗜酸细胞。但未呈侵袭性浸润亦无心肌坏死出血,

诊为Ⅱ级中度排异。临床立即给予激素及抗排异药物冲击治疗。术后 106 天第六次心肌活检,淋巴细胞,不见嗜酸偶见中性白细胞,临床再次冲击治疗,术后 127 天第七次心肌活检后,由于怕碰断起搏器导线和活检间隔尚不足 3 个月并拟请外国专家开会时来取活检,而一直未再作心肌活检,直到 214 天猝死,实乃经验不足。

二、体会 ①排异反应多为灶性,取材组织过少则诊断片面。国际推荐:活检钳小取 6 块活检钳大取 4 块,其敏感性 91%,特异性 89%。如不足 4 块应注明取材块数不够,诊断仅供参考。②每块组织应分成三个层次连续切片以便观察得更充分。③术后 6 周内活检组织必须有一块作免疫荧光检查。以了解有无 IgM, IgG, 补体 C₃、C_q 等沉着于血管壁的体液排异反应。④如要诊间质水肿则在水肿液中必须含有蛋白成分方可。⑤移植后常有感染,其中以巨细胞病和弓形虫感染最易与排异反应混淆,故须注意有无包涵体。⑥心肌细胞有缺血改变时,易被认为是排异反应,实系供体向受体内移植过程中缺血,或是供心本来的缺血⁽²⁾。但术后 3 个月后如发现缺血改变,须注意冠脉是否已有硬化。⑦当有纤维疤痕时,很可能是取到原已取过的部位,这样取材不充分,应重新作活检。如周围有散在的炎细胞,提示有慢性排异的可能。如疑有细菌感染时应染革兰氏染色,如疑有霉菌感染可行真菌染色。⑧当各次活检均有排异反应时,这种有持续性排异的人其预后极差,必须提高警惕。据法国文献报道:当诊为Ⅰ级时有 13% 可恢复至 0 级,50% 发展至Ⅱ级,28% 发展至Ⅲ级,故需 2—3 周作一次活检严密监测。⑨术后半年内,免疫抑制剂减量应慎重⁽³⁾。⑩受心者全身发生淋巴细胞增生性改变。可能是受体对病毒感染的反应,也可能是自身免疫缺陷导致的淋巴瘤,并不是排异表现。

三、死亡原因:文献报道心脏移植后死亡原因最多者为急性排异及慢性排异占 43%。

其次为感染占 25%。外科并发症占 14%。本例冠脉血管壁硬化,管腔狭窄腔内偶见血栓,血管壁上有大量淋巴细胞浸润,血管周围有多种炎细胞浸润,呈献一种严重的血管炎及血管周围炎表现,且已侵及神经,尤以右冠脉主干的近端为甚,冠状静脉部分亦发生同样硬化,此系因手术导致冠脉系统内血流切应力减低,内膜增厚等引起⁽¹⁻⁸⁾据 Shirley⁽⁹⁾等报道报道 863 个心肌活检中发现,凡有排异反应的心脏如有动脉炎表现,则是确定病人处于致命排异的高度危险之中的重要指征。另据报道有血管排异反应的体液排异者。术后二年存活率 50%,而细胞排异存活二年达 90%。混合性排异介于二者之间,比细胞排异稍差。本例无各脏器严重病变⁽¹⁰⁾,除心脏的急性混合性排异及慢性排异外,尚有动脉炎的高度致命危险,和持续性排异反应,据美国匹司堡大学心脏移植中心专家 Herry 认为具有此种持续性排异者预后较差。本例亦未能较长久存活。也说明了此点。

参考文献

1. Billingham M E, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. J Heart Trans 1990, 6: 587
2. Cooper DKC, Lanza RP, Clivers, et al, Infections complications after heart transplantation, Thorax, 1983, 38: 822.

3. Costanzo - Norin MD. Cardiac allograft vasculopathy: Relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. J Heart and Lung Trans 1992, part 2;2(3): 590.
4. Friedman MH, Hutchins GM, Barger CB, et al. Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries. Atherosclerosis. 1981, 39:425.
5. Friedman MH, Deters OJ, Barger CB, et al. Shear - dependent thickening of human arterial intima. Atherosclerosis 1986, 60: 21 - 61.
6. Friedman MH, Deters OJ, Mark FF, et al. Arterial geometry affects hemodynamics: A potential risk factor for atherosclerosis, Atherosclerosis, 1983, 46:225.
7. Friedman MH, Barger CB, Deters OJ, et al. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. Atherosclerosis 1987, 68:27.
8. Palmer DC, Tsai CC, Roodman ST, et al. Heart graft arteriosclerosis, An ominous finding on endomyocardial biopsy. Transplantation 1985, 39: 385.
9. SHir. H, Kinklin JK, Geoo JC, et al. Arteritis in cardiac rejection after transplantation, Am J Cardiol 1987, 59(12): 1171.
10. Sliman GA, Beshorner WE, Banghamn KL, et al. Graft - Versus - Host - Like disease in a heart allograft recipient a possible autoimmune phenomenon. Transplantation. 1988, 45(1): 253.

(本文图 1-4 见插图页第 5 页)

(1993-10-20 收稿)

本刊作者须知(1)

凡在本刊投稿者,如文章获奖(获部级、省(市)级、局级科研成果一、二、三等奖),请通知本刊编辑部。为完善期刊的统计工作,望得广大作者的支持。

本刊编辑部