

· 论 著 ·

心脏移植术后心内膜心肌活检的临床病理研究

李 青^{1*}, 王晓武², 胡 军², 朱晓慧¹, 胡巧侠²

(第四军医大学 1. 病理学教研室, 2. 西京医院心脏外科, 西安 710032)

[摘要] 目的 总结分析心脏移植术后心内膜心肌活检(EMB)的临床病理学特征。方法 对 14 例心脏移植手术患者的 49 次 EMB 进行光镜观察,并结合临床资料和相关文献进行分析。结果 14 例中 6 例出现急性排斥反应,其中 3 例仅有 1 级排斥反应,3 例具有 1~3 级排斥反应。后 3 例中有 2 例无明显临床症状,仅外周血淋巴细胞绝对数有一定程度增高,供受体混合淋巴细胞培养检查结果阳性。结论 EMB 是诊断心脏移植术后急性排斥反应的“金标准”;结合临床症状、外周血淋巴细胞绝对数检测和供受体混合淋巴细胞培养可减少 EMB 的检查次数。

[关键词] 心脏移植; 心内膜心肌活检; 病理改变; 排斥反应

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-8096(2004)03-0138-03

Pathological and clinical features of endomyocardial biopsy of heart transplant

LI Qing¹, WANG Xiao-wu², HU Jun², et al.(Department of Pathology¹, Department of Heart Surgery², Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To retrospectively review and analyze the histopathological features of endomyocardial biopsy (EMB) after heart transplants. **Methods** Fifty nine times of EMB in 14 cases were analyzed with light microscopy and the related literature was reviewed. **Results** Acute rejection occurred in 6 of 14 cases, 3 patients with grade 1 rejection and 3 cases with grades 1~3 rejection. Two of 3 patients with grade 3 acute rejection did not present distinct symptoms but utterly index of lymphocytes in blood was increased and the cultured mixed lymphocytes of donor and recipient were positive. **Conclusion** EMB is still the golden standard for judging acute rejection after heart transplant but EMB can be reduced by combining with clinical symptoms, utterly index of lymphocytes in blood and the cultured mixed lymphocytes of donor and recipient.

Key words: Heart transplant; Endomyocardial biopsy; Histopathological feature; Rejection

自 1967 年人类首例同种异体心脏移植成功以来,全世界 304 个医疗中心已完成心脏移植 48 541 例(截至 1999 年 4 月)^[1]。我院自 2000 年 1 月成功开展心脏移植手术至今,已施行了 14 例心脏移植手术。心脏移植术后的心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)能准确、及时地监测患者有无排斥反应,判断免疫抑制治疗的效果以及有无移植后其他心肌病变等,是保证心脏移植成功的重要环节。本文结合 14 例心脏移植受者 EMB 的病理改变复习文献,同时对心脏移植术后可能发生的心脏病理变化做一讨论。

1 材料与方法

1.1 临床资料 收集来自西京医院 2000—2003 年心脏移植

受者 14 例共 49 次的 EMB 标本,其中男性 11 例,女性 3 例,年龄 12~56 岁,平均年龄 35.5 岁;术前诊断为扩张性心脏病 12 例,冠心病 1 例,克山病 1 例。术后 1 个月若病情平稳,心肌活检无排斥反应发生,则常规出院。其后每 3 个月复查一次,除常规化验及肝肾功能、心电图、心脏超声、胸片等检查外,排斥反应监测项目包括肌钙蛋白 I、微球蛋白($\alpha 1$ 、 $\beta 2$)、尿视黄醇结合蛋白、C 反应蛋白、白细胞介素系列、淋巴细胞亚群及供受体混合淋巴细胞培养等化验检测,在高度怀疑排斥反应时行心肌活检确诊。对于存活已超过 1 年的患者,每年行冠状动脉造影,了解有无急性排斥反应及冠状动脉增生性病变。EMB 的频率基本为术后第 1 个月、第 6 个月及每年各 1 次,每 3 个月复查 1 次无创排斥反应监测指标,如心脏超声、心电图、肌钙蛋白 I、心肌酶谱及混合淋巴细胞培养等,如果有可疑排斥反应时随时取材检查。取材 4~6 块/次,几乎均在室间隔部位取材,很少右室壁取材。

