

肺移植后侵袭性肺曲霉菌病的诊治一例

张翔宇 高成新 施建新 胡定中 秦元 杨骏 曹克坚

【摘要】 目的 总结双肺移植后侵袭性肺曲霉菌病的诊疗体会。方法 1 例双肺移植患者, 术后 8 个月肺部发生嗜麦芽寡养单胞菌和真菌感染, 胸部 X 线片显示双肺呈浸润性病变, 以右肺为主, 应用伊曲康唑抗曲霉菌治疗, 应用头孢哌酮/舒巴坦抗嗜麦芽寡养单胞菌治疗。结果 用药 6 d 后痰真菌培养结果转阴, 患者症状逐步好转; 头孢哌酮/舒巴坦抗嗜麦芽寡养单胞菌治疗效果不佳, 后换用替卡西林/克拉维酸后痰细菌培养转阴。在维持血他克莫司(FK506)浓度在有效水平的基础上, FK506 的用量从 6 mg/d 减至 0.5 mg/d。结论 CT 在侵袭性肺曲霉菌病诊断中的价值优于 X 线片; 应用伊曲康唑治疗侵袭性肺曲霉菌病有效, 同时应注意血 FK506 浓度的监测。

【关键词】 肺移植; 曲霉菌属; 伊曲康唑

Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis following lung transplantation: one case report ZHANG Xiang-yu, GAO Cheng-xin, SHI Jian-xin, et al. Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Objective To study the curative effectiveness of Itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis following bilateral lung transplantation. **Methods** One patients undergoing bilateral lung transplantation was readmitted at 8-month postoperatively due to cough, sputum, and fever. Sputum culture reported positive *Aspergillus flavus*. Chest X-ray manifested bilateral lung infiltration. Chest CT scan showed multiple small cavities. Itraconazole (Sporanox) therapy was performed. **Results** Sputum smear and culture reported negative aspergillus at sixth of Itraconazole therapy. Patient's symptoms after Itraconazole treatment for 10 days were improved obviously. Chest CT scan showed the lung lesion still existed. After treatment by Itraconazole, FK506 dosage was decreased from 3 mg, twice a day to 0.5 mg, once a day. **Conclusion** Pulmonary aspergillosis is an important complication following lung transplantation. Itraconazole therapy can effectively treat invasive pulmonary aspergillosis following bilateral lung transplantation. Blood drug concentration monitoring indicated the dosage of FK506 was significantly decreased after Itraconazole therapy.

【Key words】 Lung transplantation; *Aspergillus*; Itraconazole

肺作为人体相对开放的器官, 较易受到外来微生物的感染, 肺移植后侵袭性肺曲霉菌病(IPA)是肺移植患者出现肺部浸润性病变的主要原因之一^[1], 而应用氟康唑与两性霉素 B 治疗效果差。我院于 2004 年 7 月施行了 1 例肺移植, 术后患者发生了 IPA, 我们应用伊曲康唑治疗, 现将结果报告如下。

临床资料

一、一般情况

患者为男性, 40 岁, 因双肺支气管扩张、呼吸衰竭于 2004 年 7 月 30 日在我院行双肺移植术, 手术顺利, 术后采用环孢素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)及泼尼松(Pred)预防排斥反应。2005 年 3 月 5 日患

者因咳嗽、咳痰、呼吸急促 10 d 再次入院, 入院时患者的体温为 39.3℃, 伴有明显咳嗽、咳痰, 痰为黄白色。胸部 X 线片显示双肺浸润性病变, 以右肺为主。应用亚胺培南、万古霉素静脉输注治疗, 免疫抑制剂改为他克莫司(FK506)及霉酚酸酯(MMF)口服, 两性霉素 B 12.5 mg 加入 50 g/L 葡萄糖 20 ml 中雾化吸入, 2 次/d, 氟康唑口服, 复方氯己定含漱液漱口, 3 次/d。

二、病原学与抗菌治疗

每天送痰标本作细菌与真菌培养。痰培养结果提示嗜麦芽寡养单胞菌和真菌(共 5 次阳性结果)生长。抗曲霉菌治疗采用伊曲康唑, 即第 1~2 d 静脉滴注伊曲康唑 200 mg, 2 次/d; 第 3~12 d 静脉滴注伊曲康唑 200 mg, 1 次/d; 第 13 d 至 4 周口服伊曲康唑 200 mg, 2 次/d。伊曲康唑治疗第 6 d 后, 患者

转。用药第 6 d, 痰真菌培养结果转阴, 以后均未再发现真菌。药物敏感试验提示嗜麦芽寡养单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦敏感。静脉注射头孢哌酮/舒巴坦 3 g, 2 次/d, 连续 17 d, 每日痰细菌培养仍为嗜麦芽寡养单胞菌生长, 但患者的体温、咳嗽、咳痰、痰量等症状均有明显好转, 后改用替卡西林/克拉维酸, 痰细菌培养结果转阴。

