

心脏移植后心内膜活检的病理与意义

吴 波综述 朱清於审校

关键词 心脏移植 心内膜活检 形态学
中图分类号 R654. 202

心脏移植术作为一种新的治疗方法, 尽管还存在许多问题, 但给终末期心脏病患者带来了新的希望。在发达国家, 心脏移植手术已广泛开展, 并形成许多人员精良、设备齐全的心肺移植中心(仅美国就有 118 个心肺移植中心)。据国际心肺移植协会 1994 年统计, 自 1967 年首例心脏移植手术成功以来, 全世界共进行了 26 704 例心脏移植手术, 其中 1 567 例心肺联合移植术, 1 918 例儿童心脏移植。随着基础科学的发展, 新的免疫抑制剂的应用, 以及手术方法的改进, 心脏移植手术更加安全、可靠, 目前许多移植中心 5 年生存率已达 85%, 最长存活 25 年。国内心脏移植术起步晚(1978 年首例成功, 存活 109 d), 目前已有多家医院开展此项手术, 移植成功 6 例, 最长已存活 3 年。

与其它器官移植一样, 心脏移植术后最大的并发症是排异反应和感染。尽管监测排异反应的手段有多种, 但经皮右心导管心内膜心肌活检是最有效、最可靠的方法^[1, 2, 4]。为此, 许多移植中心, 特别是 Billingham(美国 Stanford 大学)及其同事, 在心肌活检检测心脏排异反应方面作了大量细致、深入的工作, 并积累了丰富的经验。

1 心内膜心肌活检的操作

经皮心导管心内膜心肌活检(EMB)自 1962 年由日本学者 Konno-Sakakibara 发明并应用于临床以来, 经历了 30 多年的临床实践, 在穿刺进路、手术器械等都有了很大改进^[5, 6]。作为监测心脏移植术后排异反应, 经右颈外静脉作右心室心内膜心肌活检为最常用的进路, 取材部位为右室流出道部室间隔。一次至少需采取 4 块心肌组织。其中 1 块作冰冻切片, 其余 3 块以中性福尔马林液固定, 常规制片, HE 染色, 必要时可作 Masson 三色 PTAH、网织纤维染色等组织化学染色和增殖细胞核抗原、淋巴细胞亚群分析及免疫组织化学标记。每个组织块至少需切三个切面, 必要时组织块转 90°或 180°后再切^[1, 8]。电镜检查对监测排异反应意义不大。

2 急性排异反应的活检诊断

在过去的十几年中, 心脏移植后急性排异反应的诊断标准有多种, 1990 年国际心肺移植年会上, 诊断标准初步统一^[7~9], 见附表。

附表 心脏移植排异反应诊断标准

排异反应级别	病理情况	措 施
0	无排异反应	
I	A: 局灶性血管周围或间质内淋巴细胞浸润 B: 弥漫但稀疏的淋巴细胞浸润	再活检
II	局灶性、进行性的淋巴细胞浸润或(和)局灶性心肌损伤	再活检
III	A: 多灶性、进行性淋巴细胞浸润或(和)心肌损伤 B: 弥漫性炎症过程	加强免疫抑制剂的治疗
IV	广泛的、重度的变化, 包括广泛心肌坏死、出血、水肿、大量炎细胞浸润、血管病变等	加强免疫抑制剂的治疗

在心肌活检诊断排异反应时,还应考虑以下几方面:①体液排异反应(免疫荧光阳性,血管炎、无炎细胞浸润的严重水肿);②心内膜下的淋巴细胞浸润(Quilty 现象);A 型:不伴心肌内的浸润;B 型:伴有心肌内的浸润;③缺血性变化:A:移植后 3 周以内;B:晚期缺血;④出现感染;⑤淋巴细胞增生性病变。

Ⅱ级排异反应需积极地治疗,但对Ⅱ级排异是否需要临床处理尚无一致的看法。有学者认为,术后早期(数月内)的Ⅱ级排异要重视,需要治疗,而术后晚期的Ⅱ级排异其临床意义不大^[9,7-19]。

3 心脏移植后其它病理变化

除了急性排异反应外,多种因素可造成供心的损伤,其病理变化也表现为多方面:

3.1 即时损伤(术后即刻) 有超急性排异反应和急性右心功能衰竭。超排很少见,主要由于血型错误和组织相容性抗原差异大而造成。病理表现为大量中性粒细胞浸润,小血管内纤维素性血栓形成和广泛心肌出血^[10]。引起急性右心衰的原因是由于受体长期肺淤血、肺动脉高压、术后大量肺血回流,造成右心急性扩张,但心肌形态改变不明显,有时仅见缺血性收缩带。

3.2 早期损伤(术后 1~3 周) 包括缺血、再灌注损伤和升压药物损伤。在心脏移植过程中,缺血和再灌注损伤是不可避免的。因此,术后 3 周内心肌活检可看到心肌缺血的证据(在 Masson 染色切片中,可显示早期缺血区),而在较晚的病例中,可看到心肌坏死后肉芽组织形成。与急排不同,缺血性心肌损伤程度与炎细胞浸润程度不成比例,即心肌损伤范围大、严重,而炎细胞浸润少,炎细胞种类杂。升压药对心肌的损伤在供心为脑死亡患者较为显著。缩血管药物使小动脉发生强烈、持久的收缩,导致所谓“微小梗死”(microinfarcts)、心肌小灶性坏死,伴有轻微的炎细胞浸润。

3.3 中期损伤(术后 1 个月~1 年) 包括体液排异反应、感染性心肌炎和淋巴组织增生性病变。在移植排异过程中,体液排异反应的作用较为轻微,其主要表现为心肌间质水肿及血管内皮细胞肿胀;免疫荧光检测在小血管壁上有免疫球蛋白和补体成分沉积^[3]。据文献统计,55%的心脏移植患者术后 1 年内发生感染性心肌炎,并且是 59%

心脏移植患者死亡的原因^[11],特别是病毒感染具有比较重要的临床意义。病毒感染除了可引起心肌的变性、坏死外,也可引起以淋巴细胞为主的炎细胞浸润,活检时极易与排异反应混淆,但病毒感染常见心肌细胞核内的包涵体,另外免疫组化或原位分子杂交有助于确定病毒性感染。

3.4 晚期损伤(术后 1~22 年) 包括移植物丧失功能和纤维化;去神经作用和移植物血管病变。移植术 1 年以后,急性排异反应已不再是主要矛盾,而慢性排异反应及慢性心脏供血不足所致的心肌细胞萎缩、间质纤维组织增生显得较为突出,由此引起的心脏顺应性减弱、射血能力下降、心脏代偿性肥大等都降低了供心的功能。供心血管病变(graft vascular disease)最早发生在移植后 3 个月,多数文献认为与慢性排异有关^[14~16]。受累动脉可以是冠状动脉主干,也可以是心肌内小血管。受累区动脉壁弥漫性向心性增厚、管腔狭窄,以内膜增厚为主,内弹力膜完整,中膜正常。供心血管病变很少发生钙化,也不出现脂质斑块或动脉瘤,这些都有别于动脉粥样硬化及其它动脉病变,见附图。

心脏移植后,移植心脏缺乏神经支配,对机体带来两方面的影响。一方面心脏节律不受机体活动的调节;另一方面当移植心脏由于冠状动脉供血不足引起心肌缺血或心肌梗塞时,机体不会出现心绞痛现象。这两方面的影响都具有重要的临床意义。