*通讯作者:第四军医大学病理学教研室,西安 710032 (E-mail: liqing@fmmu.edu.cn)。

1.2 方法 EMB 按 Seldinger 法常规右颈内静脉穿刺,经上腔静脉到室间隔,用 8F Cordis 型短臂活检钳,在 X 线监视下于心脏后前位和/或右前斜位室间隔部位取 4~6 块心肌组织。组织以 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,常规伊红、苏木精染色。

1.3 心脏组织病理学检查 采用 1990 年国际心脏移植学会(International Society for Heart Transplantation, ISHT)制定的心脏移植急性排斥反应分级标准^[2],分为 0~4 级(表 1)。

2 结果

2.1 临床资料 14 例心脏移植患者的存活时间最长者已超过 3 年,7 例存活超过 1 年。

2.2 病理检查 14 例患者有 6 例发生急性排斥反应,其中不同取材时期仅有 3 例发生 1 级排斥反应(图 1),其余 3 例不同取材时期分别发生了 1~3 级急性排斥反应(图 2,3)。后 3 例中 1 例为 3B 级排斥反应(2 次 EMB),有排斥反应临床症状,患者供受体淋巴细胞培养检查结果为阳性。2 例无明显临床症状,其心电图、心脏超声、肌钙蛋白 I、 β_2 微球蛋白、C 反应蛋白、白细胞介素系列、淋巴细胞亚群等检查均正常,仅外周血淋巴细胞绝对数有一定程度增高、供受体混合淋巴细胞培养检查结果为阳性,随即行心肌活检确诊为 3A 级排斥反应(4 次 EMB),经抗排斥治疗后好转。1 例可见原有活检部位病变(图 4);4 例心肌组织间可见脂肪浸润(图 5),其中 1 例伴有 3A 级急性排斥反应及 QuiltyA 型病变(图 6);3 例心肌间质可见少许散在淋巴细胞浸润及纤维组织增生。

3 讨论

EMB 目前仍是诊断心脏移植术后病理改变的“金标准”。心脏病理变化常发生在移植术后前 2 个月内,包括移植术前原有的病变或缺血/再灌注损伤、急性排斥反应及机会性感染等。缺血/再灌注损伤常见于移植术后 1~2 周的第一次心脏活检时。急性排斥反应常发生在移植术后 4~6 周,重度急性排斥反应此时相对少见。与肾、肝和小肠移植相比,心脏感染病毒的机会较少,如疱疹病毒家族中的单纯疱疹病毒(HSV)、巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒(EBV)就很少感染心脏^[2-10]。

3.1 原有活检部位病变 由于 EMB 本身也可以引起心脏病变,故二次活检时,若在上次活检部位取材就有可能误诊为排斥反应。原有活检部位取材样本病变的镜下特点为灶性纤维机化,轻度炎性肉芽组织形成,吞噬铁或蜡样物质的巨噬细胞,心肌细胞排

列紊乱。我们在 14 例心脏移植患者中仅发现 1 例。

3.2 缺血及术后再灌注病变 供者在濒死期、术中缺血以及术后再灌注时所受损伤导致的心肌病变为心肌缺血性坏死和/或心肌灶性消失,与急性排斥反应不同的是病变周围无单个核细胞浸润,仅有轻度中性粒细胞浸润或无炎症反应。

3.3 急性排斥反应分类 由于各医学中心对急性心脏排斥反应的分级标准不一,所以,ISHT 于 1990 年 8 月在美国加利福尼亚斯坦福大学医学中心,集中了许多移植中心的病理学家和临床医学专家的意见,制定了一套简明分级标准^[2]。我们采用该标准对 EMB 标本进行了分类(表 1)。

表 1 心脏移植排斥反应分级标准^[2]

级别	组织病理学改变
0	无排斥反应
1(1A 或 1B)	A:淋巴细胞灶性(血管周围和间质)浸润无心肌坏死 B:淋巴细胞弥漫但散在浸润无心肌坏死
2	淋巴细胞单灶性严重浸润和/或灶性心肌细胞坏死
3(3A 或 3B)	A:淋巴细胞多灶性严重浸润和/或灶性心肌细胞坏死 B:弥漫性炎症除淋巴细胞外还可见到嗜酸性及中性粒细胞+心肌伴坏死
4	淋巴细胞、嗜酸性及中性粒细胞弥漫浸润,间质水肿、出血、血管炎+较多心肌坏死

