

· 新型冠状病毒肺炎研究 ·

新型冠状病毒肺炎肺移植病理报告1例

杨晨晨¹, 付娟娟^{2*}¹无锡太湖学院护理学院基础医学教研室, 江苏 无锡 214064; ²无锡市第五人民医院病理科, 江苏 无锡 214000

[关键词] 新型冠状病毒(SARS-CoV-2); 新型冠状病毒肺炎(COVID-19); 病理特征

[中图分类号] R361

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1428-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20201005

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型传染病^[1]。2020年1月30日,WHO宣布将COVID-19疫情列为国际关注的突发公共卫生事件^[2]。目前其流行已波及全世界60多个国家和地区。截至2020年7月31日,全球累计确诊病例超过1 000万,累计死亡人数672 090例。目前已有数项研究描述了临床特征和特征性影像学表现(主要是胸部CT扫描)^[3-4]。本文对无锡市第五人民医院收治1例COVID-19肺移植接受双肺移植的患者肺组织标本进行病理临床特征汇报,并结合相关文献,与其他病毒性肺炎进行病理特征对比分析,探讨其临床病理特征、诊断及鉴别诊断,以期加强对此病的认识。

1 病例资料

患者男,71岁,因“发热气急1 d”于2020年2月2日入院,患者长期居住于湖北省咸宁市,6 d前随家属自驾来无锡,1 d前无明显诱因出现发热,最高体温38.4℃,感畏寒,间断咳嗽,咳少许白痰,活动后感气急,休息时好转,无寒战、胸痛、咯血等症状,咽拭子送检疾控回示新型冠状病毒核酸测定阳性。此次发病以来,患者无腹痛腹泻腹胀,无尿少浮肿,食纳夜眠一般。入院查体:体温37.3℃,脉搏92次/min,呼吸20次/min,血压148/88 mmHg,神清,精神可,自主体位,检查合作。胸廓双侧对称无畸形,胸壁无压痛,呼吸节律规整,两侧呼吸运动对称,肋间隙无增宽及变窄,触觉语颤两侧对称,无增强及减弱,未触及胸膜摩擦感,双肺叩诊呈清音,听诊双肺呼吸音粗,双肺未闻及干湿性啰音,未闻及

胸膜摩擦音,语音传导正常。

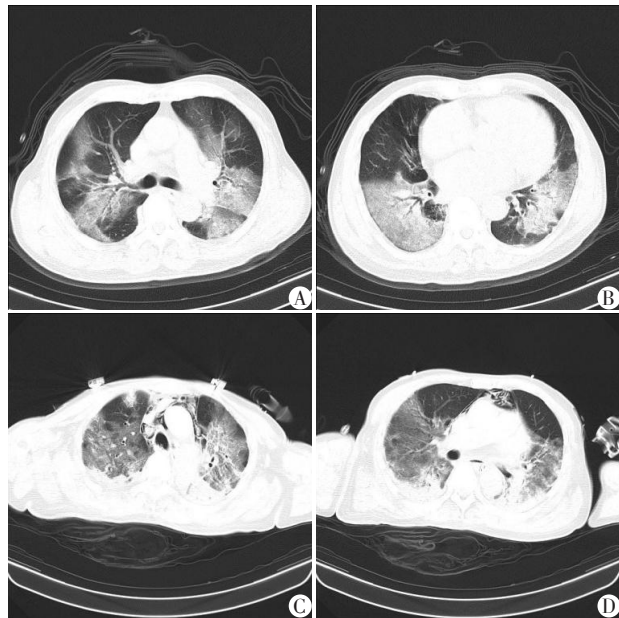
辅助检查示①血常规+超敏C反应蛋白:白细胞计数 8.06×10^9 个/L、中性粒细胞0.945、红细胞计数 3.99×10^{12} 个/L、红细胞压积0.37、淋巴细胞0.024、淋巴细胞计数 0.19×10^9 个/L、血红蛋白125 g/L、血小板计数 102×10^9 个/L、超敏C反应蛋白149.42 mg/L。②生化:肌酐269.13 $\mu\text{mol/L}$ 、尿素氮19.15 mmol/L、尿酸519.70 $\mu\text{mol/L}$ 。③动脉血气:pH 7.33、氧分压69 mmHg、PCO₂ 42.0 mmHg、碱剩余-4.10、标准碳酸氢根21.8 mmol/L、钠133.0 mmol/L、葡萄糖12.0 mmol/L、全血乳酸3.9 mmol/L、吸入气氧分压(FIO₂)60%。④新型冠状病毒核酸测定阳性。⑤胸部CT平扫:两肺散在大斑片样模糊影,以胸膜下分布为主,边界欠清,密度不均,部分病灶内见支气管充气征,余肺透亮度增高,心脏增大,大血管未见明显异常,纵隔内见小淋巴结。两侧胸腔未见液体密度影,符合病毒性肺炎表现(图1A、B)。

