

• 综 述 •

心脏移植术后感染的防治

王尔健 综述 刘裕昆 审校

从60年代首例心脏移植迄今,全球累计进行了2.2万余例心脏移植,10年成活率达到70%^[1]。我国心脏移植的成活率亦不断提高。除手术技术外,有效地控制术后感染和排异反应是心脏移植成功的关键。感染与急性排异反应是心脏移植早期死亡的最主要原因^[2~4],感染引起的死亡,占移植后病死率的四分之一。现就国外预防和控制心脏移植术后感染较为成功的经验介绍如下:

术后早期、后期感染

严重威胁生命的感染主要发生于术后头3个月,称早期感染,3个月以后感染则称后期感染。早期感染的病种、病原体与后期感染不同,危及生命的严重感染有肺炎、中枢神经系统感染和通过移植器官所传播的感染,胸骨切口感染与纵隔炎一般出现于术后1个月末。病原菌常为金葡菌、血浆凝固酶阴性葡萄球菌或革兰阴性肠道杆菌,偶为曲菌、人型支原体或生长较快的分枝杆菌。胸部CT检查和穿刺有助于纵隔炎的早期确诊。20%病人于术后3周可出现菌血症。病原菌入侵的主要途径是通过静脉导管,亦可继发于肺炎、伤口感染或尿路感染。术后EB病毒、疱疹病毒,尤其水痘一带状疱疹病毒感染多见。术后腹腔感染不多见,但一般起病较早,可为腹腔内脏器穿孔或胆囊炎发作,或疱疹病毒或巨细胞病毒感染侵及腹腔内脏。

后期感染明显少于早期感染,主要为肺部感染和中枢神经系统感染。EB病毒引起的移植后淋巴组织增生紊乱常发生于术后3~6个月。

一、肺炎

心脏移植后肺部感染甚为常见,且治疗棘手。早期感染致病菌以肺炎球菌为最常见,其次为烟曲菌、军团菌和巨细胞病毒;气管插管和病人原有肺梗塞灶所诱发的肺炎或脓胸,病原菌常为金葡菌、绿脓杆菌及大肠杆菌等医院内感染致病菌;后期感染以卡氏肺孢子虫、奴卡菌和医院外感染致病菌多见。胸部X线摄片可发现巨细胞病毒、卡氏肺孢子虫肺炎常为双侧广泛浸润;

医院内、外感染病原菌,奴卡菌、军团菌致肺部感染常为叶或结节状浸润;曲菌性肺炎呈斑点状浸润。通过常规的细菌、真菌、军团菌、分枝杆菌和病毒培养可确定病原菌。革兰涂片、抗酸涂片、巨细胞病毒及军团菌荧光抗体等检查对病原学诊断既有参考价值又快速。经纤维支气管镜灌刷和支气管活检最可靠且检测率亦最高。在疗效差、病情危重而未能确定病原菌时,可行肺活检或肺穿刺。

二、供者传播的感染(donor-transmitted disease)

通过心脏移植,供者的兔弓形虫、巨细胞病毒、EB病毒和乙肝病毒等可感染给受者。心脏移植术后以弓形体病及巨细胞病毒感染尤为严重。

1. 弓形体病(toxoplasmosis):病原体为兔弓形虫。常于术后4~6周发病。除发热、神经精神症状外无特征性临床表现。诊断依赖于兔弓形虫血清检查和组织活检。供者血清为阳性,而病人由术前阴性转为术后阳性;心内膜活检有兔弓形虫包囊、肌细胞坏死及纤维化,而无细胞浸润,具有诊断意义。

预防用药能有效地防止供者弓形虫传染给受者,减少病死率^[5~7]。若供者血清检查呈阳性。而病人为阴性时,可用乙胺嘧啶每日25mg加亚叶酸15mg,每日3次预防用药,共周。用药期间病人应复查血清,一旦发生变化则加用磺胺嘧啶。一般至临床症状改善和血清检查恢复正常后4~6周停药。

2. 巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染:供者CMV亦能通过心脏移植感染受者。一般病情重笃,术后2个月出现发热、关节痛等症状,常引起肺炎、肝炎、视网膜炎、不典型淋巴细胞增多症、白细胞、血小板减少或溶血性贫血。病人常死于双侧广泛浸润性肺炎或结肠炎穿孔。CMV亦能通过血制品感染,但临床表现相对较轻。诊断依赖于术前、后CMV血清检查和感染组织病原体检测。术后间质性肺炎多数为CMV感染。纤维支气管镜灌刷和活检对CMV肺炎的诊断极有帮助。灌洗液中CMV抗原>0.5%细胞数,常表示CMV感染。测定CMV抗原在淋巴液中数量是目前诊断CMV感染较先进技术。CMV所致视网膜炎,眼底镜检查见视网膜血管周围有黄一白视网膜损害,伴出血和局

作者单位:200040 上海医科大学华山医院抗生素研究所

部白色颗粒浸润。对于 CMV 血清检查阴性(过去未曾感染 CMV)病人,应避免选用 CMV 阳性供者的心脏。有报道应用更昔洛韦可有效地治愈心脏移植术后 CMV 感染^[8]。