3.3.1 轻度急性排斥反应 轻度急性排斥反应以明显的血管周围或间质单个核细胞浸润为特点,与中度排斥反应(IHLTS 2 级或 3 级)最重要的区别是无心肌细胞坏死。在移植早期,常见少许嗜酸性和中性粒细胞浸润。本组有 3 例(8 次 EMB)仅发生轻度急性排斥反应。

3.3.2 中度和重度急性排斥反应 治疗轻度急性排斥反应无需增加免疫抑制剂的量,相反,多灶性中度(3 级)或重度急性排斥反应(4 级)则要加大免疫抑制剂用量,因此区别轻度和中、重度的排斥反应是非常重要的。

区别轻度和进展性多灶性排斥反应的要点是炎症的程度、心肌的坏死和白细胞特别是嗜酸性粒细胞的浸润。排斥反应恶化的结果表现为灶性心肌坏死、水肿,间质出血和明显的血管炎。前文述及的 2 例患者无明显临床症状,心电图、心脏超声以及肌钙蛋白 I、淋巴细胞亚群等检查均正常,仅外周血淋巴细胞绝对数增高,供受体混合淋巴细胞培养为阳性,随即行 EMB 确诊为 3A 级排斥反应;另 1 例有排斥反应症状的患者该培养结果也为阳性,EMB 检查为

3B级急性排斥反应,经及时抗排斥反应治疗后好转。因此,我们认为外周血淋巴细胞绝对数的持续观察和供受体淋巴细胞培养结果对诊断急性排斥反应具有良好的诊断价值,并与 EMB 有较好相关性,现已成为我院心脏移植术后筛选急性排斥反应的主要手段。

14例 EMB 病例中有3例心肌间散在少许淋巴细胞浸润,既没有心肌坏死,也没有灶性及弥漫性淋巴细胞浸润,不能诊断为1级急性排斥反应,所以仅给予临床描述性的诊断。同时这3例患者和1例3A级急性排斥反应患者的心肌间质还出现脂肪浸润,以上病变 ISHT 分级未提到,其意义何在,还待进一步随访并探讨。

3.4 Quilty 病变^[11-17] 也称心内膜浸润,由 Billingham 首先描述^[2]。近来研究表明可能是弱抗原引起的免疫病变,病灶内主要是 T 淋巴细胞浸润;CD4 与 CD8 细胞比为 2~3:1。A 型病变心内膜边界清楚;B 型病变单个核细胞在心肌和心内膜间浸润,但无心肌坏死。该病变不属于急性排斥反应,在报告中应注明。本文病例中出现 1 例此类病变,同时伴发 3A 级急性排斥反应及脂肪浸润,经有效抗排斥反应治疗后好转。

3.5 EMB 监测时限 Kuhn 等^[18]对长期心脏移植患者每年做一次 EMB 提出质疑。他们对 1 108 例心脏移植患儿进行了追踪观察,结果发现 8%~10% 的患儿移植 10 年后仍存在中度排斥反应。因此,有必要对移植患者做更长期的随访和监测。

(本文图 1~6 见插页第 36 页)

参考文献:

