

心脏移植(HTx)围术期后机会性感染的治疗

彭润生 王春生[△] 陈昊 赖颢

(复旦大学附属中山医院心外科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨心脏移植(heart transplantation, HTx)围术期后机会性感染的常见病原体及治疗。方法 对2000年5月至2012年12月间284例接受心脏移植的患者中发生围术期后机会性感染的16例临床资料进行回顾性分析。结果 心脏移植围术期后感染以术后2~6个月的肺部机会性感染多见。经抗病原体有效药物治疗、积极预防继发院内感染、合理调整免疫抑制治疗、加强呼吸支持等治疗,13例治愈,3例死亡。结论 心脏移植围术期后机会性感染死亡率高,早期诊断及合理有效治疗是提高治愈率的关键。

【关键词】 心脏移植(HTx); 围术期; 机会性感染

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2014.01.016

The therapy of opportunistic infection after perioperation in heart transplantation (HTx)

PENG Run-sheng, WANG Chun-sheng[△], CHEN-Hao, LAI-Hao

(Department of Cardiothoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the opportunistic infection onset, organism and treatment after perioperation in heart transplantation (HTx). **Methods** A retrospective analysis was carried out on the clinical data of 16 cases suffered from after opportunistic perioperation infection among 284 cases of HTx during May 2000 to Dec., 2012. **Results** The opportunistic infection generally occurred frequently in the lung after HTx 2 to 6 months, and the organisms included virus and fungal. Sixteen patients cured and 3 died after effective antiorganism treatment, prophylaxis against nosocomial infection, modified the immunosuppressive drugs strategy and enhanced the respiration support. **Conclusions** Mortality was high after HTx opportunistic infection. Early diagnosis, rational and effective treatment plays an important role in improving the cure rate.

【Key words】 heart transplantation (HTx); perioperation; opportunistic infection

* This work was supported by the Key Discipline Construction Project of Shanghai (B116).

目前,心脏移植(heart transplantation, HTx)已经成为治疗各种终末期心脏病的最有效手段,但术后感染是影响治疗效果的重要因素^[1],尤其是机

会性病原体感染。重症感染可以直接造成受体死亡,某些病原体如细胞巨化病毒(cytomegalovirus, CMV)感染还能引起移植心脏的急、慢性排斥反应,

甚至造成移植心脏失功,因此防治感染是提高生存率的关键因素。本文回顾性分析 284 例心脏移植,其中 16 例于围术期后发生机会性感染。

资 料 和 方 法

研究对象 2000 年 5 月至 2012 年 12 月,284 例在复旦大学附属中山医院心外科接受心脏移植的患者中有 16 例发生机会性感染,均发生在心脏移植术出院后,其中男性 12 例,女性 4 例,年龄 24~55 岁,平均 43.2 岁。基础疾病:13 例扩张型心肌病,1 例限制型心肌病,2 例缺血性心肌病,术前心功能 IV 级。1 例因头痛、发热于术后 8 个月就诊;2 例因腰背部疼痛于术后 2~6 个月就诊;13 例皆因发热、胸闷、干咳、呼吸困难等于术后 2~12 个月(9 例术后 6 个月内)就诊。

术后免疫抑制方案 所有患者心脏移植术后均采用环孢素 A(CsA)或 FK506+霉酚酸酯(MMF)+激素的免疫抑制方案。CsA 的用法:术后 1 天开始应用 CsA $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 及 FK506 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,然后根据血药浓度调整剂量。MMF 的用法:术后 1 天开始用 $1.5 \sim 2.0 \text{ g/d}$ 。激素的用法:术中主动脉阻断将开放时依据体重应用甲泼尼龙 $500 \sim 1000 \text{ mg}$,术后 8 h 开始每 8 h 应用甲泼尼龙 $120 \sim 180 \text{ mg}$,连续 3 次,再改用泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,逐渐减量至 10 mg/d 维持。

