

心脏移植术后排异反应的组织病理学改变及病理诊断的进展

北京安贞医院(100029) 李霄凌 综述 韩 玲 审校

心脏移植术后的排异反应一直是决定受心者能否存活的主要因素之一。根据受心者心内膜活检及死亡尸检的材料,观察其组织病理形态的变化,是诊断排异反应最直观可靠的依据。

一、活检心肌组织的排异反应:1. 以心肌间质病变为主,主要见于超急排异反应,移植术后数小时即可发生。原因是受心者体内预先存在抗供体细胞的抗体,主要由体液免疫介导。光镜下主要为广泛重度的心肌水肿,血管充血和间质出血,纤维组织增生。少数血管壁增厚和纤维化,管腔内血小板聚积等,心肌细胞外形基本完好。电镜下为胞浆内水肿,糖原丢失,线粒体溶解,肌丝排列紊乱,毛细血管内血栓形成,管壁破裂。2. 以心肌细胞损害和淋巴细胞浸润为主。多在移植 24 小时后发生。急性排异反应中多见。此时细胞介导的免疫反应已开始参与。表现为心肌细胞坏死伴程度不同的退变和修复,心肌细胞核消失,间质增生,部分血管内皮增生致管腔狭窄。血管内、外及退变的心肌细胞浆内均有淋巴细胞浸润,但程度数量不等。光镜下心肌细胞和血管均有广泛明显的坏死,但间质出血和灶性坏死不明显。⁽¹⁾。有学者认为,在急性排异阶段心肌细胞坏死的说法不确切,凡光镜下见到的坏死,电镜下都为可复性损伤。3. 以植入动脉小血管炎为主的表现,主要见于直径在 100—500 μ m 的心肌内肌性血管,未被排异的心脏无此表现,因而可将其看作是重度排异反应^(2,3),也在急性排异阶段发生。血管炎主要表现为以血管为中心的淋巴细胞浸润,排异反应越重,淋巴细胞浸润的程度也越重,范围也越广。这是病人处于致命排异高度危险之中的重要指征,与任何药物组合的治疗方案无关。4. 以移植心脏内冠脉广泛硬化,阻塞为主的表现,是慢性排异的表现,多在移植晚期出现。据 Palmer⁽⁴⁾等的报道,移植心脏内冠脉广泛硬化阻塞是移植术后一个不可逆的合并症。原因是冠脉血管内皮的抗原抗体复合物损伤,激发了一系列病理改变。最终的结果有二:冠脉粥样硬化,血栓形成;血管内膜梭形细胞增生,阻塞管腔。这些变化较

早发生于细小动脉,冠脉造影不易察觉,以后可影响到较大冠脉,病人多因大面积心肌梗死亡。Baumgartner 等报道⁽²⁾,在增生的血管内皮细胞中有大量淋巴细胞浸润。该情况中血栓形成的危险较冠脉粥样硬化时的危险更大。免疫荧光检查发现冠脉壁内有大量免疫球蛋白和补体沉积,说明这也是体液免疫介导的排异反应。

二、尸检排异反应的病理表现:检查尸检获取的排异反应死亡的病人心脏,较检查由心内膜心肌活检获取的小标本更全面、客观。急性排异时心肌壁因水肿而高度增厚,冠脉壁硬化,血管内膜增生,腔内多发的血栓栓塞。心肌灶性或大面积心肌梗,右冠脉主干的近端更易有较大血栓形成⁽²⁾。而慢性排异时则表现为以加速进行的冠脉粥样硬化为主。增厚的冠脉内膜中可见淋巴细胞浸润。这是急性排异反应的后遗症。免疫抑制剂治疗,病人胆固醇水平,高血压等与慢性排异中冠脉硬化的关系,还不能确定。冠状静脉亦可发生同样硬化⁽⁵⁾,系因移植手术导致冠脉系统内血流切应力减低,内膜增厚等引起。^(6,7,8,9)。有时移植术后心脏本身并无排异反应之表现,病人死于其它器官发生的严重病变。移植介导的宿主自身免疫病(GVHD)便是一种。系因具有免疫能力的外来白细胞引起的受心者的抗自身抗原反应。G·A·sliman 等报道一例心脏移植术后十四个月,已安全渡过排异关的病人又出现了包括皮肤、肝脏、肺、小肠,骨骼肌,唾液腺等在内的广泛组织坏死,出血,淋巴细胞浸润。患者周身水肿、黄疸,重度坏死性支气管炎,肝坏死,肠出血,多发性脂肪组织内脓肿而心脏并无排异表现。病人很快死亡。此病在骨髓移植中常见。心脏移植术后病人多有食道炎,胃炎,多发胃粘膜浅溃疡,轻度胃肠道出血等⁽¹⁰⁾。此外尚可于宫内感染,中枢神经系统感染,关节周围钙化等,均与免疫抑制剂的使用有关。