三、影像学表现

应用抗生素与伊曲康唑治疗后, 患者的症状逐步好转, 治疗 10 d 后有明显好转, 但胸部 X 线片没有特征性表现。胸部 CT 发现, 较典型的多发小空洞形成(符合 IPA 的特征性表现), 并发现有肺大泡(符合支气管扩张的特征性表现)。

四、伊曲康唑对血 FK506 浓度的影响

应用伊曲康唑前, 口服 FK506 的剂量为 3 mg, 2 次/d, 血 FK506 浓度在 21.2~26.0 $\mu\text{g/L}$; 应用伊曲康唑后, FK506 的剂量逐步减到 0.5 mg, 1 次/d, 血 FK506 浓度维持在 21.3~30.0 $\mu\text{g/L}$ 。

讨 论

一、肺移植术后患者发生肺曲霉菌感染的情况

在使用强力广谱抗生素治疗后, 患者易发生真菌感染。Pyng 等^[1]报道, 234 例肺移植患者中, 8 例术后发生了由曲霉菌引起的肺部结节感染, 发生时间为 5~61 个月, 两性霉素 B 的治疗效果不理想, 死亡率为 100 %。王林辉等^[2]报道, 应用两性霉素 B 脂质体治疗肝、肾联合移植后肺曲霉菌感染 1 例, 21 d 后患者痊愈。国内有报道, 肺以外的器官移植后发生肺曲霉菌感染的死亡率较高^[3, 4]。静脉注射两性霉素 B 治疗的不良反应较严重, 已经引起了大家的注意^[3], 临床应用受到了限制。因此, 对器官移植后的肺曲霉菌感染应引起足够的重视。

二、IPA 的定义与诊断

胸部 X 线片或 CT 发现结节、浸润病变或空洞形成, 且曲霉菌培养为阳性 and/或有组织浸润的证据, 称为侵袭性肺曲霉菌病^[1]。痰或支气管肺泡灌洗液涂片与培养阳性可为诊断提供有力的依据。胸部 X 线片发现的结节及浸润病变等不具有特征性, 而 CT 可能发现特征性的小空洞形成, 因此胸部 CT 检查明显优于胸部 X 线片^[1]。

三、伊曲康唑治疗方案

肺移植后的真菌感染是术后严重的并发症,

Dummer 等^[5]回顾了美国 66 % 的肺移植患者, 伊曲康唑是优选的治疗药物。Caillot 等^[6]的研究证实, 静脉注射伊曲康唑并随后口服伊曲康唑的用药方案具有安全性与有效性。本例第 1~2 d 给予伊曲康唑 200 mg 静脉滴注(给药时间持续 1 h), 2 次/d; 第 3~12 d 给予伊曲康唑 200 mg 静脉滴注, 1 次/d; 然后改为伊曲康唑 200 mg 口服, 2 次/d, 维持 6~8 周, 治疗效果良好, 症状得到了明显改善, 痰培养结果阴性。

四、伊曲康唑对血 FK506 及 CsA 浓度的影响

伊曲康唑均可导致 FK506 及 CsA 的血药浓度升高^[7, 8]。Mahnke 等^[7]报道, 在应用伊曲康唑之后, 可以将 FK506 的用量减少 1/3, 然后再根据血 FK506 浓度将其剂量降低至一半, 但是需要加强对血 FK506 浓度的监测。Florea 等^[8]研究伊曲康唑对 CsA 的影响, 也发现了相似的结果, 并认为是有利的。本例患者在应用伊曲康唑治疗后, 在维持血 FK506 浓度在有效水平的基础上, FK506 的用量从 6 mg/d 逐步降低至 0.5 mg/d, 与文献报道相似。

参 考 文 献

- 1 Pyng Leo Omar A, Minaï 等. 肺移植受体的肺部结节. Chest (中文版), 2004, 1: 18-26.
- 2 王林辉, 徐振宁, 孙颖浩, 等. 两性霉素 B 脂质体治疗肝、肾联合移植后肺曲霉菌感染一例. 中华器官移植杂志, 2004, 25: 51.
- 3 林琦远, 赵永恒, 严律南, 等. 肝移植后肺曲霉菌感染的诊治. 中华外科杂志, 2003, 41: 17.
- 4 苏明权, 樊新, 张建芳, 等. 器官移植曲霉菌感染致死 4 例. 第四军医大学学报, 2002, 23: 1629.
- 5 Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, et al. A survey of antifungal management in lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 2004, 23: 1376-1381.
- 6 Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis, 2001, 33: 83-90.
- 7 Mahnke CB, Sutton RM, Venkataramanan R, et al. Tacrolimus dosage requirements after initiation of azole antifungal therapy in pediatric thoracic organ transplantation. Pediatr Transplant, 2003, 7: 474-478.
- 8 Florea NR, Capitano B, Nightingale CH, et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between cyclosporine and itraconazole in renal transplant recipients. Transplant Proc, 2003, 35: 2873-2877.

(收稿日期: 2005-04-27)