术后预防感染方案 术后采用抗细菌、病毒及真菌三联预防用药^[2-4]。术后 7~10 天,患者体温正常且临床未发现感染迹象时停用抗细菌及真菌药物。抗病毒药采用更昔洛韦^[2], 250 mg 静脉滴注,每日 2 次,连续 2 周,然后 250 mg 静脉滴注,每日 1 次,连续 2 周。

术后感染的诊断 16 例发生机会性感染的患者中,1 例脑脊液培养隐球菌阳性,2 例腰背部出现带状疱疹,诊断明确;另外 13 例均为肺部感染,共同点如下:(1)发热,体温 $>38^\circ\text{C}$;(2)间质性肺炎的表现,出现不同程度的呼吸困难及低氧血症;(3)胸部 X 片表现肺部广泛点片状低密度絮状影或毛玻璃样改变。确诊依赖于血、痰培养及血清学检查发现特异性病原体,细菌感染的依据是根据血培养阳性;CMV 感染的确诊应用 RT-PCR 技术、HCMV-DNA 分析^[2]及血清学检查 CMV-IgM(+);白色念珠菌感染采用深部痰培养(+),阳性为痰涂片观察

到大量真菌孢子出芽现象,曲霉菌感染的依据是血清学检查半乳苷乳聚糖抗原(GM)(+)^[5]。

治疗方法 (1)针对病原体的治疗:CMV 感染选用更昔洛韦,起初 250 mg 静脉滴注,每日 2 次,2~3 周后,患者热退、呼吸道症状明显改善,改为 250 mg 静脉滴注,每日 1 次,持续 1 周;真菌感染选用氟康唑或伊曲康唑,持续用药至热退后 1 周。(2)防治混合感染,加用抗细菌药物。(3)呼吸支持:患者出现呼吸困难、低氧血症、甚至 ARDS 时,要给予积极的呼吸支持,改善其通气及换气功能,提高血氧分压,尽量给予无创呼吸支持。(4)调整免疫状态:对于感染较重者,果断减少免疫抑制剂用量甚至停用,同时给予胸腺肽增强免疫力。(5)加强营养支持,纠正低蛋白血症,调节水、电解质、酸碱平衡。

结 果

本组 284 例心脏移植患者中,围术期后 16 例发生机会性感染,感染率 5.63% 。好发时间为术后 2~6 个月内,以肺部感染多见。病原学分析:病毒感染 11 例,占 3.87% (CMV9 例, 3.17%),真菌感染 5 例,占 1.76% (曲霉菌和白色念球菌各 2 例),5 例细菌感染继发于病毒或真菌感染。其中 13 例治愈,3 例死亡,死亡率 18.75% 。3 例死亡病例均为混合感染,2 例 CMV+嗜麦芽芽食单胞菌,死亡率占 CMV 感染的 22.22% ,1 例曲霉菌+凝固霉(-)葡萄球菌+嗜麦芽芽食单胞菌,死亡率占侵袭性曲霉菌感染的 50.0% 。3 例皆死于 ARDS,占 13 例肺部感染的 23.01% 。16 例病例中有 15 例发病时环孢素谷浓度大于 150 ng/mL ,其中 6 例大于 300 ng/mL ,最高达 507 ng/mL (表 1)。

讨 论

心脏移植术后抗排斥反应药物抑制机体细胞免疫功能,这就大大增加了机会性病原体感染的机会^[6]。心脏移植术后,尤其是 1 年内,感染是患者死亡的重要因素,约占死亡率的 20% ^[4]。术后 1 个月内的感染主要是院内感染,细菌多见,其次是真菌;1 个月以后以社区获得性感染为主,大多是病毒和真菌;2~6 个月为发病高峰,然后逐渐下降;1 年后感染发病率与正常人群相似。心脏移植术后早期,为防止移植物排斥,免疫抑制剂剂量往往偏大,可能使机体

表 1 16 例心脏移植围术期后机会性感染的治疗与结果

Tab 1 Therapy and outcome of 16 cases of HTx opportunistic infection after perioperation