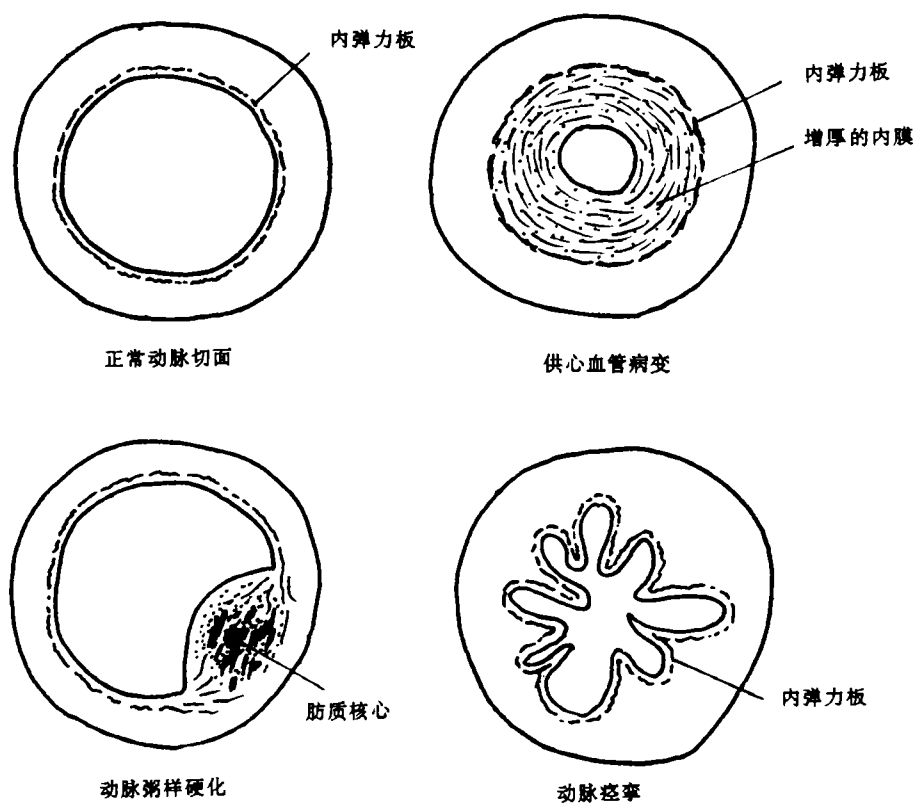
4 急性排异反应的鉴别诊断

急性排异反应作为心脏移植术后病理变化中的一个部分,其组织形态学与其它变化有很多的重叠和混淆,因此,在确立急性排异反应的诊断前,尚需排除其它病理改变。

4.1 再灌注或缺血性心肌损伤 (见早期损伤)

4.2 感染性心肌炎 (见中期损伤)

4.3 活检部位的重复,特别是 1 周前的取材部位再次被取检 在国外,心脏移植术后的心内膜心肌活检很积极,术后 3 个月内,平均 1~2 周取检 1 次,而且取的组织块多,体积大,所以约有 16% 出现取材部位的重复。在重复取材的标本中,除可看到心肌变性、坏死及炎细胞浸润外,常可看到纤维素的析出或沉着。



附图 供心血管病变与其它动脉病变的区别

4.4 Quilty 现象 是发生在心脏移植患者中的一种特殊的病理现象,这一现象首先在一名叫 Quilty 的心脏移植患者身上发现的,就以该患者的名字命名。所谓 Quilty 现象就是在移植心内膜下(A型)或心肌内(B型)出现片状的淋巴细胞,以 T 淋巴细胞为主,伴有 B 细胞岛和巨噬细胞、浆细胞等。目前,对于 Quilty 现象发生机理及临床意义尚不清楚,但它具有下列特征:①免疫抑制剂治疗无效;②仅在一部分患者中出现。一旦出现,一般不会消退;③患者第 1 次接受心脏移植后如出现 Quilty 现象,则第 2 次再接受心脏移植时还会出现这种现象。相反,则不出现 Quilty 现象;④在儿童心脏移植患者中多见。

4.5 淋巴组织增生性疾病 特别是病毒相关性淋巴组织增生性疾病,在心脏移植术后的晚期比较多见^[12,13]。此病理改变应与排异反应和 Quilty 现象相鉴别。免疫组化的标记有助于与 Quilty 现象的区别,因为病毒相关的淋巴组织增生是以 B 淋巴细胞的增生为主。另外,原位杂交或 PCR 等技术确定有病毒基因的存在,更有利于诊断的确立。

5 展望

心脏移植工作在国内、国外都是一个方兴未艾的课题,很多问题还在认识中,很多技术正在改进中,心内膜心肌活检病理作为其中活跃的一个分支,还有许多问题有待进一步的认识和解决,很多先进的手段,如分子生物技术、微量元素分析、免疫化学和组织化学技术、形态定量测量技术、电镜技术等,在移植后心肌活检病理中有广泛的应用前景^[17,11,18]。