- [1] 夏求明,臧旺福. 心脏移植进展[J]. 中华器官移植杂志, 1999, 20(4): 201-203.
- [2] Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation[J]. J Heart Transplant, 1990, 9(6): 587-593.
- [3] 赵统兵,关振中,王璞,等. 心脏移植术后心内膜-心肌活检的临床应用[J]. 中华器官移植杂志, 1997, 18(1): 31-33.
- [4] Billingham ME. The postsurgical heart. The pathology of cardiac transplantation[J]. Am J Cardiovasc Pathol, 1988, 1(3): 319-334.
- [5] Billingham ME. Cardiac Transplantation [A]. In: Sale GE, ed. The Pathology of Organ Transplantation [M]. Boston: Butterworths, 1990. 133-152.
- [6] Billingham ME. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart [J]. Clin Transplant, 1994, 8(3 Pt 2): 289-292.
- [7] Tazelaar HD, Edwards WD. Pathology of cardiac transplantation: recipient hearts (chronic heart failure) and donor hearts (acute and chronic rejection) [J]. Mayo Clin Proc, 1992, 67(7): 685-696.
- [8] Winters GL, Costanzo-Nordin MR. Pathological findings in 2300 consecutive endomyocardial biopsies [J]. Mod Pathol, 1991, 4(4): 411-448.
- [9] Kemnitz J, Cohnert T, Schaefers HJ, et al. A classification of cardiac allograft rejection [J]. Am J Surg Pathol, 1987, 11(7): 503-515.
- [10] Pardo-Mindan FJ, Lozano MD, Contreras-Mejuto F, et al. Pathology of heart transplant through endomyocardial biopsy [J]. Semin Diagn Pathol, 1992, 9(3): 238-248.
- [11] Costanzo-Nordin MR, Winters GL, Fisher SG, et al. Endocardial infiltrates in the transplanted heart: clinical significance emerging from the analysis of 5026 endomyocardial biopsy specimens [J]. J Heart Lung Transplant, 1993, 12(5): 741-747.
- [12] Suit PF, Kottke-Marchant K, Ratliff NB, et al. Comparison of whole-blood cyclosporine levels and the frequency of endomyocardial lymphocytic infiltrates (the quilty lesion) in cardiac transplantation [J]. Transplantation, 1989, 48(4): 618-621.
- [13] Forbes RD, Rowan RA, Billingham ME. Endocardial infiltrates in human heart transplants: a serial biopsy analysis comparing four immunosuppression protocols [J]. Hum Pathol, 1990, 21(8): 850-855.
- [14] Joshi A, Masek MA, Brown BW Jr, et al. "Quilty" revisited: a 10-year perspective [J]. Hum Pathol, 1995, 26(5): 547-557.
- [15] Kemnitz J, Cremer J, Schaefers HJ, et al. Some aspects of changed histopathologic appearance of acute rejection in cardiac allografts after prophylactic application of OKT3 [J]. J Heart Lung Transplant, 1991, 10(3): 366-372.
- [16] Kemnitz J. Histopathologic diagnosis of different forms of chronic rejection in biopsy material from heart allograft recipients [A]. In: Kemnitz J, ed. Diagnosis of rejection in biopsy material of cardiac allografts: histopathology and immunopathology [M]. Germany: Wolfgang-Pabst-Verlag, 1991. 52-71.
- [17] Nakhleh RE, Copenhaver CM, Werdin K, et al. Lack of evidence for involvement of Epstein-Barr virus in the development of the "quilty" lesion of transplanted hearts: an in situ hybridization study [J]. J Heart Lung Transplant, 1991, 10(4): 504-507.
- [18] Kuhn MA, Deming DD, Cephus CE, et al. Moderate acute rejection detected during annual catheterization in pediatric heart transplant recipients [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22(3): 276-280.