入院后予抗病毒、抗感染、激素、改善心功能、保肾、护胃、胸腺肽、丙种球蛋白提高免疫力等治疗,病程中因呼吸窘迫加重、氧合情况差,予无创呼吸机辅助通气,期间多次输注新冠特免血浆,经治疗氧合指标仍较差,2月20日予气管插管呼吸机辅助通气,但氧合指数改善不理想,潮气量3 mL/kg情况下驱动压30 cmH₂O;2月21日行体外膜肺氧合(V-V ECMO)支持;2月22日行经皮气管切开术;2月26日开始予床边血透治疗;2月28日起予干细胞输注治疗。至3月8日,CT平扫显示两侧胸廓对称,气管居中,两肺透亮度增高,见散在斑片样模糊影,边界欠清,密度不均,部分病灶内见支气管充气征,较前(2020年2月8日)病灶范围略有吸收,部分密度变实,心脏增大,纵隔内可见小淋巴结及气体影,两侧

[基金项目] 无锡市科协软科学研究课题(KX-20-C079)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 19993727@qq.com

胸膜增厚,两侧胸腔见积液影,腔静脉及器官内见置管影(图1C、D)。省市级新型冠状病毒肺炎诊治专家组会诊,患者目前双肺广泛纤维化,肺顺应性极差,内科治疗已至终点,肺移植可能是唯一手段。经患者家属同意,于3月10日行V-V ECMO、VVECMO+VAECMO辅助下序贯式双肺移植术,3月14日,患者好转出院,伤口愈合:Ⅱ/甲。



A、B:2020年2月3日CT平扫显示两肺散在大斑片样模糊影,以胸膜下分布为主;C、D:2020年3月8日CT平扫显示两肺透亮度增高,见散在斑片样模糊影,边界欠清,密度不均,部分病灶内见支气管充气征,较前(2020年2月8日)病灶范围略有吸收,部分密度变实。

图1 患者肺部CT表现

患肺切除后送检病理科。肺组织标本经10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,HE染色,显微镜下进行初步病理学观察。特殊染色包括Masson三色、网状纤维、高碘酸-无色品红(PAS)、六胺银染液均采用贝索特殊染色试剂盒,具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。眼观:肺标本表面呈暗红色,弥漫充血,局部褐色。镜检:出血区见弥漫性肺泡出血,部分肺泡壁断裂,肺泡融合;大量红细

胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞、巨噬细胞和组织细胞混杂在一起,形成栓子样结构,充满肺泡腔,出血严重区域肺泡壁崩解出现溶解坏死,出血性病变主要位于右肺下叶,可能由于COVID-19病变首先起源于该处(图2A)。非出血区细支气管、终末细支气管管腔内充满黏稠分泌物,与细胞坏死碎片混合,形成黏液栓,阻塞管腔并可见部分支气管黏膜呈黏液细胞化生性改变(图2B)。大量的肺间质纤维化局部伴透明变性(图2C),网状纤维及Masson三色显示肺间质纤维化及血管壁纤维素沉着区阳性,甲状腺转录因子1(TTF1)及细胞角蛋白7(CK7)免疫组织化学染色显示支气管及肺泡上皮细胞脱落于管腔内(图2D)。