6 参考文献

- 1 Sibley RK, Olivari MT, Bolman RM *et al.* Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient. A review of 570 biopsies. *Ann Surg.* 1986;203:177
- 2 Stewart S, Cary N. The pathology of heart and heart and lung transplantation—an update. *J Clin Pathol.* 1991;44: 803
- 3 Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S *et al.* Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observation and clinical implication. *J Heart Transplant.* 1989;8: 430
- 4 Fircker FJ, Griffith BP, Hardesty RL *et al.* Experience with

heart transplantation in children. *Pediatrics*, 1987;79:138

5 Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 1978;41:887

6 Caves PK, Stinson EB, Graham AF *et al.* Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA*, 1973;225:288

7 Kemnitz J, Cohnert T, Schafers HJ *et al.* A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by Billingham. *Am J Surg Pathol*, 1987;11:503

8 Billingham ME, 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 Transplant*, 1990;9:587

9 Billingham ME. Dilemma of variety of histopathologic grading systems for acute cardiac allograft rejection by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant*, 1989;8:430

10 Weil RR. Hyperacute rejection of a transplanted human heart. *Transplantation*, 1981;32:71

11 Pucci A, Ghisetti V, Donegani E *et al.* Histologic and molecular diagnosis of myocardial human cytomegalovirus infection after heart transplantation. *J Heart & Lung Transplant*, 1994;13:1027

12 Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG *et al.* Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*, 1990;323:1723

13 Wiles HB, Laver J, Baum D. T-cell lymphoma in a child after heart transplantation. *J Heart & Lung Transplant*, 1994;13:1019

14 Russell ME, Fujita M, Masek MA *et al.* Cardiac graft vascular disease: Nonselective involvement of large and small vessels. *Transplantation*, 1993;56:762

15 Rowan RA, Billingham ME. Myocardial innervation in long-term cardiac transplant survivors: A quantitative ultrastructural survey. *J Heart Transplant*, 1988;7:448

16 Gaudin PB, Rayburn BR, Hutchins GM *et al.* Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients. *Am J Surg Pathol*, 1994;18:338

17 Salom RN, Maguire JA, Esmore D *et al.* Proliferating cell nuclear antigen expression in endomyocardial biopsies is predictive of progression of rejection and the need for enhanced immunosuppression. *Transplant Proc*, 1993; 25: 2894

18 苏鸿熙, 孙衍庆. 喜庆我国心脏移植新进展的思维. *中华胸心血管外科杂志*, 1994;10(1):1

19 Fishbein MC, Bell G, Lones MA *et al.* Grade 2 cellular heart rejection: Does it exist? *J Heart & Lung Transplant*, 1994;13:1051

(1995-08-04 收稿)

一种新的大肠癌前病变——变异腺窝区的研究

朱人敏 张予蜀综述

关键词 大肠癌 变异腺窝区 癌前病变

中图分类号 R730.231

近年来,大肠癌的发病率和死亡率有逐渐增高的趋势。由于大肠癌起病比较隐匿,患者就诊时往往已达晚期,因此预后较差,术后 5 年生存率较低。改善大肠癌预后有两条重要途径:即检出早期大肠癌和阻断癌前病变。二者的关键均在于早期发现。

关于大肠癌的发生和起源,目前尚有争论,分别有腺瘤-癌顺序学说(ACS)和来源于平坦粘膜的更新学说(De Novo)^(1,2)。最近,Feanon⁽³⁾认为变异腺窝区(foci of aberrant crypts, ACF)是目前为止大肠癌发展最早阶段的显微损伤,可能是

比不典型增生更早的癌前病变。

1 ACF 的发现

1987 年, Bird⁽⁴⁾在研究致癌剂对实验动物的作用时,从结肠粘膜上观察到一种显微损伤,明显早于不典型增生和癌瘤,多以一或多个扩大的腺隐窝及腺体结构改变为特征,称为变异腺窝区(ACF),认为可能是大肠癌发生的最早期病变。Bird 同时描述了一种不需连续切片,以甲烯蓝染