Pathogens	Cases	Diagnosis	Minimum concentration of cyclosporine (ng/mL)	Treatment	Outcomes
CMV	6	CMV-IgM (+)	1 case:142, 5 cases:192—427	Ganciclovir a week after unfever	Cure
CMV+ Stenotrophomonas maltophilia	3	CMV-IgM (+) + Blood culture bacteria (+)	258—438	Ganciclovir a week after unfever sensitive antibiotics respiratory support	1 case cure, 2 cases death
Varicella-zoster virus	2		187,276	Ganciclovir 2 d after skin scab	Cure
Cryptococcus neoformans	1	Cerebrospinal fluid culture cryptococcus neoformans (+)	408	Itraconazole a week after unfever	Cure
Candida albicans	2	Sputum culture candida albicans (+)	218,272	Fluconazole a week after unfever	Cure
Aspergillus+ stenotrophomonas maltophilia	1	GM (+)	439	Itraconazole sensitive antibiotics a week after unfever respiratory support	Cure
Aspergillus+coagulase (-) staphylococcus+ stenotrophomonas maltophilia	1	GM (+)+Blood culture bacteria (+)	507	Itraconazole sensitive antibiotics respiratory support	Death

免疫功能被过度抑制。本组 6 例出现发热时环孢素谷浓度在 300 ng/mL 以上,最高者达 507 ng/mL。术后 2~6 个月,T 细胞免疫功能受抑最为严重,易发生机会性病原体感染,尤其是 CMV 和侵袭性曲霉菌感染^[7]。文献报道心脏移植术后 CMV 感染发病率为 4.40%~25.0%^[8],侵袭性曲霉菌感染发病率约为 8.60%,本组两者发病率分别为 2.75%和 1.10%,均低于报道,这可能与采用针对性的预防治疗有关^[9-10]。另外,本组未统计术后 1 个月内所发生的感染。

在心脏移植术后 1 年内,尤其是 2~6 个月,一旦患者出现咳嗽及原因不明的发热,就应注意是否病毒或真菌感染。此类感染死亡率高,CMV 感染死亡率约为 13.0%,而侵袭性曲霉菌感染可达 20.0%~66.7%^[11],本组结果与之相近。病毒或真菌引起的肺部感染的早期症状以发热为主,可伴有咳嗽,而肺部体检及胸片出现阳性结果一般要 1 周左右,明确病原体的血、痰培养及血清学检查也需要一定时间。若等到明确病原体或肺部出现阴影时,才开始针对性治疗,将延误治疗时机,造成严重后果。特别是 CMV 感染,目前的抗病毒药物如更昔络韦并不能杀灭 CMV,只能抑制其复制,当肺部有阴影时,CMV 已大量复制,此时药物难以起效,并

且易继发混合感染^[12],使治疗更加复杂。本组 1 例患者发热 1 周后就诊,入院时为混合感染(CMV+嗜麦芽芽食单胞菌),虽积极治疗,但难以控制感染,最终死亡。因此临床针对病原体的治疗要及时,在血、痰培养、各项血清学检查及影像学检查以明确病原体及感染部位的同时,及时给予抗病毒、抗真菌及抗细菌治疗,如怀疑原虫感染,应同时给予抗原虫治疗。明确病原体后,应加强针对性治疗。病毒、真菌感染容易诱发混合感染,抗细菌治疗也必不可少。发生混合感染时,应根据药敏实验选用敏感抗生素。此外,疗程要足够长。患者热退、呼吸道症状明显改善时,肺部阴影仍未完全消退,完全吸收仍需 5~7 天,所以针对病原体的治疗在患者热退后仍需持续 1 周,总疗程约 3 周。

心脏移植术后,由于大量免疫抑制剂的应用,致使机体的免疫功能严重受损,尤其是细胞免疫,加之此时患者体质虚弱,自身抵抗力低下,易导致感染。患者免疫功能的重建、自身抵抗力的增强是机体清除病原体的关键。对于比较严重的感染,适当减少免疫抑制剂甚至完全停用,可促进患者免疫功能的恢复,增强机体对病原体的杀灭能力,有效控制感染,但同时也增加了对移植心脏产生排斥的机率。之所以发生感染,是因为机体免疫功能严重受抑,此