三、排异反应的介人性病理诊断:是迄今为止世界公认的金标准。美国斯坦福大学心脏移植中心 Billingham 教授提出的诊断标准最具权威性。自制

定以来⁽¹¹⁾,经过不断修订和补充^(12,13),至 1990 年成为国际性诊断标准⁽¹⁴⁾:0 级:活检标本中无急性排异证据。I 级:轻度排异,无心肌细胞损害。I A:淋巴细胞灶性浸润;I B:淋巴细胞弥漫性浸润。II 级:中度排异,心肌细胞排列紊乱,单灶内大片淋巴细胞浸润,伴或不伴有嗜酸性白细胞。III 级:中度排异,心肌细胞受损。III A:淋巴细胞多灶性弥漫性浸润,有嗜酸性白细胞;III B:淋巴细胞重度弥漫性浸润,有嗜酸性白细胞,偶有中性白细胞,出血不常见。IV 级:重度急性排异反应,多种炎细胞大片聚积,弥漫浸润,间质出血及血管炎常见,水肿较重,心肌细胞坏死损伤亦较重。

鉴别诊断:1. 心肌组织间隙增宽易被误诊为水肿。实则系脱水,固定,切片等技术问题造成。诊断间质水肿定要见到蛋白性水肿液。2. 缺血性心肌坏死易被诊断为排异反应性坏死。实则系供体向受体移植过程中缺血期改变或是供心本来的缺血⁽¹⁵⁾。3. 感染:移植术后常见。其中巨细胞病毒和弓形虫感染易与排异反应混淆。前者在灶性坏死的心肌细胞中常有明确的病毒包涵体,而后者在弓形虫包裹心肌时较易辨认。如心肌细胞破裂,炎症发展时则不好辨认。4. 活检固定过程中人为造成的心肌肌浆凝聚易与心肌细胞再灌注损伤混淆。5. 心肌细胞脂褐素沉积与嗜硷性退变等因病入年龄增加导致的改变与排异无关。6. 心肌细胞空泡变性有时为缺血造成,不是排异表现。7. 原活检部位可有纤维化,炎症,修复等变化,再次活检者钳取到时不应将其与排异反应混淆。8. 手术中残存的缝线材料可引起异物巨细胞反应。9. 受心者全身发生淋巴细胞增生性病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,不是排异表现。

四、介入性检查及诊断方法上的进展:1. 心肌活检标本定量双折射测量和外周血淋巴细胞监测⁽¹⁶⁾:将部分活检组织超低温处理,冷冻切片,偏光显微镜观察。在切片中滴入含有 ATP 和钙离子的巴比妥缓冲液,再观察肌组织收缩后的折射值,算出折射率。双折射率越低说明心功能越差,间接反映了排异情况。此法可估价心肌对 ATP 和钙离子的利用能力,还可用于供心保护效果的评价⁽¹⁷⁾。但此法敏感性虽高特异性不强,需加用特异性较高的外周血淋巴细胞监测做为参照,在中、重度排异反应中,外周血样内淋巴细胞会高度集中。二法配合使用可使诊断特异性上升为 0.98,预测率达 80%。2. 活检组织体外