肺血管病变:可见纤维素样物沉积于与细支气管伴行的小动脉管壁上,肺间质内血管壁纤维素样物沉积,造成血管管腔狭窄和阻塞。血管壁上见淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润而形成血管炎。局部偶见上皮内病毒包涵体样结构,本例病变未见明显透明膜形成。所有镜检组织内均未见真菌感染,PAS及六胺银染色阴性。

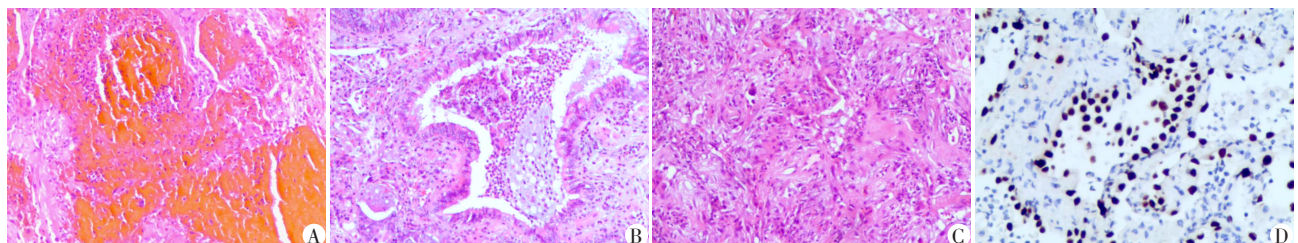
2 讨论

2.1 临床概述

新型冠状病毒传播途径主要为飞沫传播、接触传播和气溶胶传播,不排除粪口等其他传播方式。该病原体与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)密切相关。影像学检查常发现单发或多发磨玻璃样密度结节状、斑片或片状影,病变常分布于外1/3肺野、胸膜下,局限性病变,表现为斑片状、亚段或节段性分布为主^[5-6]。本例患者CT表现为两肺多发大片状磨玻璃密度影,符合新型冠状病毒肺炎的早期影像学表现。

2.2 病理特点

2020年3月4日,国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室联合印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7]增加“病理改变”,按照



A:病变出血区($\times 100$);B:支气管腔内黏液栓,并混有脱落坏死细胞碎片及炎细胞($\times 100$);C:间质纤维化,局灶透明变性($\times 100$);D:TTF-1免疫组化染色示脱落的肺泡上皮细胞($\times 200$)。

图2 肺组织病理学染色结果

大体观、镜下观分别对“肺脏、脾脏及肺门淋巴结、心脏和血管、肝脏和胆囊、肾脏、脑组织、肾上腺、食管、胃和肠管等器官”进行描述。以肺脏和免疫系统损害为主。其他脏器因基础疾病不同而不同,多为继发性损害。肺是新型冠状病毒的主要攻击靶器官,本病例来自肺移植切除患肺,通过镜下观察,发现病理组织学改变主要表现为:肺泡上皮细胞增生、萎缩、脱屑,部分肺泡间隔增宽,肺泡上皮坏死,脱落,肺泡腔及支气管腔内可见纤维素性、黏液性渗出坏死物,支气管黏膜上皮坏死剥脱,呈坏死性细支气管炎表现。大量的肺间质纤维化局部伴透明变性,多灶充血及出血性梗死,血管壁增厚,管腔狭窄;间质内炎细胞弥漫浸润,包括淋巴细胞,浆细胞,中性粒细胞及嗜酸性粒细胞,与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》增加“病理改变”相一致。