另外,心脏移植术后常发生进行性移植器官动脉粥样硬化^[9]。此病理改变为后期病死主要原因。术后 3 年,30%~40%移植心脏出现冠状动脉粥样硬化;术后 5 年为 90%,CMV 感染可能与此有关。在 CMV 感染者中,术后出现动脉粥样硬化者明显高于无 CMV 感染者,但尚缺乏肯定依据。

三、中枢神经系统(CNS)感染

术后 CNS 感染的病原菌,常与肺部感染和播散性感染的病原菌相同。早期感染,以曲菌、念珠菌脑脓肿或由供者病原体致脑炎较多见。后期感染则以细胞免疫缺陷感染病原菌为主,如李斯特杆菌或隐球菌脑膜炎、兔弓形虫脑炎、星形奴卡菌或曲菌脑脓肿。临床有发热、头痛、嗜睡或癫痫等症状。脑 CT 及核磁共振为主要诊断手段。脓肿穿刺或脓肿引流液培养对诊断及治疗均十分必要。

四、移植后淋巴组织增生紊乱(posttransplantation lymphoproliferative disorder,PTLD)

PTLD 为应用免疫抑制剂所引起的并发症,一旦发病后果堪虞^[10~12]。心脏移植术后其发病率为 1.8%~6.5%,术后 3~6 个月发生率最高。病理特征为不正常 B 淋巴细胞增生,非典型 B 淋巴细胞常侵犯至淋巴结外组织,如胃肠道、肺、脾、肾、脑甚至冠状动脉。早期发生 PTLD 多为单器官受累,病程可自限,死亡率为 36%。后期发生则常累及多器官,死亡率高达 70%。PTLD 发生可能与 EB 病毒促使 B 淋巴细胞增生有关。在 PTLD 发生前,均有 EB 病毒感染的血清检查阳性和临床表现,包括发热、轻度淋巴肿大,快速进展的类单核细胞增多综合征;可伴广泛血管内凝血、肺浸润和肝功能衰竭。EB 病毒血清检查由阴性转为阳性,或 EB 病毒抗体滴度增加,可视为 PTLD 发生的线索。治疗为减少免疫抑制剂用量,应用阿昔洛韦防止 EB 病毒进一步感染和外科切除肿块,后期发生的 PTLD,一般对治疗反应较差。

预 防

一、术前准备

术前应对病人与供者作全面体格检查。包括:(1)胸部 X 线摄片;(2)病人与供者作兔弓形虫、巨细胞病毒、EB 病毒和乙肝病毒血清检查;(3)病人与供者结核菌素皮试;(4)病人口腔检查。

对各种潜在感染疾病应予治疗。鉴于供者乙肝病毒能通过移植心脏感染受者,可试用乙肝病毒免疫球蛋白和乙肝病毒疫苗;有条件者术前可常规接受成年免疫接种,包括肺炎球菌、流行性感冒病毒和水痘一带状疱疹病毒疫苗。肺梗塞灶易诱发术后肺部感染,在术前 8 周内出现肺梗塞者,一般不宜行心脏移植。

二、抗生素的应用

麻醉期间及术后 48 小时用头孢唑啉预防术后感染,亦可选用头孢孟多或头孢呋新作为预防用药。现主张短程预防用药。亦有持续预防用药至纵隔引流管和静脉导管拔管后。因术后卡氏肺孢子虫肺炎感染机会较多,现趋于术后 6 个月预防应用复方新诺明(TMP+SMZ),用法为每次 1 粒,每日 3 次。应用阿昔洛韦能减少术后巨细胞病毒、单纯疱疹病毒及 EB 病毒感染。应用阿昔洛韦术后单纯疱疹病毒感染率从 46%下降至 9%。现多常规住院期间口服阿昔洛韦作为预防,用药 200mg,每日 3 次。许多心脏移植中心,为防止术后口咽部、食管念珠菌感染,术后 6 个月常规口腔涂抹和吞服制霉菌菌,每 6 小时 50 万 U,亦有术后几周内应用氟康唑或酮康唑作为预防真菌感染用药。

三、抗生素与环孢素合用问题

自应用环孢素后,大大提高了器官移植的存活率。含环孢素组成的免疫抑制剂方案能减少播散性巨细胞病毒感染、曲菌感染、细菌性肺炎和肺孢子虫肺炎的发生。应用环孢素可减少类固醇激素用量,可能是减少感染的主要原因。但在同时应用环孢素与抗生素时,应注意它们之间代谢的相互干扰。利福平、SD 及复方新诺明能促进环孢素在肝中的代谢而降低其在血液、组织中的浓度,减弱了免疫抑制作用强度。有报道,同时应用环孢素和利福平时,前者用量应增加 3~5 倍,每日给药应增至 2~3 次^[13]。而红霉素、酮康唑、咪康唑却减弱环孢素在肝中代谢,同时应用时应减少后者用量的 80%^[14]。另外环孢素具有肾脏毒性,在与有肾毒性的抗生素如氨基糖甙类抗生素、去甲万古霉素、两性霉素 B 及复方新诺明等合用时,应特别注意肾脏功能。

参考文献

1 Petri WA Jr. Infections in heart transplant recipients. Clin Infect Dis, 1994, 18: 141.
2 Graham AR. Autopsy findings in cardiac transplant patients. A 10-year experience. Am J Clin Pathol, 1992, 97: 369.
3 Vaska PL. Common infections in heart transplant patients. Am J Crit Care, 1993, 2: 145.
4 Conrad SA, Chhabra A, Vay D. Long term follow up and complications after cardiac transplantation. J Lastate Med

Soc,1993,145:217.