时即使减少免疫抑制剂甚至完全停用,机体免疫功能亦无能力排斥移植物。但在机体免疫功能逐渐恢复的过程中,排斥的风险将大大增加。心脏移植不同于肾脏移植,排斥反应所致移植物丢失同样会造成患者死亡。应加强治疗过程中的检测,一旦发现排斥迹象或感染基本控制,如体温下降、肺部阴影开始吸收,要及时恢复免疫抑制治疗,平衡抗感染和排斥之间的矛盾。胸腺肽作为一种免疫增强药,不仅能提高机体免疫功能,而且与丙氧鸟苷、氟康唑等化学药物可产生协同作用,增强这些药物抑制或杀灭病原微生物的作用,有助于控制感染。同样,在使用胸腺肽时要预防其可能诱发急性排斥反应。

机会性病原微生物所致的间质性肺炎病情重、发展快、易发生 ARDS,患者均有不同程度的呼吸困难及低氧血症。在平静吸氧难以纠正低氧血症时,应尽早给予呼吸机辅助通气,提高氧分压,防止其他脏器的缺氧性损害。尽量采用无创性的辅助通气,强调呼吸末正压通气,防止肺泡瘪陷,增加有效通气量,防止通气血流比值失调。有创性辅助通气可能增加院内感染的机率,使病情更加复杂,更加难以控制感染,增加死亡率,所以应尽量避免。本组有 5 例气管插管,除 1 例插管前已是混合感染,另 4 例继发细菌感染而变成混合感染,5 例中有 3 例死亡。

心脏移植术后发生的病毒及真菌感染好发于术后 2~6 个月,多数为肺部感染。这一时期,应加强呼吸道管理及随访,以预防为主。一旦发生感染,早期诊断,早期治疗^[13]。及时应用针对病原体有效药物,合理调整免疫抑制治疗方案及必要的呼吸支持是提高治愈率、降低死亡率的有效手段。

参 考 文 献

- [1] Echaniz A, Pita S, Otero A, *et al.* Incidence risk factors and influence on survival of infectious complication in liver transplantation[J]. *Enferm Infect Microbid Clin*, 2003, 21(5):224.
- [2] Gerna G, Lilleria D, Chiesab A, *et al.* Virologic and immunologic monitoring of cytomegalovirus to guide preemptive therapy in solid-organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11):2463-2471.
- [3] Hayes D Jr, Ball AM, Mansour HM, *et al.* Fungal infection in heart-lung transplant recipients receiving single-agent prophylaxis with itraconazole[J]. *Exp Clin Transplant*, 2011, 9(6):399-404.
- [4] Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, *et al.* Drug therapy in the heart transplant recipient; Part III: common medical problems[J]. *Circulation*, 2005, 111(1):113-117.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南[J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30(7):440-441.
- [6] van Aalderen MC, Heutink KM, Huisman C, *et al.* BK virus infection in transplant recipients; Clinical manifestations, treatment options and the immune response[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(4):172-183.
- [7] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20:156-174.
- [8] Choo SJ, Kim JJ, Kim SP, *et al.* Heart transplantation. A retrospective analysis of the long-term results[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(6):1173-1180.
- [9] Doesch AO, Repp J, Hofmann N, *et al.* Effects of oral valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in heart transplant patients[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2012, 6:289-295.
- [10] Mendez-Eirin E, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R, *et al.* Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade; effect of preemptive therapy[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9):2660-2662.
- [11] Singh N, Limaye AP, Forrest G, *et al.* Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current [J]. *Med Mycol*, 2006, 44(5):445-449.
- [12] Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipientsof solid-organ transplants[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(4):596-603.
- [13] Miossec C, Morio F, Lepoivre T, *et al.* Fatal invasive infection with fungemia due to microascus cirrosusafter heart and lung transplantation in a patient with cystic fibrosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(7):2743-2747.

(收稿日期:2013-02-05;编辑:段佳)