收稿日期: 2003-09-12

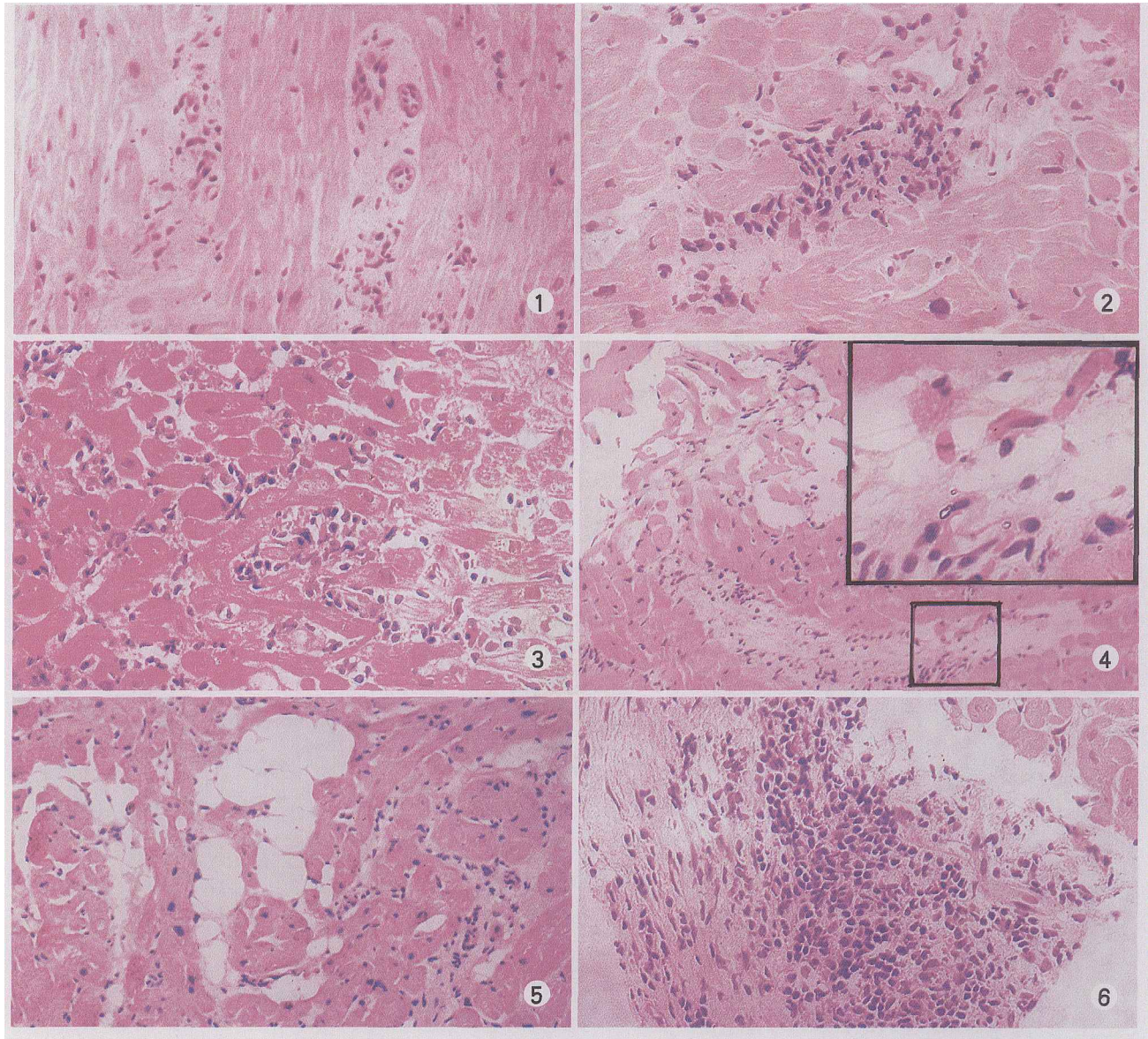


图1 IHLTS 1B级, 淋巴细胞弥漫但散在浸润, 无心肌坏死 图2 IHLTS 2级, 淋巴细胞单灶性浸润和灶性心肌细胞坏死
图3 IHLTS 3B级, 弥漫性淋巴细胞、嗜酸性及中性粒细胞浸润伴心肌坏死 图4 EMB 原活检部位病变低倍视野, 可见取材痕迹, 框内为高倍视野, 可见轻度纤维组织增生, 凝固性坏死的心肌细胞和组织细胞浸润 图5 脂肪组织灶性浸润
图6 Quilty A型病变, 病灶内淋巴细胞浸润, 病变与心内膜边界清楚, 无心肌坏死

肺平滑肌瘤性错构瘤 1 例

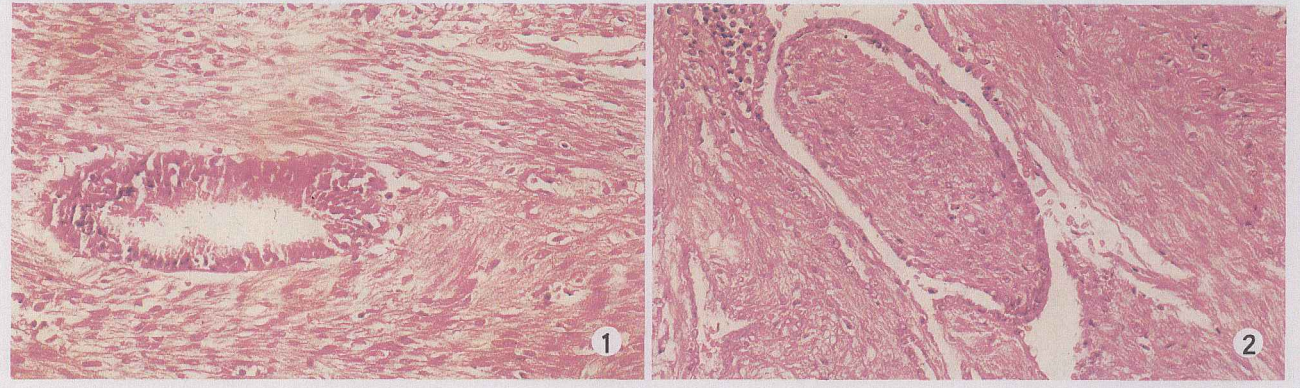


图1 平滑肌组织内有细支气管或肺泡上皮陷入 图2 增生的平滑肌细胞呈息肉状突向扩张的支气管内