淋巴细胞培养:可预测排异反应的发生⁽¹⁸⁾。将心内膜活检组织做体外培养,可发现长出的淋巴细胞均为受心者体内的淋巴细胞,若将其与供心者之细胞杂交后产生排异反应者,其排异反应的发生仅是个早晚问题。此法还可检测免疫抑制剂在预防排异反应时的效果。一作者⁽¹⁸⁾的研究中,使用 RATG 者,淋巴细胞生长率为 25%,而使用 OKT3 者,生长率 66%。因而他认为做为免疫预防用药,RATG 较 OKT3 更有效。3. 免疫学方法检测免疫沉积物:可诊断抗体介导的排异反应。将活检组织做冰冻切片,免疫荧光或免疫组化染色。IgM, IgG, 补体 C₃, C_q 等均为常见复合物,一般沉积在血管及其周围间质内。此外,急性排异时往往出现血管内皮抗体,但易为其本身的原位折射干扰而不易观察⁽¹⁹⁾。心肌纤维表现的组织相容复合物(MHC)比组织学表现的要早⁽²⁰⁾,用免疫组化方法首先检测出心肌内的 MHC 抗原水平,可做为心肌排异的附加参数。

参考文献

1. Hisatake G, et al. Hyperacute rejection of the transplanted mouse heart. Transplantation. 1989;47(6):996-1000.
2. Baumgartner et al. Heart and heart-lung transplantation. First edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1990;
3. Sjriley. H. Smith et al. Arteritis in cardiac rejection after transplantation. Am J Cardiol 1987;59(12):1171-1174.
4. Palmer, et al. Heart graft arteriosclerosis. Transplantation. 1985;39:385-389.
5. Bulkley BH, et al. Accelerated atherosclerosis. Circulation. 1977;55:163.
6. Friedman MH, et al. Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries. Atherosclerosis. 1981;39:425.
7. Friedman MH. et al. shear-dependent thickening of human arterial intima. Atherosclerosis. 1986;60:21-61.
8. Friedman MH et al. Arterial geometry affects hemodynamics: A potential risk factor for atherosclerosis. Atherosclerosis. 1983;46:225.
9. Friedman MH, et al. total correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary

- artery branch. Atherosclerosis. 1988;68:27.
10. Sliman G A et al. Graft—Versus—Host—Like disease in a heart allograft recipient—a possible autoimmune phenomenon. Transplantation. 1988;45(1):253—256.
 11. Billingham ME. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. J. Heart Transplantation. 1981;1:25.
 12. Billingham ME. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. J Heart Transplantation, 1982; 1:25.
 13. Billingham ME. Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac allograft recipients. Heart Vessels. 1985;1:86.
 14. Billingham et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection; Heart rejection study group. J Heart Transplantation. 1990;9: 587—593.
 15. Cooper DKC, et al. Infections complications after heart transplantation. Thorax. 1983; 38: 822.
 16. Wijngaard et al. Monitoring rejection after heart transplantation. J Pathol. 1990; 43(2): 137—142.
 17. S. Darracott — Cankovic et al. Biopsy assessment of fifty hearts during transplantation, J Thorac Cardiovasc Surg. 1987;93(1):95—102.
 18. Christina Kaufman. In vitro studies of endomyocardial biopsies from heart transplant recipients on RATG and okt3 immunoprophylaxis protocols. Transplantation. 1989;48(4):621.
 19. Henk — Jan Schuurman. Endomyocardial biopsies after heart transplantation. Transplantation. 1989; 48(3):435.
 20. A. Ahmeo — Ansart Major histocompatibility complex class I and class II expression by myocytes in cardiac biopsies posttransplantation. Transplantation, 1988;45(5):972—977.

(1992 年 1 月 18 日收稿 1992 年 4 月 25 日修回)

欢迎征订《心肺血管病杂志》

《心肺血管病杂志》是北京心肺血管医疗研究中心主编的,向全国公开发行的学术刊物。内容以心血管病流行病学、临床论著、基础研究、吸烟与健康、综述、讲座、世界卫生组织及国际心脏病学会联合会的一些专题报告和动态为主,并刊登外国专家来访问时,所作学术报告和经验交流。

《心肺血管病杂志》为季刊,编委会由吴英恺、孙衍庆、翁心植、林训生、李平等专家组成,读者对象是高、中级心肺血管病科研人员,临床工作者,人群监测、人群防治工作者,综合医院内、外、儿等科医师及医士。

1993 年《心肺血管病杂志》每期 1.8 元(包括邮费),全年四期 7.2 元。

征订截止日期:1993 年 2 月 15 日

开户银行:中国工商银行安定门分理处,帐号:892233—09

编辑部地址:北京安定门外,安贞医院内、《心肺血管病杂志》编辑部。

邮政编码:100029 电话:421 2431 转 220