5 Couvreur J,Tournier G,Sardet-Trismand A,et al. Heart or heart-lung tansplantantation and toxoplasmosis. Presse Med,1992,21:1569.

6 McCabe R,Chirurgi V. Issues in toxoplasmosis. Infect Dis Clin North Am,1993,7:587.

7 Wreghitt TG, Gray JJ, Pavel P, et al. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired toxoplasma gondii infection in heart and in heart-lung transplant patients. Transplant Int,1992,5:197.

8 Griffiths PD. Current management of cytomegalovirus disease. J Med Virol,1993,(Suppl 1):106.

9 Fyfe AI. Transplant atherosclerosis;the clinical syndrome, pathogenesis and possible model of spontaneous atherosclerosis. Can J Cardiol,1992,8:509.

10 Swerdlow SH. Post-transplant lymphoproliferative disorder; a morphologic, phenotypic and genotypic spectrum of

disease. Histopathol,1992,20:373.

11 Armitage JM,Kormos RL,Stuart RS,et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients;ten years of cyclosporine-based immunosuppression. J Heart Lung Transplant,1991,10:877.

12 Craig FE,Gulley ML,Banks PM,et al. Posttransplantation lymphoroliferative disorders. Am J Clin Pathol,1993,99:265.

13 Al-sulaiman MH. Successful use of rifampicin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immuno-suppressed with cyclosporine. Transplantation, 1990, 50: 597.

14 Sands M,Brown RB. Interactions of cyclosporine with antimicrobial agents. Rev Infect Dis,1989,11:691.

(1995-02-07 收稿 1996-03-21 修回)

漏斗胸并先心病外科治疗 2 例

林乌拉 谢维泉 韩 涛 林承元

例1 男,8岁。前胸两侧下半部肋软骨区对称性深陷,胸骨正常。胸骨左缘2~4肋间可闻及3/VI级全收缩期杂音伴震颤。经彩超、胸部X线片、心电图等检查,确诊为漏斗胸合并室间隔缺损(VSD)。手术取正中胸骨劈开切口,在常规体外循环和冷晶体停跳液心肌保护下完成干下型VSD的补片修补术。心脏复甦、循环稳定、鱼精蛋白中和肝素后拔除体外循环管道,充分止血,安放心包、纵隔引流管,用4根不锈钢丝对拢胸骨。小心显露两侧凹陷肋软骨,每根肋软骨均分3段在软骨膜下切断,使该部胸壁松动。在相应部位用预先准备好的克氏针从胸骨斜向外下穿过外侧正常肋骨,每侧2根,把凹陷的胸壁撑起,钢针不穿出皮肤。术后控制呼吸20小时,1个月拔除钢针,外观基本正常。随访半年,漏斗胸无复发,心功能已恢复正常。

例2 女,11岁。前胸部正中呈严重对称性下陷,胸骨左缘可闻及2/VI级收缩期柔和吹风样杂音,P₂亢进,固定分裂。经彩超等检查确诊漏斗胸合并房间隔缺损。手术取胸骨正中切口,达胸骨骨膜,向两侧分离胸

大肌等达凹陷区外侧,食指从剑突下伸入胸骨后推开纵隔胸膜,纵切各凹陷肋软骨膜,游离肋软骨,在外侧切断,在正常胸骨水平处用线锯横断胸骨,取出胸骨肋软骨架浸泡在抗生素和肝素溶液中。上段胸骨正中锯开,用小撑开器撑开,在体外循环下完成1.5cm×3.0cm房缺双重缝合修补术。把胸骨肋软骨架翻转180°,放回原处,相对应肋软骨与肋骨断端缝合固定,胸骨断端用不锈钢丝重叠固定,再用3根克氏针穿过相对应肋骨前端,从胸骨后支撑胸骨,钢针二头均穿出皮肤,充分止血,安放引流管,逐层缝合软组织及皮肤。术后恢复尚顺利,一个半月拔除钢针,胸廓已恢复正常,随访1年,无异常发现。

讨论 本组2例漏斗胸合并先心病者均进行一期纠治。1例先行心内直视手术再纠治两侧漏斗胸,1例漏斗胸妨碍心内手术进路,故采用胸骨翻转术,取下胸骨肋软骨架后,充分显露心脏,再行心内手术。故我们认为漏斗胸合并先心病,同时进行一期纠治术并无困难,且效果满意。

(1995-11-27 收稿)

作者单位:350001 福建省立医院心外科