查阅中外文文献,目前有Tian等^[8]对2例COVID-19患者因肺腺癌接受肺叶切除术的肺组织进行了病理学特征观察,2例患者的肺均表现出水肿,蛋白质渗出物,伴有片状炎性细胞浸润的肺细胞局灶性反应性增生和多核巨细胞,透明膜并不突出。这些变化可能代表了COVID-19肺炎肺部病变的早期阶段。该病例是COVID-19合并肺癌的肺标本,而本例是单发的COVID-19,其病理学特征更具有代表性。

2.3 鉴别诊断

SARS病毒感染:病变肺组织呈脱屑性肺炎、急性渗出性炎和终末细支气管炎及修复性增生等病变,可见肺透明膜形成;而COVID-19患者的肺部病变以大片状纤维化、气腔壁纤维化、气腔狭窄、堵塞及血管壁纤维素沉着为主。流感病毒:病理改变是支气管炎、细支气管炎和肺炎,严重时可有弥漫性肺泡损伤,肺间质水肿充血,淋巴细胞浸润,肺泡腔内充满水肿液、纤维素和数量不等的红细胞、单核细胞及巨噬细胞,慢性表现可有鳞状上皮化和机化性肺炎。流感病毒感染后肺组织基本不会像新型冠状病毒感染出现肺大片纤维化病变。副流感病毒是一种副黏液病毒,其肺活检显示细支气管炎和肺炎;在机化性肺炎和间质性肺炎背景可见多核巨细胞;炎性背景下有大量肺泡上皮细胞增生,肺泡腔内有纤维素、小坏死灶;大量炎性背景和多核巨细胞的出现是其与其他病毒感染性肺炎的主要区别。呼吸道合胞病毒:病理组织学显示细支气管炎和间质性肺炎,大小气道充满黏液和坏死上皮细胞,炎症细胞,可有气道黏膜溃疡、上皮坏死,增生鳞化等修复性改变;呼吸合胞病毒的特征是具有特征性合胞巨细胞,多核,并有形成嗜伊红染物质的包涵体,伴有透亮的

晕,其特征性合胞巨细胞是鉴别要点。

新型冠状病毒具有较高的传染性和严重的致病性,为有效防止新型冠状病毒在医院内交叉感染,任家材等^[9]推荐标本固定时间不少于24 h,以48 h最佳。需特别注意与临床沟通,手术标本一定间隔1 cm切开,加足5~10倍的固定液。使得标本的中心也固定充分,降低潜在的感染风险。在本例标本取材过程中,医师与技术员均做到生物安全水平(BSL)3级防护标准,没有发生病理医师的感染。

虽然病例很多,但是病理资料并不多见^[10],本例是肺移植患者,通过对患肺的病理观察,能直观地了解病毒对肺组织的破坏形式及程度,解释患者出现急性严重肺功能障碍的原因,研究疾病的发病机制,为新型冠状病毒感染的病理学研究提供一定的依据,其病理特征也有待更多的病例进一步总结。

【参考文献】

- [1] 徐宝丽,管甲亮,术超,等. 新型冠状病毒COVID-19相关研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(6):839-844
- [2] ROTHAN H A, BYRAREDDY S N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak[J]. J Autoimmun, 2020, 109: 102433
- [3] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506
- [4] CAO Y, LIU X, XIONG L, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis[J]. J Med Virol, 2020, 34:101623
- [5] 中华医学会放射学分会. 新型冠状病毒肺炎的放射学诊断:中华医学会放射学分会专家推荐意见(第一版)[J]. 中华放射学杂志,2020,54(4):279-285
- [6] 李怀花,孙晓东,杜超,等. 新型冠状病毒肺炎首次胸部HRCT表现及其病理学基础[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(4):485-488
- [7] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 传染病信息,2020,33(1):1-6,26
- [8] TIAN S, HU W, NIU L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5):700-704
- [9] 任家材,严丹丹,阎红琳,等. 新型冠状病毒感染患者病理标本处理和取材的问题及对策[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(4):478-480
- [10] 陈杰. 怎样理解SARS和新型冠状病毒感染疾病的病理形态[J]. 中华病理学杂志,2020,49(4):289-290

【收稿日期】 2020-05-22